

**KULIGA, Klaudia, DOBKO, Katarzyna, FRĄCZ, Gabriela, GLAC, Agata, MUSZ, Kinga, SEJNOWSKA, Natalia, SOCHA, Agnieszka, SUROWIEC, Agata, ŚNIEŻEK, Kinga & ZAJĄC, Anna. Botulinum toxin type A in treatment of chronic migraine, spasticity and bruxism. Journal of Education, Health and Sport. 2023;34(1):61-74. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.34.01.005> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43695> <https://zenodo.org/record/7979701>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 27.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 28.05.2023. Published: 28.05.2023.

## **Botulinum toxin type A in treatment of chronic migraine, spasticity and bruxism**

## **Toksyna botulinowa typu A w leczeniu przewlekłej migreny, spastyczności i bruksizmu**

### **Klaudia Kuliga**

Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o.

ul. Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łącut

0009-0002-7617-5301

<https://orcid.org/0009-0002-7617-5301>

[klaudiakuligaa@gmail.com](mailto:klaudiakuligaa@gmail.com)

### **Katarzyna Dobko**

Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o.

ul. Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łącut

0009-0001-2664-5291

<https://orcid.org/0009-0001-2664-5291>

[katarzyna.dobko@gmail.com](mailto:katarzyna.dobko@gmail.com)

### **Gabriela Frącz**

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej Nr 1 w Rzeszowie

ul. Rycerska 4, 35-241 Rzeszów

0000-0002-2176-112X

<https://orcid.org/0000-0002-2176-112X>

[fracz.gabriela@gmail.com](mailto:fracz.gabriela@gmail.com)

**Agata Glac**

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

al. Tadeusza Rejtana 16c, 35-310 Rzeszów

0000-0002-1503-521X

<https://orcid.org/0000-0002-1503-521X>

agatglac@gmail.com

**Kinga Musz**

Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o.

ul. Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łącut

0009-0003-8226-1369

<https://orcid.org/0009-0003-8226-1369>

kinmus96@gmail.com

**Natalia Sejnowska**

Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o.

ul. Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łącut

0009-0005-7071-9787

<https://orcid.org/0009-0005-7071-9787>

niepokoj.natalia@gmail.com

**Agnieszka Socha**

Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej Nr 1 w Rzeszowie

ul. Rycerska 4, 35-241 Rzeszów

0000-0003-0970-1172

<https://orcid.org/0000-0003-0970-1172>

agnieszkapojnar999@gmail.com

**Agata Surowiec**

Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

al. Tadeusza Rejtana 16c, 35-310 Rzeszów

0000-0002-5351-5086

<https://orcid.org/0000-0002-5351-5986>

agatasurowiec2@gmail.com

### **Kinga Śnieżek**

Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

ul. Skarbowa 1, 31-121 Kraków

0009-0009-9119-371X

<https://orcid.org/0009-0009-9119-371X>

[kin.sniezek@gmail.com](mailto:kin.sniezek@gmail.com)

### **Anna Zając**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

0009-0009-9385-805X

<https://orcid.org/0009-0009-9385-805X>

[annazajac950407@gmail.com](mailto:annazajac950407@gmail.com)

## **Abstract**

**Introduction:** Nowadays, botulinum toxin has found use in many disease entities such as chronic migraine, spasticity, bruxism and many others. Among serotypes A-E, type A is mainly used in treatment. For the therapeutic effect to be maintained, injections need to be repeated most often after 12 weeks. More frequent injections of the toxin may result in the production of neutralizing antibodies.

**Aim of the study:** The aim was to collect and analyze publications of application of botulinum toxin type A (BT-A) in the treatment of chronic migraine, spasticity and bruxism.

**Methods and materials:** We reviewed the literature available in the PubMed database using the keywords: “botulinum toxin”; “chronic migraine”; “spasticity”; “bruxism”.

**Results:** The use of botulinum toxin type A in patients with chronic migraine reduces the frequency of pain episodes and alleviates the symptoms. BT-A therapy reduces increased muscle tension, resulting in improved function of the upper or lower limb, facilitating the rehabilitation process, reducing pain associated with spasticity and protecting against the development of muscle contractures and secondary joint deformities. BT-A treatment of patients with bruxism reduces the level of pain and the maximum generated bite force, resulting in an improved quality of life for patients.

