

Aus der Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(Prof. Dr. med. C. Matthias)
im Zentrum Augenheilkunde und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Dystonien mit Beteiligung der mastikatorischen Muskulatur
- Eine retrospektive Analyse -**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Katharina Specht
aus
Göttingen

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Laskawi

2. Berichterstatter/-in:

3. Berichterstatter/-in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
AKTV	Antikörpervermitteltes Therapieversagen
AMS	Aminosäuren
BNT	Botulinum-Neurotoxin
BT	Botulinumtoxin
BTAK	Botulinumtoxin-Antikörper
BT-A-AK	Botulinumtoxin-A-Antikörper
GABA	<i>gamma</i> -Aminobutyric acid
IE	Injektionseinheiten
i.m.	intramuskulär
IQR	Interquartilarabstand
kDa	Kilodalton
KG	Kiefergelenk
M	Musculus
Max	Maximum
MDT	Magen-Darm-Trakt
mim	mimisch
Min	Minimum
ml	Milliliter
Mm	Musculi
MSCM	Musculus sternocleidomastoideus
MU	Maus-Units (Mauseinheiten)
MW	Mittelwert
N	Nervus
Nn	Nervi
NSF	N-Ethylmaleimid-sensitives Fusionsprotein
OMD	Oromandibuläre Dystonie
SBA	spezifische biologische Aktivität
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome

SNAP	soluble NSF attachment protein
SNAP-25	synaptosomal associated protein of 25 kDa
SNARE	soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor
SSV	small synaptic vesicles
StdAbw	Standardabweichung
VAMP	vesicle associated membrane protein
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentralnervensystem

1. EINLEITUNG	1
1.1 GENERELLE VORBEMERKUNGEN ZU DYSTONIEN	1
1.1.1 <i>Oromandibuläre Dystonien</i>	9
1.1.1.1 Die Ätiologie und Epidemiologie der oromandibulären Dystonien	9
1.1.1.2 Das klinische Bild der oromandibulären Dystonie	11
1.1.1.3 Die Diagnostik der oromandibulären Dystonien	15
1.1.1.4 Therapiemöglichkeiten bei oromandibulären Dystonien	16
1.1.1.5 Die Therapie der oromandibulären Dystonie mittels Botulinumtoxin	17
1.1.2 <i>Meige-Syndrom</i>	20
1.2 KLINISCHE ANWENDUNG VON BOTULINUMTOXIN (BT)	21
1.2.1 <i>Anatomie der Gesichtsmuskulatur</i>	23
1.2.1.1 Die mastikatorische Muskulatur	24
1.2.1.2 Die mimische Muskulatur	26
1.3 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	28
2. MATERIAL UND METHODEN.....	29
2.1 GRUNDLAGEN DER BOTULINUMTOXIN-THERAPIE	29
2.1.1 <i>Struktur und Wirkungsweise der Botulinumtoxine</i>	33
2.1.2 <i>Die Botulinumtoxin-Präparate</i>	39
2.1.3 <i>Handhabung der Botulinumtoxin-Medikamente</i>	40
2.2 TECHNIKEN DER BOTULINUMTOXIN-INJEKTION	42
2.3 DATENERFASSUNG UND DATENVERARBEITUNG	44
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	46
3. ERGEBNISSE	48
3.1 BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	48
3.1.1 <i>Geschlechterverteilung und Altersverteilung</i>	49
3.1.2 <i>Diagnose, Ätiologie und topische Klassifikation</i>	51
3.2 ANALYSE DER AUSGEWERTETEN DATEN	56
3.2.1 <i>Analyse des Alters und des Manifestationsalters in Abhängigkeit der Diagnose</i>	56
3.2.2 <i>Analyse des Alters und des Manifestationsalters in Abhängigkeit der topischen Klassifikation</i>	59
3.2.3 <i>Analyse der betroffenen Muskeln</i>	61
3.2.4 <i>Analyse der Injektionsmodalitäten</i>	68
3.2.4.1 <i>Analyse der durchschnittlichen Injektionsdosis</i>	68
3.2.4.2 <i>Analyse der durchschnittlichen Injektionspunkte</i>	71
3.2.5 <i>Analyse des Therapieverlaufs</i>	73
3.2.5.1 <i>Analyse des Wirkungsgrads</i>	73
3.2.5.2 <i>Analyse des Nebenwirkungsprofils</i>	75
3.2.5.3 <i>Dauer der Wirkung und Injektionsintervalle</i>	78
4. DISKUSSION	79
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	92
6. LITERATURVERZEICHNIS	94
7. ANHANG	109
7.1 TABELLENVERZEICHNIS	109
7.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	110
7.3 BEHANDLUNGSBOGEN	111
7.4 KONTROLLBOGEN.....	112

1. Einleitung

1.1 Generelle Vorbemerkungen zu Dystonien

Eingeführt wurde der Begriff Dystonie 1911 von Oppenheim. Er bezeichnete die von ihm beobachtete Störung der fließenden Muskeltonusfluktuation zwischen hyperton und hypoton als „Dystonia musculorum deformans“ (Oppenheim, 1911).

Die Erstfallbeschreibung geht jedoch auf Schwalbe zurück, der bereits 1908 ein ähnliches Krankheitsbild als „eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen“ beschrieb (Schwalbe, 1908). Während Schwalbe eine psychische Ursache für dieses so merkwürdig erscheinende Krankheitsbild vermutete, glaubte Oppenheim an eine organische Störung als Auslöser der Dystonie.

Dank weiterer Forschungen auf diesem Gebiet zählen Dystonien heutzutage zu den wohldefinierten neurologischen Krankheitsbildern. Unter dem Begriff der Dystonie versteht man eine muskuläre Hyperaktivität, die sich durch unwillkürlich auftretende, länger anhaltende Muskelkontraktionen auszeichnet, die zu abnormen Haltungen und Bewegungsmustern führen (Dressler, 1995; Erbguth, 1996). Charakteristisch für diese dystonen Bewegungen sind anhaltende, simultane Kontraktionen von agonistischen und antagonistischen Muskelgruppen (Yanagisawa und Goto, 1971; Rothwell et al., 1983). Dystonien werden dem großen Spektrum der Bewegungsstörungen zugeordnet. Diese treten hauptsächlich durch Dyskinesien als Kardinalssymptom in Erscheinung. Dyskinesien bezeichnen flüchtige, spastische und wiederkehrende Bewegungsmuster ohne jegliche Koordinationskontrolle, welche sich häufig auf der Basis einer bereits bestehenden Grunderkrankung wie Parkinson oder anderen extrapyramidalen Störungen manifestieren (Lee, 2007).

Da einer Dystonie mehrere Symptome zugrunde liegen können, wird dieser Begriff verwendet, um ein „Syndrom“ zu bezeichnen (Dressler, 1995).

Unter ätiologischen Gesichtspunkten beschreibt er zum einen ein Symptom im Rahmen einer bestehenden Grunderkrankung (symptomatische Dystonie, sekundäre Dystonie). Zum anderen kann der Begriff Dystonie verwendet werden, um ein eigenes Krankheitsbild unklarer Herkunft zu bezeichnen (idiopathische Dystonie) (Conrad und Ceballos-Baumann, 1996; Marsden et al., 1976). In den 90er Jahren revidierte man jedoch auf der Grundlage neuer Erkenntnisse über die genetische Ursache der Dystonien diese ätiologische Klassifikation (Fahn et al., 1998) und ersetzte den Begriff idiopathische Dystonie durch primäre Dystonie.

Hierbei ist das dystone Bewegungsmuster an sich die einzige klinische Manifestation. Viele primäre Dystonien konnten auf eine genetische Grundlage zurückgeführt werden. Mittlerweile wurden mehr als 12 verschiedene Dystoniegene beschrieben (Klein und Ozelius, 2002). Eine Segregationsanalyse zeigte in der Population der Aschkenazi-Juden eine hohe Prävalenz von 30-40%, an einer Dystonie zu erkranken (Bressmann et al., 1989; Risch et al., 1995). Sekundäre Dystonien entstehen durch exogene Faktoren, die zu einer neurochemischen oder strukturellen Hirnläsion führen. Ursachen hierfür können zum Beispiel ein perinataler Hirnschaden, ein Hirntrauma, zerebrovaskuläre Ereignisse, eine Enzephalitis oder Tumoren sein. Die genetische Komponente spielt im Rahmen der sekundären Dystonien eine zu vernachlässigende Rolle (Bressmann et al., 1998). Als häufigste Form werden sekundäre Dystonien jedoch als Nebeneffekt nach jahrelanger Medikation mit Neuroleptika beobachtet und als „tardive dystonia“ bezeichnet. Im Gegensatz zu Patienten, welche unter einer idiopathischen Dystonie (primären Dystonie) leiden, die sich zumeist als zervikale Dystonie, Blepharospasmus oder spastische Dysphonie äußert, zeigt sich bei an „tardive dystonia“ (sekundäre Dystonie) erkrankten Personen eine Manifestation in der oromandibulären Region (Lee, 2007; Tan und Jankovic, 2000).

Zu den häufigsten primären Dystonien zählen:

1. Der Blepharospasmus

Der Blepharospasmus zeichnet sich durch eine Überaktivität der Mm. orbicularis oculi aus, welche zu einer unwillkürlichen Verkrampfung der betroffenen Muskeln führt. In der Regel sind die Muskeln beider Seiten betroffen, gelegentlich kann es jedoch auch zu einer Seitenbetonung kommen (Dressler, 1995). Durch die lang anhaltenden Kontraktionen kommt es neben einer mimischen Entstellung auch zu einer Sehbehinderung des Patienten bis hin zu einer funktionellen Blindheit (Naumann, 2003).

2. Das Meige-Syndrom

Beim Meige-Syndrom (Brueghel-Syndrom) zeigt sich neben der klinischen Symptomatik eines Blepharospasmus eine zusätzliche Dystonie der perioralen Muskulatur sowie anderer kranieller Muskelgruppen (Naumann, 2003). Die periorale Muskulatur ist neben der Zungenmuskulatur am häufigsten betroffen (Charles et al., 1997). Seltener kommt es zu einer Beteiligung der Kau- und Pharynxmuskulatur (Dressler, 1995; Marsden, 1976).

3. Die oromandibuläre Dystonie

Betroffen sind hierbei vornehmlich die Innervationsgebiete der Hirnnerven V, VII, X und XII. In der Folge kommt es charakteristischerweise zu dystonen Kontraktionen der fazialen Muskulatur, des Platysma, sowie der Zunge (Charles et al., 1997). Die oromandibuläre Dystonie führt zu Sprach-, Ess- und Schluckbeschwerden (Marsden, 1976).

4. Die zervikale Dystonie

Die zervikale Dystonie zeichnet sich durch Bewegungsanomalien und Verkrampfungen der Halsmuskulatur aus und wird allgemein auch als Schiefhals (Torticollis spasmodicus) bezeichnet. Sie ist die häufigste Form der idiopathischen Dystonien (Stacy, 2000).

5. Die Extremitätendystonien

Hier unterscheidet man zwischen aktionsinduzierten und nicht-aktionsinduzierten Dystonien. Die aktionsinduzierten Extremitätendystonien treten im Zusammenhang mit spezifischen Tätigkeiten auf. Als Häufigste sind hier der Schreibkrampf und der Musikerkrampf zu nennen. Nicht-aktionsinduzierte Extremitätendystonien treten überwiegend spontan auf und sind in der Regel Begleiterscheinungen einer zervikalen oder axialen Dystonie (Dressler, 1995).

6. Die Rumpfdystonien

Rumpfdystonien, auch als axiale Dystonien bezeichnet, gehören zu den seltenen dystonen Bewegungsanomalien und bleiben oftmals lange Zeit undiagnostiziert (Naumann, 2003). Betroffen ist hierbei die Muskulatur des Achsenskeletts, zu der vornehmlich die Rumpfmuskulatur gezählt wird. Eine Beteiligung der Muskulatur der Wirbelsäule, mit Ausnahme der Halsmuskulatur, ist häufig. Bedingt durch die dystone Aktivität der oben genannten Muskelgruppen imponiert das klinische Bild durch Rumpfextensionen, Lateralflexionen des Rumpfes und Torsionsskoliosen. In der Folge kommt es zu Fehlstellungen des Achsenskeletts mit Überbelastung der einzelnen Bereiche sowie Deformationen des Brust- und Bauchraumes, welche zu Funktionsstörungen der Lunge und Herzrhythmusstörungen führen (Dressler, 1995).

Mehr als 85% der Dystonien gelten als primäre Dystonien, lediglich 15% sind symptomatisch (Bhaumik und Behari, 1999; Stacy, 2000).

Wie der nachfolgenden Tabelle 1 zu entnehmen ist, existieren weitere Einteilungen der Dystonien sowohl nach ihrer Lokalisation, als auch nach der Morphologie der überschießenden Muskelaktivität. Seltener wird eine Unterteilung nach ihrer Ätiologie und den Bedingungen des Auftretens vorgenommen (Dressler, 1995).

Tabelle 1: Einteilungskriterien der Dystonien (aus Dressler, 1995, S.40)

Kriterium	Eigenschaft
Lokalisation	kraniell zervikal axial segmental generalisiert
Ätiologie	idiopathisch symptomatisch
Bedingungen des Auftretens	spontan aktionsinduziert stressinduziert
Morphologie	tonisch klonisch tremorüberlagert

Darüber hinaus kann eine Einteilung nach dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung erfolgen. Besondere Bedeutung kommt ihm hinsichtlich der Prognose bei primären Dystonien zu. Generell gilt; je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Erkrankung ist, desto wahrscheinlicher ist ein Übergreifen der Dystonie auf mehrere Körperregionen und eine Manifestation in Form einer generalisierten Dystonie (Marsden et al.,1976; Fahn, 1986). Bei einer Erkrankung im höheren Alter zeigt sich umgekehrt, dass eine fokale Dystonie auch als solche bestehen bleibt und sich selten weiter ausbreitet (Jankovic und Hallett, 1994; Nemeth, 2003).

Eine Dystonie kann nahezu jede Muskelgruppe des Körpers befallen. Verglichen mit allen Körperregionen treten Dystonien am häufigsten in der kraniozervikalen Region auf (Bhidayasiri et al., 2006). Neben einem Blepharospasmus, der zu unwillkürlichen Lidschlussbewegungen führt, sind Dystonien vornehmlich in der Halsmuskulatur lokalisiert. Im höheren Lebensalter kommt es sehr häufig zusätzlich zu dystonen Bewegungen der perioralen Muskulatur sowie der Zungenmuskulatur. Wesentlich seltener hingegen sind Dystonien der Extremitäten. Davon ausgenommen sind Extremitätendystonien als Begleiterscheinung nach einem Apoplex. Am seltensten zu beobachten sind dystone Bewegungsmuster der Larynxmuskulatur sowie generalisierte Dystonien (Dressler, 1995). Da Dystonien in der Regel zuerst eine einzelne Körperregion betreffen, empfiehlt es sich, eine topische Klassifikation anhand der betroffenen Regionen vorzunehmen (siehe Tabelle 2).

1. Fokale Dystonie:

nur eine einzelne Körperregion ist betroffen, häufigste Formen: Blepharospasmus, Torticollis, oromandibuläre Dystonie, spastische Dysphonie und Schreibkrampf

2. Segmentale Dystonie:

zwei und mehr benachbarte funktionelle Körperregionen sind betroffen, Bsp.: Meige-Syndrom

3. Generalisierte Dystonie:

mindestens eine der unteren Extremitäten ist betroffen einschließlich einer Ausdehnung in andere Körperregionen

Tabelle 2: Verteilung der Dystonien in den Körperregionen (aus Jankovic und Hallett, 1994, S.178)

	Anzahl (N)	Anteil (%)
Fokal	1230	50
Segmental	837	34
Generalisiert	383	16
Insgesamt	2450	100

Ist eine gesamte Körperhälfte von den dystonen Bewegungen betroffen, spricht man von einer *Hemidysytonie*. Fast immer ist das Vorliegen dieser Dystonieform ein Hinweis auf eine sekundäre, nicht auf eine primäre Dystonie (Marsden et al., 1985; Narbona et al., 1984; Pettigrew and Jankovic, 1985). Fokale Dystonien treten im Erwachsenenalter wesentlich häufiger auf als generalisierte Dystonien (Marsden, 1986; Fahn, 1986).

Die dystonen Bewegungsformen zeigen sich vornehmlich tagsüber, unabhängig davon ob der betroffene Körperteil in Bewegung ist oder nicht. Während der Nacht verspüren die betroffenen Personen keine Symptome (Jankovic und Hallett, 1994).

Das Auftreten von Schmerzen in Zusammenhang mit einer Dystonie ist eher ungewöhnlich, ausgenommen davon sind zervikale Dystonien (Jankovic und Hallett, 1994). 75% der Patienten mit zervikaler Dystonie klagen über begleitende Schmerzen (Chan et al., 1991). Die durch die Dystonie ausgelösten Schmerzempfindungen sind in der Regel vollständig subjektiv und korrelieren nur in einem gewissen Maß mit den äußerlich sichtbaren dystonen Symptomen (Dressler, 1995).

Die Pathogenese der Dystonien ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt (Hallett, 1998). Einigkeit herrscht insofern darüber, dass diesem Syndrom eine Funktionsstörung der Basalganglien, insbesondere des Putamen, zugrunde liegt (van Zandijcke, 1995; Ikoma et al., 1996; Bressmann, 2000; Stacy, 2000; Burton et al., 1984; Lee, 2007). Die Defekte resultieren aus der fehlenden inhibitorischen Kontrolle der Basalganglien durch den Thalamus sowie den Hirnstamm (Blanchet et al., 2005). Mittels elektromyographischer Untersuchungen (EMG) der betroffenen Muskeln lässt sich dieser hemmende Einfluss des Thalamus auf die Basalganglien sehr gut veranschaulichen. Bei fehlender Inhibition zeigen diese im EMG schnelle und spontane Aktivitätsmuster, welche sich gegensätzlich zur physiologischen elektrischen Muskelaktivität als unwillkürlich und pathologisch darstellen. Diese wiederkehrenden Aktivitätsmuster finden sich ebenfalls in den Basalganglien (Lee, 2007; Laskawi und Rohrbach, 2001).

Beobachtet werden kann dieser fehlende inhibitorische Effekt darüber hinaus bei langjähriger Medikation mit Neuroleptika wie Haloperidol, Thioridazine und Metoclopramide, welche Dopamin-Rezeptoren blockieren (Bhidayasiri et al., 2006). Bedingt durch eine verminderte Dopamin-Freisetzung kommt es zu einer gesteigerten Sensitivität der Dopamin-D2-Rezeptoren und einer damit verbundenen Abnahme der Inhibition (Yoshida, 2003). Die in der Folge auftretenden dystonen Bewegungsmuster werden als „tardive dystonia“ bezeichnet. Sie zählen aufgrund ihrer Genese zu den sekundären Dystonien (s.u.) und gelten als deren häufigste Ursache (Jankovic, 1981, Weiner et al., 1981).

Anticholinergika, Antihistaminika, Amphetamine und Ecstasy stehen ebenfalls im Verdacht, eine Dystonie auszulösen (Jankovic, 1981).

Außerdem existiert ein Mechanismus der peripher verursachten oromandibulären Dystonien, welcher auf der Theorie der Unterbrechung der sensorischen Bahnen auf dem Level der Basalganglien beruht (Hallett, 1995). Diskutiert wird eine zentrale Umgestaltung der somatischen Darstellungsbereiche im Thalamus bedingt durch periphere Traumen, wie sie beispielsweise im Rahmen dentaler Eingriffe häufig auftreten. Die Zerstörung der lokalen neuronalen Bahnen führt zu einer Veränderung der synaptischen Transmitterfreisetzung in den Basalganglien. Unklar ist, ob diese Veränderung das Resultat der Neuordnung in den Schaltkreisen der Basalganglien ist oder eine direkte Folge des peripheren Traumas (Lee, 2007).

Auffällig ist in allen Fällen eine relativ kurze Latenzzeit zwischen dem Zeitpunkt der Hirngewebsschädigung und dem Auftreten der dystonen Symptome, was einen Rückschluss auf eine multifaktorielle Entstehung der Dystonien zulässt (Dressler, 1995). Darüber hinaus werden weitere Möglichkeiten für Ihre Entstehung diskutiert. Hierzu zählen eine überschießende Transmitterfreisetzung an der motorischen Endplatte, ein defekter Transmittermetabolismus sowie eine Störung in der Rezeptorfunktion (Jankovic und Hallett, 1994).

Hinsichtlich der Prävalenz von Dystonien gibt es keine zuverlässigen Zahlen (Dressler, 1995). Ursache hierfür sind zahlreiche auf eine komplexe Erfassung hinderlich wirkende Faktoren. Der häufig durch die Dystonie hervorgerufene entstellende Charakter der Patienten stellt für diese eine große psychische Belastung dar. Viele Betroffene neigen zu Resignation und Zurückgezogenheit, was sich negativ auf eine adäquate Behandlung und Erfassung auswirkt. Hinzu kommen sich wiederholende Fehldiagnosen der Dystonie als psychogene Störung sowie eine sehr unterschiedlich ausgeprägte Symptomatik (Butler et al., 1998). In einer Familienstudie von Fletcher und Bressmann wird berichtet, dass ca. 50% der Angehörigen von Dystonieklienten als solche nicht erkannt worden sind (Fletcher et al., 1990; Bressmann et al., 1989). Eine 1988 von Nutt veröffentlichte Arbeit zeigte eine Prävalenz von 3,4 pro 100.000 Einwohner für die generalisierte Dystonie, und 29,5 pro 100.000 für die fokalen primären Dystonien. Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Sichtung von Patientenakten der Mayo Klinik aus den Jahren 1950-1982 in Rochester, Minnesota (Nutt et al., 1988). In einer weiteren Studie von Jankovic und Fahn wurden die Patientenkollektive von 2 Dystoniekliniken ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten eine Erkrankungsrate von 25% für kraniale Dystonien (Blepharospasmus und OMD) (Jankovic und Fahn, 1998). Diese

Daten galten in der Literatur lange Zeit als einzig zuverlässige. Die tatsächliche Prävalenz ist jedoch auch weiterhin trotz zahlreicher neuer Studien aufgrund der oben genannten Faktoren nur schwer einzuschätzen. Lee schätzte 2007 in einer von ihm veröffentlichten Arbeit die Zahl der betroffenen Personen in den Vereinigten Staaten von Amerika auf 250.000 (Lee, 2007).

1.1.1 Oromandibuläre Dystonien

Das Krankheitsbild der oromandibulären Dystonie (OMD) stellt eine sehr seltene Form der fokalen Dystonie dar, und kann daher auch Teil einer segmentalen, z. B. zervikalen Dystonie sowie einer multisegmentalen (generalisierten) Dystonie sein (Lee, 2007). Das alleinige Auftreten einer OMD gilt als relativ selten und wird in der Literatur mit lediglich 5% aller Dystonien angegeben (Bhidayasiri et al., 2006). Im Gegensatz hierzu stehen die zervikalen (segmentalen) Dystonien, die Kombination einer OMD mit synchron auftretendem Blepharospasmus. Diese stellen mit 22% die zweithäufigste Form der Dystonien dar. Der französische Neurologe Henry Meige beschrieb 1910 erstmalig das synchrone Auftreten dystoner Bewegungsmuster der perioralen und der periokulären Muskulatur in Form von Lidkrämpfen. Dieser Symptomkomplex wurde nach ihm als „Meige-Syndrom“ bezeichnet (Laskawi und Rohrbach, 2001).

1.1.1.1 Die Ätiologie und Epidemiologie der oromandibulären Dystonien

Die ätiologische Herkunft der OMD konnte bis heute nicht einheitlich geklärt werden. Neben einer familiären und geschlechtsspezifischen Prädisposition gelten Traumen mit Beteiligung des Zentralnervensystems, periphere Traumen im Rahmen zahnärztlicher Behandlung sowie bestimmte Medikamente, toxische Einflüsse und neurodegenerative Erkrankungen zu den am häufigsten diskutierten ursächlichen Faktoren (Defazio et al., 1999). Eine von Tan und Jankovic 1999 durchgeführte Studie ergab für mögliche ätiologische Ursachen folgende Häufigkeitsverteilung. 22,8% der Probanden zeigten eine medikamentös-induzierte OMD (tardive oromanibular dystonia), 9,3% entwickelten dystone Symptome infolge eines peripheren Traumas. Bei 2,5% der Untersuchten konnte ein vorangegangener Apoplex als Ursache ermittelt werden. Lediglich 1,8% der Fälle wurden neurodegenerativen Veränderungen zugeordnet, 0,8% der untersuchten OMDs traten infolge von kraniellen Verletzungen auf. Oftmals stellt sich die Ermittlung der tatsächlichen Herkunft der OMD jedoch als sehr schwierig dar, weshalb die Mehrzahl der an OMD erkrankten Patienten wie in dieser Studie auch (63%) einer idiopathischen Ätiologie zugeordnet wird (Tan und Jankovic, 1999; Laskawi und Rohrbach, 2001; Bhidayasiri et al., 2006; Sankhla et al., 1998).

Als einer der prädisponierenden Faktoren für die Entstehung einer OMD werden heute wie bereits erwähnt periphere Traumen -zum Beispiel im Rahmen von zahnärztlichen

Behandlungen- angenommen und als „Dystonia-Causalgia-Syndrom“ oder „posttraumatische OMD“ bezeichnet (Bhidayasiri et al., 2006, Bhatia et al., 1993; Sankhla et al., 1998). Induziert durch traumatische äußere Eingriffe kommt es in der Folge zu einer zentralen Neuordnung der somatischen Darstellung im Thalamus sowie zu einer veränderten synaptischen Transmitterausschüttung in den Basalganglien. Lee beschreibt in einer von ihm 2007 veröffentlichten Studie zwei Fälle von oromandibulären Dystonien infolge zahnärztlicher Behandlung. Beide Patienten zeigten weder eine familiäre Prädisposition für Bewegungsstörungen noch konnten organische Hirnläsionen diagnostiziert werden. Auch eine langjährige Medikation mit Neuroleptika war auszuschließen. Als auslösender Faktor für die Entstehung der OMD wurde ein neuerlich entstandenes, dentales Trauma aufgrund von Zahnextraktionen und anschließender prothetischer Versorgung des Restgebisses mit einem Zahnersatz angenommen. Die Zeit zwischen dem Auftreten der dystonen Symptome und der Eingliederung des neuen Zahnersatzes war sehr kurz. Eine 1999 von Schrag et al. durchgeführte Studie ergab ein Verhältnis von 1:8 Patienten, die nach einem dentalen Trauma eine kranio-mandibuläre Dystonie innerhalb weniger Stunden bis Tage entwickelten (Schrag et al., 1999). Aufgrund der kurzen Latenzzeit zwischen dem zahnärztlichen Eingriff und dem Auftreten der ersten dystonen Symptome in beiden Beispielen wird ein kausaler Zusammenhang angenommen (Lee, 2007). Es existieren jedoch auch Studien, die eine längere Latenzzeit von maximal 65 Tagen belegen (Sankhla et al., 1998).

Peripher verursachte fokale Dystonien betreffen in der Regel jene Muskelgruppen, deren innervierende Nerven eine enge topographische Beziehung zu den Regionen des zahnärztlichen Eingriffs aufweisen. Sie äußern sich häufig in dystonen Bewegungen der Lippen, der Zunge oder als zervikale Dystonie. Oromandibuläre Traumen, wie sie im Rahmen einer Zahnbehandlung auftreten, gelten daher als bekannte prädispositionierende Faktoren für die Entstehung einer OMD (Lee, 2007; Blanchet et al., 2005). Patienten, bei denen ein dentales Trauma als ursächlich für die Entstehung der Dystonie gilt, sollten umgehend durch die Erneuerung von schlecht sitzendem Zahnersatz therapiert werden, um weiteren Traumen und Ulzerationen vorzubeugen (Blanchet et al., 2005).

Epidemiologischen Studien zufolge wird die Zahl der von einer OMD betroffenen Personen in den Vereinigten Staaten von Amerika auf ca. 6,9 pro 100.000 Einwohnern geschätzt, wobei Frauen wesentlich häufiger betroffen zu sein scheinen als Männer (Nutt et al., 1988; Soland et al., 1995). Eine 1995 von Soland et al., durchgeführte Studie über die geschlechtliche Verteilung innerhalb der fokalen Dystonien bestätigte auf der einen Seite diese weibliche Prädisposition sowohl für die OMD als auch für die kraniellen Dystonien (Meige-Syndrom).

Auf der anderen Seite konnte jedoch auch gezeigt werden, dass es eine männliche Prädisposition für das Krankheitsbild des Schreibkrampfes (writer's cramp) gibt. Aktuelle Studien zeigen eine Prädisposition für das weibliche Geschlecht von 2:1 (Blanchet et al., 2005; Tan und Jankovic, 1999; Sankhla et al., 1998). In der Literatur finden sich unterschiedliche Erklärungsversuche für diesen Geschlechtsunterschied. Neben einem östrogenen Einfluss auf die unwillkürliche Motorik in Bereichen des ZNS existieren umstrittene Annahmen über einen pathophysiologischen Zusammenhang thyroider Erkrankungen, die ebenfalls eine weibliche Prädisposition aufweisen (Bedard et al., 1984; Duane, 1988; Chan et al., 1991; Rondot et al., 1991). Plausible Gründe für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied fehlen jedoch bislang.

Das Auftreten der ersten Symptome wird zwischen dem 31. bis 58. Lebensjahr beobachtet und ist häufig die Folge langjähriger, vorhergehender Bewegungsstörungen (Sankhla et al., 1998; Bakke et al., 2003; Brin et al., 2004).

1.1.1.2 Das klinische Bild der oromandibulären Dystonie

Im Allgemeinen werden unter dem Oberbegriff der OMD primär dystone Bewegungsmuster der Kaumuskulatur, der perioralen und submentalen Muskulatur sowie der Mundbodenmuskulatur zusammengefasst. Eine Erweiterung dieser nicht einheitlichen Definition lässt auch eine Einordnung pathologischer Bewegungsmuster der Zungenmuskulatur zu, deren Auftreten als Kombinationssymptomatik nicht selten sind (Laskawi et al., 2004; Brin et al., 1995; Ceballos-Baumann, 1996; Charles et al., 1997). Die unwillkürlichen dystonen Muskelkontraktionen stellen sich in der Folge als unkoordinierte Kieferbewegungen dar, die sich nicht nur im Rahmen des Kauvorgangs zeigen sondern auch spontan auftreten können. Die Betroffenen beschreiben häufig ein „Triggern“ oder eine Verstärkung der dystonen Symptome bedingt durch Stress und Depressionen sowie durch alltägliche Tätigkeiten wie Lesen, Laufen, Fernsehen oder Kauen (Charles et al., 1997). Ebenso kann eine Exazerbation der Symptomatik durch gleißendes Licht hervorgerufen werden. Symptomfreiheit besteht häufig während des Schlafs (Brin, 1994). Im Verlauf der Krankheit entwickelte bestimmte „sensorische Tricks“, genannt „gestes antagonistiques“ helfen vielen Patienten die dystone Symptomatik zu verbessern (siehe Abb. 1). Zu diesen erlernten Gesten zählen z.B. Singen, Summen, Schlucken und Lippen-Beißen (Balasubramaniam et al., 2008).

Die mimische Muskulatur der oberen Gesichtshälfte zeigt in der Regel als erstes dystone Bewegungen in Form von Spasmen, während die Muskulatur der unteren Gesichtshälfte erst später von diesen betroffen ist. Nicht selten können die betroffenen Personen den Zeitpunkt des Auftretens der ersten dystonen Symptome sehr genau datieren. Obwohl die Ausprägung der Symptomatik meist unverändert bleibt, gibt es Fälle, in denen eine Fluktuation beobachtet werden kann (Balasubramaniam et al., 2008).

Auch wenn eine zeitweise Verbesserung der Symptomatik eintreten kann, gilt eine vollständige Ausheilung der Erkrankung als äußerst selten (Bhidayasiri et al., 2006). Lediglich 10% der Betroffenen, die an einer zervikalen Dystonie leiden, erleben mehrere Remissionsphasen der Symptomatik. Diese können gelegentlich mehrere Jahre andauern (Nemeth, 2003).

In Abhängigkeit der betroffenen Muskulatur können die abnormen Bewegungen sehr stark variieren und führen somit zu äußerst unterschiedlichen klinischen Bildern. Aufgrund dieser starken Varianz innerhalb des Krankheitsbildes werden in der Literatur Einteilungen in einen „Kieferöffnungstyp“, einen „Kieferschließungstyp“ und einen „Kieferseitdeviationstyp“ beschrieben (siehe Abb. 1) (Brin, 1994; Laskawi und Rohrbach, 2001; Bhidayasiri et al., 2006). Nachfolgende Tabelle 3 zeigt jene Muskeln und ihre Funktion, die von den dystonen Bewegungsstörungen am häufigsten betroffen sind.

Tabelle 3: Übersicht über jene Muskeln, die für abnorme Kiefer- und Zungenbewegungen im Krankheitsbild der OMD und des Meige-Syndroms verantwortlich sind (aus Brin, 1994, S. 430)

Muskel	Primäre und sekundäre Funktion
M. masseter	Kieferschluss
M. temporalis	Kieferschluss; Pars anterior: Kieferöffnung, Deviation und Protrusion
M. pterygoideus medialis	Kieferschluss
M. digastricus anterior und posterior	Kieferöffnung
M. pterygoideus lateralis	Kieferöffnung; Deviation kontralateral, Protrusion
M. genioglossus	Zungenprotrusion, passive Kieferöffnung
M. hypoglossus	Zungenprotrusion; passive Kieferöffnung
M. geniohyoideus	Kieferöffnung
M. mylohyoideus	Elevation des Zungenbeins, Kieferöffnung

In der Regel lässt sich feststellen, dass überwiegend jene Muskelgruppen betroffen sind, die von den Nn. facialis, trigeminus und hypoglossus innerviert werden. Dabei handelt es sich vornehmlich um die Kaumuskulatur, die mimische Muskulatur sowie die Muskulatur der Zunge. Am häufigsten beobachtet man die Beteiligung mehrerer Muskelgruppen; eine isolierte Manifestation ist jedoch möglich (Pfister und Stöhr, 1997). Das definierte klinische Bild zeigt sich im wesentlichen durch dystone Bewegungen der Mm. masseter, temporalis, pterygoideus medialis, pterygoideus lateralis, digastricus anterior und posterior, genioglossus, hypoglossus, geniohyoideus und mylohyoideus (Laskawi et al., 2004; Laskawi und Rohrbach, 2001). Aufgrund der komplexen Funktionen dieser Muskeln und verschiedener Kombinationsmöglichkeiten variiert das klinische Bild der OMD häufig sehr stark. Patienten, die an einer Dystonie vom „Kieferschließungstyp“ leiden zeigen in der Regel spastische Muskelkontraktion in den Mm. temporalis, masseter und pterygoideus medialis. Mögliche Folgen dieser muskulären Überaktivität sind ein Bruxismus und in schweren Fällen ein durch ihn hervorgerufener Trismus. Das Krankheitsbild des „Kieferöffnungstyp“ hingegen zeigt eine hauptsächliche Hyperaktivität des M. pterygoideus lateralis, M. digastricus anterior und weiterer submentaler Muskeln sowie des Platysma, und führt in der Folge zu einer nach anterior geneigten Kopfhaltung (siehe Abb.1). Beim „Kieferseitdeviationstyp“ zeigt sich in

der Regel eine dystone Aktivität des kontralateralen M. pterygoideus lateralis sowie des ipsilateralen M. temporalis (Bhidayasiri et al., 2006; Clemente, 1984).

