

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

**Zur Therapie der Hypersalivation mit
Botulinumtoxin Typ A
Eine retrospektive Analyse**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von
Ulrike Gottstein
aus
Halle (Saale)**

Göttingen 2004

Dekan: Prof. Dr. med. M. Droese

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

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. R. Nau

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Januar 2006

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
I. Einleitung.....	1
I.1. Die Speicheldrüsen	1
I.1.1. Anatomie der Speicheldrüsen	1
I.1.2. Physiologie der Speicheldrüsen	2
I.2. Hypersalivation und deren Therapie	6
I.2.1. Sekretionsstörungen	6
I.2.2. Hypersalivation	7
I.2.3. Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit Hypersalivation	8
I.2.4. Therapie mit Botulinumtoxin	11

I.3.	Botulinumtoxin	12
	I.3.1 Clostridium botulinum	12
	I.3.2 Symptomatik des Botulismus	13
	I.3.3 Wirkmechanismus des Botulinumtoxins	14
	I.3.4 Regeneration der Nervenzellen	15
	I.3.5 Therapeutische Breite	16
	I.3.6 Indikationen	17
	I.3.7 Unerwünschte Wirkungen und Immunität	18
I.4.	Fragestellung	19
II.	Methoden.....	21
II.1.	Patienten	21
II.2.	Speichelgewinnung	24
II.3.	Speichelanalytik	24
	II.3.1 Gesamtspeichelprotein	24
	II.3.2 α -Amylase	25
	II.3.3 Saure Phosphatase	26
	II.3.4 Kallikrein	26
	II.3.5 Immunglobulin A	27
	II.3.6 Thiocyanat	27
II.4.	Ultraschallgestützte Injektion von Botulinumtoxin	28
II.5.	Datenerhebung	29

III.	Ergebnisse.....	30
III.1	Änderung der Speichelsekretion	30
III.2	Speichelvolumen	35
III.3	Gesamtproteinsekretion im Speichel	36
III.4	Sekretion von α-Amylase	37
III.5	Sekretion von saurer Phosphatase	38
III.6	Sekretion von Kallikrein	39
III.7	Sekretion von Immunglobulin Typ A	40
III.8	Sekretion von Thiocyanat	41
IV.	Diskussion.....	43
IV.1	Wirkung von Botox[®] auf die Speichelsekretion	43
IV.2	Komplikationen bei der intraglandulären Injektion von Botox[®]	48
IV.3	Speichelreduktion durch konservative und operative Therapie	49
IV.4	Vergleich der Therapieverfahren	53
	IV.4.1 Wirkungsdauer und Erfolg	53
	IV.4.2 Invasivität und Komplikationen	53
	IV.4.3 Patientenspektrum	54
IV.5	Schlussfolgerung	55
V.	Zusammenfassung.....	56

VI.	Anhang.....	58
VI.1	Einverständniserklärung	59
VI.2	Übersicht der an der Studie teilnehmenden Patienten	61
VI.3	Vergleich verfügbarer Therapiemethoden	64
VII.	Literaturverzeichnis.....	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Anatomie der großen Kopfspeicheldrüsen	1
Abb. 2: Innervation der Glandula parotidea	4
Abb. 3: Innervation der Glandula submandibularis	5
Abb. 4: Botox [®] (Botulinumtoxin Typ A) und Injektionsnadel	13
Abb. 5: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin	14
Abb. 6: Regeneration cholinergischer Synapsen	16
Abb. 7: Alter der an der Studie teilnehmenden Patienten	21
Abb. 8: Diagnose der Patienten mit Hypersalivation	22
Abb. 9: Patient mit Hypersalivation	23
Abb. 10: Ultraschallgestützte Injektion von Botox [®]	28
Abb. 11: Benefit in % zum Zeitpunkt 1	31
Abb. 12: Benefit in % zum Zeitpunkt 2	32
Abb. 13: Subjektive Beurteilung nach Botox [®] -Injektion	33
Abb. 14: Speichelvolumen [ml/5min]	35

Abb. 15: Output des Gesamtproteins [mg/min] im Speichel	36
Abb. 16: Output der α -Amylase [U/min]	38
Abb. 17: Output der sauren Phosphatase [mU/min]	39
Abb. 18: Output des Kallikreins [mU/min]	40
Abb. 19: Output des Immunglobulins A [IU/min]	41
Abb. 20: Output des Thiocyanats [μ mol/min]	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Anteile der Speicheldrüsen an der täglichen Speichelsekretion	3
Tab. 2: Operative Behandlung der Sialorrhoe	10
Tab. 3: Gifte im Vergleich	17
Tab. 4: Wirkdauer der intraglandulären Botox [®] -Injektion	34
Tab. 5: Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Botox [®] -Injektionen	34
Tab. 6: Übersicht der an der Studie teilnehmenden Patienten	61
Tab.7: Vergleich verfügbarer Therapiemethoden	64

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACh	Acetylcholin
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
Ca	Karzinom
Ch-R	Chordaresektion
CP	neurologische Behinderung (cerebral palsy)
EMG	Elektromyogramm
Gl., Gll.	Glandula, Glandulae
K	Kalium
k. M.	keine Messung möglich
kDa	Kilo-Dalton
KG	Körpergewicht
lat.	Lateinisch
LD ₅₀	letale Dosis 50 %
M.	Musculus
N., Nn.	Nervus, Nervi
n	Anzahl
Na	Natrium
PD	Morbus Parkinson
SNAP-25	synaptosomal associated protein of 25 kDa
TN	Tympanikusneurektomie
U	Einheit (Unit)
V.	Vena
Ø	Durchschnitt

I Einleitung

I.1 Die Speicheldrüsen

I.1.1 Anatomie der Speicheldrüsen

In der menschlichen Mundhöhle befinden sich zahlreiche Speicheldrüsen, die in große und kleine Speicheldrüsen unterschieden werden. Zu den kleinen Mundspeicheldrüsen, den Glandulae salivariae minores, zählen die in der Schleimhaut liegenden Glandulae labiales, Glandulae buccales, Glandulae palatinae und Glandulae linguales. Die Glandulae salivariae majores, die großen Speicheldrüsen Glandula parotidea, Glandula submandibularis und Glandula sublingualis, sind paarig angelegte Organe, die von einer Bindegewebskapsel umgeben sind und durch bindegewebige Septen untergliedert werden (SCHIEBLER 1991).

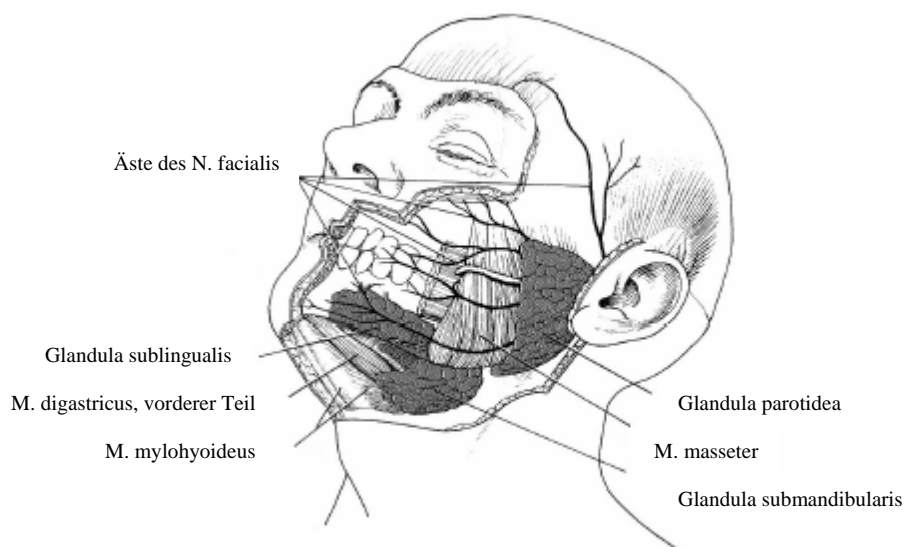


Abb. 1: Anatomie der großen Kopfspeicheldrüsen (aus BOENNINGHAUS 1996, S. 380)

Die Glandula parotidea (Ohrspeicheldrüse) liegt dem Musculus masseter auf und reicht vom Unterkieferrand (kaudal) bis fast an den Arcus zygomaticus (kranial). Die dorsale Begrenzung bildet der Meatus acusticus externus (SCHIEBLER 1991).

Wie Abb. 1 zu entnehmen ist, wird das Drüsengewebe der Glandula parotidea von Nerven (N. facialis und N. auriculotemporalis) und Gefäßen (V. retromandibularis und A. carotis externa) durchzogen. Der Ausführungsgang der Ohrspeicheldrüse, der Ductus parotideus (Stenon-Gang), mündet in der Wangenschleimhaut auf der Papilla parotidea gegenüber dem zweiten oberen Molaren in das Vestibulum oris.

Die Glandula submandibularis (Unterkieferdrüse) und die Glandula sublingualis (Unterzungendrüse) besitzen einen gemeinsamen Ausführungsgang, der in der Caruncula sublingualis in die Mundhöhle mündet und unmittelbar neben dem Frenulum linguae (Zungenbändchen) sichtbar ist.

Die Unterkieferdrüse breitet sich auf dem M. mylohyoideus aus und liegt zwischen den zwei Bäuchen des M. digastricus im Trigonum submandibulare. Auch die Unterzungendrüse befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum M. mylohyoideus. Von lockerem Bindegewebe umgeben liegt sie in der Regio sublingualis, einer Vertiefung des Unterkiefers (MOLL und MOLL 1997).

I.1.2 Physiologie der Speicheldrüsen

Der von den Glandulae salivariae sezernierte Speichel wird vom menschlichen und vom tierischen Organismus für eine Vielzahl von Aufgaben benötigt. Die wesentlichen Sekretionsprodukte sind Elektrolyte (z. B. Natrium- und Kaliumionen), Proteine (α -Amylase, verschiedene Glykoproteine u. a.) und Wasser.

Große und kleine Kopfspeicheldrüsen produzieren insgesamt täglich ca. 700 - 800 ml Speichel (JUNQUEIRA und CARNEIRO 1996), wobei der prozentuale Anteil der drei großen Kopfspeicheldrüsen an der Gesamtspeichelproduktion erheblich variiert, was in Tabelle 1 deutlich wird.

Tab.1: Anteile der Speicheldrüsen an der täglichen Speichelsekretion
(aus SEIFERT et al. 1984, S. 33)

Speicheldrüse	% des Gesamtvolumens
Glandula parotis	25
Glandula submandibularis	71
Glandula sublingualis	3 - 4
Kleine Speicheldrüsen	Spuren

Um die Mundhöhle fortwährend feucht zu halten, besteht bei den kleinen Speicheldrüsen, der Gl. submandibularis und der Gl. sublingualis eine ständige Ruhesekretion. Der gebildete Speichel beinhaltet viele Schleimstoffe (Proteine) und besitzt eine viskose Konsistenz. Nach Stimulation der Speicheldrüsen, zum Beispiel durch Nahrungsaufnahme, verändert sich die Zusammensetzung: Der Speichel wird flüssiger, der Anteil der Schleimstoffe verringert sich, Verdauungsenzyme werden im Speichel angereichert. Dieser sogenannte Reizspeichel wird größtenteils von der Gl. parotidea produziert und nach Stimulation in die Mundhöhle abgegeben (SEIFERT et al. 1984). Bestandteile aufgenommener Nahrung werden im Speichel emulgiert und gelöst. Dies ist Voraussetzung für Geschmacksempfindungen und die anschließende enzymatische Verdauung. Des Weiteren wird die Gleitfähigkeit der Nahrungsbestandteile erhöht und folglich die Reibung während des Schluckaktes vermindert (SEIFERT et al. 1984). Die Verdauung wird mit Hilfe im Speichel vorhandener Enzyme wie der α -Amylase (Aufspaltung von Stärkemolekülen) bereits in der Mundhöhle eingeleitet. Bei Mundtrockenheit (Xerostomie) ist die Nahrungsaufnahme gestört und auch die Zungenbewegung eingeschränkt, was zu einer Störung der Sprachbildung führen kann.

Eine Vielzahl der im Speichel vorhandenen Substanzen dient der Infektabwehr. Über Nahrung und Luft oder durch direkten Kontakt mit kontaminierten Gegenständen können Keime in die Mundhöhle gelangen, die somit eine primäre Eintrittspforte darstellt. Besonders hervorzuheben ist der Gehalt an Immunglobulin Typ A (IgA), welches im interstitiellen Bindegewebe von Plasmazellen gebildet wird. IgA trägt maßgeblich zur lokalen Immunität (Schleimhautimmunität), zum Beispiel bei Infektion mit Rhinoviren oder Grippeviren, bei. Neben IgA wirken auch α -Amylase, Lysozym und Peroxidase antibakteriell (SEIFERT et al. 1984). Weiterhin wurden im Speichel Blutgerinnungsfaktoren nachgewiesen.

Um Mundschleimhaut und Zähne in gesundem Zustand zu erhalten, wird ein Austrocknen der Mundhöhle durch die Produktion von Ruhespeichel verhindert und gleichzeitig eine natürliche Reinigung ermöglicht. Eine verminderte Speichelsekretion führt zur Atrophie der Schleimhäute und begünstigt deren Infektionen, da speichelspezifische Abwehrmechanismen nicht mehr verfügbar sind.

Die Speicheldrüsen des Menschen werden sowohl von sympathischen, als auch von parasympathischen Nervenfasern innerviert. Beide Arten von Nervenfasern nehmen auf die Speichelproduktion und die Speichelsekretion in unterschiedlichem Maße Einfluss.

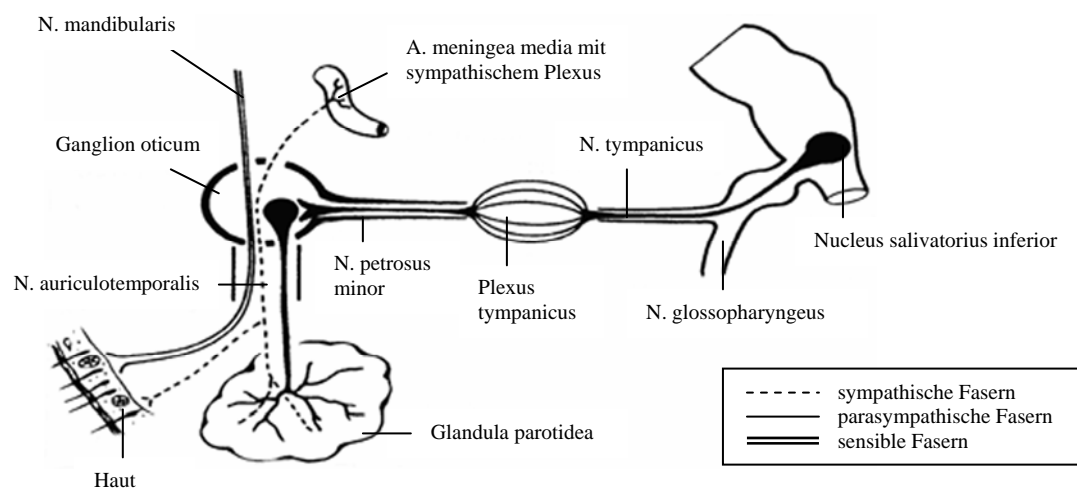


Abb. 2: Innervation der Glandula parotidea (aus SEIFERT et al. 1984, S. 29)

Die parasympathische Innervation der Gl. parotidea (siehe Abb. 2) erfolgt über den N. glossopharyngeus (IX. Hirnnerv), welcher im Nucleus salivatorius inferior seinen Ursprung hat. Parasympathische Fasern des N. glossopharyngeus verlaufen als N. tympanicus zum Plexus tympanicus, von wo aus sie im N. petrosus minor zum Ganglion oticum ziehen. In diesem Ganglion werden die Nervenfasern von prä- auf postsynaptisch umgeschaltet und gelangen mit dem N. auriculotemporalis in die Gl. parotidea.

Ausgehend vom Nucleus salivatorius superior werden die Gl. submandibularis und die Gl. sublingualis über den N. intermedius (parasympathischer Faseranteil des N. facialis, VII. Hirnnerv) und die weiterführende Chorda tympani innerviert. Die Umschaltung von prä- auf postganglionäre Nervenfasern erfolgt im Ganglion submandibulare (vergleiche Abb. 3).

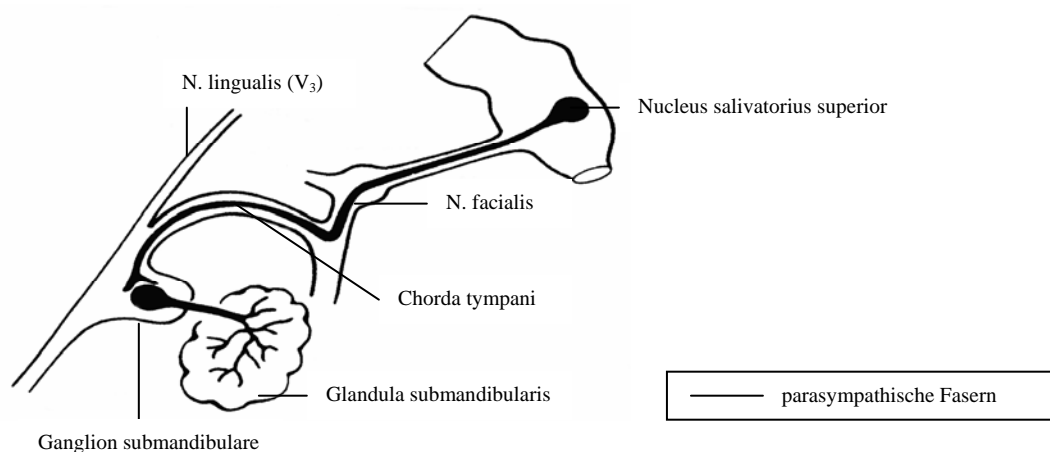


Abb. 3: Innervation der Glandula submandibularis (aus SEIFERT et al. 1984, S. 29)

Aus dem Ganglion cervicale superius zweigen die postganglionären Fasern zur sympathischen Innervation der großen Kopfspeicheldrüsen ab. Sie erreichen die Gl. parotidea aus den Plexus der A. carotis externa und der A. maxillaris, die Gl. submandibularis und die Gl. sublingualis aus dem Plexus der A. facialis bzw. der A. lingualis.

Um den benötigten Speichel zu sezernieren ist ein Zusammenwirken der sympathischen und parasympathischen Innervation der jeweiligen Speicheldrüsen Voraussetzung. SCHNEYER et al. (1972) erkannten den bedeutenden Einfluss parasympathi-

scher Innervation auf die Flussrate und nach sympathischer Stimulierung einen positiven Effekt auf die Sekretion von Elektrolyten und Proteinen.

Das Gewebe der Speicheldrüsen weist mehrere Rezeptoren für vegetative Neurotransmitter auf: α -Rezeptoren und β_1 -Rezeptoren für die sympathische Innervation und muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (m-ACh) für die parasympathische Innervation. Neben Adrenalin und Acetylcholin kann die Speichelsekretion durch Hormone, hormonähnliche und pharmakologische Substanzen beeinflusst werden. Die Stimulation von α -Rezeptoren durch Adrenalin führt zu einer Erhöhung der Elektrolytsekretion. Die Aktivierung von β_1 -Rezeptoren bewirkt eine Zunahme der Proteinsekretion. Die parasympathische Innervation der m-ACh-Rezeptoren löst sowohl eine Steigerung der Flussrate als auch der Elektrolytsekretion aus (SEIFERT et al. 1984).

Rein cholinerge oder α -adrenerge Stimulation kann in begrenztem Maße die α -Amylase-Sekretion anheben. Erfolgt eine Stimulation aller drei Rezeptoren (α -, β_1 - und m-ACh-Rezeptoren), resultiert eine additiv erhöhte Freisetzung von α -Amylase. Die Innervation der Speicheldrüsen wird demnach durch zwei eigenständige Wege ermöglicht, die stark voneinander abhängig sind und sich gegenseitig beeinflussen (QUISSELL 1993).

I.2 Hypersalivation und deren Therapie

I.2.1 Sekretionsstörungen

Jede Erkrankung der Speicheldrüsen hat Einfluss auf die Drüsenfunktion und kann die Speichelproduktion oder -sekretion betreffen. Eine Einschränkung der Funktion kann eine verminderte oder eine erhöhte Speichelproduktion zur Folge haben. Ebenso kann eine Veränderung der Zusammensetzung des Speichels resultieren oder der

Sekretionsablauf gestört sein und beispielsweise die Bildung von Speichelsteinen begünstigen.

Eine Verminderung der Speichelproduktion (Hyposialie, Hyposalivation) ist u. a. bei chronischer Sialadenitis, Strahlensialadenitis, Sjögren-Syndrom und HIV-Infektion zu beobachten oder nach Einnahme von Psychopharmaka, Sympathomimetika und Atropin als Nebenwirkung bekannt (BOENNINGHAUS 1996). Durch die unzureichende Speichelmenge kann eine Mundtrockenheit (Xerostomie) hervorgerufen werden, welche negative Wirkungen auf die Gesundheit und das Befinden des betreffenden Patienten verursachen kann.

