

**Aus dem
CharitéCentrum für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde
Klinik für Audiologie und Phoniatrie
Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Gross**

Habilitationsschrift

Experimentelle und klinische Anwendung von Botulinumtoxin A im autonomen und muskulären System im Kopf-Hals-Bereich

**zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Phoniatrie und Pädaudiologie**

**vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

**Dr. med. Saskia Rohrbach-Volland
geboren am 01.09.1972**

Eingereicht: April 2014
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutacher/-in Prof. Dr. med. Antoinette am Zehnhoff-Dinnesen
2. Gutacher/-in Prof. Dr. med. Patrick Zorowka

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	4
1. Einleitung	5
1.1 Dyskinesien im Kopf-Hals-Bereich.....	5
1.1.1 Blepharospasmus.....	9
1.1.2 Spasmus facialis.....	10
1.1.3 Synkinesien	12
1.1.4 Oromandibuläre Dysfunktion	15
1.1.5 Meige-Syndrom	17
1.1.6 Spasmodische Dysphonie	18
1.1.7 Zervikale Dystonie	20
1.1.8 Gaumensegeltremor.....	20
1.1.9 Dysphagie	21
1.2 Störungen der Regulation im autonomen Nervensystem: glanduläre Sekretionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich.....	23
1.2.1 Sekretionsstörung der Schweißdrüsen im Kopf-Hals-Bereich: das gustatorische Schwitzen.....	23
1.2.2 Sekretionsstörung der Speicheldrüsen	24
1.2.3 Sekretionsstörung der Nasendrüsen	25
1.2.4 Sekretionsstörung der Tränendrüsen.....	27
1.3 Botulinumtoxin.....	28
1.3.1 Botulinumtoxin-Struktur und Wirkung an der neuromuskulären Synapse und an der cholinergen Synapse im autonomen Nervensystem.....	28
1.3.2 Botulinumtoxin - Entwicklung vom Toxin zum Medikament, Wirkungseintritt, Nebenwirkungen, Immunogenität und Stabilität	30
1.3.3 Off-Label-Use	34
1.4 Fragestellung und Hypothese.....	36
2. Eigene Forschung	37
2.1 Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich und ihre Therapie mit Botulinumtoxin.....	37
Publikation 1: Oromandibuläre Dystonien – Klinische Formen, Diagnostik und Therapiebeispiele mit Botulinumtoxin.....	37

Publikation 2: Änderung von Dosis und Injektionsmuster der Botulinumtoxin-Langzeittherapiefazialer Dyskinesien	45
2.2 Sekretionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich und ihre Behandlung mit Botulinumtoxin	54
2.2.1 Tierexperimentelle Untersuchung der Wirkung von Botulinumtoxin auf die nasalen Drüsen	54
Publikation 3: Botulinum toxin A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs	54
2.2.2 Klinische Anwendung von Botulinumtoxin bei nasaler Sekretionsstörung	62
Publikation 4: Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis	62
2.3 Klinische Anwendung von Botulinumtoxin bei Störungen während der Nahrungsaufnahme	70
Publikation 5: Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin: special aspects	70
Publikation 6: Botulinum toxin A in the treatment of oropharyngeal or esophageal dysphagia	76
3. Diskussion	84
3.1 Dyskinesien im Kopf-Hals-Bereich	84
3.2 Botulinumtoxin-Anwendung bei Dysphagie	86
3.3 Glanduläre Sekretionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich	88
3.3.1 Klinische Wirkung von Botulinumtoxin auf Schweißdrüsen: das gustatorische Schwitzen	89
3.3.2 Experimentelle und klinische Wirkung von Botulinumtoxin auf Nasendrüsen	90
4. Zusammenfassung	95
5. Literaturangaben	97
Anhang	111
1. Abbildungsverzeichnis	111
2. Tabellenverzeichnis	111
Danksagung	112

Abkürzungen

AR	Allergische Rhinitis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BoNT	Botulinumtoxin
BSG	Bundessozialgericht
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
CT	Computertomografie
EMG	Elektromyografie
fMRT	Funktionelle Kernspintomografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HC	Heavy Chain; schwere Kette
H _C	C-terminales Ende der schweren Kette
H _N	N-terminales Ende der schweren Kette
IR	Idiopathische Rhinitis
kDa	Kilo Dalton
LC	Light Chain; leichte Kette
LES	Lower esophageal sphincter; unterer Ösophagussphinkter
nNOS	Neurale Stickoxidsynthase
OMD	Oromandibuläre Dysfunktion
PAS	Periodic Acid-Schiff
SNAP 25	Synaptosome-associated protein of 25 kDa
SNARE-Protein	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor
SP	Substanz P
THAP1	Thanatos-associated protein domain-containing apoptosis-associated protein 1
TUNEL	Terminal desoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling
UES	Upper esophageal sphincter; oberer Ösophagussphinkter
VAMP	Vesikel assoziiertes Membranprotein

1. Einleitung

Die Diagnostik und Therapie von Funktionsstörungen im muskulären und autonomen Nervensystem im Kopf-Hals-Bereich ist ein interdisziplinäres Feld. Verbindend ist dabei die Möglichkeit, zahlreiche dieser Funktionsstörungen mit Botulinumtoxin (BoNT) zu behandeln. Im Folgenden sollen die Hauptindikationen im Kopf-Hals-Bereich beschrieben werden, die mit BoNT behandelt werden können.

Tabelle 1: Zusammenfassung von Funktionsstörungen im muskulären und autonomen System im Kopf-Hals-Bereich

Muskuläres System	Autonomes System
Dyskinesien	Sekretionsstörungen
<ul style="list-style-type: none">- Dystonien:<ul style="list-style-type: none">• Blepharospasmus• Meige-Syndrom• Oromandibuläre Dystonie• Laryngeale Dystonie• Zervikale Dystonie• Gaumensegeltremor (Gaumensegelmyoklonus)- Synkinesien- Spasmus facialis	<ul style="list-style-type: none">• Speichelsekretionsstörung• Schweißsekretionsstörung• Nasale Sekretionsstörung• Tränendrüsensekretionsstörung

1.1 Dyskinesien im Kopf-Hals-Bereich

Dyskinesien im Kopf-Hals-Bereich sind Bewegungsstörungen unterschiedlichen Ursprungs. Sie können für die betroffenen Patienten eine erhebliche Stigmatisierung bedeuten, ausgeprägte Funktionsstörungen auslösen und starke Schmerzen hervorrufen. Zu den Dyskinesien im Kopf-Hals-Bereich gehören die Dystonien.

Dystonien sind Bewegungsstörungen, die aufgrund ihrer ätiologischen und klinischen Heterogenität oft schwer zu diagnostizieren und therapieren sind (1). Sie können als eigenständiges Krankheitsbild vorkommen, im Rahmen eines Syndroms auftreten oder Symptom sein. Dystonien sind charakterisiert durch unwillkürliche Muskelkontraktionen, die den Körper oder bestimmte Körperteile in abnorme, teils bizarre Positionen zwingen (2). Sie können anhaltend (tonisch), spasmodisch

(klonisch), unregelmäßig oder repetitiv vorkommen (3).

Oppenheim führte den Begriff erstmals 1911 ein (4). Abbildungen zu dystonen Bewegungsstörungen finden sich jedoch bereits auf Bildern der Renaissance.

Daten zur *Prävalenz und Inzidenz* differieren stark, was abhängig von den Studien daran liegen kann, dass Befunde unter- oder überinterpretiert werden und klare Diagnosekriterien fehlen. In einer aktuellen Studie mit einer umfassenden Literaturrecherche wird die Prävalenz für die zervikale Dystonie auf 28-183 Fälle pro 1.000.000 Einwohner, eine Inzidenz von 8-12 Fälle pro 1.000.000 und eine Geschlechterverteilung von 2:1 zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts geschätzt (5).

Klassifikationsmöglichkeiten bieten sich anhand der Ätiologie, des klinischen Befundes und des Erkrankungsalters (6). So können ätiologisch primäre (idopathische), hereditäre und sekundäre (symptomatische, z.B. perinatale Hypoxie, Enzephalitis, Schlaganfall) Dystonien unterschieden werden (7). Primäre Dystonien können weiter unterteilt werden in reine Dystonien, Dystonia-Plus und paroxysmale Dystoniesyndrome (8). Anhand des Befundes und unter therapeutischen Gesichtspunkten hat sich die Klassifikation nach der *klinischen Repräsentation* bewährt. So werden fokale (auf eine Körperregion begrenzte) von segmentalen (zwei oder mehr benachbarte Regionen betroffen), multifokale (zwei oder mehr nicht benachbarte Regionen betroffen) von generalisierten Dystonien und Hemidystonien, dem dystonen Sturm oder dem Status dystonicus abgegrenzt. Nach dem Alter der Erstmanifestation werden die Dystonien mit Auftreten im Kindesalter von den idiopathischen fokalen oder segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters unterschieden, die im mittleren Erwachsenenalter (meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr) symptomatisch werden und den größten Anteil der primären Dystonien darstellen.

Die phänotypische und ätiologische Heterogenität hat die Motivation für eine *Genotypisierung* erheblich gesteigert. Für einige Dystonieformen scheint es eine genetische Ursache zu geben. Für die von Oppenheim 1911 beschriebene idiopathische Torsionsdystonie mit Beginn im Kindesalters konnte eine autosomal dominante Vererbung mit einer Mutation auf dem langen Arm von Chromosom 9q34 im sogenannten DYT1 (TOR1A) nachgewiesen werden. Dort ist eine drei Basenpaare umgreifende GAG (Guanin-Adenin-Guanin)-Mutation vorhanden, die zu einer Deletion am C-terminalen Ende des Proteins TorsinA führt. TorsinA gehört zur

Familie der AAA-ATPasen, kommt ubiquitär im ZNS vor und soll Funktionen im endoplasmatischen Retikulum und in der Kernmembran sowie bei der Sekretion und beim Vesikeltransport übernehmen (9). 17 weitere Mutationen werden im Zusammenhang mit Dystonien DYT1-17 unterschieden, und in der letzten Zeit kommen regelmäßig neue hinzu. Im Rahmen des „next generation sequencing“ ist die Detektion von zahlreichen neuen Genen, die im Zusammenhang mit Dystonien stehen, zu erwarten. Dabei ist zu klären, welche Bedeutung die genetische Diagnostik für Betroffene mit Dystonie haben wird und welche molekularen Mechanismen und vielleicht auch gemeinsame biochemische Funktionsstörungen daraus abgeleitet werden können.

Ursächlich lassen die häufigen Zusammenhänge von sekundären Dystonien zu Läsionen im Bereich der Basalganglien und die Beeinflussung des dopaminergen Systems durch Medikamente, die eine Dystonie auslösen, vermuten, dass auch bei idiopathischen Formen Störungen im Bereich der Basalganglien auslösend sind (1,10). Eine zentrale Rolle im pathophysiologischen Modell der Dystonie spielt der Globus pallidus internus, der inhibitorische Wirkung auf die thalamo-kortikalen Neurone hat. Fehlt diese Hemmung, kommt es zu hyperkinetischen Bewegungsstörungen.

Bisher existiert *keine kausale Therapie* der Dystonie. In der Behandlung der Dystonien kommen *Botulinumtoxin (BoNT)*, *andere medikamentöse, operative und unterstützende Therapieformen* zum Einsatz. Dabei ist eine frühe Diagnosestellung und Einleitung einer Therapie unverzichtbar zur Vermeidung von Fehlfunktionen wie Kontrakturen, Fehlstellungen, Schmerzen und Depressionen.

Während bei den fokalen und segmentalen Dystonien die *Injektion von BoNT* die Therapie der Wahl ist (8, 10, 11, 12, 13), wird bei den multifokalen oder generalisierten Formen ein *medikamentöser Versuch* hauptsächlich mit Levodopa, Anticholinergika und Benzodiazepinen durchgeführt. Dies zeigt oft nur mäßigen Erfolg und hat eine hohe Nebenwirkungsrate. *Operativ* wurden neben lokalen Myektomien und Myotomien (zum Beispiel die Orbicularis oculi-Myektomie, Myotomien im Bereich des Musculus trapezius) periphere Neurektomien (zum Beispiel periphere Nervus facialis-Resektion, Nervus recurrens-Resektionen) bis hin zu intraduralen anterioren Rhizotomien und extraduralen Ramisektomien durchgeführt, die heute nur noch Einzelfällen vorbehalten sind (11). Die *tiefe Hirnstimulation* (deep brain stimulation, DBS) hat ihren Stellenwert seit dem Jahr

2000 bei multifokalen und generalisierten Dystonien und bei fokalen und segmentalen Formen, die medikamentös und durch BoNT-Injektionen nicht ausreichend verbessert werden können (14, 15). *Unterstützend* werden neben Physiotherapie, Logopädie und Psychotherapie auch die Beratungen – durch Ärzte und im Rahmen von Selbsthilfegruppen – oft in Anspruch genommen. Spezielle und individuell angefertigte Orthesen, zum Beispiel in Brillengestelle zusätzlich eingeschweißte Bügel zum Offenhalten der Oberlider, entstehen durch den Leidensdruck und das Engagement eines Einzelnen und sind nicht kommerziell erhältlich. Von immobilisierenden Hilfsmitteln wie Gipsen wird aufgrund von sekundär entstehenden Kontrakturen und der Möglichkeit von Verstärkungen der dystonen Bewegungen abgeraten. Erste Ansätze einer *Gentherapie* bei der DYT1 Dystonie mittels viraler RNA, die eine Allel-spezifische Suppression im DYT 1 in vitro auslöst, konnte gezeigt werden (16). Als *Selbstregulation* setzen Patienten sogenannte „sensory tricks“ oder „*gestes antagonistiques*“ ein. Insbesondere bei Patienten mit zervikaler Dystonie, aber auch bei anderen Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich, wird durch taktile Stimulation oder stereotype Extremitätenbewegung (leichte Berührung am Kinn, am Scheitel, am Hinterkopf oder, wie bei einer unserer Patientinnen mit einem atypischen Spasmus facialis nach einer Zahnbehandlung durch einen Druckpunkt an der Handinnenfläche) die unwillkürliche Bewegung für kurze Zeit unterbrochen (17, 18). Dabei ist keinerlei Kraftaufwendung erforderlich. Der Mechanismus für die *gestes antagonistiques* ist bisher nicht geklärt. Man nimmt an, dass durch die leichte Berührung ein sensomotorischer Servomechanismus initiiert wird, der die dystone Bewegung kurzzeitig unterbricht (19).

Es folgt nun ein *Überblick über die häufigsten Dyskinesien* im Kopf-Hals-Bereich. Gemeinsam ist ihnen die Möglichkeit der symptomatischen Behandlung durch BoNT.

1.1.1 Blepharospasmus

Der essenzielle (idiopathische) Blepharospasmus umfasst einen unwillkürlichen, kräftigen Lidschluss beider Augen. Er gehört zu den fokalen Dystonien und wird durch eine intermittierend übermäßig starke Innervation des Musculus orbicularis oculi hervorgerufen. Dies kann die Betroffenen in ihrem Alltag erheblich einschränken und zur funktionellen Blindheit führen (20). In einer aktuellen Studie konnte die gravierende Beeinträchtigung im Alltag bestätigt werden: Bei Verkehrsteilnehmern mit einem essenziellen Blepharospasmus kam es aufgrund der plötzlichen Seheinschränkung bei knapp 40% zu Unfällen mit höhergradigen Verletzungen (21). Während des Schlafens sistiert der Blepharospasmus meist.

