

Charité Centrum 9 für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

Klinik für Unfallchirurgie

Klinik für Orthopädie

Direktor: Prof. Dr. Norbert P. Haas

Habilitationsschrift

„Botulinumtoxin in der Orthopädie und Sportmedizin -

Evaluation eines neuen Wirkstoffes zur klinischen Anwendung im

Fachgebiet Orthopädie“

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

Orthopädie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Richard Placzek

geboren am 08.06.1964 in Oberhausen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht im Dezember 2006

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heiko Reichel, Ulm

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Werner Hein, Halle

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1</u> <u>Einleitung und Grundlagen</u>	<u>4</u>
1.1 Einteilung und historischer Überblick.....	4
1.2 Grundlagen und Wirkmechanismus von Botulinumtoxin.....	7
1.2.1 Morphologische Veränderungen.....	8
1.2.2 Wirkverlauf.....	9
1.2.3 Acetylcholin vermittelte Effekte.....	9
1.2.4 Analgetische, antiinflammatorische Effekte.....	10
1.2.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	10
1.2.6 Verfügbare Präparate auf dem Markt.....	12
1.2.7 Zugelassene Indikationen.....	13
<u>2</u> <u>Evaluation klinischer Anwendung im Fachgebiet Orthopädie</u>	<u>15</u>
2.1 Spastische Hüftlateralisation und –subluxation	15
[Therapie der Hüftlateralisation und –subluxation bei infantiler Cerebralparese mit Botulinumtoxin A – erste Ergebnisse unter Berücksichtigung des Migrationsindex] Treatment of lateralisation and subluxation of the hip in cerebral palsy with botulinum toxin A – preliminary results based on the analysis of migration percentage data.....	15
2.2 Chronische Epikondylopathia humeri radialis	20
2.2.1 [Die Botulinumtoxin A-Injektion zur Therapie des chronischen Tennisellenbogens – eine vielversprechende neue Therapie] Botulinum Toxin A injection for chronic tennis elbow – A potential new mode of treatment.....	20
2.2.2 Therapie der chronischen Epicondylopathia humeri radialis mit Botulinumtoxin A – eine Therapiestudie mit 2 Jahren Nachuntersuchungszeitraum.....	27
2.2.3 [Therapie der chronischen radialen Epikondylitis mit Botulinumtoxin A – eine doppelblinde, placebokontrollierte und randomisierte Multicenterstudie] Treatment of Chronic Radial Epicondylitis with Botulinum Toxin A – a Double-blinded, Placebo-controlled and Randomized Multi-centre Study.....	33

2.3	Chronische Plantarfasciitis.....	41
2.3.1	Behandlung der chronischen Plantarfasciitis mit Botulinumtoxin A – Eine offene Pilotstudie an 25 Patienten mit einem Beobachtungszeitraum über 14 Wochen [Treatment of chronic Plantar Fasciitis with Botulinumtoxin A – an open pilot study on 25 patients with a 14 week-follow-up].....	41
2.3.2	[Die Behandlung der chronischen Plantarfasciitis mit Botulinumtoxin A – erste klinische Ergebnisse] Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A – Preliminary clinical results.....	47
2.3.3	[Die Behandlung der chronischen Plantarfasciitis mit Botulinumtoxin A: eine offene Fallstudie mit einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr] Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A: an open case series with a 1 year follow up.....	51
3	<u>Diskussion</u>.....	56
3.1	Spastische Hüftlateralisation und –subluxation	56
3.2	Chronische Epikondylopathia humeri radialis	57
3.3	Chronische Plantarfasciitis	58
4	<u>Übersicht, Fallbeispiele und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen</u>.....	60
5	<u>Literaturverzeichnis</u>.....	68
	Danksagung	72
	Eidesstattliche Versicherung	73

1. Einleitung und Grundlagen

Botulinumtoxin (BTX), auch Botulinumneurotoxin (BoNT) genannt, wird vom anaeroben Sporenbildner *Clostridium botulinum* gebildet und gehört wie die verwandten Tetanustoxine (TeNT) zu den clostridialen Neurotoxinen. Der Serotyp A des Botulinumtoxins (BTX A, BoNT A) ist, bezogen auf das Molkulargewicht, die giftigste bekannte Substanz. Ihre LD₅₀ (Letaldosis bei der 50 % der Versuchstiere versterben) nach parenteraler Applikation liegt bei Mäusen bei $10 \times 10^{-12} \text{ g}$ ^{30,54,68}.

BoNT A wird seit Mitte der achtziger Jahre weltweit bei zahlreichen Erkrankungen, die durch eine pathologisch erhöhte Muskelaktivität charakterisiert sind, erfolgreich angewendet. Dazu zählen insbesondere fokale Dystonien wie der Torticollis spasmodicus, die spasmodische Dysphonie oder der Blepharospasmus sowie alle Formen der spastischen Bewegungsstörungen wie sie als infantile Form oder nach Apoplex, Trauma etc. erworben, auftreten können.

In Deutschland bestehen Zulassungen derzeit für den Blepharospasmus, Hemispasmus facialis, Torticollis spasmodicus, spastischen Spitzfuß bei infantiler Cerebralparese und für die Armspastik nach Schlaganfall (Stand Oktober 2006). Seit 2001 ist auch der Serotyp B verfügbar.

Medienwirksam wurde der Wirkstoff in den letzten Jahren als „Schönheitsmedikament“ zur Therapie von Gesichtsfalten durch passagere Lähmung der mimischen Muskulatur publik.

Die aktuelle Forschung befasst sich mit einer Vielzahl klinisch-medizinischer Anwendungsgebiete, insbesondere auch mit der Anwendbarkeit zur Behandlung chronischer Schmerzen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anwendung im Fachbereich Orthopädie für die Indikationen spastische Hüftlateralisation/-subluxation, chronische Epicondylophthia radialis humeri und chronische Plantarfasziitis evaluiert.

1.1 Botulismus – Einteilung und historischer Überblick

Der Botulismus ist auch in Zeiten moderner Medizin eine schwerwiegende Erkrankung die nicht selten d. h. in bis zu 50 % der Fälle, zum Tode führt. Es werden drei klinische Bilder unterschieden:

Der Säuglingsbotulismus (engl. infant botulism) tritt typischerweise in den ersten sechs Lebensmonaten infolge pathologischer Darmbesiedlung durch Aufnahme von mit Clostridien kontaminierter Nahrung, insbesondere von Honig, oder

von kontaminiertem Staub auf. Im Anschluss kommt es im Darm zu einer explosionsartigen Vermehrung der anaeroben Sporenbildner und durch das von ihnen gebildete Botulinumtoxin zu einer schwerwiegenden Vergiftung mit hoher Letalität. Das erst seit etwa 20 Jahren bekannte Krankheitsbild tritt weltweit auf und stellt in den USA derzeit die häufigste Form des Botulismus dar ^{7,42,48,62,69}.

Bei dem sehr seltenen Wundbotulismus handelt es sich um eine Besiedlung von meist nekrotischem Gewebe bei verunreinigten Weichteilverletzungen. In den letzten Jahren wird diese Form der Erkrankung auch zunehmend als Folge eines intravenösen Drogenabusus beschrieben ^{2,47,57}.

Der klassische Botulismus tritt als Folge des Verzehrs verdorbener Lebensmittel auf. Hierbei wird das in diesen Lebensmitteln durch das Bakterium *Clostridium botulinum* gebildete Toxin direkt aufgenommen d.h. es handelt sich anders als bei den beiden vorgenannten Formen um eine Ingestionsvergiftung. Es führt nach einer Latenzzeit von 12 bis 24 Stunden zu einer typischen Vergiftungssymptomatik ^{16,24} welche erstmalig 1817 vom Arzt und Dichter Justinus Kerner und seinem Mitbeschreiber J. G. Steinbuch als Krankheitsbild beschrieben wurde. Beide Autoren berichteten in der Fachzeitung „Tübinger Blättern für Naturwissenschaft und Arzneykunde“ über eine Festgesellschaft bei der es nach dem Genuss verdorbener Wurstwaren (lateinisch: *Botulus*, die Wurst) zu den typischen Symptomen wie Sodbrennen, Erbrechen, Durchfall, Abnahme der Pulsfrequenz, verminderte Speichelsekretion und Mundtrockenheit gekommen war. Im Augenbereich zeigte sich eine Abnahme der Tränensekretion, lichtstarre und geweitete Pupillen, die Aufhebung der Nahakkommodation und eine Ptosis bis hin zur kompletten Ophthalmoplegie. Neben dem Verzehr verdorbener Wurstwaren wurden auch weitere Lebensmittel wie Hasenpastete, Wildente, Knochenschinken, Käse oder Bohnen als Ursache dieser schweren Lebensmittelvergiftung beschrieben.

Die derzeitige therapeutische Verwendung von Botulinumtoxin basiert auf einer umfangreichen Biowaffenforschung, welche bereits vor dem zweiten Weltkrieg begann. Nach Fertigstellung des Biowaffenforschungsgeländes Pinfan bei Harbin in der damals von Japan besetzten Mandschurei wurde die Forschung auf amerikanischer Seite im Biowaffenlabor Camp Detrick, Maryland, USA, wesentlich beschleunigt. Hier wurde von Carl Lamanna 1946 erstmals Botulinumtoxin A in kristalliner Form als Grundlage des heutigen Botox[®] hergestellt. Im Rahmen der britischen Biowaffenforschung wurde 1939 im Ort Porton Down, UK, ebenfalls ein

Labor, unter Leitung von Paul Fildes, gegründet. Hier entstand als britische Botulinumtoxin A Präparation die Grundlage des heutigen Dysport® (Tabelle 1).