Ist die Speichelsekretion (Salivation) erhöht, wird dies als Hypersalivation, Hypersialie oder Ptyalismus bezeichnet.

Mangelnde Koordination der oro-fazialen und palato-lingualen Muskulatur kann zur exzessiven Ansammlung von Speichel in der Mundhöhle führen. Der unwillkürliche Verlust des Speichels aus dem Mund wird als „drooling“ oder „sabbern“ bezeichnet. Nur in seltenen Fällen wurde eine gleichzeitig bestehende Hypersalivation diagnostiziert. Oft ist eine mentale Retardierung als Ursache des inadäquaten Schluckaktes zu sehen (HUSSEIN et al. 1998).

I.2.2 Hypersalivation

Physiologisch kann bei Kindern unter 4 Jahren insbesondere zur Zeit des Zahndurchbruchs ein Ausfließen des Speichels aus dem Mund beobachtet werden. Ist dieses Alter überschritten, ist das Sabbern als pathologisch anzusehen (JONGERIUS et al. 2001).

Ein vermehrter Speichelfluss ist eine Begleiterscheinung vieler Erkrankungen. Bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern ist eine Hypersalivation symptomatisch. Patienten, die an Amyotropher Lateralsklerose (ALS; 50 % der Patienten leiden an Ptyalismus), Morbus Parkinson (PD; bis zu 78 % der Patienten leiden an Ptyalismus) oder Myasthenia gravis erkrankt sind, leiden häufig unter ständigem Speichelfluss der sich z. T. in Form von Drooling darstellt (PAL et al. 2000, BUSHARA 1997, SEIFERT et al. 1984). Die Ursache der Hypersalivation im Rahmen

von ALS und PD liegt zum großen Teil in einem gestörten Schluckreflex (BEUCHE et al. 2000, PAL et al. 2000).

Bei mehr als einem Drittel der meist jugendlichen zerebralparetischen Patienten kann man stark vermehrtes Sabbern feststellen (JONGERIUS et al. 2001). Eine Dysphagie ist auch hier maßgeblich für das Drooling verantwortlich.

Im Bereich der HNO-Heilkunde gibt es eine Anzahl von Erkrankungen, die ebenfalls eine Hypersalivation aufweisen können. Eine vermehrte Speichelsekretion findet sich bei der idiopathischen Hypersalivation, deren Ursache bislang nicht geklärt werden konnte. Davon unterschieden wird die relative Hypersalivation, die z. B. durch passagere Dysphagie nach Tumor-Operation oder im Rahmen von Entzündungen (Sialadenitis) auftreten kann. Schluckstörungen können auch durch einen Apoplex im Bereich der Medulla oblongata und des Pons hervorgerufen sein.

Sabbern verursacht bei vielen Patienten vermehrt Probleme. Durch den ständigen Speichelfluss sind sie beim Essen und Sprechen stark eingeschränkt. Von der sozialen Umgebung werden sie gemieden, da ihr Zustand als unansehnlich, unhygienisch und übel riechend beschrieben wird. Das häufige Wechseln der feuchten Kleidung nimmt viel Zeit in Anspruch und stellt ein weiteres pflegerisches Problem der zu betreuenden Personen dar. Die Erziehung und Rehabilitation dieser Patienten, z. B. in Form einer Sprachtherapie, ist nur begrenzt möglich (ARNOLD und GROSS 1977).

Die gesteigerte Speichelsekretion begünstigt zudem die Entstehung von Aspirationspneumonien, Hautirritationen, Dermatitisen und verursacht dentale Probleme (LEWIS et al. 1994).

I.2.3 Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit Hypersalivation

Bisher wurden bereits verschiedene konservative und operative Maßnahmen zur Verminderung der Speichelproduktion angewendet.

Neben Physiotherapie konnte eine Verhaltenstherapie zur Verbesserung des Schluckvermögens beitragen (THOMAS-STONELL und GREENBERG 1988, CRYSDALE 1980). Diese Behandlungsmöglichkeiten sind für schwerst retardierte Kinder jedoch ungeeignet (ARNOLD und GROSS 1977).

Eine seit vielen Jahren genutzte Therapie zur Senkung des Speichelflusses erfolgt mit dem Anticholinergikum Atropin. Dieses und andere Parasympatholytika (z. B. Scopolamin) hemmen durch Konkurrenz am muskarinergen Rezeptor des Erfolgsorgans die Wirkung des am cholinergen Nervenende freigesetzten Transmitters Acetylcholin. Neben der gewünschten Hemmung der Speichelsekretion können unbeabsichtigte Effekte wie verminderte Akkommodationsfähigkeit, reduzierte Bildung von Tränenflüssigkeit, Harnverhalt (EKEDAHL 1974), Tachykardie, aber auch zentralnervöse Störungen auftreten, welche sich vor allem bei älteren Patienten in Form von Verwirrheitszuständen äußern können (LÜLLMANN und MOHR 1999).

Um auftretende Nebenwirkungen zu verringern, wurden Untersuchungen mit sublingual verabreichten 1-prozentigen Atropin-Augentropfen (FISCHER und EICHHORN 2001) und transdermal appliziertem Scopolamin (LEWIS et al. 1994) vorgenommen. In beiden Fällen zeigte die Mehrzahl der Patienten eine Reduktion der Salivation.

Bei psychisch auffälligen Patienten mit dem klinischen Bild einer Hypersalivation konnten Antidepressiva mit Erfolg eingesetzt werden. Die eigentlich unerwünschte Wirkung der trizyklischen Antidepressiva, z. B. der Wirkstoffe Trimipramin (Stangyl[®]) oder Doxepin (Aponal[®]) besteht in einer Störung der Funktion des vegetativen Nervensystems und konnte zur Reduzierung der Speichelproduktion genutzt werden (LÜLLMANN und MOHR 1999, SEIFERT et al. 1984).

In der Vergangenheit wurden bei vielen Patienten mit Hypersalivation verschiedene operative Behandlungsmöglichkeiten mit unterschiedlichem Erfolg durchgeführt.

Eine Verlegung der Ausführungsgänge der Gll. submandibulares mit z. T. gleichzeitiger Ligatur der Ausführungsgänge der Gll. sublinguales wurde in mehreren Studien vorgenommen. Dabei wurde der Speichel direkt in den hinteren Teil der Mundhöhle geleitet, um den Vorgang des Speichelschluckens zu erleichtern. Die Mehrzahl der Patienten musste sich vor der Relokation der Ausführungsgänge einer Tonsillektomie unterziehen (MANKARIOUS et al. 1999, CRYSDALE and WHITE 1989, EKEDAHL 1974). WILKIE und BRODY (1977) beschreiben eine bilaterale Exzision der Gll. submandibulares verbunden mit einer ebenfalls beidseitigen Verlagerung der Ductus parotidei in die jeweilige Fossa tonsillaris; neben Parotitiden und Speichelfisteln traten Zystenbildung und Stenosen der Ductus parotidei als Komplikationen auf.

Tab. 2: Operative Behandlung der Sialorrhoe (nach SEIFERT et al. 1984, S. 80)
 TN = Tympanikusneurektomie, Ch-R = Chordaresektion

Patientenzahl	Operationsmethode	Erfolge	Nachbeobachtungszeitraum	Autor
123	beidseitige Submandibularisextirpation; beidseitiges "rerouting" der Parotisau- führungsgänge	106	1 1/2 - 13 Jahre	Wilkie u. Brody 1977
30	bilaterale TN und Ch-R beidseitig	30	2 Monate	Arnold u. Gross 1977
31	bilaterale TN und Ch-R beidseitig	19	24 - 45 Monate	Mullins u. Mitarb. 1979
12	unilaterale Submandibularisextirpation und kontralaterale Ch-R	8	2 Jahre	Diamant u. Kumlien 1974
20	bilaterale TN, z. T. beidseitige Ch-R	15	kurzfristig	Michel u. Mitarb. 1977

Eine weitere Möglichkeit der operativen Behandlung ist die bilaterale transtympanale Neurektomie, bei der sowohl Chorda tympani als auch Plexus tympanicus (N. petrosus minor) unterbrochen werden (FREDERICK und STEWART 1982, MULLINS et al. 1979, ARNOLD und GROSS 1977). Auf Grund der hohen Regenerationsfähigkeit des vegetativen Nervensystems konnte jedoch nur ein zeitlich begrenzter Effekt erzielt werden. Nachteilig an der beidseitigen Chordadurchtrennung war zudem der Verlust des Geschmackssinnes im vorderen Drittel der Zunge und die Gefahr der Hörminderung. Unter einseitiger Belassung der Chorda tympani und der Exstirpation der kontralateralen Gl. submandibularis besteht die Möglichkeit den Geschmackssinn zu erhalten (SEIFERT et al. 1984).

I.2.4 Therapie mit Botulinumtoxin

Eine neue Methode Patienten mit einer Hypersalivation unabhängig von der Genese zu behandeln besteht in der Injektion von Botulinumtoxin in die großen Kopfspeicheldrüsen, insbesondere in die Glandulae parotidae und die Glandulae submandibulares. Erfolge dieser Behandlung sind in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (ELLIES et al. 2003, ELLIES et al. 2002b, BHATIA et al. 1999, SHAARI et al. 1998). Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Botulinumtoxin sind verhältnismäßig gering, lokal begrenzt und in jedem Fall reversibel. Im Gegensatz zur Exzision von Speicheldrüsen kann eine zeitweise Sekretionshemmung dieser ermöglicht werden (ELLIES et al. 2000, ELLIES et al. 1999). Das kann z. B. den Heilungsprozess einer akuten oder chronischen Entzündung fördern oder das Verschließen einer Speichelfistel begünstigen (ELLIES et al. 2001), wobei in diesem Fall das Botulinumtoxin um das Gebiet der Fistel injiziert wird.

I.3 Botulinumtoxin

I.3.1 Clostridium botulinum

Botulinumtoxin wird von Clostridium botulinum, einem grampositiven, stäbchenförmigen, hitzelabilen Bakterium gebildet. Die thermoresistenten Sporen verbreiten sich und keimen in luftabgeschlossenen oder mangelhaft konservierten Nahrungsmitteln. Erstmals beschrieb Dr. Justinus Christian Kerner 1817 die Symptome einer Intoxikation mit Botulinumtoxin, bekannt als Kerner'sche Erkrankung oder Botulismus; den Begriff Botulismus (botulus, lat.: Wurst) prägte van Ermengem, der 1897 das verantwortliche Bakterium identifizierte (KREYDEN et al. 2000).

Ein natürliches Reservoir an Clostridium botulinum befindet sich im Boden, in Staub und Meeressediment. Das vom Bakterium gebildete Toxin wird während des Erhitzens zerstört, dies gilt nicht für die wesentlich stabileren Sporen.

Zum bisherigen Zeitpunkt sind 7 strukturell ähnliche Serotypen des Botulinumtoxins bekannt (A, B, C, D, E, F und G). Die Serotypen A, B, E und F sind humanpathogen und können Botulismus auslösen (ARNON 2002, JANKOVIC und BRIN 1991). Die genetische Information ist bei den Serotypen A, B, E und F im bakteriellen Genom, bei den Typen C und D in Bakteriophagen und bei Serotyp G auf einem Plasmid kodiert (COFFIELD et al. 1994).

Botulinumtoxin Typ A besitzt die längste Wirkdauer und ist der potenteste Serotyp. Die Blut-Hirn-Schranke kann er dennoch nicht passieren (BREIT und HECKMANN 2000). Im Handel ist Botulinumtoxin Typ A unter den Präparatenamen Botox[®] (Allergan, Irvine, Californien, USA; Vertrieb durch Merz, Frankfurt; Abb. 4) und Dysport[®] (Ipsen-LTD., Wrexham, GB; Vertrieb durch Ipsen-Pharma, Ettlingen) erhältlich. Die nächst wirksamen Serotypen sind Typ E gefolgt von Typ B (NeuroBloc[®]) (SHAARI et al. 1998).

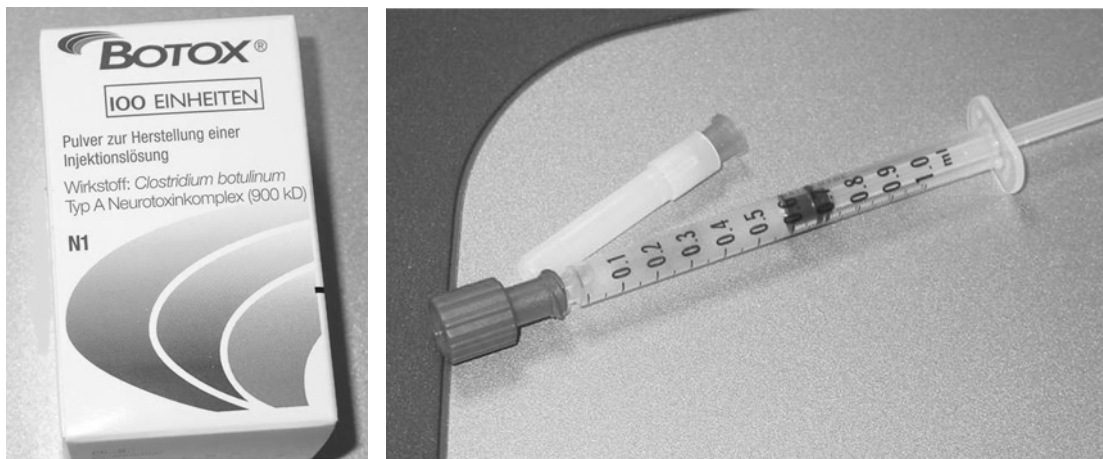


Abb. 4: Botox[®] (Botulinumtoxin Typ A) und Injektionsnadel

I.3.2 Symptomatik des Botulismus

Eine Vergiftung mit Botulinumtoxin verursacht nach einer kurzen Latenzzeit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhoe. Ein im Handel erhältliches Botulismus-Antitoxin (Firma Behring; polyvalentes Immuneserum vom Pferd) kann zu diesem Zeitpunkt die Progression der Intoxikation verhindern. Gelangt das Toxin jedoch aus der Blutbahn in die Nervenendigungen, ist eine Wirkung des Antitoxins ausgeschlossen (SAUTTER et al. 2001). Im weiteren Verlauf der Vergiftung treten Sehstörungen, Dysphagie, Dysarthrie, Xerostomie und trockene Haut auf. Das Vollbild des Botulismus tritt nach 3 - 7 Tagen auf. Die Erschlaffung der gesamten glatten und quergestreiften Muskulatur kann zu Tetraparese, Darmatonie, Harnverhalt, Herzrhythmusstörungen und schließlich zur Lähmung der Atemmuskulatur führen. Die einzige Behandlung dieses Stadiums der Intoxikation besteht in einer intensivmedizinischen Betreuung (BREIT und HECKMANN 2000).

Neben dem klassischen und dem intestinalen Botulismus (Fehlbesiedlung des Darmes bei Säuglingen) gibt es inhalativen, iatrogenen und Wundbotulismus (ARNON 2002). Seit 1991 steigt die Zahl vor allem der an Wundbotulismus Erkrankten wieder an. Meist sind Drogenabhängige mit intravenösem Abusus betroffen. An den Injektionsstellen bilden sich kleine mit *Clostridium botulinum* infiltrierte Abszesse, von

denen aus das Toxin über die Gefäßbahnen in den systemischen Kreislauf gelangt (SAUTTER et al. 2001).

I.3.3 Wirkmechanismus des Botulinumtoxins

Bereits 1923 vermuteten DICKSON und SHEVKEY eine blockierende Wirkung von Botulinumtoxin an parasymphatischen Nervenendigungen. Den Beweis dafür traten BURGEN et al. (1949) an. Am isolierten N. phrenicus, einem parasymphatisch innervertierten Nerven, wurde die muskuläre Aktivität nach Botulinumtoxin-Applikation gemessen. Die verschiedenen Experimente wiesen auf eine Veränderung der neuromuskulären Übertragung hin, wobei Muskel und Nervenstamm in ihrer Funktion unbeeinflusst blieben. Durch Botulinumtoxin konnte eine Inhibition der Acetylcholin-Esterase nicht nachgewiesen werden, jedoch fiel eine herabgesetzte Konzentration von Acetylcholin (ACh) an der motorischen Endplatte auf. Die spezifische Wirkung von Botulinumtoxin auf cholinerge Nervenfasern wurde in weiteren Untersuchungen von AMBACHE (1949) bestätigt. Adrenerge und sensorische Nervenfasern bleiben von einer Intoxikation unbeeinflusst.

Acetylcholin wird in den terminalen Nervenendigungen synthetisiert und in synaptischen Vesikeln (Endosomen) gespeichert. Nach parasymphatischer Stimulation erfolgt die Ausschüttung (Exozytose) des gespeicherten ACh in den synaptischen Spalt, die postsynaptische Membran kann die Erregung weiterleiten (Abb. 5A).

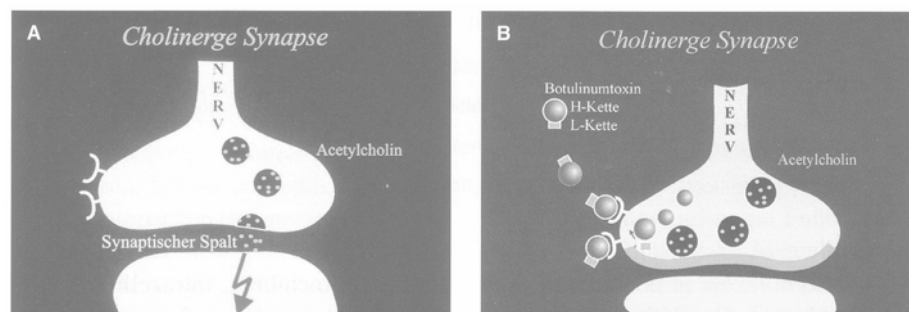


Abb. 5: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin

(aus HECKMANN und RZANY 2002, S. 24)

Nachdem KAO et al. (1976) in ihren Experimenten keine verminderte Speicherung von ACh in den Endosomen der Nervenendigungen feststellen konnten, gingen sie von einer Blockade der Exozytose dieser Vesikel aus. Durch die irreversible Bindung des Toxins an einer intrazellulären Komponente wird die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin gehemmt (BLACK und DOLLY 1987).

Die einzelnen Serotypen binden verschiedene intrazelluläre Substrate: Botulinumtoxin Typ B, D, F und G binden an Synaptobrevin, die Typen A, C und E an SNAP-25 („synaptosomal associated protein of 25 kDa“) und Typ C zusätzlich an Syntaxin (ARNON 2002).

Botulinumtoxin Typ A besteht wie alle anderen Serotypen aus einer schweren und einer leichten Kette, die über eine Sulfidbrücke miteinander verbunden sind. Die schwere Kette bindet nach Eintritt in das Gewebe an spezifische Rezeptoren der Plasmamembran der cholinergen Nervenendigungen (Abb. 5B). Durch die rezeptorvermittelte Endozytose gelangt das Toxin in die Endosomen der Nervenendigung. Nach Spaltung der Sulfidbrücke zeigt sich die toxische Wirkung der leichten Kette durch die Hemmung des SNAP-25. Für die Exozytose von ACh ist SNAP-25 unverzichtbar. Eine signifikante Reduktion der Menge an SNAP-25 ohne Verminderung anderer synaptischer Proteine (Synapsin I, Synaptotagmin, Synaptophysin u.a.) konnte nachgewiesen werden (BLASI et al. 1993). Durch die Blockierung des SNAP-25 ist die Exozytose von ACh in den synaptischen Spalt nicht mehr möglich, es folgt eine Parese der Skelettmuskulatur oder der parasymphatisch innervierten Muskeln und Organe.

I.3.4 Regeneration der Nervenzellen

Die Wirkungsdauer der verschiedenen Serotypen ist abhängig von ihrem gebundenen intrazellulären Substrat. Die Resynthesierung von Synaptobrevin erfolgt wesentlich schneller als die des SNAP-25. Dies erklärt die längere Wirkdauer von Botulinumtoxin Typ A gegenüber Typ B (BREIT und HECKMANN 2000).

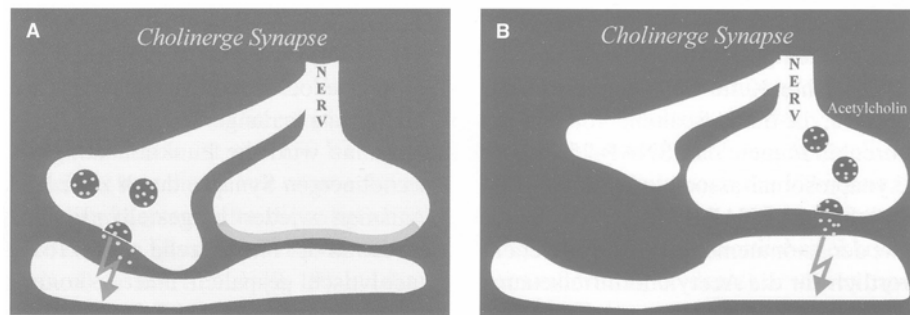


Abb. 6: Regeneration cholinergischer Synapsen
(aus HECKMANN und RZANY 2002, S. 24)

Der anticholinerge Effekt des Botulinumtoxins Typ A hält nach intramuskulärer Injektion durchschnittlich etwa 3 Monate an. Die Regeneration der Nervenzellen wird einerseits durch die Neubildung von SNAP-25, andererseits durch das Aussprossen („sprouting“) neuer Synapsen ermöglicht (Abb. 6A). Die Resynthese von SNAP-25 führt zu einer erneuten Exozytose ACh-haltiger Vesikel in den synaptischen Spalt und einer folgenden Erregungsübertragung auf die postsynaptische Membran (Abb. 6B). Die Formierung neuer Nervensynapsen konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden und dient der vorübergehenden Kompensation bis zur Wiederherstellung des Ausgangszustandes (HECKMANN und RZANY 2002).