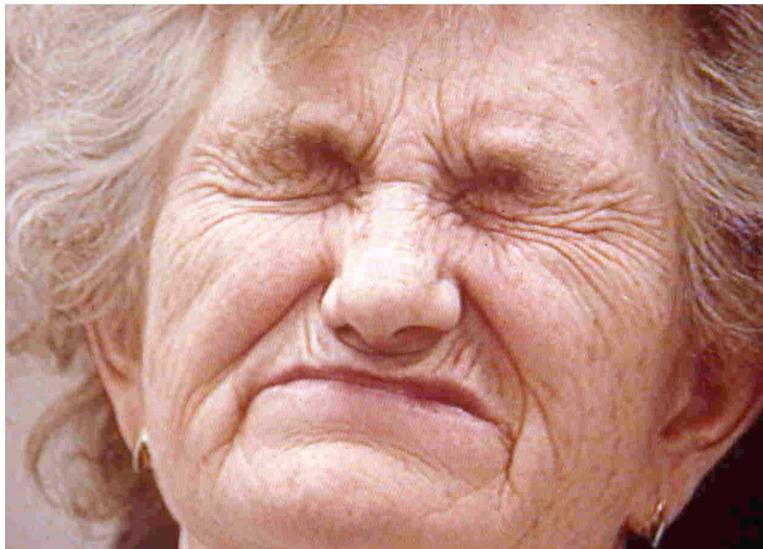


Abbildung 1: Patientin mit einem Blepharospasmus. Die dystone Verkrampfung des Musculus orbicularis oculi beidseits führt zu einem unwillkürlichen Augenschluss.

Aus: Rohrbach S, Laskawi R. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde. In: Biesinger E, Iro H (Hrsg.). HNO Praxis heute. Springer, Heidelberg, 2005 (22). Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Etwa 32 von 100.000 Einwohnern sind betroffen, werden typischerweise zwischen der 5. und 6. Lebensdekade symptomatisch und Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer (23, 24). Bei etwa einem Viertel der Patienten sind die periokulären Verkrampfungen nicht auf die Augen begrenzt, sondern beeinträchtigen auch die Muskulatur anderer Bereiche, wie zum Beispiel die oromandibuläre und die Kiefermuskulatur, die Zungen- und die Kehlkopfmuskulatur. Eine Sonderform stellt

die Lidapraxie, auch Levatorinhibitionstyp genannt, dar, bei der die Augen ohne sichtbare Verkrampfungen intermittierend nicht geöffnet werden können, was von einer Ptose differenziert werden muss.

Differenzialdiagnostisch müssen Erkrankungen, die mit einer Schwäche des Musculus levator palpebrae einhergehen und zur einer Ptose führen, wie auch verschiedene Ursachen, die mit unwillkürlichen Kontraktionen des Musculus orbicularis oculi einhergehen (tardive Dyskinesie, choreatiforme Erkrankungen, Myoclonus, Tetanus, Anfallsleiden), gegen verschiedene Muskel- und originäre Augenerkrankungen (u.a. Sicca-Syndrom) und Tics abgegrenzt werden. Symptomatische Lidkrämpfe sind bekannt im Rahmen von tardiven Dystonien, Morbus Wilson, Hallervorden-Spatz-Syndrom, Encephalitis, Mittelhirninfarkt, Demyelinisierung im Mittelhirn oder Morbus Parkinson.

Die Therapie der Wahl in der Behandlung des Blepharospasmus ist die periokuläre Injektion von BoNT in einem Abstand von etwa 3 Monaten. Sobald die Wirkung nach einigen Tagen eintritt, sistieren die periokulären Verkrampfungen vollständig oder werden deutlich gemindert. Nach etwa 12 Wochen ist eine erneute Injektion erforderlich. Da die Patienten mit einem Blepharospasmus chronisch krank sind, suchen die über Jahre oder Jahrzehnte eine auf die BoNT-Behandlung spezialisierte Einrichtung auf. Daher wäre es besonders interessant, die Entwicklung verschiedener Injektionsparameter (Dosisentwicklung, Entwicklung des Injektionsschemas, Injektionsintervalle) zu untersuchen.

1.1.2 Spasmus fazialis

Beim Spasmus fazialis handelt es sich um eine tonisch-klonische Verkrampfung der Muskulatur, die vom siebten Hirnnerven innerviert wird. Bereits 1893 beschrieb Edouard Brisaud, ein französischer Neuropsychiater, den Spasmus fazialis bei einer 35-jährigen Frau (25).

Wie beim Blepharospasmus handelt es sich um eine Erkrankung, die für Betroffene in der Regel einen hohen psychosozialen Druck mit Schamgefühl, Frustration und Depression hervorrufen kann, wohingegen die funktionelle Einschränkung im Vergleich zum Blepharospasmus geringer ist, da nur eine Seite betroffen ist. Dennoch beklagen Betroffene in gravierenden Fällen auch eine Einschränkung des Sehens und des Sprechens.



Abbildung 2: Spasmus fazialis der linken Gesichtshälfte mit unwillkürlicher Kontraktion der gesamten vom Nervus fazialis innervierten Muskulatur. **Aus:** Rohrbach S, Laskawi R. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde. In: Biesinger E, Iro H (Hrsg.). HNO Praxis heute. Springer, Heidelberg, 2005 (22). Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Oft beginnen die Spasmen periokulär und breiten sich im Krankheitsverlauf in kraniokaudaler Richtung aus. Bei den meisten Patienten persistiert der Spasmus fazialis während des Schlafens. Neben den Verkrampfungen der Gesichtsmuskulatur einer Seite sowie des Platysmas kann selten begleitend ein klickendes Ohrgeräusch störend sein, was ebenso intermittierend wie der Spasmus auftritt und durch eine Kontraktion des Musculus stapedius hervorgerufen wird.

Wenige *epidemiologische Daten* sind verfügbar. In zwei Studien werden Inzidenzen von rund 0,81 pro 100.000 bei Frauen und 0,74 pro 100.000 bei Männern genannt, die Prävalenz beträgt etwa 11 pro 100.000. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Betroffene erkranken meist jenseits des 40. Lebensjahres (26, 27).

In den meisten Fällen tritt der Spasmus fazialis *ohne erkennbare Ursache* auf (28). Neben einer seltenen familiären Häufung und dem Auftreten nach einer Bellschen Lähmung (idiopathische Fazialislähmung, fraglich postinfektiös durch

Reaktivierung einer Herpes simplex-Infektion) wird ursächlich der Kontakt zwischen einem ektatischen oder elongierten Blutgefäß und dem Nervus facialis am Austritt aus dem Hirnstamm präferiert (29,30). Dort gehen die den Nerven umgebenden (zentralen) Oligodendrogliazellen in die (peripheren) Schwann-Zellen über und stellen so für den Nervus facialis eine Region erhöhter Vulnerabilität, zum Beispiel für Kompression durch die Arteria cerebelli inferior anterior (AICA) oder inferior posterior (PICA) im cerebello-pontinen Winkel dar (31). Diese „periphere“ Hypothese wird ergänzt durch Hypothesen „zentraler“ Ursachen des Spasmus facialis, hervorgerufen zum Beispiel durch kortikale Veränderungen (32), durch Veränderungen im Bereich des extrapyramidal-motorischen Systems mit Disinhibition der für den Kern des Nervus facialis verantwortlichen Zentren (33), durch eine erhöhte Exzitation im Kern des Nervus facialis (34) und durch Affektionen im Nervus trigeminus, die über einen Reflexbogen zu Veränderungen im Fazialiskern führen sollen (35). Selten können Raumforderungen (Schwannome, Meningeome, Arachnoidalzysten, Gliome u.a.), Prozesse mit demyelinisierender Natur (Multiple Sklerose) oder Hirnstamminfarkte einen Spasmus hervorrufen (28, 36).

Differenzialdiagnostisch müssen ein (seltener) unilateraler Blepharospasmus, faziale Tics, Folgen eines Schlaganfalls, Synkinesien nach Fazialisdefektheilung, oromandibuläre Dystonien, ein hemimastikatorischer Spasmus sowie faziale Myorhythmien in Betracht gezogen werden (28,36).

Therapeutisch erfolgt die BoNT-Injektion, die von den meisten Autoren als Behandlung der Wahl angesehen wird und zu einer 85-95% Verbesserung der Symptomatik führt (31). Die Operation nach Janetta, bei der ein Patch zwischen Nerv und AICA oder PICA gelegt wird, stellt eine kausale Therapie dar und wird mit einer Erfolgsrate von 85% belegt. Dennoch entscheiden sich die meisten Patienten zur ersteren Behandlungsform, da sie einer neurochirurgischen Operation zurückhaltend gegenüber stehen. Da auch die Patienten mit einem Spasmus facialis chronisch unter ihren Symptomen leiden und über lange Zeit mit BoNT behandelt werden, wäre eine Untersuchung der Injektionsdynamik wichtig, um umfassend zu beraten, effektiv zu behandeln und Nebenwirkungen zu vermeiden.

1.1.3 Synkinesien

Synkinesien im Gesicht sind definiert als pathologische Mitbewegungen der mimischen Muskulatur bei Fremdbewegungen anderer Gesichtsbereiche. So schließt

sich bei der Willkürbewegung „Lippen spitzen“ oder „Kauen“ das Auge der ehemals gelähmten Seite oder beim Augenschluss kommt es zum Verziehen des ipsilateralen Mundwinkels und zur Anspannung des Platysmas.

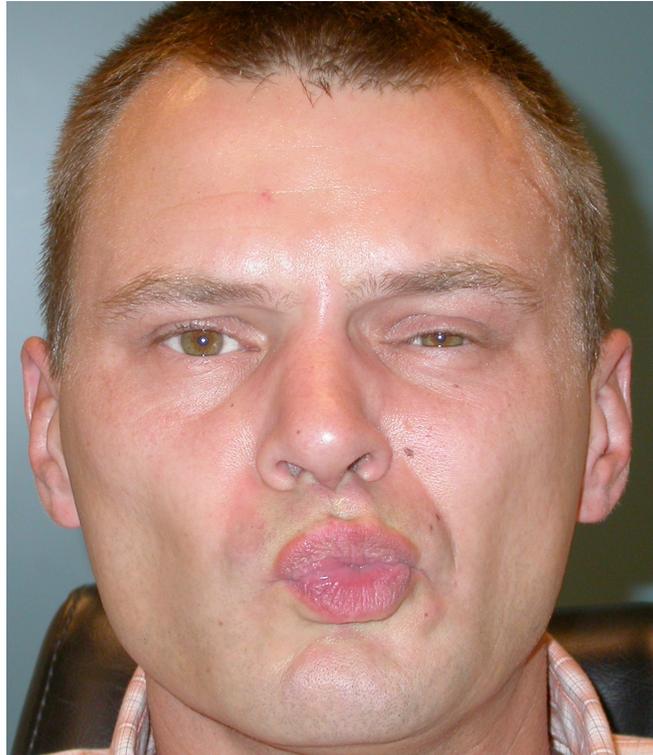


Abbildung 3: Synkinesien des Musculus orbicularis oculi treten im Rahmen von Fazialisdefektheilungen auf. Bei der intendierten Bewegung „Lippen spitzen“ kommt es zum unwillkürlichen ipsilateralen Augenschluss durch die Mitinnervation des Musculus orbicularis oculi. **Aus:** Rohrbach S, Laskawi R. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde. In: Biesinger E, Iro H (Hrsg.). HNO Praxis heute. Springer, Heidelberg, 2005 (22). Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Dabei stellt die mangelnde Mitbewegung der Stirn keine Lähmung dar, sondern wird hervorgerufen durch eine Zug-Gegenzug-Bewegung des Musculus frontalis einerseits und des Musculus orbicularis oculi andererseits (paradoxe Synergie nach Babinski 1905) (37, 38). Wie beim Blepharospasmus und beim Spasmus facialis sind Betroffene oft nicht mehr in der Lage, anhand ihrer Mimik nonverbal ihre emotionale Befindlichkeit zu äußern, was mit negativen Folgen im sozialen Umfeld einhergeht (39). Aber auch funktionelle Einschränkungen beim Sprechen, Kauen und beim Augenschluss stellen erhebliche Einschränkungen dar.

Synkinesien werden nach der Kombination der miteinbezogenen Muskeln benannt: die eigentlich für die Bewegung intendierte Muskulatur wird zuerst, die unwillkürlich aktive Muskulatur zuletzt genannt. Zum Beispiel beschreiben oculo-orale Synkinesien den unwillkürlichen Mundschluss bei willkürlichem Augenschluss (40).

Synkinesien können nach einer Bell'schen Lähmung mit degenerativem Verlauf symptomatisch werden. Diese postparalytischen Synkinesien treten mit einer Inzidenz von 15 bis 50% aller Lähmungen auf (41, 42). Aber auch nach einer Zosterparese und regelmäßig nach rekonstruktiven Eingriffen am Nervus facialis können Synkinesien symptomatisch werden.

Voraussetzung für die Entwicklung von Synkinesien sind *Nervenläsionen*. Dabei wird zum einen angenommen, dass es bei peripheren degenerativen Nervenschädigungen zur Fehlaussprossung regenerierender Axone und Kontakt zu „artfremden“ endoneuralen Tubuli kommt und die Punkt-zu-Punkt-Zuordnung zwischen kortikalen motorischen Feldern und der peripheren Muskulatur fehlerhaft ist (40). Zum anderen soll es, am ehesten durch den Verlust der Myelinscheide, über direkten Austausch von Ionen oder mittels Beeinflussung durch ein elektrisches Feld (ephaptic transmission) zwischen nahe gelegenen Nerven zur Veränderung von Aktionspotentialen und zur Stimulation benachbarter Nervenfasern kommen (43). Außerdem legen experimentelle sowie klinisch-elektrophysiologische Untersuchungen zusätzlich zentrale Ursachen, wie zum Beispiel eine Störung von kortiko-nukleären Afferenzen im Fazialiskerngebiet, funktionelle Änderungen in der Rekrutierung von Neuronenpopulationen zwischen verschiedenen mimischen Repräsentationsgebieten sowie eine Hyperexzitabilität im Fazialiskern nahe (44). Für diese Annahme der Beeinflussung im Rahmen der Neuroplastizität spricht die klinische Beobachtung, dass nicht alle Patienten nach einer Fazialisdefektheilung Synkinesien bekommen und zunächst deutlich vorhandene Massen-Mitbewegungen rückläufig sein oder gar vollständig sistieren können. Diese Beobachtungen konnten tierexperimentell unterstützt werden, wobei nach Läsionen des peripheren Nervus facialis im Motokortex eine Kaskade an morphologischen und neurophysiologischen Veränderungen in Gang gesetzt werden (45, 46).

Da der Entwicklung von Synkinesien prophylaktisch nicht entgegengewirkt werden kann und eine kausale Therapiealternative fehlt, werden sie effektiv mit BoNT-Injektionen behandelt. Auch Patienten mit Synkinesien werden regelmäßig zur Behandlung vorgestellt. Longitudinale Untersuchungen zur Entwicklung der

Injektionsparameter sind rar. Vergleichsdaten zwischen den drei häufigsten fazialen Dyskinesien (Blepharospasmus, Spasmus fazialis und Synkinesien) existieren bisher nicht, haben aber klinisch-praktische Relevanz und könnten die Beratung und Behandlungsmöglichkeiten verbessern.

