

Blicharz, Agnieszka, Marzęda, Magdalena, Swatko, Tomasz, Stachura, Tomasz, Rybak, Natalia. The advanced methods of hyperhidrosis treatment using Botulinum toxin. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):905-916. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.104>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40079>  
<https://zenodo.org/record/7100180>

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.

Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee 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: 01.09.2022. Revised: 15.09.2022. Accepted: 20.09.2022.

## **The advanced methods of hyperhidrosis treatment using Botulinum toxin**

### **Nowoczesne metody leczenia nadpotliwości za pomocą toksyny botulinowej**

Agnieszka Blicharz

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-4536-0651>

[agnieszkablicharz9603@gmail.com](mailto:agnieszkablicharz9603@gmail.com)

Magdalena Marzęda

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-4397-5214>

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

Tomasz Swatko

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo Leczniczym

SPZOZ w Poznaniu

<https://orcid.org/0000-0002-6519-5676>

[swatko\\_tomasz@wp.pl](mailto:swatko_tomasz@wp.pl)

Tomasz Stachura

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-6419-8090>

lek.stachura@gmail.com

Natalia Rybak

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7661>

natalia.rybcia@gmail.com

### **Abstract:**

**Introduction and purpose:** Sweating plays an important role in the mechanism of human thermoregulation. A state in which the amount of sweat produced exceeds the physiological demand is called hyperhidrosis. About 4.8% of the population complains of this condition. The inconvenience of excessive sweat production significantly decrease the standard of living of patients suffering from this disorder. Nowadays, botulinum toxin injections are increasingly being used as a therapy for excessive sweating.

**Brief description of the state of knowledge:** Botulinum toxin is an exotoxin produced by the bacteria *Clostridium botulinum* . It is now considered one of the most potent poisons found in nature. Thanks to research conducted since the 1970s, the positive effects of using TB to treat strabismus, eyelid spasm, torticollis and other conditions associated with excessive muscle spasticity have been noted. This discovery caused a flood of subsequent research on the use of botulinum toxin in medicine and cosmetology. It derives its features from inhibiting the release of Acetylcholine in nerve endings, which prevents muscle contraction. Acetylcholine is the main transmitter of the sympathetic nervous system, which innervates the sweat glands. Thanks to these features, botulinum toxin has begun to be widely used to treat excessive sweating.

**Summary:** Excessive sweating is very often resistant to treatment attempts with iontophoresis or external substances. Botulinum toxin injections into the areas most affected by the condition, which are most often the hands, feet, armpits, bring significant improvement in patients.

Currently, research is being conducted about the use of botulinum toxin in other areas of the body.

### **Abstrakt:**

**Wstęp:** Pocenie się odgrywa ważną rolę w mechanizmie termoregulacji człowieka. Stan, w którym ilość produkowanego potu przewyższa fizjologiczne zapotrzebowanie nazywa się nadpotliwością. Na to schorzenie skarży się ok. 4,8% populacji. Niedogodności związane z nadmierną produkcją potu znacznie ograniczają standard życia pacjentów cierpiących z powodu tego zaburzenia. Obecnie coraz częściej jako formę terapii nadmiernej potliwości stosuje się iniekcje z zastosowaniem toksyny botulinowej.

**Stan Wiedzy:** Toksyna botulinowa jest egzotoksyną produkowaną przez bakterię *Clostridium botulinum*. Obecnie jest uważana za jedną z najsilniejszych trucizn występujących w naturze. Dzięki badaniom prowadzonym od lat 70-tych XX wieku zauważono pozytywny wpływ zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu zęza, kurczu powiek, kręczu karku i innych schorzeniach związanych z nadmierną spastycznością mięśni. Odkrycie to wywołało lawinę kolejnych badań dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w medycynie i kosmetologii. Swoje właściwości zawdzięcza zahamowaniu uwalniania Acetylocholino w zakończeniach nerwowych, co uniemożliwia skurcz mięśni. Acetylocholina jest głównym przekaźnikiem układu współczulnego, który unerwia gruczoły potowe. Dzięki tym właściwościom toksyna botulinowa zaczęła być powszechnie stosowana w leczeniu nadmiernej potliwości.