I.3.5 Therapeutische Breite

Obwohl Botulinumtoxin das derzeit potenteste bekannte Nervengift ist (Tab. 3), besteht für Botox[®] (Botulinumtoxin Typ A) eine sehr große therapeutische Breite. Die therapeutische Breite wird mit Hilfe der LD₅₀ beschrieben. Unter LD₅₀ (dosis letalis 50 %) versteht man die Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere sterben. Bei Versuchen an Affen wurde eine LD₅₀ von 40 U Botox[®] i. v. je kg Körpergewicht gemessen (JANKOVIC und BRIN 1991). Für einen 70 kg schweren Menschen beträgt die geschätzte LD₅₀ demnach etwa 3000 U Botox[®] i. m. (entsprechend 30 Ampullen). Die derzeit höchste empfohlene Dosis wird zur Behandlung von Spastiken angewendet und beträgt maximal 400 U (SOMMER und SATTLER 2001).

Tab. 3: Gifte im Vergleich (aus BREIT und HECKMANN 2000, S. 874)

Gift	Lebensbedrohliche Dosis mg/kg KG
Alkohol	10.000,00
Zyanwasserstoff	5,00
Strichnin	2,00
Curare	0,5
Diphtherietoxin	0,0001
Botulinumtoxin	0,000001

I.3.6 Indikationen

Zur ersten klinischen Anwendung wurde das Botulinumtoxin von DR. ALAN SCOTT (1973) zur Therapie des Strabismus eines Primaten genutzt. Nach Zusatz von Humanalbumin konnte die Antigenität des Botulinumtoxins reduziert und die Stabilität erhöht werden, was die Verwendung des Toxins als Therapeutikum für den Menschen ermöglichte (KREYDEN et al. 2000).

In Deutschland ist Botox[®] nur für wenige Krankheitsbilder zugelassen. Neben Blepharospasmus, hemifaziale Spasmus, fokaler Dystonie und Torticollis spasmodicus darf die Behandlung dynamischer Spitzfußstellungen mit Botulinumtoxin Typ A durchgeführt werden (FACHINFORMATION 2001).

Über die zugelassenen Indikationen hinaus gibt es zahlreiche andere Anwendungsgebiete in denen mit Botulinumtoxin klinische Erfolge erzielt wurden. Zu diesem sogenannten „Off-label Use“ (Therapie- oder Heilversuch mit einem zugelassenen Medikament bei nicht zugelassener Indikation) zählen die Behandlungen von: Spannungskopfschmerz und Migräne (GÖBEL et al. 2001), Falten (CARRUTHERS und

CARRUTHERS 1998), Strabismus und Nystagmus (EINECKE 2001), Achalasie (ANNESE et al. 2000), Hyperhidrosis und Frey-Syndrom (ELLIES et al. 2001, LASKAWI et al. 1998), Nasale Hypersekretion (ROHRBACH und LASKAWI 2001, KIM et al. 1998), Krokodilstränen (ELLIES et al. 2001), Hypersalivation (ELLIES et al. 2003).

I.3.7 Unerwünschte Wirkungen und Immunität

Auftretende Nebenwirkungen sind abhängig von der zu therapierenden Krankheit. Im Falle der therapeutischen Nutzung bei Hypersalivation kann es vorübergehend zu Mundtrockenheit, Schwächung der mimischen Muskulatur, der Kaumusculatur und der Mundbodenmuskulatur kommen. Infolgedessen können Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken beobachtet werden. Zudem sind die Bildung von Speichelsteinen und durch die Injektion verursachte Infektionen begünstigt. Über beschriebene unerwünschte Wirkungen sind die Patienten vor der Durchführung jeder Therapiesitzung ausführlich zu informieren. Bei bestehender generalisierter Störung der Muskeltätigkeit (z. B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Rocke-Syndrom) und bekannter Überempfindlichkeit gegen Clostridium botulinum Toxin Typ A ist Botulinumtoxin (Typ A) kontraindiziert. Eine Potenzierung des Effektes des Botulinumtoxins kann durch Aminoglykosidantibiotika (z. B. Streptomycin), Spectinomycin oder auf die neuromuskuläre Reizleitung wirkende Arzneimittel hervorgerufen werden (FACHINFORMATION 2001, EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG zur Botulinum-Toxin-Injektion bei Hypersalivation/ eingeschränktem Schlucken von Speichel).

Ein Teil der Patienten entwickelt bei der Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A eine Immunität. Bei diesen sekundären Therapieversagern wird die Bildung neutralisierender Antikörper vermutet. Um diesem vorzubeugen, sollten die angewandte Dosis nach Möglichkeit niedrig, die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen lang sein und sogenannte Booster-Injektionen vermieden werden (SOMMER und SATTLER 2001). Bei Immunität gegen Botulinumtoxin Typ A kann eine Therapie mit Typ B durchaus erfolgreich fortgeführt werden (AOKI 2002).

I.4. Fragestellung

Durch die Applikation von Botulinumtoxin Typ A wird eine spezifische Hemmung cholinergischer Nervenendigungen hervorgerufen. Die Unterbrechung der parasymphatischen Innervation führt zu einer Verminderung des sezernierten Speichelvolumens. Allein die reduzierte Wassersekretion ist für die Abnahme der Speichelmenge verantwortlich, da diese einer cholinergen Stimulation unterliegt. Andere Speichelbestandteile wie beispielsweise Speichelproteine, Kallikrein oder Thiocyanat sind von adrenergen Reizen abhängig und entziehen sich so dem Einfluss des Botulinumtoxins Typ A. Der Wirkmechanismus des Botulinumtoxins Typ A lässt auf eine Wirkdauer von etwa 3 - 4 Monaten schließen. Während dieser Zeit erfolgt die Regeneration der cholinergen Nervenendigungen, die eine erneute parasymphatische Innervation der Speicheldrüsen ermöglicht.

In der Literatur sind bereits mehrfach Erfolge bei der Behandlung der Hypersalivation mit Botulinumtoxin Typ A (Botox[®] bzw. Dysport[®]) beschrieben. Die überwiegende Anzahl der veröffentlichten Studien untersuchte die Wirkung des Toxins an kleinen Patientengruppen von bis zu 5 Patienten (ELLIES et al. 2002a, GUNTINSLICHUS und SITTEL 2001, JONGERIUS et al. 2001, GIESS et al. 2000, VARGAS et al. 2000, JOST 1999 u. a.). Nur wenige Untersuchungen wurden an mehr als 10 Patienten durchgeführt (ELLIES et al. 2003, SUSKIND und TILTEN 2002, FRIEDMAN und POTULSKA 2001).

Der Beobachtungszeitraum (Follow-up) der genannten Untersuchungen wurde meist auf die ersten wenigen Wochen nach Injektion des Botulinumtoxins beschränkt, so dass eine Aussage über die Wirkdauer nicht getroffen werden konnte.

Nach diesen erfolgversprechenden Untersuchungen, die überwiegend an neurologisch erkrankten Patienten durchgeführt worden sind, ist es unser Bestreben, die Behandlung der Hypersalivation mit Botulinumtoxin Typ A auch in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde zu etablieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung von Botulinumtoxin Typ A (Botox[®]) auf die Speichelsekretion zu analysieren. Hierzu wird Botox[®] intraglandulär injiziert und die Veränderungen im sezernierten Speichel (Flow, Proteine, Enzyme etc.) mittels laborchemischer Verfahren gemessen.

Durch regelmäßige Untersuchungen nach der Applikation des Botulinumtoxins (Follow-up) soll eine Aussage über die Wirkdauer von Botox[®] bei der Behandlung der Hypersalivation ermöglicht werden.

Des Weiteren erfolgt eine vergleichende Darstellung verschiedener Therapiemöglichkeiten mit Blick auf unerwünschte Wirkungen, Invasivität und Patientenakzeptanz.

II Methoden

II.1 Patienten

Die vorliegende retrospektive, klinische Untersuchung wurde an 33 Patienten im Alter von 7 bis 85 Jahren (Mittelwert: 49 Jahre, Median: 60 Jahre; siehe Abb. 7) durchgeführt. 24 der Patienten waren männlich, 9 waren weiblichen Geschlechts. Es gab keine Ausschlusskriterien. Die Patienten wurden vor der ersten Injektion mit Hilfe einer speziell angefertigten Einverständniserklärung (siehe Anhang S. 59) über Risiken und Nebenwirkungen einer Behandlung mit Botox[®] aufgeklärt. Diese musste vor jeder durchgeführten Injektion von dem entsprechenden Patienten erneut unterzeichnet werden.

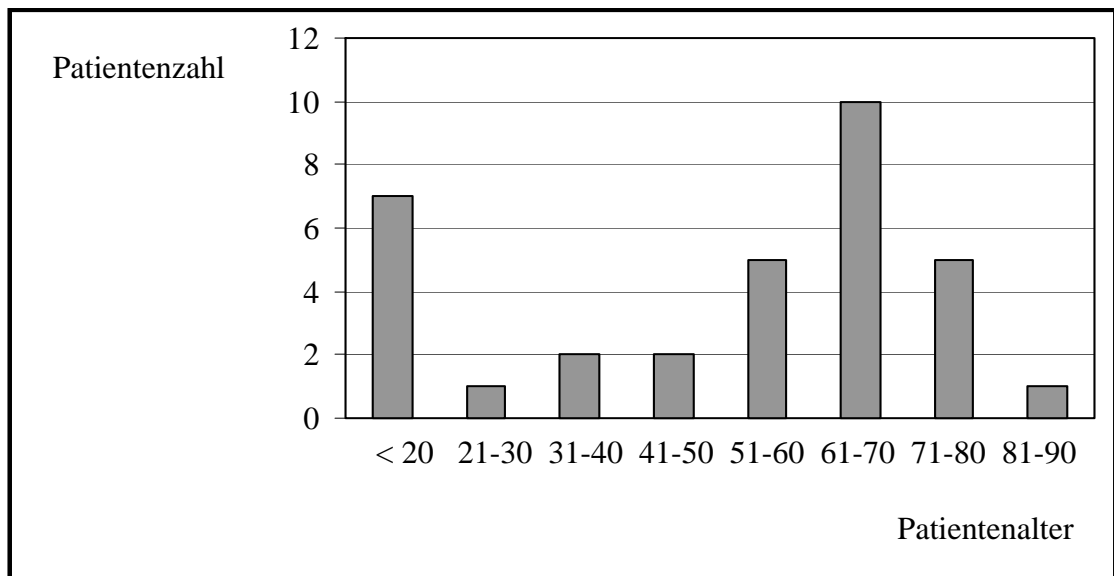


Abb. 7: Alter der an der Studie teilnehmenden Patienten (n = 33)

Die Patienten, deren ermittelte Daten für diese klinische Arbeit verwendet wurden, stellten sich auf Grund deutlich vermehrten Speichelflusses in der Botox[®]-

Sprechstunde der Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde vor. Die Ursachen der festgestellten Hypersalivation waren vielfältig, wie aus Abbildung 8 ersichtlich ist.

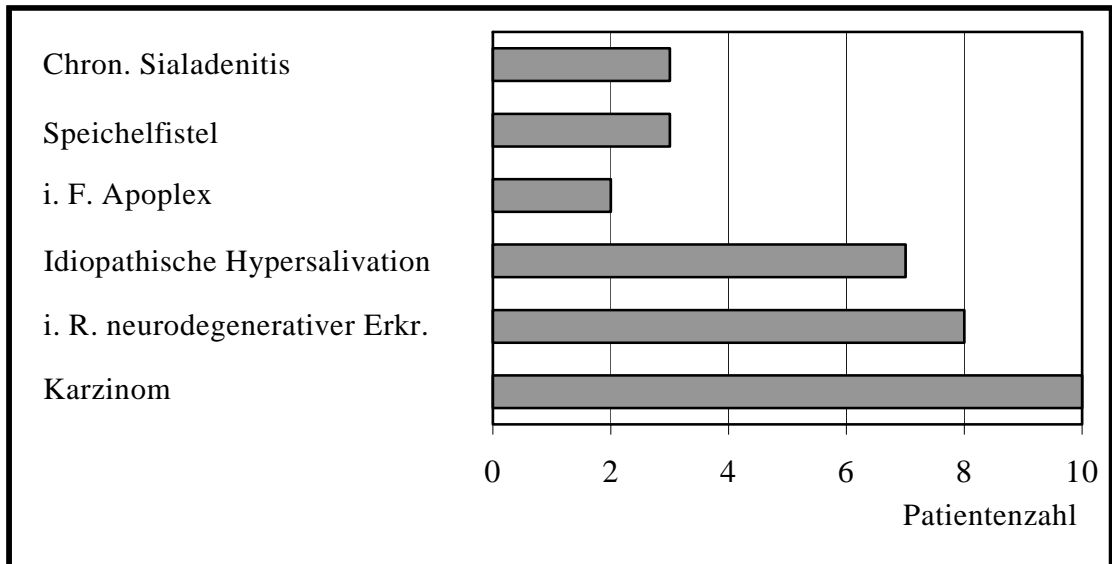


Abb. 8: Diagnose der Patienten mit Hypersalivation (n = 33)

Eine große Gruppe der Patienten litt an einem Karzinom im Bereich des Halses bzw. der Mundhöhle (Larynx-Ca, Ösophagus-Ca, Hypopharynx-Ca, Zungenrand-Ca, Tonsillen-Ca). Durch das Karzinom bedingte Schluckbeschwerden verursachten einen nur eingeschränkten physiologischen Abfluss des in der Mundhöhle befindlichen Speichels in den Ösophagus. Somit sammelte sich der Speichel in der Mundhöhle an und wurde nach außen abgegeben. Es handelte sich hierbei um eine relative Hypersalivation. Im Gegensatz zur idiopathischen Hypersalivation war eine Abschluckstörung (Dysphagie) als vorliegende Ursache eruierbar.

Schluckbeschwerden treten auch als Folge von Schlaganfällen auf: das ischämische Gebiet bzw. das Areal des hämorrhagischen Insultes kann das Schluckzentrum in der Medulla oblongata betreffen und den Schluckreflex (afferente Bahnen: Nn. IX, X; efferente Bahnen: Nn. V, VII, X, XII) beeinträchtigen.

Nach einer lateralen Parotidektomie trat bei einer Patientin eine Speichelfistel auf. Mehrere Versuche den Speichelabfluss nach außen zu unterbinden scheiterten. Die Patientin fühlte sich durch das ständige Nässen aus der Fistel insbesondere während

des Essens stark beeinträchtigt. Ein weiterer Patient litt an Wundheilungsstörungen und zusätzlichen Schluckstörungen nach Tracheotomie. Durch die „Trockenlegung“ der Speicheldrüsen bei chronisch rezidivierender Entzündung (Sialadenitis) und schlecht heilenden Wunden sollte eine beschleunigte Heilung erreicht werden.



Abb. 9: Patient mit Hypersalivation
(aus ELLIES et al. 2002a, S. 83)

Der überwiegende Anteil der jugendlichen Patienten litt an verschiedenen neurodegenerativen Syndromen. Im Rahmen dieser Krankheitsbilder treten gehäuft Schluckstörungen oder -unfähigkeit auf. Der sezernierte Speichel kann nicht geschluckt werden und fließt unkontrolliert aus dem Mund (Drooling).

II.2 Speichelgewinnung

Um einen objektiven Eindruck über die beim Patienten tatsächlich sezernierte Speichelmenge zu bekommen, muss der in die Mundhöhle sezernierte Speichel gewonnen und zur Bestimmung der Inhaltsstoffe anschließend im Labor untersucht werden. Zum Auffangen des Speichels werden dem Patienten zwei Watteröllchen (Salivette[®], Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) für insgesamt fünf Minuten in die Mundhöhle gelegt. Nach Auszentrifugieren der Watteträger wird der so gewonnene Speichel bis zur labortechnischen Untersuchung kühl gelagert.

Beschriebene Speicheltests werden vor der ersten Injektion durchgeführt, um die Diagnose einer eventuellen Hypersalivation zu stellen und eine Therapie mit Botox[®] zu rechtfertigen. Sie dienen in folgenden Sitzungen vorrangig der Verlaufskontrolle.

II.3 Speichelanalytik

Durch Zentrifugation der Salivetten werden die Flussraten (ml/5 min) der Proben ermittelt, 1 g entspricht 1 ml Speichel. Weitere Untersuchungen dienen der Bestimmung des Proteingehaltes, der Konzentrationen von IgA und Thiocyanat, sowie der Aktivitäten der Enzyme α -Amylase, saure Phosphatase und Kallikrein. Zusätzlich werden alle Angaben in Output/min berechnet.

II.3.1 Gesamtspeichelprotein

Die Bestimmung des Gesamtproteingehaltes der vorhandenen Speichelproben erfolgt unter Einsatz einer modifizierten Form der Biuret-Reaktion. Bei dieser Methode nach Lowry wird die Intensität des Farbumschlages des verwendeten Phenol-Reagenz nach Folin und Ciocalteu von gelb nach blau im alkalischen Milieu in Gegenwart zweiwertiger Kupfer-Ionen gemessen. Die Blaufärbung wird durch die Reduktion

von Molybdän und Wolfram, beide sind Bestandteile des Folin-Reagenz, hervorgerufen. Der Stabilisierung des entstandenen Komplexes dient die Zugabe von K, Na-Tartrat. Die im Photometer bestimmte Extinktion (Wellenlänge $\lambda = 675$ nm) des blau gefärbten Reaktionsproduktes gibt proportional den Proteingehalt [mg/ml] der eingesetzten Proben wieder (LOWRY et al. 1951). In Anlehnung an ABE und DAWES (1975) wird für die Protein-Bestimmung statt Serum-Albumin Casein als Standardprotein eingesetzt, da dieses in seiner Aminosäuren-Zusammensetzung dem Speichelprotein ähnlicher ist.

II.3.2 α -Amylase

Das Enzym α -Amylase ist das wesentliche Verdauungsenzym des menschlichen Speichels und wird nahezu ausschließlich in den Azinuszellen der Glandula parotidea gebildet. Aufgenommene Nahrung und sezernierte α -Amylase verbleiben nur für einen kurzen Zeitraum in der Mundhöhle, so dass nur ein begrenzter Abbau der Kohlenhydrate erfolgt. Durch die Spaltung 1, 4-glykosidischer Bindungen werden Polysaccharide (Glykogen und Stärke) zu Oligo- und Disacchariden (Maltose und Isomaltose) abgebaut. Bereits im Magen wird das Enzym durch die Magensäure inaktiviert.

Für die Bestimmung der Enzymaktivität findet ein chromolytisches Verfahren (Phadebas[®]-Test, Pharmacia, Stockholm, Schweden) Anwendung. Dem Speichel wird ein hochmolekulares, wasserunlösliches Substrat zugegeben, welches durch das Einwirken der α -Amylase lösliche, gefärbte Bruchstücke freisetzt. An dem entstandenen klaren, blauen Überstand kann im Photometer die Messung der Extinktion ($\lambda = 620$ nm) gegen Wasser erfolgen und aus einer bekannten Kalibrierkurve die Enzymaktivität [U/l] ermittelt werden (CESKA et al. 1969).

II.3.3 Saure Phosphatase

Phosphatasen sind Enzyme, welche die Hydrolyse von Phosphorsäureestern unter Bildung des entsprechenden Alkohols und der o-Phosphorsäure katalysieren. Man unterscheidet „alkalische“ und „saure“ Phosphatasen anhand des für sie spezifischen pH-Wirkungsbereiches.

Die Bestimmung der Aktivität der sauren Phosphatase (Wirkungsoptimum bei pH = 4,8) erfolgt unter Verwendung des synthetischen Phosphorsäureesters p-Nitrophenylphosphat (p-NP). p-NP wird zunächst zu den Speichelproben gegeben und inkubiert, anschließend durch Zugabe von NaOH die enzymatische Reaktion gestoppt. Im sauren Milieu findet die hydrolytische Spaltung von p-Nitrophenylphosphat in seine Spaltprodukte Phosphorsäure und p-Nitrophenol statt. Der Enzymaktivität [U/l] proportional ist die im Photometer gegen Wasser gemessene Extinktion ($\lambda = 405 \text{ nm}$) des gelb gefärbten p-Nitrophenol (DORNBLÜTH und PSCHYREMBEL 1993).