1.1.4 Oromandibuläre Dystonie

Oromandibuläre Dystonien (OMD) beziehen die Kau-, Zungen-, Pharynxmuskulatur und die Muskulatur der unteren Gesichtshälfte mit ein (47, 48). Sie können Grimassieren, Nase-Krausziehen, Lippenschürzen und Lippeneinziehen bewirken. Durch Kieferöffnungs- und Kaubewegungen, festen Kieferschluss (Bruxismus), pathologische Zungenbewegungen und durch Anspannungen der Mundwinkel und des Platysmas können sie zu Kieferöffnungs-, Kieferschluss- oder Seitdeviationsbewegungen führen, die unwillkürlich auftreten, jedoch häufig durch bestimmte Induktionsbewegungen getriggert werden können (Gähnen, Kauen). Sie wirken ästhetisch entstellend und funktionelle Beeinträchtigungen zeigen sich beim Kauen, Sprechen, Schlucken, Atmen und bei der Phonation (49, 50).

Gowers beschrieb 1899 muskuläre Fehlfunktionen mit tonischen oder klonischen Kieferkontraktionen (51). In Kombination mit einem Blepharospasmus wird die OMD als Meige-Syndrom bezeichnet (siehe unten; 52).

Die *Prävalenz* wird mit 2,8 bis 6,9 Fälle pro 1.000.000 Einwohner geschätzt (53, 54).

OMD kommen wie andere fokale Dystonien *idiopathisch (primär), tardiv und sekundär* vor. *Sekundär* können neben neurodegenerativen Erkrankungen und medikamentös induzierten OMD peripher traumatische Ursachen eine Rolle spielen. So ist das Auftreten nach zahnärztlichen Eingriffen beschrieben (55). Obwohl die Ursache dafür letztlich nicht geklärt ist, ist wie bei der Genese des Spasmus fazialis ein Feedback-Mechanismus von Afferenzen über Reflexbögen an den Fazialis- und Trigeminskern denkbar (56). Die *idiopathischen Formen* der OMD treten seltener als fokale, häufiger im Rahmen einer segmentalen oder generalisierten Dystonie auf, während die tardiven Dystonien als medikamentös induzierte Spätfolge eher isoliert die oromandibuläre Muskulatur betrifft (59). Fehldiagnosen kommen bei der OMD aufgrund der komplexen Störung und der Seltenheit der Erkrankung häufig vor. Oft wird zunächst eine Kiefergelenksfehlfunktion diagnostiziert und eine zahnärztliche oder kieferorthopädische Behandlung initiiert. Afferente propriozeptiv-sensorische

Impulse als *gestes antagonistiques* in Form von Sprechen, Singen, Summen, Lippenbeißen, Zungenpressen gegen den Gaumen oder Kaugummi kauen tragen bei einigen Betroffenen zur Minderung der Symptome bei (58, 59).



Abbildung 4: Oromandibuläre Dystonie vom Kieferöffnungstyp. Die Patientin beklagt eine ausgeprägte Dysarthrie, eine Dysphagie der oralen Phase sowie Schmerzen.

Aus: Rohrbach S, Laskawi R. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde. In: Biesinger E, Iro H (Hrsg.). HNO Praxis heute. Springer, Heidelberg, 2005 (22). Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Kommt die OMD im Rahmen einer fokale Dystonie vor, sind die Ergebnisse einer lokalen BoNT-Behandlung unter Abwägung der Wirkungen und Nebenwirkungen einer oral-medikamentösen anti-dystonen Therapie überlegen (47). Die Ergebnisse der BoNT-Therapie sind im Vergleich zu den anderen fazialen Bewegungsstörungen aufgrund der Komplexität und Ausprägung der Bewegungen, der zum Teil schwer erreichbaren Muskulatur und der zu erwartenden Nebenwirkungen bei Injektion aller betroffenen Muskeln (zum Beispiel in die intrinsische Zungenmuskulatur) häufig nicht vollständig. Daher ist es bei dieser Bewegungsstörung besonders wichtig, die klinischen Symptome vollständig zu

erfassen und Injektionsschemata zu optimieren, um für diese schwer betroffenen Patienten eine symptomatische Verbesserung zu erzielen.

1.1.5 Meige-Syndrom

Das Meige-Syndrom gehört zu den fokalen Dystonien und beschreibt eine dystone Bewegungsstörung, die neben einem Blepharospasmus auch Bewegungen des unteren Gesichtsbereichs, der Kau- (oromandibuläre Dystonie, siehe oben), der zervikalen und der Kehlkopfmuskulatur umfassen kann (60, 61, 62).

Benannt ist die Störung nach seinem Erstbeschreiber, dem französischen Neurologen Henry Meige (1866-1940) (53). Sie wird nach dem Gemälde „Der Gähner“ des flämischen Malers Pieter Bruegel dem Älteren auch als Bruegel-Syndrom bezeichnet.

Das Meige-Syndrom tritt um das 50. Lebensjahr auf, wobei Frauen im Verhältnis 3:2 häufiger betroffen sind (63, 64).

Therapeutisch müssen für die BoNT-Behandlung die Gesichtspunkte, die in der Therapie des Blepharospasmus und der OMD eine Rolle spielen, beachtet werden.



Abbildung 5: Meige-Syndrom mit Blepharospasmus und unwillkürlichen oromandibulären Bewegungen in Form von Zungenprotrusionen. Hierdurch entstehen Einschränkungen beim Sehen, Sprechen und Schlucken. **Aus:** Rohrbach S, Laskawi R. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde. In: Biesinger E, Iro H (Hrsg.). HNO Praxis heute. Springer, Heidelberg, 2005 (22). Mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

1.1.6 Spasmodische Dysphonie

Die spasmodische Dysphonie ist eine Form der laryngealen Dystonie und kommt häufig als fokale, aber auch im Rahmen einer segmentalen oder generalisierten Dystonie vor. Unwillkürliche Bewegungen der laryngealen Muskulatur führen zu Stimm- und Atemstörungen.

Die spasmodische Dysphonie ist selten. Die *Prävalenz* wird auf etwa 1:100.000 bis 5,9:100.000 geschätzt (53, 54). Frauen sind mit bis zu 80% deutlich häufiger betroffen (65). Die spasmodische Dysphonie tritt meist in der fünften Lebensdekade auf.

Unterschieden wird die mit über 80% häufige *Adduktions-* von der seltenen *Abduktionsform*. Bei der ersten Form sind insbesondere Wörter, die mit einem Vokal beginnen, unterbrochen und nur mühsam zu phonieren, während bei der zweiten Form eine behauchte Stimme resultiert, bei der besonders stimmlose Konsonanten

wie /s/, /f/, /h/, /p/, /t/ und /k/ betroffen sind. Selten kommt eine Mischform vor. Sonderformen sind die Sänger-Dystonie und die respirationsabhängige Adduktor-Form. Durch mangelnden Luftausstrom durch die geschlossene Glottis oder durch einen laryngealen Luftverlust durch die bei Phonation nicht verschlossene Glottis beklagen die Patienten oft neben der Stimmstörung eine *laryngeale Dyspnoe*. Interessanterweise sind die Symptome bei unwillkürlichen emotionalen Äußerungen wie Lachen, Weinen und Rufen nicht vorhanden (66). Daher ging man zunächst lange davon aus, die spasmodische Dysphonie sei eine psychische Erkrankung. Inzwischen weiß man, dass bei Säugetieren und Menschen zwischen zentralen Systemen für die nicht erlernte Stimmgebung (Schreien, Alarmrufe, Fortpflanzungsgeräusche und Schmerzäußerungen) und erlernte Stimmgebung für Sprache unterschieden wird (67-69).

In der Regel entwickelt sich die spasmodische Dysphonie rasch ohne erkennbare äußere Einflüsse, nimmt über einige Monate zu und ist dann klinisch nicht mehr progredient.

Die *Ursache* ist unklar. Bildmorphologisch konnten in fMRTs eine verstärkte Aktivität im primär sensomotorischen Kortex, der Insel und im oberen Temporallappen (70) sowie in diffusionsgewichteten MRTs eine Abnahme der rechtsseitigen Anisotropie im Knie der inneren Kapsel und eine bilaterale Zunahme der Diffusion der weißen Substanz im kortikobulbären und kortikospinalen Trakt gezeigt werden (71). Veränderte Stoffwechselaktivitäten wurden im Cerebellum, im Frontallappen, in der Insel, im Gyrus cinguli sowie im primär-auditorischen Kortex gefunden (72), was für eine veränderte sensomotorische Kontrolle sprechen könnte, bei der höhere kortikale Assoziationsareale nicht effektiv afferente Informationen koordinieren können.

Während die meisten Fälle *sporadisch* vorkommen, haben bis zu 20% der Betroffenen andere Formen fokaler Dystonien (73). Genetische Ursachen lassen sich insgesamt selten nachweisen, sollen aber unter anderem auf eine Mutation im THAP 1 (thanatos-associated protein domain-containing apoptosis-associated protein 1) zurück zuführen und wie andere Dystonien auch mit Veränderungen in den Basalganglien verbunden sein (74, 75).

Nachdem über Jahrzehnte Patienten psychotherapeutisch und logopädisch ohne signifikanten Erfolg behandelt wurden, ist inzwischen die BoNT-Injektion die Therapie der Wahl, die transkutan, transoral sowie mikrolaryngoskopisch erfolgen kann.

1.1.7 Zervikale Dystonie

Die zervikale Dystonie ist die *häufigste fokale Dystonie* (54). Neben Fehlstellungen des Halses und Kopfes sind häufig Schmerzen vorhanden (76, 77). Sie kommt auch im Rahmen von segmentalen oder generalisierten Formen und Hemidystonien vor und soll hier nur kurz der Vollständigkeit halber erwähnt werden, da sie im klinischen Alltag schwerpunktmäßig von Neurologen diagnostiziert und behandelt wird. Die unwillkürliche Kontraktion der Halsmuskulatur verursacht Bewegungen, die je nach dominierender Ausrichtung als Torticollis, Laterocollis, Antecollis oder Retrocollis bezeichnet werden.

Die *Prävalenz* wird auf 9:100.000 Einwohner geschätzt (78). Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit einer großen Streuung bei etwa 41 Jahren, das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich beträgt 1,2:1 bis 2:1 (77).

Therapeutisch kommen je nach Ausprägung, Ausbreitung und Alter die BoNT-Injektion, die oral antidystone Medikation (Trihexiphenidyl, Diazepam, Tetrabenazin, Carbamazepin, Baclofen) und die tiefe Hirnstimulation zum Einsatz.

1.1.8 Gaumensegeltremor

Der Gaumensegeltremor oder -myoklonus geht mit unwillkürlichen Bewegungen der Musculi levator veli palatini und tensor veli palatini einher. Dies verursacht für die Betroffenen einen objektivierbaren Tinnitus in Form eines klickenden Geräusches. Das Ohrgeräusch wird entweder durch das Aufeinanderschnappen der Wände der Tuba Eustachii oder durch die Sprengung derselben mit Auseinanderweichen der Wände verursacht.

Der Gaumensegeltremor wurde erstmals von Politzer 1878 beschrieben (79) und stellt eine seltene Form einer Bewegungsstörung im Kopf-Hals-Bereich dar. Angaben zur Prävalenz fehlen.

Unterschieden wird eine *essenzielle Form* (ca. 25%), bei der keine Ursache erkennbar ist, von einer *symptomatischen Form* (ca. 75%), die aufgrund von Läsionen im Bereich des Hirnstamms und des Kleinhirns verursacht werden sollen (80, 81). Bei der symptomatischen Form soll das Guillain- und Mollaret-Dreieck mit Verbindungen zwischen dem Nucleus dentatus, Nucleus ruber und dem inferioren Olivenkern aufgrund fehlender Hemmung eine besondere Rolle spielen (82). Bildmorphologisch wird diese Annahme durch eine Hypertrophie des inferioren

Olivenkerns sowie eine Aktivierung im Bereich des Putamens im MRT bzw. fMRT unterstützt (81, 83).

Therapeutisch stellt die gezielte transorale Injektion in die Musculi levator veli palatini und tensor veli palatini eine effektive symptomatische Behandlungsmethode dar, wobei es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sehr wenige systematische Untersuchungen zu Injektionsparametern gibt.

1.1.9 Dysphagie

Der Mensch schluckt 500-2000 mal am Tag. Saugen und Schlucken sind angeborene primitive Fähigkeiten, die während des gesamten Lebens erhalten bleiben. Wer nicht schlucken kann, ist krank. Schlucken dient aber nicht nur der Ernährung, sondern spielt als kulturelles und soziales Ereignis in unserem Leben eine zentrale Rolle. Durch die Kreuzung von Luft- und Speisewegen ist der korrekte und koordinierte Ablauf des Schluckens lebenswichtig. Beteiligt sind neben dem Schluckzentrum im Hirnstamm die Hirnnerven Nervus trigeminus, Nervus facialis, Nervus glossopharyngeus, Nervus vagus und Nervus hypoglossus sowie etwa 50 Muskeln. Der Schluckakt kann in drei Hauptphasen unterteilt werden: die orale, die pharyngeale und die ösophageale Phase. Während die erste Phase noch willentlich beeinflusst werden kann, laufen die letzten beiden reflektorisch ab.

Dysphagien können neurologische, strukturelle, funktionelle und verhaltensbedingte *Ursachen* haben. Im Zuge des demografischen Wandels und des damit verbundenen vermehrten Auftretens neurologischer und neoplastischer Erkrankungen und aufgrund besserer Überlebensraten von Frühgeborenen nehmen Dysphagien bei alten und sehr jungen Menschen deutlich zu (84-86).

Im Hinblick auf die *Behandlungsmöglichkeit mit BoNT* soll hier zum einen auf die Schluckstörungen im Bereich des cricopharyngealen Überganges und zum anderen auf die Schluckstörungen nach Tumorresektionen im Hals-Nasen-Ohrenbereich eingegangen werden. *Cricopharyngeale Funktionsstörungen* sind charakterisiert durch eine Koordinationsstörung zwischen pharyngealer Propulsion und ösophagealer Relaxation oder durch eine Sphinkterhypertrophie mit funktioneller Stenose. Dies führt zur Retention von Speise im cricopharyngealen Übergang mit der Gefahr einer postdeglutitiven Aspiration. Damit sind die cricopharyngealen Funktionsstörungen, insbesondere bei Kindern und alten Menschen, potenziell lebensbedrohlich. Aber auch eine pharyngeale Dysfunktion bei anderen

neurologischen Grunderkrankungen (Apoplex mit Wallenberg-Syndrom, Pseudobulbärparalyse, Guillain-Barré etc.) kann über eine Lähmung im Bereich der Pharynxmuskulatur eine Diskrepanz zwischen Einschluckdruck des Oropharynx und der Relaxation des oberen Ösophagussphinkters hervorrufen (87).