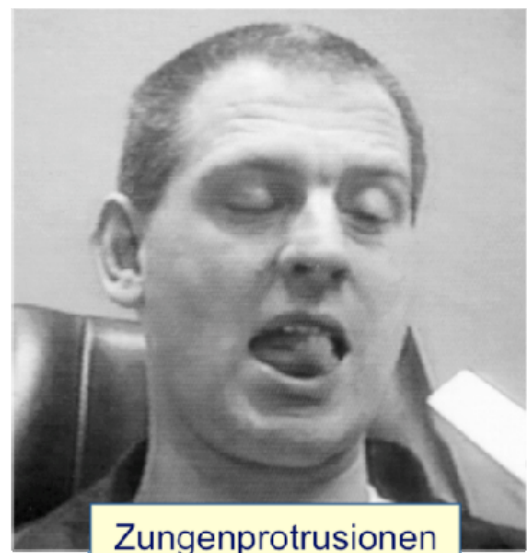
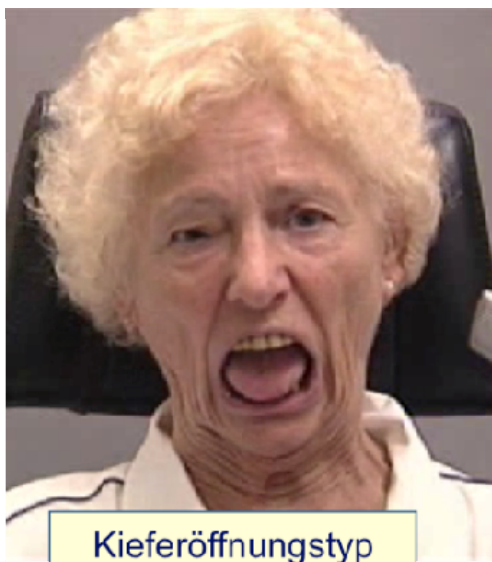
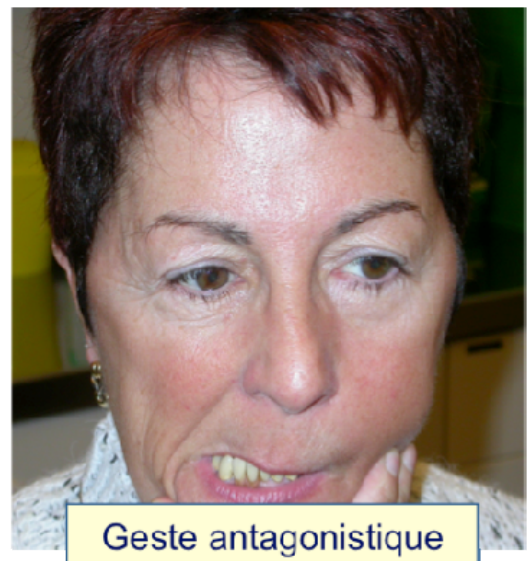


Abbildung 1: Klinische Bilder der oromandibulären Dystonie (oben links: Patientin mit Bild einer OMD vom „Kieferseitdeviationstyp“, oben rechts: „gestes antagonistoques“, unten links: Patientin mit einer OMD vom „Kieferöffnungstyp“, unten rechts: Patient mit OMD und vorhandener Zungenprotrusion (aus Laskawi et al., 2004; S. 266-267 und Laskawi und Rohrbach, 2004; S. 639)

Als Folge dieser dystonen, unwillkürlichen Muskelkontraktionen zeigen sich unkoordinierte Kieferbewegungen, die sich nicht nur im Rahmen des Kauvorgangs zeigen, sondern auch spontan auftreten können (Balasubramaniam et al., 2008; Tan und Jankovic, 1999). Hinzu kommt ein häufig stigmatisierender, grimassenhafter Gesichtsausdruck aufgrund einer Beteiligung der mimischen Muskulatur. Funktionelle Einschränkungen im Bereich der

Sprachbildung, des Kau- und Schluckvorgangs sind Folgen dieser muskulären Hyperaktivität (Charles et al., 1997). Viele Betroffene klagen neben den dystonen Symptomen auch über einen starken Spannungskopfschmerz. Intraoral zeigen sich als sekundäre Symptome Traumata der Zähne in Form von starken Abrasionen, ein verfrühter Zahnverlust infolge des permanenten Bruxierens, kranio-mandibuläre Dysfunktionen sowie Einbisse in die Wangen und die Zunge (Lee, 2007; Bhidayasiri et al., 2006). Das Versäumen einer rechtzeitigen Therapie der OMD führt in schweren Fällen im Bereich des Kiefergelenks zu Dislokationen und Arthritis (Bhidayasiri et al., 2006).

1.1.1.3 Die Diagnostik der oromandibulären Dystonien

Obwohl bis zum heutigen Zeitpunkt zahlreiche Publikationen über dieses Krankheitsbild existieren, werden oromandibuläre Dystonien sehr häufig nicht als solche diagnostiziert. Ursächlich hierfür sind unter anderem die klinische Erfahrung des Arztes, eine große Varianz innerhalb des klinischen Erscheinungsbildes der OMD sowie das Fehlen diagnostischer Hilfsmittel in Form spezieller Tests oder Biomarker. Die Differenzierung zwischen den einzelnen Formen der fokalen Dystonien kann nur klinisch erfolgen und wird darüber hinaus durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Die Begebenheiten der klinischen Untersuchung, das Vorgehen des Arztes als auch die psychische Verfassung des Patienten gehören dazu. Als Folge dieser Umstände resultiert eine inadäquate Therapie der betroffenen Personen. Zu den häufigsten Fehldiagnosen zählen temporomandibuläre Funktionsstörungen wie ein Bruxismus oder spontane Kondylusdislokationen, ein hemifazialer Spasmus sowie psychologische Manifestationen. Der Schlüssel zu einer korrekten Diagnosestellung liegt zum einen in einem frühzeitigen Erkennen der Symptomatik als auch in fundierten anatomischen und funktionellen Kenntnissen der orofazialen Einheit (Balasubramaniam et al., 2008). Eine suffiziente Diagnostik erfolgt mittels Inspektion, Palpation und EMG der beteiligten Muskeln. Besondere Bedeutung kommt in komplexen Fällen der Elektromyographie zu, da mit Hilfe dieses Verfahrens eine exakte Identifikation der dystonen Muskeln möglich ist. Um eine genaue Einschätzung der pathologischen Bewegungsmuster in voller Ausprägung vornehmen zu können, ist eine Untersuchung über einen längeren Zeitraum notwendig. Die Ausarbeitung eines individuellen Therapieplans wird durch eine Kombination der oben genannten Untersuchungsverfahren ermöglicht. Da das differenzialdiagnostische Spektrum der OMD sehr weit gefächert ist, sollten insbesondere zerebrale Raumforderungen mittels

Kernspintomographie oder Computertomographie ausgeschlossen werden (Laskawi et al., 2004; Ceballos-Baumann, 1996).

1.1.1.4 Therapiemöglichkeiten bei oromandibulären Dystonien

Die effektive Therapie der OMD stellt ein nicht zu unterschätzendes Problem dar. Aufgrund der vielfältigen Erscheinungen dieses Krankheitsbildes sollte eine individuelle Behandlung erfolgen, die auf die jeweiligen Symptome jedes einzelnen Patienten abgestimmt ist (Bhidayasiri et al., 2006). Häufig erfolgt nach gestellter Diagnose ein erster konventioneller Therapienansatz mit Hilfe von Medikamenten wie Anticholinergika, Benzodiazepinen, Baclofen und Serotonin. Auch eine Kombination von Tetrabenazin mit Lithiumkarbonat ist nicht selten (Balasubramaniam et al., 2008; Laskawi und Rohrbach, 2001). Anticholinergika reduzieren bedingt durch eine zentrale Inhibition des parasympathischen Systems die spastischen Muskelkontraktionen. Eine pharmakologische Therapie mit Benzodiazepinen bewirkt eine Abnahme der monosynaptischen und polysynaptischen Reflexe, induziert durch eine Verstärkung der präsynaptischen GABA-Inhibition. Auf eine ähnliche Weise wirkt das spinale Antispasmatikum Baclofen (Lee, 2007). Serotonin, ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist, bindet an den D2-Rezeptor und bewirkt bei schwacher Dosierung eine Verbesserung der dystonen Symptomatik (Hanagasi et al., 2004). Die intramuskuläre Injektion von Lidocain und Alkohol zur Blockade der Muskelafferenzen zeigte zwar eine deutlichere Verbesserung der bestehenden Beschwerden, jedoch existieren bis zum heutigen Zeitpunkt noch keine Studien, die einen Langzeiterfolg dieser Therapiemöglichkeit belegen (Bhidayasiri et al., 2006; Yoshida et al., 1998). Insgesamt zeigen medikamentöse Therapieversuche in ihrer Wirksamkeit eher unzureichende Ergebnisse (Greene et al., 1988; Klawans und Tanners, 1988). Die größte Effektivität lässt sich hierbei mittels oraler Gabe von Anticholinergika erzielen (Bressmann, 2000). Die häufig fehlende exakte Kenntnis der pathophysiologischen Vorgänge erschwert die Auswahl einer spezifischen Medikation erheblich. Lediglich ein Drittel der Betroffenen erfährt eine Linderung der dystonen Symptome infolge einer medikamentösen Therapie, die sich jedoch meist nur partiell zeigt und zeitlich stark begrenzt ist (Balasubramaniam et al., 2008). Zudem kommt es im Rahmen der medikamentösen Behandlung oftmals zu Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen.

Eine weitere weitaus invasivere Behandlungsmöglichkeit der oromandibulären Dystonien besteht durch zentrale und periphere chirurgische Eingriffe wie Myotomien, Myektomien,

Nervendurchtrennungen, Nervenwurzeldurchtrennungen und Nervenkompressionen. Probleme bei dieser Behandlungsmethode bestehen ebenfalls in einer nur partiellen Wirksamkeit bei zum Teil schweren Nebenwirkungen. Diese stellen häufig für einige Patienten mit therapieresistenten Dystonien die letzte Möglichkeit für eine Linderung der Symptomatik dar (Balasubramaniam et al., 2008). Hinzu kommt ein Wirkungsverlust aufgrund von Reinnervationen und bindegewebigen Reparationsvorgängen (Dressler, 1995).

1.1.1.5 Die Therapie der oromandibulären Dystonie mittels Botulinumtoxin

Die lokale Applikation von Botulinumtoxin A hingegen stellt eine Option dar, die in vielen der oben beschriebenen Krankheitsfälle eine adäquate Hilfe bietet und somit heute als Therapiemittel der ersten Wahl gilt. Es zeigte sich, dass der Therapieansatz mit BT-A wesentlich bessere Erfolge erzielt als eine medikamentöse Behandlung, insbesondere im Bezug auf die fokalen Dystonien (Jankovic, 1998; Balasubramaniam et al., 2008; Charles et al., 1997). Eine zusätzliche, medikamentöse Schmerzbehandlung in Kombination mit der Injektion von BT-A hat sich während akuter Dystonieepisoden bis zum Wirkungseintritt des Toxins als erfolgreiche Maßnahme zur Linderung der Symptomatik bewährt. Wie der nachfolgenden Tabelle 4 zu entnehmen ist, konnte der erfolgreiche Einsatz von BT bei der Behandlung von oromandibulären Dystonien in zahlreichen offenen Patientenstudien hinreichend belegt werden (Bhidayasiri et al., 2006). Es konnte eine 90-95%ige positive Ansprechrate bezüglich der BT-Injektionen gezeigt werden (Dutton, 1996).

Tabelle 4: Zusammenstellung der Patientenstudien zur Behandlung von oromandibulären Dystonien mit BT (aus Bhidayasiri et al., 2006, S. 23)

Autor	Jahr	Design	Patienten (N)	Dauer (Wochen)	Präparat	EMG gestützt
Brin et al.	1987	Offen	4	Nicht gegeben	Botox®	Ja
Jankovic und Orman	1987	Doppelt	3	5,6	Botox®	Nein
Blitzer et al.	1989	Offen	20	Nicht gegeben	Botox®	Ja
Hermanowicz und Truong	1991	Offen	5	Nicht gegeben	Botox®	Ja
Van den Bergh et al.	1995	Offen	5	27 ± 4,5	Dysport®	Ja
Tan und Jankovic	1999	Offen	162	16,4 ± 7,1	Botox®	Nein
Laskawi und Rohrbach	2001	Offen	6	14 ± 9,2	Botox®	Ja
Wan et al.	2005	Offen	12	13,8 ± 2,9	Myobock/ NeuroBloc®	Nein

Um eine erfolgreiche symptombezogene Behandlung durchzuführen, ist die fundierte Kenntnis über die Funktion der zu injizierenden Muskeln und ihre Beteiligung an dem jeweiligen Dystonietyp unabdingbar. Da die Bewegungsstörung sehr komplex sein kann, sollte die Behandlung stets von einem erfahrenen Therapeuten durchgeführt werden. Die Ausprägung der Wirkung sowie der Nebenwirkungen ist von der genauen Kenntnis der zu injizierenden Muskelgruppen abhängig.

Die Mm. masseter, temporalis, pterygoideus medialis und lateralis, digastricus anterior, genioglossus sowie hypoglossus gelten als die wichtigsten zu injizierenden Muskeln im Rahmen einer OMD. Die Indikation zur Injektion der einzelnen Muskeln ergibt sich aus dem klinischen Bild der Bewegungsstörung. So wird beispielsweise eine OMD vom „Kieferschließungstyp“ häufig initial durch die neuromuskuläre Blockade des M. masseter therapiert. Bei einem unzureichenden Therapieerfolg empfiehlt sich eine Ausweitung des Injektionsschemas auf die Mm. temporalis und pterygoideus medialis. Das Krankheitsbild der

„Kieferöffnungsdystonie zeigt eine Beteiligung der Mm. pterygoideus lateralis, digastricus anterior, mylohyoideus, geniohyoideus sowie des Platysma an den abnormen Bewegungsmustern (Hermanowicz und Truong, 1991; Blitzer et al., 1989; Brin, 1994; Bhidayasiri et al., 2006; Tan und Jankovic, 1999). Bei der Dystonie vom „Kieferseitdeviationstyp“ ist in der Hauptsache der M. pterygoideus lateralis von der dystonen Aktivität betroffen (Bhidayasiri et al., 2006).

Während bei den Mm. masseter, temporalis, digastricus anterior und genioglossus eine extraorale Injektion möglich ist, wird zur Behandlung der Mm. pterygoideus medialis und lateralis der intraorale Zugang bevorzugt (Laskawi et al., 2004; Blitzer et al., 1989).

Im Allgemeinen zeigte sich eine OMD vom „Kieferöffnungstyp“ therapieresistenter als jene vom „Kieferschließungstyp“. Tan und Jankovic zeigten in einer 1999 von Ihnen veröffentlichten offenen Studie mit 162 Patienten eine durchschnittliche Dauer der Wirkung der Injektion von $16,4 \pm 7,1$ Wochen. Probanden, die an einer OMD vom „Kieferschließungstyp“ litten sprachen hier am besten auf die Injektionstherapie mit BT an (Tan und Jankovic, 1999; Bhidayasiri et al., 2006).

BT entfaltet seine Wirkung im Muskelgewebe durch eine Blockierung der cholinergen neuromuskulären Synapsen. Da diese Synapsen sowohl der Übermittlung der dystonen Nervenimpulse als auch der Nervenimpulse der Willkürmotorik dienen wirkt BT nicht selektiv gegen Dystonien (Dressler, 1995). Die Injektion von BT in die Mundbodenmuskulatur, die Kaumuskulatur sowie die extrinsische Zungenmuskulatur bewirkte eine deutliche Verbesserung der dystonen Symptome. Unerwünschte Nebenwirkungen wie Kieferermüdungen, Störungen der orofazialen Mimik, Dysphagie und ein Kiefertremor lassen sich durch eine entsprechende Anpassung der Dosis sowie eine verbesserte Injektionstechnik weitgehend vermeiden.

Ergänzende physiotherapeutische Maßnahmen gelten als sehr erfolgreiche adjuvante Behandlungsmöglichkeit und können zu einer partiellen Linderung der Symptomatik führen. Aufgrund der abnormen Bewegungen der Muskulatur der Zunge und der perioralen Region sollten dentale Traumata, wie scharfe Inzisalkanten, zum Schutz des Patienten beseitigt werden. Eine adäquate Behandlung einer OMD sollte darüber hinaus auch die sozialen, emotionalen und ernährungsbedingten Probleme der betroffenen Patienten einschließen. Aufgrund des stigmatisierenden Charakters der OMD sowie zusätzlicher Sprachstörungen der Betroffenen leben diese häufig sozial isoliert und leiden in der Folge an chronischen Depressionen (Lee, 2007). Eine psychosoziale Betreuung sollte aufgrund dessen in jede

somatische Therapie mit eingebunden sein. Dieser Aspekt wird jedoch nach Auffassung vieler Betroffener häufig zu gering gewichtet (Dressler, 1995). Die symptombedingten Kau- und Schluckstörungen führen in der Folge außerdem zu einer Mangelernährung und einem reduzierten Allgemeinzustand des Patienten (Lee, 2007).

Abschließend sollte erwähnt werden, dass sich durch die Kombination mehrerer Therapiemöglichkeiten häufig große Vorteile für die Betroffenen ergeben (Laskawi et al., 2004).

1.1.2 Meige-Syndrom

Das 1910 nach dem französischen Neurologen Henry Meige benannte Krankheitsbild bezeichnet eine spezielle Form der orofazialen Dystonien, und stellt genau wie die oromandibuläre Dystonie eine seltene Form der kraniellen Dystonien dar (Sabesan, 2008). Es treten neben einem Blepharospasmus zusätzlich typische Symptome der oromandibulären Dystonie auf (siehe Abb. 2) (Sabesan, 2008; Lee, 2007). Die betroffenen Patienten leiden unter unkontrollierten Bewegungen der Kau- und Zungenmuskulatur sowie der periokulären Muskulatur. Speziell im Bereich der Augen kommt es häufig zu Lidkrämpfen. Diese zeigen sich in der Regel bilateral, ein einseitiges Auftreten ist jedoch zu Beginn der Erkrankung möglich (Bhidayasiri et al., 2006). Betroffen sind ebenfalls vornehmlich Frauen zwischen dem 30.-70. Lebensjahr (Sabesan, 2008) Abbildung 2 zeigt zwei Patientinnen mit Meige-Syndrom. Im ersten Fall äußern sich die dystonen Symptome der perioralen Region in Form eines „Kieferschließungstyps“, im zweiten Fall zeigt sich umgekehrt ein „Kieferöffnungstyp“. Das Krankheitsbild des Meige-Syndroms wird, aufgrund des klinischen Bildes des Spasmus und dem Manifestationsalter, neben der OMD sowie anderen fokalen Dystonien ebenfalls zu den „adult-onset idiopathic torsion dystonias“ gezählt (Marsden, 1976). Aufgrund dieser großen Ähnlichkeit gelten die bereits für die OMD genannten Richtlinien hinsichtlich Diagnose und Therapie.



Abbildung 2: Klinische Bilder eines Meige-Syndroms (links: Patientin mit Kombination eines Blepharospasmus und einer oromandibulären Dystonie vom „Kieferschließungstyp“, rechts: Patientin mit dem Bild eines Blepharospasmus und einer oromandibulären Dystonie vom „Kieferöffnungstyp“) (aus Marsden, 1976; S. 1206).

1.2 Klinische Anwendung von Botulinumtoxin (BT)

Botulinumtoxin wird seit 1984 erfolgreich zur Behandlung von Dystonien sowie anderen muskulär bedingten Hyperaktivitätssyndromen eingesetzt (Dressler und Benecke, 2004). Auch bei der Behandlung von Überaktivitätssyndromen endokriner Drüsen sowie bei der Behandlung von Schmerzsyndromen ließen sich mit der Injektion von BT zumeist sehr überzeugende Behandlungsergebnisse erzielen. Aufgrund dieser Therapieerfolge gilt BT für viele Indikationen als Therapiemittel der ersten Wahl (Nemeth, 2003, Adler, 2000, Adler und Kumar, 2000).

Darüber hinaus weist BT einige entscheidende Vorteile gegenüber anderen Substanzen zur chemischen Denervierung auf, da bei dieser Therapiemöglichkeit keine intolerablen Nebenwirkungen auftreten. Lokale Reizerscheinungen, Muskelnekrosen oder bindegewebige Umbauvorgänge in den Applikationsmuskeln sind nach einer BT-Injektion nicht zu beobachten. Des Weiteren kommt es durch die gezielte Reduktion der Muskelkraft zu einer

gewünschten Hypotrophie der durch die Dystonie verursachten reaktiven Hypertrophie der Muskeln. Da BT fast ausschließlich im injizierten Zielmuskel verbleibt, hat es keine organotoxische Wirkung, ist gut zu dosieren und wirkt ausreichend lange.

Ziel der Therapie mit BT ist eine möglichst weitgehende Reduktion der Dystoniekraft der betroffenen Muskulatur. Die korrekte Identifikation der für die abnormen Bewegungsmuster verantwortlichen Muskeln ist für eine erfolgreiche Therapie unabdingbar (Poewe und Wissel, 1994). Schwierigkeiten können sich hierbei nicht allein durch die Auswahl der zu injizierenden Muskeln ergeben, sondern sind auch durch die unterschiedliche Eignung der verschiedenen Zielmuskeln bedingt. Diese Eignung der einzelnen Muskeln für eine Injektionstherapie mittels BT ist zum einen abhängig von der anatomischen Lage des betroffenen Muskels sowie der Lage der benachbarten Muskulatur. Aufgrund einer engen topographischen Beziehung kann eine Reduktion der willkürlichen Muskelkraft auch in nicht betroffenen, benachbarten Muskelarealen aufgrund von Diffusionsvorgängen eintreten (Tugnoli et al., 1997, Dressler, 1995). Dies wird häufig etwa bei Injektionen im Bereich der Mundbodenmuskulatur beobachtet. Auch ein durch anatomische Verhältnisse erschwerter Zugang, wie man ihn zum Beispiel bei der prävertebralen Halsmuskulatur vorfindet, beeinflusst die Eignung negativ. Ein weiterer nicht zu unterschätzender Faktor ergibt sich aus der Tatsache, dass alle Muskeln ein unterschiedlich breites therapeutisches Fenster aufweisen. Dieses wird maßgeblich durch die jeweilige Reservekraft der einzelnen Muskeln bestimmt. Da im Rahmen der BT-Injektionstherapie nicht allein die Dystoniekraft der Muskeln reduziert wird sondern auch immer die Willkürkraft von der synaptischen Blockade betroffen ist, sollte sich die Reduktion hier nach Möglichkeit immer auf den Bereich der Reservekraft beschränken, und die Funktionskraft uneingeschränkt bleiben. Durch den Erhalt der Funktionskraft bleibt die physiologische Funktion des Zielmuskels trotz Injektion unter normalen Belastungsbedingungen erhalten (Dressler, 1995). Nachfolgende Tabelle zeigt die Breite des therapeutischen Fensters für einige Zielmuskeln der BT-Therapie.

Tabelle 5: Die Breite des therapeutischen Fensters in einigen Zielmuskeln (aus Dressler, 1995, S. 14)

Therapeutisches Fenster	Muskel
Breit	M. orbicularis oculi
Mittelbreit	Halsmuskeln
Schmal	Fingerextensoren Fingerflexoren Mundwinkel-muskulatur

Am Anfang eines jeden Therapieansatzes mit BT steht eine ausführliche und individuelle Aufklärung der Betroffenen bezüglich ihrer Erkrankung sowie der möglichen Therapie mittels BT-Injektionen und alternativen Therapieformen. Des Weiteren sollten die Patienten im Rahmen dieses Gespräches auf die Notwendigkeit immer wiederkehrender Injektionen hingewiesen werden. Aufgrund der Komplexität der Dystonien sollte auch eine sich eventuell erst in den Folgebehandlungen einstellende Linderung der Symptome durch die Optimierung des Injektionsschemas unbedingt angesprochen werden. Somit wird eine „falsche“ Hoffnung der Patienten in die erste Behandlung und einem daraus resultierenden Therapieabbruch vorgebeugt. Am Ende des Aufklärungsgesprächs bestätigt der Patient per Unterschrift sein Einverständnis für die Behandlungsmethode.

Vor Beginn der ersten Injektion erfolgt eine Festlegung des Injektionsschemas, welches die Einzeldosis am jeweiligen Injektionsort, die Platzierung sowie die Gesamtdosis genau dokumentiert. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Wirkung des BT in Hinblick auf die Injektionsart und die Dosierung individuell sehr unterschiedlich ist. Die erste Injektion sollte aus diesem Grund generell mit einer niedrigen Dosis erfolgen. Vorgefertigte Injektionsschemata sind abzulehnen, da sie den individuellen Bedürfnissen der Patienten nicht gerecht werden (von Lindern et al., 2003). Die Verwendung standardisierter Injektionsbögen, welche die einzelnen Injektionspunkte und die applizierte Toxinmenge genau dokumentieren wird nicht allein aus forensischen Gründen empfohlen. Sie dienen darüber hinaus insbesondere der Optimierung des jeweiligen individuellen Injektionsschemas (Laskawi und Rohrbach, 2004).

Während der Behandlung sollte der Patient zur Entspannung und besseren Ruhigstellung des Kopfes und für eine bessere Erreichbarkeit durch den behandelnden Arzt, in eine liegende Position gebracht werden. Für eine ausreichend gute Beleuchtung sollte gesorgt werden (Laskawi et al., 2004).

1.2.1 Anatomie der Gesichtsmuskulatur

Wie bereits erwähnt ist das klinische Bild der OMD sowie des Meige-Syndroms durch dystone Bewegungsmuster der mimischen und mastikatorischen Muskulatur bestimmt. Aufgrund der komplexen Funktion der einzelnen Muskeln sowie einer Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten der beteiligten Muskeln variiert das klinische Bild häufig sehr stark. Eine erfolgreiche symptombezogene Behandlung setzt eine eindeutige Identifikation

der an den dystonen Bewegungen beteiligten Muskeln voraus. Da sowohl die Ausprägung der Wirkung als auch die der Nebenwirkungen des Toxins entscheidend von der Präzision der Injektion abhängt, sind genaue anatomische und funktionelle Kenntnisse über die betroffenen Muskeln unabdingbar. Deshalb soll im Folgenden speziell auf die Anatomie und Funktion der am häufigsten beteiligten Muskeln der mastikatorischen (1.2.1.1) und mimischen Muskulatur (1.2.1.2) eingegangen werden.

1.2.1.1 Die mastikatorische Muskulatur

Der M. masseter

Der dicke, rechteckige M. masseter erstreckt sich mit seiner Pars profunda und Pars superficialis vom Unterrand des Arcus zygomaticus des Jochbeins zur Tuberosita masseterica am Angulus mandibulae (Clemente, 1984; Schiebler, 2005). Er ermöglicht bei Kontraktion neben einem Kieferschluss auch Bewegungen der statischen und dynamischen Okklusion; Protrusions- und Retrusionsbewegungen (Lehmann und Hellwig, 2002). Eine Beteiligung dieses Muskels bei oromandibulären Dystonien vom „Kieferöffnungstyp“ sowie Parafunktionen (z.B. Bruxieren), wie sie in diesem Rahmen häufig auftreten, ist nicht selten. Die daraus resultierenden Schmerzen mit der Ausstrahlungstendenz in den Ober- und Unterkieferseitenzahnbereich bestehen vornehmlich am Ansatzbereich des Jochbogens in der Pars profunda. Bei der reaktiv auftretenden Hypertrophie des Muskels zeigt sich in erster Linie eine Beteiligung des unteren Muskelansatzes am Kieferwinkel. Es besteht anterior eine enge topographische Lagebeziehung des Muskels zum M. orbicularis oculi und M. zygomaticus sowie posterior zur Glandula parotis (Tan und Jankovic, 1999; Hermanowicz und Truong, 1991; Brin, 1994).

Der M. temporalis

Der M. temporalis als stärkster Kieferheber erstreckt sich fächerförmig von der Fossa temporalis des Os temporale (Fascia temporalis) zum Processus coronoideus der Mandibula. Der Pars anterior mit seinem vertikalen Faserverlauf ermöglicht protrusive Unterkieferbewegungen, der Pars posterior mit seinem horizontalen Faserverlauf ist maßgeblich für einen Kieferschluss und retrusive Bewegungen verantwortlich (Lehmann und Hellwig, 2002; Clemente, 1984, Schiebler, 2005). Parafunktionen führen in der Regel zu Hypertrophien der Pars anterior. Charakteristisch zeigen sich Druckdolenzen in der Schläfengegend, die zeitweise bis in den Bereich der Front- und Seitenzähne des Oberkiefers

und über das Auge ausstrahlen können. Eine Beteiligung an oromandibulären Dystonien vom „Kieferöffnungstyp“ ist häufig (Bhidayasiri et al., 2006).

Der M. pterygoideus medialis

Der Verlauf des M. pterygoideus medialis erfolgt analog zu dem des M. masseter von der Innenseite des Unterkiefers im Bereich des Kieferwinkels zur Fossa pterygoidea. Er liegt dem Ramus mandibulae folglich von innen an und bildet mit dem M. masseter eine sogenannte Muskelschlinge um den Unterrand der Mandibula. Eine Aktivierung dieses Muskels beidseits ermöglicht einen Kieferschluss sowie eine Protrusion des Unterkiefers. Bei einseitiger Kontraktion erfolgt eine Laterotrusionsbewegung des Unterkiefers zur entsprechenden Seite (Lehmann und Hellwig, 2002; Clemente, 1984; Schiebler, 2005).

Der M. pterygoideus lateralis

Der in der Fossa infratemporalis liegende zweigeteilte Muskel hat seinen gemeinsamen Ursprung an der Lamina lateralis des Processus pterygoideus. Während der obere Anteil in der Kapsel des Kiefergelenks und in das vordere Aufhängungsband des Discus articularis inseriert, setzt der untere stärkere Teil direkt an der Fovea pterygoidea des Processus condylaris an und ist maßgeblich an der Protrusion des Unterkiefers sowie der Mundöffnung beteiligt. Eine einseitige Kontraktion ermöglicht Laterotrusionsbewegungen in Richtung der Kontraktion (Lehmann und Hellwig, 2002; von Lindern, 2004; Clemente, 1984; Schiebler, 2005). Parafunktionen im Bereich dieses Muskels spielen bei Hypermobilitätsstörungen eine große Rolle und gehen in der Regel mit einer weiten Protrusion bis hin zu einer Subluxation des Kondylus einher. Da der M. pterygoideus lateralis an fast allen Bewegungen der Mandibula beteiligt ist und als Führungsmuskel des Kiefergelenks gilt, ist eine Beteiligung bei oromandibulären Dystonien vom „Kieferöffnungstyp“ und vom „Kieferseitdeviationstyp“ sehr häufig (Bhidayasiri et al., 2006; Blitzer et al., 1989; Hermanowicz und Truong, 1991; Brin, 1994; Jost, 2007).

Die extrinsische Zungenmuskulatur

Die extrinsische Zungenmuskulatur wird gebildet von den Mm. genioglossus, hypoglossus, styloglossus und palatoglossus. Einige Autoren zählen ebenfalls den M. chondroglossus zu dieser Gruppe. Die Aktivierung dieser Muskeln ermöglicht Bewegungen und Verformungen der Zunge, deren uneingeschränkte Funktion die Grundlage für einen ungehinderten Sprech-, Schluck- und Kauvorgang liefert. Genaue Kenntnisse über die Funktionen der einzelnen

Muskeln sowie deren Zusammenspiel, ist für eine Injektionstherapie mit BT unabdingbar. Unwillkürliche Bewegungen, wie zum Beispiel ein Herausstoßen der Zunge bei der Mundöffnung, sind häufige Begleiterscheinungen der oromandibulären Dystonie. Ermöglicht wird diese Bewegung durch eine Kontraktion der posterioren Fasern des M. genioglossus. Eine Aktivierung seiner anterioren Fasern hingegen zieht die gestreckte Zunge in den Mund zurück. Der notwendige Erhalt einer Restaktivität dieser Muskeln limitiert die Menge an BT bei einer Injektionstherapie (Charles et al., 1997; Clemente, 1984; Bhidayasiri et al., 2006).

Die Mundbodenmuskulatur

Zu den Muskeln des Mundbodens (lat.: diaphragma oris) zählen im engeren Sinn der M. mylohyoideus, der M. geniohyoideus sowie der vordere Bauch des M. digastricus. Zusammen werden sie auch als submentaler Muskelkomplex bezeichnet und sind neben der Bewegung des Os hyoideum während des Schluckaktes maßgeblich an der initialen Kieferöffnung beteiligt (Lehmann und Hellwig, 2002; Clemente, 1984; Schiebler, 2005). Eine Beteiligung dieses Muskelkomplexes zeigt sich häufig bei einer OMD vom „Kieferöffnungstyp“ (Tan und Jankovic, 1999).

