VÝSLEDKY LÉČBY NEUROGENNÍCH DYSFUNKCÍ DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH APLIKACÍ BOTULINUMTOXINU DO DETRUZORU

J. Krhut[1], J. Kopecký[1], P. Hradílek[2], O. Zapletalová[2], J. Tvrdík[3]
[1]Urologické oddělení FN, Ostrava-Poruba
[2]Neurologická klinika FN, Ostrava-Poruba
[3]Katedra informatiky Ostravská univerzita, Ostrava

Souhrn
Úvod: Neurogenní dysfunkce dolních cest močových (DCM) výrazně snižují kvalitu života nemocných a v některých případech mohou způsobit i významné ohrožení funkce horních cest močových. Standardní léčbou první volby u těchto pacientů je podávání anticholinergik v kombinaci s intermitentní katetrizací, u některých pacientů však tato léčba selhává.
Zatímco těmto pacientům byla v minulosti nabízena zejména radikální chirurgická terapie, v současné době je možno využít i léčbu botulinumtoxinem (btx).
Cílem práce je zhodnotit efektivitu a bezpečnost této léčebné metody ve vlastním souboru.
Materiál a metody: Soubor zahrnuje celkem 42 pacientů s neurogenními dysfunkcemi DCM léčených aplikací btx v období 5/2001–6/2006. V souboru bylo celkem 29 mužů a 13 žen, průměrný věk souboru je 31,3 (8–59) let. Z hlediska etiologie neurogenní dysfunkce DCM zahrnuje soubor pacienty s traumatickou míšní lézí (TML), pacienty s roztroušenou sklerózou (RS) a pacienty s vrozenými dysrafismy (MMC). Ve všech případech selhala konzervativní terapie první volby.
Ve všech případech byl k aplikaci použit preparát Dysport® v dávce 1 000 UI na 1 aplikaci u dospělých. Btx byl podán během krátkého endoskopického výkonu flexibilní jehlou do 40 míst detruzoru. Hodnocena byla subjektivní spokojenost, urodynamické parametry a délka trvání účinku.
Výsledky: Ve skupině pacientů s TLM bylo subjektivní spokojenosti s výsledkem léčby dosaženo u 22 (75,9 %) pacientů. U 17 (58,6 %) pacientů jsme dosáhli plné kontinence, u 8 (27,6 %) bylo dosaženo denní kontinence. Došlo k nárůstu cystometrické kapacity z 194,8 na 317 ml a snížení detruzorového tlaku z 76,2 na 33,8 cm H_2O. Délka trvání účinku léčby byla 6,6 (3–9) měsíců.
V dílčím souboru pacientů s RS bylo subjektivní spokojenosti s výsledkem léčby dosaženo u všech 9 (100 %). Rovněž u všech 9 (100%) pacientek se podařilo dosáhnout plné kontinence.
Došlo k nárůstu cystometrické kapacity z 178,2 na 462,2 ml a snížení detruzorového tlaku z 52,2 na 10,4 cm H_2O. Délka trvání účinku léčby byla 12,3 (8–15) měsíců.
V podskupině pacientů s MMC bylo dosaženo subjektivní spokojenosti s výsledkem léčby u 3 (75 %) pacientů. U 2 (50 %) pacientů jsme dosáhli plné kontinence, u 1 (25 %) pacientky bylo dosaženo denní kontinence.
Došlo k nárůstu cystometrické kapacity z 221,7 na 318,5 ml a snížení detruzorového tlaku z 58,5 na 23,3 cm H_2O. Délka trvání účinku v souboru byla 8,25 (7–9) měsíců.
Závěr: Aplikace btx do detruzoru je účinná a bezpečná metoda léčby refrakterních případů neurogenní hyperaktivity detruzoru. K definitivní standardizaci léčby btx je zapotřebí provedení dalších studií, zaměřených zejména na výzkum vztahu mezi dávkou, ředěním a klinickým účinkem.
Klíčová slova: botulinumtoxin, hyperaktivita detruzoru, kontinence, cystometrická kapacita, detruzorový tlak.