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt eine Übersicht der historischen Entwicklung in Stichpunkten	
Jahr, Autor	Stichpunkte der historischen Entwicklung
1817, J. Kerner und J. G. Steinbuch ^{38,65}	Erstbeschreibung des Botulismus
1822, J. Kerner ³⁷	Mongraphie über das „Wurstgift“ und die Vision über dessen therapeutischen Nutzen bei Erkrankungen mit motorischer Übererregbarkeit
1897, E. P. van Ermengem ⁶⁷	Entdeckung des Erregers Clostridium botulinum
1949, N. Ambache ⁴	Erste Beschreibung des peripheren Wirkmechanismus durch Testung des N. oculomotorius im Kaninchenmodell
1973, A. B. Scott et al. ⁶¹	Erste Beschreibung von Botulinumtoxin als therapeutische Alternative zur Schieloperation durch den Augenspezialisten
1980, A. B. Scott ⁵⁹	Erstmalige Anwendung am Menschen im Bereich der Schielerkrankungen
1985, A. B. Scott et al. ⁶⁰	Therapie des Blepharospasmus
1988	Zulassung durch die amerikanische FDA zur Therapie des Strabismus und des Blepharospasmus ("orphan drug")
1989, T. K. Das und D. M. Park ^{19,20}	Erstmalige Therapie spastischer Erwachsener
1993, L. A. Koman et al. ⁴⁰	Erste Beschreibung der Behandlung bei infantiler Zerebralparese
Seitdem	Etablierung der Botulinumtoxintherapie in den verschiedensten medizinischen Fachgebieten. Im orthopädischen Fachgebiet Erstbeschreibung der Therapie bei Epicondylopathia humeri lateralis 1997 ⁴⁹ und der chronischen Plantarfasziitis 2005 (2.3.1, 2.3.2.)

1.2 Grundlagen und Wirkmechanismus von Botulinumtoxin

Botulinumtoxin ist ein, vom sporenbildenden anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* erzeugtes Protein. Es lassen sich 7 Serotypen (A bis G) mit teils unterschiedlicher Lokalisation der genetischen Information unterscheiden (A, B, E, F im Bakteriengenom; C, D in Bakteriophagen; G in einem Plasmid). Das Neurotoxin selbst ist eine zinkabhängige Endoprotease. Das Protein mit einem Molekulargewicht von 150 KD (Kilo-Dalton) besteht aus einer schweren (100 KD) und einer leichten (50 KD) Kette, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Position und Anzahl der Disulfid-Brücken unterscheiden sich für die unterschiedlichen Serotypen. In seiner natürlichen Form ist das Neurotoxin mit einem Haemagglutinin und weiteren, nicht toxischen Proteinen zu einem BoNT-A Proteinkomplex mit einem Molekulargewicht von insgesamt 450 KD assoziiert. Zwei Moleküle dieses Proteinkomplexes bilden ein Dimer mit einem Molekulargewicht von 900 KD^{5,27,56}.

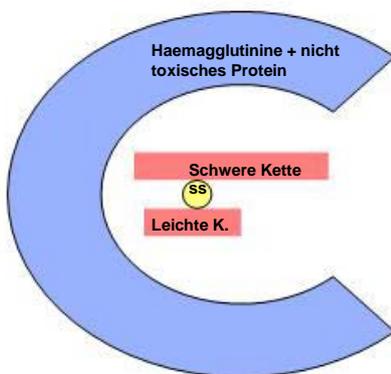


Abbildung 1: Schematische Darstellung der aktiven Form des Proteinkomplexes. Haemagglutinine und nicht toxisches Protein stabilisieren das eigentliche Neurotoxin, welches aus einer schweren Kette und einer leichten Kette besteht, die durch eine Disulfidbrücke (ss) verbunden sind⁵¹.

1.2.1 Morphologische Veränderungen

Alle sieben Serotypen des Botulinumtoxins blockieren die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin (ACH) an der motorischen Endplatte.

Botulinumtoxin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht penetrieren und hat keinen zytotoxischen Effekt. Das Durchdringen der Haut ist ebenfalls nicht möglich^{1,21}.

Die Wirkung von Botulinumtoxin verläuft nach dem von L. L. Simpson 1981 entwickelten Toxikokinetikmodell in drei Schritten⁶³:

- Bindung an die Plasmamembran: Mittels des C-terminalen Endes erfolgt die Bindung der schweren Kette an spezifische membranständige Strukturen (Sialoglykoproteine) bzw. Rezeptoren an die Plasmamembran von cholinergen Nervenendigungen.
- Internalisierung: Das Protein wird durch eine rezeptorvermittelte Endozytose in das Axon aufgenommen. Dort kommt es im sauren Milieu zu einer Konformationsänderung d. h. zur Spaltung der Disulfidbrücke. An der Axonmembran entfaltet die leichte Kette ihre toxische Wirkung.
- Entfaltung der Wirkung: Durch die leichte Kette erfolgt eine irreversible Spaltung von Proteinen des Fusionskomplexes für die Exozytose von ACH. Es lassen sich drei Proteine unterscheiden:
 - SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 KD)
 - VAMP (vesicle associated membrane protein)
 - Syntaxin

Während die BoNT-Serotypen A,C und E ihre Wirkung über die Spaltung des SNAP-25 entfalten, erfolgt dies bei den Serotypen B, D, F und G über die Spaltung von VAMP. Der Serotyp C spaltet das Protein Syntaxin.

Im weiteren Verlauf erfolgen der Abbau des BoNT im präterminalen Axon und eine Neubildung der Fusionskomplexe, so dass die betroffene Synapse nach etwa drei Monaten wieder funktionsfähig wird. Histologisch zeigt sich ein begleitendes „sprouting“ (kollaterales Ausprossen) von ACH-Vesikeln, eine Zunahme der Endplatten und eine Verbreiterung der Endplattenregion. Dieses bildet sich nach Reaktivierung der betroffenen Synapse wieder zurück, so dass die Anzahl aktiver Synapsen annähernd konstant bleibt^{50,64}.

Im Rahmen histologischer Untersuchungen an Muskeln von Patienten nach jahrelanger Blepharospasmustherapie mit BoNT zeigten sich keinerlei

morphologische Veränderungen^{3,10}. Im Tierexperiment konnten nach BoNT Injektion eine Atrophie der Muskelfasern nachgewiesen werden, welche sich jedoch nach vier bis sechs Monaten komplett reversibel zeigte²¹.

1.2.2 Wirkverlauf

Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Neurologie ist der Wirkverlauf bei der Behandlung fokaler muskulärer Hypertonien, wie Dystonien oder spastische Bewegungsstörungen, am besten bekannt. Hier setzt die BoNT-Wirkung nach ca. 3 - 7 Tagen ein, erreicht nach 2 Wochen ein plateauartiges Maximum und klingt nach ca. 3 Monaten langsam ab. In der Schmerztherapie können Wirkmaximum und auch die Wirkdauer verlängert sein. BoNT-Injektionen in exokrine Drüsen können zwischen 6 Monaten und einem Jahr wirksam sein^{10,11,19,20}.

1.2.3 Acetylcholin vermittelte Effekte

Alle Botulinumneurotoxine verhindern die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin in den synaptischen Spalt der neuromuskulären Endplatte. Ebenso führen sie zur Blockierung der cholinergen sympathischen Nervenenden der Schweißdrüsen und zur Blockierung sämtlicher Acetylcholin vermittelter parasympathischer Steuerungsprozesse innerer Organe. Die Folgen sind:

- schlaffe Lähmung der quergestreiften Muskulatur
- Atonie glatter Muskeln
- Hemmung der sympathisch gesteuerten Schweißsekretion
- Dysfunktion parasympathisch gesteuerter innerer Organe (autonome Dysfunktion)

Die resultierenden Störungen entsprechen den klinischen Symptomen des Vollbildes des klassischen Botulismus:

- Anhidrose
- Atemmuskellähmung
- Bulbäre Dysfunktion
- Darmatonie
- Dysfunktion der Blase
- Herzrhythmusstörungen

- Mund- und Augentrockenheit
- Mydriasis
- Ophthalmoplegie
- Tetraparese

Der klinische Wirkeintritt erfolgt in der Regel nach etwa 4 bis 7 Tagen. Das Wirkmaximum wird nach etwa 3 bis 4 Wochen erreicht. Die Wirkabnahme erfolgt nach einem Plateau. Insgesamt liegt die Wirkdauer zwischen 3 und 6 Monaten^{3,11,55}. Auf diesen, ACH vermittelten Effekten beruhen die derzeit etablierten Anwendungsarten von Botulinumtoxin bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie etwa den Formen der fokalen Dystonien, der Spastik, der Hyperhidrosis, der Sialorrhoe und der Hypersalivation.

1.2.4 Analgetische, antiinflammatorische Effekte

Neben der gut validierten Hemmung Acetylcholin gesteuerter Prozesse ist die Hemmung der Exozytose weiterer Substanzen Thema wissenschaftlicher Betrachtungen. Eine Vielzahl klinischer Studien und Berichte beschreiben analgetische und antiinflammatorische Effekte nach BoNT Applikation, ohne dass diese ausschließlich durch die Blockierung Acetylcholin vermittelter Prozesse erklärbar wären.

Derzeit wird eine Hemmung der Exozytose für Glutamat, Glycin, Dopamin, CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), Substanz P, VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) und Neuropeptid Y diskutiert^{25,33,58}. Ein im Tierversuch (Rattenmodell) nachgewiesener antiinflammatorischer Effekt wird mit einer Hemmung der Glutamatausschüttung in Verbindung gebracht und es wird vermutet, dass ein prophylaktischer Effekt in der Migränebehandlung auf eine experimentell nachgewiesenen Hemmung von CGRP, einem inflammatorischen Neuropeptid, zurückzuführen ist¹⁷.

1.2.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Ursache von Nebenwirkungen, die nach BoNT Injektionen beobachtet werden können, liegt in der unbeabsichtigten Blockierung von Synapsen, welche entfernt vom Injektionsgebiet liegen. Hierzu kann es durch diffusionsbedingte Verteilung des

Medikamentes in die benachbarte Muskulatur oder durch Ausschwemmung vom Injektionsort mit systemischer Verteilung kommen.

Diese Nebenwirkungen sind, wie auch die erwünschten Effekte, zeitlich limitiert und voll reversibel.

Kontraindikationen der BoNT Anwendung sind Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung wie die Myasthenia gravis oder das pseudomyasthenische Syndrom (Lambert-Eaton-Rooke) und alle Arten von Myopathien. Durch BoNT wird die Symptomatik dieser Erkrankungen verstärkt.

Weitere Kontraindikation ist eine erhöhte Blutungsneigung jeglicher Genese (Hämophilie, Einnahme von Antikoagulationen), da die Applikation von BoNT als Injektion erfolgt. Neben der Gefahr der Einblutung in den Injektionsort könnte es hier durch vermehrte Ausschwemmung zu systemischen Nebenwirkungen kommen.

Da für BoNT als Protein eine grundsätzliche Placentagängigkeit angenommen wird, ist der Einsatz während der Schwangerschaft kontraindiziert. Während der Stillzeit wird nach erfolgter BoNT Injektion zu einer mindestens 1-wöchigen Stillpause geraten um einer Ausscheidung noch zirkulierender Toxinmengen über die Muttermilch vorzubeugen¹³.

1.2.6 Verfügbare Präparate auf dem Markt

Zurzeit befinden sich drei Botulinumtoxin A Präparate und ein Botulinumtoxin B Präparat auf dem Markt:



Abb. 2. a:

Botox®: BoNT A

Hersteller: Allergan Inc. USA

1 Durchstechflasche a 100 MU

Trockensubstanz, bei

Kühlschranktemperatur 2-8°C lagerbar*

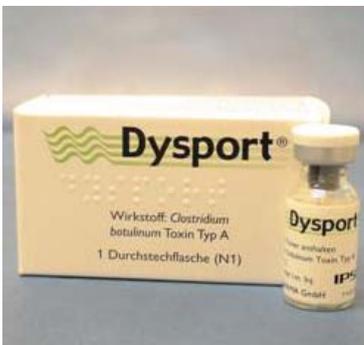


Abb. 2. b:

Dysport®: BoNT A

Hersteller: IPSEN Pharma, UK

1 Durchstechflasche a 500 MU

Trockensubstanz, bei

Kühlschranktemperatur 2-8°C lagerbar*



Abb. 2. c:

Xeomin®: BoNT A

Hersteller: Merz Pharma GmbH&Co., FRG

1 Durchstechflasche a 100 MU

Trockensubstanz, bei Raumtemperatur lagerbar*



Abb. 2. d:

Neurobloc®: BoNT B

Hersteller: Elan, USA

1 Durchstechflasche a 2500 MU, 5000 MU, 10000 MU Fertiglösung bei

Kühlschranktemperatur 2-8°C lagerbar*

Abbildung 2. a - d:

Die auf dem Markt verfügbaren Botulinumtoxinpräparate mit Inhaltsangaben und Lagerungshinweisen.

*beruhend auf der aktuellen Produktinformation der Hersteller, Stand: Okt. 2006

Die beiden BoNT A Präparate Botox[®] und Dysport[®] sind gut etabliert. Xeomin[®] als drittes BoNT A Präparat ist seit Juli 2005 auf dem Markt. Anders als bei den oben genannten Präparaten handelt es sich hierbei um das Neurotoxin (150 KD) ohne Hüllproteine. Ein praktischer Vorteil des neuen Präparates liegt in der Lagerungsfähigkeit bei Raumtemperatur.

Anders als bei den anderen beiden BoNT A Präparaten ist in der Fachinformation von Xeomin[®] die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ausdrücklich untersagt. Neben den BoNT A Präparaten befindet sich seit 2001 auch ein BoNT B Präparat auf dem Markt (Neurobloc[®]). Die bei Markteinführung erhoffte Möglichkeit, dieses Produkt als Ausweichpräparat bei Antikörpern gegen BoNT A einsetzen zu können, ist aus heutiger Sicht hinter den Erwartungen zurückgeblieben. Hinsichtlich der Verbreitung in Deutschland kommt dem Präparat daher lediglich eine Nebenrolle zu. In der Roten Liste 2006 ist es nicht mehr aufgeführt und kann nur über die internationale Apotheke bezogen werden.

Obwohl die Mengeneinheiten bei allen Präparaten als Mouse Units (MU) angegeben werden, besteht bezüglich der Wirksamkeit dieser MU zwischen den Präparaten ein relevanter Unterschied. Die Äquivalenzdosis beträgt etwa 2 - 4 MU Dysport[®]²³ und etwa 50 - 100 MU Neurobloc[®]¹⁴ pro MU Botox[®]. Ersten Untersuchungen zufolge entspricht bei Gabe bis zu 300 Einheiten 1 MU Xeomin[®] einer Dosis von ebenfalls 1 MU Botox[®]⁸.

1.2.7 Zugelassene Indikationen

Die Indikationen für die in Deutschland eine Zulassung besteht werden für die jeweiligen Präparate hier aufgeführt.

Zugelassene Indikationen für Botox[®]:

- Behandlung des Blepharospasmus, hemifaszialen Spasmus und koexistierender fokaler Dystonien
- Behandlung der idiopathischen rotatorischen zervikalen Dystonie (Torticollis spasmodicus)
- in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese, die zwei Jahre oder älter sind
- Behandlung des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten

- zur Behandlung einer starken, fortbestehenden primären Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Zugelassene Indikationen für Dysport®:

- zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem Blepharospasmus (schwerer Lidkrampf, der zu unfreiwilligem Lidschluss führt) und gleichzeitig bestehenden hemifaszialen dystonen Bewegungsabläufen (halbseitige Bewegungsstörungen im Gesicht)
- Behandlung des einfachen idiopathischen rotierenden Torticollis spasmodicus mit Beginn im Erwachsenenalter
- zur symptomatischen Behandlung einer Armspastik (unwillkürliche Verkrampfung der Armmuskulatur, die zu einer eingeschränkten Funktion des Armes führen kann) bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalls

Zugelassene Indikationen für Xeomin®:

- zur symptomatischen Behandlung von Blepharospasmus (Lidkrampf) und einer zervikalen Dystonie mit überwiegend rotierender Komponente (Torticollis spasmodicus (Schiefhals)).

Nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Zugelassenen Indikation für Neurobloc®:

- Behandlung der zervikalen Dystonie (Torticollis)

Die Angaben zu den Zulassungen beruhen auf der aktuellen Produktinformation der Hersteller (Stand: Okt. 2006).

2. Evaluation klinischer Anwendung im Fachgebiet Orthopädie

2.1 Spastische Hüftlateralisation und -subluxation

Treatment of lateralisation and subluxation of the hip in cerebral palsy with botulinum toxin A – preliminary results based on the analysis of migration percentage data. R. Placzek, G. Deuretzbacher, A.L. Meiss. Neuropaediatrics, 34:1-4, 2003

Kinder mit infantiler Cerebralparese entwickeln bei Vorliegen einer Spastik im Bereich der Hüften häufig eine Hüftlateralisation/subluxation aus der im weiteren Verlauf vielfach eine Luxation resultiert. Hinsichtlich der BoNT A-Therapie wurde eine Tonusminderung und resultierend eine Zunahme von Beweglichkeit und Funktion beschrieben^{32,41,44}. Eine wesentliche Bedeutung wird hierbei für den M. iliopsoas (M. psoas, M. iliacus), die Adduktorengruppe (M. adductor longus, M. adductor brevis und M. adductor magnus) sowie für die Gruppe der Kniebeuger (M. semitendinosus, M. semimembranosus, M. biceps femoris, M. gracilis) angenommen.

Über die, bis dato unbewiesene, Möglichkeit einer Luxationsprophylaxe durch Tonusminderung der Hüftgelenk führenden Muskulatur wird spekuliert.

Im Rahmen einer offenen Heilversuchsstudie wurde an 5 Patienten (6 behandelte Hüftgelenke) mit einem Durchschnittsalter von 6,3 Jahren im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung des erhobenen Parameters (Reimers' Migrationsindex) ab dem neunten Monat des Nachuntersuchungszeitraumes nachgewiesen. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Injektionsschema zu: es erfolgte eine BoNT A Injektion nach klinischem Befund in die Adduktoren und medialen Kniebeuger im Abstand von 3 bis 4 Monaten unter Auslassung des M. iliopsoas d. h. es bestand keine Notwendigkeit einer Narkose.

Die Publikation zeigt als erste Arbeit den Zusammenhang zwischen einer BoNT induzierten, dauerhaften Tonusminderung der leicht zugänglichen Hüftmuskulatur (Adduktorengruppe und mediale Kniebeuger) und der Verbesserung der spastisch bedingten Hüftlateralisation / -subluxation anhand eines validen radiologischen Parameters (Reimers' Migrationsindex).

Die prophylaktische Behandlung von gefährdeten ICP-Kindern anhand des beschriebenen Injektionsschemas ist gut praktikabel d.h. ambulant und ohne Narkose bzw. Sedierung durchführbar.

Treatment of lateralisation and subluxation of the hip in cerebral palsy with botulinum toxin A – preliminary results based on the analysis of migration percentage data.

R. Placzek, G. Deuretzbacher, A.L. Meiss.

Neuropaediatrics, 34:1-4, 2003

2.2 Chronische Epikondylopathia humeri radialis

2.2.1 Botulinum toxin A injection for chronic tennis elbow – A potential new mode of treatment.

R. Placzek, M. S. Lindner, G. Deuretzbacher, A. L. Meiss.

The Pain Clinic, 17, 2:133-138, 2005

Die Erstbeschreibung der BoNT Anwendung bei chronischer Epikondylopathia humeri radialis erfolgte bereits 1997 im Rahmen eines offenen Heilversuches an 14 Patienten durch die Arbeitsgruppe der Neurophysiologen Morré und Keizer⁴⁹.

Das von diesen Autoren entwickelte BoNT Injektionsschema mit EMG gesteuerter Injektion der Unterarmextensoren und dem Ziel einer möglichst kompletten Parese, scheint aus Sicht des Orthopäden für das im eigenen Fachgebiet behandelte Patientengut wenig geeignet.

Im Rahmen dieser offenen Pilotstudie (N = 16) etablierten wir daher eine praxisorientierte Standardinjektionstechnik nach klinischem Befund mit resultierender, moderaten Schwächung der Extension des dritten Fingers. Die behandelten Patienten, hierunter befanden sich auch 2 Sekretärinnen und ein Zahnarzt, zeigten sich durch diese Extensionsschwäche im Rahmen ihrer Arbeitstätigkeit nicht beeinträchtigt. Zu Arbeitsunfähigkeiten nach der Injektion kam es nicht.

Da auch nach ausführlicher Literaturrecherche kein spezieller und valider klinischer Untersuchungsscore für die Epikondylopathia humeri radialis vorlag⁵², wurde dieser neu entwickelt. Er zeigte sich gut praktikabel und relevant für unsere weiteren Untersuchungen.

Botulinum toxin A injection for chronic tennis elbow – A potential new mode of treatment.

R. Placzek, M. S. Lindner, G. Deuretzbacher, A. L. Meiss.

The Pain Clinic, 17, 2:133-138, 2005

2.2.2 Therapie der chronischen Epicondylopathia humeri radialis mit Botulinumtoxin A – eine Therapiestudie mit 2 Jahren Nachuntersuchungszeitraum.

R. Placzek, M. S: Lindner, G. Deuretzbacher, A. L. Meiss. Z Orthop, 142:701-705, 2004

Über die Dauer einer Beschwerdebesserung nach BoNT Therapie bei Epikondylopathia humeri radialis ist derzeit nur wenig bekannt. Von den derzeit 3 Arbeitsgruppen^{31,35,71}, die diese Therapieform bearbeiten, benutzen nur Wong et al. eine vergleichbare Injektionstechnik. Die von dieser Gruppe berichteten Ergebnisse beziehen sich auf einen Nachuntersuchungszeitraum von 12 Wochen.

Die Arbeit untersucht in einem Nachuntersuchungszeitraum von 2 Jahren den Langzeitverlauf von 16 Patienten nach einmaliger BoNT Injektion die nach dem von uns entwickelten Injektionsschema behandelt wurden. Hierbei zeigte sich bis zur letzten Nachuntersuchung eine statistisch signifikante Verbesserung der erhobenen Parameter.

Auf dem Boden der Ergebnisse kann eine langfristige Wirkung dieser Therapie, weit über die eigentliche Medikamentenwirkung hinaus, postuliert werden.

Therapie der chronischen Epicondylopathia humeri radialis mit Botulinumtoxin

A – eine Therapiestudie mit 2 Jahren Nachuntersuchungszeitraum.

R. Placzek, M. S. Lindner, G. Deuretzbacher, A. L. Meiss.

Z Orthop, 142:701-705, 2004

2.2.3 Treatment of chronic radial epicondylitis with Botulinum toxin A – a double-blinded, placebo-controlled and randomized multi-centre study.

R. Placzek, W. Drescher, G. Deuretzbacher, A. Hempfing, A. L. Meiss.

J Bone Joint Surg, Am 89:255-260, 2007

Die Arbeit entspricht in ihrem doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Multicenter Design den Kriterien einer Evidenz Level 1 Studie.

Derzeit liegen 2 weitere Arbeiten mit doppelblindem und placebokontrolliertem Design zu diesem Indikationsgebiet vor (Hayton et al.³¹ und Wong et al.⁷¹):

- Hayton et al.: N = 40, Nachuntersuchungszeitraum: 12 Wochen, Nachuntersuchungen 1 in Woche 12.
- Wong et al.: N = 60, Nachuntersuchungszeitraum 12 Wochen, Nachuntersuchungen 2 in Woche 4 und Woche 12.

Hinsichtlich der Anzahl der untersuchten Patienten (N = 130), der Anzahl der Nachuntersuchungen (Woche 2, 6, 10, 14, 18) und der Länge des Nachuntersuchungszeitraumes (18 Wochen) handelt es um die derzeit umfangreichste Arbeit zu dieser BoNT Therapieform.

Die Studie bestätigt die Ergebnisse der vorangegangenen Arbeiten 2.2.1 und 2.2.2 hinsichtlich der postulierten BoNT Wirkung.

Darüber hinaus zeigt sich für den von uns entwickelten Score zur klinischen Untersuchung eine statistisch hochsignifikante Korrelation zu den anderen erhobenen Parametern „ständiger Schmerz der letzten 48h (VAS, 0 - 10)“, „größter Schmerz der letzten 48h (VAS, 0 - 10)“, „globale Bewertung des Patienten“ und „globale Bewertung des Behandlers“ ($p < 0,01$). Der Score zur klinischen Untersuchung fasst die wichtigsten Provokationstests zusammen und ist leicht zu handhaben. Er zeigt sich zur Verlaufskontrolle der chronischen Epicondylopathia humeri radialis sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch in der praktischen Therapie empfehlenswert⁵².

Treatment of chronic radial epicondylitis with Botulinum toxin A – a double-blinded, placebo-controlled and randomized multi-centre study.

R. Placzek, W. Drescher, G. Deuretzbacher, A. Hempfing, A. L. Meiss.

J Bone Joint Surg, Am 89:255-260, 2007

2.3 Chronische Plantarfasciitis

Basierend auf den Erfahrungen in der Behandlung der chronischen Epikondylopathia humeri radialis und der Beschreibung antiinflammatorischer beziehungsweise analgetischer Effekte von BoNT^{15,17,18} evaluierten wir die BoNT-Therapie zur Behandlung der chronischen Plantarfasciitis im Rahmen erster Heilversuche.

2.3.1 Behandlung der chronischen Plantarfasciitis mit Botulinumtoxin A –

Eine offene Pilotstudie an 25 Patienten mit einem Beobachtungszeitraum über 14 Wochen

[Treatment of chronic Plantar Fasciitis with Botulinumtoxin A – an open pilot study on 25 patients with a 14 week follow-up]

R. Placzek, A. Hölscher, G. Deuretzbacher, L. A. Meiss, C. Perka. Z Orthop, 144:405-409, 2006

Die Arbeit fasst die ersten Heilversuche an insgesamt 25 Patienten zusammen. Sie dienten der Dosisfindung und der Etablierung eines standardisierten Injektionsschemas in einem Nachuntersuchungszeitraum über 14 Wochen.

**Behandlung der chronischen Plantarfasziitis mit Botulinumtoxin A –
Eine offene Pilotstudie an 25 Patienten mit einem Beobachtungszeitraum über
14 Wochen**

**[Treatment of chronic Plantar Fasciitis with Botulinumtoxin A – an open pilot
study on 25 patients with a 14 week follow-up]**

R. Placzek, A. Hölscher, G. Deuretzbacher, L. A. Meiss, C. Perka.

Z Orthop, 144:405-409, 2006

2.3.2 Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A – Preliminary clinical results.

R. Placzek, G. Deuretzbacher, A. L. Meiss. Clin J Pain 22:190-192, 2006

Nach ersten Versuchen zur Dosisfindung und Etablierung eines standardisierten Injektionschemas erfolgte durch diesen offenen Heilversuch an 9 Patienten mit chronischer Plantarfasciitis, in den die zuvor gewonnenen Erkenntnisse einfließen, die Erstbeschreibung dieser Therapieform. Die neun standardisiert behandelten und dokumentierten Patienten wurden nach einer ersten Zwischenauswertung nach 14 Wochen über einen Nachuntersuchungszeitraum von insgesamt einem Jahr begleitet (siehe 2.3.3). Die guten Ergebnisse wurden inzwischen von einer anderen Arbeitsgruppe durch eine kontrollierte Studie bestätigt⁶.

Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A – Preliminary clinical results.

R. Placzek, G. Deuretzbacher, A. L. Meiss.

Clin J Pain 22:190-192, 2006

2.3.3 Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A: an open case series with a 1 year follow up. R. Placzek, G. Deuretzbacher, F. Buttgereit, A.L. Meiss: Ann Rheum Dis, 64:1659-1661, 2005

Basierend auf der o.g. Untersuchung (2.3.2) zeigt die Arbeit zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Beschwerden nach einmaliger BoNT Injektion bei chronischer Plantarfasciitis über einen Nachuntersuchungszeitraum von 52 Wochen. Es handelt sich um den derzeit längsten publizierten Nachuntersuchungszeitraum bei dieser Therapieform.

Treatment of chronic plantar fasciitis with botulinum toxin A: an open case series with a 1 year follow up. R. Placzek, G. Deuretzbacher, F. Buttgereit, A.L. Meiss.

Ann Rheum Dis, 64:1659-1661, 2005

3. Diskussion

Thema der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift ist die Evaluation des neuen Wirkstoffes, Botulinumtoxin Typ A, in der klinischen Anwendung im Fachgebiet Orthopädie und Sportmedizin. Im Rahmen der aufgeführten Arbeiten wurde die Therapieform für folgende Krankheitsbilder untersucht:

- Infantile Cerebralparese
 - Spastisch bedingte Hüftsubluxation und –luxation (2.1)
- Ansatzdysplasien:
 - Chronische Epikondylopathia humeri radialis (2.2)
 - Chronische Plantarfasciitis (2.3)

3.1 Spastisch bedingte Hüftsubluxation und –luxation

Botulinumtoxin gilt zur Therapie der Spastik als effektiv und nebenwirkungsarm³⁹. Über einen positiven Effekt bei der Hüftsubluxation infolge einer Adduktorenspastik wird spekuliert. Boyd et al. berichteten im Rahmen einer kontrollierten Studie an Kindern mit spastischer Diparese welche alle mit einer Abduktionsschiene behandelt wurden (N = 39) eine geringere Operationsrate (Kontrakturrelease der Hüften) in der Gruppe der zusätzlich wiederholt mit BoNT-Injektionen behandelten Kinder (2 von 19) im Vergleich zur Kontrollgruppe (7 von 20). Es erfolgte lediglich eine funktionelle Evaluation mittels Gross Motor Function Score (GMFS) ohne Erhebung radiologischer Parameter¹². In einer weiteren Arbeit konnten Deleplanque et al. keinerlei Verbesserung nach nur einmaliger BoNT-Injektion bezüglich der erhobenen funktionellen Parametern (GMFS und modifizierter Ashworth Scale) zeigen²². Weitere Daten zum prophylaktischen Effekt einer wiederholten BoNT Injektionstherapie zur Vermeidung einer spastisch bedingten Hüftluxation waren deshalb erforderlich. Die vorliegende Arbeit (2.1.1) zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des radiologischen Parameters (Reimers' Migration percentage). Dieser gilt zur Erfassung des Hüftcontainments bei klinischen Fragestellungen als reliabel und etabliert. Die Ergebnisse zeigen eine viel versprechende Alternative zu den üblichen chirurgischen Verfahren. Die Injektionstherapie kann in bestehende konservative Konzepte wie Nachtlagerungsschienen, Orthesen und Physiotherapie integriert werden und ist ambulant durchführbar.

3.2 Chronische Epikondylopathia humeri radialis

Die Epicondylopathia humeri radialis gehört zu den selbst limitierenden Erkrankungen. Sie führt allerdings oft zu Beeinträchtigungen, die eine Therapie erforderlich machen. Etwa ein Viertel der Patienten haben wiederkehrende Symptome. Sie werden mit ihren Beschwerden nicht immer erfasst, weil sie den behandelnden Arzt nicht für eine weitere Therapie aufsuchen. Bei Nachuntersuchungen werden in über 40 % dauerhafte geringfügige Beschwerden angegeben, die zu einer Beeinträchtigung bei bestimmten Aktivitäten führen⁹.

Auch unter Therapie gibt es eine Chronifizierung. Diese Patienten waren Ziel unserer Therapiestudien. Die Arbeiten 2.2.1 und 2.2.2 dienten dabei zunächst der Evaluation eines geeigneten Injektionsschemas und der Langzeitbeobachtung. Diese ersten Ergebnisse wurden in Arbeit 2.2.3, die den Kriterien einer evidence level 1 - Studie entspricht, bestätigt.

Es zeigte sich, dass bei konservativ ausbehandelten, chronischen Fällen von Epikondylitis radialis eine einmalige Injektion von Botulinumtoxin A (60 MU Dysport[®]) zu einer signifikanten Besserung des klinischen Befundes und des Leidensdruckes der Patienten führte. Ursächlich für diese Besserung kommt neben der biomechanischen Entlastung des Ursprungs der Unterarmextensoren durch die Btx-A vermittelte Muskelschwäche auch ein direkt analgetischer bzw. antiinflammatorischer Effekt des Botulinumtoxins in Frage^{17,18,46}.

Unsere Ergebnisse stimmen tendenziell mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe Morré und Keizer überein^{35,49}. Unterschiede bestehen neben dem Studiendesign in der Verwendung unterschiedlicher Handelspräparate (Botox[®], Dysport[®]) sowie in der Durchführung der Injektion. Unsere Orientierung am Lokalbefund erscheint für die ambulante Anwendung in der orthopädischen Praxis besser geeignet als die von der o.g. Gruppe gewählte EMG-gesteuerte Injektion.

Die placebokontrollierte Untersuchung einer amerikanischen Arbeitsgruppe (Botox[®], N = 40) zeigte zwar eine tendenzielle Verbesserung jedoch keine statistische Signifikanz³¹. Die Autoren selbst räumen eine fraglich zu geringe Patientenzahl ein. Ein weiterer Schwachpunkt dieser Studie dürfte in der nur einmal nach der Injektion durchgeführten Nachuntersuchung nach 3 Monaten liegen.

Eine weitere publizierte Untersuchung mit doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Design (Dysport[®], N = 60) bestätigt unsere Ergebnisse⁷¹.

Die Botulinumtoxintherapie hat sich in unseren chronischen Fällen als wirkungsvoll erwiesen. Sie ist wenig invasiv und ambulant ohne Unterbrechung der Arbeitsfähigkeit durchführbar.

3.3 Chronische Plantarfasciitis

Die Arbeiten zur chronischen Plantarfasciitis weisen auf eine Wirksamkeit von Botulinumtoxin A in der Behandlung der Plantarfasciitis nach mehreren vorangegangenen fehlgeschlagenen Therapieversuchen hin. Mit der vorgestellten Methode, kann daher das Spektrum konservativer Maßnahmen zur Therapie der Plantarfasciitis erweitert werden. Inwieweit auch eine Therapieverbesserung resultiert, ist erst nach Durchführung prospektiver, randomisierter, doppelblinder Studien mit entsprechenden Kontrollgruppen möglich. Eine erste solche Untersuchung (Präparat Botox[®], Injektion von 70 Einheiten über 2 Hautstiche, Nachuntersuchungszeitraum 8 Wochen) deutet auf eine solche Verbesserung hin⁶. Wesentlichster, die Aussagekraft der Studien einschränkender Faktor ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Im Vergleich zur Literatur kann aber eine deutliche Ergebnisverbesserung festgestellt werden^{26,29,34,45,70}.

Der exakte Wirkmechanismus ist bisher nicht geklärt. Anders als etwa bei der Epicondylopathia humeri radialis, wo sich ein direkt entlastender Effekt am Epikondylus durch Schwächung der Handgelenksexpressoren annehmen lässt, scheint die BoNT A Wirkung bei der Therapie der chronischen Plantarfasciitis nicht direkt auf dem den Muskel schwächenden Effekt zu beruhen. Weder bei der Evaluierung des Kraftgrades für die Zehen-, Unterschenkel- und Fußmuskulatur (Kraftgrad 0-5 nach Brunner) noch anhand des subjektiven Empfindens der Patienten zeigten sich Hinweise für eine Kraftminderung. Es lässt daher ein auf der analgetischen bzw. antiinflammatorischen Wirkung beruhender Effekt postulieren^{15,17,18,28,36,66}. Alternativ ist auch, wie bei einer Impingementsymptomatik, ein Effekt durch die Minderung des Muskelvolumen infolge sekundärer Muskelatrophie zu diskutieren⁴³. Äquivalent zu anderen Langzeitanwendungen wie etwa im Bereich der spastischen Syndrome oder fokalen Dystonien ist im Falle eines Rezidivs eine erneute BoNT Injektion möglich. Diese sollte zur Vermeidung einer Antikörperinduktion mit mindestens 12 Wochen Abstand erfolgen.

Mit einem Kostenaufwand von ca. 260 bis 290 Euro (Medikamentenkosten ca. 200 Euro, ärztliche Leistung nach GOÄ) wird die Botulinumtoxin Injektion den

chronischen und konservativ ausbehandelten Fällen vorbehalten bleiben. In Relation zur vielfach angewandten Extrakorporalen Stosswelle (ESWT), Akupunktur oder Physiotherapie stellt sie eine kostengünstige Alternative dar. Der Zeitaufwand für den Arzt und den Patienten ist im Vergleich zu ESWT, Akupunktur, Physiotherapie und Röntgenreizbestrahlung minimal.

4. Übersicht, Fallbeispiele und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen

Die BoNT Therapie hat sich in den letzten Jahren beinahe universell in den verschiedensten Fachgebieten etabliert. So spielte die populäre Herald Medical Tribune bereits vor Jahren auf die gelegentlich getroffene Formulierung, es handle sich um das „Penicillin des 21. Jahrhunderts“, an.

Im Fachgebiet Orthopädie steht die Entwicklung erst am Anfang. Für die Anwendung im Bereich spastischer Lähmungen nach Schlaganfall oder bei Infantiler Cerebralparese (ICP) besteht mittlerweile zwar eine breite Erfahrung, Therapiestrategien und Dosierungsschemata sind jedoch uneinheitlich und beruhen auf empirisch gewonnenen Daten.

Bei gehfähigen Patienten mit Spastik lässt sich durch Reduktion der Spastik betroffener Muskelgruppen eine Verbesserung des Gangbildes d. h. eine Verminderung von Gangunsicherheiten erreichen.

- Spastik und Gangbildverbesserung⁵¹

Fallbeispiel eines 59 jährigen BG-Rentners mit spastischer Diplegie infolge traumatisch bedingter zervikaler Myelopathie. Bei Erstvorstellung zeigt sich ein Mischbild aus Spastik und sekundären Kontrakturen der Adduktorengruppe und des M. gastrocnemius bds. Es imponiert ein Scherengang mit leichter Spitzfußkomponente (Abb. 3. a). Der Patient ist als Hobbysegler körperlich sehr aktiv und leidet unter der Gangunsicherheit infolge der Spastik.

Nach genauer klinischer Untersuchung wird eine BoNT Injektion der beidseitigen Adduktorengruppe mit je 450Einh. Dysport[®] und des M. gastrocnemius beidseits mit je 300Einh. Dysport[®] durchgeführt.

Bereits in der 2 Wochenkontrolle zeigt sich eine Verbesserung des Scherenganges und ein plantigrades Aufsetzen beider Füße mit resultierender Zunahme von Gleichgewicht und Gangsicherheit (Abb. 3. b).



Abb. 3. a: Bei der Erstvorstellung zeigt sich ein Scherengang mit sich berührenden medialen Kniegelenkskondylen. Es besteht eine vermehrte Vorfußbelastung d. h. die Fersen erreichen den Boden nicht

Abb. 3. b: 2 Wochen nach BoNT Injektion der Adduktoren- und Wadenmuskulatur ist der Patient in der Lage die Füße parallel und plantigrad aufzusetzen

Bei der Therapie von Kindern kann durch die Reduktion der Spastik im Wirkzeitraum der BoNT Injektion ein verbesserter therapeutischer Zugang d.h. ein „therapeutisches Fenster“, zur Kontrakturbehandlung und zur Entwicklungsförderung genutzt werden. So kann die richtige Integration einer BoNT Behandlung in eine bestehendes Gesamtkonzept (Schienenversorgung, Physio-, Ergotherapie etc.) einen Schub in der motorischen Entwicklung bewirken, der über die Medikamentenwirkung hinaus anhält.

- Spastik und Förderung der motorischen Entwicklung⁵¹

Fallbeispiel eines 2-jährigen Jungen mit beinbetonter Tetraspastik und verzögerter Vertikalisierung.

Bei der Erstvorstellung ist der Junge 25 Monate alt und ohne Hilfsperson nicht geh- oder stehfähig (Abb. 4 a). Bei der klinischen Untersuchung und in der videogestützten Bewegungsanalyse imponiert ein spastischer Spitzfuß bds. (mod. Ashworth-Scale 3) und eine leicht erhöhter Muskeltonus für die Adduktoren und die mediale Kniebeuger (mod. Ashworth-Scale 1+).



Abb. 4. a



Abb. 4. b



Abb. 4. c



Abb. 4. d

Es erfolgt eine beidseitige BoNT Injektion in den M. gastrocnemius. Bei der 2 Wochenkontrolle ist der Junge mit plantigrad aufsetzenden Füßen für einen Moment stehfähig (Abb. 4. b). Nach zweimaliger Wiederholungsinjektion und kontinuierlicher Physiotherapie ist der Junge ohne Hilfe frei und sicher gehfähig (Abb. 4. c) und bei erreichter Vertikalisation wird die BoNT Behandlung auf Bitten der Eltern ausgesetzt. Die Spitzfußsymptomatik stellt sich wieder ein ohne die Gehfähigkeit zu beeinträchtigen (Abb. 4. d). In einer späteren Wachstumsphase, 2½ Jahre nach der letzten BoNT Injektion wird die Therapie zur Spitzfußkontrakturprophylaxe wieder aufgenommen. 4 Wochen nach erneuter BoNT Injektion ist ein plantigrades Aufsetzen der Füße wieder möglich (Abb. 4. e).

Abb. 4. a: Erstvorstellung des Monate alten Jungen. Die Vertikalisation ist noch nicht erfolgt

Abb. 4. b: 2 Wochenkontrolle nach BoNT Injektion der Wadenmuskulatur beidseits. Der Junge ist mit plantigrad aufsetzenden Füßen für einen Moment stehfähig

Abb. 4. c: Unter Fortsetzung der Physiotherapie und erreicht der Junge nach zweimaliger BoNT Reinjektion eine freie Gehfähigkeit

Abb. 4. d: Nach Aussetzen der BoNT Therapie bleibt der Junge beiiedereinsetzender Spitzfußsymptomatik weiter gehfähig

Abb. 4. e: 2½ Jahre später nach Wiederaufnahme der BoNT Therapie zur Kontrakturprophylaxe. Ein plantigrades Aufsetzen der Füße ist wieder möglich



Abb. 4. e

- Spastik und konservative Frakturbehandlung⁵¹:

Fallbeispiel eines 27 jährigen Patienten mit Tetraparese und spastischem Spitzfuß rechts: Durch einen Sturz erleidet der junge Mann eine nicht dislozierte Tibiafraktur rechts. Bei massiver Schwellung des Unterschenkels wird zunächst durch die behandelnden Chirurgen eine dorsale Oberschenkelgipsschiene angelegt. Aufgrund der erheblichen Schmerzen und einer deutlichen Zunahme der Spastik wird durch uns als konsiliarisch betreuende Orthopäden der M. gastrocnemius und die medialen Kniebeuger mit BoNT (je 250 Einheiten Dysport®) injiziert. Etwa 5 Tage nach der Injektion kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Schmerzen und nach Rückgang der Schwellung kann ein zirkulärer Gips angelegt werden. Der Rückgang der Schmerzsymptomatik hält über den gesamten Zeitraum der Frakturheilung an.

- Spastik und endoprothetische Versorgung⁵¹:

Fallbeispiel eines 59 jährigen Patienten mit beinbetonter rechtsseitiger ICP. Der Patient arbeitet als Buchhalter und ist mit seiner Behinderung nahezu uneingeschränkt gehfähig, bis er im Rahmen eines Sturzes eine Oberschenkelhalsfraktur erleidet (Abb. 5. a).

Unter Berücksichtigung der Spastik wird im Stadtteilkrankenhaus auf eine endoprothetische Versorgung verzichtet und eine Schraubenosteosynthese durchgeführt (Abb. 5. b).

Nach Ausbildung einer Hüftkopfnekrose erfolgt dort die Implantation einer Duokopfendoprothese (Abb. 5. c). Nach 9 Monaten tritt infolge der Spastik eine aseptische Lockerung auf.



Abb. 5. a: Traumatisch bedingte Oberschenkelhalsfraktur

Abb. 5. b: Versuch einer Schraubenosteosynthese

Abb. 5. c: Ausgelockerte Duokopfdoprothese 9 Monate nach Implantation

Bei Erstvorstellung besteht zeigt sich auch unter maximaler oraler Baclofenmedikation eine schmerzbedingte Gehunfähigkeit bei ausgeprägter Spastik der Adduktoren mit Einschränkung der aktiven Beweglichkeit d. h. der Patient ist Rollstuhlpflichtig (Abb. 5. d, e).

Es erfolgt zunächst eine BoNT Injektion mit 400 Einh. Dysport in die rechtsseitigen Adduktorengruppe (Abb. 5. f). Bei der klinischen Kontrolle 2 Wochen nach Injektion zeigt sich eine deutliche Reduktion der Spastik. Der Patient ist in der Lage das rechte Bein schmerzfrei zu bewegen (Abb. 5. g).



Abb. 5. d: Bei der Erstvorstellung besteht auch unter maximaler oraler Spasmolyse eine schmerzbedingte Gehunfähigkeit

Abb. 5. e: bei der klinischen Untersuchung zeigt sich eine stark ausgeprägte, schmerzgetriggerte Spastik der Adduktorengruppe

Abb. 5. f: Es erfolgt eine BoNT Injektion in die Mm. Adductores

Abb. 5. g: 2 Wochen nach Injektion kann der Patient das rechte Bein aktiv und schmerzfrei bewegen

Nach Prothesenwechsel auf eine vollzementierte TEP (Abb. 2. h) ist der Patient unter BoNT Therapie 2 Wochen postoperativ am Rollator gehfähig (Abb. 2. i).

Nach Fortsetzung der BoNT Therapie erreicht der Patient 6 Monate nach dem TEP Wechsel eine freie Gehfähigkeit für kurze Strecken (Abb. 2. j).



Abb. 5. h: TEP-Wechsel auf eine vollzementierte Langschaftendoprothese

Abb. 5. i: 2 Wochen nach TEP-Wechsel ist der patient unter BoNT Therapie am Rollator mobil

Abb. 5 j: 6 Monate nach TEP-Wechsel ist der Patient unter weiter bestehender BoNT Therapie für kurze Strecken ohne Hilfsmittel gehfähig

Erste positive Erfahrungen werden auch für die nachfolgend genannten Anwendungsgebiete beschrieben⁵³:

- Perioperative Therapie der Rotatorenmanschettenruptur
- Therapie des chronischen Rückenschmerzes
- Therapie der Schultersteife

Des weiteren bestehen positive Einzelfallerfahrungen bezüglich einer klinisch relevanten, passageren Entlastung von Sehnennähten nach Achillessehnenrupturen oder bei Muskeltransferoperationen, wie etwa bei Versatzoperationen des M. tibialis posterior oder des M. tibialis anterior. Hierbei ist zu berücksichtigen, die BoNT-Injektionen ausreichend weit vor der geplanten Operation, d.h. ca. 7 Tage vorher, durchzuführen, um unmittelbar nach dem Eingriff vom muskeldetonisierenden Effekt profitieren zu können.

Auch eine begleitende, muskelentlastende und die knöcherne Einheilung begünstigende Therapie nach operativem Kreuzbandersatz ist denkbar, ohne dass derzeit konkrete Fallberichte vorliegen.

Über den günstigen Effekt einer tonusmindernden Therapie der Adduktoren beziehungsweise des M. psoas beim M. Perthes wurde bereits vereinzelt berichtet ohne das zitierfähige Quellen vorliegen.

Ein prophylaktischer Effekt bei zu erwartenden Kontrakturen im Rahmen einer Kallusdistraction, etwa zur Extremitätenverlängerung, auch zur Unterstützung einer dehnenden Physiotherapie, kann angenommen werden. In weiterer Konsequenz könnte auch bei kongenitaler Hüftluxation ein schützender Effekt bezüglich der gefürchteten Hüftkopfnekrose nach geschlossener Reposition bzw. als Folge einer „Overhead-Extension“ durch Minderung der Muskelreaktionskräfte und somit des intraartikulären Druckes auf den knorpeligen Säuglingshüftkopf spekuliert werden.

Im Bereich Spastiktherapie sind nach ersten Erfahrungen des Autors in der Kombination zwischen gezielter Schwächung der spastischen Muskulatur mit BoNT und der Aufschulung der Antagonisten in der Zukunft viel versprechende Entwicklungen zu erwarten. So bestehen derzeit in der Behandlung der infantilen Cerebralparese erste Einzelfallerfolge für eine Kombinationstherapie von BoNT und dem Galileo Gerät (Abb. 6., seitenalternierende, patentierte Vibration, www.galileo2000.de).



Abb. 6:
10 jähriges Mädchen mit infantiler Cerebralparese
und spastischer Tetraplegie beim Galileotraining unter
laufender Botulinumtoxintherapie

Neben einer Kräftigung der nicht spastischen Muskulatur unter Botulinumtoxin bedingter Umgehung der spastischen Muskeln, sehen wir auch bei den von uns behandelten Patienten eine allgemeine Muskeldetonisierung, wie sie auch von anderen Galileo Anwendern berichtet wird.

Desweiteren werden, neben der mittlerweile gut verstandenen Hemmung der ACH-Ausschüttung und ihrer Folgen, insbesondere in der orthopädischen Schmerztherapie, die derzeit noch wenig bekannten Effekte im Sinne der Hemmung weiterer Vesikel und somit die Reduktion schmerzrelevanter Mediatoren zunehmende Bedeutung erfahren. Im Gebiet der Schmerztherapie wurde wiederholt ein schmerzlindernder (Langzeit-) Effekt intraartikulärer BoNT Injektionen berichtet, wobei auch hierfür derzeit keine zitierfähigen Quellen vorliegen. Die Applikation erfolgte an leicht zu injizierenden Gelenken wie Schulter-, Knie- und Sprunggelenke. Auch eine subkutane Applikation zur Behandlung neuropathischer Schmerzen wird derzeit diskutiert.

5. Literaturverzeichnis:

1. **Ahnert-Hilger, G., and Bigalke, H.:** Molecular aspects of tetanus and botulinum neurotoxin poisoning. *Prog Neurobiol*, 46(1): 83-96, 1995.
2. **Akbulut, D. et al.:** Wound botulism in injectors of drugs: upsurge in cases in England during 2004. *Euro Surveill*, 10(9), 2005.
3. **Alderson, K.; Holds, J. B.; and Anderson, R. L.:** Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology*, 41(11): 1800-5, 1991.
4. **Ambache, N.:** The peripheral action of Cl. botulinum toxin. *J Physiol*, 108: 127-141, 1949.
5. **Antharavally, B. S., and DasGupta, B. R.:** Covalent structure of botulinum neurotoxin type E: location of sulfhydryl groups, and disulfide bridges and identification of C-termini of light and heavy chains. *J Protein Chem*, 16(8): 787-99, 1997.
6. **Babcock, M. S.; Foster, L.; Pasquina, P.; and Jabbari, B.:** Treatment of pain attributed to plantar fasciitis with botulinum toxin a: a short-term, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Phys Med Rehabil*, 84(9): 649-54, 2005.
7. **Balslev, T.; Ostergaard, E.; Madsen, I. K.; and Wandall, D. A.:** Infant botulism. The first culture-confirmed Danish case. *Neuropediatrics*, 28(5): 287-8, 1997.
8. **Benecke, R.; Jost, W. H.; Kanovsky, P.; Ruzicka, E.; Comes, G.; and Grafe, S.:** A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*, 64(11): 1949-51, 2005.
9. **Binder, A. I., and Hazleman, B. L.:** Lateral humeral epicondylitis--a study of natural history and the effect of conservative therapy. *Br J Rheumatol*, 22(2): 73-6, 1983.
10. **Borodic, G. E., and Ferrante, R.:** Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *J Clin Neuroophthalmol*, 12(2): 121-7, 1992.
11. **Borodic, G. E.; Ferrante, R.; Pearce, L. B.; and Smith, K.:** Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord*, 9(1): 31-9, 1994.
12. **Boyd, R. N. et al.:** The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*, 8 Suppl 5: 109-19, 2001.
13. **Brin, M., and Aoki, K.:** Botulinum toxin type A: Pharmacology. Edited by Mayer N, S. D., 110-124, 2002.
14. **Brin, M. F. et al.:** Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology*, 53(7): 1431-8, 1999.
15. **Chalkiadaki, A.; Rohr, U. P.; and Hefter, H.:** [Early pain reduction in the treatment of spasticity after a single injection of botulinum A toxin]. *Dtsch Med Wochenschr*, 126(48): 1361-4, 2001.
16. **Cherington, M.:** Botulism. *Semin Neurol*, 10(1): 27-31, 1990.
17. **Cui, M.; Khanijou, S.; Rubino, J.; and Aoki, K. R.:** Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*, 107(1-2): 125-33, 2004.
18. **Cui, M. L.; Khanijou, S.; Rubino, J.; and Aoki, K. R.:** Botulinum toxin inhibits the inflammatory pain in the rat formalin mode. In *Society of Neuroscience, Annual Meeting*, pp. 246.2. Edited, 246.2, 2000.
19. **Das, T. K., and Park, D. M.:** Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract*, 43(11): 401-3, 1989.
20. **Das, T. K., and Park, D. M.:** Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J*, 65(762): 208-10, 1989.
21. **de Paiva, A.; Meunier, F. A.; Molgo, J.; Aoki, K. R.; and Dolly, J. O.:** Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(6): 3200-5, 1999.

22. **Deleplanque, B.; Lagueny, A.; Flurin, V.; Arnaud, C.; Pedespan, J. M.; Fontan, D.; and Pontallier, J. R.:** [Botulinum toxin in the management of spastic hip adductors in non-ambulatory cerebral palsy children]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 88(3): 279-85, 2002.
23. **Dressler, D.:** Botulinum Toxin Therapy. Edited, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2000.
24. **Dunbar, E. M.:** Botulism. *J Infect*, 20(1): 1-3, 1990.
25. **Durham, P. L., and Cady, R.:** Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache*, 44(1): 35-42; discussion 42-3, 2004.
26. **Furey, J. G.:** Plantar fasciitis. The painful heel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, 57(5): 672-3, 1975.
27. **Gimenez, J. A., and DasGupta, B. R.:** Botulinum type A neurotoxin digested with pepsin yields 132, 97, 72, 45, 42, and 18 kD fragments. *J Protein Chem*, 12(3): 351-63, 1993.
28. **Gobel, H., and Jost, W. H.:** [Botulinum toxin in specific pain therapy]. *Schmerz*, 17(2): 149-65, 2003.
29. **Gudeman, S. D.; Eisele, S. A.; Heidt, R. S., Jr.; Colosimo, A. J.; and Stroupe, A. L.:** Treatment of plantar fasciitis by iontophoresis of 0.4% dexamethasone. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Sports Med*, 25(3): 312-6, 1997.
30. **Habermann, E.; Dreyer, F.; and Bigalke, H.:** Tetanus toxin blocks the neuromuscular transmission in vitro like botulinum A toxin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 311(1): 33-40, 1980.
31. **Hayton, M. J.; Santini, A. J.; Hughes, P. J.; Frostick, S. P.; Trail, I. A.; and Stanley, J. K.:** Botulinum toxin injection in the treatment of tennis elbow. A double-blind, randomized, controlled, pilot study. *J Bone Joint Surg Am*, 87(3): 503-7, 2005.
32. **Heinen, F.; Wissel, J.; Mall, V.; Philipsen, A.; Leititis, J. U.; Bernius, P.; Stücker, R.; and Korinthenberg, R.:** Aktuelle Neuropädiatrie. Edited by E, B.; B, S.; and M, S., 251-259, Nürnberg, Novartis Pharma Verlag, 1996.
33. **Humeau, Y.; Doussau, F.; Grant, N. J.; and Poulain, B.:** How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie*, 82(5): 427-46, 2000.
34. **Kane, D.; Greaney, T.; Bresnihan, B.; Gibney, R.; and FitzGerald, O.:** Ultrasound guided injection of recalcitrant plantar fasciitis. *Ann Rheum Dis*, 57(6): 383-4, 1998.
35. **Keizer, S. B.; Rutten, H. P.; Pilot, P.; Morre, H. H.; v Os, J. J.; and Verburg, A. D.:** Botulinum toxin injection versus surgical treatment for tennis elbow: a randomized pilot study. *Clin Orthop*, (401): 125-31, 2002.
36. **Kelm, S.; Gerats, G.; Chalkiadaki, A.; and Hefter, H.:** [Reduction of pain and muscle spasms by botulinum toxin A]. *Nervenarzt*, 72(4): 302-6, 2001.
37. **Kerner, J.:** Das Fettgift oder die Fettsure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Edited, Stuttgart, Tübingen, Cotta Verlag, 1822.
38. **Kerner, J.:** Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde*, 3: 1-25, 1817.
39. **Kirschner, J.; Berweck, S.; Korinthenberg, R.; and Heinen, F.:** Behandlung mit Botulinumtoxin. *Dt Ärztebl*, 98: A3375-3379, 2001.
40. **Koman, L. A.; Mooney, J. F., 3rd; Smith, B.; Goodman, A.; and Mulvaney, T.:** Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop*, 13(4): 489-95, 1993.
41. **Konstanzer, A.; Ceballos-Baumann, A. O.; Dressnandt, J.; and Conrad, B.:** [Local injection treatment with botulinum toxin A in severe arm and leg spasticity]. *Nervenarzt*, 64(8): 517-23, 1993.
42. **Lamanna, C.:** The most poisonous poison. *Science*, 130: 763-72, 1959.
43. **Lee, H. J.; Lee, D. W.; Park, Y. H.; Cha, M. K.; Kim, H. S.; and Ha, S. J.:** Botulinum toxin a for aesthetic contouring of enlarged medial gastrocnemius muscle. *Dermatol Surg*, 30(6): 867-71; discussion 871, 2004.

44. **Mall, V.; Heinen, F.; Kirschner, J.; Linder, M.; Stein, S.; Michaelis, U.; Bernius, P.; Lane, M.; and Korinthenberg, R.:** Evaluation of botulinum toxin A therapy in children with adductor spasm by gross motor function measure. *J Child Neurol*, 15(4): 214-7, 2000.
45. **Martin, R. L.; Irrgang, J. J.; and Conti, S. F.:** Outcome study of subjects with insertional plantar fasciitis. *Foot Ankle Int*, 19(12): 803-11, 1998.
46. **Mense, S.:** Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*, 251 Suppl 1: 11-7, 2004.
47. **Merson, M. H., and Dowell, V. R., Jr.:** Epidemiologic, clinical and laboratory aspects of wound botulism. *N Engl J Med*, 289(19): 1005-10, 1973.
48. **Midura, T. F.:** Update: infant botulism. *Clin Microbiol Rev*, 9(2): 119-25, 1996.
49. **Morre, H. H.; Keizer, S. B.; and van Os, J. J.:** Treatment of chronic tennis elbow with botulinum toxin. *Lancet*, 349(9067): 1746, 1997.
50. **Pamphlett, R.:** Axonal sprouting after botulinum toxin does not elicit a histological axon reaction. *J Neurol Sci*, 87(2-3): 175-85, 1988.
51. **Placzek, R.:** Botulinumtoxin in Orthopädie und Sportmedizin. Edited by Placzek, R., Bremen, UNI-MED Verlag AG, 2006.
52. **Placzek, R.; Lang, M.; Perka, C.; and Rompe, J. D.:** [In Process Citation]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 144(1): R1-R18, 2006.
53. **Placzek, R.; Sohling, M.; Gessler, M.; and Jerosch, J.:** [Botulinum toxin A in orthopedic pain therapy]. *Schmerz*, 18(6): 498-505, 2004.
54. **Poulain, B.; Mochida, S.; Weller, U.; Hogy, B.; Habermann, E.; Wadsworth, J. D.; Shone, C. C.; Dolly, J. O.; and Tauc, L.:** Heterologous combinations of heavy and light chains from botulinum neurotoxin A and tetanus toxin inhibit neurotransmitter release in *Aplysia*. *J Biol Chem*, 266(15): 9580-5, 1991.
55. **Rosales, R. L.; Arimura, K.; Takenaga, S.; and Osame, M.:** Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve*, 19(4): 488-96, 1996.
56. **Sathyamoorthy, V.; Dasgupta, B. R.; Foley, J.; and Niece, R. L.:** Botulinum neurotoxin type A: cleavage of the heavy chain into two halves and their partial sequences. *Arch Biochem Biophys*, 266(1): 142-51, 1988.
57. **Scheibe, F.; Hug, B.; and Rossi, M.:** [Wound botulism after drug injection]. *Dtsch Med Wochenschr*, 127(5): 199-202, 2002.
58. **Schiavo, G.; Matteoli, M.; and Montecucco, C.:** Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev*, 80(2): 717-66, 2000.
59. **Scott, A. B.:** Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology*, 87(10): 1044-9, 1980.
60. **Scott, A. B.; Kennedy, R. A.; and Stubbs, H. A.:** Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*, 103(3): 347-50, 1985.
61. **Scott, A. B.; Rosenbaum, A.; and Collins, C. C.:** Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol*, 12(12): 924-7, 1973.
62. **Shapiro, R. L.; Hatheway, C.; and Swerdlow, D. L.:** Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med*, 129(3): 221-8, 1998.
63. **Simpson, L. L.:** The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*, 33(3): 155-88, 1981.
64. **Son, Y. J., and Thompson, W. J.:** Nerve sprouting in muscle is induced and guided by processes extended by Schwann cells. *Neuron*, 14(1): 133-41, 1995.
65. **Steinbuch, J. G.:** Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneikunde*, 3: 26-35, 1817.
66. **Tarsy, D., and First, E. R.:** Painful cervical dystonia: clinical features and response to treatment with botulinum toxin. *Mov Disord*, 14(6): 1043-5, 1999.
67. **van Ermengem, E.:** Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskrankh*, 26: 1-56, 1897.
68. **Wellhörner, H. H.:** Tetanus and Botulinum-Neurotoxins. In *Handbook of Experimental Pharmacology*, pp. 357-417. Edited by Herken, H. a. H. F., 357-417, Berlin, Springer, 1992.

69. **Wilson, R.; Morris, J. G., Jr.; Snyder, J. D.; and Feldman, R. A.:** Clinical characteristics of infant botulism in the United States: a study of the non-California cases. *Pediatr Infect Dis*, 1(3): 148-50, 1982.
70. **Wolgin, M.; Cook, C.; Graham, C.; and Mauldin, D.:** Conservative treatment of plantar heel pain: long-term follow-up. *Foot Ankle Int*, 15(3): 97-102, 1994.
71. **Wong, S. M.; Hui, A. C.; Tong, P. Y.; Poon, D. W.; Yu, E.; and Wong, L. K.:** Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 143(11): 793-7, 2005.

Danksagung

Danken möchte ich meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Rüther und meinem ehemaligen Oberarzt und Mentor, Herrn Prof. Dr. Ludwig A. Meiss für die klinisch-wissenschaftliche Ausbildung.

Herrn Prof. Dr. Norbert Haas und Herrn Prof. Dr. Carsten Perka danke ich für die Möglichkeit sowie für die Ermutigung und Motivation die vorliegende Habilitationsschrift zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Wilhelm und Marianne Placzek, die mir durch ihre liebevolle Erziehung die notwendigen Grundlagen – und soviel mehr - mit auf den Weg gegeben haben.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegt Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin im Dezember 2006

Dr. med. Richard Placzek