**Podsumowanie:** Nadmierna potliwość bardzo często jest oporna na próby leczenia za pomocą jonoforezy lub substancji zewnętrznych. Iniekcje toksyny botulinowej w okolice najbardziej dotknięte tym schorzeniem, czyli najczęściej dłonie stopy, pachy, przynoszą znaczącą poprawę u pacjentów. Obecnie prowadzone są badania co do zastosowania toksyny botulinowej w innych okolicach ciała.

**Keywords:** hyperhidrosis, botulinum toxin, sweat gland,

**Słowa kluczowe:** nadpotliwość, toksyna botulinowa, gruczoł potowy,

## **Wstęp:**

Toksyna botulinowa jest najsilniejszą z dotychczas poznanych neurotoksyn, która została odkryta już 150 lat temu. Jest wytwarzana przez bakterię *Clostridium botulinum*, beztlenową Gram-dodatnią laseczkę. Dzięki trwającym od tamtej pory badaniom jest jedną z najlepiej przebadanych substancji. Poza niewątpliwie bardzo szkodliwym działaniem na układ pokarmowy, nerwowy i oddechowy podczas analiz zauważono także pozytywny wpływ toksyny w leczeniu chorób neurologicznych i dystonii mięśniowych [1]. W latach 80-tych XX wieku badania A. Scotta potwierdziły terapeutyczne korzyści wynikające z zastosowania toksyny botulinowej, a w latach 90-tych nastąpił gwałtowny wzrost użycia tejże toksyny w celach leczniczych i kosmetycznych [2]. Między innymi zauważono jej pozytywny wpływ na leczenie nadpotliwości.

## **Budowa i Działanie Toksyny Botulinowej (TB):**

Toksyna botulinowa to kompleks białkowy zbudowany z 2 łańcuchów: lekkiego (L) i ciężkiego (H), które są ze sobą połączone mostkiem dwusiarczkowym. Kompleks uzupełniają hemaglutyniny i białka nietoksyczne, odpowiadające za stabilizację toksyny i ochronę przed toksycznym działaniem kwasu żołądkowego. Wyróżniamy kilka podtypów serologicznych od A do G z czego najsilniejszą i najdłużej działającą jest A. Z tego powodu podtyp A jest najczęściej stosowana w medycynie [1].

Toksyna Botulinowa za pomocą łańcucha ciężkiego łączy się z receptorami obecnymi na błonie komórkowej zakończeń neuronów cholinergicznym. Drogą endocytozy jest wchłaniana do wnętrza komórki. W wyniku działania kwaśnego środowiska endosomu dochodzi do rozerwania mostka dwusiarczkowego i odłączenia się łańcucha lekkiego od ciężkiego. Łańcuch lekki przechodzi następnie do cytoplazmy, gdzie uniemożliwia uwolnienie acetylocholiny do szczeliny synaptycznej [1]. Acetylocholina jest między innymi odpowiedzialna za pobudzenie mięśni szkieletowych oraz wzmacnia funkcje wydzielnicze gruczołów [3]. Wynikiem działania toksyny botulinowej jest porażenie mięśni (niedowład wiotki) oraz utrata funkcji narządów. Acetylocholina jest głównym przekaźnikiem układu współczulnego, który unerwia między

innymi gruczoły potowe [3]. Fakt ten jest wykorzystywany w terapii nadmiernej potliwości za pomocą toksyny botulinowej.