1.2.1.2 Die mimische Muskulatur

Die sowohl für die Mimik als auch für das Öffnen und Schließen verschiedener Körperöffnungen des Gesichts verantwortliche mimische Muskulatur ist im Gegensatz zur mastikatorischen Muskulatur direkt unter der Epidermis lokalisiert. Ihr Ansatz und Ursprung liegt meist nicht wie herkömmlich an knöchernen, sondern an bindegewebigen Strukturen, da sie anders als die Skelettmuskulatur nicht für die Bewegung von Gliedmaßen und Gelenken zuständig ist, sondern die Gesichtshaut bewegt. Die Innervation dieser meist sehr dünnen, faszienlosen Muskeln erfolgt motorisch durch den N. facialis (N.VII) (Bommas et al., 2005).

Der M. frontalis

Der auch als M. occipitofrontalis bekannte zweibäuchige Muskel setzt an der Galea aponeurotica an. Sein Venter frontalis inseriert in die Haut oberhalb der Augenbraue und zieht sowohl diese nach kranial als auch die Stirn in Falten. Der zweite Bauch, Venter occipitalis, vermag die Galea aponeurotica nach dorsal zu bewegen und somit in gegensätzlicher Richtung die Stirn zu glätten (Schiebler, 2005; Bommas et al., 2005).

Der M. orbicularis oculi

Der dreigeteilte Muskel umschließt mit seiner Pars orbitalis und seiner Pars palpebralis sowohl das Unter- als auch das Oberlid fast ringförmig. Diese haben ihren Ursprung am nasenseitigen Lidband sowie an der Raphe palpebralis lateralis. Während der dritte Teil, die Pars lacrimalis, eine Wirkung auf den Tränensack ausübt, sind die anderen beiden Anteile für den Lidschluss und den Lidschlagreflex verantwortlich. Von den dystonen Bewegungen, die als Blepharospasmus bezeichnet werden, sind häufig beide Mm. orbicularis oculi betroffen (Schiebler, 2005; Bommas et al., 2005).

Der M. orbicularis oris

Dieser ebenfalls ringförmige Muskel umschließt beinahe die gesamte Mundöffnung. Ausgehend von den anterioren Flächen der Alveolarkämme der Maxilla und der Mandibula inserieren seine Fasern im Bereich beider Mundwinkel mit denen anderer Gesichtsmuskeln und bilden so den Modiolus. Er dient in seiner Funktion dem Schließen der Mundspalte sowie dem Zuspitzen des Mundes und ist an der Bildung bestimmter Wortlaute beim Sprechen maßgeblich beteiligt (Schiebler, 2005; Bommas et al., 2005).

Der M. levator labii superioris

Der dreisträngige Muskel entspringt entsprechend seiner Funktion vom Unterrand des Arcus zygomaticus sowie der Orbita und inseriert im Bereich der Oberlippe. Bei Kontraktion hebt er sowohl die gesamte Oberlippe als auch die Nasenflügel und ist für die Ausprägung der Nasolabialfalte verantwortlich (Schiebler, 2005; Bommas et al., 2005).

Der M. depressor anguli oris

Dieser auch als M. triangularis bekannte mimische Muskel zieht vom rechten und linken Mundwinkel nach kaudal und setzt an der Margo inferior der Mandibula an. Er ist für das Absenken der Mundwinkel verantwortlich (Schiebler, 2005).

Der M. zygomaticus

Der zu den Lachsmuskeln zählende zweigeteilte Muskel entspringt als M. zygomaticus major und minor vom Os zygomaticum und inseriert im Bereich beider Mundwinkel. In der Folge führt eine Kontraktion zum Anheben der Oberlippe und der Mundwinkel nach kranial und lateral (Schiebler, 2005; Bommas et al., 2005)

Das Platysma

Häufig wird bei oromandibulären Dystonien auch eine zusätzliche Beteiligung des Platysma beobachtet. Dieser Hautmuskel, der bei jedem Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt ist, zieht von der Clavicula bis in die untere Gesichtshälfte. Er steht somit mit folgenden Muskeln in Verbindung; M. risorius, M. depressor anguli oris und dem M. depressor labii inferioris. In seiner Funktion spannt er die Haut des Halses im vorderen Bereich vom Unterrand der Mandibula bis hin zur Clavicula und vermag zusätzlich die Unterlippe und die Mundwinkel zu senken. Eine untergeordnete Rolle wird dem Platysma auch bei Dystonien vom „Kieferöffnungstyp“ zugeschrieben, da er zu geringen Anteilen an der Mundöffnung beteiligt ist (Bhidayasiri et al., 2006).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse von Daten der in der Botulinumtoxin-Sprechstunde der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen behandelten Patienten. Ausgewertet wurden die Daten von Patienten, die hier bezüglich einer oromandibulären Dystonie oder eines Meige-Syndroms behandelt wurden. Die Therapie erfolgte je nach klinischem Erscheinungsbild mittels Botulinumtoxin-Injektionen in die mastikatorische sowie in die mimische und zervikale Muskulatur.

Ziel dieser Arbeit ist eine eingehende Analyse des in der Sprechstunde behandelten Patientenkollektivs im Bezug auf demographische und klinische Charakteristika um etwaige Abweichungen zu Angaben aus der aktuellen Literatur zu ermitteln.

Des Weiteren werden anhand der vorliegenden Daten bislang erfolgter Injektionen die von uns angewendeten Injektionsmodalitäten analysiert, und eine Kontrolle des Therapieverlaufs durchgeführt.

Abschließend werden die statistisch gewonnenen Ergebnisse unseres Kollektivs mit den Angaben und Empfehlungen der Literatur verglichen und im Anschluss diskutiert.

2. Material und Methoden

2.1 Grundlagen der *Botulinumtoxin*-Therapie

Botulinumtoxin (BT) ist ein neurotoxisches Protein, das bezogen auf sein Molekulargewicht die höchste toxische Potenz aller bislang bekannten natürlichen und künstlich hergestellten Substanzen besitzt (Wohlfarth et al, 1997; Panicker und Muthane, 2003; Jankovic, 2004). Bekannt war BT bislang als Verursacher des Botulismus sowie als biologisches Kampfmittel (Dressler, 1995). Dieses hochwirksame Toxin hemmt auf neuronaler Ebene die Signalübertragung vom Gehirn zu den Muskeln und bewirkt so eine schlaffe Lähmung insbesondere der Atemmuskulatur.

Produziert wird BT von den im Erdreich und Wasser vorkommenden, obligat anaeroben Bakterien *Clostridium botulinum*, *Clostridium baratii* und *Clostridium butyricum* (Moore und Naumann, 2003; Simpson, 2004). Das häufigste und bekannteste Bakterium ist der 2-22 µm große, sporenbildende Bazillus *Clostridium botulinum* (Abb. 3). Unter schwach sauren bis neutralen pH-Werten (pH >4,5) und anaeroben Bedingungen wandeln sich die Sporen dieses sehr umweltresistenten Keims in ihre Vegetativform um und beginnen BT zu produzieren. Die besten Wachstumsbedingungen bestehen bei 20-30 °C.

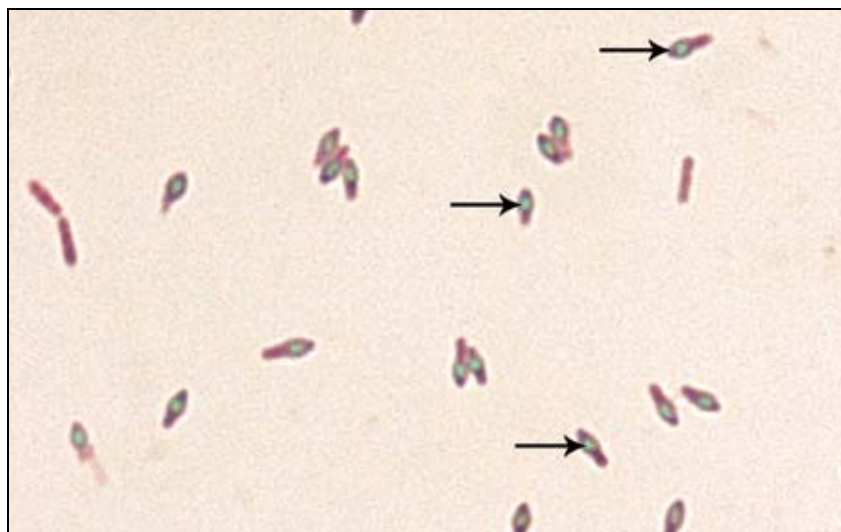


Abbildung 3: *Clostridium*-*botulinum*-Stamm. Sporenform (grün, Pfeile), Vegetativform (rot) (aus Courtesy of the Public Health Image Library (Images), Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Microbiology, MicrobeLibrary, www.microbelibrary.org, abger. 2010)

Bislang konnten sieben phylogenetisch verwandte Toxine (Typ A-G) durch serologische und molekularbiologische Verfahren charakterisiert werden, die hochwirksam die Freisetzung des Transmitters Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte hemmen (Jankovic und Brin, 1991; Eiffert und Laskawi, 2004). In Zusammenhang mit menschlichen Erkrankungen wurden bisher jedoch nur die Toxintypen A, B, E und F beschrieben, wobei Botulinumtoxin A (BT-A) die stärkste muskellähmende Potenz besitzt (Pütz, 2004).

Neben dem klassischen Bild des Lebensmittelbotulismus existieren zwei weitere eigenständige Formen; der Säuglingsbotulismus und der Wundbotulismus. Beim am weitaus häufigsten auftretenden *Lebensmittelbotulismus* erfolgt die Intoxikation mit BT durch kontaminierte Nahrungsmittel. Gelangt der Keim mit Lebensmitteln, insbesondere Gemüse, Fleisch und Fisch in Kontakt, die nicht ausreichend konserviert wurden, kann es zur Umwandlung und Auskeimung der Sporen mit anschließender Toxinbildung kommen (Eiffert und Laskawi, 2004; Dressler, 1995). Bedingt durch die Aufnahme des Toxins über den MDT in die Blutbahn, kommt es in der Folge zu einer Intoxikation mit BT, die unter dem klinischen Bild des Botulismus bekannt ist (Dressler, 1995).

Erstmalig wissenschaftlich beschrieben wurde der Botulismus 1817 in einer Publikation vom schwäbischen Dichter Justinus Kerner und Herrn Steinbruch in den „Tübinger Blätter für Medizin und Arzneykunde“ (Kerner, 1817; Steinbruch, 1817). Die Bezeichnung Botulismus leitet sich vom lateinischen Wort botulus „Wurst“ ab, da eine Vergiftung mit BT früher häufig mit dem Verzehr von Wurstkonserven assoziiert war (Nüßgen, 2004). Kerner fasste damals die noch heute bekannten klinischen Symptome, die nach einer Latenzzeit von ca. 12-48 Stunden auftreten, erstmals zusammen. Zu diesen zählen okuläre Störungen in Form einer Diplopie, eine Ptosis, eine Aufhebung der Nahakkommodation sowie erweiterte und lichtstarre Pupillen. Sie sind Ausdruck der zunehmenden Paralyse dicht innervierter, kleiner Muskelgruppen wie z.B. der Augenmuskulatur (Binscheck und Wellhöner, 2004). Hinzu kommen eine Abnahme der Pulsfrequenz und gastrointestinale Symptome (Heckmann und Plewig, 2003; Dressler, 1995; Nüßgen, 2004). Nach einigen Stunden entwickeln sich weitere lokalisierte oder generalisierte Paresen, die sich absteigend von den oberen Extremitäten weiter über den Rumpf bis hin zu den unteren Extremitäten ausbreiten. Bei starker Intoxikation zeigt sich eine rasche Progredienz mit Behinderung der Atmung, die durch eine Funktionsstörung des Diaphragmas sowie Obstruktionen der oberen Atemwege durch Paresen im glottischen Bereich verursacht wird. Ein letaler Verlauf des Botulismus ist daher nicht selten (Simpson, 2004). Die hierfür notwendige Menge an BT beträgt 0,1 bis 1 Mikrogramm

(Breit und Heckmann, 2000; Naumann, 2003). Die oben beschriebenen Symptome zeigen sich abhängig von der aufgenommenen Toxinmenge und dem Toxintyp; die pathogene Wirkung des Toxins A ist wesentlich stärker als die der Toxine B und E (siehe Tabelle 6) (Eiffert und Laskawi, 2004).

Tabelle 6: Häufigkeit (%) von ausgewählten Symptomen des menschlichen Botulismus in Abhängigkeit vom Toxintyp (aus Eiffert und Laskawi, 2004; S. 21)

Manifestation	Toxin Typ A	Toxin Typ B	Toxin Typ E
Dysphagie	96	97	82
Doppelbilder	90	92	39
Verschwommenes Sehen	100	42	91
Ptosis	96	55	46
Ophthalmoparese	87	46	n.b.
Pupillen fixiert, dilatiert	33	56	75
Sprachstörungen	100	69	50
Fazialisparese	84	48	n.b.
Schwäche obere Extremitäten	91	62	n.b.
Schwäche untere Extremitäten	82	59	n.b.
Dyspnoe	91	34	88
Obstipation	73	73	52

Der *Säuglingsbotulismus*, erstmalig beschrieben 1976, tritt vor allem bei Kindern im ersten Lebensjahr auf (Mindura und Arnon, 1976; Pickett et al, 1976). Die Intoxikation erfolgt hierbei durch die orale Aufnahme von vermehrungsfähigen Clostridien, deren Kolonisierung im Intestinaltrakt und eine stetige Produktion von BT in situ (Dressler, 1995). Nach einer Inkubationszeit von 3-30 Tagen zeigen sich als erste klinische Symptome eine Obstipation und ein geblähtes Abdomen sowie Trinkschwäche, ein Verlust der Kopfkontrolle und weitere muskuläre Hypotonien mit Ateminsuffizienz. Als weitere neurologische Symptome treten eine Ptosis, Ophthalmoplegie, verzögerte Pupillenreaktionen und Dysphagien hinzu. Die Ausprägung der Symptomatik reicht von kaum bemerkbaren Symptomen bis hin zu einem

letalen Verlauf. Über einen Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Kindstod (SIDS) und dem Säuglingsbotulismus wird derzeit noch diskutiert (Eiffert und Laskawi, 2004)

Seltener ist das eigenständige Krankheitsbild des *Wundbotulismus*, bei dem eine hämatologische Intoxikation durch mit *Clostridium botulinum* kontaminierten Wunden erfolgt (Dressler, 1995). Nach einer Inkubationszeit von 4-14 Tagen zeigen sich die oben beschriebenen klinischen Symptome des Lebensmittelbotulismus. Charakteristisch für einen Wundbotulismus ist jedoch das Fehlen der prodromalen gastrointestinalen Symptomatik (Eiffert und Laskawi, 2004).

1897 konnte der Niederländer Piere Emile van Ermengen erstmalig den Bazillus *Clostridium botulinum* als Produzent des hochtoxischen Botulinumtoxins identifizieren und legte damit einen wesentlichen Grundstein für den späteren therapeutischen Einsatz. Eine weitere entscheidende Voraussetzung für die spätere pharmazeutische BT-Produktion wurde 1920 durch Hermann Sommer von der Georg Williams Hooper Foundation of Medical Research an der University of California in San Fransisco geschaffen, indem es ihm gelang, BT erstmalig zu reinigen. Die blockierende Wirkung des Toxins an der neuromuskulären Synapse wurde 1949 durch Arnold S. V. Burgen von der Department of Defense Biological Warfare Installation in Camp Detrick USA entdeckt. Wenig später gelang Vernon D. Brooks von der University of Western Ontario, Kanada der Nachweis der Blockierung der Ach-Freisetzung an der neuromuskulären Synapse durch BT. Er postulierte bereits damals den therapeutischen Einsatz von BT (Dressler, 2006).

Anfang der 80-er Jahre erfolgte die erste therapeutische Anwendung durch den Ophthalmologen Dr. A. B. Scott vom Smith Kettlewell Institute of Visual Science in San Fransisco. Auslöser für diesen Therapieansatz war die Suche nach einer Substanz mit lang anhaltender paretisierender Wirkung, um die bei einem Schielwinkel nötige Strabismus-Operation durch eine chemische Blockade der äußeren Augenmuskeln überflüssig werden zu lassen. Gemeinsam mit Edward J. Schantz entwickelte Scott eine standardisierte BT-Präparation und erarbeitete die für einen therapeutischen Einsatz des Toxins unabdingbaren und noch heute gültigen Sicherheitsstandards (Dressler, 2006). 1977 erfolgte, nach Publikation der entsprechenden Tierversuche (1973), die erste therapeutische Anwendung von BT am Menschen zur Behandlung des Strabismus. Kurze Zeit später breitete sich der therapeutische Einsatz auf die Behandlung des Blepharospasmus aus und wurde daraufhin ebenfalls rasch von Neurologen zur Therapie anderer Dystonien angewandt (Dressler et al., 1989). Dank fortschreitender Kenntnisse über die Wirkung des Toxins sowie den Verlauf

vieler Erkrankungen findet die BT-Therapie heute Anwendung in einer Vielzahl anderer Disziplinen.

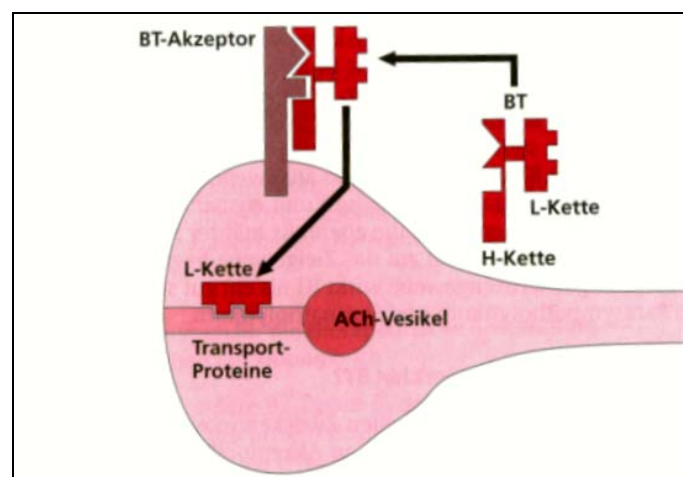
2.1.1 Struktur und Wirkungsweise der Botulinumtoxine

Botulinumtoxin besteht zum einen aus dem Botulinum-Neurotoxin (BNT), das für den therapeutischen Effekt verantwortlich ist sowie aus mehreren nicht-toxischen Proteinen. Diese können sowohl hämagglutinierend als auch nicht-hämagglutinierend sein und werden häufig auch als Komplexproteine bezeichnet (Dressler, 2006; DasGupta, 1994). Um etwaige Verwechslungen mit anderen Substanzen zu vermeiden und beide Komponenten klar voneinander zu trennen, soll hier für die Botulinum-Toxin-Komponente die Abkürzung BT verwendet werden, für Botulinum-Neurotoxin BNT.

BNT besteht aus mehreren AMS, die sich zu zwei unterschiedlich schweren Proteinketten zusammenlagern und über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind (Lim und Seet, 2008). Sie werden mittels Proteolyse („nicking“) aus einem einsträngigen Progenitortoxin (Single-chain-toxin; s-Toxin) synthetisiert. Dieses Single-chain-toxin enthält mehrere intramolekulare Disulfidbrücken und besitzt nur eine sehr geringe Toxizität. Bestimmte bakterielle und eukaryote Proteasen besitzen die Fähigkeit diese Verbindung zu hydrolysieren. In der Folge entsteht ein zweikettiges Molekül (dichain-toxin), dessen Ketten durch eine Disulfidbrücke sowie van-der-Waalsche Wechselwirkungen zusammengehalten werden. Da die Positionen der hydrolytischen Spaltung im Molekül nicht direkt mittig angeordnet sind - bei BT-A zwischen den Zysteinresten Cys (429) und Cys (453) - variieren die Molekulargewichte der beiden Ketten. Dabei bezeichnet man den carboxyterminalen Teil als *schwere Kette* (h-chain, heavy-chain) mit einem Molekulargewicht von 100kDa und den aminoterminalen Teil als *leichte Kette* (l-chain, light chain) mit einem Gewicht von 50 kDa. Während die schwere Kette für die Aufgabe der Bindung, der Aufnahme und der intrazellulären Verarbeitung an der neuromuskulären Terminale verantwortlich ist, vermag allein die leichte Kette die toxische Wirkung der BT zu entfalten (Lim und Seet, 2008). Durch das Einschleusen isolierter h-chains oder ihrer Fragmente lässt sich nachweislich keine toxische Wirkung erzielen (Stecher et al., 1989). Erst durch die Anordnung als sogenanntes „Dichain-Molekül“ stabilisieren sich die BNT und erreichen so ihre biologische Aktivität. Beide Ketten zusammen bilden mit den nicht-toxischen Proteinen das BT mit einem Molekulargewicht von 450 kDa. Da sich immer 2 Moleküle BT zu einem Dimer zusammenlagern, addiert sich dementsprechend das Molekulargewicht auf 900 kDa. Die

unterschiedlichen BT-Typen unterscheiden sich in ihren Anteilen an nicht-toxischen Proteinen, so dass in der Folge auch die Molekulargewichte der einzelnen BT-Gesamtmoleküle variieren (Dressler, 2006; Binscheck und Wellhöner, 2004).

Die biologische Aktivität des Toxins ist stark an die intakte Eiweißstruktur des Moleküls gebunden. Trotz der hohen Toxizität von BT kann eine Unterbrechung dieser relativ schwachen Bindung durch äußere Einflüsse rasch die Wirksamkeit des Giftes negativ beeinflussen (Pütz, 2004). Nach Applikation des Toxins in das entsprechende Zielgewebe dissoziieren BNT und die nicht-toxischen Proteine (Lim und Seet, 2008). Das BNT bindet nun mit dem carboxyterminalen Teil, der Bindungsdomäne der schweren Kette hochselektiv an spezifische, auf der präsynaptischen Membran lokalisierte Glykoproteine der α - und γ -Motorneurone. Anschließend erfolgt mittels der Translokationsdomäne, dem aminoterminalen Teil (HN-Fragment) der schweren Kette, ein Transport in das Zytosol der cholinergen, neuromuskulären Nervenendigung statt (siehe Abb. 4) (Montal, 2009; Fischer und Montal, 2007a; Fischer und Montal 2007b). Bis heute gelang es nicht einen Toxinrezeptor, der eine Signalübertragung des Toxins in den Intrazellularraum vermitteln würde, zu identifizieren. Man geht deshalb bislang davon aus, dass das gesamte Toxinmolekül oder aktive Komponenten des Moleküls in den Intrazellularraum transportiert werden (Dressler, 2006).



(BT= Botulinumtoxin, L-Kette= leichte Kette, H-Kette= schwere Kette, Ach= Acetylcholin)

Abbildung 4: Transport des Botulinum-Neurotoxins in das Zytosol der cholinergen Nervenendigung. Bindung an die cholinerge Synapse mittels H-Kette und anschließende Einschleusung der L-Kette in das Zytosol. Anschließend erfolgt eine Blockade der Transportmoleküle der Acetylcholinvesikel (aus Dressler, 1995, S. 10).

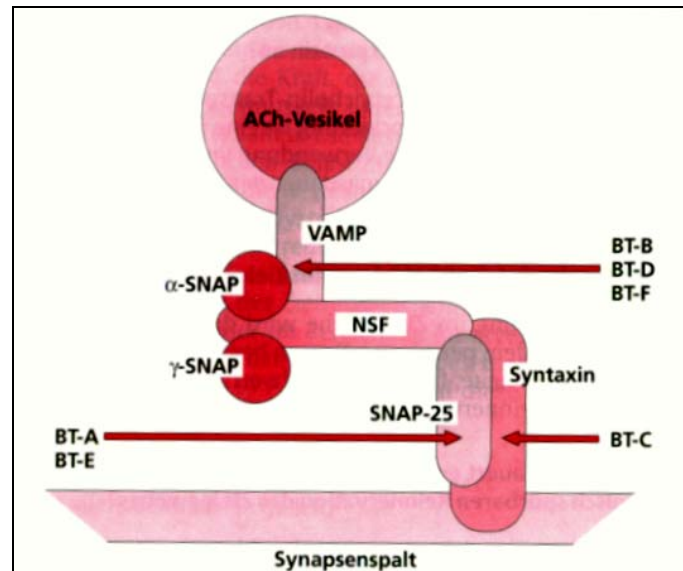
Die hochspezifische Bindung des Toxins an neuronalen Membranen begründet sich in der hohen Affinität der BNT zu den dort zahlreich vorkommenden Polysialogangliosiden, die

deshalb auch als „Toxin-Akzeptoren“ bezeichnet werden (Kamata et al., 1997). Da die zytoplasmatische Membran für die BNT ebenso wie für alle anderen Proteine eine Barriere darstellt, wird vermutet, dass die Neurotoxine mittels eines absorptiven Endozytosemechanismus in die präsynaptische Terminale gelangen (Montal, 2009). Der erfolgreiche Nachweis der BNTs in „clathrin-coated vesikels“ und in glatten endosomalen Vesikeln verstärkt diese Annahme.

Dort angelangt spaltet die auf der leichten Kette lokalisierte katalytische Dömane verschiedene Proteine der Acetylcholin-Transport-Kaskade. Diese so genannten *SNARE-Proteine* (soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion attachment protein receptor) vermitteln den Transport der Acetylcholinvesikel vom Intrazellularraum zum synaptischen Spalt. Aufgrund der Blockade der exozytotischen Acetylcholinausschüttung unterbleibt eine Erregung der postsynaptischen Membran und somit der nachgeschalteten Muskelfasern. Man spricht hier auch von einer chemischen Denervierung. Die lang andauernde Wirkung der BNTs wird einerseits auf die lange Persistenz des Toxins in den Nervenendigungen zurückgeführt. Zum Anderen ist die anhaltende Blockade ein Zeichen für die Schädigung zellulärer Substanzen die einer zeitaufwendigen aktiven Neusynthese seitens der Nervenzelle bedürfen (Lim und Seet, 2008; Binscheck und Wellhöner, 2004; Dressler 2006).

Seine intrazelluläre Wirkung entfalten die BNTs, wie bereits oben erwähnt, durch eine Blockade der exozytotischen Ausschüttung des für die Erregungsweiterleitung an neuromuskulären Synapsen notwendigen Transmitters Acetylcholin (Lim und Seet, 2008). Der zelluläre Mechanismus der Exozytose stellt die Möglichkeit dar, intrazellulär synthetisierte, in Vesikel verpackte Substanzen aus der Zelle auszuschleusen. In den Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems sowie in motorischen Endplatten werden diese als „small synaptic vesikels“ (SSV) bezeichnet und enthalten verschiedene Neurotransmitter (Acetylcholin, Katecholamin, Serotonin, GABA (*gamma*-Aminobutyric acid), Glycin). Eine Exozytose der Neurotransmitter erfolgt aktionspotentialgesteuert durch eine Steigerung der intrazellulären Kalziumkonzentration (Lindau et al., 1992). Dabei verschmelzen die vesikuläre Membran mit der oberflächlichen Zellmembran und der Vesikelinhalt wird nach extrazellulär entlassen (Chow et al., 1992). In den letzten Jahren ist es gelungen, die Bestandteile dieses komplexen Exozytose-Apparates sowie ihre Funktion näher zu entschlüsseln (siehe Abb. 5). Da es sich bei diesen Bausteinen ausnahmslos um ein Zusammenwirken verschiedener Bindungs- und Membranproteine handelt wird vermutet, dass die BNTs ihre Wirkung im Sinn spezifischer Proteasen entfalten. Im Mittelpunkt dieser Proteinkaskade stehen sogenannte *NSFs* (N-Ethylmaleimid-sensitive Fusionsproteine), die

den Transport der synaptischen Vesikel vom rauen endoplasmatischen Retikulum zur präsynaptischen Membran steuern, und erst durch die Bindung an lösliche *SNAPs* („soluble NSF attachment proteins“), mit denen gemeinsam sie einen *NSF-SNAP-Komplex* bilden, funktionsfähig werden (Rossetto und Montecucco, 2008; Montal, 2009). Dieser bindet einerseits an einen *v-SNARE-Rezeptor* der vesikulären Membran, ein integrales Membranprotein namens *Synaptobrevin* bzw. *VAMP* („vesicle associated membrane protein“). Zum anderen erfolgt eine Interaktion mit einem *t-SNARE-Rezeptor* der zytoplasmatischen Membran, der aus *SNAP-25* („synaptosomal associated protein of 25 kDa“) und einem weiteren, integralen Membranprotein *Syntaxin* besteht (Lim und Seet, 2008; Binscheck und Wellhöner, 2004).



(BT-A= Botulinumtoxin Typ A, BT-B= Botulinumtoxin Typ B, BT-C= Botulinumtoxin Typ C, BT-D= Botulinumtoxin Typ D, BT-E= Botulinumtoxin Typ E, BT-F= Botulinumtoxin Typ F, Ach= Acetylcholin, NSF= N-Ethylmaleimid-sensitive Fusionsproteine, SNAP= soluble NSF attachment proteins, VAMP= vesicle associated membrane protein)

Abbildung 5: Darstellung der verschiedenen intrazellulären Proteine, die den Transport der Acetylcholinvesikel mit der synaptischen Membran steuern. Die L-Ketten der verschiedenen BNTs unterscheiden sich dabei in ihren proteolytischen Zielen. (aus Dressler, 1995, S. 11)

Im Ruhezustand bilden die Proteine Syntaxin, SNAP-25 und Synaptobrevin einen stabilen ternären SNARE-Komplex, der über eine weitere, kalzium-sensitive Komponente des Exozytoseapparates stabilisiert wird (McMahon und Sudhof, 1995). Dieses synaptische Protein - *Synaptotagmin* genannt - besitzt im inaktivierten Zustand eine freie Bindungsstelle für Kalzium und wird deshalb auch als „Kalziumklemme“ bezeichnet (Brose et al., 1992). Eine aktionspotential induzierte Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration führt unter Bindung eines Kations zu einer Konformationsänderung des Synaptotagmins. In der

Folge sinkt die Affinität für die Bindung des stabilisierenden SNARE-Komplexes und ermöglicht so eine Bindung des konkurrierenden SNAP-NSF, das die Vesikelfusion einleitet.

Die sieben bekannten von Clostridium Botulinum gebildeten Neurotoxine (Typ A, B, C1, D, E, F, G) vermögen diese verschiedenen Exozytoseproteine (SNARE-Proteine) enzymatisch zu spalten. Dabei wird der leichten Kette des BNT die toxische Wirkung zugeschrieben. (Binscheck und Wellhöner, 2004). Untersuchungen der Sekundärstruktur der Neurotoxine zeigten ein histidinreiches, aktives Zentrum, das zinkabhängig entsprechend einer Endoprotease fungiert (Schiavo et al., 1994). Gleichwohl sich die proteolytische Wirkung der BNTs auf die einzelnen Komponenten des synaptischen Exozytose-Apparates in vitro nachweisen läßt, wird ihr Anteil an der synaptischen Blockade in vivo bis heute nur vermutet (Binscheck und Wellhöner, 2004).

Jedes der BNT weist eine charakteristische proteolytische Schnittstelle auf. Die einzige Ausnahme bildet das Neurotoxin Typ C1, das seine Aktivität an verschiedenen Positionen der Exozytose-Kaskade entfalten kann (siehe Tabelle 7) (Beuche, 2004; Binz et al., 1994; Yamasaki et al., 1994). Studien belegen eine menschliche Sensibilität gegenüber den Neurotoxinen vom Typ A, B, E und F; Resistenzen zeigten sich dagegen gegenüber den Toxinen vom Typ C und D (Coffield et al., 1997; Whitlock und Buckley, 1997).

Tabelle 7: Zielproteine der verschiedenen Neurotoxinproteasen von Clostridium botulinum (aus Beuche, 2004, S. 55)

Substrat	Protease/Toxin
SNAP-25	A, C1, E
Syntaxin	C1
Synaptobrevin	B, D, F, G

Darüber hinaus unterscheidet sich zusätzlich auch die enzymatische Wirkdauer der einzelnen BNTs. Die kürzeste proteolytische Aktivität weist das Neurotoxin vom Typ E auf; die längste wurde in vitro bei den Toxinen vom Typ A und C1 gemessen (Tabelle 8) (Beuche, 2004).

Tabelle 8: Pharmakologische Wirkungsdauer der verschiedenen Proteasen von Clostridium botulinum in vitro (aus Beuche, 2004, S. 55)

Protease/Toxin	Wirkdauer (Tagen) (zerebelläre Neurone, Ratte in vitro)
Typ-A	>>>31
Typ-C1	>>>25
Typ-B	Ca. 10
Typ-F	Ca. 5
Typ-E	Ca.0,8

Auch die Re-Syntheserate der gespaltenen Zielproteine trägt zur unterschiedlich langen Wirkungsdauer der Toxine bei (Lim und Seet, 2008). Die rasche Neusynthese von Synaptobrevin (VAMP) ist somit mit verantwortlich für die kürzere Wirkungsdauer der Toxine vom Typ B oder F, im Gegensatz zum Serotyp BNT-A, der das langsamer nachsynthetisierbare Protein SNAP-25 spaltet (Beuche, 2004). Da sich diese Erkenntnisse auch bei der praktischen Anwendung bestätigen, wird heute zur Behandlung von dystonen Bewegungsstörungen die Therapie mittels BT vom Typ A bevorzugt.

Infolge der Blockade einer Terminalen durch BT kommt es zur Ausbildung neuer Synapsen, welche die Funktion kompensatorisch übernehmen. Dieser Vorgang wird als „*Sprouting*“ bezeichnet. Entgegen früherer Annahmen, wonach die begrenzte Wirkungsdauer durch den Prozess des Sprouting bedingt war, haben neue Untersuchungen gezeigt, dass diese Limitation auf der Regenerierung der blockierten Synapsen beruht. Anschließend kommt es zu einer Rückbildung der neu ausgebildeten Terminalen (Lim und Seet, 2008; De Paiva et al., 1999). Da BT lediglich zu einer temporären Blockade der synaptischen Übertragung führt und es dabei nicht zu einer Schädigung des Neurons kommt, wäre eine Bezeichnung der Substanz als Neuromodulator statt als Toxin treffender (Dressler, 2006; Brin et al., 2004). Je nach Applikation des Toxins vermag BT die Transmission auf neuromuskulär-cholinerger Ebene und auf autonom-cholinerger Ebene an den Schweißdrüsen, den Tränen- und Speicheldrüsen sowie der glatten Muskulatur zu unterbrechen. Der Wirkungseintritt erfolgt ca. 2-3 Tage nach Applikation und erreicht sein Maximum nach etwa 2 Wochen. Ein Wirkungsrückgang macht sich in der Regel nach ca. 2,5 Monaten bemerkbar (Dressler, 2006).

