

Botulinum Toksininin Gastroenterolojideki Uygulama Alanları

THE APPLICATION OF BOTULINUM TOXIN IN GASTROENTEROLOGY: REVIEW

Dr. Zeki YEŞİLOVA,^a Dr. M. İlkin NAHARCI^b

^aGastroenteroloji BD, ^bDahiliye BD, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, ANKARA

Özet

Botulinum toksini, *Clostridium botulinum* adlı anaerobik bakteri tarafından üretilen bir proteindir. Kas paralizi ile ölüme yol açan bilinen en kuvvetli toksinlerden biridir. Tıpta ilk olarak, spastik nöromusküler hastalıklarda (hemifacial spazm, spazmodik tortikollis, blefarospazm, nörojenik mesane, ekstremite spastisitesi) ve nöromusküler blokaj sağlama amacı ile kullanılmıştır. Sonraları miyenterik pleksusta asetilkolin salınımı engelleyerek gastrointestinal düz kas kontraksiyonunu inhibe etme özelliği tespit edilince, gastroenterolojide çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Botulinum toksininin kullanımı güvenlidir ve hasta tarafından iyi tolere edilebilmektedir. Terapötik dozlar içinde uygulandığında ciddi yan etkisi olmayan güvenli bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Tedavide göreceli olarak sınırlı yararlılık süresi vardır. Akalazya şimdiki kadar farmakolojik ajanlar (nitratlar ve kalsiyum kanal blokörleri), pnömatik balon dilatasyonu veya cerrahi miyotomi ile tedavi edilmiştir. Kullanılan bu tedavilerin hiçbirisi istenilen sonucu vermemiştir. Botulinum toksin enjeksiyonu akalazya tedavisinde, yaşlı veya eşlik eden hastalığı olan, pnömatik dilatasyon veya cerrahiye aday olma ihtimali zayıf hastalarda ilk tercih edilen tedavi olarak görünmektedir. Toksinin, anal fissür tedavisinde kullanımı diğer tedavi metotlarına (anal dilatasyon, sfinkterotomi) göre komplikasyon riskinin az olması sebebiyle heyecan verici bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu toksin difüz özofageal spazm, izole hipertansif alt özofagus sfinkteri ve biliyer diskineziyi de içeren çeşitli gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde başarılı olarak kullanılmıştır. Botulinum toksini birçok gastrointestinal sistem hastalığının tedavisinde umut vaat eden bir ajan olarak görünmektedir. Botulinum toksininin tedavideki rolünün gösterilmesi ve gastroenterolojide kullanım güvenliliğinin kanıtlanması için geniş çaplı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, gastroenteroloji

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:835-840

Abstract

Botulinum toxin is a protein produced by the anaerobic bacterium *Clostridium botulinum*. It is one of the deadliest poisons known, causing death by muscle paralysis. Botulinum toxin was initially used in medicine to produce a potent neuromuscular blockade in spastic neuromuscular conditions (hemifacial spasm, spasmodic torticollis, blepharospasm, neurogenic bladder, limb spasticity). It was later found to interfere with acetylcholine release in the myenteric plexus and inhibit contraction in gastrointestinal smooth muscle, leading to its use in the treatment of various conditions. Botulinum toxin injection is safe and well tolerated. This therapy appears safe, with no serious adverse effects at therapeutic doses. It is a treatment with rather limited benefit duration. Achalasia has been treated pharmacologically, with nitrates or calcium channel blockers, forceful balloon dilation, or surgical myotomy. The results of these treatment regimens were disappointing. Botulinum toxin appears to be the treatment of choice for achalasia in patients who are poor candidates for surgery or pneumatic dilation and in elderly patients with comorbid illnesses associated with reduced life expectancy. In the anal fissure treatment, it has fewer complications than the other methods (anal sphincter dilation, sphincterotomy). For this reason, it seems to be a successful therapeutic option. It has been used successfully in the management of various conditions, including diffuse esophageal spasm, isolated hypertensive lower esophageal sphincter and biliary dyskinesia. Botulinum toxin seems to be a promising agent in gastroenterology. Large controlled trials are needed to establish the role of botulinum toxin and its safety in gastroenterology.