Da p-NP der Autohydrolyse unterliegt, sollten keine Substratansätze verwendet werden die älter als drei Tage sind.

II.3.4 Kallikrein

Das proteolytisch wirksame Kallikrein wird in eine Plasma- und eine Gewebe- (Drüsen-) Form unterschieden. Das Enzym setzt aus Kininogenen pharmakologisch aktive Kinine frei. Das von den Speicheldrüsen sezernierte Kallikrein liegt zu ca. 80 % in der Gewebe-Form vor. Dieses spaltet bevorzugt die Peptidbindungen zwischen Methionin und Lysin bzw. zwischen Arginin und Serin.

Von dem für glanduläres Kallikrein spezifischen Substrat H-D-Val-Leu-Arg-pNA (pNA = p-Nitroanilin) wird durch die Einwirkung des Enzyms p-Nitroanilin abgespalten und photometrisch bestimmt ($\lambda = 405 \text{ nm}$). Um die Konzentration des Drüsenkallikreins zu ermitteln, werden pro Speichelprobe zwei Testreihen durchgeführt, wobei einer der beiden Proben ein Drüsenkallikrein-spezifischer Hemmstoff (Trasy-

lol) zugesetzt wird. Die Differenz zwischen dem Ansatz ohne und mit Trasylol ergibt die gesuchte Aktivität des reinen Gewebekallikreins [U/l] (AMUNDSEN et al. 1979).

II.3.5 Immunglobulin A

Immunglobulin A wird von den Speicheldrüsen sezerniert und dient der immunologischen Abwehr der Schleimhautoberfläche im Mund- und Halsbereich.

Für die Bestimmung der IgA-Konzentration werden handelsübliche LC-Partigen-Platten[®] (LC = Low Concentration; Firma Behringwerke, Marburg, Deutschland) verwendet. Eine dünne Schicht polymerisierter Agarose enthält das für α -Ketten (Bestandteil der Immunglobuline A) spezifische Anti-Human-IgA-Serum. Runde Vertiefungen sind zur Aufnahme der Probenflüssigkeit in die Agarose eingelassen. Die IgA-haltigen Lösungen diffundieren kreisförmig in die Umgebung dieser Vertiefungen. Für die Ermittlung der IgA-Konzentration [IU/l] wird der Durchmesser der unterschiedlich großen Präzipitatrings nach 2 - 3 Tagen gemessen und dieser Wert anschließend mit einer Kalibrierkurve verglichen.

II.3.6 Thiocyanat

Für die Bestimmung von Thiocyanat (SCN^-) werden zu der Speichelprobe dreiwertige Eisen-Ionen gegeben. Dabei bildet sich ein gefärbter Komplex, dessen Extinktion anschließend in einem Photometer ($\lambda = 480 \text{ nm}$) gegen Wasser gemessen wird. Anhand einer bekannten Kalibrierkurve wird die Konzentration des Thiocyanats [mmol/l] ermittelt (WALTERS und SAWHNEY 1987).

II.4 Ultraschallgestützte Injektion von Botulinumtoxin

Vor der ersten Behandlung mit Botulinumtoxin erfolgte bei jedem Patienten außer einem Speicheltest (vgl. oben) eine Ultraschall-Untersuchung der Speicheldrüsen. Hierbei wurden Größe und Konsistenz der Gll. parotidea und der Gll. submandibularea beurteilt.



Abb. 10: Ultraschallgestützte Injektion von Botox[®]

(aus ELLIES et al. 2001, S. 808)

Das in Pulverform vorliegende Botox[®] der Firma Merz / Allergan wurde zunächst in 4 ml steriler, isotoner Kochsalzlösung rekonstituiert. Die hergestellte Injektionslösung beinhaltet demnach 100 Einheiten (U), d. h. 0,1 ml entsprechen 2,5 Einheiten. Für die Injektion wurden 1 ml-Spritzen (Kendall Monoject[®] Syringe 1 ml, Northern Ireland) und 27 G Einmal-Injektions-Kanülen (Sterican[®] Braun, Melsungen) verwendet.

Die lokale intraglanduläre Injektion von Botox[®] wurde unter Ultraschall-Kontrolle (7,5 MHz linear Transducer) vorgenommen. Hierbei wurde den Patienten meist 65 Einheiten Botox[®] verabreicht: drei Dosen à 7,5 U je Gl. parotidea und 10 U in jede Gl. submandibularis. Abweichungen von diesem Injektions-Schema waren je nach Befund und Beschwerden des einzelnen Patienten nötig und möglich.

II.5 Datenerhebung

Ein Speicheltest vor der ersten Injektion diente der Verifizierung einer notwendigen Behandlung mit Botulinumtoxin. Dieser Ausgangswert fand als prae injectione Eingang in die statistische Auswertung. Nach der Botox[®]-Injektion erfolgten im Rahmen einer Verlaufskontrolle in regelmäßigen Abständen weitere Speicheltests (post injectionem). Die durchschnittliche Dauer der Nachbeobachtung (Follow-up) betrug 12,8 Wochen (Minimum: 1 Woche, Maximum: 45 Wochen, Median: 8 Wochen).

Für die statistische Auswertung wurden die Werte für Volumen und die Outputs von Gesamtspeichelprotein, α -Amylase, saurer Phosphatase, Kallikrein, Immunglobulin A und Thiocyanat in eine zeitliche Reihenfolge gebracht. Die entsprechenden Werte wurden definierten Intervallen zugeordnet. Da Speichelvolumen und Outputs der weiteren Inhaltsstoffe einer starken Streuung unterliegen, wurden im Rahmen der Auswertung die jeweiligen Mediane berechnet. Mit Hilfe der Mediane konnten die zugehörigen Diagramme anfertigt werden.

Neben der objektiven Beurteilung der Speichelproduktion durch die Auswertung der Speichelproben erfolgte eine subjektive Einschätzung durch den Patienten selbst bzw. durch dessen Eltern oder Pflegepersonal. Die Patienten äußerten sich zu ihrem derzeitigen Befinden, zur empfundenen Änderung der Speichelproduktion und berichteten gegebenenfalls von Nebenwirkungen der Behandlung. Diese Patientenangaben wurden ausgewertet und in Diagrammen dargestellt.

III. Ergebnisse

III.1 Änderung der Speichelsekretion

In der Sprechstunde stellten sich 33 Patienten mit Hypersalivation vor. Sie baten um eine Therapie mit Botulinumtoxin. Insgesamt wurden 41 Behandlungen mit Botulinumtoxin durchgeführt: 27 Patienten erhielten eine einmalige Injektion, 4 Patienten wurden zweimal behandelt und 2 Patienten wurde Botox[®] bereits dreimal verabreicht.

Für nachfolgende Untersuchungen konnten Speicheltests von 31 der 33 Patienten verwendet werden.

Um die Wirkung von Botulinumtoxin Typ A auf den Speichelfluss der Patienten zu bewerten, analysierten wir die Volumenänderung zwischen prä und post injectionem (Benefit). Der Benefit gibt den prozentualen Wert der Speichelmenge nach der Injektion von Botulinumtoxin gegenüber des Ausgangsvolumens wieder. Eine Beurteilung erfolgte 2 - 3 Wochen nach Applikation von Botox[®] (Zeitpunkt 1), eine weitere zwischen dem 2. und 4. Monat post injectionem (Zeitpunkt 2).

Den Grad der Speichelreduktion verdeutlicht folgende Einteilung:

- 0 - 60 % des Volumens prae injectione: deutliche Speichelreduktion
- 60 - 80 % mäßige Speichelreduktion
- 80 - 100 % minimale bis keine Speichelreduktion
- 100 - 120 % geringfügige Erhöhung der Speichelsekretion
- > 120 % Erhöhung der Speichelsekretion

Die ermittelten Änderungen der Speichelsekretion sind für jeden einzelnen Patienten in Tabelle 6 (siehe Anhang S. 61) aufgeführt. Eine zusammenfassende Darstellung beschreiben die Abbildungen 11 und 12.

Bereits 2 - 3 Wochen nach Injektion des Botulinumtoxins konnte bei 18 der 23 getesteten Patienten (78 %) eine Verringerung des Speichelvolumens gemessen werden. 61 % der Patienten wiesen eine Verminderung des Speichels auf weniger als die Hälfte der ursprünglichen Menge auf. Weitere 17 % zeigten Speichelvolumina, die zwischen 65 und 85 % der Ausgangswerte lagen. Ein Patient hatte einen nahezu gleichbleibenden Speichelfluss. Nur bei 4 der 23 Patienten (17 %) wurden in den ersten Wochen wesentlich höhere Speichelvolumina festgestellt als vor der Behandlung mit Botox[®].

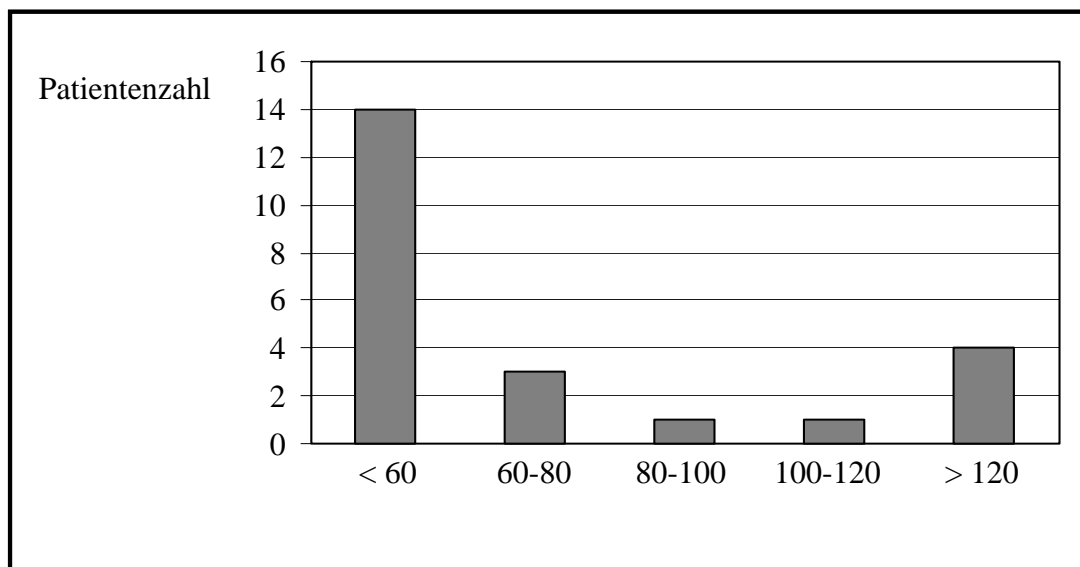


Abb. 11: Benefit in % zum Zeitpunkt 1 (2 - 3 Wochen post injectionem, n = 23)

Im Zeitraum des 2. bis 4. Monats post injectionem konnten wir von 21 Patienten Speichel für die Untersuchung entnehmen. Eine Verbesserung wiesen 14 Patienten (67 %) auf. Bei 10 Patienten war eine deutliche Reduzierung des Speichelvolumens auf 3,2 bis 53,8 % der entsprechenden Ausgangswerte zu verzeichnen. Eine Senkung auf 60 – 80 % der prae injectione gemessenen Speichelmenge konnte bei 2 der 21 Patienten belegt werden. Bei ebenfalls zwei Patienten wurde eine geringe Verminderung der Sekretion auf 84,3 bzw. 96,3 % festgestellt.

Die Anzahl der Patienten, denen anhand der Speicheluntersuchung keine Verbesserung bescheinigt werden konnte, erhöhte sich gegenüber der Erhebung 2 - 3 Wochen post injectionem auf 7 Personen (33 % der Patienten). 4 Patienten hatten eine minimale Verschlechterung auf bis zu 115,3 %. Dies entsprach annähernd den jeweiligen Ausgangswerten der Speichelvolumina. Eine deutliche Erhöhung der Speichelmenge zum Zeitpunkt 2 war bei 3 Patienten zu erkennen. Jedoch war es nicht möglich, die Beeinflussbarkeit der Speichelsekretion durch äußere Störungen zu berücksichtigen.

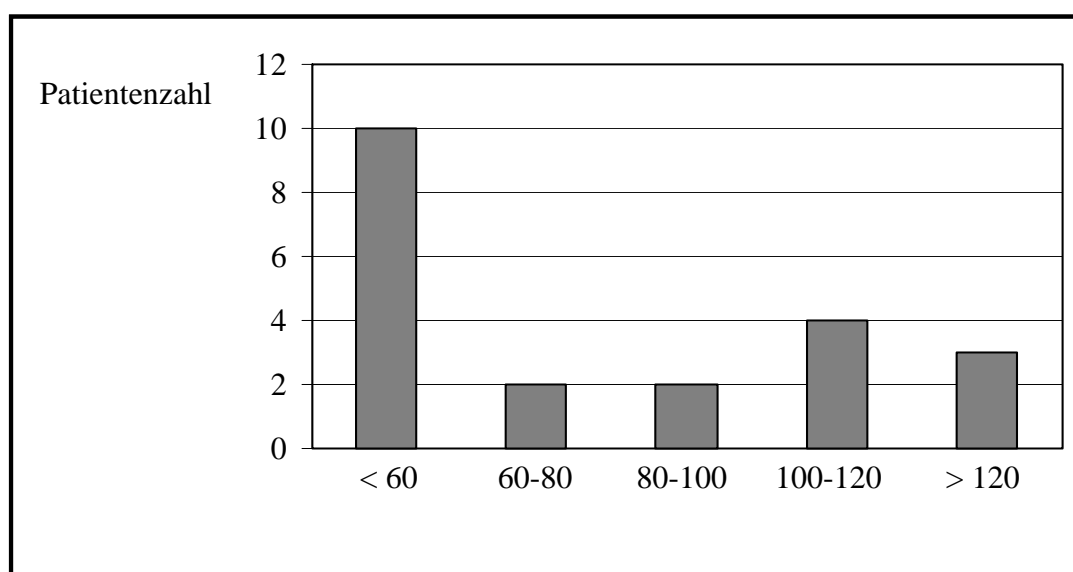


Abb. 12: Benefit in % zum Zeitpunkt 2 (2 - 4 Monate post injectionem, n = 21)

Wichtig war auch die persönliche Einschätzung der Patienten bzw. die Beurteilung der pflegenden Personen über die Veränderung der Speichelsekretion (siehe Abb. 13). Nach 28 von insgesamt 41 durchgeführten Injektionen des Botulinumtoxins erhielten wir eine Rückmeldung.

Nahezu alle dieser Patienten verspürten eine Verminderung des Speichelflusses. In 23 Fällen wurde von einer deutlichen Reduktion gesprochen, 3 Patienten bemerkten nach der Injektion eine nur geringe Änderung der Speichelsekretion. Zwei Patienten waren mit dem Ergebnis nach der Botox[®]-Injektion unzufrieden. Eine Patientin litt an einer Speichelfistel nach Parotidektomie. Ihr Unmut richtete sich gegen das weiter bestehende Nässen aus der Fistel vor allem während des Essens. Die zweite Patientin

klagte über zunehmend zähflüssigen Speichel. Kein Patient berichtete über eine Steigerung der Speichelsekretion nach Applikation des Botulinumtoxins.

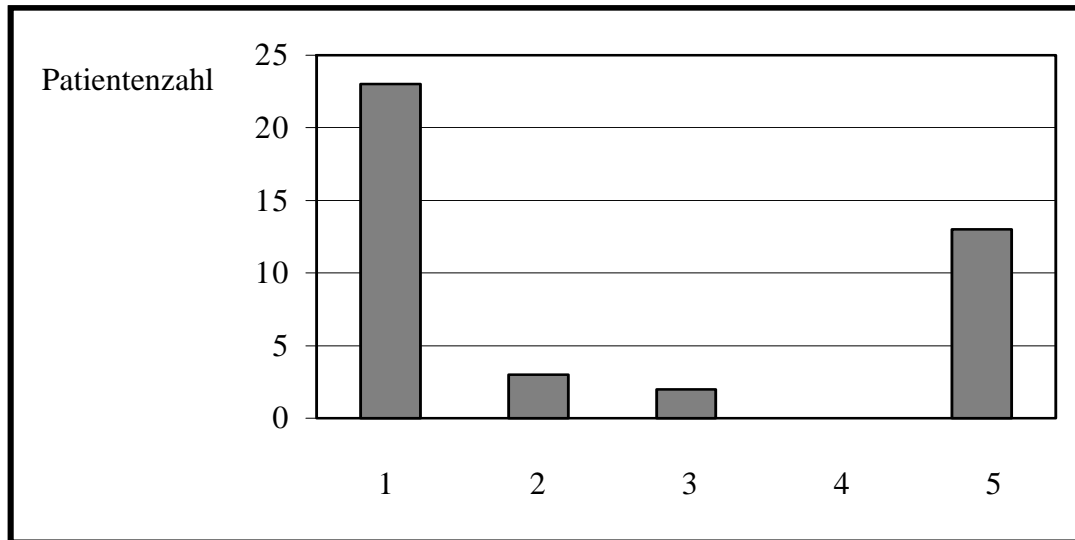


Abb. 13: Subjektive Beurteilung nach Botox[®]-Injektion (n = 41 Injektionen)

- 1 deutliche Reduktion der Speichelsekretion
- 2 geringe Reduktion der Speichelsekretion
- 3 unzufrieden nach Botox[®]-Applikation
- 4 Erhöhung der Speichelsekretion
- 5 keine Rückmeldung

Die Patienten mit chronischer Sialadenitis sprachen von einer Verringerung des empfundenen Druckgefühls nach der Behandlung mit Botox[®]. Im Rahmen der Nachuntersuchungen wurde bei keinem dieser Patienten eine erneute Sialadenitis diagnostiziert.

Um eine Aussage über die Wirkdauer treffen zu können, suchten wir in den ausgewerteten Proben jedes Patienten nach dem Wiederanstieg der Speichelsekretion. Nach 29 Proben erfolgte ein zur Beurteilung ausreichendes Follow-up. Während bei 4 Patienten die Therapie mit Botulinumtoxin keinen Erfolg zeigte, konnten wir bei den restlichen 25 Patienten nach zwischenzeitlicher Verringerung der Speichelsekretion einen Wiederanstieg feststellen.

Durchschnittlich 3,3 Monate nach der Botox[®]-Applikation konnte eine erneute Erhöhung der sezernierten Speichelmenge beobachtet werden. Der Zeitpunkt des Wiederanstiegs der Speichelsekretion variierte zwischen 1 und 9 Monaten (Tab. 4).

Tab. 4: Wirkdauer der intraglandulären Botox[®]-Injektion (n = 25)

Monate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Ø 3,3
Patientenzahl	4	7	6	3	0	3	1	0	1	

Patienten mit passagerer Hypersalivation benötigten meist nur eine einmalige Applikation von Botulinumtoxin, da die ursächlichen Faktoren zwischenzeitlich beseitigt werden konnten. Beispielsweise besteht die Ursache der relativen Hypersalivation nach Tumor-Operationen häufig in einer Schluckstörung. Durch gezielte Physiotherapie konnte diese Dysphagie bei vielen Patienten behoben und der Speichel anschließend wieder normal geschluckt werden.

Tab. 5: Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Botox[®]-Injektionen (n = 7)

Monate	4	5	6	7	Ø 5,4
Patientenzahl	2	2	1	2	

Patienten die im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen, Apoplex oder idiopathischer Hypersalivation an vermehrtem Speichelfluss litten, konnten weitere Behandlungen mit Botulinumtoxin durchführen lassen. Patienten, die bereits mehrere Botulinumtoxin-Injektionen bekamen, bekräftigten die empirisch festgestellten Intervalle. 4 bis 7 Monate nach der letzten Injektion wurden sie in der Sprechstunde wieder vorstellig und wünschten eine weitere Behandlung mit Botulinumtoxin. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen zwei aufeinander folgenden Botox[®]-Injektionen lag bei 5,4 Monaten (vergleiche Tab. 5).

Da Volumen und Outputs der Inhaltsstoffe (Sekretionsmenge/min) des menschlichen Speichels genetisch festgelegt sind und zwischen den Patienten sehr unterschiedliche Werte annehmen können, wurde aus den jeweiligen Daten der zugehörige Median ermittelt. Um einen Überblick über die gesammelten Daten zu erhalten, wurden im Folgenden die labortechnisch bestimmten Speichelbestandteile einzeln ausgewertet.

III.2 Speichelvolumen

Aus den labortechnisch gewonnenen Daten sind die Mediane der Speichelvolumina in Abbildung 14 graphisch dargestellt.

Vor der Behandlung mit Botulinumtoxin (prae injectione) betrug der Median aller zugehörigen Werte 2,14 ml/5 min. Nach dieser ersten Kontrolle erfolgte die Injektion von Botox[®] in die großen Kopfspeicheldrüsen.