## **Nadpotliwość (HH)**

Nadpotliwość jest schorzeniem dermatologicznym charakteryzującym się nadmierną produkcją potu, znacznie przekraczającą potrzeby termoregulacyjne. Gruczoły potowe można podzielić na ekrynowe, apokrynowe i mieszane. Najliczniejsze są gruczoły ekrynowe, które w liczbie około 3 milionów są rozmieszczone prawie na całym ciele i powstają w okresie płodowym [4]. Ich największe zagęszczenie występuje na dłoniach, podszewkach stóp, czole, pachach, policzkach, natomiast najmniej licznie występują na plecach i klatce piersiowej [5]. Ich występowanie nie ma związku z obecnością włosów. Produkują bezwoną, przejrzystą wydzielinę a ich główną funkcją jest termoregulacja [6]. Gruczoły apokrynowe są znacznie mniej liczne niż ekrynowe. Ich liczba i wielkość wzrasta w okresie dojrzewania [7]. Gruczoły apokrynowe występują pod pachami, w okolicy brodawek sutkowych, na wzgórku łonowym, napletku, w okolicy krocza i odbytu [8]. Wydzielina jaką produkują jest bardziej lepka i zapachowa, zawiera kwasy tłuszczowe, białka, cukry, amoniak, czasami chromogeny [9]. Funkcja gruczołów apokrynowych nie jest do końca poznana, przyjmuje się, że spełniają funkcje zapachowe i odpowiadają za produkcję feromonów [10]. Gruczoły potowe są unerwione przez układ współczulny.

Szacuje się, że nadpotliwość dotyczy 4,8% populacji, wynik ten uważa się za niedoszacowany [11]. Nadpotliwość może pojawić się w każdym wieku, a szczyt zachorowań występuje między 14 a 25 rokiem życia [10, 12]. Wyróżnia się nadpotliwość pierwotną, która jest spowodowana nadmierną aktywnością autonomicznego układu nerwowego, co skutkuje nadaktywnością w działaniu gruczołów potowych, oraz wtórną wynikającą z nieprawidłowej kontroli emocji [11]. Toksyna botulinowa jest wykorzystywana w leczenie nadpotliwości pierwotnej [11]. Obszary które najczęściej zajęte są nadpotliwością pierwotną to: pachy, podszewki stóp, dłonie, czoło, kark [11]. Na HH w równym stopniu cierpią kobiety i mężczyźni, jednak to kobiety znacznie częściej szukają sposobu na poradzenie sobie z tym schorzeniem [13, 14, 15].

W diagnostyce nadpotliwości najczęściej stosuje się test Minora: w pierwszym etapie na dany obszar nanosi się płyn Lugola, a następnie posypuje się tą samą okolicę skrobią spożywczą. Skórę ocenia się po 3-5 minutach. W wyniku pojawienia się potu na powierzchni skóry, skrobia i jod łączą się powodując zmianę koloru z żółtego na ciemnoniebieski [16]. W praktyce klinicznej testowanie nadpotliwości nie jest powszechnie praktykowane.

Nadmierna potliwość wpływa na codzienne czynności, funkcje zawodowe i społeczne. Upośledzenie jakości życia jest porównywalne do ciężkiej łuszczycy, RZS czy stwardnienia rozsianego [17]. Pacjenci odczuwają zakłopotanie, frustrację, mają trudności w nawiązywaniu relacji, ograniczają aktywność w czasie wolnym. U 50% pacjentów stan emocjonalny jest umiarkowany do poważnego [18].

### **Leczenie Toksyną Botulinową**

W 1996r. pojawiło się pierwsze badanie potwierdzające skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu nadpotliwości pachowej [19]. Od tego czasu pojawiło się wiele doniesień naukowych o skuteczności leczenia HH za pomocą toksyny botulinowej także w innych obszarach ciała takich jak: dłonie i stopy. Wykonywanie zabiegu w obszarach, które najczęściej zajęte są nadpotliwością może być bardzo bolesne, dlatego zaleca się wykonanie znieczulenia. Najczęściej praktykuje się znieczulenie przewodowe, ponadto można zastosować blok Bierera, zimne okłady, oraz blokadę nerwów obwodowych [20, 21]. Na punkt zaleca się 2,5-5 jednostek preparatu Bocouture® lub Vistabel®, a w przypadku Azzalure® 10-20 jednostek Speywood.