Key Words: Botulinum toxins, gastroenterology

Botulinum toksini kas paralizi ile ölüme yol açan, bilinen en kuvvetli toksinlerden biridir.¹ *Clostridium botulinum* adlı anaerobik bir bakteri tarafından yapılan bir proteindir.¹

Serolojik olarak farklı 7 tipi vardır, fakat temelde benzerdirler: Bu botulinum toksinleri A, B, C, D, E, F ve G olarak sınıflandırılmıştır.¹ Toksin, etkisini nöromusküler blokaj yaparak gösterir. Bu nedenle ilk olarak nörolojide, spastik nöromusküler hastalıkların bir grubunda tedavide kullanılmıştır.¹

Etki Mekanizması

Botulinum toksini iskelet kasındaki paralitık etkisini nöromusküler kavşakta presinaptik kolinerjik sinir uçlarına sıkıca bağlanarak gerçek-

Geliş Tarihi/Received: 01.10.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.03.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Zeki YEŞİLOVA
GATA, Gastroenteroloji BD, Etik, ANKARA
yzeki@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

835

leştirir. Sonra toksin sitoplazma içine alınır ve eksositoz için gerekli bir proteini (SNAP-25) selektif olarak parçalar.² Böylece asetilkolin salınımı inhibe olur. Daha sonra yapılan araştırmalarda botulinum toksininin, miyenterik sinir sisteminde sinir uçlarından asetilkolin salınımını bozarak gastrointestinal sistem düz kaslarının kontraksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.³

Gastroenterolojide Botulinum Toksininin Kullanım Endikasyonları

Akalazya

Akalazya, etiolojisi bilinmeyen bir özofageal motilite bozukluğudur. Disfaji, regürjitasyon, göğüs ağrısı ve kilo kaybı semptomları görülür. Bozukluğun, özofagusun postganglionik denervasyonu ve miyenterik pleksustaki inhibisyonundan alt özofagus sfinkteri (AÖS) relaksasyonunu da içeren) sorumlu nöronların hasarı sonucu AÖS'ni önlenemeyen kasılmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.^{4,5} Bu bozukluk şimdiye kadar farmakolojik ajanlar (nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleri), pnömatik balon dilatasyonu veya cerrahi miyotomi ile tedavi edilmiştir. Kullanılan bu tedavilerin hiçbirisi istenilen sonucu vermemiştir.

Botulinum toksini, rutin gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında hastalara enjekte edilir. En sık kullanılan metot, 20-25 Ü toksinin Z çizgisinin 1 cm üstüne, her 4 kadrana enjeksiyonudur. Hastalar endoskopi ile enjeksiyon tamamlanınca rutin postsedasyon süresi bittikten sonra taburcu edilmektedir. Semptomlardaki iyileşmeler genellikle 24 saat sonra başlasa da, maksimum etki birçok hastada daha sonra ortaya çıkmaktadır.

Botulinum toksininin tedavide kullanılan birkaç ticari formu vardır. Botox 100 U (Allergan, Irvine, USA) ve 250 U Dysport (Ipsen, Milan, Italy)'ın 6 aylık takiplerde etkinliği benzer görülmüştür.⁶