**Conclusion:** Intramuscular administration of botulinum toxin is a safe, effective and minimally invasive method of treating chronic migraine, spasticity and bruxism. The

botulinum toxin type A is the most studied serotype used for therapeutic purposes. Future research on botulinum toxin will certainly allow wider use.

**Keywords:** botulinum toxin; chronic migraine; spasticity; bruxism

## **Abstrakt**

**Wprowadzenie:** Obecnie toksyna botulinowa znalazła zastosowanie w wielu jednostkach chorobowych takich jak: przewlekła migrena, spastyczność, bruksizm i wiele innych. Wśród serotypów A-E, zastosowanie w leczeniu ma głównie typ A. Aby efekt terapeutyczny został utrzymany, iniekcje wymagają powtórzenia najczęściej po 12 tygodniach. Częstsze iniekcje toksyny mogą spowodować wytworzenie przeciwciał neutralizujących.

**Cel pracy:** Celem pracy było zebranie i analiza publikacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A (BT-A) w leczeniu przewlekłej migreny, spastyczności i bruksizmu.

**Materiały i metody:** Dokonaliśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed, używając słów kluczy: “toksyna botulinowa”; “przewlekła migrena”; “spastyczność”, “bruksizm”.

**Wyniki:** Zastosowanie toksyny botulinowej typu A u pacjentów z przewlekłą migreną wpływa na zmniejszenie częstość epizodów bólowych oraz łagodzi jej objawy. Terapia BT-A redukuje zwiększone napięcie mięśniowe, co powoduje poprawę funkcjonalności kończyny górnej lub dolnej, ułatwienie procesu rehabilitacji, zmniejszenie bólu towarzyszącego spastyczności oraz ochronę przed rozwojem przykurczów mięśni i wtórnych deformacji stawowych. Z kolei leczenie BT-A pacjentów z bruksizmem obniża poziom bólu oraz maksymalną generowaną siłę zgryzu, co powoduje poprawę jakości życia chorych.

**Wnioski:** Domięśniowe podanie toksyny botulinowej jest bezpieczną, skuteczną i mało inwazyjną metodą leczenia przewlekłej migreny, spastyczności i bruksizmu. Toksyna botulinowa typu A jest najczęściej badanym serotypem stosowanym w celach terapeutycznych. Badania nad toksyną botulinową w przyszłości z pewnością pozwolą na jej szersze zastosowanie.

**Słowa klucze:** toksyna botulinowa; przewlekła migrena; spastyczność; bruksizm

## **Wprowadzenie**

Toksyna botulinowa (ang. botulinum toxin -BT) jest biologiczną neurotoksyną wytwarzaną przez beztlenowe Gram-dodatnie bakterie z rodzaju *Clostridium botulinum* [1].

Znalazła ona zastosowanie w leczeniu epizodów bólowych w przebiegu przewlekłej migreny, spastyczności, bruksizmu, kręczy szyi, zeza, a także w zaburzeniach autonomicznych takich jak nadmierna potliwość, ślinotok oraz w nadreaktywności pęcherza moczowego [1,2,3]. Obecnie szerokie zastosowanie znajduje również w medycynie estetycznej [4]. BT występuje w siedmiu serotypach (A-G) [5]. Obecność odmiennych serotypów uwarunkowana jest różnicami w sekwencji aminokwasów w poszczególnych łańcuchach polipeptydowych [6]. Do celów terapeutycznych najczęściej wykorzystuje się toksynę botulinową typu A (BT-A) [7].

### **Mechanizm działania toksyny botulinowej**

Początkowo BT syntezowana jest jako forma nieaktywna pod postacią jednołańcuchowego polipeptydu. Jej aktywacja następuje po proteolitycznym rozszczepieniu, na skutek czego dochodzi do powstania dwóch łańcuchów: lekkiego oraz ciężkiego, które połączone są wiązaniem disiarczkowym [8,9]. Łańcuch lekki łączy się z kompleksem białek SNARE, powodując ich inaktywację. Białka te są niezbędne do fuzji pęcherzyków z błoną presynaptyczną, a następnie uwalniania acetylocholino do szczeliny synaptycznej [10]. Łańcuch ciężki BT uczestniczy w internalizacji toksyny, poprzez wysoce selektywne połączenie z glikoproteinami w cholinergicznym zakończeniu nerwowym. Efektem tych procesów jest postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino na poziomie połączenia nerwowo-mięśniowego, czego skutkiem jest zahamowanie przekazywania impulsów nerwowych do części ruchowej płytki i uniemożliwienie skurczu mięśnia [11,12]. Początek działania BT widoczny jest po 2–3 dniach, a pełen efekt występuje po około 2–4 tygodniach i utrzymuje się przez 3–4 miesiące. W leczeniu zastosowanie mają bardzo małe dawki, a działanie toksyny botulinowej ogranicza się do okolicy podania [13].