Obgleich BT zu einem der potentesten natürlich und künstlich hergestellten Gifte zählt, zeichnet es sich durch ein erstaunlich günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Als Ursache hierfür sind die große therapeutische Breite des Medikaments sowie seine streng lokale Wirkung

ohne systemische Ausbreitung zu nennen (Dressler, 2006). Der Nachweis von BNT in den Zellkörpern von medullären α - und γ -Motoneuronen weist auf einen retrograden intraaxonalen Transport hin, der jedoch keine klinisch relevanten neurophysiologischen Symptome verursacht (Binscheck und Wellhöner, 2004).

2.1.2 Die Botulinumtoxin-Präparate

Die Herstellung der Botulinumtoxin-Präparate erfolgt stets auf biologischem Weg. Gewonnen wird das reine Toxin von vier unterschiedlichen, überwachten speziellen Zuchtstämmen von *Clostridium botulinum*, die für eine hohe Ausbeute an BT bekannt sind (Binscheck und Wellhöner, 2004). Unter Luftabschluss und unter bestimmten Umweltbedingungen werden die vornehmlich obligat anaeroben Clostridienstämme in einem Fermentationsbehälter bebrütet und geben so das produzierte BT als einkettiges Protein in die Kultur ab. Nach ca. 72 Stunden stellt sich die maximale BT-Konzentration ein und die Kultur wird mittels Säurezugabe abgetötet. Verbunden mit einem Hämagglutinin (450 kDa) kann das Toxin abzentrifugiert werden, um anschließend eine Reihe von Reinigungsschritten zu durchlaufen. Am Ende dieser sehr aufwändigen Aufbereitung des Toxins ist etwa die Hälfte seiner ursprünglichen Menge verloren gegangen. Jede Charge des so gewonnenen sterilen, hochgereinigten, an nicht-toxische Proteine gebundenen Botulinum-Neurotoxins wird nun bezüglich seiner pharmazeutischen Formulierung geprüft. In diesem Rahmen erfolgt die Bestimmung der Wirkungsstärke jeder einzelnen Charge mittels Maus-Bioassay. Die biologische Aktivität wird hierbei in Mauseinheiten (MU) angegeben, wobei 1 MU der Menge an BT entspricht, bei der im standardisierten Tierversuch 50% einer intoxizierten Mauspopulation sterben würde. Je nach gemessener Wirkungsstärke erfolgt im Anschluss gegebenenfalls eine Verdünnung mit NaCl- oder Lactose-Lösung bis zum Erreichen der gewünschten Potenz (Dressler, 1995).

Anfänglich durchgeführte klinische Studien mit Botulinumtoxin verwendeten das auf BT-A basierende Präparat Botox® der Firma Allergan Inc. aus den Vereinigten Staaten von Amerika (Dressler, 2006). Botulinumtoxin wird in Deutschland zu Therapie Zwecken von mehreren verschiedenen Herstellern angeboten. Die Firma Merz verwendet in ihrem gleichnamigen Präparat Botox® Botulinumtoxin-A, ebenso die Firma Ipsen Pharma in ihrem Präparat Dysport®. Zu den neueren BT-A Präparationen auf dem Markt zählen Xeomin® (Fa. Merz), Hengli/CBTX-A® und Neuronox® (Medy-Tox Inc., Korea). Die Präparationen Hengli/CBTX-A® und Neuronox® werden vornehmlich auf dem asiatischen

und südamerikanischen Markt vertrieben. Alternative Botulinumtoxin-Präparationen stellen die BT-B enthaltenden Mittel NeuroBloc® der Firma Elan Pharma, in den Vereinigten Staaten von Amerika bekannt unter dem Namen Myobloc®, dar (Dressler, 2006).

Eine Flasche des Präparates Botox® der Firma Merz aus Frankfurt mit 1,4 mg Trockensubstanz enthält 100 IE, entsprechend weniger als 5 ng BT-A als Toxin-Hämagglutinin-Komplex zusammen mit 0,5 mg Humanalbumin und 0,9 mg Natriumchlorid als Lyophilisat. Die Zusetzung des Hämagglutinins und des Humanalbumins dient der Stabilisierung des Toxins. Diese Zusammensetzung entspricht jener von Alan B. Scott am Smith Kettlewell Institut of Visual Science entwickelten Präparation. Gewonnen wird das Toxin wie oben beschrieben aus einer Kultur aus Clostridium botulinum. Nach Ausfällung und Aufbereitung in Säure und Alkohol wird das gewonnene Toxin in Natriumchlorid und Humanalbumin gelöst, steril filtriert (0,2 µm) und anschließend gefriergetrocknet. Mittels Gelelektrophorese und UV-Messung erfolgt die Reinigung und Identitätsbestimmung, die Wirkungsstärke wird mit Hilfe der Maus-LD 50 bestimmt. Die biologische Aktivität wird in MU angegeben. Botox® ist im Handel in zwei verschiedenen großen Injektionsflaschen erhältlich; 100 MU pro Viole und 200 MU pro Viole. Bei Einhaltung der vorgeschriebenen Lagerung im Kühlschrank bei 2-8°C oder im Tiefkühlfach bei -5°C beträgt die Haltbarkeit des Präparates 2 Jahre. Auch nach Rekonstitution sollte die Toxinlösung kühl aufbewahrt werden und binnen 4 Stunden verbraucht werden (Pütz, 2004).

2.1.3 Handhabung der Botulinumtoxin-Medikamente

Botulinumtoxin zählt zu einer der potentesten bekannten biologischen Substanzen, dessen toxische Aktivität maßgeblich von einer intakten Eiweißstruktur des Moleküls bestimmt wird. Trotz der hohen Toxizität der Substanz ist diese relativ schwache Bindung sehr empfindlich gegenüber externen Einflüssen. Eine falsche Lagerung oder Handhabung der Substanz führt deshalb schnell zu einer verminderten Wirksamkeit. Botulinumtoxin Typ A besteht aus 1296 AMS, die in einer schweren und einer leichten Kette über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Die Spaltung dieser Disulfidbrücke oder der für die Bindung an der präsynaptischen Membran verantwortlichen schweren Kette führt zu einem vollständigen Verlust der Wirksamkeit des Toxins. Eine Steigerung des pH-Werts hat ebenfalls eine Inaktivierung zur Folge. Ebenso wie alle anderen Proteine reagiert auch BT gegenüber Wärmeeinwirkung äußerst empfindlich, weshalb die Arzneimittel auch im ungelösten Zustand

stets kühl gelagert werden. Inaktivierung und Wirksamkeitsverlust treten dabei besonders schnell in rekonstituiertem Zustand auf (Pütz, 2004).

Die Einhaltung einiger grundlegender Regeln zum Umgang mit Botulinumtoxin diente daher nicht allein der Bewahrung der Wirksamkeit sondern vornehmlich auch dem Schutz unserer Patienten und des behandelnden medizinischen Personals. Auch wenn die von uns in der klinischen Therapie eingesetzten Toxinmengen im Verhältnis zu toxischen Dosen relativ gering waren erfolgten sowohl die Lagerung als auch die Sicherung und die Entsorgung des BT mit großer Sorgfalt. Die folgenden aufgeführten allgemeinen hygienischen und mikrobiellen Grundregeln für die Herstellung steriler Injektionslösungen wurden für die Rekonstitution der BT-Injektionslösungen stets beachtet (Dressler, 1995).

Nach Entfernen der Schutzkappe der Durchstechflasche wird die, zuvor in einer 5 ml Spritze aufgezogene, isotone Kochsalzlösung mittels einer 0,9x40 mm Kanüle langsam durch den, in der Viole bestehenden Unterdruck, hineingesaugt. Dieses Vakuum in den Injektionsflaschen dient der Erleichterung des Lösungsvorgangs der Trockensubstanz. Eine Schaumbildung oder schüttelnde Bewegungen wurden während des Lösungsvorgangs unbedingt vermieden, da es durch auftretende Scherkräfte zu einer Denaturierung der Eiweißstruktur des BT kommen kann. Beschleunigt wurde dieser allenfalls durch vorsichtiges Rollen oder Schwenken. Viole, die kein Vakuum mehr enthielten, wurden verworfen. Für die Rekonstitution der Standardkonzentration von 2,5 IE/0,1 ml Botox®-Injektionslösung wurden 4 ml NaCl verwendet (Laskawi und Rohrbach, 2004). Des Weiteren wurde die Lösung vor der ersten Entnahme auf Klarheit, Farblosigkeit und Schwebstofffreiheit überprüft, und abschließend die Uhrzeit und das Datum der Rekonstitution auf dem Violenetikett vermerkt.

Die für die Injektion benötigte Menge an Toxin-Lösung konnte nun mit einer 0,01 ml-skalierten Einmalspritze (Tuberkulinspritze) entnommen werden. Im Anschluss wurde die zur Injektion verwendete feinlumige Kanüle (z.B. 0,4x20mm oder 30 Gauche) aufgesetzt und die Spritze entlüftet. Benötigte man weitere Dosen für den gleichen Patienten, so wurden diese stets in einer neuen Spritze aufgezogen. Aus ökologischer Sicht war es sinnvoll, aus einer rekonstituierten Viole Injektionslösung für mehrere Patienten zu entnehmen. Dies war möglich, da für jede erneute Toxinentnahme sowie Injektion eine unbenutzte Spritze und Kanüle verwandt wurde, und somit die Arzneimittelsicherheit und -hygiene eingehalten wurden. Bereits angebrochene Durchstechflaschen wurden jedoch nicht bis zur späteren Verwendung eingefroren, da dieser Vorgang einerseits die Proteinstruktur verändern kann, und zum Anderen die Gefahr einer Kontamination der Injektionslösung durch entstandene Haarrisse besteht (Pütz, 2004).

2.2 Techniken der Botulinumtoxin-Injektion

Die von uns durchgeführten Injektionen erfolgten insgesamt gemäß den von Herrn Jost beschriebenen Techniken (Jost, 2007).

Zu Beginn der Injektionstherapie in der Botulinumtoxin-Sprechstunde der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in der Universitätsmedizin Göttingen erfolgt im ersten Termin eine Vorstellung des Patienten. In diesem Rahmen wird, so fern dies noch nicht extern erfolgt ist, die klinische Diagnose gestellt.

Dem voraus geht eine anamnestische Befragung des Patienten hinsichtlich bestehender Allgemeinerkrankungen. In diese Befunderhebung fließen auch Schilderungen des Patienten über den bisherigen Krankheitsverlauf sowie bereits erfolgte Therapieansätze mit ein. Im Anschluss erfolgt eine allgemeine HNO-ärztliche klinische Untersuchung. Eine spezielle klinische Befunderhebung hinsichtlich der dystonen Symptomatik schließt sich an diese an. Zeigte sich neben der Bewegungsstörung im Kopf-Hals-Bereich zusätzlich eine Symptomatik im Bereich des Larynx bzw. des Pharynx wird konsillarisch ein Phoniater der Abteilung hinzugerufen. Es erfolgt eine gezielte phoniatische Untersuchung bezüglich einer synchron vorliegenden Dysphagie bzw. Dysphonie. Anhand der erhobenen Befunde wird nun die klinische Diagnose gestellt, und die betroffenen Muskeln werden für die spätere Injektionstherapie identifiziert.

Es folgt eine ausführliche und individuelle Aufklärung des Patienten hinsichtlich der bestehenden Erkrankung sowie einer möglichen Therapie mittels Botulinumtoxin und alternativen Therapieformen. Darüber hinaus wird die Wirkungsweise des Botulinumtoxins erläutert und in diesem Rahmen auf die Notwendigkeit immer wiederkehrender Injektionen hingewiesen. Aufgrund der Komplexität der Dystonien wird auch eine, sich eventuell erst in den Folgebehandlungen einstellende, Linderung der Symptome durch die Optimierung des Injektionsschemas angesprochen. Somit soll einer falschen Hoffnung der Patienten in die erste Behandlung und einem daraus resultierenden Therapieabbruch vorgebeugt werden. Am Ende dieses Aufklärungsgesprächs willigt der Patient per Unterschrift in die Behandlung der Dystonie mittels Botulinumtoxin-Injektionen ein.

In einem nächsten Schritt wird nun entsprechend der dystonen Symptomatik und der beteiligten Muskelgruppen ein, für jeden Patienten individuelles, Injektionsschema erarbeitet. Es erfolgt eine erste Festlegung der Injektionspunkte pro Muskel, der dort zu applizierenden Toxinmenge (IE) sowie der Gesamtinjektionsdosis (IE), die auf einem vorgefertigten Behandlungsbogenbogen notiert werden. Dabei werden die einzelnen Injektionsdosen in IE

angegeben. Die dieser Einheit entsprechende Toxinmenge in ml (Milliliter) ist festgelegt und kann der Legende auf dem individuellen Behandlungsbogen unten links entnommen werden. In dieser sind ebenfalls die Symbole dargestellt, die stellvertretend für die entsprechende Menge an IE verwendet werden. Für jeden Applikationspunkt wird ein Symbol in der en-face Darstellung auf dem Behandlungsbogen in der, dem zu injizierenden Muskel entsprechenden, Region eingetragen. Muskeln, die auf dem Behandlungsbogen nicht darzustellen sind, werden mit Namen und dem vorgesehenen Injektionsschema an den Rändern links und rechts eingetragen (Beispiexemplar siehe Anhang 7.3 Behandlungsbogen). Sowohl das Erstellen, als auch die Optimierung des individuellen Behandlungsbogens vor jeder Sitzung ist von besonderer Bedeutung, da die Wirkung des BT in Hinblick auf die Injektionsart und die Dosierung individuell sehr unterschiedlich ist. Die erste Injektion erfolgt generell mit einer niedrigen Dosis. Die genaue Dokumentation der einzelnen Injektionspunkte und der applizierten Toxinmengen dient nicht allein forensischen Gründen, sondern ermöglicht insbesondere eine Optimierung des individuellen Injektionsschemas.

Die Injektionen erfolgen, individuell auf das klinische Erscheinungsbild abgestimmt, in die jeweils betroffenen Muskeln der mimischen, mastikatorischen und zervikalen Muskulatur sowie in die Muskulatur des Larynx. Im Bereich der mimischen Muskulatur wurden die Mm. frontalis, orbicularis oculi, levator labii superioris, zygomaticus, orbicularis oris, depressor anguli oris sowie die retroaurikuläre Region injiziert. Die Applikation des Präparates im Bereich der mastikatorischen Muskulatur erfolgte in die Mm. masseter, temporalis, pterygoideus medialis und lateralis, sowie in die Muskulatur des Mundbodens und des Velums. Die Mm. trapezius, sternocleidomastoideus und splenius capitis sind die Zielmuskeln, die im Rahmen einer dystonen zervikalen Symptomatik zusätzlich injiziert wurden. Die Punktion der laryngealen und pharyngealen Region erfolgte endoskopisch sowohl ambulant als auch in ITN in den Bereich der Stimmlippe oder supraglottisch sowie in den Bereich des M. cricopharyngeus.

Binnen 10-14 Tagen nach Erstinjektion berichten die Patienten telefonisch über die Wirkung der Behandlung. Zeigt sich bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Wirkungseintritt, kann gegebenenfalls eine Nachinjektion mit niedrigen Dosen erfolgen. Das Ausbleiben eines Wirkungseintritts, oder eine zu geringe Wirkung der letzten Injektion kann auch bei Patienten, die zum wiederholten Mal injiziert werden, durch eine Änderung des individuellen Injektionsschemas der vorangegangenen Sitzung ausgeglichen werden. Selbiges gilt für eine zu starke Wirkung oder das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen.

Die durchschnittliche Wirkungsdauer in Wochen, Komplikationen während der Injektion und aufgetretene Nebenwirkungen werden zu Beginn jeder Therapiesitzung erneut erfragt und auf einem gesonderten Kontrollbogen dokumentiert. Trat nach vorheriger Injektion eine unerwünschte Nebenwirkung auf, so wird die Art der Nebenwirkung ebenfalls vermerkt. Diesem Kontrollbogen kann auch der von den Patienten subjektiv empfundene Therapieerfolg der letzten Injektion entnommen werden. Mit Hilfe eines numerischen Effekt-Score von 0-6 wird hier eine sehr gute Wirkung der letzten Injektion mit der Ziffer 6 beschrieben, das vollständige Ausbleiben der Wirkung des Toxins wird mit einer 0 bewertet. Die Evaluation dieses subjektiv empfundenen Wirkungsgrads der vorausgegangenen Therapiesitzung dient sowohl der Analyse des Therapieverlaufs, als auch einer Erfolgskontrolle der Therapiemodalitäten (Beispielexemplar siehe Anhang 7.4 Konrollbogen).

Die Injektion erfolgt nach vorschriftsmäßiger Rekonstitution des Toxins anhand des jeweiligen individuellen Injektionsschemas. Der Patient wird, wie bereits beschrieben, während der Injektion in eine liegende Position gebracht. Dies dient zum einen der Entspannung und Ruhigstellung des Kopfes des Patienten und schafft zum Anderen eine bessere Erreichbarkeit für den behandelnden Arzt.

2.3 Datenerfassung und Datenverarbeitung

Erfasst wurden in dieser retrospektiven Analyse alle Patienten mit oromandibulären Dystonien oder Meige-Syndrom, die im Rahmen der Botulinumtoxin-Sprechstunde der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen dort in den Jahren zwischen 1998 und dem Prävalenzdatum vom 16.04.2010 behandelt wurden, und im EDV-System erfasst waren. Die klinische Diagnose wurde in der Regel durch einen extern praktizierenden Neurologen, in seltenen Fällen durch Kollegen anderer Disziplinen gestellt. Bei jenen Patienten, die mit der Bitte um Diagnosestellung überwiesen wurden, erfolgte diese durch den jeweils zuständigen Kollegen der Abteilung HNO im Haus. Konsiliarisch wurde gegebenenfalls ein Phoniater der Abteilung hinzugerufen. In die retrospektive Arbeit eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, die aufgrund des klinischen Bildes eindeutige Symptome für eine oromandibuläre Dystonie bzw. ein Meige-Syndrom aufwiesen. Aus den 24 Patientenakten der Sprechstunde wurden im Einzelnen folgende spezifische Parameter retrospektiv im Excel-Programm erfasst und bearbeitet. Zu Beginn erfolgte die Aufnahme der Stammdaten jedes Patienten. Hierzu zählen Name und Vorname, die aus datenschutzrechtlichen Gründen durch die Initialen verschlüsselt wurden, sowie das

Geburtsdatum und das Geschlecht der Patienten. Im Folgenden konnte den Akten die gestellte Diagnose (OMD bzw. Meige-Syndrom) und eventuelle Besonderheiten des Krankheitsbildes und des bisherigen Therapieverlaufs entnommen werden. Waren neben der fazialen Region weitere Körpersegmente (Hals, Larynx, Pharynx) von einer dystonen Aktivität betroffen, wurde dieses ebenfalls vermerkt.

Die ätiologische Klassifizierung der Dystonien erfolgte nach der seit 1998 gültigen, durch Fahn begründeten Gliederung in primäre und sekundäre Dystonie (Fahn et al., 1998). Hierbei wurden die Dystonien unklarer Genese den primären (idiopatischen) Dystonien zugeordnet. Die sekundären Dystonien umfassen sowohl die durch exogene Faktoren verursachten Dystonien), als auch eine heredodegenerative Erkrankung im Rahmen eines Syndroms (Mohr-Tranebjærg-Syndrom). Die ätiologische Zuordnung erfolgte in erster Linie anhand der anamnestischen Angaben in den Patientenakten sowie der klinischen Untersuchungsbefunde. In einigen Fällen erfolgte eine zusätzliche Ergänzung der Angaben durch Auskünfte der Patienten in den durchgeführten Telefonaten.

Im Folgenden wurde eine topische Klassifikation der Dystonien anhand der betroffenen Körpersegmente vorgenommen. Waren von der dystonen Symptomatik mehrere Körpersegmente betroffen, wurden die Betroffenen einer segmentalen Dystonie zugeordnet. Die multisegmentalen (generalisierten) Dystonien umfassen jene Patienten, die eine Ausweitung der Dystonie auf mehrere Körpersegmente sowie mindestens eine Extremität aufwiesen. Bei einer Beschränkung auf die periorale Region resultierte daraus eine Zuordnung zu den fokalen Dystonien.

In einem weiteren Arbeitsschritt erfolgte nun die Auswertung der einzelnen Therapie-sitzungen jedes Patienten anhand der vorliegenden Behandlungsbögen. Diesen konnten für die einzelnen Sitzungen die jeweils injizierten Muskeln, die dortige Anzahl der Punktionsstellen sowie die jeweils applizierte Toxinmenge (IE) entnommen werden. Etwaige Änderungen gegenüber den vorangegangenen Sitzungen im Sinn einer Dosiserhöhung oder Dosisreduktion wurden sowohl für die Gesamtinjektionsdosis als auch für die Gesamtdosis der einzelnen betroffenen Muskeln erfasst.

Die durchschnittliche Wirkungsdauer in Wochen, Komplikationen während der Injektion und die Art aufgetretener Nebenwirkungen wurden dem gesonderten Kontrollbogen entnommen. Mit Hilfe dieses Bogens konnte ebenfalls der von den Patienten subjektiv empfundene Therapieerfolg der letzten Injektion ermittelt werden. Dieser wird zu Beginn jeder Therapiesitzung in Form eines numerischen Effekt-Scores erfasst. Die auf dem

Kontrollbogen enthaltenen oben genannten Daten wurden ebenfalls erfasst und mit in die Auswertung einbezogen.

Im nächsten Arbeitsschritt erfolgte die Erstellung einer zweiten Excel-Tabelle in der die ermittelten Daten für die spätere statistische Auswertung aufbereitet wurden. Hierbei erfolgte eine Verschlüsselung der Patienteninitialen aus datenschutzrechtlichen Gründen in Form einer Nummerierung.

Anhand des Geburtsdatums wurde das aktuelle Alter der Patienten ermittelt. Mit Hilfe des nun bekannten Patientenalters konnte mittels des Datums der ersten Therapiesitzung das Alter jedes Patienten bei Erstinjektion errechnet werden. Da den Akten kein Manifestationsalter der Erkrankung zu entnehmen war, wurde dies im Rahmen eines persönlichen Telefonats mit jedem einzelnen Patienten erfragt. In diesem Rahmen erfolgte ebenfalls eine Befragung bezüglich der durchschnittlichen Wirkungsdauer der Injektionstherapie in Wochen. Mit Hilfe des Datums jeder einzelnen Therapiesitzung konnte außerdem das Intervall in Wochen zwischen den einzelnen Injektionen kalkuliert werden.

Um die Gesamtinjektionsdosis für jeden Muskel auswerten zu können, wurden die einzelnen Applikationsmengen pro Injektionspunkt zu einer Gesamtdosis je Therapiesitzung addiert. Im Anschluss erfolgte zuerst die Errechnung der durchschnittlichen Dosis pro Muskel für jeden einzelnen Patienten. Aus diesen jeweiligen Durchschnittswerten wurde in einem zweiten Schritt nun die durchschnittliche Injektionsmenge jedes Muskels über das gesamte Patientenkollektiv ermittelt. Die Anzahl der einzelnen Injektionspunkte wurde wie anfangs aufgenommen beibehalten.

Aus der ersten Excel-Tabelle unverändert übernommen wurden die Gesamtinjektionsdosis (IE) der einzelnen Sitzungen sowie das Auftreten von Nebenwirkungen. Hier erfolgte jedoch keine zusätzliche Benennung der klinischen Symptomatik der Nebenwirkung. Es wurde lediglich das Auftreten an sich mit einem „ja“ bzw. ein Ausbleiben etwaiger unerwünschter Therapieergebnisse mit einem „nein“ dokumentiert.

2.4 Statistische Auswertung

Die aus den Patientenakten erfassten Daten wurden in einer Excel 2008®-Tabelle dokumentiert und diese 160 KB große Datenbank im Anschluss in einer weiteren Excel-Tabelle aufbereitet. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Statistika 2.0® in Zusammenarbeit mit Dr. Jung und den Mitarbeitern der Abteilung für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen. Die graphische Darstellung der Verteilung der

statistischen Daten entstandt in Form von Box Plots mit Statistika 2.0®. Diese dienen einer sogenannten Fünf-Punkt-Zusammenfassung des Mittelwerts, zweier Quartile und beider Extremwerte. Die kleine Box markiert die Lage des Mittelwertes, die große Box entspricht hierbei dem Bereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen. Sie wird durch das obere und untere Quartil begrenzt (Länge der Box= Interquartilarabstand, IQR). Durch die, die Box verlängernden Whiskers wird die Lage der Daten außerhalb der Box dargestellt. Diese haben definitionsgemäß die maximale Länge von 1,5xIQR. Werte, die zwischen 1,5xIQR und 3xIQR liegen werden als „milde Ausreißer“- genannt Outliers - bezeichnet. Als „extreme Ausreißer“ - Extremes - werden jene Werte bezeichnet, die über 3xIQR liegen. Die Säulen- und Kreisdiagramme sowie die Tabellen wurden mit Excel 2008® erstellt.

Die Auswertung wurde außerdem mit folgenden statistischen Tests durchgeführt:

1. T-Test für zwei unabhängige Stichproben
2. ANOVA für einfaktorielle Varianzanalysen, das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=5\%$ festgelegt, als Entscheidungskriterium wurde der p-Wert herangezogen, bei Werten $> 0,05$ wurde die Hypothese abgelehnt

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Ingesamt wurden bis zum Prävalenzdatum vom 16.04.2010 28 Patienten mit OMD oder Meige-Syndrom in der Datenbank der Botulinumtoxin-Sprechstunde geführt und erfasst. In einem ersten Durchlauf konnten 2 Patienten nicht mit in das Kollektiv aufgenommen werden, da für die Auswertung wesentliche Informationen fehlten. 2 weitere Patienten wurden ebenfalls eliminiert, da zum Erfassungszeitpunkt noch keine Injektion statt gefunden hatte. Bei 6 Betroffenen des Kollektivs waren bis dahin erst 2 oder weniger Injektionen durchgeführt worden. Somit wurden zur Datenerhebung die Akten von insgesamt 24 Patienten ausgewertet (siehe Tabelle 9). Der Gesamtzeitraum der zur Analyse herangezogenen Daten beträgt 12 Jahre (1998-2010). Der Behandlungszeitraum der einzelnen Patienten variiert zwischen 6 Monaten und 12 Jahren.

Tabelle 9: Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Anzahl der Patienten	Charakterisierung
28	erfasst
2	fehlende Daten
2	noch keine Injektion erfolgt
24	ins Kollektiv eingeschlossen
6	2 oder weniger Injektionen
18	mehr als 3 Injektionsereignisse

3.1.1 Geschlechterverteilung und Altersverteilung

Das Patientenkollektiv umfasst 21 (80%) weibliche Patienten, 3 (20%) Betroffene waren männlichen Geschlechts (siehe Tabelle 10 und Abb. 6).

Tabelle 10: Übersicht über die Geschlechterverteilung

Geschlecht	Anzahl (N)	Prozent (%)
Männlich	3	20
Weiblich	21	80

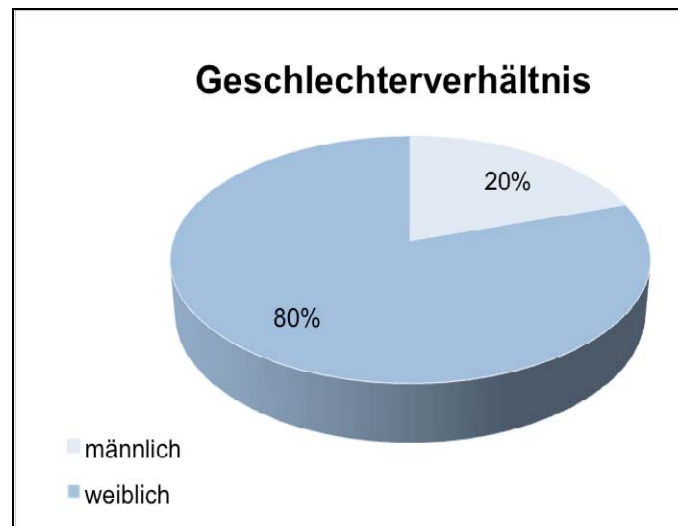


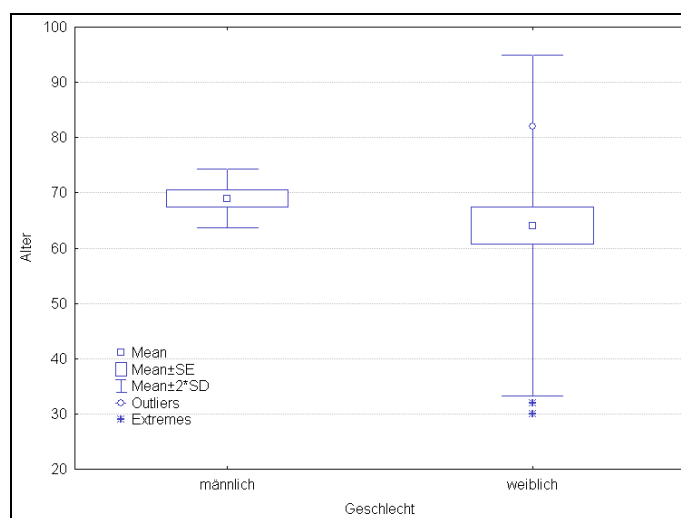
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Geschlechterverhältnisses

Das Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs lag bei 64,70 Jahren. Innerhalb der Untersuchungsgruppe zeigte sich eine Altersspanne von 52 Lebensjahren, wobei der jüngste Patient ein Alter von 30,00 Jahren aufwies, der Älteste hatte das 82. Lebensjahr erreicht. Betrachtet man das durchschnittliche Alter der Patienten innerhalb der gleichgeschlechtlichen Gruppen, so liegt das der weiblichen Patienten bei 64,09 Jahren. Das Durchschnittsalter der 3 männlichen Patienten liegt mit 69,00 Jahren etwas darüber (siehe Tabelle 11 und Abb. 7).

Tabelle 11: Übersicht über das Durchschnittsalter nach Geschlecht

Geschlecht	Anzahl (N)	MW	StdAbw	Min	Max
Insgesamt	24	64,70	14,50	30,00	82,00
Männlich	3	69,00	2,64	67,00	72,00
Weiblich	21	64,09	15,42	30,00	82,00

(MW= Mittelwert, StdAbw= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum)



(SE= Standard Error, SD= Standard Deviation)

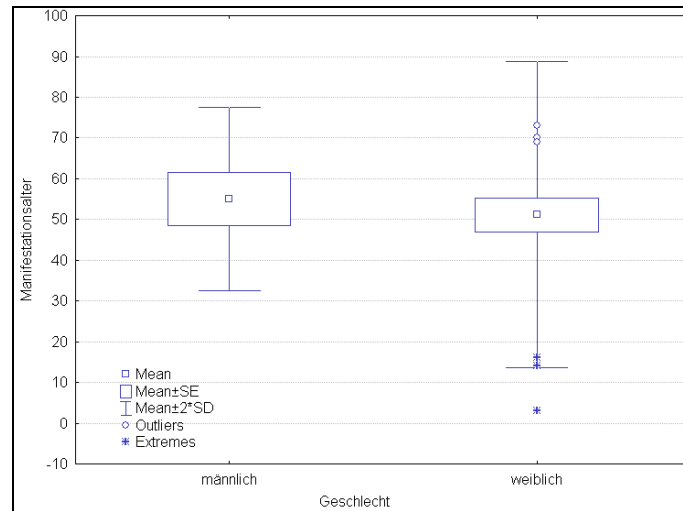
Abbildung 7: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Alters nach Geschlecht

Bei der Betrachtung des Manifestationsalters zeigte sich innerhalb des gesamten Kollektivs ein Altersdurchschnitt von 51,62 Jahren. Aufgeteilt nach Geschlecht ergibt sich für die Frauen ein durchschnittliches Manifestationsalter von 51,14 Jahren, die Männer waren mit 55,00 Jahren zum Zeitpunkt der Erkrankung etwa 4 Jahre älter. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Erkrankung des jüngsten Betroffenen lag hier bei 3,00 Jahren; das Alter des Ältesten bei 73,00 Jahren. Daraus ergibt sich ein Intervall von 70 Jahren (siehe Tabelle 12 und Abb. 8).

Tabelle 12: Übersicht über die Verteilung des Manifestationsalters

	Anzahl (N)	MW	StdAbw	Min	Max
insgesamt	24	51,62	17,89	3,00	73,00
männlich	3	55,00	11,27	42,00	62,00
weiblich	21	51,14	18,81	3,00	73,00

(MW= Mittelwert, StdAbw= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum)



(SE= Standard Error, SD= Standard Deviation)

Abbildung 8: Box-Plot-Darstellung der Verteilung des Manifestationsalters nach Geschlecht

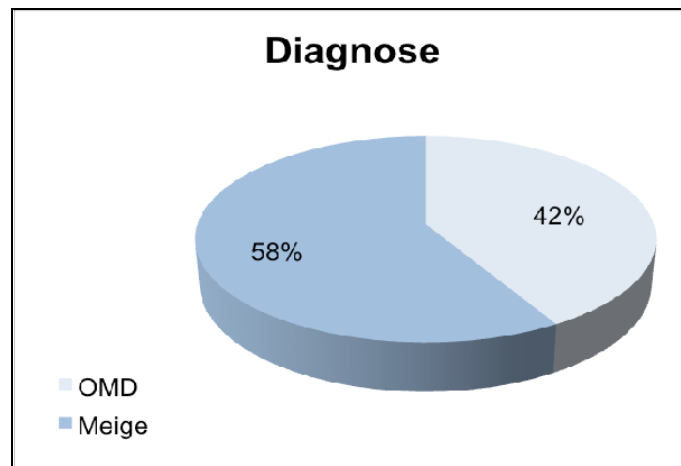
3.1.2 Diagnose, Ätiologie und topische Klassifikation

Die Diagnose einer OMD wurde in 10 Fällen (42%) etwas seltener gestellt als das bei 14 Personen (58%) diagnostizierte Krankheitsbild eines Meige-Syndroms (siehe Tabelle 13 und Abb. 9). In 6 Fällen handelte es sich um eine lokalisierte OMD, in den restlichen 4 trat sie im Rahmen einer multisegmentalen Dystonie auf. Lediglich 2 Patienten mit Meige-Syndrom zeigten weitere dystone Aktivitäten in anderen Körpersegmenten.