Eine cricopharyngeale Funktionsstörung wird auch bei Patienten nach einer Laryngektomie beobachtet, die durch eine adjuvante Radiatio oft noch verstärkt wird. Dadurch kann nicht nur das Schlucken, sondern auch die Phonation über die Stimmprothese durch verminderte Luftpassage und konsekutiv mangelnde Schwingung des Pharyngo-Ösophagealsegments erschwert sein (88). Auch nach Karzinomresektionen im Bereich der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx und des Larynx kann eine Dysphagie auftreten. Dabei spielen neben der Resektionsgröße und -tiefe und dem damit verbundenen eingeschränkten Bolustransport auch Schmerzen und Störungen der Sensibilität eine große Rolle. Letzere kann auch nach primärer oder adjuvanter Radiatio reduziert sein. Zusätzlich haben die Speichelmenge und die Speichelzusammensetzung auf die Wundheilung einen großen Einfluss (siehe unten, Sialorrhoe).

Therapeutisch spielen nach interdisziplinärer Diagnosestellung die Reduktion des Speichels und die Verbesserung der cricopharyngealen Passage die ausschlaggebende Rolle. Restituierende, kompensatorische und adaptive Verfahren stehen im Rahmen der konservativen Schlucktherapie zur Verfügung. BoNT-Injektionen kommen zunehmend häufig zum Einsatz, wobei hochqualifizierte Studien fehlen. Es gilt hinsichtlich der Injektionsmethode, der Dosen und der Injektionspunkte Ergebnisse zusammenzutragen, um das therapeutische Resultat zu verbessern und Nebenwirkungen zu minimieren.

1.2 Störungen der Regulation im autonomen Nervensystem: glanduläre Sekretionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich

Zahlreiche Erkrankungen gehen mit einer absolut oder relativ vermehrten glandulären Sekretion der Schweiß-, Speichel-, Nasen- und Tränendrüsen einher.

1.2.1 Sekretionsstörung der Schweißdrüsen im Kopf-Hals-Bereich: das gustatorische Schwitzen

Klassische Erkrankungen mit einer vermehrten Sekretion von Schweißdrüsen im Kopf-Halsbereich sind die frontale Hyperhidrose und Hyperhidrose der Kopfhaut sowie das gustatorische Schwitzen (Frey-Syndrom).

Bei den ersten beiden Entitäten kommt es zum exzessiven und unphysiologisch starken Schwitzen ohne adäquate Anstrengung durch ein abnormales Ansprechen des Schwitzzentrums im Hypothalamus, ohne dass morphologische Veränderungen in den Schweißdrüsen nachweisbar sind (89). Das übermäßige Schwitzen hat sowohl ästhetisch und sozial als auch funktionell negative Auswirkungen, wenn zum Beispiel permanent Schweiß in die Augen tropft, Tische und Tastaturen von Schweiß befeuchtet werden oder Hörgeräte und Cochlea Implantate aufgrund der Schweißmenge nicht halten, technisch nicht funktionieren oder zu Irritationen im Tragebereich führen. Dabei ist der Übergang von subjektiven Beschwerden zu offensichtlichem Handicap fließend. Die primäre (idiopathische) Hyperhidrose muss von der sekundären, meist als Nebenwirkung von Medikamenten induzierten Hyperhidrose abgegrenzt werden.

Bei der dritten Entität, dem *gustatorischen Schwitzen*, von Duphenix 1757 erstmals beschrieben und nach Lucja Frey, einer polnischen Neurologin, als Frey-Syndrom benannt, kommt es nach einer Operation im Bereich der Glandula parotidea oder seltener der Glandula submandibularis, gelegentlich auch nach tiefen Verletzungen im Bereich der großen Kopfspeicheldrüsen, Entzündungen derselben, Kiefergelenksfrakturen oder auch spontan, zu einem vom gustatorischen Reiz und Kaubewegungen abhängigen Schwitzen und einer Hautrötung (Flush) (90, 91). Dabei werden die sekretorischen parasympathischen Fasern des Nervus facialis geschädigt und sollen bei ihrer Regeneration Anschluss an postganglionäre sympathische Fasern der Schweißdrüsen und der Blutgefäße der Haut erhalten. Neurotransmitter ist dabei Acetylcholin.

Das gustatorische Schwitzen ist chirurgisch durch unterschiedlichste Operationsverfahren nicht zu verhindern. Etwa 30-45% der operierten Patienten nach lateraler Parotidektomie entwickeln ein Frey-Syndrom und 15% der Operierten wenden sich für eine Therapie an Ärzte (92, 93).

BoNT gilt beim gustatorischen Schwitzen als Therapie der Wahl. Obwohl das Injektionsschema individuell für den jeweiligen Patienten festgelegt werden muss, sollten hinsichtlich der Aufklärung und der Methodik allgemeingültige spezielle Aspekte beachtet werden, um die vollständige Symptombefreiung der Patienten zu erreichen. Zusätzlich zu diesen beiden klassischen Entitäten stellt die Sekretion über Speichelfisteln nach Operationen, Tumoren oder Traumen im Gesicht eine operativ und medikamentös schwer zu beeinflussende Folge dar (siehe unten; 94).

1.2.2 Sekretionsstörung der Speicheldrüsen

Die großen Kopfspeicheldrüsen (*Glandulae parotidae* und *submandibulares*) produzieren täglich bis zu 1,5 Liter Speichel. Charakteristisch für deren Innervation ist die Vermittlung durch adrenerge wie auch durch cholinerge Synapsen im autonomen Nervensystem (95, 96). Dabei ist die cholinerge Innervation in erster Linie für die Sekretion von Wasser und Elektrolyten, die adrenerge Innervation für die Sekretion von Proteinen und mukösen Speichelbestandteilen von Bedeutung.

Schätzungsweise 70-80% aller Patienten mit Parkinson und bis zu 38% aller Kinder mit Zerebralparese sind von einer Hypersalivation (*Sialorrhoe*) betroffen (97). Aber auch bei der ALS, bei schweren Schädelhirntraumen, nach zerebralen Insulten, bei Motoneuronenerkrankungen und anderen neurologischen Entitäten kann eine Hypersalivation auftreten. Bei Tumorerkrankungen und nach Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich stellt das aggressive Agens Speichel ein Problem für die Wundheilung dar.

Nach der zugrundeliegenden *Ätiologie* kann zwischen einer absoluten und einer relativen Hypersalivation (*Sialorrhoe*) unterschieden werden. Bei der absoluten Hypersalivation besteht eine erhöhte Produktion von Speichel, wie dies als Nebenwirkung bestimmter Medikamente (Tranquilanzien, Antikonvulsiva Cholinesterasehemmer) und bei einer zentralen Hyperstimulation bei zerebralparetischen Kindern beschrieben wurde (98), wobei bei dieser Patientengruppe auch eine relative Hypersalivation durch eine gestörte Speichelbeseitigung bei Abschluckstörungen und orofazialer Schwäche besteht (99).

Letzteres ist auch für Patienten mit Tumoren im Bereich des oberen Aerodigestivtrakts oder der Speiseröhre beschrieben (100).

Neben *sozialen und ästhetischen Problemen*, die durch eine Sialorrhoe entstehen und damit eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität darstellen, sind Hautirritationen durch Drooling, bronchopulmonale Infektionen durch ständig durchnässte Oberbekleidung und Aspiration gesundheits-einschränkende gefährliche Folgen. Zusätzlich können iatrogen hervorgerufen oder durch Traumen im Gesicht entsandene Speichelfisteln medikamentös und operativ schwer beeinflussbar sein (94).

Anticholinerge Medikamente haben zahlreiche Nebenwirkungen und eine begrenzte Wirkdauer und -effektivität. Daher kann die Injektion von BoNT in die Speicheldrüsen eine wirksame Möglichkeit zur Speichelreduktion darstellen, was sowohl experimentell als auch klinisch vielfach bestätigt wurde, wobei die Anzahl an placebo-kontrollierten Studien noch gering ist und zur Methodik und Dosierung weiterer Forschungsbedarf besteht.

1.2.3 Sekretionsstörung der Nasendrüsen

Zahlreiche Erkrankungen sind durch eine nasale Hyperreaktivität charakterisiert. Je nach auslösendem Reiz wird die nasale Reaktion als spezifische nasale Hyperreaktivität, z.B. bei der allergischen Rhinitis (AR), oder als unspezifische nasale Hyperreaktivität bei nicht bekannten Reizen, z.B. bei der idiopathischen Rhinitis (IR; früher: vasomotorische Rhinitis), bezeichnet. Gemeinsame Symptome sind Niesen, Juckreiz, nasale Obstruktion und Hypersekretion.

Etwa 15% der Bevölkerung in den Industrienationen, mit steigender Prävalenz, leiden an einer AR (101, 102). Obwohl die AR keine lebensverkürzende Krankheit darstellt, ist ihr unmittelbarer und mittelbarer sozioökonomischer Einfluss erheblich (103).

Pathophysiologisch spielen bei der AR die humorale und zelluläre Immunantwort sowie Botenstoffe (u.a. Zytokine) und Mediatoren eine Rolle. Beim Erstkontakt eines Allergens mit der Schleimhaut werden Allergene durch die antigenpräsentierenden Zellen phagozytiert, aufbereitet und mit Hilfe des Major-Histokompatibilitätssystems-Klasse-II dem T- Zellrezeptor einer CD4-Zelle dargeboten, die danach von einer ruhenden T-Zelle in eine T-Helferzelle (CD-4+T-Zelle) differenziert (104). Konsekutiv wird durch Interleukinproduktion die IgE-Synthese in B-Lymphozyten stimuliert. Über

die Oberflächenproteine CD40/CD40L (Rezeptor und Ligand) und weitere Proteinen kommt ein B- und T-Zellkontakt zustande, wodurch die Immunglobulinsynthese stimuliert wird. IgE-Antikörper binden über den hochaffinen IgE-Rezeptor an die Oberfläche von Mastzellen. In der allergischen Frühphase kommt es zur Mastzelldegranulation. Die entlassenen Mediatoren (u.a. Histamin) entfalten ihre Wirkung an Nerven, Blutgefäßen und seromukösen Drüsen, was die Rhinorrhoe erklärt. Die Symptome Juckreiz und Niesen treten durch Histamin-Reizung epithelialer sensorischer Nervenfasern auf, was über den Nervus trigeminus weitergeleitet und im zentralen Nervensystem umgeschaltet wird. Die nasale Obstruktion beruht auf einer Zunahme des Füllungszustandes der kapazitiven Blutgefäße in der Submukosa. In der Spätphase der AR kommt es zur Einwanderung von immunkompetenten Entzündungszellen wie eosinophilen Granulozyten, Mastzellen, Basophilen und T-Lymphozyten in die Nasenschleimhaut (105), die über verschiedene Mechanismen und zytotoxische Mediatoren zu Entzündungsvorgängen mit Extravasation von Flüssigkeit und Desquamation des Epithels führt (106).

Bezüglich der *idiopathischen Rhinitis (IR)* bestehen keine einheitlichen nomenklatorischen, ätiologischen und diagnostischen Kriterien. Konsens besteht lediglich darin, dass eine spezifische Immunreaktion auf Allergene und eine akute infektiöse Ursache fehlen und dass neben Nies- und Juckreiz besonders die nasale Hypersekretion als Symptom im Vordergrund steht. Bestrebungen, die Termini vasomotorische Rhinitis, unspezifische nasale Hyperreaktivität, nichtinfektiöse, nichtallergische Rhinitis, perenniale nichtallergische Rhinitis zugunsten der IR zu ersetzen, werden zunehmend im internationalen Sprachgebrauch berücksichtigt.

Die *Häufigkeit* der nichtallergischen Rhinitis wird in einigen Studien mit 23% bis zu 50% unter den insgesamt an Rhinitis leidenden Patienten angegeben (107). Frauen sind häufiger und bevorzugt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr betroffen (103).

Die nasale Schleimhaut unterliegt einem komplexen Zusammenspiel des sympathischen und parasympathischen Nervensystems sowie einer lokalen Regulation. *Pathophysiologisch* wird bei der IR eine neurogene Entzündung der Nasenschleimhaut vermutet. Dabei spielen physikalische und chemische Reize sowie UV-Strahlung eine Rolle: Es kommt zur Freisetzung von Neuropeptiden aus

den Nervenendigungen und zur Induktion einer neurogenen Entzündung. Dies führt zur Erregung nozizeptiver (Irritanz-) Rezeptoren, die die Reize über den Nervus trigeminus an das zentrale Nervensystem weiterleiten. Nach Umschaltung können so über efferente Fasern des parasympathischen Nervensystems der Füllungszustand von nasalen Blutgefäßen und die Drüsenaktivität reguliert werden. Zusätzlich zu diesem zentralen hat die Nasenschleimhaut einen lokalen Reflexbogen, bei dessen Erregung es konsekutiv zur Ausschüttung von Neuropeptiden, unter anderem von Substanz P (SP) und Calcitonin Gene related Peptide (CGRP) kommt (108, 109). Dieses System scheint expositions- und stimulationsabhängig einer Plastizität zu unterliegen (110).

Zahlreiche lokale und systemische Medikamente stehen neben der spezifischen Immuntherapie für die Behandlung der AR zur Verfügung. Die nasale Hypersekretion lässt sich häufig dadurch wenig positiv beeinflussen. Für die IR steht neben den probatorisch eingesetzten Medikamenten gegen die AR Ipratropiumbromid zur nasalen Applikation zur Verfügung, das mehrmals täglich angewendet werden muss. Um eine langfristige Reduktion der nasalen Hypersekretion zu erreichen, gibt es erste klinische Ergebnisse zur Anwendung von BoNT bei der AR und IR. Applikationstechniken, Dosen, Behandlungsintervalle und Effektivität sind bisher nicht hinreichend untersucht. Der Wirkmechanismus von BoNT an der nasalen Schleimhaut auf zellulärer Ebene war bisher nicht geklärt, stellt aber die Grundlage zur Einschätzung des klinischen Effektes und zur Abschätzung von Nebenwirkungen dar.

1.2.4 Sekretionsstörung der Tränendrüsen

Epiphora, Tränenträufeln, kann durch eine vermehrte Tränenmenge oder einen verminderten Tränenablauf hervorgerufen werden. Durch gustatorische Reize oder Kaubewegungen verursachtes Tränenträufeln, auch *Krokodilstränen* genannt, tritt als Korrelat zu motorischen Synkinesien im autonomen Nervensystem typischerweise nach einer Bell'schen Lähmung als Zeichen einer Fazialisdefektheilung auf, indem aberrant-regenerierende Geschmacksfasern fälschlicherweise vom Ganglion geniculi über den Nervus petrosus major, das Ganglion sphenopalatinum und den Nervus zygomaticus zur Tränendrüse gelangen. Therapeutisch kommen lokal trizyklische Antidepressiva zum Einsatz. Aber auch die Injektion von BoNT in die Pars

palpebralis der Glandula lacrimalis hat sich bewährt und kann im zeitlichen Abstand von mehreren Monaten erneut erfolgen.

1.3 Botulinumtoxin

Botulinumtoxine (BoNTs) sind Metalloproteasen, die ihre Wirkung nach Aufnahme an der motorischen Endplatte oder an Nervenendigungen im autonomen Nervensystem entfalten und die Exozytose von Acetylcholin verhindern (111, 112, 113). BoNT wird von *Clostridium botulinum* und anderen Clostridien (zum Beispiel *barati*, *butyricum*) produziert. Acht verschiedene Serotypen werden unterschieden (A bis H), wobei in den letzten Jahren verschiedene Subtypen identifiziert wurden (unter anderem A1, A2, A3, A4 und A5) (114, 115).