RESULTS OF THERAPY OF NEUROGENIC LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION WITH DETRUSOR INJECTIONS OF BOTULINUM TOXIN

Abstract
Introduction: Neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) significantly decreases the quality of life of patients and, in some cases, may markedly impair the function of the upper urinary tract. The standard first-choice treatment in these patients is administration of anticholinergic drugs, however, in some patients, this treatment fails to work.
While in the past these patients were mostly offered radical surgical treatment, recently therapy with botulinum toxin (BTX) has become available.
Our objective was to assess efficacy and safety of this therapeutic procedure in our own cohort of patients.
Material and methods: Our cohort included a total of 42 patients with NLUTD treated with BTX injections between May 2001 and June 2006. There were 29 men and 13 women with a median age of 31.3 (8–59) years. Regarding the aetiology of NLUTD, the cohort consisted of patients with traumatic spinal cord lesion (SCL), patients with multiple sclerosis (MS), and patients with congenital dysraphisms (MMC). In all the cases, first-choice conservative therapy failed to work.
The preparation used in all the cases was Dysport® at a dose of 1000 UI per 1 application in adults. BTX was injected using a flexible needle into 40 sites in the detrusor during a brief endoscopic procedure. Subjective satisfaction, urodynamic parameters, and duration of effect were assessed.

Results: In the group of patients with traumatic SCL, subjective satisfaction with the treatment result was achieved in 22 (75.9%) patients. In 17 (58.6%) patients, complete continence was achieved, eight (27.6%) achieved day continence. There was an increase in cystometric capacity from 194.8 to 317 ml and a decrease in detrusor pressure from 76.2 to 33.8 cm H2O. The duration of treatment effect was 6.6 (3–9) months.
In the subgroup of patients with MS, subjective satisfaction with the treatment result was achieved in all nine (100%) subjects. All the nine (100%) female patients also achieved complete continence.
There was an increase in cystometric capacity from 178.2 to 462.2 ml and a decrease in detrusor pressure from 52.2 to 10.4 cm H_2O. The duration of treatment effect was 12.3 (8–15) months.
In the subgroup of patients with MMC, subjective satisfaction with the treatment result was achieved in three (75%) patients. Two (50%) patients achieved complete continence, one female patient (25%) achieved day continence.
There was an increase in cystometric capacity from 221.7 to 318.5 ml and a decrease in detrusor pressure from 58.5 to 23.3 cm H_2O. The duration of treatment effect was 8.25 (7–9) months.
Conclusion: Application of BTX into detrusor is an effective and safe treatment method in refractory cases of neurogenic detrusor hyperactivity. However, further studies focused primarily on the relationships between dose, dilution, and clinical effect need to be conducted in order to standardize therapy.
Key words: botulinum toxin, detrusor hyperactivity, continence, cystometric capacity, detrusor pressure.

Česká urologie 2007; 11(3): xx

Úvod

Optimální činnost močového traktu je možná jen při intaktní morfologii a funkci řídících (CNS a periferní nervstvo) a efektorových (dolní močové cesty) struktur. Porucha neurálního řízení na kterékoliv úrovni se tedy projeví i na funkci dolních cest močových. V posledních 3 desetiletích jsme byli svědky vzniku klasifikace neurogenních poruch mikce, která umožnila smysluplnou indikaci terapie, byly formulovány základní postupy konzervativní léčby neurogenního měchýře (1).

Dysfunkce dolních cest močových (DCM) v důsledku poruchy neurogenní kontroly výrazně snižují kvalitu života nemocných. V případech, kdy dochází k přeměně močového měchýře z původně nízkotlakého rezervoáru na rezervovár vysokotlaký, jsou ohroženy rovněž funkce horních cest močových (2).

Základní snahou léčby je tedy dosažení co možná nejlepší kontinence pacientů a ochrana funkce ledvin. Léčbou volby u pacientů s vysokotlakým neurogenním měchýřem je podávání anticholinergik v kombinaci s evakuací močového měchýře intermitentní katetrizací.