### **Zastosowanie BT-A w przewlekłej migrenie**

Migrena należy do zaburzeń neurologicznych i zaliczana jest do tzw. pierwotnych bólów głowy. Charakteryzuje się napadowym występowaniem bólu głowy, który może współistnieć z dodatkowymi objawami takimi jak światłowstręt, nadwrażliwość na dźwięki i zapachy, nudności lub wymioty [14,15]. BT stosuje się w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej, którą definiuje się jako ból głowy występujący 15 lub więcej dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, przy czym co najmniej 8 jest dniami, kiedy ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny [16,17]. W leczeniu migreny można wyróżnić leczenie ostrych napadów migreny oraz profilaktyczne. W profilaktyce migreny zastosowanie ma głównie

toksyna botulinowa typu A [18]. W terapii uwzględniono iniekcję domięśniową BT-A w 31 punktów w obrębie głowy i szyi, po 0,1 ml, tj. 5 jednostek na punkt. 7 punktów w okolicy czołowej (m. marszczący brwi, m. podłużny, m. czołowy), 4 punkty w okolicy skroniowej (m. skroniowy), 10 punktów w okolicy potylicznej przy podstawie czaszki (m. półkolcowy szyi, m. potyliczny) oraz 3 punkty znajdujące się na mięśni czworobocznym [19,20]. Dla parzystych mięśni iniekcję należy wykonać obustronnie. Ponadto, pacjent powinien otrzymać dodatkowe zastrzyki w miejscach, gdzie w szczególności odczuwa ból, tzw. strategia "follow the pain". U większości pacjentów dominujący ból występuje po jednej stronie głowy, z tyłu głowy lub szyi, co uzasadnia zastosowanie dodatkowych iniekcji BT-A w tych okolicach. Minimalna dawka toksyny botulinowej A to 155 jednostek (ang. botox unit- BU), a maksymalna to 195 BU [20,21]. W badaniach PREEMPT 1 i 2 (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) stwierdzono, że wstrzyknięcie BT-A, w porównaniu z placebo, wpłynęło na zmniejszenie częstości i nasilenia przewlekłej migreny oraz złagodziło jej objawy [18,22,23].

### **Zastosowanie TB w spastyczności**

Spastyczność jest rodzajem patologicznie wzmożonego napięcia mięśniowego, które narasta podczas szybkiego rozciągnięcia mięśnia, z charakterystycznym początkowym silnym oporem i jego następczym przełamaniem. Przedłużająca się hipertonia prowadzi do zmian strukturalnych i funkcjonalnych w układzie mięśniowo-szkieletowym, co skutkuje rozwojem przykurczów [24,25,26]. Najczęstsze przyczyny spastyczności to udar mózgu, uszkodzenia mózgu w wyniku urazu głowy, stwardnienie rozsiane oraz mózgowo-porażenie dziecięce [27]. Spastyczność z towarzyszącym bólem może stanowić poważny problem, powodując ograniczenie zdolności do poruszania się oraz wykonywania czynności życia codziennego. Może również hamować postępy rehabilitacji chorego [28,29]. Największe zastosowanie BT-A ma w terapii osób po udarze mózgu. Do leczenia kwalifikują się pacjenci z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny górnej lub dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym- wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha  $\geq 2$  w przynajmniej jednej grupie mięśniowej [30,31]. Najbardziej liczną grupą, u której zastosowanie ma toksyna botulinowa, są pacjenci ze spastycznością poudarową mięśni kończyny górnej. Iniekcje wykonuje się najczęściej w obrębie grupy mięśni zginaczy tj. m. zginacz palców powierzchowny, m. zginacz palców głęboki, m. dwugłowy ramienia, m. zginacz łokciowy nadgarstka, m. zginacz promieniowy nadgarstka oraz m. ramiennie-promieniowy [27,32,33]. Dawkowanie BT-A powinno być każdorazowo indywidualnie dostosowane do pacjenta,