Tabelle 13: Überblick über die Verteilung der beider Diagnosen

Diagnose	Anzahl (N)	Prozent (%)
OMD	10	42
Meige-Syndrom	14	58

(OMD= oromandibuläre Dystonie)



(OMD= oromandibuläre Dystonie, Meige= Meige-Syndrom)

Abbildung 9: Graphische Darstellung über die Verteilung beider Diagnosen

Nachfolgende Tabelle 14 und Abb. 10 veranschaulichen die Aufteilung des Kollektivs nach ätiologischen Gesichtspunkten. 4 Patienten (16,66%) der Untersuchungsgruppe konnten demnach einer sekundären (symptomatischen) Dystonie in Folge eines SHT bzw. in Folge einer bestehenden Grunderkrankung (Mohr-Tranebjearg-Syndrom) zugeordnet werden. Die übrigen 20 Fälle (83,33%) wurden aufgrund einer unklaren Genese zu den primären (idiopathischen) Dystonien gezählt.

Tabelle 14: Überblick über die ätiologische Einteilung

Ätiologie	Anzahl (N)	Prozent (%)
idiopathisch	20	83,33
symptomatisch	4	16,66

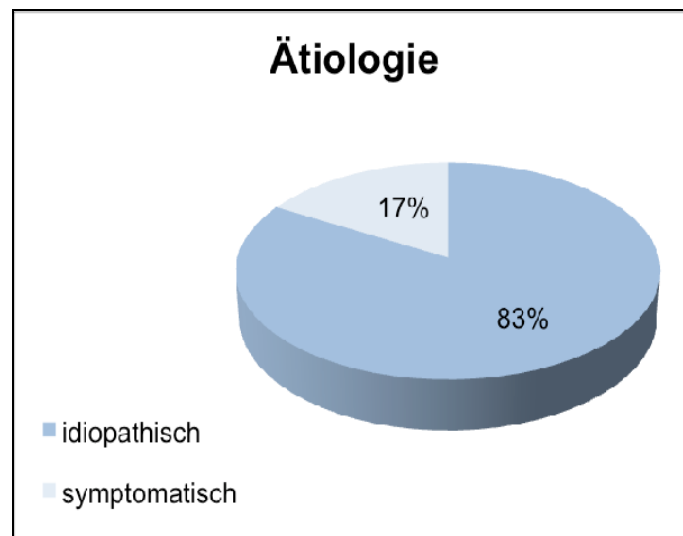


Abbildung 10: Graphische Darstellung der ätiologischen Einteilung

Die Einteilung der Dystonie gemäß der topischen Klassifikation zeigte bei 14 Betroffenen (58,33%) das klinische Bild einer segmentalen Dystonie. Eine multisegmentale Dystonie mit Beteiligung mehrerer Körperregionen lag bei 6 Patienten (25,00%) der untersuchten Gruppe vor. Lediglich 4 der Patienten (16,66%) zeigten eine, ausschließlich auf die oromandibuläre Region konzentrierte Symptomatik, anhand derer sie einer fokalen Dystonie zugeordnet wurden (siehe Tabelle 15 und Abb. 11).

Tabelle 15: Übersicht über die Verteilung nach topischer Klassifikation

topische Klassifikation	Anzahl (N)	Prozent (%)
multisegmental	6	25,00
segmental	14	58,33
fokal	4	16,66

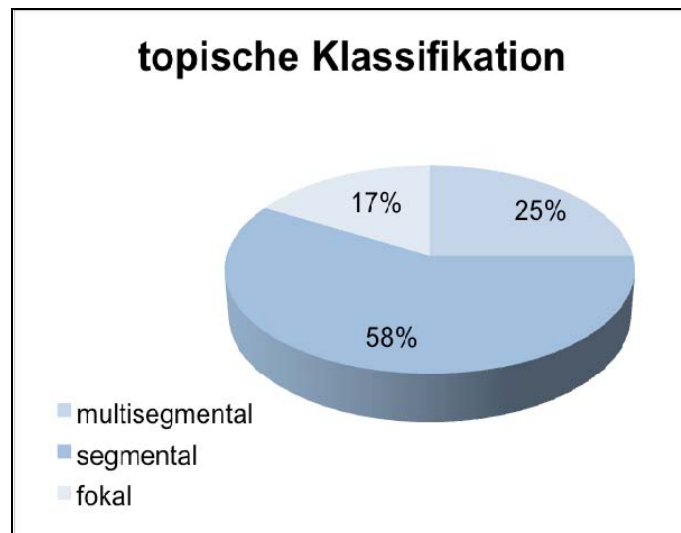


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Verteilung nach topischer Klassifikation

Neben der dystonen Symptomatik im Rahmen der OMD bzw. des Meige-Syndroms zeigte sich bei 11 Patienten des Kollektivs eine zusätzliche Dystonie-assoziierte Aktivität in benachbarten Körperregionen. Betroffen waren in diesen Fällen vornehmlich die zervikale Muskulatur, die Larynx- bzw. Pharynxmuskulatur sowie die Muskulatur des Velums (Mm. levator und tensor veli palatini) Dies äußerte sich klinisch am häufigsten (24,96%) in Form einer Dysphagie, bei 4 Betroffenen als Bild einer reinen Dysphagie, in 2 Fällen kombiniert mit einem Torticollis und in einem weiteren Fall zusammen mit einer Hypersalivation. 4 Betroffene (16,64%) des Kollektivs zeigten neben der bestehenden Dystonie in der kraniellen Region eine Beteiligung der zervikalen Muskulatur. Wie bereits erwähnt trat dies in 2 der Fälle in Kombination mit einer Dysphagie in Erscheinung. Das klinische Bild der Dysphonie als Ausdruck einer pathologischen Aktivität der Larynxmuskulatur trat bei diesem Patientenkollektiv lediglich in einem Fall auf (4,16%). Gleiches gilt für eine zusätzliche Dystonie-assoziierte Symptomatik im Bereich der Muskulatur des Velums (Mm. levator und tensor veli palatini) (4,16%). In 14 Fällen (58,24%) beschränkte sich die dystone Aktivität jedoch auf die, der Definition des Krankheitsbildes des Meige-Syndroms bzw. der OMD entsprechenden Muskulatur. Nachfolgende Tabelle 16 und Abb. 12 veranschaulichen diese Verteilung.

Tabelle 16: Übersicht über die Verteilung der zusätzlichen dystonen Aktivität in benachbarten Körperregionen

Dystonie-assoziierte Symptomatik	Häufigkeit (N)	Häufigkeit (%)
Dysphagie	6	24,96
Torticollis	4	16,64
Dysphonie	1	4,16
Kontraktionen der Velummuskulatur	1	4,16
Hypersalivation	1	4,16
Keine	14	58,24

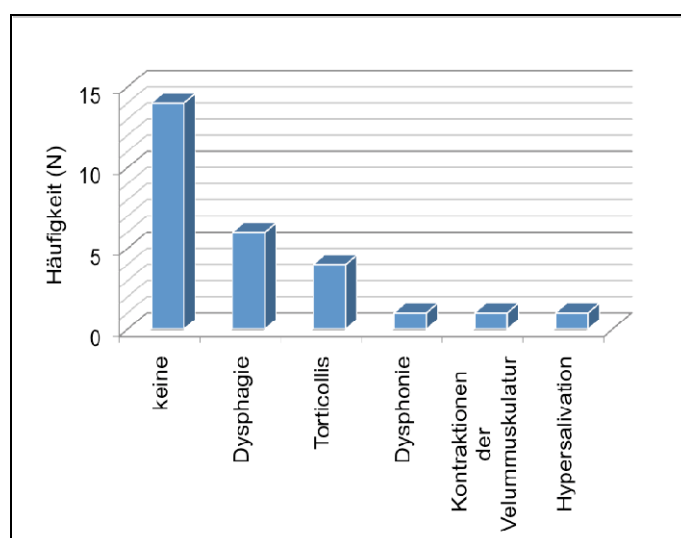


Abbildung 12: Graphische Darstellung über die Häufigkeit (N) einer Dystonie-assoziierten Aktivität in benachbarten Körperregionen

Bei 22 Patienten der Sprechstunde wurden die Injektionen über den oben genannten Zeitraum in den einzelnen Therapiesitzungen mit dem Präparat Botox® durchgeführt. 2 Personen der Gruppe wurden mit dem Präparat Xeomin® behandelt. Die Applikation des Medikaments verlief in allen Sitzungen komplikationslos.

3.2 Analyse der ausgewerteten Daten

In dieser retrospektiven Analyse unseres Kollektivs werden das Alter und das Manifestationsalter der Patienten nach Diagnose (3.2.1) sowie nach topischer Einteilung der Dystonie (3.2.2) gegenübergestellt. Des Weiteren werden die betroffenen Muskeln hinsichtlich der allgemeinen und der diagnosespezifischen Häufigkeit ausgewertet (3.2.3). In diesem Rahmen erfolgt auch, zur Analyse der angewendeten Injektionstechnik (3.2.4) die Darstellung der durchschnittlichen Injektionsdosis (3.2.4.1) sowie der Injektionspunkte pro Muskel (3.2.4.2). Im Anschluss folgt die Darstellung des Therapieverlaufs (3.2.5). Dieser wird in erster Linie mittels des von den Patienten subjektiv, anhand eines Effekt-Scores, verifizierten Wirkungsgrads der Injektionen ermittelt. Hierbei wird der Wirkungsgrad der ersten Injektionen jenen aus der unmittelbaren Vergangenheit gegenübergestellt (3.2.5.1). Des Weiteren wird in diesem Rahmen ein Nebenwirkungsprofil erstellt. Dabei werden die Häufigkeit dieser unerwünschten Therapieergebnisse sowie die jeweilige Symptomatik der verzeichneten Nebenwirkungen dargestellt (3.2.5.2). Abschließend werden die Dauer der Toxinwirkung und die Injektionsintervalle analysiert (3.2.5.3)

Für die Analyse der Daten werden folgende Kriterien festgelegt: Es wurden nur Daten von Patienten der Botulinumtoxin-Sprechstunde der Abteilung ausgewertet, die laut Diagnose eindeutig an einer OMD bzw. einem Meige-Syndrom leiden. Extern durchgeführte Injektionen fanden keine Berücksichtigung. Bei allen Patienten des Kollektivs hatte bis zum Prävalenzdatum mindestens eine Injektionssitzung stattgefunden.

3.2.1 Analyse des Alters und des Manifestationsalters in Abhängigkeit der Diagnose

Zu Beginn erfolgt eine Analyse des Alters und des Manifestationsalters des gesamten Kollektivs nach Diagnose. Es soll anhand dieser Untersuchung gezeigt werden, in wie fern signifikante Unterschiede bezüglich beider Variablen innerhalb des Krankheitsbildes des Meige-Syndroms und der OMD bestehen. Hierfür werden zuerst die Daten bezüglich des Alters des gesamten Patientenkollektivs nach Diagnose ausgewertet. Gleiches geschieht im Anschluss mit den Daten des Manifestationsalters. Zur Verdeutlichung der Ergebnisse beider Analysen werden diese sowohl tabellarisch als auch graphisch in Form von Box Plots dargestellt. Auf der x-Achse werden dabei die beiden Diagnosen aufgetragen, auf der y-Achse kann das Alter in Jahren abgelesen werden.

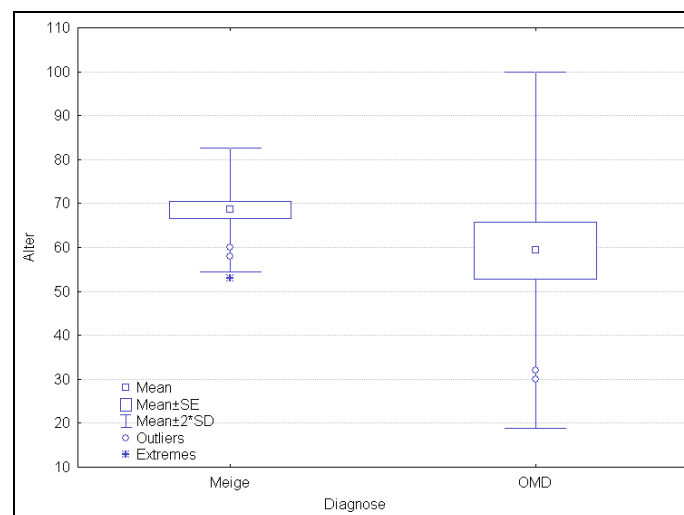
Die Analyse beider Krankheitsbilder im Hinblick auf das Alter des Kollektivs zeigt für die, an einem Meige-Syndrom leidenden Patienten, ein Durchschnittsalter von 68,57 Jahren. Der jüngste Erkrankte weist dabei ein Alter von 53,00 Jahren auf. Der älteste Patient innerhalb dieser Gruppe hat das 76. Lebensjahr erreicht, wonach sich hier eine Altersspanne von 23,00 Jahren ergibt. Das durchschnittliche Alter innerhalb der an einer OMD erkrankten Personen liegt mit 59,30 Jahren etwas unterhalb des Durchschnitts der Meige-Syndrom-Gruppe. Zusätzlich zeigt sich innerhalb des Patientenkollektivs der OMD-Gruppe eine wesentlich größere Altersspanne von 52 Jahren (Min=30,00 Jahre, Max=82,00 Jahre). Der Altersunterschied zwischen den beiden Krankheitsbildern ist jedoch nicht signifikant ($p=0,19$).

Folgende Tabelle 17 und Abb. 13 geben einen Überblick über die Altersverteilung innerhalb beider Krankheitsbilder.

Tabelle 17: Übersicht über die Altersverteilung aufgeteilt nach Diagnose

Diagnose	N	MW	Min	Max	StdAbw
Meige- Syndrom	14	68,57	53,00	76,00	7,02
OMD	10	59,30	30,00	82,00	20,26

(N= Anzahl, MW= Mittelwert; Min= Minimum, Max= Maximum, StdAbw= Standardabweichung, OMD= oromandibuläre Dystonie)



(SE= Standard Error, SD= Standard Deviation)

Abbildung 13: Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektivs aufgeteilt nach beiden Diagnosen

Vergleicht man das Manifestationsalter der Patienten beider Krankheitsbilder, so zeigt sich für die an einem Meige-Syndrom leidenden Patienten mit 57,07 Jahren ein deutlich höheres

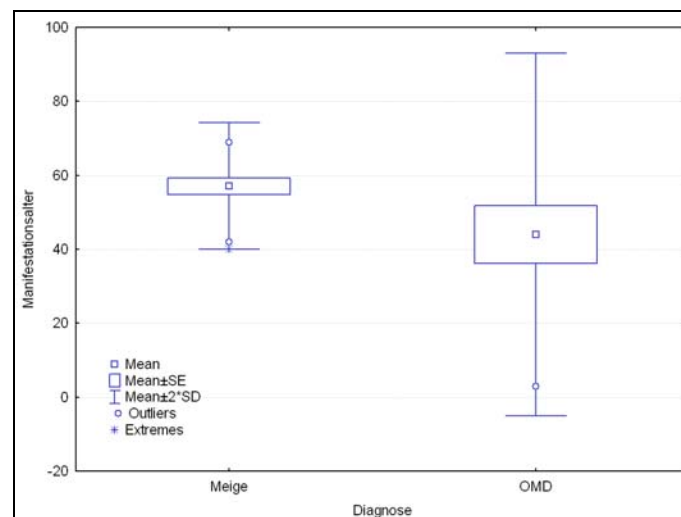
Erkrankungsalter als für jene, an einer OMD, erkrankten Patienten (MW=44,00 Jahre). Auffällig ist auch hier die wesentlich größere Altersspanne von 70 Jahren (Min=3,00 Jahre; Max=73,00 Jahre) innerhalb der OMD-Gruppe im Gegensatz zu 29 Jahren (Min=40,00 Jahre; Max=69,00 Jahre) innerhalb der Meige-Syndrom-Gruppe. Auch im Bezug auf das Manifestationsalter zeigte sich, den Altersunterschied betreffend, zwischen beiden Krankheitsbildern keine Signifikanz ($p=0,13$).

Die Ergebnisse für die Auswertung bezüglich der Verteilung des Manifestationsalters innerhalb beider Krankheitsbilder sind in nachfolgender Tabelle 18 und Abb. 14 graphisch dargestellt.

Tabelle 18: Übersicht über die Verteilung des Manifestationsalters aufgeteilt nach Diagnose

Diagnose	N	MW	Min	Max	StdAbw
Meige-Syndrom	14	57,07	40,00	69,00	8,24
OMD	10	44,00	3,00	73,00	24,54

(N= Anzahl, MW= Mittelwert; Min= Minimum, Max= Maximum, StdAbw= Standardabweichung, OMD= oromandibuläre Dystonie)



(SE= Standard Error, SD= Standard Deviation)

Abbildung 14: Box-Plot-Darstellung der Verteilung des Manifestationsalters aufgeteilt nach Diagnose

3.2.2 Analyse des Alters und des Manifestationsalters in Abhängigkeit der topischen Klassifikation

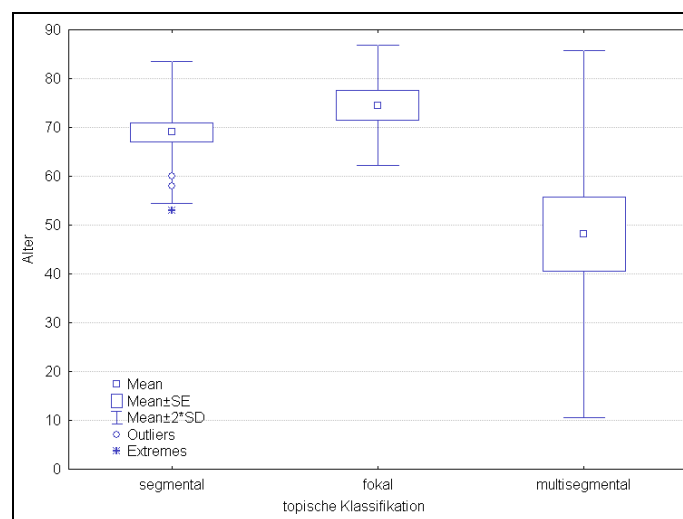
Vorangehend konnte gezeigt werden, dass sowohl im Bezug auf das Alter als auch auf das Manifestationsalter erhebliche Unterschiede innerhalb beider Krankheitsbilder bestehen. Im Folgenden soll diesbezüglich nun untersucht werden in wie fern sich diese Unterschiede hinsichtlich des Alters bzw. des Manifestationsalters auch innerhalb der topischen Klassifikation der Dystonien zeigen. Zur Analyse dieser Verteilung werden sowohl die Daten des Alters als auch die des Manifestationsalters aller Patienten nach betroffenen Körpersegmenten ausgewertet und anschließend tabellarisch und graphisch dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgt anhand von Box Plots, in denen auf der x-Achse die topische Einteilung als multisegmental, segmental oder fokal aufgetragen ist. Auf der y-Achse ist das Alter bzw. das Manifestationsalter der Patienten in Jahren aufgetragen.

Tabelle 19 und Abb. 15 geben einen Überblick über die Analyse des Alters im Bezug auf die topische Klassifikation. Es zeigt sich, dass die an einer multisegmentalen Dystonie leidenden Patienten des Kollektivs im Durchschnitt jünger sind (MW=48,17 Jahre) als jene Betroffene, die eine segmentale (MW=69,00 Jahre) bzw. fokale (MW=74,50 Jahre) Ausbreitung der Dystonie aufweisen. Verdeutlicht wird dieser Unterschied zusätzlich durch die Betrachtung der jeweiligen Altersspanne innerhalb der drei topischen Klassifikationen. Die Altersspanne innerhalb der Gruppe der multisegmentalen Dystonie beträgt hier 39 Jahre (Min= 30,00 Jahre, Max= 69,00 Jahre), wohingegen sich innerhalb der segmentalen Gruppe nur eine Spanne von 23 Jahren (Min=53,00 Jahre, Max=76,00 Jahre) zeigt. Die geringste Altersspanne weisen jedoch die an einer fokalen Dystonie leidenden Betroffenen mit 15,00 Jahren (Min=67,00 Jahre, Max=82,00 Jahre) auf. Der Unterschied zwischen den 3 topischen Einteilungen der Dystonie das Alter betreffend ist signifikant ($p=0,0018$).

Tabelle 19: Übersicht über die Altersverteilung in Abhängigkeit von der topischen Klassifikation

topische Klassifikation	N	MW	Min	Max	StdAbw
multisegmental	6	48,17	30,00	69,00	18,75
segmental	14	69,00	53,00	76,00	7,24
fokal	4	74,50	67,00	82,00	6,14

(N= Anzahl, MW= Mittelwert; Min= Minimum, Max= Maximum, StdAbw= Standardabweichung)



(SE= Standard Error, SD= Standard Deviation)

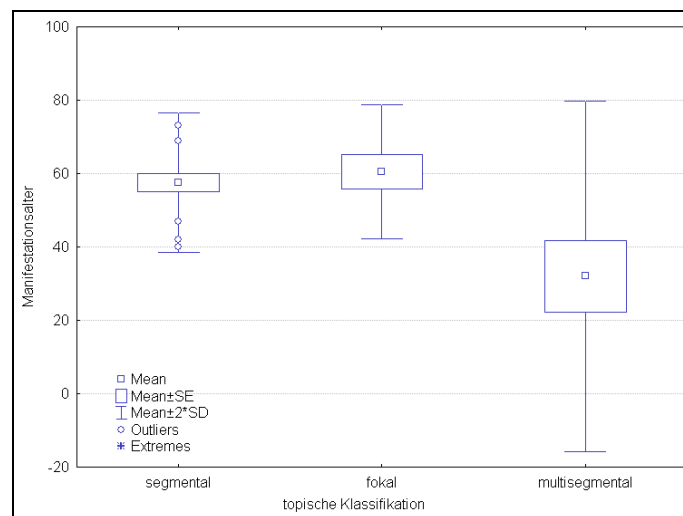
Abbildung 15: Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung in Abhängigkeit von der topischen Klassifikation

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Analyse des Manifestationsalters bezüglich der topischen Einteilung der Dystonien (siehe Tabelle 20 und Abb. 16). Bei der Patientengruppe der multisegmentalen Dystonien ergibt sich ein durchschnittliches Alter von 32,00 Jahren zum Zeitpunkt der Entstehung der Erkrankung. Die Betroffenen innerhalb der Gruppe der segmentalen Dystonien waren zu diesem Zeitpunkt mit durchschnittlich 57,50 Jahren nur geringfügig jünger als jene Patienten mit einer fokalen Dystonie (60,50 Jahre). Bezüglich der Altersspanne innerhalb einer topischen Klassifikation weist auch hier die Gruppe mit multisegmentaler Dystonie eine größere Differenz von 58,00 Jahren (Min=3,00 Jahre; Max=61,00 Jahre) auf, als dies innerhalb der Gruppe mit segmentaler, 33,00 Jahre (Min=40,00 Jahre; Max=73,00 Jahre) und mit fokaler Ausweitung, 20,00 Jahren (Min=50,00 Jahre, Max=70,00 Jahre), der Fall ist. Es zeigt sich auch im Bezug auf das durchschnittliche Manifestationsalter in Abhängigkeit der topischen Klassifikation eine Signifikanz ($p=0,0032$).

Tabelle 20: Übersicht über das durchschnittliche Manifestationsalter in Abhängigkeit der topischen Klassifikation

topische Klassifikation	N	MW	Min	Max	StdAbw
multisegmental	6	32,00	3,00	61,00	23,83
segmental	14	57,50	40,00	73,00	9,48
fokal	4	60,50	50,00	70,00	9,15

(N= Anzahl, MW= Mittelwert; Min= Minimum, Max= Maximum, StdAbw= Standardabweichung)



(SE= Standard Error, SD= Standard Deviation)

Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung des durchschnittlichen Manifestationsalters in Abhängigkeit der topischen Klassifikation

3.2.3 Analyse der betroffenen Muskeln

Im Folgenden soll die Frage nach Unterschieden hinsichtlich der, von den dystonen Aktivitäten betroffenen Muskeln, geklärt werden. Fest steht von vorne herein nur, dass bestimmte Muskeln allein per definitionem des Krankheitsbildes an sich eine Beteiligung aufweisen. Dies betrifft beispielsweise den M. orbicularis oculi beim Vorliegen eines Meige-Syndroms, das sich bekanntlich durch dystone Bewegungsmuster der periokulären Muskulatur auszeichnet. Es soll geklärt werden, in wie fern einzelne Muskeln bestimmter Muskelgruppen (z.B. der mastikatorischen Muskulatur) bei einem der beiden Krankheitsbilder häufiger an einer dystonen Symptomatik beteiligt sind, als andere Muskeln der gleichen Gruppe. Es wird dabei davon ausgegangen, dass Injektionen nur in Muskeln mit nachweislich dystoner Aktivität vorgenommen wurden. Berücksichtigt werden muss, dass die individuellen

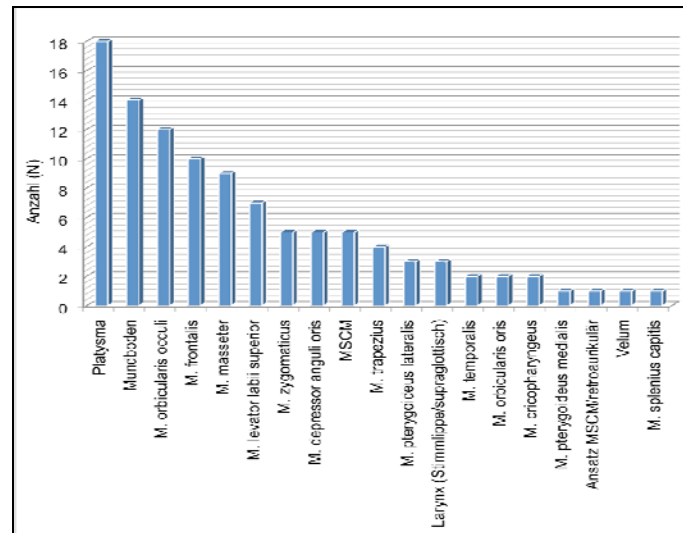
Injektionsschemata jedes Patienten im Therapieverlauf optimiert und somit geändert wurden. Dies bezüglich wurde, um eine aussagekräftige Analyse über die Häufigkeit der dystonen Aktivität durchführen zu können, die Anzahl der Patienten innerhalb des Kollektivs ermittelt, die eine oder mehrere Injektionen in den jeweiligen Muskel erhielten. Anhand dieser Anzahl wurden so Rückschlüsse über die Häufigkeit einer dystonen Beteiligung der Muskeln gezogen. Folgende Tabelle 21 und Abb. 17 geben einen Überblick über die Ergebnisse dieser Auswertung. Das Säulendiagramm in Abb. 17 zeigt auf der x-Achse die Anzahl (N) der betroffenen Patienten, die einzelnen Muskeln sind mit Eigennamen auf der y-Achse aufgetragen.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse werden Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer dystonen Aktivität zwischen den einzelnen Muskeln sichtbar. Das Platysma zeigt mit 18 betroffenen Patienten die häufigste dystone Aktivität, gefolgt von der Muskulatur des Mundbodens (14 Patienten), dem M. orbicularis oculi (12 Patienten), dem M. frontalis (10 Patienten), dem M. masseter (9 Patienten) sowie dem M. levator labii superioris (7 Patienten). Mit jeweils 5 betroffenen Personen schließen sich daran die Mm. zygomaticus, depressor anguli oris und sternocleidomastoideus. Eine dystone Aktivität zeigt sich im Bezug auf den M. trapezius bei 4 Patienten. Der M. pterygoideus lateralis und die Muskulatur des Larynx (Stimm lippe/supraglottisch) ist bei 3 Personen betroffen. Es folgen mit jeweils 2 Patienten die Mm. temporalis, orbicularis oris und cricopharyngeus. Jeweils nur 1 Patient des Kollektivs wies eine Beteiligung der Mm. pterygoideus medialis und splenius capitis, des retroaurikulär gelegenen Ansatzes des sternocleidomastoideus sowie der Muskulatur des Velum auf. Allgemein betrachtet lässt sich feststellen, dass eine dystone Beteiligung der Muskeln, die zur Gruppe der mimischen Muskulatur gehören, wesentlich häufiger ist, als eine Beteiligung der mastikatorischen Muskulatur sowie der Skelettmuskulatur des Halses.

Tabelle 21: Übersicht über die Anzahl (N) der Patienten, die eine dystone Aktivität in den einzelnen Muskeln aufweisen

Muskeln	Anzahl (N)	Prozent (%)
Platysma	18	17,14
Mundboden	14	13,33
M. orbicularis oculi	12	11,43
M. frontalis	10	9,52
M. masseter	9	8,57
M. levator labii superioris	7	6,67
M. zygomaticus	5	4,76
M. depressor anguli oris	5	4,76
MSCM	5	4,76
M. trapezius	4	3,81
M. pterygoideus lateralis	3	2,86
Larynx (Stimm lippe/supraglottisch)	3	2,86
M. temporalis	2	1,90
M. orbicularis oris	2	1,90
M. cricopharyngeus	2	1,90
M. pterygoideus medialis	1	0,95
Ansatz MSCM/retroaurikulär	1	0,95
Velum	1	0,95
M. splenius capitis	1	0,95

(M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)



(M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)

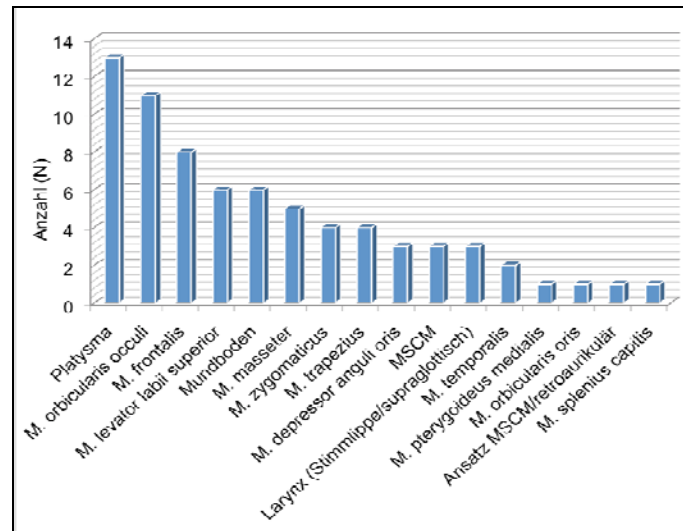
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Anzahl (N) der Patienten, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen

Im nächsten Schritt wird analysiert, welche Muskeln innerhalb beider Krankheitsbilder am häufigsten eine dystone Aktivität aufweisen, und in wie fern diese mit dem bekannten klinischen Bild korreliert. In Tabelle 22 und Abb. 18 sind die Ergebnisse der Auswertung bezüglich des Meige-Syndroms dargestellt. Das Platysma stellt innerhalb des Krankheitsbildes mit 13 Betroffenen den Muskel mit der häufigsten dystonen Aktivität dar. Es zeigt sich, dass der M. orbicularis oculi mit 11 Patienten am zweithäufigsten eine Beteiligung aufweist. Gefolgt vom M. frontalis mit 8 betroffenen Personen, dem M. levator labii superioris, sowie der Muskulatur des Mundbodens mit jeweils 6 Betroffenen. Der M. masseter wurde bei 5 Patienten dieser Gruppe aufgrund einer dystonen Aktivität injiziert. Eine geringe Beteiligung an der Symptomatik zeigen die Mm. zygomaticus, trapezius, depressor anguli oris, sternocleidomastoideus, temporalis, pterygoideus medialis, orbicularis oris und splenius capitis, sowie der retroaurikulär gelegene Ansatz des MSCM und die laryngeale Muskulatur (Stimm lippe/supraglottisch). Die Häufigkeit einer dystonen Aktivität gemäß der Anzahl an betroffenen Patienten kann für diese Muskeln ebenfalls der nachfolgenden Tabelle 22 entnommen werden. Die Ergebnisse entsprechen durchaus der charakteristischen Symptomatik des Meige-Syndroms, das sich klinisch in Form von dystonen Bewegungen der periokulären und perioralen Muskulatur äußert.

Tabelle 22: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit Meige-Syndrom, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen

Muskeln	Anzahl (N)	Prozent (%)
Platysma	13	18,05
M. orbicularis oculi	11	15,28
M. frontalis	8	11,11
M. levator labii superioris	6	8,33
Mundboden	6	8,33
M. masseter	5	6,94
M. zygomaticus	4	5,55
M. trapezius	4	5,55
M. depressor anguli oris	3	4,17
MSCM	3	4,17
Larynx (Stimmlippe/supraglottisch)	3	4,17
M. temporalis	2	2,78
M. pterygoideus medealis	1	1,39
M. orbicularis oris	1	1,39
Ansatz MSCM/retroaurikulär	1	1,39
M. splenius capitis	1	1,39

(M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)



(M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)

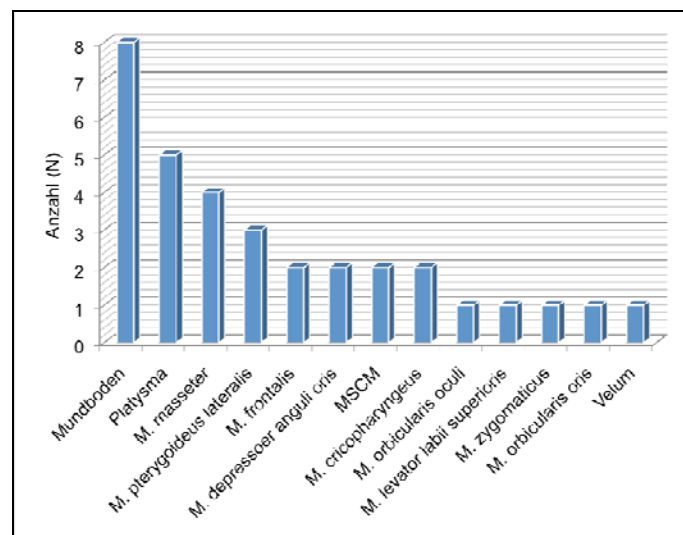
Abbildung 18: Graphische Darstellung der Anzahl an Patienten mit Meige-Syndrom, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen

Folgende Tabelle 23 und Abb. 19 veranschaulichen die Ergebnisse der Auswertung für das Krankheitsbild der OMD. Mit insgesamt 8 Betroffenen weist die Muskulatur des Mundbodens hier die häufigste dystone Aktivität auf. Daran an schließen sich das Platysma mit einer Anzahl von 5 Patienten sowie der M. masseter und der M. pterygoideus lateralis mit jeweils 4 betroffenen Personen. Auch hier korreliert die Anzahl an betroffenen Personen innerhalb des gesamten Kollektivs mit der klinischen Symptomatik der OMD in Form einer dystonen Aktivität der perioralen Muskulatur. Eine wesentlich seltenere Beteiligung an der dystonen Symptomatik weisen in unserem Kollektiv die Mm. frontalis, depressor anguli oris, sternocleidomastoideus, cricopharyngeus, orbicularis oris, levator labii superioris, zygomaticus, orbicularis oris und die Muskulatur des Velum auf. Die Häufigkeit einer dystonen Aktivität gemäß der Anzahl an betroffenen Patienten kann für diese Muskeln ebenfalls der nachfolgenden Tabelle 23 entnommen werden.