### **Porównanie sił jednostek różnych rodzajów toksyn botulinowych**

	Bocouture®	Vistabel®	Azzalure®
Jednostki/punkt	1,0	1,0	2,5
ml roztworu/punkt	0,025	0,025	0,0125

Stopy:

Wstrzyknięcia wykonuje się w odstępach 2 cm. Każda stopa wymaga od 10 do 50 punktów iniekcyjnych. Nie ma stałych punktów, w których wykonuje się wkłucia, rozmieszczenie jest indywidualne i zależne od wyniku testu Minora [22]. Należy zwrócić uwagę na boczne części stóp, ponieważ tam również może dochodzić do nadmiernej produkcji potu. Iniekcje wykonuje się śródskórnio, rzadziej podskórnio. Należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu preparatu w środkowej części stopy, ponieważ w wyniku rozprzestrzeniania się toksyny może dojść do niedowładu [23].

Dłonie:

W przypadku dłoni leczenie wygląda bardzo podobnie jak w przypadku stóp. Wstrzyknięcia wykonuje się w odstępach 2cm, śródskórnio rzadziej podskórnio, a każda dłoń wymaga 10-30 punktów iniekcji [22]. Standardowo na dłoń stosuje się 75-100 jednostek toksyny [11]. Nie ma stałego schematu miejsc iniekcji- zależy to od wyniku testu Minora. Szczególna ostrożność należy zachować w okolicy kłębu kciuka, ponieważ może dojść do zmniejszenia siły mięśniowej, co utrudnia chwytanie [23].

Pachy:

W obrębie pach iniekcje wykonuje się w odstępach 2cm, śródskórnio rzadziej podskórnio. Miejsca iniekcji zależą od wyniku testu Minora. Zwykle wykonuje się 10-15 iniekcji na jedną pachę. W sumie na jedną pachę przypada zwykle 50 jednostek toksyny [11]. W obrębie pachy iniekcje nie powodują powikłań, mogą ewentualnie pojawić się krwiaki poiniekcyjne. Należy pamiętać, że w obrębie pach okolica najsilniejszego wytwarzania potu odpowiada strefie owłosionej, może ona jednak przekraczać granicę włosów [11,23]. Satysfakcja z wykonanego zabiegu na tym obszarze waha się między 66% a 100% [11].

Toksyna botulinowa nie jest pierwszym wyborem w leczeniu HH. Terapię nadpotliwości rozpoczyna się od zastosowania chlorku glinu lub jonoforezy, które są uważane za terapie bezpieczniejsze, obarczone mniejszą liczbą powikłań jednak często okazują się nieskuteczne[23]. Chlorek glinu jest efektywny w łagodzeniu objawów nadpotliwości, niestety rezultat jest krótkotrwały, nie zmniejsza ilości wytwarzanego potu, a przewlekłe stosowanie niejednokrotnie powodowało wtórne schorzenia skórne. Leki cholinergiczne są zalecane tylko w przypadkach, w

których chlorek glinu, jonoforeza i toksyna botulinowa okazały się niewystarczające. Ze względu na trudności w leczeniu nadpotliwości twarzy procedurami zewnętrznymi, zaleca się rozpoczęcie terapii od leków antycholinergicznym [24]. Obecnie coraz częściej podejmuje się próby z wykorzystaniem toksyny botulinowej w leczeniu nadmiernej potliwości na obszarach takich jak: okolica pachwin, górna warga, nos, broda czoło [25].