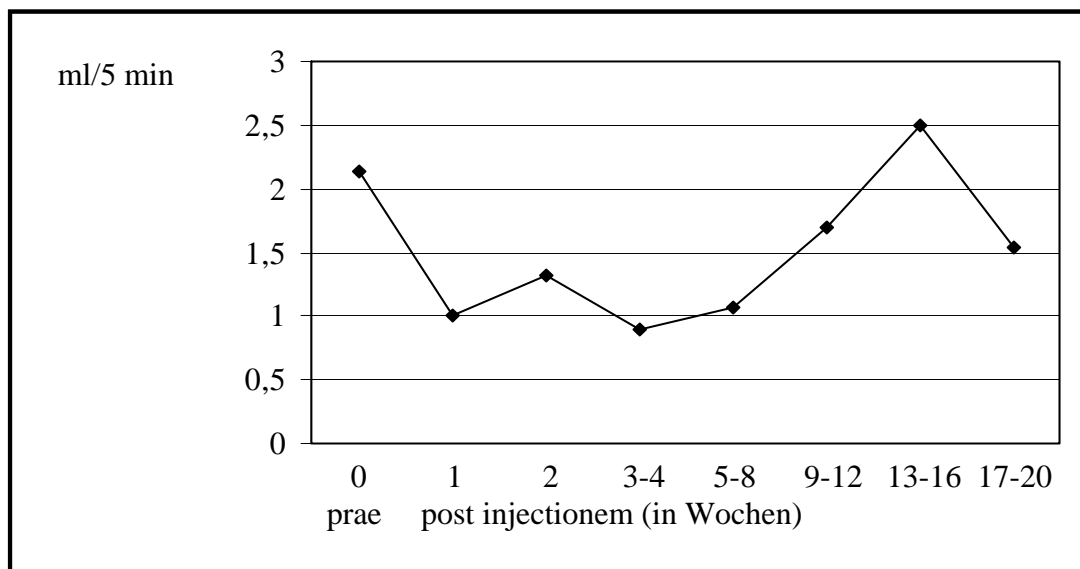


Abb. 14: Speichelvolumen [ml/5 min] (Patientenzahl n = 31)

Ein Teil der Patienten beschrieb bereits wenige Tage später eine spürbare Abnahme der Speichelmenge. Eine Woche post injectionem lag der Median der ermittelten

Werte bei 1 ml/5 min (entsprechend 46,73 % des Ausgangsvolumens), was die deutliche Verringerung des produzierten Speichels bestätigte.

Auch in den folgenden Wochen konnten niedrige Volumina in den ausgewerteten Speicheltests nachgewiesen werden. In den ersten acht Wochen nach der Verabreichung des Botulinumtoxins lagen die Werte für den in 5 Minuten produzierten Speichel zwischen 1,32 ml (2. Woche), 0,9 ml (3. - 4. Woche) und 1,075 ml (5. - 8. Woche). Im 3. Kontrollmonat post injectionem kam es zu einem leichten Anstieg der Speichelmenge auf 1,7 ml/5 min, was 70,83 % des Volumens vor Therapie entsprach. Im Verlauf des 4. Monats der Beobachtung war ein Anstieg der Speichelmenge auf 2,495 ml/5 min zu verzeichnen. Dieser maximale Wert überstieg das Ausgangsvolumen nur leicht (116,6 %). Während der anschließenden Wochen sank die Speichelproduktion erneut ab.

III.3 Gesamtproteinsekretion im Speichel

Die ermittelten Outputs des Speichelgesamtproteins (dargestellt in Form des Median) innerhalb der zeitlich fixierten Messreihe sind in Abbildung 15 wiedergegeben.

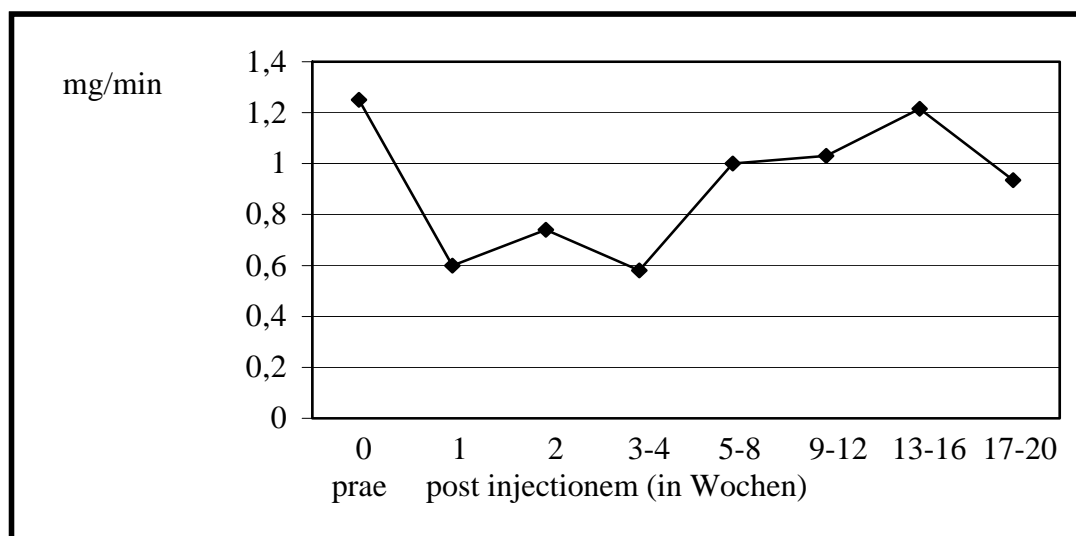


Abb. 15: Output des Gesamtproteins [mg/min] im Speichel (n = 31)

Der Median des Ausgangswertes (prae injectione) betrug 1,25 mg/min. Innerhalb der ersten 7 Tage sank die Sekretion von Protein auf 48 % des Ausgangswertes (0,6 mg/min). Auch in den folgenden Wochen waren niedrige Outputs von Speichereiweiß messbar. Während nach 2 Wochen 0,74 mg/min und nach 3 - 4 Wochen 0,58 mg/min messbar waren, konnte man im Laufe des 2. Monats post injectionem einen Anstieg des sezernierten Proteins auf 1 mg/min verzeichnen. Der Anstieg des Gesamtproteins setzte sich zwischen 9. und 12. Woche post injectionem fort. Der ermittelte Wert betrug 1,03 mg/min.

Der Output von Eiweiß erreichte das Maximum einen Monat später (13. - 16. Woche) bei 1,215 mg/min. Dieser Wert entsprach 97,2 % der Sekretionsleistung vor Botox[®]-Applikation. Im Anschluss daran fiel die Konzentration des Proteins erneut ab. Der Median im Zeitraum 17. - 20. Woche wurde mit 0,935 mg/min angegeben.

III.4 Sekretion von α -Amylase

Im Verlauf der Beobachtung der α -Amylase (Abb. 16) konnte eine verhältnismäßig stärkere Zunahme der Sekretion dieses Enzyms festgestellt werden, als dies bei der Steigerung der Proteinsekretion der Fall war.

In den ersten 4 Wochen trat eine relativ geringe Sekretionsänderung dieses Verdauungsenzyms auf. Der Median des Outputs der α -Amylase vor Anwendung von Botox[®] betrug 66,505 U/min. In der ersten Woche post injectionem sank dieser Wert leicht auf 52,6 U/min (79,1 % des Wertes prae injectione). Nach einem vorübergehenden Anstieg auf 61,275 U/min (2. Woche) verminderte sich die Sekretionsleistung der Speicheldrüsen bezüglich dieses Enzyms in der 3. - 4. Woche weiter auf 41,32 U/min (62,1 %).

Nach 4 Wochen war ein starker Anstieg der sezernierten α -Amylase zu beobachten (98,22 bzw. 96,15 U/min bei den Messungen 5 - 8 bzw. 9 - 12 Wochen post injectionem). Im Verlauf des 4. Monats post injectionem verdoppelte sich der Output des Enzyms im Verhältnis zum Wert vor der Behandlung mit Botulinumtoxin. So wurde

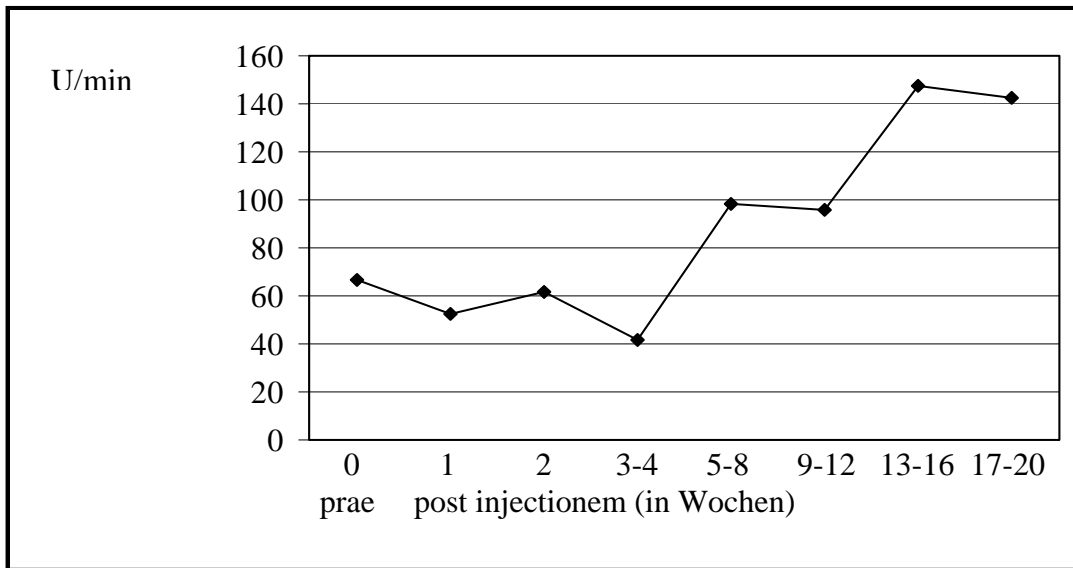


Abb. 16: Output der α -Amylase [U/min] (n = 31)

im Untersuchungszeitraum 4 Monate post injectionem ein Output von 147,525 U/min (221,8 % des Wertes prae injectione) ermittelt, der im folgenden Monat nur geringfügig auf 142,54 U/min (214,3 %) abfiel.

III.5 Sekretion von saurer Phosphatase

Die Outputs des Enzyms saure Phosphatase, in Form der berechneten Median-Werte für den untersuchten Zeitraum, sind in Abbildung 17 veranschaulicht.

Vor der Injektion von Botulinumtoxin wurde ein Output von 3,585 mU/min ermittelt. Nach einer Woche fiel dieser auf 2,315 mU/min (64,6 % der Ausgangssekretion) ab. In den nachfolgenden Speicheltests waren gleichfalls niedrige Outputs von 2,6 mU/min in der 2. und 2,37 mU/min während der 3. - 4. Woche messbar. Zwischen 5. und 8. Woche nahm die Sekretion der sauren Phosphatase stark zu. Der ermittelte Median betrug 4,12 mU/min und erreichte somit 114,9 % der Sekretionsleistung vor Beginn der Behandlung mit Botulinumtoxin. Nach einem vorübergehenden Abfall auf 2,615 mU/min in der 9. - 12. Woche stieg die Menge an sezernierter saurer Phosphatase im Laufe des 4. Monats erneut an (3,715 mU/min) und übertraf ein wei-

teres Mal den Output dieses Enzyms zum Zeitpunkt vor der Botox[®]-Injektion. Bei der Auswertung der Speichelproben 17 - 20 Wochen post injectionem kam es zu einem erneuten Abfall des Outputs auf 1,715 mU/min.

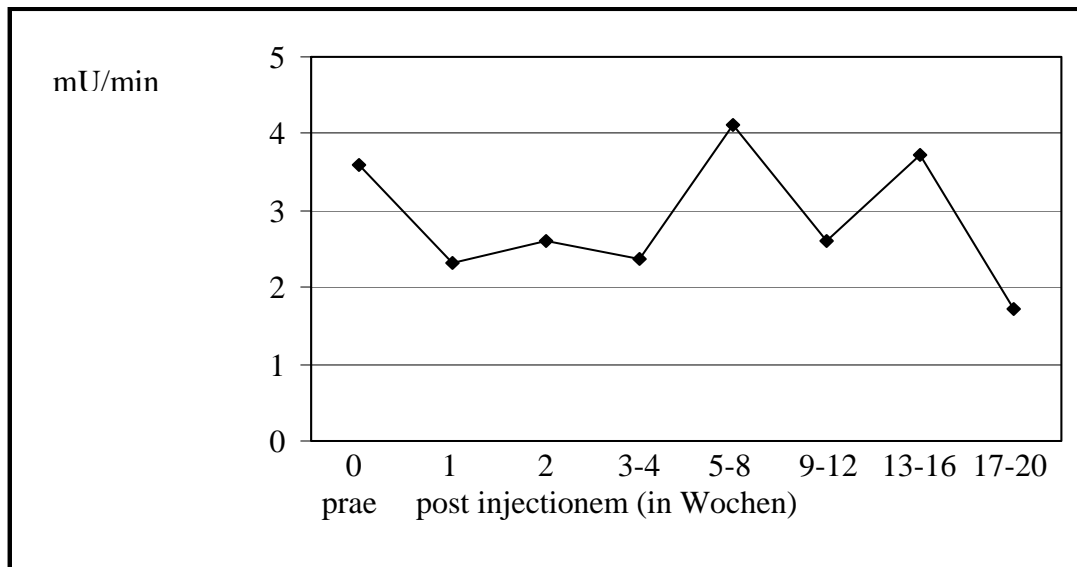


Abb. 17: Output der sauren Phosphatase [mU/min] (n = 31)

III.6 Sekretion von Kallikrein

Die Änderung der Menge an sezerniertem Kallikrein während der Behandlung mit Botulinumtoxin ist in Abbildung 18 verdeutlicht.

Bei der laborchemischen Untersuchung des Speichels auf Kallikrein wurde prae injectione ein Output von 3,83 mU/min (Median) festgestellt. Nach der Injektion erfolgte ein geringfügiger Abfall auf 3,025 mU/min (78,9 % der Ausgangssekretion) eine Woche bzw. 3,425 mU/min (89,4 %) 2 Wochen nach Botox[®]-Applikation. Die Sekretionsleistung der Speicheldrüsen erreichte bei der Kontrolle 3 - 4 Wochen post injectionem 95,7 % des vor Botulinumtoxin-Behandlung gemessenen Outputs an Kallikrein. Zwischen der 3. - 4. und der 5. - 8. Woche stieg der Output von 3,665 mU/min auf 6,275 mU/min. Nach einem kurzfristigen Abfall (4,915 mU/min 9 - 12

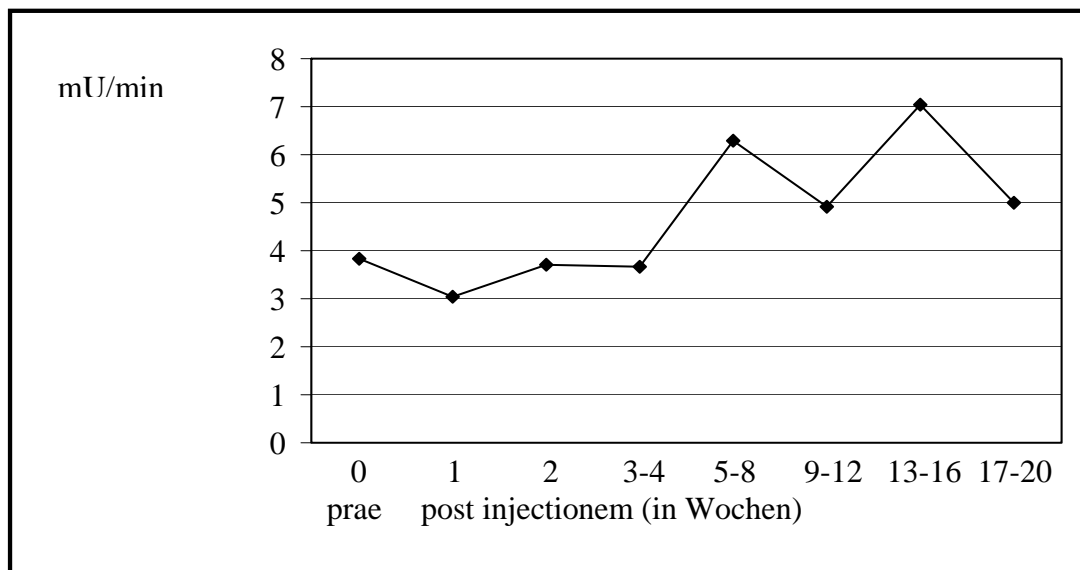


Abb. 18: Output des Kallikreins [mU/min] (n = 31)

Wochen post injectionem) war eine weitere Zunahme an sezerniertem Kallikrein zu verzeichnen.

Am Ende der Kontrolluntersuchung, 5 Monate post injectionem, wurde der Median der ermittelten Werte mit 5,005 mU/min bestimmt, entsprechend 130,7 % des Wertes prae injectione.

III.7 Sekretion von Immunglobulin Typ A

In Abbildung 19 ist der Verlauf der Outputs von Immunglobulins A unter Verwendung der ermittelten Mediane veranschaulicht.

Vor der Behandlung wurde eine Sekretionsleistung von 1,845 IU/min ermittelt. Nach Injektion von Botulinumtoxin nahm der entsprechende Median auf 1,58 IU/min in der 1. Woche ab. Dies entsprach einer Verringerung des Outputs auf 85,6 % gegenüber der ersten Messung prae injectione. Auch in der folgenden Woche kam es zu einer weiteren Verminderung der IgA-Sekretion auf 1,25 IU/min. Nach diesem Zeitpunkt war ein Ansteigen des Outputs nachweisbar. Während der 3. - 4. Woche post

injectionem konnte ein Wert von 1,685 IU/min, in der 5. - 8. Woche von 2,62 IU/min (142,0 % der Ausgangssekretion) festgestellt werden. Im Anschluss an das Maximum der 5. - 8. Woche fiel der Output im Verlauf der nächsten Monate ab.

Nach 1,99 IU/min im 3. Monat post injectionem und 1,71 IU/min nach 4 Monaten, näherte sich die Menge des sezernierten IgA dem Wert vor Behandlung mit Botox[®] wieder an.

Zum Zeitpunkt der Messung 17 - 20 Wochen post injectionem betrug die Sekretion 97,0 % des Ausgangswertes, entsprechend 1,79 IU/min.

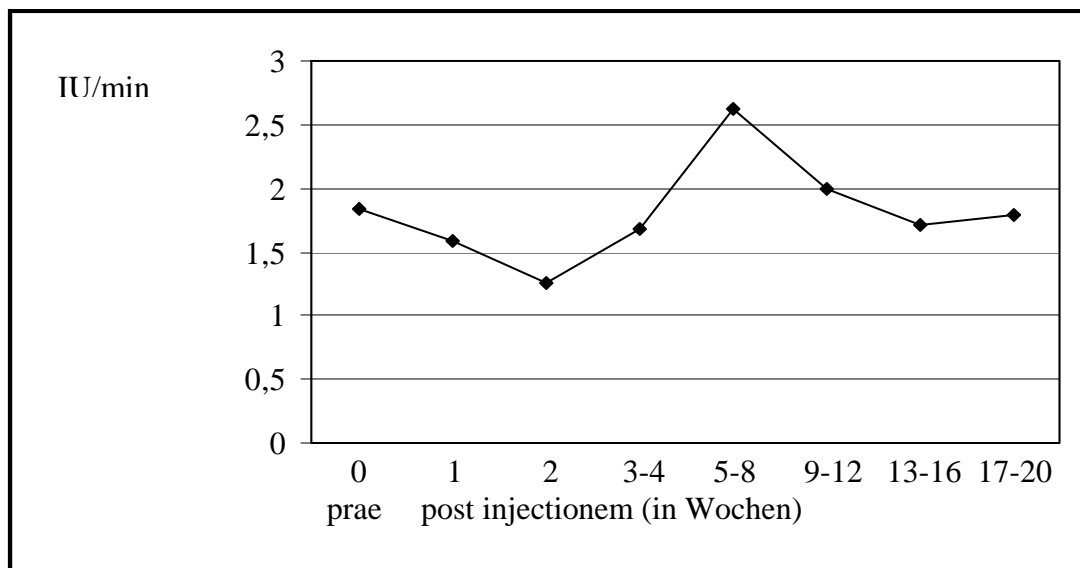


Abb. 19: Output des Immunglobulins A [IU/min] (n = 31)

III.8 Sekretion von Thiocyanat

Der Verlauf des sezernierten Thiocyanats (SCN⁻) im Speichel, dargestellt als Median-Werte, wird in Abbildung 20 gezeigt.