Tabelle 23: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit OMD, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen.

Muskeln	Anzahl (N)	Prozent (%)
Mundboden	8	24,24
Platysma	5	15,15
M. masseter	4	12,12
M. pterygoideus lateralis	3	9,09
M. frontalis	2	6,06
M. depressor anguli oris	2	6,06
MSCM	2	6,06
M. cricopharyngeus	2	6,06
M. orbicularis oculi	1	3,03
M. levator labii superioris	1	3,03
M. zygomaticus	1	3,03
M. orbicularis oris	1	3,03
Velum	1	3,03

(M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)



(M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)

Abbildung 19: Graphische Darstellung der Anzahl an Patienten mit OMD, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen

3.2.4 Analyse der Injektionsmodalitäten

Im Folgenden soll nun eine Analyse der angewendeten Injektionsmodalitäten erfolgen. Diese wird anhand der Auswertung der einzelnen Injektionsdosen (3.2.4.1) und der Anzahl an Injektionspunkten pro Muskel (3.2.4.2) durchgeführt. Hierfür wurden zuerst, wie bereits im Rahmen der vorangegangenen Analyse erfolgt die durchschnittlich injizierte Dosis (IE) für den jeweiligen Muskel pro Patient ermittelt. Im Anschluss wurde aus diesen Ergebnissen die im Schnitt im gesamten Kollektiv injizierte Dosis für jeden einzelnen Muskel errechnet. Ebenso wurde innerhalb des gesamten Kollektivs die minimale sowie maximale Injektionsdosis für den jeweiligen Muskel ermittelt.

Für die Auswertung der durchschnittlichen Anzahl an Injektionspunkten pro Muskel wurde wie in der vorangegangenen Analyse der IE verfahren. Neben den durchschnittlichen Injektionspunkten pro Muskel wurden auch hier die minimale und maximale Anzahl an Punktionen für jeden einzelnen Muskel ermittelt.

3.2.4.1 Analyse der durchschnittlichen Injektionsdosis

Es zeigt sich, dass der *M. cricopharyngeus* mit 9 Injektionen und der *M. splenius capitis* mit insgesamt 5 Injektionen und durchschnittlich 10,18 IE bzw. 10,00 IE die höchsten injizierten Dosen aufweisen. Gefolgt von den *Mm. sternocleidomastoideus* mit 7,79 IE (46 Injektionen), *masseter* mit 6,24 IE (84 Injektionen), *trapezius* mit 5,94 IE (32 Injektionen), *pterygoideus medialis* mit 5,90 IE (16 Injektionen) und dem *M. temporalis* mit 5,14 IE (32 Injektionen). Eine höhere Anzahl an Injektionsereignissen bei einer vergleichsweise niedrigen durchschnittlichen Injektionsdosis ergab sich für das *Platysma* (215 Injektionen, 2,78 IE), die *Mm. frontalis* (201 Injektionen, 2,46 IE), *orbicularis oculi* (200 Injektionen, 2,51 IE) sowie für die Muskulatur des Mundbodens (113 Injektionen, 3,36 IE). Folgende Muskeln erhielten durchschnittlich ähnlich niedrige Dosen bei einer niedrigeren Anzahl an Injektionsereignissen: *Muskulansatz des MSCM/retroaurikulär* (4,17 IE; 12 Injektionen), *M. pterygoideus lateralis* (3,96 IE; 18 Injektionen), *M. zygomaticus* (2,94 IE; 42 Injektionen), *M. orbicularis oris* (2,51 IE; 18 Injektionen). Die durchschnittlich geringste Injektionsdosis erhielten der *M. levator labii superioris* (1,98 IE; 49 Injektionen) und der *M. depressor anguli oris* (1,77 IE; 58 Injektionen). Injektionen in den Bereich der Muskulatur des Velums wurden nur einmalig mit einer Dosis von 2,50 IE vorgenommen. Vergleicht man die jeweils minimal bzw. maximal applizierte Dosis für die einzelnen Muskeln, so zeigen sich hier unterschiedlich

große Differenzen. Die größte Spanne weist dabei der M. orbicularis oculi mit 12,50 IE (Min 1,25 IE; Max 13,75 IE) auf. Eine ähnlich starke Differenz von 11,25 IE zwischen der minimal (Min 3,75) und der maximal (15,00 IE) injizierten Dosis zeigt sich beim M. sternocleidomastoideus. Des Weiteren zeigen die Mm. masseter (7,50 IE), pterygoideus medialis (8,75 IE) und die Muskulatur des Mundbodens (6,25 IE) größere Differenzen. Bei den restlichen Muskeln bewegen sich die minimalen bzw. maximalen Injektionsdosen nur mit geringen Abweichungen unterhalb und oberhalb des Wertes der durchschnittlichen Injektionsdosis.

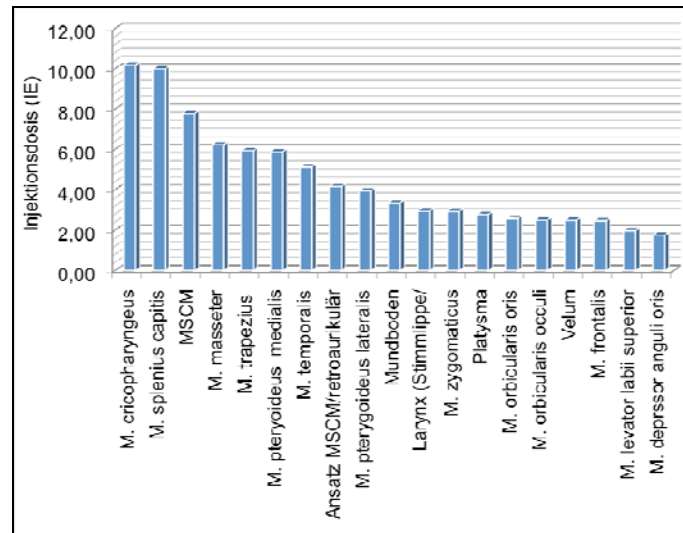
Nachfolgende Tabelle 24 gibt einen Überblick über die gesamten Ergebnisse der Auswertung für die durchschnittliche Injektionsdosis (IE) pro Muskel (MW). Gleichzeitig können der Tabelle sowohl die Anzahl (N) der einzelnen erfolgten Injektionen, als auch die minimal und maximal verabreichte Dosis (IE) (Min. bzw. Max.) sowie die Standardabweichung (StdAbw.) für jeden einzelnen Muskel entnommen werden.

Tabelle 24: Übersicht über die Injektionsdosis für die einzelnen Muskeln

Muskeln	N	MW (IE)	Min (IE)	Max (IE)	StdAbw.
M. cricopharyngeus	9	10,18	5,00	15,0	3,79
M. splenius capitis	5	10,00	10,0	10,0	-
MSCM	46	7,79	3,75	15,0	4,30
M. masseter	84	6,24	2,50	10,0	2,56
M. trapezius	32	5,94	5,00	10,0	1,87
M. pterygoideus medialis	16	5,90	1,25	10,0	2,72
M. temporalis	32	5,14	5,00	6,25	0,20
Ansatz MSCM/retroaurikulär	12	4,17	4,17	4,17	-
M. pterygoideus lateralis	18	3,96	3,96	3,96	-
Mundboden	113	3,36	2,50	8,75	1,02
Larynx (Stimm lippe/supraglottisch)	5	2,95	1,25	5,00	1,79
M. zygomaticus	42	2,94	1,25	6,25	0,42
Platysma	215	2,78	2,50	7,50	1,18
M. orbicularis oris	18	2,58	2,50	3,12	0,11
M. orbicularis oculi	200	2,51	1,25	13,75	1,03
Velum	1	2,50	2,50	2,50	-
M. frontalis	201	2,47	1,25	3,75	0,25
M. levator labii superioris	49	1,98	1,25	2,50	0,55
M. depressor anguli oris	58	1,77	1,25	2,50	0,67

(N= Anzahl an Injektionen, MW= Mittelwert der Injektionsdosis, Min= Minimum, Max= Maximum, StdAbw= Standardabweichung, M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus, IE= Injektionseinheiten)

In Abb. 20 ist die im Durchschnitt injizierte Dosis (IE) für jeden Muskel graphisch dargestellt. Auf der y-Achse sind die IE aufgetragen, auf der x-Achse können die einzelnen Muskeln abgelesen werden.



(IE= Injektionseinheiten, M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)

Abbildung 20: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Injektionsdosis (IE) pro Muskel

3.2.4.2 Analyse der durchschnittlichen Injektionspunkte

Wie anfangs erwähnt wird nun zur Vervollständigung der Analyse der Injektionsmodalitäten eine Auswertung der einzelnen Injektionspunkte pro Muskel vorgenommen. Die Ergebnisse der Auswertung können nachfolgender Tabelle 25 entnommen werden. Die Anzahl (N) der einzelnen erfolgten Injektionen sowie die durchschnittliche Injektionsdosis (IE) sind in der Tabelle ebenfalls aufgeführt. Der Tabelle kann die durchschnittliche Gesamtinjektionsdosis (IE), die sich aus dem Mittelwert der Injektionspunkte und der durchschnittlichen Injektionsdosis errechnet, entnommen werden. Abb. 21 veranschaulicht graphisch die Ergebnisse dieser Auswertung.

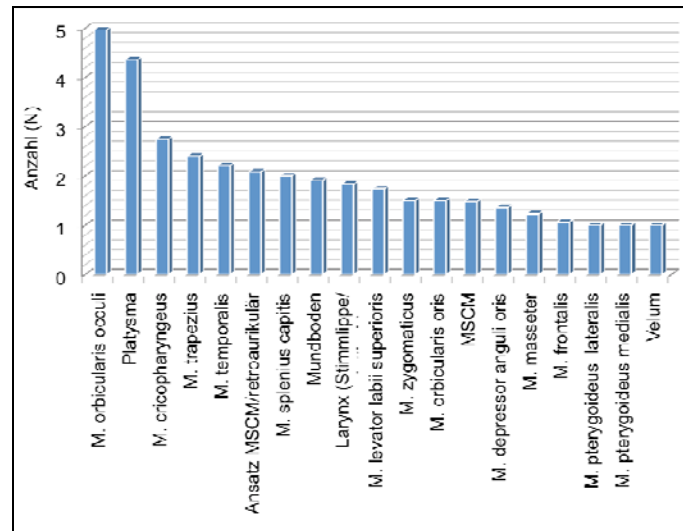
Es zeigt sich, dass bei Injektionen in den M. orbicularis oculi (4,97 Pkt.) und in das Platysma (4,36 Pkt.) im Schnitt die meisten Punktionen erfolgten. Die Spanne zwischen der minimalen und der maximalen Anzahl an Injektionspunkten ist hier im Vergleich zum Rest des Kollektivs mit 6 bzw. 8 Punktionen relativ groß. Eine ähnlich große Spanne innerhalb der minimalen und maximalen Anzahl an Punktionen ergibt sich für den M. levator labii superioris mit 5 Punkten. Die geringste Anzahl an Injektionspunkten zeigen sich bei den Mm. pterygoideus medialis und lateralis sowie bei der Muskulatur des weichen Gaumens mit jeweils einer Punktion. Erwähnt werden sollte, dass sowohl der M. orbicularis oris als auch das Platysma mit einer Anzahl von 200 bzw. 215 Injektionsereignissen zu den am häufigsten injizierten Muskeln des Kollektivs gehören. Hinzu kommt, dass beide Muskeln zusätzlich zu

den am häufigsten involvierten Muskeln innerhalb dieser Patientengruppe gehören. Aufgrund dieser beiden Tatsachen sollte bedacht werden, dass es bezüglich der Injektionsmodalitäten innerhalb des Kollektivs zu stärkeren Schwankungen kommen kann, da mehrere Betroffene einen individuellen Einfluss auf bestimmte Parameter haben. Verglichen mit dem M. frontalis, der insgesamt am vierthäufigsten von einer dystonen Aktivität betroffen ist, und 201 Injektionen mit durchschnittlich 1,07 Punktionen aufweist, zeigt sich bei diesem Muskel jedoch eine geringere Spanne von 2 Injektionspunkten innerhalb der minimalen und maximalen Anzahl.

Tabelle 25: Übersicht über die durchschnittliche Anzahl an Injektionspunkten der einzelnen Muskeln

Muskeln	MW (Pkt)	Min (Pkt)	Max (Pkt)	MW (IE)	MW Gesamtdosis (IE)
M. orbicularis oculi	4,97	1	7	2,51	12,45
Platysma	4,36	1	9	2,78	12,10
M. cricopharyngeus	2,75	2	3	10,18	27,99
M. trapezius	2,40	1	4	5,94	14,25
M. temporalis	2,21	1	4	5,14	11,37
Ansatz MSCM/retroaurikulär	2,08	2	3	4,17	8,65
M. splenius capitis	2,00	2	2	10,0	20,00
Mundboden	1,91	1	2	3,36	6,43
Larynx (Stimm lippe/supraglottisch)	1,83	1	3	2,95	5,41
M. levator labii superioris	1,74	1	6	1,98	3,44
M. zygomaticus	1,50	1	2	2,94	4,41
M. orbicularis oris	1,50	1	2	2,58	3,87
MSCM	1,48	1	3	7,79	11,51
M. depressor anguli oris	1,36	1	2	1,77	2,41
M. masseter	1,23	1	3	6,24	7,66
M. frontalis	1,07	1	3	2,47	2,65
M. pterygoideus lateralis	1,00	1	1	5,90	5,90
M. pterygoideus medialis	1,00	1	1	3,96	3,96
Velum	1,00	1	1	2,50	2,50

(N= Anzahl an Injektionen, MW= Mittelwert der Injektionsdosis, Min= Minimum, Max= Maximum, StdAbw= Standardabweichung, M= Musculus, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus, IE= Injektionseinheiten, Pkt= Punkte)



(N= Anzahl der Injektionspunkte, MSCM= Musculus sternocleidomastoideus)

Abbildung 21: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Anzahl an Injektionspunkten für die einzelnen Muskeln

3.2.5 Analyse des Therapieverlaufs

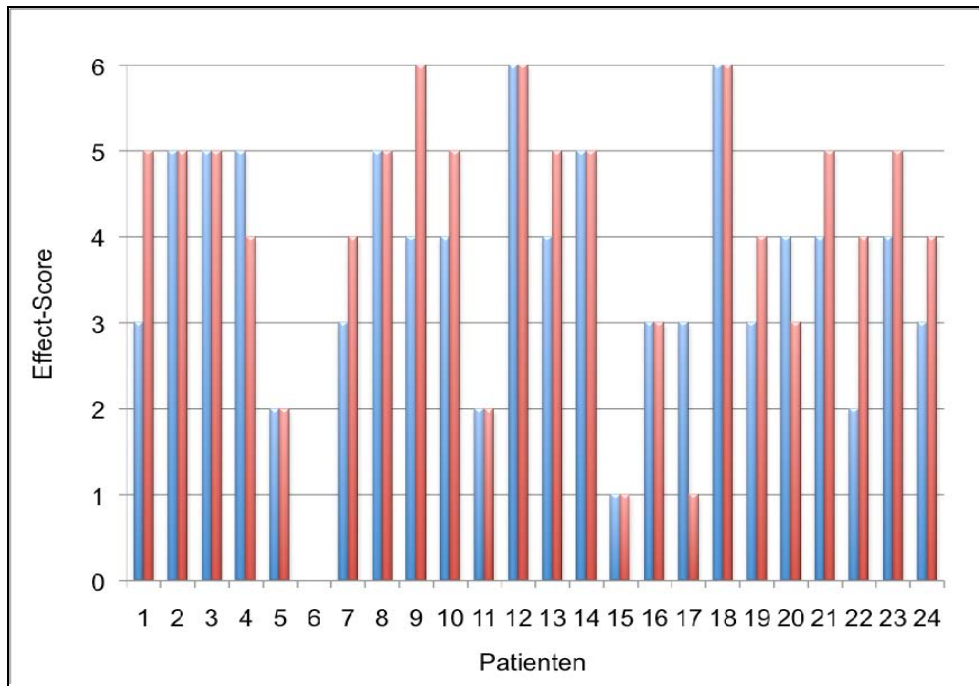
Im Folgenden soll nun eine Kontrolle des Therapieverlaufs erfolgen. Dieser wird zum einen mit Hilfe des von den Patienten subjektiv empfundenen Wirkungsgrads jeder Injektion näher beleuchtet (3.2.5.1). Zum anderen wird für das gesamte Kollektiv ein Nebenwirkungsprofil erstellt, da diese unerwünschten Therapieergebnisse die subjektiv empfundene positive Wirkung der Injektionstherapie maßgeblich beeinflussen können (3.2.5.2). Abschließend werden die durchschnittliche Dauer der Wirkung und die Injektionsintervalle innerhalb des Kollektivs verglichen (3.2.5.3).

3.2.5.1 Analyse des Wirkungsgrads

Um Unterschiede hinsichtlich der Wirkung der letzten Injektion zu ermitteln, wurde vor Beginn einer erneuten Therapie der jeweils subjektiv empfundene Wirkungsgrad von den Patienten anhand eines Effekt-Scores auf einer Skala von 0-6 beschrieben. Die Ziffer 0 beschreibt das Ausbleiben einer Wirkung, eine 6 steht für eine als sehr gut empfundene Wirkung der letzten Injektion ohne jegliche Beschwerden (Beispiexemplar siehe Anhang 7.4 Kontrollbogen). Ein Vergleich der angegebenen Effekt-Scores der zwei initialen und terminalen Injektionen jedes einzelnen Patienten soll eine Zunahme bzw. Abnahme der Wirkung der BTX-Injektionen als Therapieverlaufskontrolle liefern. Die Ergebnisse des

Vergleichs und dem darin definierten Therapieerfolg sind in Abb. 22 graphisch dargestellt. Auf der x-Achse sind die 24 Patienten der Studie einzeln aufgetragen, der y-Achse kann die Skalierung des Effekt-Scores (0-6) entnommen werden. Der initial, subjektiv empfundene Wirkungsgrad ist in blauen Säulen dargestellt, jener der terminal erfolgten Injektionen in roten Säulen. Es sei jedoch erwähnt, dass bei 5 Patienten unseres Kollektivs bis zum festgesetzten Prävalenzdatum weniger als 5 Injektionssitzungen stattgefunden haben und man diesbezüglich noch keine eindeutigen Vergleiche zwischen den Injektionen hinsichtlich des Wirkungsgrads durchführen kann. Da die erfolgten Injektionen, obgleich ihrer geringen Anzahl, bei diesen Patienten jedoch zu einer Verbesserung der dystonen Symptomatik geführt haben, sind sie in die Auswertung mit einbezogen worden.

Insgesamt konnte für die Mehrzahl der von uns behandelten Betroffenen (79,16%) eine subjektive Linderung der dystonen Symptomatik infolge der wiederholten BTX-Injektionen verzeichnet werden. So zeigte sich bei 10 Patienten (41,66%) unseres Kollektivs im Vergleich eine subjektiv als stärker empfundene Wirkung der terminalen Injektionen im Gegensatz zu den initial erfolgten. In 9 Fällen (37,49%) stellte sich im Verlauf der Therapie keine weitere Steigerung oder Reduktion der bereits als positiv empfundenen Wirkung ein. Eine verminderte Wirksamkeit der terminalen Injektionen im Vergleich zu den Initialen wurde nur von 3 Betroffenen (12,50%) des Kollektivs beschrieben. Lediglich in einem Fall (4,16%) konnte keine subjektive Verbesserung der Symptomatik mittels BTX-Injektionstherapie von Seiten des Patienten angegeben werden.



(Wirkung initial= rote Säulen, Wirkung terminal= blaue Säulen)

Abbildung 22: Graphische Darstellung des initialen und terminalen Wirkungsgrads pro Patient (0=keine Wirkung, 6=keine Beschwerden/sehr gute Wirkung)

3.2.5.2 Analyse des Nebenwirkungsprofils

Da unerwünschte Nebenwirkungen der BTX-Injektionstherapie das subjektiv empfundene Therapieergebnis beeinflussen können, wird im Folgenden ein Nebenwirkungsprofil des gesamten Kollektivs erstellt. Bei den 329 insgesamt durchgeführten Therapiesitzungen kam es im Anschluss an die Injektion in 29 Fällen (8,21%) zum Auftreten von Nebenwirkungen. 300 (84,98%) der durchgeführten Injektionen verliefen ohne spätere unerwünschte Therapieergebnisse (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Ja	29	8,21
Nein	300	84,98

Dabei traten bei den Patienten der Untersuchungsgruppe folgende Arten der Nebenwirkungen nach prozentualer Häufigkeit sortiert auf: Dysphagien (27,52%), ein inkompetenter

Lidschluss (20,64%), Einschränkungen der mimischen Motorik (17,20%), eine Xerophthalmie (13,76%) sowie Sprachstörungen (10,32%). Des Weiteren Hämatombildung im Bereich der Augen (10,32%), Ptosis (6,88%), Epiphora (6,88%), sowie ästhetische Einschränkungen (6,88%). Darüber hinaus jeweils einmal eine Ödembildung am Unterlid (3,44%), Schmerzen nach Injektion (3,44%) sowie eine insgesamt zu starke Wirkung (3,44%). Die Ergebnisse dieser Auswertung sind zusätzlich nachfolgender Tabelle 27 und Abb. 23 zu entnehmen.

Tabelle 27: Übersicht über die Art der aufgetretenen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Häufigkeit (N)	Häufigkeit (%)
Dysphagie	8	27,52
inkompetenter Lidschluss	6	20,64
Einschränkung der mimischen Motorik	5	17,20
Xerophthalmie	4	13,76
Sprachstörungen	3	10,32
Hämatom	3	10,32
Ptosis	2	6,88
Epiphora	2	6,88
ästhetische Einschränkungen	2	6,88
Ödeme	1	3,44
Schmerzen	1	3,44
zu starke Wirkung	1	3,44

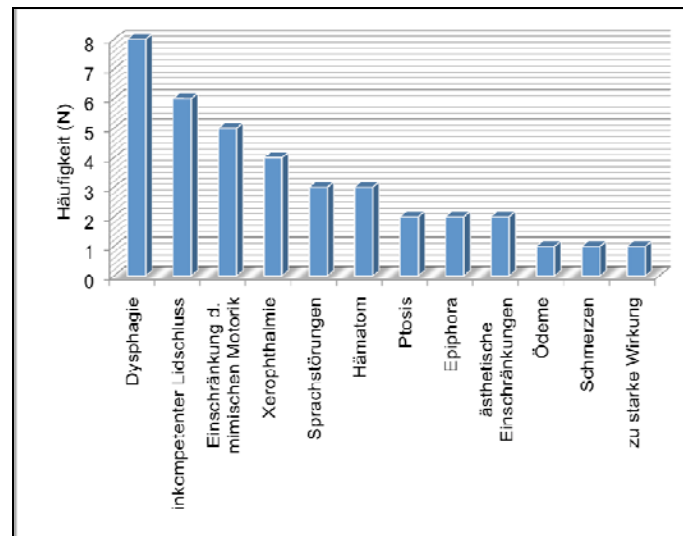


Abbildung 23: Graphische Darstellung der Häufigkeit und Art der aufgetretenen Nebenwirkungen

3.2.5.3 Dauer der Wirkung und Injektionsintervalle

Die erzielte Wirkung der BTX-Injektionen, bei insgesamt 313 zu bewertenden Therapieereignissen, hielt in unserem Kollektiv durchschnittlich 8,71 Wochen (StdAw 3,22) an. Die kürzeste Wirkungsdauer wurde mit 4 Wochen (Min) angegeben, die Längste lag bei 16 Wochen (Max). Es sei wieder darauf verwiesen, dass es sich bei den ermittelten Werten bezüglich der Wirkungsdauer der letzten Injektion um subjektive Angaben der Patienten handelt. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 29 dargestellt.

Die Injektionsintervalle wurden anhand der Differenz der Kalenderdaten zwischen den einzelnen Injektionen für jeden Patienten ermittelt. Betrachtet man die Abstände zwischen den einzelnen Sitzungen, so findet man Intervalle zwischen 2-29 Wochen (siehe Tabelle 28). Diese relativ große Zeitspanne zwischen den einzelnen Injektionen ergibt sich einerseits durch einzeln erfolgte Nachinjektionen. Andererseits mussten in wenigen Fällen aus persönlichen oder gesundheitlichen Gründen vorübergehend längere Intervalle zwischen den Sitzungen gewählt werden. Ein gesonderter Fall eines Abbruchs, mit späterer Wiederaufnahme der Therapie hier im Haus, wurde nicht mit in diese Auswertung eingeschlossen. Es zeigte sich ein durchschnittliches Injektionsintervall von 11,82 Wochen (StdAbw 6,91).

Im Bezug auf die Auswertungskriterien beider Werte sei erwähnt, dass es sich lediglich um durchschnittliche Werte handelt. Innerhalb des Kollektivs, sowie innerhalb des Therapieverlaufs einzelner Patienten, zeigen sich zum Teil starke Schwankungen. Ein Vergleich beider Parameter verdeutlicht, dass die Wirkung der Injektion in der Regel als kürzer empfunden wird, als das von den Patienten gewählte Injektionsintervall.

Tabelle 28: Übersicht über die Behandlungsintervalle

Dauer (Wochen)	N	MW	StdAbw	Min	Max
Wirkung	313	8,71	3,22	4	16
Injektionsintervalle	329	11,82	6,91	2	29

(N= Anzahl der Therapiesitzungen, MW= Mittelwert, StdAbw= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum)

4. Diskussion

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, soll im folgenden Abschnitt kurz auf einige bedeutende Unterschiede im Vergleich zu klinisch geführten Studien auf der Grundlage Evidenz-basierter Medizin eingegangen werden. Üblicherweise wird in Letzteren versucht, die Varianz der einzelnen Parameter möglichst gering zu halten. Darunter fallen ein möglichst kurzer Analysezeitraum, eine festgesetzte Injektionsdosis sowie standardisierte Injektionsmodalitäten. Bezüglich dieses Patientenmanagements zeigen sich wesentliche Unterschiede zwischen klinischen Studien und der täglichen Praxis einer Ambulanz wie der Botulinumtoxin-Sprechstunde der Universitätsmedizin Göttingen. Ziel der vorliegenden Arbeit war nicht die Untersuchung eines bestimmten Parameters. Vielmehr sollte in dieser retrospektiven Analyse das gesamte, unterschiedliche Management unseres Patientenkollektivs untersucht, und die Ergebnisse im Anschluss mit jenen aus der Literatur verglichen werden. Vergleichbare Untersuchungen über unser Patientenkollektiv existieren bislang nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurden in einem ersten Schritt retrospektiv *28 Patienten*, die an einem Meige-Syndrom oder einer oromandibulären Dystonie leiden, erfasst. In einem zweiten Schritt wurden 24 dieser Patienten in das Kollektiv eingeschlossen, und die zugehörigen Daten ausgewertet. In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Einzelfallstudien, kleineren Studien sowie retrospektiven Analysen und Reviews, die sich mit den verschiedenen Krankheitsbildern der kraniellen Dystonien und den Therapiemodalitäten mittels Botulinumtoxin beschäftigen. (Esper et al., 2010; Lim und Seet, 2008; Balasubramaniam, 2008; Sabesan, 2008; Hennings et al., 2007; van Harten und Hovestadt, 2006; Bhidayasiri et al., 2006; Tan und Jankovic, 2000; Tan und Jankovic, 1999). Diese Arbeit stellt jedoch die erste auf diesem Gebiet dar, die sich isoliert mit den demographischen Zusammenhängen und Therapiemodalitäten eines Patientenkollektivs befasst, in dem ausschließlich die Krankheitsbilder einer oromandibulären Dystonie und eines Meige-Syndroms vertreten sind.

Der Anteil der *weiblichen Patienten* unseres Kollektivs lag mit 80% deutlich über dem Anteil der betroffenen Männer mit nur 20%. Die niedrige Anzahl an männlichen Patienten in unserer Studie wird in erster Linie durch das insgesamt sehr kleine Patientenkollektiv dieser Arbeit begründet. Geschlechterspezifische Vergleiche einzelner Parameter können diesbezüglich von den der Literatur zu entnehmenden Angaben abweichen, da aufgrund einer geringen Anzahl an Messwerten keine fundierten Ergebnisse zu erwarten sind. Verglichen mit der Geschlechterverteilung anderer Studien zeigt sich dort eine deutlich niedrigere Diskrepanz.

Tan und Jankovic beschreiben in ihrer Studie von einem weiblichen Prozentsatz von 74,13% und einen immerhin männlichen Anteil von 25,86% innerhalb des gesamten Kollektivs der Studie (Tan und Jankovic, 2000). Von 64,10% erkrankten Frauen und 35,89% erkrankten Männer berichtet Marsden in einer Studie von 1976 über das Krankheitsbild des Meige-Syndroms (Marsden, 1976). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied mit einer Prädisposition für das weibliche Geschlecht ist somit bereits seit längerer Zeit bekannt (Nutt et al., 1988; Soland et al., 1995; Blanchet et al., 2005; Tan und Jankovic, 1999; Sankhla et al., 1998). Plausible Gründe für diese geschlechtsabhängige Prädisposition konnten jedoch bis heute nicht eindeutig gefunden werden.

Das *Durchschnittsalter* des Kollektivs lag bei 64,71 Jahren und damit etwas über dem anderer in der Literatur beschriebener Kollektive. Einen erheblichen Einfluss auf diesen höheren Altersdurchschnitt nimmt die Tatsache, dass 58% unseres Patientenkollektivs unter einem Meige-Syndrom leiden. Die Manifestation dieses Krankheitsbildes, dessen erste dystone Symptome sich häufig zuerst in der periokulären Region in Form eines Blepharospasmus äußern, wird in der Literatur zwischen der 5.-7. Lebensdekade beschrieben (Marsden, 1976; Defazio et al., 1999). Marsden gibt in seiner 1976 durchgeführten Studie über das Krankheitsbild des Meige-Syndroms ein durchschnittliches Alter seines Patientenkollektivs von 61,33 Jahren an. Aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse stellte er fest, dass dieses Krankheitsbild („Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrom“) als eine weitere Manifestationsform der „adult-onset torsion dystonias“ angesehen werden kann, und somit erst in einem höheren Lebensalter auftritt (Marsden, 1976).

Verglichen mit dem *Manifestationsalter* anderer Studien waren unsere Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung im Schnitt mit 51,62 Jahren jedoch wesentlich jünger. Eine Erklärung hierfür liefert die Tatsache, dass das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv sowohl im Bezug auf die Ätiologie als auch auf die topische Verteilung der Dystonie eine große Varianz zeigt. Wie bereits im vorherigen Absatz erwähnt zählen sowohl das Krankheitsbild des Meige-Syndroms als auch das der lokalisierten OMD zu den sich im höheren Lebensalter manifestierenden Dystonien (Marsden et al., 1976). Bei diesen handelt es sich jedoch um sogenannte idiopathische Dystonieformen. Berücksichtigt wurden in dieser Arbeit jedoch auch jene Patienten, die der Ätiologie nach einer sekundären, symptomatischen Dystonie zugeordnet wurde. Bei 3 der insgesamt 4 Betroffenen liegt das Manifestationsalter hier zwischen der 1. bis 3. Lebensdekade, und damit deutlich unter dem Durchschnitt des Kollektivs. Zusätzlich zeigt sich im Vergleich der drei verschiedenen topischen Verteilungsmuster der Dystonie bei den, an einer multisegmentalen Dystonie leidenden

Patienten, ein durchschnittlich geringeres Manifestationsalter (32,00 Jahre) als bei jenen Patienten mit einer segmentalen (57,50 Jahre) bzw. fokalen (60,50 Jahre) Ausbreitung. Wie mehrfach in Studien belegt gilt; je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Erkrankung ist, desto wahrscheinlicher ist ein Übergreifen der Dystonie auf mehrere Körperregionen und eine Manifestation in Form einer generalisierten (multisegmentalen) Dystonie (Marsden et al., 1976; Fahn, 1986). Bei einer Erkrankung im höheren Alter zeigt sich umgekehrt, dass eine fokale Dystonie auch als solche bestehen bleibt und sich eher selten weiter ausbreitet (Jankovic und Hallett, 1994; Nemeth, 2003). Die Manifestation der multisegmentalen Dystonie in einem wesentlich früheren Lebensalter der Betroffenen entspricht somit dem aktuellen Forschungsstand, und beeinflusste zudem das durchschnittliche Manifestationsalter des gesamten Kollektivs.