1.3.1 Botulinumtoxin-Struktur und Wirkung an der neuromuskulären Synapse und an der cholinergen Synapse im autonomen Nervensystem

Alle BoNTs werden als einkettige Peptide mit einem Molekulargewicht von 150 kDa synthetisiert (114, 115). Diese Vorstufen haben eine geringe intrinsische Aktivität, bis sie von clostridialen oder zellulären Proteasen in eine leichte Kette mit 50 kDa (light chain, LC) und eine schwere Kette mit 100 kDa (heavy chain, HC) gespalten werden. Die beiden Ketten sind über Disulfidbrücken verbunden. Das aktive Toxin hat drei Domänen: die Bindungsdomäne mit dem N-terminalen Ende der leichten Kette (Zink-Protease), die Translokationsdomäne mit dem N-terminalen Ende der schweren Kette (H_N) und die katalytische Domäne mit dem C-terminalen Ende der schweren Kette und der Rezeptorbindungs-Domäne (H_C) (116, 117).

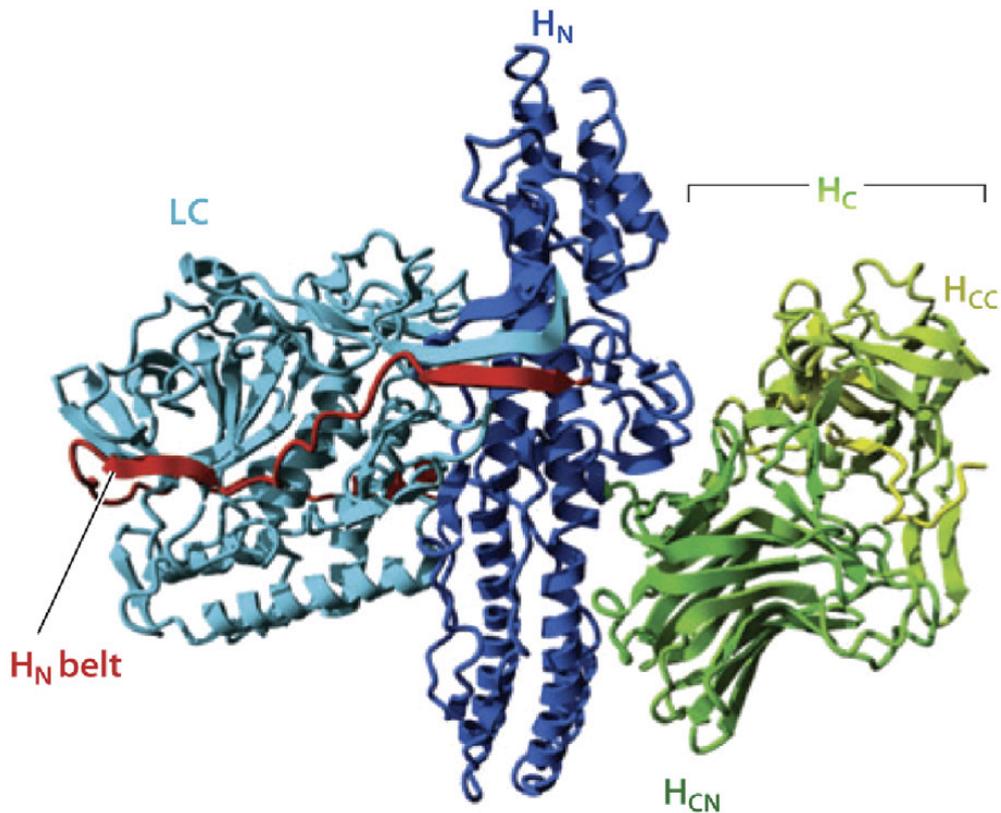


Abbildung 6: Struktur von BoNT A. Leichte Kette (LC), N-terminale Translokationsdomäne (H_N) und schwere Kette (HC) mit den Subdomänen H_{CN} und H_{CC} . H_N belt: sogenannter Gürtel, der die leichte Kette umschließt. **Aus:** Montal M. botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu Rev Biochem.* 2010;79:591-617. doi: 10.1146/annurev.biochem.051908.125345. PMID: 20233039 (112).

BoNTs binden sehr spezifisch und hoch affin. Um ihre Wirkung zu entfalten, müssen sie mit ihrer schweren Kette an der präsynaptischen Membran an Oberflächenrezeptoren binden, die ihrerseits Polysialoganglioside und Vesikelproteine sind (118). Die unterschiedlichen Serotypen haben dabei verschiedene Rezeptoren, an die sie binden. Nach der Rezeptor-vermittelten Bindung folgt die Aufnahme hauptsächlich über das physiologische Vesikel-Recycling: Die schwere Kette wird in den Vesikel eingeschoben und formt einen Transmembrankanal, über den die leichte Kette in das Zytosol gelangt (113). Danach erfolgt der intrazelluläre Transport, die Translokation an die Membran und schließlich die Proteolyse der Peptide, die für die Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran und letztlich für die Neurotransmitterfreisetzung verantwortlich sind (Transportkaskade; SNARE-Proteine = soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor

attachment protein receptor). Dabei spalten BoNTs B, D, F, und G spezifisch Synaptobrevin, ein Vesikel-assoziiertes Membranprotein (VAMP), BoNTs A und E SNAP 25 (synaptosome-associated protein of 25 kDa) und BoNT C Syntaxin und SNAP25 (113, 119). Diese Wirkung auf die Nervenendigungen ist vollständig reversibel und führt nicht zu einer Neurodegeneration (120). Das Neuron bildet neue Synapsen durch das sogenannte „Sprouting“, ein Neu-Aussprossen von Endigungen, wodurch die Neurotransmitterfreisetzung nach einer bestimmten Zeit wieder aufgenommen werden kann. Dieser Prozess scheint an der neuromuskulären Synapse kürzer als an der Synapse im autonomen Nervensystem zu dauern (121). Die ursprüngliche Synapse erholt sich nach einiger Zeit, so dass sich die neu-ausgesprossenen Nervenendigungen zurückbilden. Somit sind die durch BoNTs induzierte Wirkungen passager und reversibel.

Vom Tetanustoxin ist bekannt, dass es neben einem peripheren Effekt auch über einen retrograden Transport eine *Wirkung auf das zentrale Nervensystem* hat (122). Inzwischen wird dies auch für BoNTs angenommen (123) und durch tierexperimentelle Studien unterstützt. So konnte ein beidseitiger anti-nozizeptiver Effekt bei peripherer Neuropathie an diabetischen Ratten nach unilateralen Injektion von BoNT A nachgewiesen werden (124) und erhöhte Mengen an SNAP-25 wurden im Colliculus superior nach intraokulärer Injektion von BoNT A nachgewiesen (125, 126).

Komplexproteine, die für die *immunogene Kompetenz* der BoNTs verantwortlich (siehe unten) und die kovalent an das BoNT gebunden sind, sollen die BoNTs vor Proteasen des Gastrointestinaltrakts und damit vor ihrem Abbau schützen (127).

1.3.2 Botulinumtoxin – Entwicklung vom Toxin zum Medikament, Wirkungseintritt, Nebenwirkungen, Immunogenität und Stabilität

Die klinische Anwendung von BoNT ist eine relativ neue Therapieoption für Erkrankungen mit einer erhöhten Aktivität an cholinergen Synapsen. Da diese im muskulären und autonomen Nervensystem die Funktion regulieren, stellt BoNT potentiell für alle diese Störungen eine symptomatische Behandlungsmöglichkeit dar. Sucht man online unter dem Stichwort „Botulinum Toxin“ ab 1990 in der Medline, erhält man über 12.927 Veröffentlichungen, schränkt man die Suche auf Meta-

Analysen und klinische Studien ein, sind immer noch über 1459 Publikationen verfügbar, wovon etwa 980 in der letzten Dekade veröffentlicht wurden (Stand 13.03.2014, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Im 18. Jahrhundert wurden die ersten endemischen Vergiftungen mit BoNT nach Verzehr von mit *Clostridium botulinum* besiedelten Lebensmitteln beschrieben (128). Im 19. Jahrhundert beschrieb der Arzt und Schriftsteller Justinus Kerner (1786-1862) detailliert die klinischen Symptome des Botulismus (*lat.* botulus „Wurst“), nachdem gehäuft nach Verzehr von nicht ausreichend konserviertem Fleisch in Würsten, deren Wursthüllen das ideale anaerobe Medium für das Wachstum der Clostridien darstellte, Symptome wie Sodbrennen, Erbrechen, Durchfall, Mundtrockenheit, Abnahme der Tränenflüssigkeit, Ptose, lichtstarre Pupillen und Bradykardie auftraten. Bereits damals stellte Kerner einen klinischen Nutzen in Aussicht (129, 130). Um 1895 konnte Emile Pierre van Ermengem das Bakterium *Clostridium botulinum* isolieren, nachdem im Rahmen eines Leichenschmauses eine ganze Trauergesellschaft erkrankte (131). Es folgten die Entdeckung von BoNT B 1910, die Beschreibung der anticholinergen Wirkung auf die neuromuskuläre Synapse 1946 sowie die Herstellung des Toxins im Rahmen militärischer Versuche in Fort Detrick 1941-1972 durch E. Schantz (USA). Erst durch den Augenarzt Alan B. Scott wurde BoNT A erstmalig 1973 in der Smith Kettlewell Eye Research Foundation in San Francisco im Rahmen von Tierexperimenten, 1977 dann auch klinisch bei schielenden Patienten in die Augenmuskeln injiziert (132). Die Federal Drug Administration (FDA) genehmigte 1989 die Anwendung von BoNT A als Oculinum®. Später erhielt dieses Präparat den Namen Botox®. Im gleichen Jahr wurde die Anwendung von Botox® für den Strabismus, den Blepharospasmus und den Spasmus facialis zugelassen. 1990 kam in Großbritannien ein neues BoNT A, Dysport® auf den Markt und erhielt die Zulassung für die Behandlung des Blepharospasmus und den Spasmus facialis. 2000 erhielt Botox® die Zulassung für die Behandlung der zervikalen Dystonie und die FDA genehmigte die Anwendung von BoNT B (Myobloc™ in den USA/ Neurobloc® in Europa) für die zervikale Dystonie. Im weiteren Verlauf wurden die verschiedenen BoNT A für die kosmetische Behandlung von Falten (2002), für die axilläre Hyperhidrose (2004), für die Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen, für den chronischen, täglich auftretenden Kopfschmerz (2010) und die Detrusorhyperaktivität (2011) genehmigt (133). Das Komplex-Protein freie BoNT A (Xeomin®) wurde 2005 zugelassen. 2009 führte die

FDA neue Bezeichnungen für die vier unterschiedlichen BoNT ein (siehe Tabelle 2). Erhältlich sind neue BoNT A Präparate für den südamerikanischen und asiatischen sowie afrikanischen Markt als Prosigne® für Brasilien (in China hergestellt) sowie als Meditoxin®/ Neuronox® (in Süd-Korea hergestellt).

Tabelle 2: BoNT Präparate, die schwerpunktmäßig auf dem Markt erhältlich sind. Botox®. Allergan Pharmaceuticals, Irvine, CA, USA; Dysport®. Ipsen Group, Brisbane, CA, USA; Myobloc™. Solstice Neurosciences, Inc., South San Francisco, CA, USA; Xeomin®. Merz Pharm GmbH und Co KG, Frankfurt

Firmenname	Botox®	Dysport®	Myobloc™/ Neurobloc®	Xeomin®
Generikum	Onabotulinum-toxinA	Abobotulinum-toxinA	Rimabotulinum-toxinB	Incobotulinum-toxinA
Hersteller	Allergan, Inc.	Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.	Solstice Neurosciences, LLC (US WorlMeds, LLC)	Merz Pharmaceuticals, LLC
C. botulinum Serotyp	Typ A	Typ A	Typ B	Typ A
Zulassung durch FDA	1989	2009 1990 in GB	2000	2010
Lieferung	100 und 200 Einheiten	300 und 500 Einheiten	5000 Einheiten	50 und 100 Einheiten
Lagerung	Bis 8°C	Bis 8°C	Bis 8°C	Raumtemperatur, Kühlschrank oder Gefrierfach
Rekonstitution mit	0,9%iger Kochsalzlösung	0,9%iger Kochsalzlösung	bereits rekonstituierte Lösung	0,9%iger Kochsalzlösung

Die Einheiten der verschiedenen Präparate sind nicht unmittelbar miteinander vergleichbar. Das Verhältnis der Einheiten von Botox®:Xeomin®:Dysport® entspricht, geschätzt anhand klinischer Resultate, etwa 1:1:3-5 (134, 136). Die Äquivalenz-Mauseinheiten (MU) entsprechen 1 MU-Botox® = 1 MU Xeomin® = 3 MU Dysport® = 40 MU Neurobloc®. Die LD50 Werte für Mäuse reichen von 30 pg/kg bei intravenöser Gabe bis 4 ng/kg bei subkutaner Aufnahme (138). Für den Menschen beträgt die geschätzte tödliche Dosis BoNT A etwa 3000-3500 Einheiten (137).

Der *klinische Effekt* tritt mit einer hohen interindividuellen Differenz von 1-14

Tagen mit einer Latenz von durchschnittlich 3-5 Tagen ein (138). Auch hinsichtlich der *Dosis* zeigt sich eine hohe Variabilität in der klinischen Anwendung, d.h. für jeden Patienten muss eine individuelle Dosis erarbeitet werden, die sich von Behandlung zu Behandlung geringfügig unterscheiden kann. Bei der ersten Injektion wird daher meist eine zunächst geringe Dosis verwendet, die der Dysfunktion angemessen erscheint, aber noch keine unerwünschten Wirkungen auslöst (139). Die *Dynamik des therapeutischen Effektes* verläuft nach dem Wirkungseintritt auf einem konstanten Wirkplateau. Individuell und je nach Indikation unterschiedlich kommt es nach einer bestimmten Zeit zur abgeschwächten Wirkung und schließlich zum Wirkungsverlust. Dieser Verlauf korreliert mit den morphologischen (Sprouting und Wiederherstellung der ursprünglichen Synapse, siehe oben) und elektrophysiologischen Untersuchungen. Der Vorgang des Sproutings erreicht seinen Höhepunkt nach etwa 5-10 Wochen (140, 141). In den dann folgenden 4 Wochen regenerieren die ursprünglichen Nervenendigungen und nehmen ihre Funktion wieder auf. Die Gesamtdauer der Wirkzeit bei den fazialen Dyskinesien wird mit 2-5 Monaten angegeben, bei Störungen im autonomen Nervensystem werden längere, bis zu 18 Monaten andauernde Wirkungen beschrieben.