Prae injectione lag ein Output von 0,2 $\mu\text{mol}/\text{min}$ vor. Nach der 1. Woche post injectionem war ein nur mäßiger Abfall der Sekretion auf 0,155 $\mu\text{mol}/\text{min}$ zu erkennen. In den folgenden Wochen sank die Sekretion auf ein bedeutend niedrigeres Niveau:

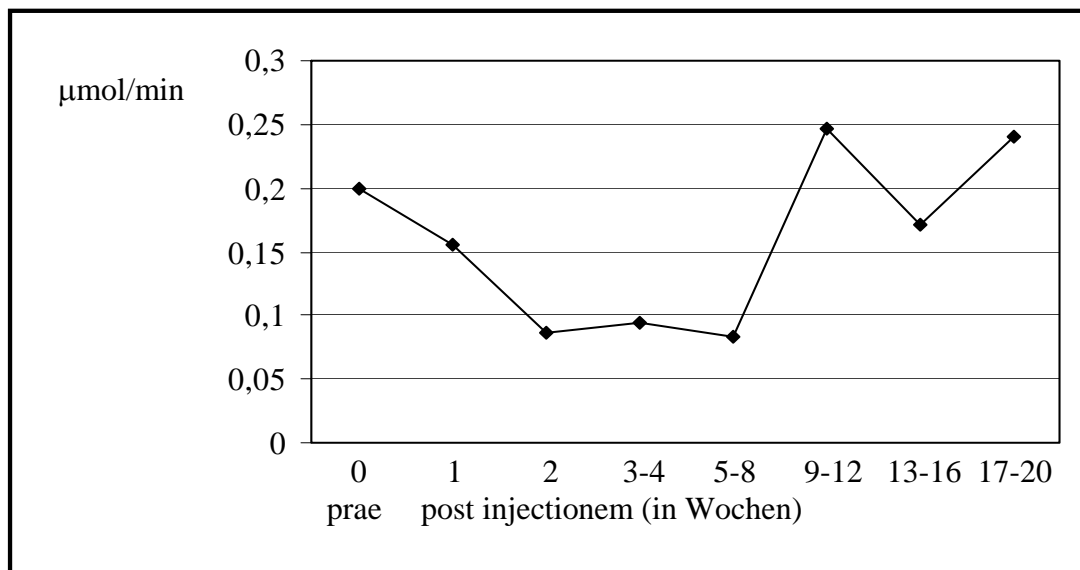


Abb. 20: Output des Thiocyanats [$\mu\text{mol}/\text{min}$] ($n = 31$)

0,086 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (2. Woche post injectionem; 43 % des Ausgangswertes), 0,095 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (3. - 4. Woche; 47,5 %) bzw. 0,084 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (5. - 8. Woche; 42 %).

Bei der Messung 9 - 12 Wochen post injectionem konnte ein Ansteigen des Outputs auf 294,0 % (0,247 $\mu\text{mol}/\text{min}$) gegenüber der vorherigen Messung ermittelt werden.

Am Ende der Messreihe wurden für das sezernierte Thiocyanat Werte registriert, die im Bereich der Outputs prae injectione lagen (0,1705 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (85,3 %) und 0,24 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (120 %) im Zeitraum 13 - 16 bzw. 17 - 20 Wochen).

IV. Diskussion

IV.1 Wirkung von Botox[®] auf die Speichelsekretion

Ziel der Behandlung mit Botox[®] war die Reduktion der Speichelsekretion bei Patienten mit Hypersalivation unterschiedlicher Genese. Die Verminderung der Speichelsekretion durch Botulinumtoxin Typ A erfolgt durch die spezifische Hemmung cholinergischer Nervenendigungen. Vor allem die Wasser- und Elektrolytsekretion wird über diese parasymphathischen (cholinergen) Nervenfasern stimuliert, während Proteine und andere Speichelbestandteile der sympathischen (adrenergen) Innervation unterliegen. Allein die Verminderung der Wassersekretion sollte zur Reduktion der sezernierten Speichelmenge führen. Die übrigen Speichelbestandteile, insbesondere Proteine, sollten durch das Botulinumtoxin Typ A nicht beeinflusst werden.

Des Weiteren interessierte die Wirkdauer, die mit einer Injektion von Botox[®] erreicht werden kann. Dazu wurde der Wiederanstieg des Speichelvolumens im Follow-up der einzelnen Patienten ermittelt. Erst die Reinnervierung der cholinergen Synapsen ermöglicht die uneingeschränkte Speichelsekretion, die den Wiederanstieg des Speichelvolumens bedingt. Bis zu dieser vollständigen Regeneration der terminalen Nervenendigungen vergehen etwa 90 Tage, so dass die Wirkung von Botox[®] auf ungefähr 3 - 4 Monate begrenzt sein sollte.

Die vorliegende retrospektive Untersuchung dokumentiert die Wirkung von Botulinumtoxin Typ A auf die Speichelsekretion nach intraglandulärer Applikation. Den 33 teilnehmenden Patienten wurden im Regelfall 65 Units Botox[®] injiziert: 3 x 7,5 U je Glandula parotidea und 10 U je Glandula submandibularis. Neben der Wirkung von Botox[®] auf die Wassersekretion wurde auf eventuelle Änderungen der Outputs weiterer Speichelbestandteile wie beispielsweise Gesamtprotein, α -Amylase und IgA

geachtet. Des Weiteren wurden laborchemisch festgestellte Veränderungen im Speichel mit der subjektiven Wahrnehmung der Patienten verglichen.

Bereits 2 - 3 Wochen post injectionem konnte bei 78 % der Patienten durch die Speichelanalyse eine Verringerung der Sekretion nachgewiesen werden. Der Grad der Speichelreduktion innerhalb der Patientengruppe war sehr unterschiedlich. Während beispielsweise ein Patient mit Abschluckstörung (Dysphagie) nach Entfernung eines Hypopharynx-Karzinoms eine Verringerung des Speichelvolumens um 7,55 ml/5 min innerhalb der ersten 2 Wochen post injectionem verzeichnen konnte, war der Benefit bei vielen anderen Patienten weit weniger deutlich.

Bei 22 % der Patienten zeigte die Behandlung 3 Wochen nach Botox[®]-Injektion keinen laborchemisch nachweisbaren Erfolg. Bei diesen Patienten wurden gleichbleibende bzw. leicht ansteigende Speichelvolumina beobachtet. Andererseits empfanden 93 % der befragten Patienten eine Verringerung der Speichelsekretion.

Im weiteren Verlauf der Kontrolluntersuchungen stellten wir 2 - 4 Monate nach Applikation von Botulinumtoxin Typ A bei 67 % der Patienten eine anhaltende Reduktion der Speichelsekretion fest. Die übrigen Patienten (33 %) zeigten einen Anstieg des sezernierten Speichels annähernd auf das Niveau vor der Botox[®]-Injektion.

Eine Verringerung der Speichelvolumina konnten wir durch die laborchemische Analyse der Speichelproben nachweisen. Die subjektive Beurteilung der Speichelfreisetzung durch die Patienten bzw. durch deren Kontaktpersonen bestätigten unsere Ergebnisse. Von 68,5 % der Patienten erhielten wir eine Rückmeldung nach der Applikation von Botox[®]. 82 % dieser Patienten (56 % aller Patienten) sprachen von einer deutlichen, weitere 11 % (7,5 %) von einer geringen Reduktion der Speichelsekretion. Keiner der befragten Patienten verspürte ein Ansteigen der Speichelsekretion. Die Unzufriedenheit, die 7 % der rückgemeldeten Patienten (5 % aller Patienten) nach der Behandlung mit Botox[®] beklagten, bezog sich nicht auf die Behandlung mit Botulinumtoxin als Therapeutikum, sondern auf die eigentliche Grunderkrankung.

Die Wirkdauer von Botox[®] wies bei den Patienten insgesamt eine Variabilität von weniger als 1 Monat bis zu 9 Monaten auf. Die mittlere Wirkdauer von Botox[®] konnte mit 3,3 Monaten bestimmt werden.

Zwei aufeinander folgende Injektionen von Botox[®] wurden in einem zeitlichen Abstand von durchschnittlich 5,4 Monaten durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die erneut ansteigende Speichelsekretion vom Patienten als störend empfunden und der Wunsch nach einer weiteren Behandlung mit Botox[®] geäußert.

Der Vergleich mit anderen Untersuchungen bestätigte die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, in der laborchemisch eine Wirkung bei 78 % der Patienten (subjektive Wirkung bei 93 % der befragten Patienten) und eine durchschnittliche Wirkdauer von 3,3 Monaten dokumentiert werden konnten. Andere Autoren wiesen eine Reduktion der Speichelsekretion durch die Anwendung von Botulinumtoxin Typ A bei bis zu 100 % der Patienten nach (JONGERIUS et al. 2001, BEUCHE et al. 2000). GIESS et al. (2000), JOST (1999) und FRIEDMAN und POTULSKA (2001) gaben eine erfolgreiche Behandlung bei 80 bzw. 82 % der Patienten an. In weiteren Studien profitierten 67 % bzw. 75 % der Patienten mit Hypersalivation von einer Therapie mit Botulinumtoxin Typ A (PAL et al. 2000, BHATIA et al. 1999).

Die Wirkdauer von Botulinumtoxin Typ A variiert in diesen Untersuchungen zwischen 8 Wochen (BEUCHE et al. 2000) und 5 Monaten (JOST 1999). GIESS et al. (2000) und BHATIA et al. (1999) beschreiben eine Reduktion der Speichelsekretion über einen Zeitraum von etwa 2,8 Monaten. FRIEDMAN und POTULSKA (2001) und JONGERIUS et al. (2001) stellten eine anhaltende Wirkung nach Botox[®]-Applikation über 2,5 resp. 3 Monate fest.

Die vorliegende Analyse demonstriert die reduzierende Wirkung von Botulinumtoxin Typ A auf den Speichelfluss nach intraglandulärer Injektion. Ein bedeutender Einfluss von Botox[®] auf die anderen untersuchten Speichelbestandteile konnte nicht nachgewiesen werden. Die Sekretion von Speichelgesamtprotein, Thiocyanat, saurer Phosphatase, Kallikrein sowie IgA lagen während der Behandlung mit Botox[®] im Bereich der jeweiligen Ausgangswerte. Eine gerichtete Änderung der Sekretionsleis-

tung der Speicheldrüsen war nicht nachvollziehbar, so dass ein Einfluss von Botulinumtoxin Typ A nicht oder nur in unbedeutendem Maße stattgefunden hat.

Dagegen kann ein möglicher Einfluss von Botulinumtoxin Typ A auf die Sekretion des Enzyms α -Amylase diskutiert werden. Vier Monate post injectionem stieg die Sekretion des Enzyms auf über 200 % gegenüber des Ausgangswertes an. Ursache hierfür könnten z. B. Abwehrmechanismen der Speicheldrüsen nach der Injektion von Botox[®] oder ein Rebound-Effekt sein.

In der Literatur wurde schon mehrfach über die Möglichkeit berichtet, Botulinumtoxin zur Behandlung von Hypersalivationszuständen zu nutzen. Unabhängig von der Grunderkrankung wurde Botulinumtoxin Typ A (Botox[®] oder Dysport[®]) in die Speicheldrüsen injiziert und dessen Einfluss auf die Speichelsekretion beurteilt.

Zunächst beobachteten SHAARI et al. (1998) die Wirkung von Botulinumtoxin an den Speicheldrüsen von Hunden: Abhängig von der Menge des injizierten Botulinumtoxins Typ A konnte eine Speichelreduktion von 9 bis 49 % erzielt werden.

Bereits im folgenden Jahr wurden erste Untersuchungen an menschlichen Speicheldrüsen durchgeführt. MARCHESE RAGONA et al. (1999) behandelten einen Patienten mit Parotis-Sialocele nach einer traumatischen Verletzung der Glandula parotidea erfolgreich durch die intraglanduläre Gabe von Botulinumtoxin. Ein ebenso positives Ergebnis konnten VARGAS et al. (2000) nach Injektion von Botulinumtoxin an 4 Patienten mit Sialocelen verzeichnen.

Eine Vielzahl der Patienten, die an der Parkinson-Krankheit (PD) oder der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) erkrankt sind, leiden auf Grund eines eingeschränkten Schluckvermögens an Sialorrhoe oder Drooling (70 – 78 % resp. 50 %; PAL et al. 2000, BUSHARA 1997). Auch bei neurologischen Grunderkrankungen wurde für die Behandlung der sekundär aufgetretenen Sialorrhoe Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen verabreicht. Studien berichten über die erfolgreiche, nebenwirkungsarme und wenig invasive Möglichkeit, den Patienten bezüglich dieses Problems zu helfen

(FRIEDMAN und POTULSKA 2001, BEUCHE et al. 2000, GIESS et al. 2000, PAL et al. 2000, BHATIA et al. 1999, JOST 1999).

Botulinumtoxin wurde zunächst Erwachsenen verabreicht und erwies sich als erfolgreiche Behandlungsmethode der Hypersalivation. Zunehmend werden auch Kinder mit dieser Substanz behandelt, da es keine Kontraindikationen gibt, die gegen den Einsatz von Botulinumtoxin bei Patienten unter 12 Jahren sprechen (BOTHWELL et al. 2002, LAGUENY und BURBAUD 1996). Auf Grund dieser Tatsache wurde Kindern mit neurologischen Behinderungen Botox[®] zur Behandlung der Sialorrhoe in die Speicheldrüsen injiziert. JONGERIUS et al. (2001) stellten bei 2 von 3 jungen, an neurodegenerativen Erkrankungen leidenden Patienten eine anhaltende Wirkung über 4 Monate hinaus fest. In einer anderen Studie wurde nach etwa 12 Wochen das Erreichen eines „Wiederbehandlungslevels“ diagnostiziert (ELLIES et al. 2002b).

Ein nur kurzzeitiges Sistieren der Speichelsekretion ist im Falle von Speichelfisteln, chronisch entzündlichen Geschehen (Sialadenitiden) und nach Tumor-Operationen erwünscht. ELLIES et al. (2001) wie auch GUNTINAS-LICHIUS und SITTEL (2001) berichten über Patienten, die nach durchgeführter Parotidektomie eine persistierende Speichelfistel entwickelten. Nach erfolgloser Revisionsoperation wurde die Behandlung mit Botulinumtoxin beschlossen. Während bei einem Patienten 11 Monate nach Injektion eine erneute Sialorrhoe auftrat, worauf eine weitere Toxin-Therapie erfolgte, kam es bei einem zweiten Patienten zum vollständigen Verschluss der Fistel.

Die unilaterale Injektion von Botox[®] bei Patienten mit chronischer Sialadenitis kann ebenso positiv bewertet werden. Die Patienten gaben eine subjektive Besserung des empfundenen Druckgefühls an. Nach der Behandlung traten bei diesen Patienten keine weiteren Sialadenitiden auf (ELLIES 2002).

Auch andere Krankheitsbilder, wie die häufig auftretende idiopathische Hypersalivation oder die Hypersalivation nach einem insultartigen Geschehen, lassen sich mit Hilfe der Botulinumtoxin-Applikation angemessen behandeln (ELLIES et al. 2002a, ELLIES et al. 2001).

IV.2 Komplikationen bei der intraglandulären Injektion von Botox®

In der Patientengruppe dieser Untersuchung (33 Patienten, 41 Injektionen von Botox®) traten insgesamt 5 mal unerwünschte Wirkungen nach der Injektion auf. 2 Patienten klagten über nächtliche Mundtrockenheit, ebenfalls 2 Patienten berichteten über leichte Schluckbeschwerden in den ersten Tagen post injectionem. Eine Patientin mit idiopathischer Hypersalivation informierte uns über eine Veränderung des Speichels. Sonderte sie vor der Injektion viel flüssigen Speichel ab, so sei dieser jetzt von zäher, schaumig bis schleimiger Konsistenz. Weitere Nebenwirkungen wurden von den Patienten nicht geäußert.

Unerwünschte Wirkungen können eventuell durch Diffusion des Botulinumtoxins in umliegende Gewebe auftreten. Nach der intraglandulären Applikation des Toxins klagten einige Patienten über Schwierigkeiten beim Kauen (BHATIA et al. 1999, JOST 1999). JOST berichtet über 2 weitere Patienten mit Lähmungserscheinungen der mundöffnenden Muskulatur. Alle Wirkungen ließen bereits nach wenigen Tagen nach und die betroffenen Patienten fühlten sich nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt.

Bei der Behandlung einer an bulbärer ALS leidenden Patientin wurde 2 Monate post injectionem eine rezidivierende bilaterale Kiefergelenksdislokation festgestellt. Die Anamnese ergab weder ein vorangegangenes Trauma noch eine andere Problematik in der Vergangenheit. Im EMG (Elektromyogramm) wurde eine massive Muskelschwäche des M. masseter nachgewiesen, was die wiederkehrenden Dislokationen erklären könnte (TAN et al. 2001). Eine Möglichkeit der Ursache wäre die Diffusion des Botulinumtoxins in den M. masseter. Andererseits wurde nur eine geringe Menge Dysport® (10 U = 2,5 U Botox®) appliziert. Die Patienten der vorliegenden Untersuchung erhielten gewöhnlich eine Dosis von 3 mal 7,5 U Botox® (= 90 U Dysport®) in jede Gl. parotidea. Die Komplikation der rezidivierenden Kiefergelenksluxationen kann sich auch aus der Grunderkrankung heraus entwickelt haben. Eine konkrete Zuordnung zum auslösenden Faktor ist aus den bisherigen Erkenntnissen nicht möglich.

IV.3 Speichelreduktion durch konservative und operative Therapie

In der Literatur werden verschiedene Therapieformen zur Behandlung der Hypersalivation beschrieben. Man kann die Konzepte zwei Gruppen zuteilen (HUSSEIN et al. 1998):

1. Nicht-operative Methoden (Bio-Feedback, Physiotherapie, Verhaltenstherapie, medikamentöse Therapie oder Bestrahlung)
2. Operative Methoden (Durchtrennung efferenter Nervenfasern der Speicheldrüsen, Verlegung oder Ligatur der Ausführungsgänge der Speicheldrüsen oder Entfernung der Speicheldrüsen)

Vor der Entscheidung für einen operativen Eingriff sollten die Möglichkeiten konservativer Therapien erwogen werden.

THOMAS-STONELL und GREENBERG (1988) beschreiben die Wirkung konservativer Therapiemaßnahmen bei 36 geistig behinderten Kindern. Durch die neurologischen Defizite litten diese Kinder an einer Störung des Schluckaktes, was zu sogenanntem Drooling führte. Sie teilten die Kinder drei verschiedenen Gruppen zu (Gruppe 1: keine direkte Beeinflussung, Gruppe 2: Stimulation des Schluckens durch orale Zufuhr, Gruppe 3: Verhaltenstherapie). Bei 66 % der Patienten (24) konnte eine Verminderung der Schwere bzw. der Häufigkeit des Droolings in Abhängigkeit der Hirnschädigung erreicht werden.

Eine Physiotherapie kann Drooling ebenfalls herabsetzen, jedoch nicht vollständig eliminieren. Durch diese Therapie können Kieferstabilität, Zungenmobilität und Lippenchluss positiv beeinflusst und der Speichelfluss aus dem Mund verringert oder sogar vermieden werden (CRYSDALE 1980).

Eine Reduktion der sezernierten Speichelmenge kann durch diese beiden Therapieformen nicht erreicht werden. So sind sie nur bei an Drooling leidenden Patienten anwendbar, da Drooling nur in seltenen Fällen mit einer vermehrten Speichelsekretion kombiniert ist. Die Ursache liegt vielmehr in einem unkoordinierten Ablauf der oro-fazialen und palato-lingualen Muskulatur, so dass der Speichel nicht korrekt abgeschluckt werden kann (HUSSEIN et al. 1998). Für Patienten, die an einer idiopathi-

schen Hypersalivation erkrankt sind, sind diese Therapiemöglichkeiten nicht oder nur in sehr geringem Maße wirksam.

Eine weitere nicht-operative Methode zur Verringerung der Speichelsekretion ist die Verabreichung anticholinergisch oder antihistaminisch wirksamer Medikamente. LEWIS et al. (1994) berichten über die transdermale Applikation von Scopolamin, einem synthetisch hergestellten Anticholinergikum, bei 11 entwicklungsverzögerten Kindern. Alle Patienten litten an mäßigem bis schwerem Drooling. In dieser doppelblind und placebo-kontrollierten Studie wurde bei über der Hälfte der Patienten eine signifikante Reduktion der Speichelmenge erreicht. Das Problem des Droolings endete für ein Drittel der Kinder.

Drei Patienten entwickelten einen lokal begrenzten Juckreiz um das Scopolamin-Pflaster. Bei zwei Drittel der Kinder trat eine Pupillendilatation auf. Andere Nebenwirkungen die durch das Anticholinergikum hervorgerufen werden können, wie Schläfrigkeit, Sehstörungen, Blasenentleerungsstörungen, Verwirrtheit und Verstopfung, wurden nicht beobachtet.

Die Möglichkeiten einer operativen Behebung der Hypersalivation sind vielfältig. In der Literatur sind sie mehrfach beschrieben (vgl. Tab. 2). Die Erfolge sind zum Teil sehr unterschiedlich und ein Vergleich der Wirksamkeit zwischen den einzelnen Methoden erscheint schwierig. CRYSDALE beurteilte bereits 1980 verschiedene Therapiemaßnahmen und wog deren Vor- und Nachteile ab. Eine Auflistung seiner Ergebnisse findet sich in Tabelle 7 (siehe Anhang).

EKEDAHL (1974) beobachtete an 11 Kindern mit geistiger Behinderung und exzessivem Drooling die Wirkung einer Retropositionierung der Ausführungsgänge der Gll. submandibulares und gleichzeitiger Ligatur der Ausführungsgänge der Gll. sublinguales auf den Speichelfluss. Bei 9 der 11 Patienten konnte eine postoperative Verbesserung festgestellt werden. Gemessen wurde dies anhand der Anzahl eingespeicherter Handtücher.

Auch wenn die Operation minimal destruierend vorgenommen wurde, besteht das Risiko einer Blutung oder Infektion. Ein Patient wies ein Hämatom im Bereich des Operationsfeldes auf und klagte über vorübergehende leichte Respirationsprobleme.

Schwellungen der Speicheldrüsen, Atrophie des Speicheldrüsengewebes oder andere Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.

Einen 10-Jahres-Rückblick veröffentlichten WILKIE und BRODY (1977). Durch bilaterale Submandibularisextirpation und ebenfalls beidseitiges „rerouting“ (Verlegen) der Parotisausführungsgänge sollte der Speichel in die Fossa tonsillaris geleitet werden. Von den 123 zerebralparetischen Kindern zeigten 106 (86 %) einen deutlichen Erfolg, bei weiteren 14 Patienten trat eine mäßige bis geringe Verbesserung auf. Eine Mundtrockenheit (Xerostomie) in Folge der Operation wiesen 2 der 123 Kinder auf. Trotz des guten Erfolges sind die Nachteile dieser Operation nicht zu unterschätzen. Neben dem zeitlichen Aufwand kam es in 35 % der Fälle zu Komplikationen. Neben Stenosen der Ausführungsgänge (inkl. Fisteln und Zysten; 25 Patienten), vorübergehenden Parotisschwellungen (5), Wundheilungsstörungen (3) und septischer Parotitis (1), wurden auch Probleme bei der Mundhygiene (4) und ein Anstieg dentaler und gingivaler Erkrankungen (5) angegeben. Eine Atrophie des Parenchyms der Gl. parotidea war bei keinem der 123 Patienten nachweisbar.

Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die Notwendigkeit einer Tonsillektomie vor der Operation (ARNOLD und GROSS 1977).

Eine Studie über die Wirkung einer Tympanikusneurektomie wurde sowohl von Arnold und Gross als auch von Mullins et al. angefertigt. Beide Arbeitsgruppen führten eine beidseitige Tympanikusneurektomie verbunden mit einer ebenfalls bilateralen Resektion der Chorda tympani durch.

26 der 30 Patienten (87 %) von ARNOLD und GROSS (1977) erfuhren eine Verbesserung. 17 Patienten erreichten eine deutliche und 9 eine mäßige Verringerung des Speichelflusses. An Komplikationen trat bei 2 Patienten jeweils eine Otitis media auf. Xerostomie, Hör- oder Geschmacksverlust (sensorische Innervation der vorderen zwei Drittel der Zunge durch die Chorda tympani) waren nicht zu beklagen.

Ein ähnliches Ergebnis liefert die Untersuchung von MULLINS et al. (1979). Von 31 Patienten erlangten 11 eine deutliche, 8 eine mäßige und 4 eine geringe Reduktion der Menge sezernierten Speichels (insgesamt 74 %). Es gab keine Komplikationen.

Da das vegetative Nervensystem eine hohe Regenerationsfähigkeit besitzt, sind die Langzeiterfolge weniger erfolgversprechend und die Wirkung nur in 50 % der Fälle ausreichend (SEIFERT et al. 1984).

Die Wirkung auf den Speichelfluss bei Verlegung des Ausführungsganges der Gl. submandibularis in die Fossa tonsillaris wurde von CRYSDALE und WHITE (1989) an 107 vorwiegend jungen Patienten untersucht. In der Zeit vor der Operation unterzog sich die Mehrheit der Patienten einer Tonsillektomie. Bei 89 % der Patienten verminderte sich der Speichelfluss nach dem operativen Eingriff. Eine deutliche Abnahme der Speichelmenge trat bei 22, eine mäßige bei 50 Patienten auf. Eine geringe Speichelreduktion war bei 23 Patienten nachweisbar. Bei 12 Patienten änderte sich gegenüber der Situation vor der Therapiemaßnahme nichts. Alle Patienten wiesen eine vorübergehende Schwellung der Gl. submandibularis auf, einige zusätzlich im Mundbodenbereich, was eine Verlängerung der Beatmungszeit verursachte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch MANKARIOUS et al. (1999). Von 59 Kindern verbesserte sich der Zustand bei 47 (80 %). 10 Patienten zeigten kaum eine Veränderung, 2 Patienten sezernierten vorübergehend mehr Speichel. Außer bei rezidivierenden Tonsillitiden wurden keine zusätzlichen Tonsillektomien durchgeführt.

Keine der oben beschriebenen therapeutischen Maßnahmen ist in jedem Fall erfolgreich. Die an den Untersuchungen beteiligten Patienten waren in der Mehrzahl Kinder, die auf Grund einer Hirnschädigung an Drooling litten. Patienten mit Dysphagien zum Beispiel nach Tumor-Operationen können mit solchen Methoden nicht behandelt werden. Die operativen Therapiemöglichkeiten sind Patienten mit schwerem und anhaltendem Speichelfluss vorbehalten (zum Beispiel bei neurodegenerativen Erkrankungen, Parkinson-Erkrankung, Myasthenia gravis). Zudem sollten operative Eingriffe erst nach Ausschöpfen konservativer Methoden in Betracht gezogen werden.

IV.4 Vergleich der Therapieverfahren

Um den Sinn der Therapie mit Botulinumtoxin aufzuzeigen, kann man die Vorteile gegenüber anderen Methoden demonstrieren. So kann man Wirkungsdauer, Invasivität, Akzeptanz und Komplikationen vergleichend beobachten sowie das Patientenspektrum beschreiben.

IV.4.1 Wirkungsdauer und Erfolg

Mit einer Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen kann man eine Wirkung von bis zu 7 Monaten erreichen. Im Mittel liegt sie bei 3 - 4 Monaten. Innerhalb dieser 90 - 120 Tage werden die cholinergen Nervenendigungen, die durch das Gift zerstört wurden, wieder regeneriert. In vorliegender Untersuchung verminderte sich bei 78 % der Patienten das Speichelvolumen nachweislich. Bei nur 17 % der Patienten schlug der Versuch der Speichelreduktion mit Botox[®] fehl.

Operative Eingriffe haben eine längere Wirkungsdauer, die im Bereich von Monaten bis Jahren liegen kann. Die Erfolgsraten werden zwischen 74 und 98 % angegeben (CRYS DALE und WHITE 1989, MULLINS et al. 1979, ARNOLD und GROSS 1977, WILKIE und BRODY 1977).

Bei der therapeutischen Gabe von Anticholinergika in Form transdermal appliziertem Scopolamin ist der Erfolg als eher gering einzuschätzen (FISCHER und EICHHORN 2001). Zudem ist eine begrenzte Wirksamkeit zu beachten.

IV.4.2 Invasivität und Komplikationen

Mit Ausnahme der transdermalen Gabe von Scopolamin ist die Injektion von Botulinumtoxin am wenigsten invasiv. Mit einer 27 G Einwegkanüle wird Botox[®] direkt in das Speicheldrüsengewebe injiziert. Das Risiko einer Narkose und ein nachfolgender Krankenhausaufenthalt werden vermieden. Die Gefahr von Komplikationen ist ge-

ring. Durch die lokale Injektion sind systemische Wirkungen nahezu ausgeschlossen. Unerwünschte Schwächung umliegender Muskeln (Kaumuskulatur, mimische Muskulatur) stellt ein nur geringes Risiko dar und ist durch die zeitlich begrenzte Wirkdauer des Botulinumtoxins reversibel.

Durch die unspezifische Wirkung der Anticholinergika können bei der Behandlung einer Hypersalivation systemische Wirkungen auftreten. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen können eine solche Therapie limitieren.

Auch wenn einige operative Maßnahmen minimal invasiv durchgeführt werden können, sind sie doch immer mit Narkose und Aufenthalt in einem Krankenhaus verbunden. Bei der Durchtrennung von Nerven (N. tympanicus, Chorda tympani) können gute Erfolge erzielt werden, jedoch ist auf die irreversiblen Komplikationen wie Hör- und Geschmacksverlust hinzuweisen. Exzision von Speicheldrüsen oder „rerouting“ von Ausführungsgängen machen eine vorherige Tonsillektomie oftmals unausweichlich. Dies bedeutet zusätzliche Belastung für den Patienten. Die möglichen Komplikationen sind vielfältig.

IV.4.3 Patientenspektrum

Operative Therapien zielen auf eine langfristige Reduktion der Speichelsekretion. Dies ist in vielen Fällen, so bei neurologischen Erkrankungen (PD, ALS, CP), erwünscht. Viele Patienten klagen jedoch nur vorübergehend über einen zu starken Speichelfluss und können von einer zeitweisen Verminderung der Sekretion profitieren. Obwohl diese Patienten unter ihrer passageren Sialorrhoe leiden ist ein operativer Eingriff kaum gerechtfertigt. Eine Alternative stellt die anticholinerge Therapie dar. Häufig wird diese jedoch wegen ihrer schweren systemischen Nebenwirkungen unterbrochen.

Durch die begrenzte Wirkung und die geringen Nebenwirkungen kann Botulinumtoxin zur Therapie passagerer Hypersalivationszustände angewendet werden. Für die Behandlung persistierender Sialorrhoe besteht die Möglichkeit der mehrmaligen Injektion nach Wiederanstiegen des Speichelflusses.

IV.5 Schlussfolgerung

Die in der Untersuchung erzielten Ergebnisse entsprechen weitgehend unseren Erwartungen. Die intraglanduläre Injektion von Botox[®] bewirkt bei etwa 80 % der Patienten eine Reduktion der Speichelsekretion. Durchschnittlich hält diese Wirkung über 3 - 4 Monate an, bevor ein „Wiederbehandlungslevel“, d. h. ein erneuter Anstieg des Speichelvolumens erreicht wird.

Durch die spezifische Hemmung cholinergischer Nervenendigungen senkte Botulinumtoxin Typ A die Wassersekretion ohne andere Bestandteile des Speichels, die überwiegend einer adrenergen Innervation unterliegen, entscheidend zu beeinflussen.

Auch wenn die Zahl der Therapieversager in dieser Studie rund 20 % beträgt, stellt die Nutzung von Botulinumtoxin Typ A für die Behandlung der Hypersalivation eine sehr gute Alternative zu bisherigen therapeutischen Maßnahmen dar. Zudem können Patienten, die auf eine Therapie mit Botox[®] nicht angesprochen haben, anschließend noch mit Botulinumtoxin Typ B behandelt werden.

Die Anwendungsgebiete von Botox[®] sind derzeit auf Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus, fokale und zervikale Dystonien und die Behandlung von Spitzfußstellungen begrenzt. Die Therapie der Sialorrhoe stellt somit ein „Off-label Use“ dar. Durch mehrere Studien und eigene Erfahrungen ist die Wirkung von Botulinumtoxin Typ A bei Hypersalivation nachgewiesen.

V. Zusammenfassung

Durch eine doppelte Innervation der Speicheldrüsen (sympathisch und parasympathisch) ist eine teilweise Hemmung der sekretorischen Funktion möglich. Parasympathische (cholinerge) Nervenfasern stimulieren die Sekretion von Wasser und Elektrolyten. Die Sekretion von Proteinen, Enzymen und weiteren Speichelbestandteilen erfolgt überwiegend über die sympathische (adrenerge) Innervation. Eine Hemmung der cholinergen Nervenendigungen durch Botulinumtoxin Typ A verringert nachweislich das Volumen des sezernierten Speichels, ohne andere Speichelbestandteile wesentlich zu beeinflussen.

Patienten mit neurologischen Erkrankungen weisen häufig zusätzlich Symptome eines vermehrten Speichelflusses auf (Parkinson-Erkrankung, Amyotrophe Lateralsklerose, neurodegenerative Erkrankungen im Kindesalter, nach apoplektischem Geschehen). Die Ursache liegt meist in einem gestörten Schluckreflex, der zur Ansammlung des Speichels in der Mundhöhle und folglich zum Sabbern führt. Die Reduktion des Speichelflusses dieser Patienten wurde durch die intraglanduläre Applikation von Botulinumtoxin Typ A erreicht. Neben der Hypersalivation im Rahmen neurologischer Erkrankungen treten auch in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde zahlreiche Krankheitsbilder mit vermehrter Speichelsekretion auf. Insbesondere sind hierbei die idiopathische und die relative Hypersalivation, z. B. nach Tumor-Operation im Kopf-Hals-Bereich, zu nennen. Eine Herabsetzung des Speichelvolumens kann ebenso den Heilungsprozess bei Sialocelen, Speichelfisteln, akuten oder chronisch entzündlichen Erkrankungen begünstigen.

Die Patientengruppe dieser retrospektiven Analyse bestand aus 33 Patienten mit Hypersalivation unterschiedlicher Genese. Bei 80 % der nachuntersuchten Patienten (55 % aller Patienten) konnte eine Reduktion der Speichelsekretion nach 3 Wochen nachgewiesen werden, die bei 67 % dieser Patienten (42 %) über mindestens 2 - 4

Monate anhielt. Über 90 % der befragten Patienten (63 %) nahm eine Verringerung der Speichelmenge wahr.

Die Wirkung von Botox[®] hielt durchschnittlich 3,3 Monate an. Patienten, die sich mehrfach Botulinumtoxin Typ A zur Senkung der Speichelsekretion haben injizieren lassen, stellten sich im Mittel alle 5,4 Monate in der Botox[®]-Sprechstunde vor.

Die geringe Invasivität und das Fehlen schwerer und dauerhafter, unerwünschter Wirkungen von Botox[®] stellen die Vorteile gegenüber anderen Therapiemöglichkeiten dar. Die Wirkdauer von 3 - 4 Monaten ermöglicht die Nutzung von Botulinumtoxin Typ A zur passageren Reduktion der Speichelsekretion (nach Tumor-Operation, Speichelfistel, Sialocele), aber auch zur Behandlung dauerhafter Hypersalivation (i. R. neurologischer Grunderkrankungen, idiopathische Hypersalivation).

Wird Botox[®] in regelmäßigen Abständen von 4 - 6 Monaten in adäquater Dosierung verabreicht, ist die Gefahr der Bildung von Antikörpern relativ gering. Zeigt der Patient dennoch eine Immunität gegen Botulinumtoxin Typ A (Sekundärversager), kann ein Therapieversuch mit einem anderen Serotyp (Typ B oder F) weiterhin erfolgreich sein.

Die Wirkung von Botox[®] bei Sekretionsstörungen konnte bereits mehrfach nachgewiesen werden. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen den therapeutischen Nutzen einer intraglandulären Injektion von Botulinumtoxin Typ A zur Behandlung der Hypersalivation.

VI. Anhang

VI.1 Einverständniserklärung

VI.2 Übersicht der an der Studie teilnehmenden Patienten (Tabelle 6)

VI.3 Vergleich verfügbarer Therapiemethoden (Tabelle 7)

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten

Direktor Professor Dr. med. W. Steiner

Patientenaufkleber

Einverständniserklärung

zur Botulinum-Toxin-Injektion bei **Hypersalivation/ eingeschränktem Schlucken von Speichel**

Mit umseitiger Unterschrift bestätige ich, daß ich diese Einverständniserklärung gelesen und verstanden habe, daß ich die Möglichkeit hatte, mit dem Arzt deren Inhalt ausführlich und zu meiner Zufriedenheit zu besprechen, und daß ich mit dem beschriebenen Vorgehen einverstanden bin.

Die Unterschrift dieser Einverständniserklärung bedingt für mich keinerlei Verpflichtung, und ich darf ohne irgendwelche Verbindlichkeiten entscheiden, daß ich an dieser Behandlung nicht weiter teilnehmen möchte.

Wenn Nahrungsmittel, die einen Anteil an Botulinum-Toxin enthalten, gegessen werden, können sie eine Nahrungsmittelvergiftung (Botulismus) verursachen. Wird diese Substanz jedoch in der angewendeten extrem kleinen Menge in die betroffene Speicheldrüse gespritzt, verursacht sie eine vorübergehende chemische Unterbrechung der Nervenübertragung der dort liegenden Speicheldrüse.

Ich wurde darüber informiert, daß dieses Präparat für andere Indikationen zugelassen ist und an der Göttinger Universitäts-HNO-Klinik seit 1990 Patienten, die unter Muskelzuckungen im Gesicht leiden, mit gleicher Methode behandelt werden. Systemische Nebenwirkungen (Auswirkungen auf den gesamten Körper, außerhalb der behandelten Region) sind nie aufgetreten.

Ich wurde weiterhin darüber informiert, daß diese Behandlung nicht das grundsätzliche Problem der übermäßigen Speichelproduktion bzw. der eingeschränkten Möglichkeit des Speichelschluckens löst, sondern es lediglich zu einer vorübergehenden chemischen Unterbrechung der Nervenübertragung auf die Speicheldrüsen kommt. Nach bisherigen Erfahrungen tritt dieser Effekt nach etwa 3-5 Tagen ein und bleibt voraussichtlich über die Dauer von etwa 3-4 Monaten bestehen. Nach dieser Zeit ist die erneute Injektion von Botulinum-Toxin zur Beseitigung der Symptome notwendig.

Fortsetzung der Einverständniserklärung zur Botulinum-Toxin-Injektion bei Hypersalivation/
eingeschränkter Möglichkeit des Speichelschluckens

Nebenwirkungen:

Ich wurde über die Risiken, die mit dieser Behandlung verbunden sind, aufgeklärt. Insbesondere kann es zu einer vorübergehenden *Mundtrockenheit*, zu *Infektionen im Mund*, *Bildung von Speichelsteinen*, *Schwächung der mimischen Muskulatur*, *der Kaumuskulatur und der Mundbodenmuskulatur* kommen. Diese Störungen hätten *Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken* zur Folge. Weiterhin kann es zu *Blutungen* kommen.

Wie bei Injektionen, die an anderen Stellen durchgeführt werden, können ein leichter Bluterguß und ein leichtes Unwohlsein gelegentlich auftreten.

Die Fragen nach generalisierten Muskelerkrankungen (z.B. Myasthenia gravis), derzeitiger Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie (z.B. Streptomycin, Neomycin, Gentamicin), oder bestehender Schwangerschaft/ Stillzeit habe ich verneint.

Herr Prof. Dr. med. R. Laskawi, und/ oder werden nach Durchführung eines Speicheltests eine bestimmte Dosis von Botulinum-Toxin in die Ohrspeicheldrüse (Glandula parotidea) und die Unterkieferdrüse (Glandula submandibularis), ggf. auch in die Unterzungendrüse (Glandula sublingualis) beider Seiten spritzen. Mit der Wiederholung der Durchführung der Speicheltests in bestimmten Abständen zur Kontrolle des therapeutischen Effektes erkläre ich mich einverstanden.

Ich werde mich bemühen, allen Anweisungen zu folgen und das Vorgehen zu erleichtern. Ich werde unter ärztlicher Überwachung nach der Injektion bleiben, bis mir mitgeteilt wird, daß eine derart sorgfältige Beobachtung nicht mehr notwendig ist.

Aufgrund dieser Informationen erkläre ich mich damit einverstanden, daß die vorgenannte Behandlung einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen an mir durchgeführt wird, wobei ich mir vorbehalte, meine Einwilligung jederzeit widerrufen zu können. Ferner erkläre ich meine Bereitschaft, mich an die ärztlichen Anordnungen für die Zeit vor, während und nach der Behandlung zu halten.