Pacjenci, którzy zdecydowali się na terapię HH za pomocą toksyny botulinowej zauważają znaczne zmniejszenie ilości potu i poprawę jakości życia [22]. W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo satysfakcja pacjentów znacznie wzrosła po leczeniu toksyną botulinową w porównaniu z placebo (93% vs 30%) [26]. Efekt utrzymuje się przez 6-12 miesięcy [26]. Po tym czasie procedurę można powtórzyć. Nietrwałość efektu leczenia jest jedną z większych wad terapii. Ponadto zauważono, że pacjenci którzy mieli wykonywane więcej niż 4 iniekcje coraz szybciej wracają na kolejne zabiegi. Jest to prawdopodobnie spowodowane narastającą tolerancją na toksynę botulinową. Niektóre badania wskazują na to, że w wyniku zbyt często powtarzanych iniekcji w organizmie pacjenta mogą pojawić się przeciwciała przeciwko toksynie botulinowej, co zmniejsza skuteczność leczenia [27]. Jest to spowodowane właściwością neurotoksyny do pobudzania układu immunologicznego. Pojawiające się w tym procesie przeciwciała mogą mieć charakter neutralizujący (deorganizują działanie i skuteczność neurotoksyny) lub nieneutralizujący (nie wpływają niekorzystnie na skuteczność neurotoksyny) [28]. Ocenia się, że w momencie pojawienia się immunoglobulin najlepiej przerwać terapię toksyną botulinową na ok. 2 lata w celu wyciszenia układu odpornościowego. Po tym czasie można podjąć kolejne próby leczenia za pomocą neurotoksyny. Dzięki minimalnej inwazyjności przy dobrej skuteczności zabiegu, iniekcje toksyny botulinowej w terapii nadmiernej potliwości zyskują coraz większą popularność.

### **Przeciwwskazania do zastosowania toksyny botulinowej**

Tak, jak w przypadku wszystkich substancji leczniczych do zastosowania toksyny botulinowej również istnieją przeciwwskazania. W pierwszej kolejności należy wymienić reakcje nadwrażliwości na którykolwiek składnik leku. Szczególne znaczenie ma tu nadwrażliwość na ludzką albuminę. W przypadkach wątpliwych można wykonać próbę oceniającą wrażliwość na preparat i mieć dostęp do leków przeciwalergicznym. Nie jest możliwe wykonanie iniekcji z

toksyną botulinową w przypadku gdy pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią [28]. Przed wykonaniem zabiegu należy zebrać wywiad z pacjentem i dokładnie obejrzyć okolicę skóry, w której planujemy wykonanie zabiegu. W momencie, gdy na skóra zmieniona jest infekcyjnie lub zapalnie, zabieg należy odroczyć na późniejszy termin [28]. To samo odnosi się do sytuacji, w której pacjent jest w trakcie leczenia antybiotykami aminoglikozydowymi czyli: gentamycyna, tobramycyna, amikacyna [29]. Przeciwwskazaniem do iniekcji toksyny botulinowej jest również terapia tubokuraryną, ponieważ potęguje ona działanie preparatu toksyny botulinowej [29]. Największą pulę przeciwwskazań stanowią choroby neurologiczne charakteryzujące się zaburzonym przewodnictwem nerwowo-mięśniowym. Są to między innymi: dystrofia mięśniowa, neuromiopia, wrodzone miopatie, zaburzenia miotoniczne, mitochondrialne miopatie, nieokreślone lub inne pierwotne zaburzenia mięśni [28].

## **Podsumowanie**

Nadmierna potliwość jest schorzeniem, które dotyka znaczną część populacji (>4,8%). Wynikające z tego niedogodności znacznie pogarszają jakość życia pacjentów i ograniczają ich aktywność. W wyniku trwających od lat 80-tych XX wieku badaniom nad toksyną botulinową odkryto jej zastosowanie w leczeniu nadpotliwości. Dzięki właściwościom tej substancji w postaci hamowania uwalniania acetylocholino, można zahamować układ współczulny unerwiający gruczoły potowe. Odkrycie to było przełomem w leczeniu nadmiernej potliwości. Poza typowymi miejscami zastosowania toksyny botulinowej (dłonie, stopy, pachy), pojawiają się kolejne próby leczenia w obszarach takich jak pachwiny, górna warga, broda, czoło. Wyniki prowadzonych eksperymentów bardzo dobrze rokują. Ta obiecująca metoda może zrewolucjonizować leczenie nadmiernej potliwości już w niedługiej przyszłości.