Die *Diagnose* einer oromandibulären Dystonie wurde bei 10 Patienten (42%) etwas seltener gestellt, als das bei 14 Personen (58%) diagnostizierte Bild eines Meige-Syndroms. Dies entspricht den der Literatur zu entnehmenden Angaben über die Häufigkeit des Auftretens einer lokalisierten, fokalen Dystonie wie der OMD mit lediglich 5% aller Dystonien (Bhidayasiri et al., 2006). Im Gegensatz hierzu stehen die segmentalen Dystonien, die Kombination einer OMD mit synchron auftretendem Blepharospasmus. Diese stellen mit 22% die zweithäufigste Form aller Dystonien dar. Es wurde bereits erwähnt, dass sowohl segmentale, als auch fokale Dystonien sich erst in einem höheren Lebensalter manifestieren. Generalisierte Formen der Dystonie treten jedoch bereits in einem wesentlich jüngeren Alter auf (Camargo et al., 2008). Sowohl das jeweilige Durchschnittsalter der beiden Krankheitsbilder (Meige-Syndrom 68,57 Jahre; OMD 59,30 Jahre), als auch das durchschnittliche Manifestationsalter (Meige-Syndrom 57,07 Jahre; OMD 44,00 Jahre) spiegeln diese Angaben der Literatur wieder, und scheinen demnach ein beeinflussender Faktor für die Häufigkeitsverteilung beider Krankheitsbilder innerhalb unseres Kollektivs zu sein. Das geringere durchschnittliche Manifestationsalter sowie Alter der Patienten innerhalb der OMD-Gruppe begründet sich anhand der Tatsache, dass das Auftreten einer OMD im Rahmen einer multisegmentalen Dystonie bei immerhin 4 der insgesamt 10 Betroffenen vorhanden war. Die Statistik konnte jedoch zeigen, dass sowohl der Altersunterschied ($p=0,19$), als auch der Unterschied des Manifestationsalters ($p=0,13$) innerhalb beider Krankheitsbilder nicht signifikant ist.

Die *ätiologische Einteilung* des Kollektivs ergab einen Prozentsatz von 16,66% für die sekundären (symptomatischen) Dystonien infolge einer neurologischen Veränderung (SHT, Apoplex) bzw. einer bestehenden Grunderkrankung (Mohr-Tranebjærg-Syndrom). 83,33%

des Patientenkollektivs litten an einer primären (idiopathischen) Dystonie unklarer Genese. Dies entspricht durchaus den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten, anhand derer mehr als 85,00% zu den primären Dystonien, und lediglich 15,00% zu den sekundären Dystonien gezählt werden können (Bhaumik und Behari, 1999; Stacy, 2000). Studien, die sich einer genaueren Untersuchung der sekundären Dystonien widmen, berichten über einen durchaus höheren Prozentsatz innerhalb dieser ätiologischen Klasse. Eine 2000 von Tan und Jankovic durchgeführte Studie über den klinischen Vergleich zwischen sekundären, medikamentös-induzierten (tardive dystonia) und primären OMDs zeigte eine prozentuale Verteilung von 20,86% für die sekundären, und 79,31% für die primären Dystonien. In einer 1999 ebenfalls von Tan und Jankovic durchgeführten Studie zeigten sich folgende Häufigkeiten innerhalb der ätiologischen Einteilung; 37,20% der Betroffenen des Kollektivs litten unter einer sekundär verursachten Dystonie, 62,80% wurden aufgrund einer unklaren Genese den primären Dystonien zugeordnet. In letzterer Studie wurde von den Autoren im Vorfeld eine genaue anamnestische Befragung der Studienteilnehmer durchgeführt, um eine Unterteilung der sekundären Dystonien nach deren Ätiologie (medikamentös-induziert, neurodegenerative Veränderungen, periphere Traumata) vornehmen zu können. Die Ergebnisse der Studie können der vorausgegangenen Einleitung Kapitel 1.1.1 Oromandibuläre Dystonien (1.1.1.1 Die Ätiologie und Epidemiologie der oromandibulären Dystonien) entnommen werden.

Eine weiterführende Unterteilung der *sekundären Dystonien* nach Ursachen wurde, wenn nicht anamnestisch bekannt (Z.n. SHT, Apoplex), in unserem Kollektiv nicht vorgenommen. Hierfür wäre eine genauere und umfangreichere Evaluation des Kollektivs von Nöten gewesen, um ätiologische Hinweise über eine vorangegangene Neuroleptika-Einnahme („tardive dystonia“), sowie peripher verursachte, neuronale Schädigungen im Rahmen dentaler Eingriffe („Dystonia-Causalgia-Syndrom“) zu eruieren. Es lässt sich jedoch vermuten, dass der Prozentsatz der sekundären Dystonien innerhalb unseres Kollektivs ebenfalls wesentlich höher angesiedelt gewesen wäre, hätte eine solche Evaluation im Vorfeld stattgefunden. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die tardiven Dystonien, die aufgrund ihrer Genese zu den sekundären Dystonien gezählt werden, und als deren häufigste Ursache gelten (Jankovic, 1981; Weiner et al., 1981).

In unserem Kollektiv befand sich bisweilen kein Patient mit einer *hereditären Prädisposition* für eine Bewegungsstörung. Angaben über andere Patientenkollektive beschreiben einen Prozentsatz von 11,77% (Camargo et al., 2008) bis 44% (Jankovic et al., 1991). Neben dem Bedarf einer genaueren familiären Evaluation kann dies jedoch auch mit der Größe des Patientenkollektivs dieser Arbeit im Zusammenhang stehen.

Die *topische Klassifikation* der Dystonien nach betroffenen Körperregionen ergab folgende prozentuale Verteilung innerhalb des Kollektivs: 58,33% segmentale Dystonien, 25,00% multisegmentale Dystonien und 16,66% fokale Dystonien. Wie bereits mehrfach erwähnt, ist die Ausweitung einer Dystonie auf mehrere Körpersegmente bei einer Erkrankung im jungen Lebensalter wahrscheinlicher, als dies bei einer Krankheitsmanifestation im fortgeschrittenen Alter zu erwarten ist (Camargo et al., 2008; Marsden et al., 1976; Fahn, 1986; Jankovic und Hallett, 1994; Nemeth, 2003). Diese Annahme bestätigte sich sowohl bei der Auswertung des durchschnittlichen Alters, als auch des Manifestationsalters nach topischer Verteilung innerhalb unseres Kollektivs und zeigte zusätzlich, dass dieser Unterschied signifikant ist ($p=0,00182$). Weitere Risikofaktoren für das Übergreifen einer Dystonie auf andere Körpersegmente konnten Defazio et al. in einer 1999 durchgeführten umfangreichen Studie belegen. Sie zeigten, dass neben dem Manifestationsalter der Dystonie sowohl das weibliche Geschlecht, als auch Traumata im kranialen Bereich mit dem Verlust des Bewusstseins das Risiko für eine Ausbreitung der initialen dystonen Symptome in sich bergen (Defazio et al., 1999). Von 159 Patienten mit initial bestehendem Blepharospasmus zeigten 55 Betroffene eine Ausweitung der dystonen Symptomatik auf die kranio-zervikale Region innerhalb der ersten 1,5 Jahre seit Krankheitsbeginn. Genaue Angaben unserer Patienten über die Ausweitung einer anfänglich lokalisierten Symptomatik auf andere Körperregionen lagen nicht vor.

Allerdings zeigte sich neben der dystonen Symptomatik im Rahmen des Meige-Syndroms bzw. der OMD bei 11 Patienten des Kollektivs eine zusätzliche *Dystonie-assoziierte Aktivität* der Muskulatur angrenzender Körperregionen die auf eine Ausweitung der initialen Symptomatik schließen lassen. Betroffen waren bei unserem Patientenkollektiv vornehmlich die pharyngeale und die zervikale Muskulatur. Dies äußerte sich am häufigsten als klinisches Bild einer Dysphagie (24,96%) und eines Torticollis (16,64%). Das Vorliegen einer idiopathischen OMD bei 83,33% unseres Kollektivs, die in der Literatur häufig in Kombination mit einer zervikalen Symptomatik beschrieben wird (Tan und Jankovic, 2000), liefert eine Erklärung für diese Verteilung. Die 55 betroffenen Patienten der Studie von Defazio et al. zeigten nach initialem Blepharospasmus zu 78,00% eine Ausweitung auf die mastikatorische sowie die periorale Muskulatur, zu 27,00% auf die zervikale Muskulatur, zu 7,00% auf die Muskulatur des Larynx (Stimmlippe/supraglottisch). Lediglich zu 5,00% trat später eine dystone Aktivität in entfernten Körperregionen wie den Armen auf (Defazio et al., 1999). Angaben über das initiale Vorliegen eines lokalisierten Blepharospasmus mit späterer Ausweitung der Symptomatik in die periorale Region lagen im Bezug auf die, an einem

Meige-Syndrom leidenden Patienten unseres Kollektivs, zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vor. Die Tatsache, dass eine Ausbreitung der dystonen Symptomatik des Blepharospasmus jedoch mit steigendem Manifestationsalter umso wahrscheinlicher ist (Defazio et al., 1999), legt bei unserem Kollektiv mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter der Patienten mit Meige-Syndrom von 57,07 Jahren die Vermutung nahe, dass auch hier in mehreren Fällen eine solche stattgefunden hat. Die genauen Ursachen für ein Übergreifen der Symptomatik auf benachbarte Körperregionen sind bis heute noch nicht ausreichend belegt. Die enge zeitliche Abfolge zwischen der Manifestation des Blepharospasmus und der Ausbreitung der Symptomatik innerhalb der ersten 5 Jahre lässt jedoch Vermutungen über eine identische Pathophysiologie zu (Greene et al., 1995; Defazio et al., 1999). Über die Hälfte unseres Patientenkollektivs (54,08%) zeigte keine zusätzliche dystone Aktivität in benachbarten Körperregionen.

Aufgrund hoher Erfolgsraten von bis zu 90% in zahlreichen klinischen Studien und einem günstigen Nebenwirkungsprofil gilt die BTX-Injektionstherapie bei OMDs und Meige-Syndrom heute als Therapiemittel der 1. Wahl (Colosimo et al., 2010; Lim und Seet, 2008; Tan und Jankovic, 1999; Bhidayasiri et al., 2006). Im Folgenden wird nun ein kurzer Überblick über die von uns praktizierten *Injektionsmodalitäten* in Form der gewählten Injektionsdosis und der Anzahl an Punktionsstellen sowie der, dem klinischen Bild entsprechend am häufigsten injizierten Muskeln, gegeben. Es wird im Vorfeld darauf hingewiesen, dass es sich bei den jeweiligen Injektionsdosen und der Anzahl der Applikationsstellen stets um durchschnittliche Werte des gesamten Kollektivs handelt. Sowohl die Injektionsdosis, als auch die Anzahl der Injektionsstellen wurden anhand der subjektiven Empfindung der einzelnen Patienten, und der Ausprägung des klinischen Bildes am Tag der Injektion durch den behandelnden Arzt individuell angepasst. Es zeigen sich diesbezüglich starke Schwankungen, die einen entscheidenden Einfluss auf die Durchschnittswerte nehmen, und zu leichten Abweichungen im Vergleich der Literaturempfehlungen führen können. Die Injektionen erfolgten insgesamt gemäß der von Jost beschriebenen Techniken ohne EMG-Unterstützung (Jost, 2007).

Im Allgemeinen werden unter dem Oberbegriff der OMD primär dystone Bewegungsmuster der Kaumuskulatur sowie der perioralen und der submentalen Muskulatur zusammengefasst. Eine Erweiterung dieser nicht einheitlichen Definition lässt auch eine Einordnung pathologischer Bewegungsmuster der Mundboden- und Zungenmuskulatur zu, deren Auftreten als Kombinationssymptomatik nicht selten ist (Laskawi et al., 2004; Brin et al., 1995; Ceballos-Baumann, 1996; Charles et al., 1997). Als Folge der Überaktivität der

mastikatorischen Muskulatur kann es in einigen Fällen zum Auftreten von kranio-mandibulären Dysfunktionen in Form eines Bruxismus bis hin zu einer habituellen Kiefergelenksluxation kommen (Lee, 2007; Bhidayasiri et al., 2006). Die Auswertung der Häufigkeit der betroffenen Muskeln innerhalb der beiden Krankheitsbilder unseres Kollektivs spiegeln die in der Literatur beschriebenen Pathologika wieder. So zeigte sich bei den an einer OMD leidenden Patienten am häufigsten eine dystone Aktivität der Muskulatur des Mundbodens und der mastikatorischen Muskulatur (*M. masseter*, *M. pterygoideus lateralis*). Häufig wird, wie auch in unserem Kollektiv, bei oromandibulären Dystonien eine zusätzliche Beteiligung des Platysma beobachtet. Gemäß dem Krankheitsbild des Meige-Syndroms dominierte bei jenen Betroffenen neben der Symptomatik im Rahmen der OMD zusätzlich eine dystone Aktivität im Bereich der periokulären Muskulatur.

Eine Beteiligung des *M. masseter* als starker Kieferschließer bei oromandibulären Dystonien vom „Kieferöffnungstyp“, sowie in diesem Rahmen häufig auftretenden Parafunktionen (Bruxismus, habituelle Kiefergelenksluxation) ist häufig (Tan und Jankovic, 1999; Hermanowicz und Truong, 1991; Brin, 1994). Die allgemeinen Literaturempfehlungen beschreiben eine technisch einfache, extraorale Injektion von jeweils 5,00-15,00 IE Botox® pro Punktion, die mittels 1 bis 3 Applikationspunkten auf das gesamte Muskelareal verteilt werden soll (Freund et al., 1999; Freund et al., 2000; Jost, 2007). Bei Erstinjektion sollte eine Gesamtmenge von 50,00 IE Botox® nicht überschritten werden (Bhidayasiri et al., 2006). Wir injizierten hier bei den Betroffenen unseres Kollektivs ebenfalls von extraoral eine durchschnittlich geringere Menge von 6,23 IE Botox® pro Punktion, und verteilten die Gesamtdosis auf 1 bis 3 Injektionsstellen über den gesamten Muskel.

Der *M. pterygoideus lateralis*, der an fast allen Bewegungen der Mandibula beteiligt ist und als Führungsmuskel des Kiefergelenks gilt, trägt gleichfalls zur dystonen Symptomatik der OMD vom „Kieferöffnungstyp“ und vom „Kieferseitdeviationstyp“ bei. Parafunktionen im Bereich dieses Muskels spielen bei Hypermobilitätsstörungen eine große Rolle und gehen in der Regel mit einer weiten Protrusion bis hin zur Subluxation des Kondylus einher (Bhidayasiri et al., 2006; Blitzer et al., 1989; Hermanowicz und Truong, 1991; Brin, 1994; Jost, 2007). Zu therapeutischen Zwecken wurde hier eine Gesamtdosis von durchschnittlich 3,98 IE Botox® mit nur einem Injektionspunkt appliziert. Aufgrund der anatomischen Lage finden sich in der Literatur Hinweise auf eine notwendige EMG-gestützte extraorale Injektion von nicht mehr als 35,00 IE Botox® (von Lindern et al., 2004; Bhidayasiri et al., 2006).

Eine dystone Aktivität bzw. Injektionen im Bereich des *M. pterygoideus medialis* zeigten sich bzw. fanden innerhalb unseres Kollektivs lediglich bei 1 Patienten statt. Da dieser Kaumuskel

nur als drittstärkster Kieferschließer gilt, ist hier eine Injektion im Rahmen der Therapie einer OMD nicht zwingend notwendig (Jost, 2007). Die enge topographische Beziehung des Muskels zur Mundboden-, Pharynx- und Larynxmuskulatur führt bereits bei der Applikation kleiner Injektionsdosen zu Sprach- und Schluckstörungen (Bhidayasiri et al., 2006). Aus diesem Grund applizierten wir lediglich eine geringe Gesamtmenge von 5,90 IE Botox®. Die in der Literatur empfohlenen anfänglichen Gesamtdosen variieren zwischen 5,00 IE Botox® (von Lindern et al., 2004) und 20,00 IE Botox® (Hermanowicz und Truong, 1991; Van den Bergh et al., 1995).

Obwohl dem *Platysma* eine untergeordnete Rolle bei Dystonien vom „Kieferöffnungstyp“ zugeschrieben wird (Bhidayasiri et al., 2006), war dieser der am häufigsten injizierte Muskel unseres Kollektivs. Bedingt durch die geringe Schichtdicke besteht bei zu tiefer Injektion, aufgrund von Diffusionsvorgängen, die Gefahr einer Parese der tiefer gelegenen Muskulatur des Larynx und Pharynx mit der Folge einer unangenehmen Dysphonie und Dysphagie. Die Injektionen erfolgten deshalb streng intrakutan in die Hauptstränge des Muskels. Dabei wurde durchschnittlich eine Gesamtinjektionsdosis von 12,10 IE Botox® auf 1 bis 9 Punktionsstellen pro Seite verteilt. Die jeweilige Einzeldepotmenge von 2,77 IE Botox® liegt damit im Rahmen der in der Literatur empfohlenen Applikationsmenge von 1,25-5,00 IE Botox® (Jost, 2007; Bhidayasiri et al., 2006).

Der in der Regel ebenfalls häufig an der dystonen Symptomatik einer OMD beteiligte *M. orbicularis oris* wurde lediglich bei 1 Patienten unseres Kollektivs gezielt injiziert. Injektionen in diesen Bereich sollten bekanntermaßen mit großer Vorsicht vorgenommen werden, um unerwünschte Sprachstörungen durch etwaige Paresen zu vermeiden (Laskawi und Rohrbach, 2004). Applikationen im Bereich der Oberlippe verursachen nicht selten Dysästhesien, die als störende Schwellung und Kribbeln von den Patienten wahrgenommen werden. Zudem sind Injektionen in diesem Bereich äußerst schmerzhaft (Jost, 2007).

Zielmuskeln des Blepharospasmus sind, gemäß des klinischen Bildes, demnach in erster Linie die *Mm. orbicularis oculi*. Häufig kommt es zudem zu einer Beteiligung der Stirnmuskulatur, wobei der *M. frontalis* bei dieser Symptomatik oft kompensatorisch aktiviert wird, jedoch als akzessorischer Lidöffner keinesfalls zu stark durch eine BT-Injektion geschwächt werden sollte (Jost, 2007).

Betroffen, und somit am häufigsten injiziert, waren bei unseren an einem Meige-Syndrom leidenden Patienten die *Mm. orbicularis oculi*, der *M. frontalis* sowie der *M. levator labii superioris*. Im Bereich der *Mm. orbicularis oculi* injizierten wir pro Seite durchschnittlich 12,45 IE Botox® verteilt auf maximal 7 Depots. Die empfohlene Gesamtinjektionsdosis laut

Literatur beträgt hier maximal 20,00 IE Botox® pro Auge (Bhidayasiri et al., 2006), und liegt somit nur etwas über der von uns applizierten Menge. Die Applikation des BT erfolgte dabei immer streng subkutan, da die geringe Dicke des Muskels bei einer versuchten intramuskulären Injektion zu Paresen der äußeren Augenmuskeln führen kann (Dressler, 1995). Aufgrund des engen therapeutischen Fensters dieses Ringmuskels kam es in 20,64% der Injektionen im Anschluss, vermutlich aufgrund einer zu geringen Restaktivität des Muskels, zu einem inkompetenten Lidschluss. Der geringe Prozentsatz von lediglich 6,88% für das Auftreten einer Ptosis spricht jedoch für eine Einhaltung dieser Injektionstechnik, da aus den Daten nicht näher ersichtlich war, welches Augenlid im Einzelnen von der Parese betroffen war. Die in 13,76% aufgetretene Xerophthalmie kann auf eine zu weit lateral erfolgte Injektion in den Bereich der Pars lacrimalis zurück geführt werden, da es durch Diffusionsvorgänge bekanntlich zu Störungen des Tränenabflusses kommt (Laskawi und Rohrbach, 2004). Aufgrund der hohen Gefäßdichte im Bereich des Oberlides muss insbesondere bei älteren Patienten mit dem Auftreten von Hämatomen gerechnet werden (Jost, 2007).

Je nach Ausprägung der Symptomatik wurden zusätzlich Injektionen in andere beteiligte *mimische Muskeln* der mittleren und unteren Gesichtshälfte durchgeführt. Da diese ein äußerst enges therapeutisches Fenster aufweisen, wurde die Injektionsmenge möglichst gering gehalten, um das Risiko ungewollter parestetischer Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Zu diesen zählen vornehmlich ein herabhängender Mundwinkel in Kombination mit einem unkontrollierten Speichelaustritt und Sprachstörungen (Jost, 2007; Dressler, 1995). Trotz streng eingehaltener intrakutaner Injektion und geringer Applikationsmengen kam es bei 17,20% der durchgeführten Injektionen in der Folge zu Einschränkungen der mimischen Motorik; eine Einschränkung der Ästhetik trat zu 6,88% auf. Aus diesem Grund gilt es, den positiven Effekt der Injektion gegenüber etwaiger, unerwünschter Nebenwirkungen streng abzuwiegen (Laskawi und Rohrbach, 2004; Jost, 2007; Dressler, 1995). Eine detaillierte Darstellung aller aufgetretenen unerwünschten Therapieergebnisse erfolgt im weiteren Verlauf dieser Diskussion.

Eine *Erfolgskontrolle* der durchgeführten BTX-Injektionstherapie erfolgte in Form einer Analyse des Therapieverlaufs. In diesem Rahmen wurde mit Hilfe eines Effekt-Scores der von den Patienten subjektiv empfundene *Wirkungsgrad* der Injektionen über den gesamten Verlauf der Zeit ermittelt, und Unterschiede bezüglich der initial und terminal erfolgten Injektionen dargestellt. Der Mehrzahl der von uns therapierten Patienten (79,16%) konnte anhand dieses Scores eine Verbesserung der dystonen Symptomatik zugeschrieben werden.

Die der Literatur zahlreich zu entnehmenden Erfolgsquoten diverser Studien berichten über positive Therapieergebnisse von 83%-85% (Brashear et al., 1998; Kiriakakis et al.; 1998; Tarsy et al., 1997) bis hin zu 90-95% (Dutton, 1996). Offen bleibt in diesen Studien jedoch häufig, ob ein positives Therapieergebnis aus Sicht des Patienten, oder anhand des sich darstellenden klinischen Bildes gemessen wurde. Aufgrund dieser Tatsache, und der sehr unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkollektive, lassen sich bezüglich des erzielten Wirkungsgrades nur schwer Vergleiche zwischen den einzelnen Studien ziehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Ausmaß der Verringerung der dystonen Symptomatik durch einen numerischen Wirkungsgrad von 0-6 ausgedrückt, und zeigte eine große Varianz. Dies begründet sich zum Einen darin, dass es sich bei dem von uns erhobenen Wirkungsgrad als Maß für den Therapieerfolg um subjektive Empfindungen jedes einzelnen Patienten handelt. Die große Varianz an Kombinationssymptomatiken innerhalb beider Krankheitsbilder nimmt, infolge der unterschiedlichen Intensität der dystonen Symptomatik, hierauf einen entscheidenden Einfluss. Je nach Anzahl, topographischer Lage und Breite des therapeutischen Fensters der betroffenen Muskelgruppen können sich von Beginn an individuell unterschiedliche Prognosen für den Erfolg der BTX-Injektionen ergeben (Tugnoli et al., 1997; Dressler, 1995). Die bei der Mehrzahl unserer Patienten (41,66%) erzielte Steigerung des Wirkungsgrades erklärt sich in erster Linie durch die stetige Veränderung und Optimierung des individuellen Injektionsschemas jedes Patienten (Laskawi und Rohrbach, 2004). Standardisierte Injektionsschemata sind abzulehnen, da sie den individuellen Bedürfnissen der Patienten nicht gerecht werden (von Lindern et al., 2003). Dass es bei 12,50% unserer Betroffenen im weiteren Therapieverlauf zu einer Verschlechterung der Toxinwirkung kam, ist nicht eindeutig auf eine Änderung des Therapieschemas zurück zu führen. Es ist bekannt, dass es durch exogene und endogene Faktoren zu einer Fluktuation der Beschwerden in Form einer Verminderung oder Verstärkung der Symptomatik, unabhängig einer durchgeführten Therapie, kommen kann (Balasubramaniam et al., 2008).

Die, in einem Fall (4,16%), auch nach wiederholter Injektion vollständig ausgebliebene Wirkung des Toxins spricht nach den, der Literatur zu entnehmenden Angaben, am ehesten für den Verdacht einer Antikörperbildung und blieb ein Einzelfall. Die Häufigkeit einer antikörper-induzierten Resistenz gegenüber BTX-A wird in der Literatur mit 5,00% angegeben (Jankovic und Schwartz, 1995). Eine Fortsetzung der Injektionstherapie mit den Botulinumtoxin Serotypen B oder F wird als Möglichkeit beschrieben, sollte jedoch nur nach Abschluss eines positiven BTX-A-Antikörper-Test erfolgen (Balasubramaniam et al., 2008).

Im Rahmen der insgesamt 329 durchgeführten Injektionsereignissen kam es in der Folge lediglich in 29 Fällen (8,21%) zu *Nebenwirkungen*. Eine *Dysphagie* war mit 27,52% das am zahlreichsten aufgetretene unerwünschte Therapieergebnis. Dysphagien werden in der Literatur als der häufigste unerwünschte Nebeneffekt der BTX-Injektion in die Muskulatur des Halses und des Mundbodens beschrieben (Charles et al., 1997). Da es im Rahmen der OMD jedoch zu krankheitsbedingten Schluckstörungen kommen kann (Charles et al., 1997), wurde im Vorfeld darauf geachtet diese sorgfältig zu dokumentieren.

Lediglich 2 Fälle mit Dysphagie im Anschluss an EMG-gestützte BTX-Injektionen bei zervikaler Dystonie verzeichnen Camargo et al. in ihrer 2008 durchgeführten Patientenstudie. Andere Studien, in denen wesentlich höhere BTX-Dosen ohne EMG-Unterstützung injiziert wurden, zeigen einen höheren Prozentsatz für das Auftreten von Dysphagien von 23% (Jankovic et al., 1990) und 47% (Barbosa et al., 1995). Camargo et al. führten ihre geringe Rate an unerwünschten Nebenwirkungen zum einen auf die EMG-gestützte korrekte Applikation des Toxins zurück. Zum Anderen beschreiben sie und weitere Autoren eine Verminderung der Nebenwirkungsrate durch eine gesteigerte Anzahl an Injektionspunkten in beide Mm. sternocleidomastoidei, um die damit verbundene Diffusion des Toxins in die benachbarte pharyngeale Region zu reduzieren (Camargo et al., 2008; Berardelli et al., 1997; Borodic et al., 1994). In 9 (30,96%) der 29 Fälle mit Auftreten von Nebenwirkungen erfolgten in unserer Studie im Voraus nicht EMG-gestützte Injektionen in den *M. sternocleidomastoideus*, häufig beidseits. Durchschnittlich wurde dabei eine Gesamtdosis von 11,55 IE Botox® auf 1-3 Injektionspunkte verteilt. Damit liegt die von uns insgesamt applizierte Toxinmenge und die Anzahl der Injektionspunkte knapp unterhalb der Empfehlungen in der Literatur von 15,00-75,00 IE Botox® und einer Anzahl von 2-4 Punkten (Camargo et al., 2008). Obwohl mehrere klinische Studien eine erhöhte Genauigkeit der Injektion mittels EMG im Gegensatz zur manuellen und direkten Injektionsmethode ohne Hilfsmittel beschreiben (Molloy et al., 2002; Chin et al., 2005; Comella et al., 1992) zeigten Tan und Jankovic, dass vergleichbar gute Resultate auch mit manueller Injektion ohne EMG zu erzielen sind (Tan und Jankovic, 1999). Die bei unserem Kollektiv aufgetretenen unerwünschten Therapieereignisse in Form einer Dysphagie können demnach nicht eindeutig auf die Art der von uns gewählten Injektionsmodalitäten im Bereich dieser Muskeln zurückgeführt werden.

Neben Injektionen im zervikalen Bereich gelten jene in die *Muskulatur des Mundbodens* ebenfalls als Auslöser für das Auftreten einer Dysphagie. In unserem Kollektiv erfolgten in 5 der insgesamt 8 Fälle mit Dysphagie im Voraus Injektionen in die Muskulatur des

Mundbodens. Dies entspricht einer prozentualen Häufigkeit von lediglich 1,50% aller Therapieereignisse. Tan und Jankovic berichten in ihrer Studie über die Häufigkeit des Auftretens einer Dysphagie nach Injektion von BTX in den submentalen Komplex von insgesamt 11,10% aller Therapieereignisse (Tan und Jankovic, 1999). Die von uns applizierte Dosis liegt, wie bereits erwähnt, im Rahmen der Empfehlungen der Literatur und stellt demnach keinen eindeutigen Hinweis für das Auftreten der Dysphagie dar. Es wird jedoch vermehrt darauf hingewiesen, dass es nach tieferen Injektionen in das *Platysma*, aufgrund der geringen Schichtdicke des Muskels, bedingt durch Diffusionsvorgänge zu einer Parese der nahegelegenen Larynx- und Pharynxmuskulatur kommen kann (Jost, 2007; Bhidayasiri et al., 2006). Das *Platysma* stellt in unserem Kollektiv mit 215 Einzelinjektionsereignissen den am häufigsten injizierten Muskel dar, wobei zu tiefe Injektionen nachträglich schwer nach zu vollziehen wären.

Die insgesamt relativ geringe *Nebenwirkungsrate* von 8,21% innerhalb des Kollektivs deutet jedoch darauf hin, dass es sich bei den Fällen mit Auftreten von unerwünschten Therapieergebnissen vielmehr um Einzelfälle, als um Folgen einer unkorrekten oder zu starken Injektionstherapie handelt. Zum anderen haben neueste Beobachtungen gezeigt, daß die Nebenwirkungsrate bei Injektionen des von uns verwandten Präparates Botox®, unter Voraussetzung einer korrekten Applikation, sehr gering ist. Die von uns gewählten Injektionsmodalitäten, insbesondere im Bezug auf die Injektionsdosen lagen im Vergleich mit den Angaben der Literatur etwas niedriger. Das läßt die Vermutung zu, dass eine Steigerung unserer Injektionsdosen, wenn nötig, ohne Probleme möglich wäre und nicht zu einer Zunahme der Nebenwirkungsrate führen würde. Voraussetzung hierfür ist weiterhin eine korrekte Applikation des Toxins.

Wir können eine durchschnittliche *Dauer der BT-Wirkung* von 8,71 Wochen in unserem Kollektiv verzeichnen. Hennings et al. zeigten in ihrer Literaturübersicht eine starke Schwankung der Wirkung von 8-32 Wochen zwischen den von ihnen verglichenen Studien (Hennings et al., 2008). Der Vergleich der durchschnittlichen Dauer der Wirkung und der von unseren Patienten gewählten Injektionsintervalle zeigte eine geringe Differenz. Die Wirkung der Injektion wurde in der Regel als kürzer empfunden, als das gewählte Injektionsintervall. Bekanntermaßen handelt es sich bei der BT-Wirkung um eine temporäre, die etwa 2 Wochen nach Injektion ihr Maximum erreicht. Zu einem Abklingen der Wirkung durch bereits beschriebene Mechanismen kommt es in der Regel nach 6 Wochen (Dressler, 2006). Bereits zu diesem Zeitpunkt kommt es zu einer Zunahme bzw. einem Wiederauftreten der dystonen Symptomatik. Es ist anzunehmen, dass diese subjektiv empfundene Verschlechterung

Einfluss auf die Angaben der Patienten bezüglich der Wirkungsdauer nimmt. Korrekterweise muss man hier die von uns erzielte Dauer der Wirkung als Dauer der maximalen Wirkung werten. Man kann davon ausgehen, dass die eigentliche, wenn auch in schwächerer Form vorhandene Wirkung, in etwa der Dauer der von den Patienten gewählten Injektions-intervalle entspricht.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit liefert die ersten Daten bezüglich der in der Botulinumtoxin-Sprechstunde der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen in den Jahren zwischen 1998 bis 2010 ambulant und in ITN mittels BTX-Injektion behandelten Patienten mit oromandibulären Dystonien oder Meige-Syndrom. Nach einer ersten Sichtung wurden von den insgesamt 28 erfassten Patienten lediglich 24 in diese Studie eingeschlossen. Hierfür erfolgte eine Erfassung mit sich anschließender, statistischer Auswertung der Patientendaten aus den Akten.

Ein Vergleich mit anderen Patientenstudien der Literatur zeigte in vielen Punkten große Übereinstimmungen und ließ zudem den Schluss zu, dass unser Kollektiv im Hinblick auf die ätiologischen und klinischen Charakteristika sich wenig von denen anderer westlicher Länder unterscheidet.

Auffällig war in unserer Studie, wie auch aus der Literatur bekannt, der wesentlich höhere Prozentsatz an weiblichen Patienten von 80% gegenüber den männlichen Probanden mit lediglich 20%. Das Krankheitsbild eines Meige-Syndroms war mit 14 Fällen etwas häufiger vertreten, als die bei 10 Patienten diagnostizierte OMD. Da beide Formen der Dystonie zu den sich im Erwachsenenalter manifestierenden Dystonien („adult-onset dystonias“) gezählt werden, lag das durchschnittliche Alter des Kollektivs bei 64,70 Jahren. Diese Tatsache wurde zusätzlich durch das hohe durchschnittliche Manifestationsalter von 51,62 Jahren widerspiegelt. Während die Symptomatik des Meige-Syndroms lediglich in 2 Fällen im Rahmen einer multisegmentalen Dystonie in Erscheinung trat, zeigte sich das klinische Bild der OMD in 4 der insgesamt 10 Fälle in dieser Kombination. Da multisegmentale Dystonien sich bekanntlich in wesentlich jüngeren Jahren manifestieren als segmentale oder fokale Formen, erklärt sich anhand dieser Verteilung das geringere Durchschnittsalter und Manifestationsalter der Patienten der OMD-Gruppe. Dem entsprechend zeigte sich innerhalb des Kollektivs eine vornehmlich segmentale und fokale topische Ausweitung der dystonen Symptomatik.

Gemäß den ätiologischen Gegebenheiten wurde die Mehrzahl unserer Patienten (83,33%) einer primären Dystonie zugeordnet, wobei bei keinem eine positive Familienanamnese vorlag. Anhand anamnestischer Angaben waren die dystonen Symptome bei 4 Patienten (16,66%) eindeutig auf eine sekundäre Genese (Z.n. SHT, Grunderkrankung, Apoplex) zurückzuführen. Die in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten einer medikamentös-induzierten tardiven Dystonie in Folge Neuroleptika-Exposition sowie einer durch periphere

Traumen verursachten Dystonie („Dystonia-Causalgia-Syndrome“) schließen die Vermutung eines höheren Prozentsatzes an sekundären Dystonien innerhalb unseres Kollektivs jedoch nicht ganz aus. Eine Evaluation der dafür benötigten anamnestischen Daten liegt bislang noch nicht vor.