I přes nesporné úspěchy této terapie u podstatné části pacientů se stále setkáváme s případy, jež jsou na konzervativní postup refrakterní. Zatímco těmto pacientům byla v minulosti nabízena zejména radikální chirurgická terapie, v současné době se hledají i jiné, méně invazivní alternativy. Jednou z nich je i léčba botulinumtoxinem.

Botulinumtoxin (btx) je neurotoxin produkovaný anaerobními mikroorganizmy rodu *Clostridium*. Všechny sérotypy botulinumtoxinu působí na úrovni periferního nervového systému, kde způsobují inhibici uvolňování acetylcholinu z presynaptického nervového zakončení (3). Následkem je blokáda neuromuskulárního přenosu s následnou akontraktilitou svalové buňky. Denerevace je však reverzibilní. Dochází jednak k postupné metabolizaci toxinu, jednak k procesu neurogeneze, tedy k formování nových nervových zakončení a neuromuskulárních spojení („nerve sprouting“). Celý proces reinervace trvá v závislosti na dávce týdny až měsíce.

Absence cytotoxicity a dlouhotrvající efekt se staly podkladem klinického využití btx. Jako první použil btx v klinické praxi Alan Scott v léčbě strabizmu (4). Od té doby bylo popsáno více než 250 indikací klinického použití btx a tento počet neustále roste (5).

Největšího rozšíření doznalo použití botulinumtoxinu v léčbě svalové spasticity, fokálních dystonií, blepharospazmů, tenzní cephaley, migrény, hyperhidrózy, achalázie, análních fisur, vaginizmu, v estetické medicíně a dalších.

Zatímco v zahraničí je aplikace btx do detruzoru již léčbou akceptovanou, u nás jsou zkušenosti s ní jen velmi omezené. Cílem práce je zhodnotit efektivitu a bezpečnost této metody ve vlastním souboru pacientů.

Materiál a metody

Soubor zahrnuje celkem 42 pacientů s neurogenními dysfunkcemi DCM léčených aplikací btx v období 5/2001––6/2006. V souboru bylo celkem 29 mužů a 13 žen, průměrný věk souboru je 31,3 (8–59) let. Z hlediska etiologie neurogenní dysfunkce DCM zahrnuje soubor pacienty s traumatickou míšní lézí (TLM), pacienty s roztroušenou sklerózou (RS) a pacienty s vrozenými dysrafizmy (MMC).

- Ve skupině 29 pacientů s TLM bylo celkem 27 mužů a 2 ženy, průměrný věk souboru je 34,4 (19–59) let. Příčinou traumatu byla v 16 (55,2 %) případech autonehoda, v 6 (20,7 %) případech pád z výšky, v 2 (6,9 %) případech skok do vody, v 5 (17,2 %) případech byla příčina jiná.

V 24 (82,7 %) případech se jednalo o úplnou míšní lézi, v 5 (17,3 %) případech byla léze inkompletní. U 12 (41,4 %) pacientů se jednalo o poranění cervikální míchy, u 5 (17,2 %) pacientů se jednalo o poranění míšních segmentů Th1 – Th6, u 8 (27,6%) pacientů se jednalo o poranění míšních segmentů Th7–Th12 a u 4 (13,8 %) pacientů bylo poranění ve výši lumbálních míšních segmentů.

Průměrná doba od vzniku poranění byla 6,7 (4–26) let.

- Do dílčího souboru pacientů s RS bylo zahrnuto celkem 9 pacientů, ve všech případech šlo o ženy, průměrný věk souboru je 39,4 (28–50) let. Průměrná doba od vzniku neurologických příznaků nemoci v souboru byla 10,6 (7–19) let, průměrná doba od stanovení diagnózy RS byla 9,2 (7–17) let, průměrná doba od vzniku symptomů dysfunkcí DCM byla 8,7 (6–14) let.

7 pacientek našeho souboru trpělo relabující-remitentní formou onemocnění, 2 pacientky trpěly chronicky progredující formou nemoci.

Průměrná hodnota EDSS skóre (Expanded Disability Status Scale) v souboru byla 5,4 (3,5–7,0) (6).

- Soubor pacientů s MMC zahrnuje celkem 4 pacienty, 2 ženy a 2 muže, průměrný věk dílčího souboru je 20,2 (8–40) let. U 3 pacientů se jednalo o sakrální meningomyelokélu, u 1 pacienta o lumbosakrální meningomyelokélu.

Základní indikací pro podání btx u pacientů s neurogenními dysfunkcemi dolních močových cest je vysoké riziko poškození funkce horních močových cest v důsledku vysokého intravezikálního tlaku a neurogenní inkontinence moči. Ve všech případech selhala konzervativní terapie první volby – snaha o útlum detruzoru vysokými dávkami anticholinergik v kombinaci s intermitentní katetrizací.

Ve všech případech byl k aplikaci použit preparát Dysport® v dávce 1 000 UI na 1 aplikaci u dospělých. Celkové množství btx bylo ředěno do 40 ml fyziologického roztoku. Btx byl aplikován difuzně do 40 míst detruzoru pod kontrolou zraku flexibilní endoskopickou jehlou.

Výkon byl proveden v celkové anestézii, nebo v kombinaci analgosedace s aplikací anestetika do močového měchýře.

Aby bylo možné srovnání výsledků, je v souboru hodnocen vždy výsledek první aplikace btx, a to bez ohledu na to, kolik aplikací bylo u daného pacienta provedeno. Hodnoceny byly parametry před aplikací btx a 3 měsíce po aplikaci. Hodnotili jsme subjektivní spokojenost pacientů s výsledkem léčby, míru dosažené kontinence a výsledky urodynamického vyšetření. Za subjektivní spokojenost jsme považovali stav, kdy byl pacient se svým stavem natolik spokojen, že by volil další aplikace btx po odeznění účinku jako dlouhodobé řešení.

Všichni pacienti používali před aplikací i po aplikaci btx k vyprázdnění močového měchýře intermitentní katetrizaci prováděnou buď samotným pacientem, nebo druhou osobou. Za úplnou kontinenci jsme považovali stav, kdy pacient nemusí používat inkontinenční pomůcky vůbec, nebo je používá „pro jistotu“. Jako denní kontinenci jsme hodnotili stav, kdy pacient používá inkontinenční pomůcky pouze na noc.

Při urodynamickém vyšetření jsme hodnotili maximální cystometrickou kapacitu (CC) a maximální detruzorový tlak (p_{det}).

Urodynamické vyšetření bylo provedeno na urodynamickém přístroji Proxima (Medetron, CZ) pomocí dvoucestných vezikálních katétrů Ch 6 (BBraun, D) a rektálních katétrů Ch 10 (Porges, F). Vyšetření bylo prováděno vleže, plnící rychlost 50 ml/min. Během plnění byly provedeny provokační manévry (kašel) vždy při náplni 50, 100, případně 200, 300 a 400 ml.

Výsledky byly hodnoceny pomocí párového t-testu.

Výsledky

Ve skupině pacientů s TLM bylo subjektivní spokojenosti s výsledkem léčby dosaženo u 22 (75,9 %) pacientů. U 17 (58,6 %) pacientů jsme dosáhli plné kontinence, u 8 (27,6 %) bylo dosaženo denní kontinence, u 4 (13,8 %) pacientů epizody denní i noční inkontinence přetrvávaly i po aplikaci btx byť ve snížené míře. Výsledky urodyna-

Tabulka 1. Hodnocení výsledků léčby ve skupině pacientů s TLM pomocí párového t-testu

	Před léčbou		Po léčbě		Párový t-test	
		SD		SD	t	p
CC (ml)	194,8	70,4	317,0	78,8	-10,79	< 0,05
Pdet (cmH_2O)	76,2	38,1	33,8	21,0	8,52	< 0,05

Tabulka 2. Hodnocení výsledků léčby ve skupině pacientů s RS pomocí párového t-testu

	Před léčbou		Po léčbě		Párový t-test	
		SD		SD	t	p
CC (ml)	178,2	67,4	462,2	122,3	-5,32	<0,05
Pdet (cmH_2O)	52,2	11,1	10,4	7,0	10,99	<0,05