Disclosures: Financial suport: No financial suport was received.

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

## List of references

1. Erbguth, F. From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. *J. Neural Transm.* 2008, 115, 559–565.
2. M. Drożdżyńska, I. Sobieraj-Garbiak, A. Chlasta, M. Jastrzębska, Toksyna botulinowa i jej zastosowanie w medycynie [Botulinum toxin and its usage in medicine] *Journal of Laboratory Diagnostics Diagn Lab* 2015; 51(2):139-146. Polish
3. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg.* 2007;33:908-923.
4. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:537-563.
5. Shargall Y, Spratt E, Zeldin RA. Hyperhidrosis: what is it and why does it occur? *Thorac Surg Clin.* 2008;18:125-132.
6. Cohen JL, Cohen G, Solish N, Murray CA. Diagnosis, impact, and management of focal hyperhidrosis: treatment review including botulinum toxin therapy. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2007;15:17-30.
7. Schick CH. Pathophysiology of hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:389-393.
8. Lakraj AAD, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins.* 2013;5:821-840.
9. Atkins JL, Butler PE. Hyperhidrosis: a review of current management. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:222-228.
10. Lonsdale-Eccles A, Leonard N, Lawrence C. Axillary hyperhidrosis: eccrine or apocrine? *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:2-7.
11. S. Nawrocki, J. Cha The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review: Etiology and clinical work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Sep;81(3):657-666.
12. Hexsel D, Camozzato FO. Hyperhidrosis. In: *Dermatology in Public Health Environments.* Springer; 2018:1379-1393.
13. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:241-248.

14. Leung AKC, Chan PYH, Choi MCK. Hyperhidrosis. *Int J Dermatol*. 1999;38:561-567.
15. Walling HW. Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: a case-control study of 387 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:242-246.
16. Campanati A, Penna L, Guzzo T, et al. A quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. *Clin Ther*. 2003;25:298-308.
17. Cina CS, Clase CM. The Illness Intrusiveness Rating Scale: a measure of severity in individuals with hyperhidrosis. *Qual Life Res*. 1999;8:693-698.
18. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2002;147:1218-1226.
19. Bushara KO, Park DM, Jones JC, et al: Botulinum toxin – a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Derm* 1996;21:276–278.
20. Blaheta JH, Vollert B, Zuder D, et al: Intravenous regional anesthesia (Bier’s block) for botulinum toxin therapy of palmar hyperhidrosis is safe and effective. *Dermatol Surg* 2002;28:666–672.
21. Hayton M, Stanley JK, Lowe NJ: A review of peripheral nerve blockade as local anaesthesia in the treatment of palmer hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2003;149:447–451.
22. Doft M.A., Hardy K.L., Aschermann J.A., Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin, *Aesthet Surg J* 2012 Feb;32(2):238-44.
23. Tomoko Fujimoto. Pathophysiology and treatment of hyperhidrosis. *Curr Probl Dermatol*. 2016;51:86-93.
24. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al: A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg* 2007;33:908–923.
25. Glaser D.A., Galperin T.A., Botulinum Toxin for hyperhidrosis of area other than the axillae and palms/soles. *Dermatol Clin*. 2014 Oct;32(4):517-25.
26. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 2003;139:731-736.

27. Boni R, Kreyden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: application in dermatology. *Dermatology* 2000;200:287-291.
28. Bogucki Z.A., Kownacka M., Clinical Aspects of the Use of Botulinum Toxin Type A in the treatment of Dysfunction of the Masticatory System, *Adv Clin Exp Med* 2016,25,3, 569-573
29. Freund B, Schwartz M, Symington JM: Botulinum toxin: New treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000, 38, 466–471.