Pasricha ve ark. 21 akalazyalı hastayı botulinum toksini ve normal salinin kullanıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada karşılaştırmıştır.⁷ Hastalara 5 mm'lik skleroterapi iğnesi ile AÖS'ni her 4 kadrana 20 Ü'den toplam 80 Ü botulinum toksini veya normal salin enjekte edil-

miştir. Yirmi bir hastadan 19'unda tedaviden 1 hafta sonra semptomatik düzenleme olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen, iyileşme görülen 19 hastadan 8'inde relaps görülmüş ve ilk tedaviden sonra 2 ay içinde tekrar enjeksiyon yapılmıştır. Hastaların üçte ikisinin (21 hastadan 14'ü) 6 aylık takip boyunca remisyonunda kaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda toksine olan cevabın 50 yaşından büyüklerde ve şiddetli akalazyası olanlarda daha iyi olduğu görülmüştür. Fakat uzun dönem takiplerde iyileşme görülen bu 19 hastada ortalama 16 ay içinde relaps olduğu bildirilmiştir.⁸ Fishman ve ark. akalazyalı 60 hastada yaptıkları bir araştırmada botulinum toksini ile tedavi edilen hastaların 1 yıllık gözlemlerinde, sadece %36'sında remisyonun devam ettiğini göstermişlerdir.⁹ Benzer sonuçlar başka çalışmalarda rapor edilmiştir.¹⁰ Akalazyalı birçok hasta 2., hatta 3. enjeksiyondan sonra iyileşmektedir. Bir seride, en az 2 senelik yapılan takiplerde tekrarlanan enjeksiyonlar ile semptomlarda iyileşme sağlanmıştır.⁸ Bundan dolayı tedavide kısa dönem sonuçlar umut vaat ederken, uzun dönem sonuçlar hayal kırıklığı yaratmaktadır.

Toksin dozunun tedaviye etkisi ile ilgili yayınlar da bulunmaktadır. Bir çalışmada botulinum toksininin dozunun tedaviye verilen cevabı etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada 118 hastaya toksin 3 farklı doz olarak verilmiştir: 50 Ü (n: 40), 100 Ü (n: 38) ve 200 Ü (n: 40). Randomize olarak 100 Ü verilen hastalara, 30 gün sonra 100 Ü toksin daha enjekte edilmiştir. On iki ay sonra klinik ve manometrik ölçümlerle değerlendirilen hasta gruplarında relaps oranı 100 Ü toksin verilen hastalarda %19, 50 Ü toksin verilen grupta %47, 200 Ü toksin verilen grupta %43 tespit edilmiştir. Yirmi dört ay sonra 100 Ü toksin uygulanan hasta grubunda remisyon oranının arttığı gösterilmiştir. Bu da bize toksin dozunun tedavi sonuçlarını etkileyebildiğini göstermektedir.¹¹

Akalazya tedavisinin farklı yöntemlerinin karşılaştırılması: Pnömatik dilatasyon ile hastaların %75'inde uzun dönemde iyi sonuçlar alınmaktadır. Cerrahi miyotomi ile hastaların yaklaşık %85'inde uzun dönemde başarılı sonuçlar

bildirilmiştir.¹² Pnömatik dilatasyonun %5 oranında özofageal perforasyon riski vardır.¹³ Cerrahi miyotomi sırasında anti-reflü prosedür uygulanmaz ise reflü özofajit ve peptik özofagial striktür gelişim riski %10'dur.¹⁴ Kardiyomiyotomiden sonra ise mortalite oranı %0.2 ile %1.4 arasında değişmektedir.¹⁵

Günümüzde güvenlik ve uygulama kolaylığı avantajı olan botulinum toksin enjeksiyonunun tedavide göreceli olarak sınırlı yararlılık süresi vardır. Botulinum toksini enjeksiyonunun geleneksel tedavi yöntemlerine tercih edilebileceği durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.³

Endoskopik ultrasonografi eşliğinde doğrudan alt özofagus sfinkteri içine yapılacak enjeksiyonların rastgele yapılan enjeksiyonlara göre daha etkili ve uzun cevaplara yol açacağına dair görüşler vardır.¹⁶ Bu görüşün doğruluğunu araştıran çalışmalar devam etmektedir.