Die *Nebenwirkungen* der BoNTs können lokal oder systemisch auftreten, wobei die Auswirkungen der unterschiedlichen Serotypen ähnlich sind (142). Die Nebenwirkungen lassen sich durch die Blockade der cholinergen sympathischen und parasymphathischen Neurotransmission erklären. Sie können klinisch offensichtlich oder subklinisch verlaufen und nur bei subtiler Untersuchung auffallen. Neben lokalen Muskellähmungen, die das gewollte Maß übersteigen oder über die Zielmuskulatur hinausgehen, sind systemische Nebenwirkungen dosisabhängig möglich, die sich in einer verminderten Speichelsekretion, verminderten Schweißentwicklung, Obstipation und einem lageabhängigen Hypotonus ausdrücken (143). BoNT B entwickelt im Vergleich zu den anderen Serotypen eine stärkere Wirkung im autonomen Nervensystem, zum Beispiel eine ausgeprägtere Verminderung der Speichelsekretion und Obstipationen im Vergleich zu Patienten, die mit BoNT A behandelt wurden (144).

BoNTs haben durch *Komplexproteine* eine Immunogenität (145). Daher können die verschiedenen BoNT-Päparate die Bildung neutralisierender Antikörper stimulieren und die anticholinerge Wirksamkeit reduzieren oder aufheben. Ein primäres Therapieversagen durch Antikörper ist selten, sekundäres

Therapieversagen durch neutralisierende Antikörper nach langjähriger Behandlung und steigenden Dosen kommt ebenfalls selten vor und liegt bei etwa 1,2% bis 6,9% (146, 147). Zwei Subkomponenten der Komplexproteine, HA-HA1 und -HA3b, sind für die immunogene Antwort verantwortlich und verursachen, vermittelt durch eine Erhöhung von Interleukin-6, einen Anstieg von CD19-positiven Zellen (148). Riskofaktoren für die Bildung neutralisierenden Antikörper sind die Menge an BoNT, die injiziert wird, das Intervall zwischen den Injektionen sowie die BoNT-Präparate, die angewendet werden (149, 150). Die spezifische biologische Aktivität (SBA) ist ein Zeichen für die immunologische Qualität und das Antigenrisiko und beträgt bei Neurobloc®/ Myobloc™ 5 MU-E/ ng BoNT, bei Botox® 60, bei Dysport® 100 und bei Xeomin® 167 MU-E/ ng BoNT.

1.3.3 Off-Label-Use

Zahlreiche für die BoNT-Behandlung nicht zugelassene Erkrankungen werden in der täglichen Praxis mit BoNT behandelt. Für viele dieser Indikationen stellt die Anwendung von BoNT sogar den Goldstandard dar (8, 11-13, 133).

Unter „*Off-Label-Use*“ wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (151). Angaben darüber, welche und in welcher Art Krankheiten mit einem bestimmten Arzneimittel entsprechend der Zulassung behandelt werden können, finden sich in den Beipackzetteln (Etikett = „Label“). Ein Medikament kann nur dann zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden, wenn ein pharmazeutisches Unternehmen die arzneimittelrechtliche Zulassung bei der zuständigen Behörde erwirkt hat (151). Nach §35c Abs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Expertengruppen berufen, die feststellen sollen, ob ein bereits für andere Erkrankungen zugelassenes Arzneimittel für eine Erkrankung, für die noch keine Zulassung besteht, Anwendung finden kann (Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz) (152). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beauftragt dann nach §92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittelrichtlinie) die Expertengruppen mit der Bewertung des Wissensstandes zum Off-Label-Use dieses Arzneimittels. Die Expertengruppen leiten dem G-BA die erarbeiteten Empfehlungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über den

Off-Label-Use dieser Arzneimittel zu (151). In der Arzneimittelrichtlinie legt der G-BA fest, welche der Arzneimittel in den nicht zugelassenen Anwendungsgebieten verordnungsfähig sind. So wurde zum Beispiel für die Behandlung der laryngealen Dystonie in der Anlage VI die Arzneimittelrichtlinie am 11.09.2012 geändert (153). Die Ärztin/der Arzt kann bei nicht für die Behandlung mit BoNT zugelassenen Erkrankungen nach dem BSG-Urteil vom 19.03.2002 (Aktenzeichen: B 1 KR 37/00 R), das eine erstattungsfähige Verordnung zulässt, verfahren, indem sie/er prüft, ob:

1. es sich um eine schwerwiegende, die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung, handelt, bei der
2. keine andere Therapie verfügbar ist und bei der
3. aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass Forschungsergebnisse vorliegen, die einen Nutzen erwarten lassen, weil außerhalb eines Zulassungsverfahrens genügend Erkenntnisse veröffentlicht wurden, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels bei der noch nicht zugelassenen Indikation zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und in einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen besteht. Die Krankenkassen lehnen häufig dennoch eine Kostenübernahmezusage im Voraus ab und behalten sich vor, die Kosten für die dann geleistete Behandlung zu prüfen und gegebenenfalls nicht zu übernehmen. Dies kann zu Regressforderungen an die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt führen. So hat es sich in der Praxis nicht nur aus Gründen der medizinischen Kompetenz, sondern auch aufgrund wirtschaftlicher Ressourcen bewährt, die BoNT-Behandlung an größeren Zentren durchzuführen.

1.4 Fragestellung und Hypothese

Im Folgenden sollen wichtige Funktionsstörungen des muskulären und autonomen Systems im Kopf-Hals-Bereich beschrieben werden, die mit BoNT behandelt werden können. Dabei fließen sowohl eigene experimentelle als auch klinischen Erfahrungen ein und werden im Abschnitt Diskussion weiter erläutert.

Folgende Fragen werden untersucht:

- Kann der therapeutische Effekt nach BoNT-Behandlung bei Funktionsstörungen des muskulären und autonomen Systems im Kopf-Hals-Bereich bestätigt und durch Änderung der Dosis, der Injektionspunkte, der Injektionsintervalle und unter Berücksichtigung besonderer Maßnahmen optimiert werden?
- Lässt sich experimentell eine Wirkung von BoNT auf nasale Drüsen nachweisen und wenn ja, um welche Art von Effekt handelt es sich?
- Kann die nasale Hypersekretion bei Patienten mit idiopathischer Rhinitis durch BoNT, minimal-invasiv appliziert mit Schwämmchen, reduziert werden?

Meine Hypothesen sind:

- Durch Anpassung der Dosis, der Injektionspunkte, der Injektionsintervalle und unter Berücksichtigung spezieller Maßnahmen kann der therapeutische Effekt von BoNT bei Patienten mit Funktionsstörungen des muskulären und autonomen Systems im Kopf-Hals-Bereich bestätigt und teilweise verbessert werden.
- BoNT induziert einen Zelluntergang der nasalen Drüsen. Dabei ist zu klären, um welche Art von Zelluntergang es sich handelt.
- BoNT bewirkt eine Reduktion der nasalen Hypersekretion bei Patienten mit idiopathischer Rhinitis und kann mittels Schwämmchen minimal-invasiv angewendet werden.

2. Eigene Forschung

Im Folgenden wird eine Auswahl der eigenen publizierten wissenschaftlichen Arbeiten thematisch geordnet dargestellt. Der Inhalt jeder Arbeit wurde zusammengefasst und in einen Gesamtzusammenhang gestellt.

2.1 Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich und ihre Therapie mit Botulinumtoxin

Publikation 1: Oromandibuläre Dystonien – Klinische Formen, Diagnostik und Therapiebeispiele mit Botulinum-Toxin

Laskawi R, Rohrbach S. Laryngorhinootol 2001;80:708-713 PubMed PMID: 11793266

<http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-19572>

Die oromandibulären Dystonien (OMD) als eine seltene Form der fokalen Dystonien im Kopf-Hals-Bereich sind aufgrund der spezifisch betroffenen dystonen Muskulatur und ihrer komplexen Ausprägung oft schwer zu therapieren. Obwohl etwa ein Drittel der Patienten von einer systemisch oralen Medikation profitiert, zeigt keines der Medikamente eine universelle Wirksamkeit und die Compliance ist aufgrund der Nebenwirkungen limitiert. Daher stellt die Behandlung mit BoNT eine effektive Therapiealternative oder -ergänzung dar. Die vorliegende Untersuchung beschreibt die eigenen Erfahrungen mit dem klinischen Bild und der Therapie mit Botulinum Toxin A (OnabotulinumtoxinA). Dabei wurde bei 6 Patienten mit OMD die klinische Ausprägung der unwillkürlichen Muskelaktivität aufgeführt und Zuordnungen zu den klassischen Typen der OMD (Kieferöffnungs- und Kieferschlusstyp) getroffen sowie Sonderformen, zum Beispiel periorale Dystonien mit Zungenprotrusionen oder ausschließlich dystone Bewegungen der Zunge, beschrieben. Auf Begleitsymptome wurde eingegangen, die als Folge der hyperkinetischen Muskelbewegungen auftreten, wie Dysarthrie, Dysphagie und Aspiration. Damit wird deutlich, dass die funktionellen Einschränkungen vital bedrohlich verlaufen können. Das diagnostische Vorgehen besteht neben der Inspektion in einer subtilen Palpation und der Durchführung einer elektromyografischen Untersuchung (EMG). Die Injektionsschemata und Injektionsorte wie die Mundbodenmuskulatur (Musculi

mylohyoidei, geniohyoidei, digastrici), Kaumuskulatur (Musculi pterygoidei medialis et lateralis, masseter, temporalis), die extrinsische Zungenmuskulatur (Musculus genioglossus) und die kaudale Gesichtsmuskulatur (Musculus mentalis, Platysma) wurden in die Injektionsschemata miteinbezogen. Die intrinsische Zungenmuskulatur wurde aufgrund der zu erwartenden Schluckstörungen nicht injiziert. Die mittlere injizierte Dosis OnabotulinumtoxinA betrug $35,4 \pm 23,6$ Einheiten (22,5-80,0 Einheiten). Dabei erhielten volumenstärkere Muskeln (Musculus masseter, Musculus temporalis) eine höhere initiale Dosis als kleinere Muskeln (Musculus digastricus, Musculus pterygoideus lateralis). Fünf von sechs Patienten beschrieben eine Verbesserung der Gesamtsymptomatik und der Einzelsymptome. Die Wirkdauer betrug im Mittel $14 \pm 9,2$ Wochen. Die Nebenwirkungsrate war trotz der Komplexität des zu verbessernden Bewegungsmusters gering. Zusammen mit den Ergebnissen anderer Studien kann für die Behandlung der OMD die Injektion von BoNT A als sichere Methode gewertet werden. Das Ausmaß der erreichten Besserung der dystonen Bewegungen war jedoch in unserem Kollektiv im Vergleich zu anderen Dyskinesien im Kopf-Hals-Bereich geringer.

Publikation 2: Änderung von Dosis und Injektionsmuster der Botulinumtoxin-Langzeittherapie fazialer Dyskinesien

Die therapeutische Anwendung von BoNT ist eine relativ junge Behandlungsform und existiert seit den 1980er Jahren. Es gibt bisher wenige longitudinale Ergebnisse zur Behandlungsdynamik (Entwicklung von Dosis und Injektionsschemata). Daten dazu sind jedoch für den Patienten und behandelnden Arzt relevant, um Aussagen zum therapeutischen Verlauf und zur Entwicklung der Bewegungsstörung machen zu können.

Laskawi R, Niemscewska A, Schneider S, Winterhoff J, Beutner C, Rohrbach S.

Laryngorhinootol 2014;93:186-192. PubMed PMID: 24323508

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358481>

Die drei häufigsten fazialen Dyskinesien wurden bezüglich der Injektionsparameter über die Zeit ausgewertet. Die mittlere Gesamtdosis je Indikation, die mittlere Gesamtdosis pro Injektionspunkt sowie die Dynamik der Injektionspunkteanzahl wurden untersucht. 80 Patienten wurden eingeschlossen, die jeweils mindestens 10 Injektionen mit BoNT erhalten hatten. N=30 Patienten hatten einen Blepharospasmus, n=31 litten unter einem Spasmus fazialis und n=19 Patienten hatten Synkinesien nach einer Fazialisdefektheilung.

Ein kontinuierlicher mittlerer Dosisanstieg war bei allen drei Indikationen zu verzeichnen. Dies wurde zum einen durch einen Anstieg der Injektionspunkte (Spasmus fazialis und Synkinesien), zum anderen durch eine absolute Dosiserhöhung pro Injektionspunkt (Blepharospasmus) verursacht.

Fazit dieser Untersuchung für den BoNT-Therapeuten bei der Behandlung der beschriebenen Gesichtsdyskinesien ist erstens, dass indikationsbezogene Rückschlüsse aus der Injektionsdynamik gezogen werden können (zum Beispiel Anstieg der Dosis und der Injektionspunkte durch die kranio-kaudale Ausweitung des Spasmus fazialis, relativ konstant lokalisierte Bewegungen beim Blepharospasmus, Dosiserhöhung möglicherweise auch begründet durch zunehmenden Optimierungswunsch des Patienten über die Zeit, zunehmende Dosis durch Lernkurve des Therapeuten) und zweitens, dass eine Therapieänderung je nach Indikation aufgrund einer Steigerung der Wirkung durch die Behandlung eines

größeren Areal, durch eine Steigerung der Wirkung am bereits behandelten Ort oder durch eine Kombination aus beidem erreicht werden kann.

2.2 Sekretionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich und ihre Behandlung mit Botulinumtoxin

Durch seine anticholinerge Wirkung kann BoNT potentiell bei allen Störungen eingesetzt werden, die durch Fehlfunktionen an der cholinergen Synapse hervorgerufen werden. Neben Störungen an der neuromuskulären Synapse sind somit auch Wirkungen an der glandulären Synapse möglich. Dies wird therapeutisch bereits an den Schweiß- und Speicheldrüsen genutzt. An nasalen Drüsen ist die klinische Anwendung neu (P4). Der Mechanismus der Wirkung auf die Drüsen ist dabei unbekannt und sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden (P3).

2.2.1 Tierexperimentelle Untersuchung der Wirkung von Botulinumtoxin auf die nasalen Drüsen

Publikation 3: Botulinum toxin A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs

Rohrbach S, Olthoff A, Laskawi R, Giefer B, Götz W. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:1045-1050 PubMed PMID: 11713916

<http://dx.doi.org/10.1177/000348940111001110>

Ziel der Untersuchung war es, die Wirkung von BoNT auf die nasalen Drüsen im Tierexperiment zu untersuchen, um daraus Rückschlüsse auf eine klinische Anwendung und ihre Folgen beim Menschen zu generieren. Die Wirkung an der neuromuskulären Synapse ist ausführlich untersucht worden, aber die Auswirkung von BoNT im autonomen Nervensystem, insbesondere an der Nase, ist weitgehend unbekannt. Ungünstig wäre es, wenn BoNT eine Reduktion der Sekretion der Drüsen aufgrund eines Zelluntergangs durch Nekrose verursachen würde, da dies durch Entzündungsreaktionen eine klinische Anwendung komplizieren oder sogar unmöglich machen könnte. In unserer Untersuchung wurde bei 10 Meerschweinchen eine BoNT Behandlung mit 20 Einheiten OnabotulinumtoxinA durchgeführt. 5 Tiere wurden nach 10 Tagen, weitere 5 nach 3 Monaten untersucht und 5 Tiere wurden mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt und dienten als Kontrolle. Das Nasenmuschelgewebe wurde histologisch, histochemisch mittels Periodic Acid-Schiff (PAS) und immunhistochemisch mit polyklonalen Antikörpern gegen nNOS untersucht (P4).