jednak nie należy przekraczać maksymalnych dawek, tj. 240 BU w przypadku kończyny górnej oraz 300 BU w kończynie dolnej [34]. Istotne jest również wielopunktowe podawanie leku [35]. Zaleca się iniekcje pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia i/lub ultrasonografii (USG), zapewnia to podanie leku do właściwych mięśni i w konsekwencji większą skuteczność leczenia [36,37]. Najlepsze efekty leczenia toksyną botulinową osiągają pacjenci, którzy w niedługim czasie po iniekcji leku rozpoczynają rehabilitację ruchową [38]. Powtórzenie iniekcji zaleca się, gdy widoczne jest zmniejszenie działania wcześniejszego zabiegu, ale nie wcześniej niż po 12 tygodniach. Częstsze podawanie wiąże się z ryzykiem powstawania przeciwciał neutralizujących oraz ze zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia objawów niepożądanych takich jak nadmierne osłabienie ostrzykiwanych mięśni [33,39].

Terapia BT-A redukuje zwiększone napięcie mięśniowe i hiperaktywne odruchy rozciągowe, co w rezultacie powoduje poprawę funkcjonalności kończyny górnej lub dolnej, ułatwienie procesu rehabilitacji, zmniejszenie bólu towarzyszącego spastyczności oraz ochronę przed rozwojem przykurczów mięśni i wtórnych deformacji stawowych [40,41,42,43].

### **Zastosowanie TB W bruksizmie**

Bruksizm definiuje się jako mimowolną, powtarzalną aktywność mięśni żucia, która charakteryzuje się zgrzytaniem zębami, czemu może również towarzyszyć ich zaciskanie [44,45]. Istnieją dwa główne rodzaje bruksizmu: występujący podczas snu -bruksizm senny oraz częstszy, występujący podczas stanu czuwania tzw. bruksizm na jawie [46,47]. Wśród czynników etiologicznych wymienia się stres, zaburzenia neurologiczne i wady zgryzu, ale dokładna przyczyna nadal nie jest znana [48]. Utrzymująca się aktywność skurczowa mięśni żucia prowadzi do przyspieszonego mechanicznego zużycia zębów, a także ich nadwrażliwości, bólów głowy, problemów ze snem oraz dolegliwości ze strony stawów skroniowo-żuchwowych [49]. Do ostatecznego rozpoznania stosuje się polisomnografię z zapisem audio-wideo lub EMG [50]. Większość pacjentów z bruksizmem doświadcza złagodzenia objawów za pomocą tradycyjnych metod, takich jak leki doustne i szyny. Terapia BT-A powinna być rozważana w ciężkich przypadkach, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne [51]. Mięśniami ostrzykiwanymi w bruksizmie jest mięsień żwacz oraz mięsień skroniowy. Dawka toksyny botulinowej jest proporcjonalna do napięcia mięśnia - dla mięśnia żwacza wynosi ona 25-30 BU, a mięśnia skroniowego 15-20 BU na jedną stronę. Efekty terapeutyczne pacjenci zaczynają odczuwać po około 3 tygodniach, a utrzymują się one około 12 tygodni, po czym konieczne są kolejne iniekcje [52,53].

Zastosowanie BT-A zmniejsza częstotliwość epizodów bruksizmu, obniża poziom bólu oraz maksymalną generowaną siłę zgryzu, potwierdzając tym samym, że stosowanie BT-A jest skuteczną metodą leczenia i może poprawić jakość życia pacjentów z bruksizmem [54,55].

## **Podsumowanie**

Toksyna botulinowa początkowo uważana za substancję silnie trującą dla organizmu człowieka, obecnie jest lekiem, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Ogromną jej zaletą jest możliwość działania na mięśnie lokalnie, a nie ogólnoustrojowo, co umożliwia precyzyjny wybór mięśni, na które w danym schorzeniu trzeba zadziałać. Istotnym jest fakt, że działanie toksyny jest tymczasowe, co generuje konieczność powtarzania terapii w celu uzyskania zamierzonych efektów.