Diğer Özofageal Motilite Bozuklukları

Difüz özofageal spazm ve izole hipertansif alt özofagus sfinkteri bozukluğu gibi özofagial bozukluklar nitratlar, antikolinerjikler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi farmakolojik ajanlara genellikle zayıf cevap verirler. Storr ve ark. manometrik olarak difüz özofageal spazm olduğu kanıtlanmış 9 hastada özofagus kontraksiyonlarının olduğu alanları AÖS'ne başlayıp proksimale doğru botulinum toksini enjeksiyonu ile tedavi etmişlerdir.¹⁷ İstenilen cevabı, tedavi sonrası disfaji, göğüs ağrısı veya regürjitasyon gibi semptomlarda %50'lik bir azalma olarak tarif eden skorlama sistemine göre hastaları değerlendirmişlerdir. Tedaviden 4 hafta sonra bu cevabı, hastaların %89'ünde bildirmişlerdir.

Tablo 1. Botulinum toksini enjeksiyonunun geleneksel tedavi yöntemlerine tercih edilebileceği durumlar.

1. Geçirilmiş özofageal perforasyon hikayesi
2. Epifrenik divertikül
3. Sigmoid şekilli özofagus
4. İleri yaş veya eşlik eden hastalıklar
5. Miyotomi veya pnömatik dilatasyonda başarısızlık
6. Sınırlı yaşam süresi beklentisi
7. Hastanın tercihi

Akalazyaya harici özofageal motor bozukluklar botulinum toksini ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Miller ve ark. medikal tedaviye cevapsız 15 hastanın 11 (%73)'inde tedaviden 1 ay sonra semptomlarında önemli derecede azalma bildirmişlerdir.¹⁸ Bilitzer ve ark., krikofarengal kas hiperfonksiyonu olan 6 hastada krikofarengal kas içine botulinum toksini enjekte ederek eşlik eden disfaji semptomlarının azalmasını ve ayrıca krikofarengal miyotomiden muhtemelen fayda görecekten hastaların belirlenmesini sağladılar.¹⁹ Cerrahinin uygun olmadığı veya medikal tedavinin yetersiz kaldığı bu gibi bozukluklarda botulinum toksini kullanımının rolünü belirlemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oddi Sfinkteri Disfonksiyonu

Oddi sfinkter disfonksiyonu (OSD), sıklıkla kolesistektomi sonrası sağ üst kadranda ve epigastrik bölgede ağrı ile karakterize bir bozukluktur. Oddi sfinkteri stenozu, sfinkter kasının fibrozisi, spazmı veya her ikisi nedeniyle gelişebilir. Sık olmasada rekürren pankreatit nedenlerinden biridir. Endoskopik sfinkterotomi bazal sfinkter basıncının monometrik olarak yüksek ölçüldüğü veya ana safra kanalının dilate olduğu durumlarda ilk tedavi tercihidir. Maalesef sfinkterotomi sonrası semptomlar birçok hastada devam etmektedir ve sfinkterotominin kanama, perforasyon ve pankreatit gibi komplikasyonları vardır.^{20,21} Oddi sfinkterinin balon dilatasyonunun da kabul edilemez oranda komplikasyon riski bulunmaktadır.²² Sfinkter içine Botulinum toksini enjeksiyonunun oddi sfinkter basıncını %50 azalttığı ve safra akışını düzelttiği gösterilmiştir.²³ Benzer olarak Gorelick ve ark., toksinin rezidüel pankreatik sfinkter içine enjeksiyonunun, teknik olarak kolay ve güvenilir olduğunu ve bu hastalarda ERCP pankreatiti riskini azalttığını göstermişlerdir.²⁴ Wehrman ve ark. tip 3 OSD olan 22 hastada papilla vateri içine 100 Ü botulinum toksini enjeksiyonunun, 6 hafta sonra hastaların %55'inde semptomları azalttığını göstermişlerdir.²⁵ Altı ay sonra 11 hastada rekürrent semptomlar görüldüğü bildirilmiştir. Oddi sfinkteri disfonksiyonunun tedavisinde, Botulinum toksininin rolünü doğrulamak için ek çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Botulinum toksininin, rekürren pankreatitli hastalarda OSD'nin teşhisinde kullanılabilmesine yönelikte çalışmalar yapılmaktadır. Bir çalışmada, enjeksiyon sonrası hastaların semptomlarında 4 hafta içinde azalma bildirilmiştir.²⁶ Buradan yola çıkarak, OSD'nin teşhisinin doğrulanmasında bu yöntemin kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Anal Sfinkter Hastalıkları