Um einen möglichen Zelluntergang der Drüsen durch BoNT sichtbar zu machen, wurde die *terminal deoxynucleotidyl-mediated deoxyuridine triphosphate nick end labeling* (TUNEL) -Methode eingesetzt, die spezifisch DNA-Fragmente, die bei einem Zelluntergang durch Apoptose entstehen, sichtbar macht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Drüsen nicht nekrotisch werden, sondern wie angenommen durch Apoptose untergehen. Dieser Vorgang ließ sich bei den Tieren nach 10 Tagen, aber kaum noch nach 3 Monaten und nicht bei den Kontrolltieren nachweisen.

Es ist anzunehmen, dass auch bei der Anwendung am Menschen die Reduktion der nasalen Hypersekretion durch Apoptose der nasalen Drüsenzellen hervorgerufen wird. Dies stellt einen großen Vorteil für die klinische Anwendung dar, da diese Form des Zelluntergangs ohne Entzündungsreaktionen in der Nase vorstatten geht und es zu einer Restitutio kommen kann.

2.2.2 Klinische Anwendung von Botulinumtoxin bei nasaler Sekretionsstörung

Eine nasale Hyperreaktivität zeigt sich in den Kardinalsymptomen Hypersekretion, Nasenatmungsbehinderung, Niesen und nasalem Juckreiz.

Während bei der allergischen Rhinitis Behandlungsmöglichkeiten mit antiallergischen Medikamenten zur Verfügung stehen, sind die therapeutischen Optionen zur Reduktion des Hauptsymptoms der idiopathischen Rhinitis, die Hypersekretion, begrenzt.

Publikation 4: Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis

Rohrbach S, Junghans K, Koehler S, Laskawi R. Head Face Med 2009;18,16;5(1)

PubMed PMID: 19835591 PMCID: PMC2770996

<http://dx.doi.org/10.1186/1746-160X-5-18>

Zum Zeitpunkt der Studie gab es erste Ergebnisse zur Anwendung von BoNT auf die nasale Sekretion von Hunden und erste klinische Ergebnisse (zwei Studien) zum positiven Effekt auf die nasale Hypersekretion nach Injektion von OnabotulinumtoxinA bei Patienten mit allergischer und idiopathischer Rhinitis. Mit unseren Erfahrungen aus den tierexperimentellen Untersuchungen (s.o.) konnte zunächst anhand eines Fallberichts an einer Patientin (P11), dann im Rahmen dieser doppelblinden, randomisierten Untersuchung gezeigt werden, dass BoNT in der Nase, eingebracht minimal invasiv mittels Schwämmchen, eine deutliche Reduktion der nasalen Hypersekretion, gemessen anhand des Rückgangs des Taschentuchverbrauchs, im Vergleich zur Kontrollgruppe (physiologische Kochsalzlösung) erbringen kann. Auch die Häufigkeit des Niesens war rückläufig. Die Nasenatmungsbehinderung veränderte sich hingegen nach BoNT-Behandlung nicht. Aus den Ergebnissen kann gefolgert werden, dass BoNT erstens seine Wirkung an den nasalen Drüsen auch entfalten kann, wenn es nicht injiziert, sondern über Schwämmchen eingebracht wird und dass zweitens BoNT bei Patienten, die mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten keine Reduktion der nasalen Hypersekretion erfahren, ein Behandlungsversuch mit OnabotulinumtoxinA erfolgreich sein kann.

2.3 Klinische Anwendung von Botulinumtoxin bei Störungen während der Nahrungsaufnahme

Mit den folgenden Arbeiten wird auf die Wirkung von BoNT auf das gustatorische Schwitzen als Störung in der glandulären Regulation (P5) und auf Schluckstörungen als Störung in der muskulären Regulation (P6) eingegangen. Obwohl die Genese völlig unterschiedlich ist, verbindet beide die gravierende Auswirkung auf eines der zentralsten Tätigkeiten unseres Lebens: die Nahrungsaufnahme.

Publikation 5: Treatment of Gustatory Sweating with Botulinum Toxin: Special Aspects

Laskawi R, Rohrbach S. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001;63:294-297
PubMed PMID: 11528273 PubMed PMID 11528273

<http://dx.doi.org/10.1159/000055761>

Die Entwicklung des gustatorischen Schwitzens, meist nach lateraler Parotidektomie, lässt sich intraoperativ chirurgisch weder verhindern, noch ist vorhersagbar, welcher Patient es postoperativ entwickelt. Die Anwendung von BoNT beim gustatorischen Schwitzen ist die Therapie der Wahl und seit 1994 gut etabliert. Ziel dieser Untersuchung war es, detailliert besondere diagnostische und therapeutische Aspekte zu evaluieren, um den Behandlungsablauf an sich zu optimieren und das Outcome für die Patienten zu verbessern.

Das Vorgehen ist folgendermaßen (Minor-Test): Nach Inspektion und Palpation des ehemaligen Wundgebietes wird der Minor-Test durchgeführt. Dazu wird zunächst eine Jodlösung auf das vermutet schwitzende Areal aufgetragen. Nach dem Trocknen wird Reistärke aufgepudert und der Patient erhält etwas zu essen, das einen hohen mastikatorischen und gustatorischen Reiz auslöst (z.B. ein Apfel). Durch den Schweiß färbt sich die Jod-Stärke-Mischung lila. Das verfärbte Areal wird umrandet, in ca. 2x2 cm große Areale unterteilt und mit je 2,5 Einheiten OnabotulinumtoxinA intrakutan injiziert.

43 Patienten mit gustatorischem Schwitzen wurden in die Untersuchung eingeschlossen und mit OnabotulinumtoxinA behandelt. Folgende Ergebnisse wurden erarbeitet: 1. Bei der Anamnese sollte eruiert werden, ob nicht vor der Durchführung des Minor-Tests eine anticholinerge Substanz in Form von Salbe oder

Deodorant verwendet wurde. Dies verfälscht das Ergebnis des Jod-Stärke Tests und ein zu kleines Areal wird injiziert oder zu wenig Substanz wird verwendet. 2. Der Minor-Test sollte immer durchgeführt werden, um das schwitzende Areal korrekt und vollständig darzustellen. Das kann auch in behaarten Gesichtregionen, an der Schläfe oder auf dem Kopf erfolgen. 3. Es sollte streng intrakutan injiziert werden, da die Schweißdrüsen der Haut deutlich weniger oder gar nicht durch subkutanes Quaddeln erreicht werden. 4. Bei Schmerzen durch die Injektion kann eine lokal anästhesierende Salbe vor der Behandlung aufgetragen werden. 5. Bei schwitzenden Arealen weit anterior Richtung Mundwinkel kann eine Lähmung, z.B. des Mundwinkels, durch die streng intrakutane Injektion vermieden werden. 6. Die Nachinjektion in kleine persistierend schwitzende Areale bei der Kontrolluntersuchung 2 Wochen nach der Primärbehandlung ist problemlos möglich. Da geringe Mengen benötigt werden, ist die Gefahr der Antikörperbildung im Sinne einer „Booster“-Injektion gegen BoNT sehr gering.

Unter Beachtung der bereits bekannten und dieser neuen Aspekte ist die Injektion von BoNT beim gustatorischen Schwitzen eine sichere, nebenwirkungsarme und effektive Methode mit einer lang anhaltenden Wirkung von durchschnittlich 17,3 Monaten.

Publikation 6: Botulinum toxin A in the treatment of oropharyngeal or esophageal dysphagia

Dysphagien können neurologische, strukturelle und funktionelle Ursachen haben. Da Schluckübungsbehandlungen und oral-medikamentösen Therapien hinsichtlich der Effektivität und aufgrund von Nebenwirkungen oftmals Grenzen gesetzt und operative Methoden gerade bei dem betroffenen Kollektiv (Multimorbide, Alte, Kinder) mit hohen Risiken behaftet sind, stellt die BoNT-Injektion eine Therapiealternative dar.

Beutner C, Bartsch K, Schwörer H, Laskawi R, Rohrbach S. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery 2013

<http://dx.doi.org/10.4236/ijohns.2013.26053>

Ziel der Untersuchung war es, die Wirkung von BoNT bei Patienten mit Störungen des oberen (upper esophageal sphincter, UES) und unteren (lower esophageal sphincter, LES) Ösophagussphinkters bei einem aufgrund der auslösenden Grundkrankheit und aufgrund unterschiedlicher Komorbiditäten inhomogenen Patientenkollektiv retrospektiv zu untersuchen. Untersucht wurden die klinische Effizienz, die Dosisentwicklung bei Mehrfachinjektionen, die Injektionstechnik sowie die Nebenwirkungen bei 48 Patienten (n=17 UES; n=31 LES). Die Dysfunktion im Bereich des UES wurde ausgelöst durch neurologische Erkrankungen (Z.n. Apoplex, M. Parkinson), Dystonien (oromandibulo-pharyngeale Dystonie), Tumorerkrankungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich und aufgrund nicht zu eruiender Ursachen (n=2). Die Funktionsstörung des LES entsprach einer Achalasie. Eine Verbesserung der Schluckfunktion beschrieben 73,3% (UES-Gruppe) und 76,6% (LES-Gruppe) bei durchschnittlich 30-40 Einheiten OnabotulinumtoxinA (UES) und 100 Einheiten OnabotulinumtoxinA (LES). Bei wiederholten Injektionen kam es bei 50% der Patienten zu einer Dosiserhöhung (UES), während in der LES-Gruppe in den meisten Fällen keine Dosiserhöhung erfolgte. Die Patienten aus der LES-Gruppe zeigten eine höhere subjektive Verbesserungsrate als die UES-Gruppe sowie einen längeren therapeutischen Nutzen. Während die Injektion in den LES im Rahmen einer flexiblen Ösophaguskopie erfolgt, haben wir zur optimalen und sicheren Injektion und zur Minimierung von Nebenwirkungen die Injektion in der UES-Gruppe nach Einstellung mit einem starren Hypopharyngoskop bevorzugt. Nebenwirkungen traten bei den behandelten Patienten nicht auf. Die Ergebnisse unterstreichen, dass

BoNT eine effektive und sichere Therapiemöglichkeit von bestimmten Funktionsstörungen des oberen und unteren Ösophagussphinkters darstellt.

3. Diskussion

Funktionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich können das muskuläre oder autonome System betreffen. Im muskulären System kommen Dyskinesien unter anderem im Rahmen von Dystonien, Spasmen oder Synkinesien vor. Funktionsstörungen im autonomen Nervensystem betreffen insbesondere die Sekretion der Schweiß-, Speichel- und nasalen Drüsen. Für alle genannten Störungen steht seit der therapeutischen Anwendung von BoNT in den 1980er Jahren eine symptomatische Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.

Da die Therapie mit BoNT folglich ein junger Behandlungsansatz ist, gilt es hinsichtlich der grundlegenden Wirkungsweise, der Indikationen, der Methodik, der angewendeten Dosen und der Injektionsintervalle Forschungsergebnisse zusammen zu tragen, um das Outcome für die Patienten zu optimieren, die Nebenwirkungsrate zu minimieren und die Wirkungsweise von BoNT zu verstehen.

3.1 Dyskinesien im Kopf-Hals-Bereich (P3, P5, P10)

Die Anwendung von BoNT stellt für die meisten dyskinetischen Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich inzwischen die Therapie der Wahl dar (8, 10-13).

Einheitliche *objektive Outcome-Parameter*, anhand derer der Erfolg der BoNT-Therapie gemessen werden kann, fehlen. So wird mehrheitlich versucht, mit subjektiven Einschätzungen durch Ärzte und Patienten den therapeutischen Effekt zu werten. Vielfach wird bei der Anwendung von BoNT eine standardisierte Behandlung mit definierten Dosen und Injektionspunkten gefordert, um das therapeutische Vorgehen vergleichbar zu machen und auf dieser Grundlage Evidenz-basierte Empfehlungen hinsichtlich der Therapie geben zu können. Schwierigkeiten, dieser Forderung nachzukommen, ergeben sich aufgrund der verschiedenen klinisch angewendeten BoNT-Serotypen (A und B), der unterschiedlichen Generika sowie durch die distinkten Injektionsprotokolle (Injektionspunkte, Dosis, Injektionsintervalle, Verdünnung). Nicht zuletzt stellt die große intra- und interindividuelle Ausprägung der Symptomatik ein Problem für die Vergleichbarkeit von Therapien dar.

Im Rahmen *eigener Forschungstätigkeit* wurden Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich hinsichtlich typischer als auch seltener Symptome und Ausprägungen, bezüglich der Optimierung des therapeutischen Vorgehens mit BoNT sowie vergleichend untersucht (P3, P5, P10). Für die Beschreibung *der Dosen, der Injektionspunkte, der Wirkdauer, der Injektionsintervalle sowie der Nebenwirkungen*

und Nebenwirkungsraten bei den häufigsten Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich decken sich die eigenen mit den Ergebnissen der meisten Studien der entsprechenden Veröffentlichungsjahre (10, 154-158). Dabei werden für den *Blepharospasmus* in der Literatur als am besten untersuchte Indikation fazialer Dyskinesien Dosen von 20 bis 45,4 Einheiten OnabotulinumtoxinA pro Auge verwendet, die Wirkdauer wird mit 8-16 Wochen angegeben und die Nebenwirkungen reichen von einer Ptosis und verschwommenem Sehen bis zu Tränenträufeln bei etwa 6% der Patienten. Für den *Spasmus facialis* werden Dosen von 25-50 Einheiten OnabotulinumtoxinA, eine Wirkdauer von 10-20 Wochen und Nebenwirkungsraten von 0,4 bis 34% angegeben (159, 160). Hohe Nebenwirkungsraten lassen sich auf fehlerhafte Injektionstechniken oder zu hohe Dosen zurückführen. Für *Synkinesien nach Fazialisdefektheilung* werden Dosen von 10-77 Einheiten OnabotulinumtoxinA, 1,25 bis 5 Einheiten pro Injektionspunkt, eine Wirkdauer von 13 bis 20 Wochen und Nebenwirkungsraten von 1,6% bis 14,6% angegeben (161-163). Die Ergebnisse *eigener Untersuchungen* stimmen mit diesen Angaben weitgehend überein (Dosen zum Beispiel beim Blepharospasmus: 33,3 bis 53,4 Einheiten für beide Augen, Wirkdauer: durchschnittlich 8-20 Wochen, Nebenwirkungsraten: 2-14% für die Ptose, 3-10% für das Tränenträufeln) und stellen im Vergleich der genannten drei Hauptindikationen im Gesicht Gemeinsamkeiten und Unterschiede heraus: Wie in P10 beschrieben, kam es in unserem Patientengut im Verlauf der Jahre seit Beginn der BoNT-Anwendung zu einem *Dosisanstieg* bei den behandelten fazialen Indikationen (Blepharospasmus, Spasmus facialis, Synkinesien). Dieses Phänomen wird von zahlreichen Autoren ebenfalls beschrieben (Übersicht in 164) und wurde in unseren Untersuchungen weiter differenziert betrachtet: während beim Blepharospasmus mehr Dosis pro Injektionspunkt appliziert wird, steigen beim Spasmus facialis und bei Synkinesien die Dosen aufgrund einer Zunahme der Injektionspunkte. Gründe hierfür können vielfältig sein. Neben einer Verstärkung der Symptomatik (wie beim Spasmus facialis) und einer Abschwächung der Wirkung über die Zeit spielen die zunehmende Erfahrung des jeweiligen Arztes sowie die wachsende Sicherheit in der Anwendung eines neuen Medikamentes eine Rolle: Während Patienten anfangs zur BoNT-Behandlung stationär aufgenommen wurden und die Dosen titrierend bis zur gewünschten therapeutischen Wirkung injiziert wurden, besteht inzwischen so viel Erfahrung und Sicherheit, dass je nach Indikation mit mehr oder weniger definierten Dosen, guter

Vorhersagbarkeit der Wirkungsdauer und bei differenzierter Aufklärung über Wirkung und Nebenwirkungen eine gute Vorhersagbarkeit des therapeutischen Effektes besteht. Auch hinsichtlich der Injektionspunkte herrscht bei vielen Autoren Übereinstimmung in Stellen, in die immer injiziert werden sollte (P10) und solchen, in die nie injiziert wird (für den Blepharospasmus zum Beispiel nicht mittig in den Musculus palpebrae zur Vermeidung einer Ptose, nicht weit medial am Augenwinkel, um den aktiven Tränentransport nicht zu behindern oder nicht in den Mundwinkel zur Vermeidung eines Herabhängens desselben (22, 165, 166). Während in eigenen Untersuchungen schon früh darauf hingewiesen wurde, dass bei der OMD zur Vermeidung massiver Schluckstörung nicht in die intrinsische Zungenmuskulatur injiziert werden sollte (P1), hat sich dies erst im Laufe der letzten Jahre durchgesetzt, da dort die Nebenwirkungsraten bezüglich der Dysphagie und Dysarthrie hoch waren (160). Zusätzlich konnte unter Berücksichtigung *besonderer Maßnahmen, Tipps und Tricks* das therapeutische Ergebnis für den einzelnen Patienten verbessert werden, was möglicherweise für andere BoNT-Anwender als Hilfe dienen kann (P 10, 165-169).