Prowadzenie dalszych badań na temat toksyny botulinowej z pewnością w przyszłości doprowadzi do jej zastosowania w standardach leczenia wielu innych chorób.

**Disclosures:** No disclosures.

**Financial support:** No financial support was received.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## **Bibliografia**

1. Doft MA, Hardy KL, Ascherman JA. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin. *Aesthet Surg J*. 2012 Feb;32(2):238-44. doi: 10.1177/1090820X11434506. PMID: 22328694
2. Nawrocki S, Cha J. Botulinum toxin: Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4):969-979. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.042. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31811879.
3. Chiu SY, Burns MR, Malaty IA. An Update on Botulinum Toxin in Neurology. *Neurol Clin*. 2021 Feb;39(1):209-229. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.014. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33223084.
4. Gart MS, Gutowski KA. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg*. 2016 Jul;43(3):459-71. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.003. Epub 2016 May 4. PMID: 27363760.
5. Padda IS, Tadi P. Botulinum Toxin. 2022 Nov 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491319.
6. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol*. 2006 Dec;13 Suppl 4:1-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01648.x. PMID: 17112344.



7. Dashtipour K, Pedouim F. Botulinum Toxin: Preparations for Clinical Use, Immunogenicity, Side Effects, and Safety Profile. *Semin Neurol.* 2016 Feb;36(1):29-33. doi: 10.1055/s-0035-1571213. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26866493.
8. Dressler D, Adib Saberi F. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol.* 2005;53(1):3-9. doi: 10.1159/000083259. Epub 2005 Jan 12. PMID: 15650306.
9. Patel KB, Cai S, Adler M, et al. Natural Compounds and Their Analogues as Potent Antidotes against the Most Poisonous Bacterial Toxin. *Appl Environ Microbiol.* 2018 Nov 30;84(24):e01280-18. doi: 10.1128/AEM.01280-18. PMID: 30389764; PMCID: PMC6275346.
10. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, et al. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017 Apr;69(2):200-235. doi: 10.1124/pr.116.012658. PMID: 28356439; PMCID: PMC5394922.
11. do Nascimento Remigio AF, Salles AG, de Faria JCM, et al. Comparison of the efficacy of onabotulinumtoxinA and abobotulinumtoxinA at the 1: 3 conversion ratio for the treatment of asymmetry after long-term facial paralysis. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Jan;135(1):239-249. doi: 10.1097/PRS.0000000000000800. PMID: 25285681.
12. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol.* 2014 Aug;12(8):535-49. doi: 10.1038/nrmicro3295. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24975322.
13. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician.* 2014 Aug 1;90(3):168-75. PMID: 25077722.
14. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria.* 2022 Feb;54(2):102208. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102208. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34798397; PMCID: PMC8605054.
15. Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. *BMJ.* 2022 Oct 10;379:e067670. doi: 10.1136/bmj-2021-067670. PMID: 36216384.
16. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins (Basel).* 2020 Dec 17;12(12):803. doi: 10.3390/toxins12120803. PMID: 33348571; PMCID: PMC7766412.
17. Castrillo Sanz A, Morollón Sánchez-Mateos N., et al. Experience with botulinum toxin in chronic migraine. *Neurologia (Engl Ed).* 2018 Oct;33(8):499-504. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2016.09.004. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27776965.
18. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind,

- randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):804-14. doi: 10.1177/0333102410364677. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20647171.
19. Kępczyńska K, Domitrz I. Botulinum Toxin-A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins (Basel)*. 2022 Sep 5;14(9):619. doi: 10.3390/toxins14090619. PMID: 36136557; PMCID: PMC9501363.
20. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010 Oct;50(9):1406-18. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x. PMID: 20958294.
21. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2015 Jul 14;7(7):2615-28. doi: 10.3390/toxins7072615. PMID: 26184313; PMCID: PMC4516932.
22. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010 Jun;50(6):921-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x. Epub 2010 May 7. PMID: 20487038.
23. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010 Jul;30(7):793-803. doi: 10.1177/0333102410364676. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20647170.
24. Kaya Keles CS, Ates F. Botulinum Toxin Intervention in Cerebral Palsy-Induced Spasticity Management: Projected and Contradictory Effects on Skeletal Muscles. *Toxins (Basel)*. 2022 Nov 8;14(11):772. doi: 10.3390/toxins14110772. PMID: 36356022; PMCID: PMC9692445.
25. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):856-862. doi: 10.1007/s00415-018-8759-1. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29423615.
26. Davis EC, Barnes MP. Botulinum toxin and spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):143-7. doi: 10.1136/jnnp.69.2.143. PMID: 10896682; PMCID: PMC1737055.