Eine zusätzlich zur Symptomatik der OMD bzw. des Meige-Syndroms auftretende dystone Komponente in anderen Körperregionen manifestierte sich bei unserem Kollektiv, wie aus der Literatur bekannt, überwiegend in der zervikalen Region. Dies äußerte sich klinisch am häufigsten in Form einer Dysphagie oder eines Torticollis. Über 50% des Kollektivs zeigten keine Ausweitung der Symptomatik, und lassen aufgrund des hohen Alters in Zukunft nicht auf eine solche schließen. Innerhalb des klinischen Bildes der OMD zeigte sich jedoch eine Ausweitung der dystonen Symptomatik innerhalb der oromandibulären Region auf die Mundboden- und Zungenmuskulatur.

Entsprechend der Definition beider Krankheitsbilder zeigten sich vornehmlich pathologische Bewegungsmuster der periokulären, mastikatorischen und perioralen Muskulatur. Des Weiteren trat, wie erwähnt, eine dystone Symptomatik überwiegend in der zervikalen Region auf.

Dem klinischen Bild entsprechend wurden wiederholt BTX-Injektionen, größtenteils ambulant, in die betroffenen Muskeln durchgeführt. Der Vergleich mit den Injektionsempfehlungen verdeutlichte, dass die von uns applizierten Dosen nur gering unter den in der Literatur genannten Werten liegen. Aufgrund großer Schwankungen der einzelnen Werte innerhalb des Kollektivs ist ein Vergleich mit anderen Studien und Empfehlungen jedoch kritisch zu werten. Die geringe Nebenwirkungsrate, die erzielte Dauer der Wirkung sowie der von den Patienten geschilderte subjektive Erfolg der Injektionstherapie deuten jedoch darauf hin, dass mit den von uns gewählten Injektionsmodalitäten sowie Dosierungen eine wirkungsvolle und nebenwirkungsarme BTX-Injektionstherapie möglich ist.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es in erster Linie, Erkenntnisse über das behandelte Patientenkollektiv der Sprechstunde und den bisherigen Therapieverlauf sowie die von uns angewendeten Injektionsmodalitäten zu gewinnen. Insbesondere galt es, Letztere mit den aktuellen Angaben der Literatur zu vergleichen, um unsere Patienten weiterhin auf dem neuesten Stand Evidenz-basierter Medizin therapieren zu können. Eine symptombezogene Therapie der Dystonie ist nicht allein aufgrund der nicht zu unterschätzenden Kosten der BTX-Injektionen von großer Wichtigkeit. Insbesondere ergibt sich durch die klinische Symptomatik der Dystonie ein großer physischer und psychischer Leidensdruck der Patienten, den es mittels einer suffizienten Therapie zu lindern gilt.

6. Literaturverzeichnis

Adler CH (2000): Strategies for controlling dystonia. Overview of therapies that may alleviate symptoms. *Postgrad Med* 108:151-152

Adler CH, Kumar R (2000): Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 55:9-14

Bakke M, Werdelin LM, Dalager T, Fuglsang-Frederiksen A, Prytz S, Møller E (2003): Reduced jaw opening from paradoxical activity of mandibular elevator muscles treated with botulinum toxin. *Eur J Neurol* 10:695-699

Balasubramaniam R, Rasmussen J, Carlson LW, Van Sickels JE, Okeson JP (2008): Oromandibular Dystonia Revisited: A Review and a Unique Case. *J Oral Maxillofac Surg* 66:379-386

Barbosa ER, Silva HC, Bittar MS (1997): Tratamento das distonias com toxina botulinica: analise de 19 casos. *Arq Bras Neurocirurg* 14:135-138

Bedard P, Boucher R, Di Paolo T, Labrie F (1984) Interaction between estradiol, prolactin, and striatal dopaminergic mechanism. *Adv Neurol* 40:489-495

Berardelli A, Abbruzzese G, Bertolasi L, Cantarella G, Carella F, Currà A, De Grandis D, DeFazio G, Galardi G, Girlanda P, Livrea P, Modugno N, Priori A, Ruoppolo G, Vacca L, Manfredi M (1997): Guidelines for the therapeutic use of botulinum toxin in movement disorders. Italian Study Group for Movement Disorders, Italian Society of Neurology, *Ital J Neurol Sci* 18:261-269

Beuche W: Behandlung mit Botulinumtoxin Typ B und F. In: Botulinumtoxin- Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R und Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, München 2004, 55-57

Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD (1993): The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 116:843-851

Bhaumik S, Behari M (1999): Botulinum toxin A-injection for cervical dystonia. *J Assoc Physicians India* 47(3):267-270

Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD (2006): Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol* 13(1):21-29

Binscheck T, Wellhöner HH: Struktur und Wirkungsmechanismen der Botulinum-Neurotoxine. In: *Botulinumtoxin- Therapie im Kopf-Hals-Bereich*; hrsg. v. Laskawi R und Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, München 2004, 25-45

Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, Südhof TC, Jahn R, Niemann H (1994): Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biol Chem* 269:1617-1620

Blanchet PJ, Rompre PH, Lavinge GJ, Lamarche C (2005): Oral dyskinesia: a clinical overview. *Inter J Prosth* 18:10-19

Blitzer A, Brin MF, Greene PE, Fahn S (1989): Botulinum toxin injections for the treatment of oromandibular dystonia. *Ann Otolaryngol Rhinol Laryngol* 98:93-97

Bommas U, Teubner P, Voß R: *Kurzlehrbuch der Anatomie und Embryologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 94-95

Borodic GE, Ferrante R, Pearce IB, Smith K (1994): Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord* 9:31-39

Brashear A, Ambrosius WT, Eckert GJ, Siemers ER (1998): Comparison of treatment of tardive dystonia and idiopathic cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Mov Disord* 13:158-161

Breit S, Heckmann M (2000): Botulinum toxin. A neurotoxin for dermatologic therapy. *Hautarzt* 51(11): 874- 891

Bressmann SB (2000): Dystonia update. *Clin Neuropharmacol* 23(5):239-251

Bressmann SB, de Leon D, Brin MF, Risch N, Burke RE, Greene PE, Shale H, Fahn S (1989): Idiopathic Dystonia Among Ashkenazi Jews: Evidence for Autosomal Dominant Inheritance. *Ann Neurol* 26:612-620

Bressmann SB, de Leon D, Raymond D, Ozelius LJ, Brin MF, Greene PE, Fahn S, Breakefield XO, Kramer PL, Risch NJ: The Role of the DYT1 Gen in Secondary Dystonia. In: *Dystonia 3: Advances in Neurology*; hrsg. v. Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, 107-115

Brin MF: Oromandibular dystonia: treatment of 96 patients with botulinum toxin type A, In: *Therapy With Botulinum Toxin*; hrsg. v. Jankovic J, Hallett M, Marcel Dekker, New York 1994, 429-435

Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE, MacMahon D (1987): Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 2:237-254

Brin MF, Blitzer A, Herman S, Stewart CF: Orofaciomandibular and lingual dystonia (Meige-Syndrome). In: *Handbook of botulinum toxin treatment*; hrsg. v. Moore P, Blackwell Science, Oxford 1995, 151-163

Brin MF, Dressler D, Aoki R: Pharmacology of botulinum toxin therapy. In: *Dystonia: etiology, clinical features, and treatment*; hrsg. v. Jankovic J, Comella C, Brin MF; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, 93-112

Brose N, Petrenko AG, Südhof TC, Jahn R (1992): Synaptotagmin: a calcium sensor on the synaptic vesicle surface. *Science* 256:1021-1025

Burton K, Farrell K, Li D, Calne DB (1984): Lesions of the putamen and dystonia: CT and magnetic resonance imaging. *Neurology* 34:962-965

Butler AG, Duffey POF, Hawthorne MR, Branes MP: The Socioeconomic Implications of Dystonia. In: *Dystonia 3: Advances in Neurology*; hrsg.v. Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, 349-358

Carmago CHF, Teive HAG, Becker N, Baran MHH, Scola RH, Werneck LC (2008): Cervical dystonia: Clinical and therapeutic features in 85 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 66:15-21

Ceballos-Baumann AO: Dystonien. In: *Bewegungsstörungen in der Neurologie*; hrsg. v. Conrad B, Ceballos-Baumann AO, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996,

Chan J, Brin MF, Fahn S (1991): Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord* 6:119-126

Charles PD, Davis TL, Shannon KM, Hook MA, Warner JS (1997): Tongue Protrusion Dystonia: Treatment with Botulinum Toxin. *South Med J* 90:522-525

Chatterjee A, Gordon MF, Giladi N, Trosch R (1997): Botulinum toxin in the treatment of tardive dystonia. *J Clin Psychopharmacol* 17:497-498

Chin TY, Natrass GR, Selber P, Graham HK (2005): Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy; a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J Pediatr Orthop* 25:286-291

Chow RH, von Ruden L, Neher E (1992): Delay in vesicle fusion revealed by electrochemical monitoring of single secretory events in adrenal chromaffin cells. *Nature* 356:60-63

Clemente C: Muscles and fasciae. In: *Gray's Anatomy*; hrsg.v. Clemente C, Lea & Febiger, Philadelphia 1984, 429-605

Coffield JA, Barky N, Zhang RD, Carlson J, Gomella LG, Simpson LL (1997): In vitro characterization of botulinum toxin types A, C and D action on human tissues: combined electrophysiologic, pharmacologic and molekular biologic approaches. *J Pharmacol Exp Ther* 280:1489-1498

Colosimo C, Suppa A, Fabbrini G, Bologna M, Berardelli A (2010): Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features *Eur J Neurol* 17(1):15-21

Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG (1992): Botulinum toxin injection in spasmodic torticollis; increased magnitude of bebenefit with electromyographic assistance. *Neurology* 42:878-882

Conrad B, Ceballos-Baumann AO: *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996

Courtesy of the Public Health Image Library (Images), Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Microbiology, MicrobeLibrary, www.microbelibrary.org, abger. 2010

DasGupta BR: Structures of botulinum neurotoxin, ist funltional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin. In: *Therapy with Botulinumtoxin*; hrsg.v. Jankovic J, Hallett M, Marcel Dekker, New York 1994,15-40

Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, Coviello V, Carella F, De Berardinis MT, Galardi G, Girlanda P, Maurri S, Mucchiut M, Albanese A, Basciani M, Bertolasi L, Liguori R, Tambasco N, Santoro L, Assennato G, Livrea P (1999): Risk factors for spread of primary adult-onset blepharospasm: a multicenter investigation by the Italian Movment Disorders Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:613-619

De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO (1999): Functional repaire of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:3200-3205

Dressler D: *Botulinum-Toxin-Therapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1995

Dressler D (2006): Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations. *Nervenarzt* 77:912-921

Dressler D, Benecke R: Antikörpervermitteltes Versagen der Botulinumtoxin-Therapie. In: *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*; hrsg.v. Laskawi R, Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, München 2004, 58-70

Dressler D, Benecke R, Conrad B (1989): Botulinum-Toxin in der Therapie kraniozervikaler Dystonien. *Nervenarzt* 60:386-394

Duane DD: Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for focal dystonia. In: *Dystonia 2. Advances in Neurologie*; hrsg. v. Fahn S, Marsden CD, Clane DB, Raven Press, New York 1988, 473-492

Dutton JJ (1996): Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: Short- and long-term, local and systemic effects. *Surv Ophthalmol* 41:51-65

Eiffert H, Laskawi R: Klinik des Botulismus. In: *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*; hrsg.v. Laskawi R, Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, München 2004, 20-24

Erbguth FJ: Das Krankheitsbild der zervikalen Dystonie („Torticollis spasmodicus“). Theorie und Forschung, Roederer Verlag, Regensburg 1996

Esper CD, Freeman A, Factor SA (2010): Lingual protrusion dystonia: frequency etiology and botulinum toxin therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 16(7): 438-441

Fahn S (1986): Generalized dystonia: concept and treatment. *Clin Neuropharmacol* 9(2):37-48

Fahn S, Bressmann SB, Marsden CD: Classifikation of Dystonia. In: *Dystonia 3: Advances in Neurology*; hrsg.v. Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, 1-10

Fischer A, Montal M (2007a): Crucial role of the disulfide bridge between botulinum neurotoxin light and heavy chains in protease translocation across membranes, *J Biol Chem* 282:29604-29611

Fischer A, Montal M (2007b): Single molecule detection of intermediates during botulinum neurotoxin translocation across membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10447-10452

Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD (1990): A genetic study of idiopathic torsion dystonia in the United Kingdom. *Brain* 113:379-395

Freund B, Schwartz M, Symington JM (1999): The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg* 57:916-920

Freund B, Schwartz M, Symington JM (2000): Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38:466-471

Greene P, Shale H, Fahn S (1988): Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord* 3:46-60

Greene P, Kang UJ, Fahn S (1995): Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 10:143-152

Hallett M (1995): Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol* 38:139-141

Hallett M (1998): Physiology of Dystonia. *Adv Neurol* 78:11-18

Hanagasi HA, Bilgic B, Gurvit H, Emre M (2004): Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clin. Neuropharmacol* 27:84-96

Heckmann M, Plewig G (2003): Botulinumtoxin: Vom potenzierten Gift zum facettenreichen Medikament. *Dtsch Arztebl* 100(18):A1204-A1206

Hennings JM, Krause E, Bötzel K, Wetter TC (2008): Successful treatment of tardive lingual dystonia with botulinum toxin: case report and review of literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(5): 1167-1171

Hermanowicz N, Truong DD (1991): Treatment of oromandibular dystonia with botulinum toxin. *Laryngoscope* 101:1216-1218

Ikoma K, Samii A, Merceri B, Wassermann EM, Hallett M (1996): Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 47(5): 548-552

Jankovic J (1981): Drug-induced and other orofacial-cervical dyskinesias. *Ann Intern Med* 94:788-793

Jankovic J (1998): Medical therapy and botulinum toxin in dystonia. *Adv Neurol* 78:169-183

Jankovic J (2004): Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(7): 951-957

Jankovic J, Brin MF (1991): Therapeutic use of botulinum toxin. *N Engl J Med* 324(17): 1186-1194

Jankovic J, Fahn S: Dystonic disorders. In: *Parkinson's disease and movement disorders*; hrsg.v. Jankovic J, Tolosa E, Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 513-551

Jankovic J, Hallett M: *Therapy with Botulinum Toxin*. Marcel Dekker, New York 1994

Jankovic J, Orman J (1987): Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 37:616-623

Jankovic J, Schwartz K (1995): Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 45:1743

Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT (1990): Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:633-639

Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K (1991): Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 7:1088-1091

Jost W: Bildatlas der Botulinumtoxin-Injektion: Dosierung, Lokalisation, Anwendung. KVM-Der Medizinverlag Dr. Kloster Verlags-GmbH, Marburg 2007

Kamata Y, Yoshimoto M, Kozaki S (1997): Interaction between botulinum neurotoxin type A and ganglioside: ganglioside inactivates the neurotoxin and quenches its tryptophan fluorescence. *Toxicon* 35:1337-1340

Kerner J (1817): Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde* 3:1-25

Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD (1998): The natural history of tardive dystonia- a long-term follow-up study of 107 cases. *Brain* 121:2053-2066

Klawans HL, Tanners CM (1988): Cholinergic pharmacology of blepharospasm with oromandibular dystonia (Meige's syndrome). *Adv Neurol* 49:443-450

Klein C, Ozelius LJ (2002): Dystonia: clinical features, genetics and treatment. *Curr Opin Neurol.* 15(4):491-497

Laskawi R, Rohrbach S (2001): Oromandibuläre Dystonien: Klinische Formen, Diagnostik und Therapiebeispiele mit Botulinum Toxin. *Laryngo-Rhino-Otologie* 80:708-713

Laskawi R, Rohrbach S, Roggenkämper P: Oromandibuläre Dystonien. In: *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*; hrsg.v. Laskawi R, Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, München 2004, 263-270

Lee KH (2007): Oromandibular Dystonia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 104:491-496

Lehmann KM, Hellwig E: Einführung in die zahnärztliche Propädeutik. Urban & Fischer Verlag, München/Jena 2002, 70-72

Lim EC, Seet RC (2008): Botulinum toxin: description of injektions techniques and examination of controversies surrounding toxin diffusion. *Acta Neurol Scand* 117(2):73:84

Lindau M, Stuenkel EL, Nordmann JJ (1992): Depolarization, intracellular calcium and exozytosis in single vertebrate nerve endings. *Biophys J* 61:19-30

Marsden CD (1976): Blepharospasm-Oromandibular Dystonia-Syndrome (Brueghel's syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:1201-1209

Marsden CD (1986): The focal dystonias. *Clin Neuropharmacol* 9(2):49-60

Marsden CD, Harrison MJG, Bunday S (1976): Natural History of Idiopathic Torsion Dystonia. *Adv Neurol* 14:177-187

Marsden CD, Obesco JA, Zarranz JJ, Lang AE (1985): The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 108:463-483

McMahon HT, Sudhof TC (1995): Synaptic core complex of synaptobrevin, syntaxin and SNAP 25 forms high affinity alpha-SNAP binding site. *J Biol Chem* 270:2213-2217

Midura TF, Arnon SS: Infant botulism: identification of *Clostridium botulinum* and its toxin in faeces. *Lancet* 1976 (2):934-936

Molloy FM, Shill HA, Kaelin-Lang A, Karp BI (2002): Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 58:805-807

Montal M (2009): Translocation of Botulinum neurotoxin light chain protease by the heavy chain protein-conducting channel. *Toxicon* 54(5):565-569

Moore P, Naumann M: General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In: Handbook of botulinum toxin treatment. Blackwell Science, Malden/Massachusetts 2003, 28-75

Narbona J, Obesco JA, Tunon T, Martinez-Lage JM, Marsden CD (1984): Hemi-dystonia secondary to localized basal ganglia tumor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:704-709

Naumann M: Botulinumtoxin, Wirkprinzip und klinische Anwendung. Uni-Med Verlag, Bremen 2003

Nemeth AH: Dystonia Overview. In: GeneReviews [Internet], Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, University of Washington, Seattle 2003 [updated 2006 Jan 23], www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155

Nüßgen Z: Historische Entwicklung: Vom Toxin zum therapeutischen Agens. In: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH und Co. KG, München 2004,15-19

Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ (1988): Epidemiology of focal and generalised dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 3:188-194

Oppenheim H (1911): Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurol Zbl* 30:1090-1107

Panicker JN, Muthane UB (2003): Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India* 51(4):455-460

Pettigrew LC, Jankovic J (1985): Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:650-657

Pfister R, Stöhr M (1997): Unilateraler Masseterkrampf -eine Unterform des mastikatorischen Hemispasmus? *Akt Neurol* 24:219-223

Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer M (1976): Syndrome of Clostridium botulinum in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med* 295:770-772

Poewe W, Wissel J: Experience with Botulinum Toxin in Cervical Dystonia. In: *Therapy with Botulinum Toxin*; hrsg. v. Jankovic J, Hallett M, Marcel Dekker Inc., New York 1994, 267-278

Pütz A: Empfehlungen zum Umgang mit der Substanz Botulinumtoxin. In: *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*; hrsg. v. Laskawi R, Roggenkämper P, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, München 2004, 46-54

Rapaport A, Sadeh M, Stein D, Levine J, Sirota P, Mosheva T, Stir S, Elitzur A, Reznik I, Geva D, Rabey JM (2000): Botulinum toxin treatment of oro-facial-lingual-masticatory tardive dyskinesia. *Mov Disord* 15:352-355

Risch N, de Leon D, Ozelius E, Kramer P, Almasy L, Singer B, Fahn S, Breakefield X, Bressmann S (1995): Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi-Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 9:152-159

Rondot P, Marchand MP, Dellatolas G (1991): Spasmodic torticollis-review of 220 patients. *Can J Neurol Sci* 18:143-151

Rossetto O, Montecucco C (2008): Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities. *Handb Exp Pharmacol* 184:129-170

Rothwell JC, Obeso JA, Day BL, Marsden CD (1983): Pathophysiology of dystonias. *Adv Neurol* 39:851-863

Sabesan T (2008): Meige syndrome: a rare form of cranial dystonias that was treated successfully with botulinum toxin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46(7):588-590

Sankhla C, Lai EC, Jankovic J (1998) Peripherally induced oromandibular dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:722-728

Schiavo G, Rossetto O, Benfenati F, Poulain B, Montecucco C (1994): Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus. *Ann N Y Acad Sci* 710:65-75

Schiebler TH: Anatomie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2005, 394-406

Schrag A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD (1999): Atypical and typical cranial dystonia following dental procedures. *Mov Disord* 14:492-506

Schwalbe W (1908): Eine eigentümliche Krampfform mit hysterischen Symptomen. Inauguraldissertation Universitätsdruckerei Gustav Schade, Berlin

Simpson LL (2004): Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:167-193

Soland VL, Bhatia KP, Marsden CD (1995): Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:204-205

Stacy M (2000): Idiopathic cervical dystonia: an overview. *Neurology* 12(5):2-8

Stecher B, Weller U, Habermann E, Gratzl M, Ahnert Hilger G (1989): The light chain but not the heavy chain of botulinum A toxin inhibits exocytosis from permeabilized adrenal chromaffin cells. *FEBS Lett* 255:391-394

Steinbruch JG (1817): Vergiftung durch verdorbene Würste. *Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde* 3:26-35

Tan EK, Jankovic J (1999): Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 53:2102-2107

Tan EK, Jankovic J (2000): Tardive and idiopathic oromandibular dystonia: a clinical comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:186-190

Tarsy D, Kaufman D, Sethi KD, Rivner MH, Molho E, Factor S (1997): An open-label study of botulinum toxin A for treatment of tardive dystonia. *Clin Neuropharmacol* 20:90-93

Tugnoli V, Eleopra R, Montecucco C, De Grandis D (1997): The therapeutic use of botulinum toxin. *Expert Opin Investig Drugs* 6:1383-1394

Van den Bergh P, Francart J, Mourin S, Kollmann P, Laterre EC (1995): Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin. *Muscle Nerve* 18:720-729

Van Harten PN, Hovestadt A (2006): Botulinum toxin as a treatment for tardive dyskinesia. *Mov Disord* 21:1276-1277

Van Zandijcke M (1995): Cervical Dystonia (spasmodic torticollis). Some aspects of the natural history. *Acta Neurol Belg* 95(4):210-215

Von Lindern JJ, Niedernhagen B, Appel T, Berge S, Reich RH (2003): Type A botulinumtoxin in the treatment of chronic facial pain associated with masticatory hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg* 61:774-778

Yamasaki S, Baumeister A, Binz T, Blasi J, Link E, Cornille F, Roques B, Fyske EM, Südhof TC, Jahn R et al. (1994): Cleavage of members of the Synaptobrevin/VAMP family by types D and F botulinum neurotoxins and tetanus toxins. *J Biol Chem* 269:12764-12772

Yanagisawa N, Goto A (1971): Dystonia musculorum deformans: analysis with electromyography. *J Neurol Sci* 13:39-65

Yoshida K (2003): Muscle afferent block in the treatment of oromandibular dystonia. Differences in effect between masticatory and lingual muscles. *Nervenarzt* 74:516-522

Yoshida K, Kaji R, Kubori T, Kohara N, Iizuka T, Kimura J (1998) Muscle afferent block for the treatment of oromandibular dystonia. *Movement Disorder* 13:699-705

Wan XH, Young KD, Jankovic J (2005): Clinical application of botulinum toxin type B in movement disorders and autonomic symptoms. *Chin Med Sci J* 20:44-47

Weiner WJ, Nausieda PA, Glantz RH (1981): Meige syndrome (blepharospasm-oromandibular dystonia) after long-term neuroleptic therapy. *Neurology* 31:1555-1556

Whitlock RH, Buckley C (1997): Botulism. *Vet Clin North Am Equine Pract* 13:107-128

Wohlfarth K, Göschel H, Frevert J, Dengler R, Bigalke H (1997): Botulinum A toxin: units versus units. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 355(3): 335-340

Wohlfarth K, Kampe K, Bigalke H (2004): Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. *Mov Disord* 19(8):65-67

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilungskriterien der Dystonien	4#
Tabelle 2: Verteilung der Dystonien in den Körperregionen.....	5#
Tabelle 3: Übersicht über jene Muskeln, die für abnorme Kiefer- und Zungenbewegungen im Krankheitsbild der OMD und des Meige-Syndroms verantwortlich sind.....	13#
Tabelle 4: Zusammenstellung der Patientenstudien zur Behandlung von oromandibulären Dystonien mit BT	18#
Tabelle 5: Die Breite des therapeutischen Fensters in einigen Zielmuskeln.....	22#
Tabelle 6: Häufigkeit (%) von ausgewählten Symptomen des menschlichen Botulismus in Abhängigkeit vom Toxintyp	31#
Tabelle 7: Zielproteine der verschiedenen Neurotoxinproteasen von Clostridium botulinum	37#
Tabelle 8: Pharmakologische Wirkungsdauer der verschiedenen Proteasen von Clostridium botulinum in vitro.....	38#
Tabelle 9: Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	48#
Tabelle 10: Übersicht über die Geschlechterverteilung.....	49#
Tabelle 11: Übersicht über das Durchschnittsalter nach Geschlecht.....	50#
Tabelle 12: Übersicht über die Verteilung des Manifestationsalters	50#
Tabelle 13: Überblick über die Verteilung der beider Diagnosen	51#
Tabelle 14: Überblick über die ätiologische Einteilung.....	52#
Tabelle 15: Übersicht über die Verteilung nach topischer Klassifikation	53#
Tabelle 16: Übersicht über die Verteilung der zusätzlichen dystonen Aktivität in benachbarten Körperregionen.....	55#
Tabelle 17: Übersicht über die Altersverteilung aufgeteilt nach Diagnose	57#
Tabelle 18: Übersicht über die Verteilung des Manifestationsalters aufgeteilt nach Diagnose	58#
Tabelle 19: Übersicht über die Altersverteilung in Abhängigkeit von der topischen Klassifikation	60#
Tabelle 20: Übersicht über das durchschnittliche Manifestationsalter in Abhängigkeit der topischen Klassifikation	61#
Tabelle 21: Übersicht über die Anzahl (N) der Patienten, die eine dystone Aktivität in den einzelnen Muskeln aufweisen	63#
Tabelle 22: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit Meige-Syndrom, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen	65#
Tabelle 23: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit OMD, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen.....	67#
Tabelle 24: Übersicht über die Injektionsdosis für die einzelnen Muskeln	70#
Tabelle 25: Übersicht über die durchschnittliche Anzahl an Injektionspunkten der einzelnen Muskeln.....	72#
Tabelle 26: Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen	75#
Tabelle 27: Übersicht über die Art der aufgetretenen Nebenwirkungen	76#
Tabelle 28: Übersicht über die Behandlungsintervalle	78#

7.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Klinische Bilder der oromandibulären Dystonie (oben links: Patientin mit Bild einer OMD vom „Kieferseitdeviationstyp“, oben rechts: „gestes antagonistoques“, unten links: Patientin mit einer OMD vom „Kieferöffnungstyp“, unten rechts: Patient mit OMD und vorhandener Zungenprotrusion	14#
Abbildung 2: Klinische Bilder eines Meige-Syndroms (links: Patientin mit Kombination eines Blepharospasmus und einer oromandibulären Dystonie vom „Kieferschließungstyp“, rechts: Patientin mit dem Bild eines Blepharospasmus und einer oromandibulären Dystonie vom „Kieferöffnungstyp“)	21#
Abbildung 3: Clostridium botulinum Stamm. Sporenform (grün, Pfeile), Vegetativform (rot)	29#
Abbildung 4: Transport des Botulinum-Neurotoxins in das Zytosol der cholinergen Nervenendigung. Bindung an die cholinerge Synapse mittels H-Kette und anschließende Einschleusung der L-Kette in das Zytosol. Anschließend erfolgt eine Blockade der Transportmoleküle der Acetylcholinvesikel	34#
Abbildung 5: Darstellung der verschiedenen intrazellulären Proteine, die den Transport der Acetylcholinvesikel mit der synaptischen Membran steuern. Die L-Ketten der verschiedenen BNTs unterscheiden sich dabei in ihren proteolytischen Zielen.....	36#
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Geschlechterverhältnisses	49#
Abbildung 7: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Alters nach Geschlecht.....	50#
Abbildung 8: Box-Plot-Darstellung der Verteilung des Manifestationsalters nach Geschlecht	51#
Abbildung 9: Graphische Darstellung über die Verteilung beider Diagnosen.....	52#
Abbildung 10: Graphische Darstellung der ätiologischen Einteilung.....	53#
Abbildung 11: Graphische Darstellung der Verteilung nach topischer Klassifikation.....	54#
Abbildung 12: Graphische Darstellung über die Häufigkeit (N) einer Dystonie-assoziierten Aktivität in benachbarten Körperregionen.....	55#
Abbildung 13: Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektivs aufgeteilt nach beiden Diagnosen.....	57#
Abbildung 14: Box-Plot-Darstellung der Verteilung des Manifestationsalters aufgeteilt nach Diagnose.....	58#
Abbildung 15: Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung in Abhängigkeit von der topischen Klassifikation	60#
Abbildung 16: Box-Plot-Darstellung des durchschnittlichen Manifestationsalters in Abhängigkeit der topischen Klassifikation	61#
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Anzahl (N) der Patienten, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen	64#
Abbildung 18: Graphische Darstellung der Anzahl an Patienten mit Meige-Syndrom, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen.....	66#
Abbildung 19: Graphische Darstellung der Anzahl an Patienten mit OMD, die eine dystone Aktivität der einzelnen Muskeln aufweisen	67#
Abbildung 20: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Injektionsdosis (IE) pro Muskel	71#
Abbildung 21: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Anzahl an Injektionspunkten für die einzelnen Muskeln	73#
Abbildung 22: Graphische Darstellung des initialen und terminalen Wirkungsgrads pro Patient (0=keine Wirkung, 6=keine Beschwerden/sehr gute Wirkung).....	75#
Abbildung 23: Graphische Darstellung der Häufigkeit und Art der aufgetretenen Nebenwirkungen	77#

7.3 Behandlungsbogen

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN : UMG
 GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten
 Direktor: Prof. Dr. Ch. Matthias

Botulinum-Toxin-Behandlungsbogen

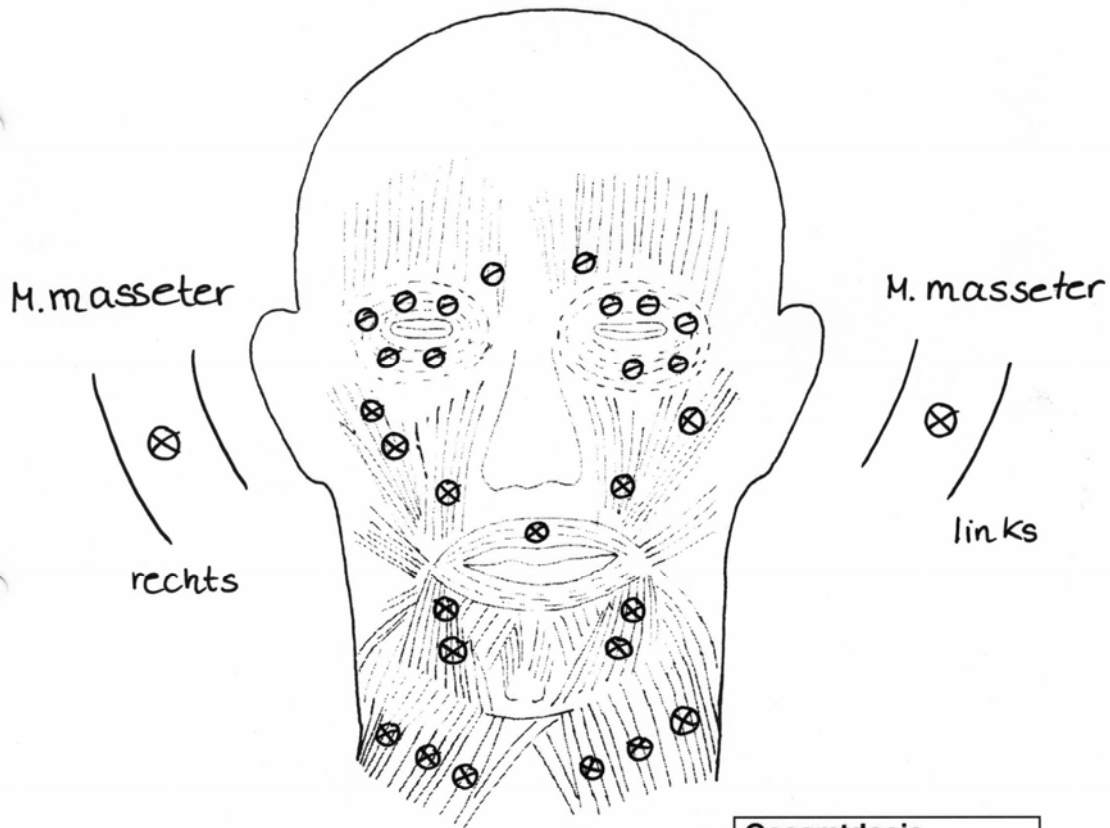
(Patientenaufkleber)

Diagnose:

Beispiel Exemplar

Datum:

Laufende Nummer der heutigen Injektion:



- 0,05 ml = 1,25 IE
- ⊗ 0,10 ml = 2,5 IE
- ⊙ 0,15 ml = 3,75 IE
- ⊕ 0,20 ml = 5,0 IE

Gesamtdosis	
rechts:	35 IE
links:	35 IE

Total: 70 IE

Präparat	
Botox ^R	⊗
Xeomin ^R	○
Dysport ^R	○



Mundboden

Prof. Dr. R. Laskawi

7.4 Kontrollbogen



Universitäts-HNO-Klinik Göttingen Botulinum-Toxin-Sprechstunde Kontrollbogen

Aufkleber

Diagnose:

Datum:2010
Dauer der Wirkung: Wochen
Effekt-Score: keine Wirkung- 0 1 2 3 4 5 6 -keine Beschwerden
Nebenwirkungen:
Gewünschte Änderungen: Unterschrift:

Datum:2010
Dauer der Wirkung: Wochen
Effekt-Score: keine Wirkung- 0 1 2 3 4 5 6 -keine Beschwerden
Nebenwirkungen:
Gewünschte Änderungen: Unterschrift:

Datum:2010
Dauer der Wirkung: Wochen
Effekt-Score: keine Wirkung- 0 1 2 3 4 5 6 -keine Beschwerden
Nebenwirkungen:
Gewünschte Änderungen: Unterschrift:

Datum:2010
Dauer der Wirkung: Wochen
Effekt-Score: keine Wirkung- 0 1 2 3 4 5 6 -keine Beschwerden
Nebenwirkungen:
Gewünschte Änderungen: Unterschrift: