

4 Einleitung

4.1 Mimische Falten

Mimische Falten entstehen durch Kontraktion der mimischen Gesichtsmuskulatur. Im Gegensatz zu anderen Muskeln haben mimische Muskeln keine eigene Faszie. Sie inserieren in der Haut des Gesichts und prägen so dessen Relief. Bei ihrer Kontraktion bewegen sie die Gesichtshaut und können, wie z.B. an der Stirn oder um die Augen, Hautfalten aufwerfen und verleihen dem Gesicht so Ausdruck. Durch tägliches Anspannen der mimischen Muskulatur als Folge z.B. von Konzentration, Stress, Ärger oder Freude sowie durch abnehmende Elastizität der Haut und Verlust von subkutanem Fettgewebe kommt es mit zunehmendem Lebensalter zu einer Vertiefung dieser Falten. Durch eine vermehrte Ruheaktivität der Muskeln kommt es zur dauerhaften Faltenbildung.

Je nach dem für ihre Entstehung typischen Gesichtsausdruck unterscheidet man u.a. so genannte Lach-, Zornes- und Denkerfalten.

Der dreiteilige M. orbicularis oculi verläuft zirkulär um die Lidspalte und dient dem Lidschluss. Beim Zukneifen der Augen, wie es z.B. beim Lachen der Fall ist, wirft er die Haut über dem lateralen Augenwinkel in Falten, den sogenannten "Krähenfüßen".

4.2 Therapiemöglichkeiten mimischer Falten

Es gibt viele unterschiedliche Ansätze zur Therapie mimischer Falten. Dabei haben sich neben der chirurgischen Intervention vor allem zwei Therapieformen als effektiv herausgestellt: zum einen die Injektion von Füllmaterialien und zum anderen die Injektion von Botulinumtoxin (Heckmann u. Rzany 2002, Becker-Wegerich et al. 2003, Rauch u. Ruzicka 2004, Rzany u. de Maio 2006).

4.2.1 Botulinumtoxin

Botulinumtoxine (BoNT) sind von dem anaerob wachsenden Bakterium *Clostridium botulinum* gebildete Exotoxine. Man unterscheidet sieben Serotypen A-G, wobei bisher nur BoNT-A und BoNT-B therapeutisch genutzt werden.

BoNT sind Proteine, die aus zwei über eine Disulfidbrücke verbundenen Untereinheiten, einer leichten und einer schweren Kette, bestehen. Die schwere Kette mit einem Molekulargewicht von ca. 100 kDa dient der Aufnahme in die präsynaptische Nervenendigung, während die leichte Kette mit einem Molekulargewicht von ca. 50 kDa als Zn^{2+} -Protease für die Toxizität verantwortlich ist. Die Aufnahme des Toxins in die Nervenendigung erfolgt durch rezeptorvermittelte Endozytose und ist hoch selektiv für cholinerge Neuronen. Im Endozytosevesikel erfolgt die Spaltung der Disulfidbrücke. Anschließend gelangt die leichte Kette ins Zytoplasma, wo sie bestimmte Proteine des so genannten SNARE-Komplexes irreversibel spaltet und so dessen Bildung verhindert. Dieser Komplex wird für die Bindung der Acetylcholin-Vesikel an die Synapsenmembran und die anschließende Transmitterfreisetzung aus den Vesikeln benötigt.

Die Serotypen A, C und E inaktivieren das Protein SNAP-25, Serotyp C zusätzlich das Syntaxin und die Serotypen B, D, F und G das Synaptobrevin. Die Inaktivierung bereits eines dieser drei Proteine verhindert die Bildung des SNARE-Komplexes und somit die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt (Boyer et al. 2005).

Bei Aufnahme des BoNT in motorische Neurone resultiert eine schlaffe Lähmung der betroffenen Muskulatur. An den cholinergen sympathischen Nervenfasern der ekkrinen Schweißdrüsen führt die Blockade der Acetylcholinfreisetzung zur Hypo- bzw. Anhidrose.

Nach Injektion in die mimische Muskulatur kommt es innerhalb weniger Stunden zur progredienten Lähmung, die nach sieben bis 14 Tagen ihr maximales Niveau erreicht und für ca. drei bis sechs Monate anhält. Die Rückbildung erfolgt langsam, zum einen durch Neubildung von Nervenendigungen und motorischen Endplatten und zum anderen durch intraneuronale Spaltung der Proteasen. Verantwortlich für die lange Wirkungszeit der Botulinumtoxine sind nach Ansicht von Erdal et al. (1995) geringe Toxinmengen, die lange in den Synapsen persistieren.

4.2.2 Injizierbare Füllmaterialien

Es gibt die unterschiedlichsten Füllmaterialien zur Injektion bei mimischen Falten. Grob kann man sie in resorbierbare und nicht resorbierbare Materialien unterteilen.

Als resorbierbare Materialien stehen in erster Linie Kollagen und Hyaluronsäure zur Verfügung. Beim Kollagen muss je nach Ursprung zwischen tierischem (Schwein oder Rind) und menschl-

chem Kollagen unterschieden werden. Das menschliche Kollagen kann von Leichen stammen, in Kulturen gezüchtet sein oder aus zuvor vom Patienten entnommener Haut aufbereitet sein. Vor Einführung der Hyaluronsäure war Kollagen vom Rind das am weitesten verbreitete injizierbare Füllmaterial. Die als Füllmaterial verwendete Hyaluronsäure kann aus Bakterienkulturen oder aus Vögeln gewonnen werden. Resorbierbare Füllmaterialien werden innerhalb von Monaten bis zu einigen Jahren vom Körper abgebaut. Daher ist bei Verwendung von resorbierbaren Füllmaterialien eine wiederholte Behandlung der Patienten notwendig.

An nicht resorbierbaren Füllmaterialien stehen neben Silikon u.a. noch Polyacrylamid und Polyalkylamid zur Verfügung. Die Injektion von flüssigem Silikon, einem der am längsten eingesetzten Füllmaterialien, ist wegen der zwar seltenen aber teils dramatischen Nebenwirkungen umstritten. Es wird trotzdem noch immer in vielen Ländern zur Korrektur von Falten eingesetzt.

Außerdem stehen noch verschiedene Kombinationen aus resorbierbaren und nicht resorbierbaren Füllmaterialien zur Verfügung (Becker-Wegerich et al. 2003, Rauch u. Ruzicka 2004, Rzany u. de Maio 2006).

4.3 Instrumente zur Evaluation des Schweregrades mimischer Falten

4.3.1 Klinische Skalen

Zur Messung des Therapieerfolges in Studien zur Behandlung mimischer Falten werden überwiegend klinische Skalen, deren Ziel die Quantifizierung der Faltentiefe ist, verwendet. Die in mehreren Studien verwendeten Skalen unterscheiden sich dabei teilweise sehr stark von einander (Ramirez et al. 2002, Baumann et al. 2003, Day et al. 2004, Sadick 2004).

Lediglich vier dieser Skalen wurden bisher auf ihre Reproduzierbarkeit hin untersucht, drei davon mittels Kappa-Statistik (Lemperle et al. 2001, Honeck et al. 2003, Day et al. 2004, Kim et al. 2004). Zu diesen gehört auch die in der Literatur am häufigsten verwendete Vier-Punkte-Skala mit den Ausprägungen 0-3 (Ascher et al. 1995, Blitzer et al. 1998, Carruthers et al. 2002, Honeck et al. 2003). Sie erlaubt eine Einteilung der Faltenbildung nach:

0 = keine Faltenbildung

1 = leichte Faltenbildung

2 = mäßige Faltenbildung

3 = starke Faltenbildung.

Diese Skala wurde bisher nur auf die Reproduzierbarkeit für ihre Anwendung bei Glabellafalten hin untersucht (Honeck et al. 2003). Außerdem wurde nicht zwischen Falten in entspanntem und in kontrahiertem Zustand unterschieden.

4.4 Validität und Reproduzierbarkeit

4.4.1 Validität

Die Validität beschreibt die Tauglichkeit eines diagnostischen Testverfahrens zur Messung des untersuchten Sachverhaltes. Sie wird bestimmt, in dem man das Testverfahren mit der besten und verlässlichsten bekannten Methode, dem so genannten Goldstandard, vergleicht. Das heißt, dass ein neues Verfahren niemals besser als der jeweilige Goldstandard sein kann, auch wenn es ggf. den tatsächlichen Verhältnissen mehr entspricht.

Die Validität ist charakterisiert durch Sensitivität und Spezifität. Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, beim Vorliegen einer Erkrankung ein positives diagnostisches Testergebnis zu haben, oder als Frage ausgedrückt: „Wie sicher erkennt der Test Kranke als krank?“. Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit, beim Nicht-Vorliegen einer Erkrankung ein negatives diagnostisches Testergebnis zu haben, oder als Frage ausgedrückt: „Wie sicher erkennt der Test Gesunde als gesund?“. Im Idealfall nehmen beide Wahrscheinlichkeiten den Wert 1 an, d.h. es gibt keine falschen Testergebnisse. In der Praxis jedoch treten in der Regel mehr oder weniger häufig falsche Testergebnisse auf, der Wert ist also regelmäßig kleiner als 1. Sensitivität und Spezifität verhalten sich gegenläufig, d.h. die Zunahme des einen Maßes zieht die Abnahme des anderen nach sich.

4.4.2 Reproduzierbarkeit

Unter Reproduzierbarkeit versteht man die Stabilität der Ergebnisse bei wiederholten Messungen. Je nach Art der Variablen können unterschiedliche statistische Maße zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit angewandt werden.

4.4.2.1 Interindividuelle Variabilität

Interindividuelle Variabilität bezeichnet die Abweichungen in den Beurteilungen desselben Sachverhaltes zwischen verschiedenen Beobachtern.

4.4.2.2 Intraindividuelle Variabilität

Intraindividuelle Variabilität bezeichnet die Abweichungen in den Beurteilungen eines Sachverhaltes durch denselben Beobachter zu verschiedenen Zeitpunkten.

4.5 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Reproduzierbarkeit der oben beschriebenen Vier-Punkte-Skala bei ihrer Anwendung zur Beurteilung von periokulären Lachfalten (Krähenfüßen) zum einen in entspanntem und zum anderen in angespanntem Zustand zu untersuchen. Die Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Skalen erfolgte innerhalb zweier Populationen im Rahmen einer klinisch kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT-A in der Behandlung von Krähenfüßen (SMILE-Studie). Die eine Population bestand aus den Prüfarzten, die andere aus den geblindeten Experten, deren Aufgabe es war, alle Fotografien der klinischen Studie abschließend zu beurteilen. Beide Gruppen wurden anhand eines für die Studie entwickelten Foto-Atlas geschult.