27. Schnitzler A, Dince C, Freitag A, et al. AbobotulinumtoxinA Doses in Upper and Lower Limb Spasticity: A Systematic Literature Review. *Toxins (Basel)*. 2022 Oct 26;14(11):734. doi: 10.3390/toxins14110734. PMID: 36355984; PMCID: PMC9698883.
28. Barbosa PHFA, Glinsky JV, Fachin-Martins E, et al. Physiotherapy interventions for the treatment of spasticity in people with spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*. 2021 Mar;59(3):236-247. doi: 10.1038/s41393-020-00610-4. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33564117.
29. Tibbett J, Widerström-Noga EG, Thomas CK, et al. Impact of spasticity on transfers and activities of daily living in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2019 May;42(3):318-327. doi: 10.1080/10790268.2017.1400727. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29334339; PMCID: PMC6522977.
30. Lee J, Chun MH. Safety and Efficacy of HU-014 in the Treatment of Post-Stroke Upper Limb Spasticity: A Phase I Pilot Study. *Toxins (Basel)*. 2022 Oct 25;14(11):730. doi: 10.3390/toxins14110730. PMID: 36355980; PMCID: PMC9693132.
31. Sankaran R, Raj M. A Comparison of Treatment Options in Focal Post-Stroke Spasticity of the Upper Extremity: A Prospective Longitudinal Cohort Study from Kerala, India. *Neurol India*. 2022 May-Jun;70(3):913-917. doi: 10.4103/0028-3886.349636. PMID: 35864618.
32. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Mar;128(3):321-335. doi: 10.1007/s00702-021-02312-4. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33635442; PMCID: PMC7969540.
33. Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, et al. TOWER study investigators. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology*. 2017 Apr 4;88(14):1321-1328. doi: 10.1212/WNL.0000000000003789. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28283596; PMCID: PMC5379931.
34. Sławek J, Koziorowski D, Dec-Ćwiek M, et al. Rekomendacje interdyscyplinarnej grupy ekspertów w zakresie kompleksowego i długofalowego leczenia spastyczności toksyną botulinową typu A. *Pol Przegl Neurol*. 2018; 14(2): 47–59. Polish.  
[https://journals.viamedica.pl/polski\\_przegląd\\_neurologiczny/article/view/58409/45063](https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/58409/45063)
35. Li S, Francisco GE. The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Spasticity. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;263:127-146. doi: 10.1007/164\_2019\_315. Erratum in: *Handb Exp Pharmacol*. 2021;263:281. PMID: 31820170.