Anal fissür: Anal fissürün artmış bazal anal basınç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu basınç artışı fissür sonucu veya sfinkterin artmış aktivitesi sonucu olabilir. Hem zorlu anal sfinkter dilatasyonu hem de lateral subkutan sfinkterotomi anal basıncı azaltır ve fissürün iyileşmesine olanak sağlar, fakat göz ardı edilemeyen önemli komplikasyonları vardır. Anal dilatasyon ve sfinkterotomi internal anal sfinkteri zayıflatarak sırasıyla %30-34 ve %19 oranında fekal inkontinansa yol açar.²⁷ Maria ve ark.nın, 30 kronik anal fissürlü hasta ile yaptığı çift körlü, plasebo kontrollü çalışmada, 1 veya 2 botulinum toksini enjeksiyonundan 4 ay sonra anal fissürün 15 hastada iyileştiği ve bu 15 hastadan sadece 2'sinin plasebo gruba ait olduğu görülmüştür.²⁸ On altı aylık izlem sonrası botulinum toksini ile tedavi edilen grupta hiç relaps görülmemiştir. Botulinum toksininin dozu, ilk enjeksiyon için 20 Ü, ikinci enjeksiyon için ise 25 Ü olarak bildirilmiştir. Anal manometrik çalışmalarda, başlangıç basınçlarında enjeksiyonlardan 1 ay sonraki basınçlara göre %25 oranında azalma görülmüştür. Brisinda ve ark. kronik anal fissürlü hastaları randomize olarak botulinum toksini ve topikal nitrogliserin ile tedavi etmişlerdir.²⁹ Gözlemlerinde botulinum toksini ile tedavi edilen grupta iyileşme oranının daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Tedaviden sonraki sürelerde bazı serilerde geçici fekal inkontinans geliştiği bildirilmiştir.³⁰ Relaps veya başlangıç tedavisinden fayda görmeyen hastalarda tekrarlanan tedavilerin yararlı olabileceği bir çalışmada belirtilmiştir.³¹ Relaps gösteren 20 hasta ve başlangıç tedavisine yanıt vermeyen 30 hastadan oluşan 50 hastalık 1 seride, 20 hastaya 5 Ü, 30 hastaya 10 Ü toksin enjekte edilmiştir. Yirmi hastanın 19'unda, bir hafta sonra ağrı geçmiş, tedavinin 3. ayında

%70'inde iyileşme bildirilmiştir. Otuz hastanın ise, %73'ünde ilk hafta ağrı geçmiş, %63'ünde 3. ayda iyileşme görülmüştür. Tedavide kullanılan metot, toksinin salin ile dilüe edilmesi (40 Ü/mL) sonrasında 10 Ü karışımın (total doz 20 U ve volüm 0.5 mL) insülin iğnesi ile fissür çevresine enjekte edilmesidir.³² Botulinum toksininin anal fissür tedavisinde kullanımı diğer tedavi metotlarına göre komplikasyon riskinin az olması sebebiyle heyecan verici bir yaklaşım gibi görünmektedir. Ancak tedavide kullanımı açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anismus: Bu bozuklukta anal fissür, konstipasyona yol açacak şekilde aşırı zorlanma ile kontrakte olur. Bir çalışmada, 7 anismuslu hastaya uyumsuz kas spazmını azaltmak için puborektal kasa botulinum toksini enjekte edilmiştir. Dört hastada enjeksiyondan sonra fekalade iyi klinik sonuçlar bildirilmiştir. Bir hastada tedavi işe yaramamış, 2'sinde ise inkontinans geliştiği bildirilmiştir.³³ Bu durumda botulinum toksini kullanımının değerini belirlemek ve etkinliğini karşılaştırmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hirschsprung Hastalığında Pull-Through Ameliyatından Sonra Gelişen Persistan Konstipasyon