Tabulka 3. Hodnocení výsledků léčby ve skupině pacientů s RS pomocí párového t-testu

	Před léčbou		Po léčbě		Párový t-test	
		SD		SD	T	p
CC (ml)	221,7	73,7	318,5	56,9	-3,16	< 0,05
Pdet (cmH_2O)	58,5	17,7	23,3	17,7	1,82	< 0,05

mických vyšetření shrnuje tabulka 1. Jak nárůst cystometrické kapacity, tak pokles maximálního detruzorového tlaku je vysoce statisticky významný. Délka trvání účinku léčby byla 6,6 (3–9) měsíců. Během léčby jsme zaznamenali u jednoho pacienta systémové nežádoucí účinky – úbytek svalové síly v trvání 3 měsíců. Po této době se svalová síla plně restituovala, stav nevyžadoval další terapii.

V dílčím souboru pacientů s RS bylo subjektivní spokojenosti s výsledkem léčby dosaženo u všech 9 (100 %). Rovněž u všech 9 (100 %) pacientek se podařilo dosáhnout plné kontinence. Výsledky urodynamických vyšetření shrnuje tabulka 2. Jak nárůst cystometrické kapacity, tak pokles maximálního detruzorového tlaku je vysoce statisticky významný. Délka trvání účinku léčby byla 12,3 (8–15) měsíců. Nežádoucí účinky jsme nepozorovali.

V podskupině pacientů s MMC bylo dosaženo subjektivní spokojenosti s výsledkem léčby u 3 (75 %) pacientů. U 2 (50 %) pacientů jsme dosáhli plné kontinence, u 1 (25 %) pacientky bylo dosaženo denní kontinence, u 1 (25 %) pacienta epizody denní i noční inkontinence přetrvávaly i po aplikaci btx, byť ve snížené míře. Výsledky urodynamických vyšetření shrnuje tabulka 3. Jak nárůst cystometrické kapacity, tak pokles detruzorového tlaku je vysoce statisticky významný. Délka trvání účinku v souboru byla 8,25 (7–9) měsíců. Nežádoucí účinky jsme nepozorovali.

Diskuze

Při srovnání výsledků léčby v jednotlivých dílčích souborech vyplývá, že nejlepšího subjektivního hodnocení výsledků léčby je dosahováno ve skupině pacientů s RS. V tomto dílčím souboru byl rovněž zaznamenán největší nárůst cystometrické kapacity a nejvýraznější pokles maximálního detruzorového tlaku při urodynamickém vyšetření před a po léčbě. Rovněž délka trvání efektu je u těchto pacientů nejdelší ze všech tří sledovaných skupin, a to až o polovinu. Naše výsledky naznačují, že právě pacienti s RS jsou velmi dobře respondující skupinou, kde přináší léčba aplikací btx velmi významný efekt.

Srovnání výsledků pacientů s MMC s oběma výše uvedenými skupinami má jen velmi omezenou validitu vzhledem k malému počtu pacientů.

Vlastní výsledky ve skupině pacientů s neurogenní hyperaktivitou detruzoru v důsledku TLM jsou plně srovnatelné s literárními údaji. Subjektivní spokojenost pacientů, objektivní zlepšení urodynamických parametrů i délka trvání účinku ve vlastním souboru korespondují s výsledky Reitze, Schurchové, Grosse a dalších (7, 8, 9).

Výhrady lze na základě vlastních zkušeností mít k závěrům práce Klaphajoneho, který doporučuje opakovat podání btx již po 16 týdnech (10). V našem souboru je doba trvání efektu léčby btx podstatně delší.

Podobně jako ve skupině pacientů s TLM korespondují se světovou literaturou i výsledky ve vlastním souboru pacientů s vrozenými dysrafizmy léčenými btx (11, 12).