36. Palazón-García R, Benavente-Valdepeñas AM. Botulinum Toxin: From Poison to Possible Treatment for Spasticity in Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 May 5;22(9):4886. doi: 10.3390/ijms22094886. PMID: 34063051; PMCID: PMC8125452.
37. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Semin Neurol*. 2016 Feb;36(1):64-72. doi: 10.1055/s-0036-1571847. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26866498.
38. Nasb M, Li Z, S A Youssef A, et al. Comparison of the effects of modified constraint-induced movement therapy and intensive conventional therapy with a botulinum-a toxin injection on upper limb motor function recovery in patients with stroke. *Libyan J Med*. 2019 Dec;14(1):1609304. doi: 10.1080/19932820.2019.1609304. PMID: 31032717; PMCID: PMC6493286.
39. Santamato A, Panza F, Intiso D, et al. Long-term safety of repeated high doses of incobotulinumtoxinA injections for the treatment of upper and lower limb spasticity after stroke. *J Neurol Sci*. 2017 Jul 15;378:182-186. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.052. Epub 2017 May 1. PMID: 28566161.
40. Kaya CS, Yılmaz EO, Akdeniz-Doğan ZD, et al. Long-Term Effects With Potential Clinical Importance of Botulinum Toxin Type-A on Mechanics of Muscles Exposed. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Jun 30;8:738. doi: 10.3389/fbioe.2020.00738. PMID: 32695774; PMCID: PMC7338794.
41. Andringa A, van de Port I, van Wegen E, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin Treatment for Upper Limb Spasticity Poststroke Over Different ICF Domains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Sep;100(9):1703-1725. doi: 10.1016/j.apmr.2019.01.016. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30796921.
42. Woo J, Mas MF, Zhang J, et al. Real-world analysis of botulinum toxin (BoNT) injections in post-stroke spasticity: Higher doses of BoNT and longer intervals in the early-start group. *J Neurol Sci*. 2021 Jun 15;425:117449. doi: 10.1016/j.jns.2021.117449. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33878656.
43. Lindsay C, Ispoglou S, Helliwell B, et al. Can the early use of botulinum toxin in post stroke spasticity reduce contracture development? A randomised controlled trial. *Clin Rehabil*. 2021 Mar;35(3):399-409. doi: 10.1177/0269215520963855. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33040610; PMCID: PMC7944432.
44. Eli I, Zigler-Garburg A, Winocur E, et al. Temporomandibular Disorders and Bruxism among Sex Workers-A Cross Sectional Study. *J Clin Med*. 2022 Nov 8;11(22):6622. doi: 10.3390/jcm11226622. PMID: 36431098; PMCID: PMC9694590.

45. Vlăduțu D, Popescu SM, Mercuț R, et al. Associations between Bruxism, Stress, and Manifestations of Temporomandibular Disorder in Young Students. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 29;19(9):5415. doi: 10.3390/ijerph19095415. PMID: 35564810; PMCID: PMC9102407.
46. Manfredini D, Serra-Negra J, Carboncini F, et al. Current Concepts of Bruxism. *Int J Prosthodont*. 2017 September/October;30(5):437–438. doi: 10.11607/ijp.5210. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28806429.
47. Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil*. 2013 Jan;40(1):2-4. doi: 10.1111/joor.12011. Epub 2012 Nov 4. PMID: 23121262.
48. Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jul 1;24(4):e416-e424. doi: 10.4317/medoral.22923. PMID: 31246937; PMCID: PMC6667018.
49. Muñoz Lora VRM, Del Bel Cury AA, Jabbari B, et al. Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. *J Dent Res*. 2019 Dec;98(13):1450-1457. doi: 10.1177/0022034519875053. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31533008.
50. Baba K, Carra MC, Gallo LM, et al. Signal acquisition and analysis of ambulatory electromyographic recordings for the assessment of sleep bruxism: A scoping review. *J Oral Rehabil*. 2021 Jul;48(7):846-871. doi: 10.1111/joor.13170. Epub 2021 May 2. PMID: 33772835; PMCID: PMC9292505
51. Yoshida K. Botulinum Toxin Therapy for Oromandibular Dystonia and Other Movement Disorders in the Stomatognathic System. *Toxins (Basel)*. 2022 Apr 14;14(4):282. doi: 10.3390/toxins14040282. PMID: 35448891; PMCID: PMC9026473.
52. Kwon KH, Shin KS, Yeon SH, Kwon DG. Application of botulinum toxin in maxillofacial field: part I. Bruxism and square jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019 Oct 1;41(1):38. doi: 10.1186/s40902-019-0218-0. PMID: 31649901; PMCID: PMC6768934.
53. Yurttutan ME, Tütüncüler Sancak K, Tüzüner AM. Which Treatment Is Effective for Bruxism: Occlusal Splints or Botulinum Toxin? *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;77(12):2431-2438. doi: 10.1016/j.joms.2019.06.005. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31302066.
54. Fernández-Núñez T, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of bruxism: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jul 1;24(4):e416-e424. doi: 10.4317/medoral.22923. PMID: 31246937; PMCID: PMC6667018.

55. Sendra LA, Montez C, Vianna KC, Barboza EP. Clinical outcomes of botulinum toxin type A injections in the management of primary bruxism in adults: A systematic review. *J Prosthet Dent.* 2021 Jul;126(1):33-40. doi: 10.1016/j.prosdent.2020.06.002. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32698998.