Botulinum toksini, Hirschsprung hastalığı olan çocuklarda cerrahi tedavi sonrası gelişen şiddetli konstipasyonda faydalı olabilir. Langer ve Birnbaum, Hirschsprung hastalığı nedeniyle cerrahi operasyon geçiren 4 hastadan 3'ünde botulinum toksini tedavisi ile bağırsak fonksiyonlarında önemli düzelmeler elde etmişlerdir.³⁴

Botulinum Toksininin Yan Etkileri

Botulinum toksini tedavisi güvenli ve iyi tolere edilebilir bir tedavidir. Terapotik dozlar içinde uygulandığında ciddi yan etkisi olmayan güvenli bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Alt özofagus sfinkterine yapılan botulinum toksini enjeksiyonlarından sonra geçici deri döküntüleri görülmüştür.³ Ayrıca botulinum toksininin iskelet kasına enjeksiyonu sonrası retrograd yol ile spinal korda ulaşımı ve kontralateral tarafa intraspinal yol ile geçtiği bildirilmiştir.³⁵ Bunun klinik yansımaları

şu an için belirgin değildir ve uzun dönem yan etkileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bazı hastalarda AÖS relaksasyonuna bağlı gelişen, antiasit tedavi gerektiren retrosternal yanma gelişebilmektedir.¹³ Dilate tubüler özofagusu olan akalazyalı bir hastada botulinum toksini enjeksiyonu sonrası pnömotoraks geliştiği bildirilmiştir.³⁶ Anal sfinkter enjeksiyonlarından sonra geçici inkontinans görülebilir.³⁷ Çeşitli oromandibular distoniler nedeniyle baş ve boyun çevresindeki kaslara yapılan toksin enjeksiyonlarından sonra, geçici orofarengal disfajiler geliştiği bildirilmiştir. botulinum toksini, otonom sinir sisteminde hasarlandırarak safra kesesi boşalmasını yavaşlatabilir.³⁸

Sonuç

Botulinum toksini, birçok gastrointestinal sistem hastalığının tedavisinde, umut vaat eden bir ajan olarak görünmektedir. Akalazyaya gibi bazı hastalıklarda geçici olarak faydalı olduğu bilinmektedir. Akalazyaya tedavisinde, yaşlı veya eşlik eden hastalığı olan, pnömatik dilatasyon veya cerrahiye aday olma ihtimali zayıf hastalarda ilk tercih edilen tedavi olarak gözükmektedir. Biliyer diskinezi, difüz özofagus spazmı ve anal sfinkter disfonksiyonu gibi durumlarda heyecanlandırıcı bir tedavi seçeneği gibi görülsede, toksinin etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlamak için geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Consensus Conference. Clinical use of botulinum toxin. National Institutes of Health. *Conn Med* 1991;55:471-7.
2. Blasi J, Chapman E, Link E, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993;365:160-3.
3. Qureshi WA. Gastrointestinal uses of botulinum toxin. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:126-8.
4. Kongara K, Soffer E. Esophageal motility disorders. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, eds. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill; 2003; 17:285-92.
5. Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3406-12.
6. Annese V, Bassotti G, Coccia G, et al. Comparison of two different formulations of botulinum toxin A for the treatment of oesophageal achalasia. The Gismad Achalasia Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1347-50.
7. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 1995;332:774-8.
8. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: Long term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 1996; 110:1410-5.
9. Fishman VM, Parkman HP, Schiano TD, et al. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1724-30.
10. Annese V, Basciani M, Borrelli O, et al. Intrasphincteric injection of botulinum toxin is effective in long term treatment of esophageal achalasia. *Muscle Nerve* 1998; 21:1540-2.
11. Annese V, Bassotti G, Coccia G, et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with esophageal achalasia. GISMAD Achalasia Study Group. *Gut* 2000; 46:597-600.
12. Katz P. Achalasia: Two effective treatment options-let the patient decide. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:969-70.
13. Schwartz HM, Cahow CE, Traube M. Outcome after perforation sustained during pneumatic dilatation for achalasia. *Dig Dis Sci* 1993;38:1409-13.
14. Malthaner RA, Todd TR, Miller L, Pearson FG. Long-term results in surgically managed esophageal achalasia. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1343-6.
15. Abid S, Champion G, Richter JE, McElvein R, Slaughter RL, Koehler RE. Treatment of achalasia: The best of both worlds. *Am J Gastroenterol* 1994;89:979-85.
16. Hoffman BJ, Knapple WL, Bhutani MS, Verne GN, Hawes RH. Treatment of achalasia by injection of botulinum toxin under endoscopic ultrasound guidance. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:77-9.
17. Storr M, Allescher HD, Rosch T, et al. Treatment of symptomatic diffuse esophageal spasm by endoscopic injections of botulinum toxin: a prospective study with long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:754-9.
18. Miller LS, Parkman HP, Schiano TD, et al. Treatment of symptomatic nonachalasia esophageal motor disorders with botulinum toxin injection at the lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1996;41:2025-31.
19. Blitzer A, Brin MF. Use of botulinum toxin for diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:328-30.
20. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989;320:82-7.
21. Sherman S, Ruffolo TA, Hawes RH, Lehman GA. Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology* 1991;101:1068-75.
22. Guelrud M, Mendoza S, Viera L, Gelrud D. Somatostatin prevents acute pancreatitis after pancreatic duct sphincter hydrostatic balloon dilations in patients with idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:44-7.