Naopak srovnání vlastních výsledků v souboru pacientů s RS se zahraničními prameny je podstatně obtížnější, neboť zkušenosti s podáním btx u pacientů s RS jsou poměrně omezené. Aplikace btx do stěny měchýře byla zatím popsána jen v několika málo pracech (13). Tento postup spočívající v úplném útlumu detruzoru btx sice vylučuje možnost spontánní mikce, na straně druhé je účinek léčby podstatně delší. Jednou z možných námitek je expozice nemocných s kompromitovaným imunitním systémem infekčním rizikům plynoucím z prováděné intermitentní katetrizace. V našem souboru jsme nezaznamenali případ, kdy by došlo k zhoršení stavu choroby v souvislosti s aplikací btx, nebo následnou intermitentní katetrizací.

Je nutno mít na paměti, že aplikace btx stále patří mezi tzv. „off-label“ metody. Jednou z největších nevýhod je praktická nemožnost exaktního stanovení nejmenší možné dávky, kterou by bylo možno dosáhnout plného klinického účinku. Podobná je ale i situace u dalších biologických látek, jejichž užívání je v medicíně běžné již po dlouho řadu let (např. antibiotika). V současné době neexistují klinické placebem kontrolované studie, na jejichž podkladě by bylo možno stanovit optimální dávku. Stanovení dávky je proto nutno ještě stále označit za věc empirie. Při stanovení dávky v našem souboru jsme vycházeli z dostupných literárních údajů. První klinické studie hodnotící efektivitu a bezpečnost klinického podání btx byly v urologii prováděny s preparátem Botox®. Ten však zpočátku v naší republice nebyl k dispozici, proto jsme dávkování Botoxu® přepočítali na dávkový ekvivalent Dysportu® podle všeobecně akceptovaného koeficientu (1:3–4 UI). U dospělých pacientů jsme proto podávali 1 000 UI Dysportu na 1 aplikaci.

Zatímco klinické zkušenosti z podávání btx dospělým pacientů jsou již poměrně rozsáhlé, zkušenosti s aplikací

u dětí jsou relativně velmi omezené, a to nejen vzhledem k frekvenci indikací použití btx u dětských pacientů, ale zejména vzhledem k nejistotě při stanovení podávané dávky. Naprosto analogická je situace s ředěním btx. Na tomto místě lze tedy jen zdůraznit potřebu velkých kontrolovaných randomizovaných studií, které by aplikaci btx do močového měchýře dále přiblížily k pozici standardní léčebné metody.

Závěr

Aplikace btx do detruzoru je účinná a bezpečná metoda léčby refrakterních případů neurogenní hyperaktivity detruzoru. K definitivní standardizaci léčby btx je zapotřebí provedení dalších studií zaměřených zejména na výzkum vztahu mezi dávkou, ředěním a klinickým účinkem.

Zasláno redakci	13. 8. 2007
Akceptováno	3. 10. 2007

MUDr. Jan Krhut
Urologické oddělení FNsP
Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: jan.krhut@fnspo.cz

Literatura

1. Madersbacher H. Blasenentleerung ohne Hilfinstrumente. In Stöhrer M, Palmtag H, Madersbacher H. Blasenlähmung. Stuttgart: Thieme, 1984.
2. Hanuš T. Dysfunkce dolních močových cest. In Dvořáček J (Ed): Urologie. Praha: ISV, 1998, s. 1305–1333.
3. Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. Q Rev Biophys 1995; 28: 423.
4. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 79: 734.
5. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications. J Neurol 2001; 248 (Suppl 1): 39).
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444.
7. Reitz A, von Tobel J, Stöhrer M et al. European experience of 184 cases treated with botulinum –a toxin injections into detrusor muscle for neurogenic incontinence. Neurourol Urodyn 2002; 21: 427.
8. Schurch B, de Seze M, Denys P et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol 2005; 174(1): 196.
9. Grosse J,Kramer G, Schurch B et al. Repeat injections of botulinum-A toxin in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction do not cause increased drug tolerance. Neurourol Urodyn 2002; 21/4: 386.
10. Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 2114.
11. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schubert J et al. Efficacy of botulinum-A-toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele. Urology 2002; 59: 325.
12. Riccabona M, Koen M, Schindler M et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol 2004; 171: 845.
13. Dykstra DD, Pryor J, Goldish G. Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis: a case report. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84: 1399.