Meine persönlichen Daten und meine Krankengeschichte unterliegen den üblichen Bestimmungen über die ärztliche Schweigepflicht. Ich bin damit einverstanden, daß Photographien, auf denen ich erkennbar bin, sowie die Beschreibung meiner Krankengeschichte in medizinischen Zeitschriften, Büchern oder anderen Organen veröffentlicht oder auf wissenschaftlichen medizinischen Fachtagungen vorgetragen werden können.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift des aufklärenden Arztes)

.....
(Unterschrift des Patienten)

Tab. 6: Übersicht der an der Studie teilnehmenden Patienten

Pat.nr.	Alter	Diagnose	Volumen prae inj. ml/5 min	Benefit (1) in % (Woche post inj.)	Benefit (2) in % (Woche post inj.)
1	67	idiopathische Hypersalivation	2,2	28,6% (3. Wo)	14,5% (14. Wo)
2	60	Larynx-Karzinom	4,6	37% (2. Wo)	84,3% (11. Wo)
3	70	idiopathische Hypersalivation	0,68	70,6% (2. Wo)	105,9% (7. Wo)
4	60	idiopathische Hypersalivation, Dysphagie	1	12,5% (2. Wo)	k. M.
5	62	V. a. Chronische Sialadenitis, Dysphagie	2,14	81,3% (2. Wo)	96,3% (12. Wo)
6	13	Schädelbasistumor (neurodeg. Erkr.), Dysphagie	0,23	191,3% (2. Wo)	600% (11. Wo)
7	71	Hypopharynx-Larynx-Karzinom	4,05	35,6% (2. Wo)	53,8% (14. Wo)
8	46	Larynx-Karzinom, Dysphagie	4,49	k. M.	8,7% (8. Wo)
9	60	Tonsillen-Karzinom li.	9,9	23,7% (2. Wo)	47,5% (14. Wo)
10	48	V. a. Chronische Sialadenitis, Gl. parotidea re.	2,14	27,6% (2. Wo)	k. M.
11	13	neurodegenerative Erkrankung	1,63	29,2% (2. Wo)	35% (6. Wo)

Pat.nr.	Alter	Diagnose	Volumen prae inj. ml/5 min	Benefit (1) in % (Woche post inj.)	Benefit (2) in % (Woche post inj.)
12	40	Larynx-Karzinom li.	1,46	k. M.	28,8% (9. Wo)
13	61	idiopathische Hypersalivation, Dysphagie	2,14	36,9% (3. Wo)	79,4% (11. Wo)
14	37	idiopathische Hypersalivation	13,74 4,38	22,3% (2. Wo) 42,2% (2. Wo)	29,9% (11. Wo) 64,2% (15. Wo)
15	28	neurodegenerative Erkrankung, Drooling	4,8 10	128,3% (2. Wo) k. M.	156,3% (7. Wo) k. M.
16	12	neurodegenerative Erkrankung, Drooling	3,56	106,7% (2. Wo)	k. M.
17	61	Hypopharynx-Karzinom re.	3,6	k. M.	k. M.
18	73	Ösophagus-Karzinom	1,76	k. M.	k. M.
19	71	Z. n. Medulla-oblongata-Infarkt, Dysphagie	3,28	k. M.	k. M.
20	85	idiopathische Hypersalivation	0,74	67,6% (2. Wo)	k. M.
21	16	neurodegenerative Erkrankung, Dysphagie	0,54	k. M.	131,5% (11. Wo)
22	14	neurodegenerative Erkrankung	1,9	k. M.	115,3% (8. Wo)

Pat.nr.	Alter	Diagnose	Volumen prae inj. ml/5 min	Benefit (1) in % (Woche post inj.)	Benefit (2) in % (Woche post inj.)
23	60	Hypersalivation, Z. n. Apoplex	3,43	38,5% (2. Wo)	110,2% (6. Wo)
			2,64	45,5% (2. Wo)	41,3% (5. Wo)
24	7	neurodegenerative Erkrankung	k. M.	k. M.	k. M.
25	62	idiopathische Hypersalivation	0,92	k. M.	k. M.
26	59	Speichelfistel, Z. n. Laryngektomie	0,27	251,9% (2. Wo)	103,7% (7. Wo)
27	62	Zungenrand-Karzinom li.	2,85	65,6% (2. Wo)	3,2% (9. Wo)
28	61	Speichelfistel, Z. n. Parotidektomie	k. M.	k. M.	k. M.
29	71	Oropharynx-Karzinom	0,49	461,2% (2. Wo)	k. M.
30	13	neurodegenerative Erkrankung, Dysphagie, Drooling	1,38	k. M.	k. M.
31	53	Speichelfistel, Z. n. Laryngektomie	0,58	2,6% (2. Wo)	19,7% (6. Wo)
32	52	Chronische Sialadenitis, Gl. parotidea re.	0,93	k. M.	k. M.
33	53	Oropharynx-Larynx-Karzinom	0,55	28% (2. Wo)	k. M.

Tab. 7: Vergleich verfügbarer Therapiemethoden (nach CRYSDALE 1980, S. 776)

Methode	Konzept	Vorteile	Nachteile
Anticholinergika	Reduktion der Speichelproduktion	reversibel	Nebenwirkungen - Obstipation - Hamverhalten - Xerostomie
Bestrahlung	Zerstörung des speichelproduzierenden Gewebes		irreversibel, Strahlenkrankheit - Mucositis - Schwellung der Speicheldrüsen - Xerostomie - fragile Entwicklung von Neoplasien
Physiotherapie	Koordinierung der oralen Muskelaktivität	nicht-invasiv	Erfolg ist abhängig von Patienten - Motivation - Intelligenz
Hypnotherapie	Korrektur der Kopf-Kiefer-Haltung	nicht-invasiv	nur bei ausgewählten Patienten anwendbar
Biofeedback	Korrektur der Kopf-Kiefer-Haltung	nicht-invasiv	anwendbar in Abhängigkeit der Intelligenz der Kinder

Methode	Konzept	Vorteile	Nachteile
<u>operative Maßnahmen:</u>			
(a) Durchtrennung parasymphathischer Nervenfasern	Reduktion der Speichelproduktion um 30 %	geringer operativer Aufwand - kurzer KH-Aufenthalt - geringe Morbidität	Geschmacksverlust späte Versagerrate von 40 %
(b) Verlegen der Ausführungsgänge der Gll. submandibulares	Verlegung des Speichels aus der vorderen Mundhöhle heraus	geringe Morbidität	Tonsillektomie notwendig signifikante operative Morbidität Langzeitwirkung unbekannt Bildung einer Ranula 10 %
(c) Entfernung der Gll. submandibulares	Reduktion der Speichelmenge in der vorderen Mundhöhle	dauerhafte Reduktion des Speichelflusses	Krankenhausaufenthalt von 1 Woche signifikante Morbidität äußere Narben
(d) Verlegen der Ausführungsgänge der Gll. parotidae	Verlegung des Parotis-Sekrets in die hintere Mundhöhle		Krankenhausaufenthalt von 1 Woche signifikante Morbidität Tonsillektomie notwendig

VII. Literaturverzeichnis

ABE K, DAWES C (1975): Circadian Variations in Pilocarpine and Isoprenaline-induced Protein Secretion by Rat Parotid Gland. Arch Oral Biol 20, 543-546

AMBACHE N (1949): The Peripheral Action of Cl. Botulinum Toxin. J Physiol 108, 127-141

AMUNDSEN E, PÜTTER J, FRIBERGER P, KNÖS M, LARSBRATEN M, CLAESON G (1979): Methods for the Determination of Glandular Kallikrein by Means of a Chromogenic Tripeptide Substrate. Adv Exp Med Biol 120A, 83-95

ANNESE V, BASSOTTI G, COCCIA G, DINELLI M, D'ONOFRIO V, GATTO G, LEANDRO G, REPICI A, TESTONI PA, ANDRIULLI A (1999): A Multicentre Randomised Study of Intra-sphincteric Botulinum Toxin in Patients With Oesophageal Achalasia. Gut 46, 597-600

AOKI KR: Immunologic and Other Properties of Therapeutic Botulinum Toxin Serotypes; in: Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin; hrsg. v. Brin MF, Jankovic J, Hallett M; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002, 103-113

ARNOLD HG, GROSS CW (1977): Transtympanic Neurectomie: a Solution to Drooling Problems. Dev Med Child Neurol 19, 509-513

ARNON SS: Clinical Botulism; in: Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin; hrsg. v. Brin MF, Jankovic J, Hallett M; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002, 145-150

BEUCHE W, ARGLEBE C, LASKAWI R (2000): Quantitative Reduction of Saliva Production in Two ALS Patients With Intraglandular Injections of Botulinum Toxin. *Neurol Psychiatr Brain Res* 8, 23-26

BHATIA KP, MUNCHAU A, BROWN P (1999): Botulinum Toxin is a Useful Treatment in Excessive Drooling in Saliva. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 697

BLACK JD, DOLLY JO (1987): Selective Location of Acceptors for Botulinum Neurotoxin A in the Central and Peripheral Nervous System. *Neuroscience* 23, 767-779

BLASI J, CHAPMAN ER, LINK E, BINZ T, YAMASAKI S, DE CAMILLI P, SÜDHOF TC, NIEMANN H, JAHN R (1993): Botulinum Neurotoxin A Selectively Cleaves the Synaptic Protein SNAP-25. *Nature* 365, 160-163

BLITZER A, SULICA L (2001): Botulinum Toxin: Basic Science and Clinical Uses in Otolaryngology. *Laryngoscope* 111, 218-226

BOENNINGHAUS HG: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; 10. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1996

BOTHWELL JE, CLARKE K, DOOLEY JM, GORDON KE, ANDERSON R, WOOD CAMFIELD CS, CAMFIELD PR (2002): Botulinum Toxin A as a Treatment for Excessive Drooling in Children. *Pediatr Neurol* 27, 18-22

BREIT S, HECKMANN M (2000): Botulinumtoxin: Ein Neurotoxin zur dermatologischen Therapie. *Hautarzt* 51, 874-889

BURGEN ASV, DICKENS F, ZATMAN LJ (1949): The Action of Botulinum Toxin on the Neuro-muscular Junction. *J Physiol* 109, 10-24

BUSHARA KO (1997): Sialorrhoea in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Hypothesis of a New Treatment - Botulinum Toxin A Injections of the Parotid Glands. *Med Hypotheses* 48, 337-339

CARRUTHERS A, CARRUTHERS J (1998): History of the Cosmetic Use of Botulinum A Exotoxin. *Dermatol Surg* 24, 1168-1170

CESKA M, BIRATH K, BROWN B (1969): A New and Rapid Method for the Clinical Determination of α -Amylase Activities in Human Serum and Urine. *Clin Chim Acta* 26, 437-444

COFFIELD JA, CONSIDINE RV, SIMPSON LL: The Site and Mechanism of Action of Botulinum Neurotoxin; in: *Therapy with Botulinum Toxin*; hrsg. v. Jankovic J, Hallett M; Dekker, New York 1994, 3-13

CRYSDALE WS (1980): The Drooling Patient: Evaluation and Current Surgical Options. *Laryngoscope* 90, 775-783

CRYSDALE WS, WHITE A (1989): Submandibular Duct Relocation for Drooling: A 10-year Experience with 194 Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 101, 87-92

DICKSON EC, SHEVKEY R (1923): Studies on the Manner in which the Toxin of *Clostridium Botulinum* Acts Upon the Body. *J Exp Med* 37, 717-731

DORNBLÜTH O (hrsg), PSCHYREMBEL W (hrsg): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*; 257. Auflage; Nikol Verlagsgesellschaft mbH, Hamburg 1993

EINECKE D (2001): Neuromuskuläre Blockade mit Botulinumtoxin: Vom Toxin zum Therapeutikum. *MMW Fortschr Med* 143 (Suppl 2), 95-96

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG zur Botulinum-Toxin-Injektion bei Hypersalivation/eingeschränktem Schlucken von Speichel (s. S. 59)

EKEDAHL C (1974): Surgical Treatment of Drooling. *Acta Otolaryngol* 77, 215-220

ELLIES M: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Sekretionshemmung der Kopfspeicheldrüsen durch Botulinum Toxin A. *Med. Habil.-Schr. Göttingen* 2002

ELLIES M, LASKAWI R, GÖTZ W, ARGLEBE C, TORMÄHLEN G (1999): Immunohistochemical and Morphometric Investigations of the Influence of Botulinum Toxin on the Submandibular Gland of the Rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256, 148-152

ELLIES M, LASKAWI R, TORMÄHLEN G, GÖTZ W (2000): The Effect of Local Injection of Botulinum Toxin A on the Parotid Gland of the Rat: an Immunohistochemical and Morphometric Study. *J Oral Maxillofac Surg* 58, 1251-1256

ELLIES M, LASKAWI R, ROHRBACH-VOLLAND S, RÖDEL R, BEUCHE W (2001): Sekretionshemmung exokriner Drüsen des Kopf-Hals-Bereiches durch Applikation von Botulinum Toxin A. *HNO* 49, 807-813

ELLIES M, LASKAWI R, ROHRBACH-VOLLAND S, ARGLEBE C, BEUCHE W (2002a): Botulinum Toxin to Reduce the Saliva Flow: Selected Indications for Ultrasound-guided Toxin Application into Salivary Glands. *Laryngoscope* 112, 82-86

ELLIES M, ROHRBACH-VOLLAND S, ARGLEBE C, WILKEN B, LASKAWI R, HANEFELD F (2002b): Successful Management of Drooling with Botulinum Toxin A in Neurologically Disabled Children. *Neuropediatrics* 33, 327-330

ELLIES M, LASKAWI R, ROHRBACH-VOLLAND S, ARGLEBE C (2003): Up-to-Date Report of Botulinum Toxin Therapy in Patients With Drooling Caused by Different Etiologies. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 454-457

FACHINFORMATION: Botox[®]; Fachinfoservice, Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e. V., Aulendorf 2001

FISCHER RB, EICHHORN M (2001): Was tun bei neuroleptikainduzierter Hypersalivation? Psychiatr Prax 28, 249-250

FREDERICK FJ, STEWART IF (1982): Effectiveness of Transtympanic Neurectomy in Management of Sialorrhoea Occuring in Mentally Retarded Patients. J Otolaryngol 11, 289-292

FRIEDMAN A, POTULSKA A (2001): Quantitative Assessment of Parkinsonian Sialorrhoea and Results of Treatment with Botulinum Toxin. Elsevier Sci 7, 329-332

GIESS R, NAUMANN M, WERNER M, RIEMANN R, BECK M, PULS I, REINERS C, TOYKA KV (2000): Injections of Botulinum Toxin A into the Salivary Glands Improve Sialorrhoea in Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69, 121-123

GÖBEL H, HEINZE A, HEINZE-KUHN K, JOST WH (2001): Evidence-based Medicine: Botulinum Toxin A in Migraine and Tension-type Headache. J Neurol 248, I/34-I/38

GUNTINAS-LICHIUS O, SITTEL C (2001): Treatment of Postparotidectomy Salivary Fistula with Botulinum Toxin. Ann Otol Rhinol Laryngol 110, 1162-1164

HECKMANN M, RZANY B: Botulinumtoxin in der Dermatologie; 1. Auflage; Urban und Vogel, München 2002

HUSSEIN I, KERSHAW AE, TAHMASSEBI JF, FAYLE SA (1998): The Management of Drooling in Children and Patients with mental and Physical Disabilities: a Literature Review. Int J Pediatr Dent 8, 3-11

JANKOVIC J, BRIN MF (1991): Therapeutic Uses of Botulinum Toxin. N Engl J Med 324, 1186-1194

JONGERIUS PH, ROTTEVEEL JJ, VAN DEN HOOGEN F, JOOSTEN F, VAN HULST K, GABREELS FJ (2001): Botulinum Toxin A: a New Option for Treatment of Drooling in Children with Cerebral Palsy. Presentation of a Case Series. *Eur J Pediatr* 160, 509-512

JOST WH (1999): Treatment of Drooling in Parkinson's Disease with Botulinum Toxin. *Mov Disord* 14, 1057

JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J: *Histologie*; 4. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1996

KAO I, DRACHMAN DB, PRICE DL (1976): Botulinum Toxin: Mechanism of Pre-synaptic Blockade. *Science* 193, 1256-1258

KIM KS, KIM SS, YOON JH, HAN J (1998): The Effect of Botulinum Toxin Type A Injection for Intrinsic Rhinitis. *J Laryngol Otol* 112, 248-251

KREYDEN OP, GEIGES ML, BÖNI R, BURG G (2000): Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament. *Hautarzt* 51, 733-737

LAGUENY A, BURBAUD P (1996): Mechanism of Action, Clinical Indication and Results of Treatment of Botulinum Toxin. *Neurophysiol Clin* 26, 216-226

LASKAWI R, DROBIK C, SCHOENEBECK C (1998): Up-to-Date Report of Botulinum Toxin Type A Treatment on Patients with Gustatory Sweating (Frey's Syndrome). *Laryngoscope* 108, 381-384

LEWIS DW, FONTANA C, MEHALICK LK, EVERETT Y (1994): Transdermal Scopolamine for Reduction of Drooling in Developmentally Delayed Children. *Dev Med Child Neurol* 36, 484-486

LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ (1951): Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem* 193, 265-275

LÜLLMANN H, MOHR K: Pharmakologie und Toxikologie; 14. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999

MANKARIOUS LA, BOTTRILL ID, HUCHZERMEYER PM, BAILEY CM (1999): Long-term Follow-up of Submandibular Duct Rerouting for the Treatment of Sialorrhea in the Pediatric Population. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120, 303-307

MARCHESE RAGONA R, BLOTTA P, PASTORE A, TUGNOLI V, ELEOPRA R, DE GRANDIS D (1999): Management of Parotid Sialocele with Botulinum Toxin. *Laryngoscope* 109, 1344-1346

MOLL KJ, MOLL M: Anatomie; 15. Auflage; Gustav Fischer Verlag, Lübeck 1997

MULLINS WM, GROSS CW, MOORE JM (1979): Long-term Follow-up of Transtympanic Neurectomy for Sialorrhea. *Laryngoscope* 89, 1219-1223

PAL PK, CALNE DB, CALNE S, TSUI JK (2000): Botulinum Toxin A as Treatment for Drooling Saliva in PD. *Neurology* 54, 244-247

QUISSELL DO: Stimulus-Exocytosis Coupling Mechanism in Salivary Gland Cells; in: *Biology of the Salivary Glands*; hrsg. v. Dobrosielski-Vergona K u.a.; CRC Press, Boca Raton, FL 1993, 181-200

ROHRBACH S, LASKAWI R (2001): Minimally Invasiv Application of Botulinum Toxin Type A in Nasal Hypersecretion. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 63, 382-384

SAUTTER T, HERZOG A, HAURI D, SCHURCH B (2001): Transient Paralysis of the Bladder due to Wound Botulism. *Eur Urol* 39, 610-612

SCHIEBLER: Anatomie; 5. korr. Auflage; Springer Verlag, Berlin 1991

SCHNEYER LH, YOUNG JA, SCHNEYER CA (1972): Salivary Secretion of Electrolytes. *Physiol Rev* 52, 720-777

SCOTT AB, ROSENBAUM A, COLLINS CC (1973): Pharmacologic Weakness of Extraocular Muscles. *Invest Ophthalmol* 12, 924-927

SEIFERT G, MIEHLKE A, HAUBRICH J, CHILLA R: *Speicheldrüsenkrankheiten*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984

SHAARI CM, WU BL, BILLER HF, CHUANG SK, SANDERS I (1998): Botulinum Toxin Decreases Salivation from Canine Submandibular Glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118, 452-457

SOMMER B, SATTLER G: *Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin*; Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin 2001

SUSKIND DL, TILTEN A (2002): Clinical Study of Botulinum-A Toxin in the Treatment of Sialorrhea in Children with Cerebral Palsy. *Laryngoscope* 112, 73-81

TAN EK, LO YL, SEAH A, AUCHUS AP (2001): Recurrent Jaw Dislocation After Botulinum Toxin Treatment for Sialorrhea Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 190, 95-97

THOMAS-STONELL N, GREENBERG J (1988): Three Treatment Approaches and Clinical Factors in the Reduction of Drooling. *Dysphagia* 3, 73-78

VARGAS H, GALATI LT, PARNES SM (2000): A Pilot Study Evaluating the Treatment of Postparotidectomy Sialoceles with Botulinum Toxin Type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126, 421-424

WALTERS MI, SAWHNEY AK (1987): A Simple and Rapid Method for the Determination of Thiocyanate in Serum. *J Anal Toxicol* 11, 53-54

WILKIE TF, BRODY GS (1977): The Surgical Treatment of Drooling: A Ten-Year Review. *Plast Reconstr Surg* 59, 791-798

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen durchgeführt.

Für die Möglichkeit der Anfertigung der Dissertation bedanke ich mich bei dem Leiter der Abteilung, Prof. Dr. med. W. Steiner, und seinen Mitarbeitern.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. R. Laskawi für die Überlassung des Themas. Für die wissenschaftliche Betreuung und das stete Interesse am Fortgang der Arbeit möchte ich mich zudem bei Priv.-Doz. Dr. med. M. Ellies, Dr. med. S. Rohrbach-Volland, Dr. sc. agr. C. Arglebe und Frau K. Heithus-Boymann bedanken.

Lebenslauf

Am 15. Mai 1980 wurde ich, Ulrike Gottstein, in Halle (Saale) geboren. Ich bin ledig und gehöre der römisch-katholischen Kirche an.

Von 1986 bis 1991 besuchte ich die Grundschule in Halle (Saale). Nach der 5. Klasse wechselte ich an das humanistische Landesgymnasium Latina „August-Hermann-Francke“ zu Halle (Saale) und lebte ab der 8. Klasse in der dazugehörigen Pensionsanstalt. Die Schulausbildung beendete ich 1998 mit dem Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife.

Seit Oktober 1998 bin ich an der Georg-August-Universität Göttingen im Fachbereich Humanmedizin immatrikuliert.

Im Rahmen meines Studiums habe ich Pflegepraktika auf internistischen und chirurgischen Stationen geleistet. Meine Famulaturen absolvierte ich in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Pathologie, der Inneren Medizin und der Gynäkologie. Im irischen Our Lady's Hospital in Cashel, Co. Tipperary, war ich des Weiteren in der Anästhesie als Famula tätig.

Drei Semester arbeitete ich in der Abteilung Histologie als studentische Hilfskraft und betreute Studenten des Kursus für mikroskopische Anatomie.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 11. September 2000, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 28. August 2001. Im März 2004 absolvierte ich erfolgreich das 2. Staatsexamen.