23. Pasricha PJ, Miskovsky EP, Kalloo AN. Intrasphincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 1994; 35:1319-21.
24. Gorelick A, Barnett J, Chey W, Anderson M, Elta G. Botulinum toxin injection after biliary sphincterotomy. *Endoscopy* 2004;36:170-3.
25. Wehrmann T, Seifert H, Seipp M, et al. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy* 1998; 30:702-7.
26. Muehldorfer SM, Hahn EG, Ell C. Botulinum toxin injection as a diagnostic tool for verification sphincter of Oddi dysfunction causing recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 1997; 29:120-4.
27. Weaver RM, Ambrose NS, Alexander-Williams J, Lembcke B, Caspary WF. Manual dilatation of the anus vs. lateral sphincterotomy in the treatment of chronic fissure in ano: Results of a prospective, randomized, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:420-3.
28. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998;338:217-20.
29. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerine ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999; 341:65-9.
30. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulinum toxin: Early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:1029-32.
31. Jost WH, Schrank B. Repeat botulin toxin injections in anal fissure: In patients with relapse and after insufficient effect of first treatment. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1588-9.
32. Giral A, Memisoglu K, Gultekin Y, et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: A non-randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2004; 4:1-7.
33. Hallan RI, Williams NS, Melling J, Waldron DJ, Womack NR, Morrison JF. Treatment of anismus in intractable constipation with botulinum A toxin. *Lancet* 1988; 2:714-7.
34. Langer JC, Birnbaum E. Preliminary experience with intrasphincteric botulinum toxin for persistent constipation after pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1059-61.
35. Wiegand H, Wellhoner HH. The action of botulinum A neurotoxin on the inhibition by antidromic stimulation of the lumbar monosynaptic reflex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 298:235-8.
36. Weusten BL, Samson M, Smout AJ. Pneumothorax complicating botulinum toxin injection in the body of a dilated oesophagus in achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:561-4.
37. Fernandez Lopez F, Conde Freire R, Rios Rios A, et al. Botulinum toxin for the treatment of anal fissure. *Dig Surg* 1999; 16:515-8.
38. Schneider P, Brichta A, Schmied M, Auff E. Gallbladder dysfunction induced by botulinum A toxin. *Lancet* 1993; 342:811-2.