Obwohl weitere Studien für etablierte und seltene Indikationen gefordert werden, wird in einer aktuellen Cochrane Untersuchung auch betont, dass der Placebo-/BoNT-Vergleich bei vielen fazialen Dyskinesien aufgrund der hohen Effektivität unethisch wäre, was der Durchführung neuer hochqualitativer Studien entgegensteht (170, 171).

Die Therapie mit BoNT bleibt aufgrund der oben erwähnten Gründe eine individualisierte Behandlung. Inzwischen sind zumindest bezüglich des generellen therapeutischen Nutzens und der Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Serotypen Evidenz-basierte Empfehlungen entstanden, die in den letzten 2 Jahren mit Klasse Ia- (Blepharospasmus) bis Klasse II- (Spasmus facialis, OMD) Evidenz-Leveln für OnabotulinumtoxinA veröffentlicht wurden (164, 172). Für den BoNT-Anwender und für Patienten stellt das für die Beratung und Behandlung eine große Hilfe und Sicherheit dar.

3.2 Botulinumtoxin-Anwendung bei Dysphagie (P9)

Die Anwendung von BoNT bei der Dysphagie ist noch wenig und nicht Evidenz-basiert untersucht.

Dysphagien im Kopf-Hals-Bereich können durch cricopharyngeale Funktions-

störungen hervorgerufen werden. Sie sind meist sekundär Folge einer Einschränkung der Exkursion von Zungenbein und Larynx. Selten sind sie primär Folge einer Relaxationsstörung, zum Beispiel nach Hirnstammläsionen, beim idiopathischen Parkinsonsyndrom oder bei Myositiden.

Die *Methode* der Injektion variiert: Während einige Autoren den cricopharyngealen Übergang mit einem flexiblen Endoskop aufsuchen und in einer lokalen Schleimhautbetäubung (173), andere transkutan unter CT-Kontrolle oder EMG-gestützt injizieren (174, 175), wurde bei eigenen Patienten das Einstellen des Injektionssitus mit einem starren Hypopharyngoskop in Narkose bevorzugt, worauf die meisten HNO-Ärzte und Phoniater bevorzugt zurück greifen, da der Zugang für diese Eingriffe üblich ist und eine hervorragende Exposition erlaubt (176, 177). Damit stellt der Würgereflex kein Problem dar, Bewegungen des Patienten während der Behandlung treten nicht auf, das Aspirationsrisiko ist minimiert und die Dosis kann unter Sicht sicher platziert werden. Gerade bei der Patientengruppe der multimorbiden Älteren bleibt aber die Methode unter Abschätzung des Risikos einer Vollnarkose und unter Berücksichtigung der Sicherheit der Injektion eine individuelle Entscheidung

Bezüglich der *verwendeten Dosen* fehlen einheitliche Empfehlungen. Sie differieren deutlich zwischen den Indikationen am UES und LES sowie innerhalb der beiden Gruppen und eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung existiert nicht (178). Über Dosis-Wirkungskurven anderer Indikationen wurden in eigenen Untersuchungen Mengen zwischen 30 und 75 Einheiten OnabotulinumtoxinA, verteilt auf drei Injektionspunkte, appliziert. Mit diesen Dosen konnte ein guter klinischer Effekt unter Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht werden. Dies entspricht Mengen, die von anderen Autoren ebenfalls beschrieben wurden (179).

Die *Wirkdauer* hält am UES und LES in der Regel länger als bei den Indikationen im Gesicht. So zeigte sich bei den eigenen Patienten eine Wirkdauer von wenigstens 5 Monaten bei Betroffenen mit UES-Dysfunktionen und länger in der LES-Gruppe. In der Literatur wird eine Wirkdauer von 3-8 Monaten beschrieben (179). Ursächlich für die unterschiedliche Wirkzeit wird vermutet, dass Unterschiede in der Verteilung von Neurotransmittern dafür verantwortlich sind (180, 181).

Als *Nebenwirkungen* sind in der Literatur Schluckstörungen durch unkontrollierte Diffusion in die Hypopharynxmuskulatur, vorübergehende thorakale

Schmerzen, einseitige Stimmlippenlähmungen bis zu Reflux und Aspiration beschrieben (182, 183). In den von uns behandelten Patienten traten keine Nebenwirkungen auf, was vermutlich durch die Wahl einer adäquaten Dosis und Injektionsmethode begründet ist.

Der *therapeutische Erfolg* wird bisher meist anhand subjektiver klinischer Einschätzungen von Ärzten und Patienten beurteilt und in der bisher größten Studie an 34 Patienten mit 50% angegeben (184). In *eigenen Untersuchungen* lagen die Erfolgsquoten, von Behandlern und Patienten subjektiv eingeschätzt, mit 73,3 % (UES) und 76,6% (LES) deutlich höher. Dies scheint an den höheren Dosen und den drei statt, wie in der Literatur beschrieben, nur zwei Injektionspunkten zu liegen. Durch die höhere Anzahl von Injektionsstellen und eine höhere Dosis pro Punkt kann der Musculus cricopharyngeus im dorsolateralen Bereich gut erreicht werden, ohne dass durch eine anteriore Injektion die Gefahr der Diffusion in den angrenzenden Hypopharynx besteht. In Kombination mit den fehlenden Nebenwirkungen scheint sich die in der eigenen Arbeit beschriebene Methode des Zugangs, der verwendeten Dosen und der Injektionspunkte als positiv zu erweisen. Neben der subjektiven wäre eine objektive Beurteilung mittels flexibler endoskopischer Schluckuntersuchung und Videofluoroskopie wünschenswert, um eine qualitative und quantitative Aussage zu ermöglichen, was bisher in der Literatur nicht beschrieben ist.

Zusammenfassend kann mit der Injektion von BoNT bei bestimmten Patientengruppen mit Dysphagien, die für dilatative oder chirurgische Verfahren nicht prädestiniert sind, oder um den Effekt der chirurgischen Maßnahme zu simulieren, eine Verbesserung der Schluckfähigkeit erreicht werden. So werden in der Literatur die klassische Achalasie (185), Schluckstörungen des cricopharyngealen Übergangs (179, 186) sowie Dysphagien mit reduziertem Speichelmanagement und der Gefahr der Aspiration, wie in eigenen Untersuchungen vielfach beschrieben, erfolgreich mit BoNT behandelt (100, 187-190). Daher wurde BoNT als Behandlungsoption in der aktuellen Leitlinie „Neurogene Dysphagien“ von 2012 berücksichtigt (191).

3.3 Glanduläre Sekretionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich (P1, 2, 4, 6, 11)

Durch tierexperimentelle wie auch klinische Untersuchungen zur Anwendung von BoNT an Drüsen konnte zum Verständnis der Wirkungsweise und zur Ergänzung der Therapie bei Sekretionsstörungen im Kopf-Hals-Bereich beigetragen werden.

3.3.1 Klinische Wirkung von Botulinumtoxin auf Schweißdrüsen: das gustatorische Schwitzen (P1)

BoNT-Injektionen für die Behandlung des gustatorischen Schwitzens stellen die Therapie der Wahl dar (192-194). Obwohl es an Therapiealternativen fehlt, gibt es auf der Basis klinischer Studien lediglich eine Klasse II Empfehlung für die Anwendung von BoNT beim gustatorischen Schwitzen, da kontrollierte randomisierte Studien mit Aussagen zur Verbesserung der Symptomatik anhand objektiver Parameter, Angaben zur Wirkungsweise der Serotypen im Vergleich oder zur optimalen Verdünnung fehlen (195).

In *eigenen Untersuchungen* konnte die Wirkung von BoNT auf Schweißdrüsen beim gustatorischen Schwitzen vielfach bestätigt werden (P1, 22, 93, 165, 196). Dabei konnte gezeigt werden, dass OnabotulinumtoxinA durch seine anticholinerge Wirkung eine vollständige klinische Hemmung der Sekretion beim gustatorischen Schwitzen bewirkt, *ohne* dass relevante *Nebenwirkungen* auftreten.

Die bevorzugte, in den beschriebenen Studien verwendete *Verdünnung* von 2,5 Einheiten OnabotulinumtoxinA pro 0,1 ml hat sich zur optimalen Verteilung im injizierten Areal bewährt, wird aber von anderen Autoren auch mit einer geringeren Dosis und einer niedrigeren Verdünnung durchgeführt (197).

Die *Gesamtdosis* ist individuell abhängig vom schwitzenden Areal, so dass eine große Streuung von 16-80 Einheiten und mehr in der Literatur beschrieben wird (Übersicht in 198), was sich mit unseren Ergebnissen deckt. Die *therapeutische Wirkung* hält durchschnittlich 17,3 Monate (198). Der Grund für die längere Wirkungsdauer beim gustatorischen Schwitzen ebenso wie bei anderen Indikationen des autonomen im Vergleich zum muskulären Nervensystem ist vielfach beschrieben, aber bislang unklar. Möglicherweise spielt das unterschiedlich schnelle „Sprouting“ der Nervenendigung eine Rolle (121).

Neue Erkenntnisse konnten zur besseren Aufklärung der Patienten vor der Injektion, zur Verbesserung der Bedingungen während der Behandlung sowie zur Optimierung der Wirkung erarbeitet werden, wie in P 1 beschrieben. Diese werden von zahlreichen Autoren inzwischen berücksichtigt (199-202).

Auf der Grundlage dieser erweiterten Erfahrungen konnten auch seltene, neue Indikationen, wie zum Beispiel das vermehrte Schwitzen unter Hörgeräten oder Cochlea Implantaten sowie knochenverankerten Hörgeräten mit in die Behandlung einbezogen werden (94).

Wieder stellt sich bei der Forderung nach qualitativ hochwertigen Studien die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit einer Placebobehandlung bei bestätigter klinischer Wirksamkeit durch BoNT, ohne dass eine Therapiealternative besteht. Zumindest für die axilläre Hyperhidrose besteht die offizielle Zulassung: die BoNT-Injektion wurde in die Empfehlungen der S1-Leitlinie an zweiter Stelle aufgenommen (203).

3.3.2 Experimentelle und klinische Wirkung von Botulinumtoxin auf Nasendrüsen (P2, 4, 6, 8, 11)

Die nasale Hypersekretion im Rahmen allergischer oder idiopathischer Rhinitiden ist häufig medikamentös wenig beeinflussbar. Da nasale Drüsen neben vielen anderen Neurotransmittern auch durch die Übertragung von Acetylcholin reguliert werden, lag die Annahme nahe, dass BoNT die nasale Hypersekretion reduzieren kann, zumal gerade die wässrige Sekretion der parasymphatischen Kontrolle unterliegt. In Untersuchungen an Speicheldrüsen von Ratten konnte gezeigt werden, dass es nach Injektion von BoNT zu einer Abnahme der Cholinesterase kommt. Dies wurde als Zeichen dafür gewertet, dass BoNT einen Einfluss auf den parasymphatischen Anteil der glandulären Innervation hat (204, 205). Nach lokaler Applikation von BoNT bei Hunden konnte die über das Ganglion sphenopalatinum elektrisch stimulierte nasale Hypersekretion reduziert werden (206) und die erstmalige Injektion von BoNT bei Patienten mit idiopathischer Rhinitis stellte grundlegende Voruntersuchungen dar, um die Wirkung von OnabotulinumtoxinA auf die nasalen Drüsen von Meerschweinchen zu untersuchen.

Meerschweinchen wurden deshalb als Tiere ausgewählt, da sie durch ihre zahlreichen Nasenmuscheln viel nasale Schleimhaut haben und diese bei der Präparation gut zu erreichen ist. Nach lokaler Anwendung von OnabotulinumtoxinA mittels Einlage von selbstexpandierenden Schwämmchen konnte in eigenen Untersuchungen *histologisch, immunhistochemisch und mittels TUNEL-Methode* (TdT (terminal desoxynucleotidyl transferase)-mediated dUTP-biotin nick end labeling, was der Darstellung apoptotischer Zellkerne dient) gezeigt werden, dass es zu einem Drüsenzelluntergang durch Apoptose kommt, der nach zehn Tagen, jedoch nicht mehr nach 3 Monaten und nicht bei Kontrolltieren nachweisbar ist (P2). Neben der Wirkung auf die Drüsen konnte methodisch nachgewiesen werden, dass BoNT in die nasale Schleimhaut eindringen kann, ohne injiziert zu werden. Dies konnte

kürzlich anhand von topisch appliziertem BoNT-haltigen Gel an der nasalen Schleimhaut von Ratten bestätigt werden (207).

Neben Acetylcholin sind Stickoxide an der Regulation der physiologischen und pathologischen Prozesse der Nasenschleimhaut beteiligt (208, 209). Stickstoffmonoxid (NO) wird unter anderem vom Enzym *neurale Stickoxid-Synthase (nNOS)* aus der Aminosäure L-Arginin produziert. In Studien an Ratten und Menschen konnte gezeigt werden, dass NOS-führende Fasern in der nasalen Schleimhaut unter parasympathischer Kontrolle stehen (210, 211). Um zu untersuchen, ob die BoNT-Applikation neben der cholinergen Regulation der nasalen Drüsen die nNOS-Aktivität beeinflusst, wurde die *neurale Stickoxidsynthase-Immunreaktivität* bei Kontrolltieren (Meerschweinchen) und bei Tieren, die mit OnabotulinumtoxinA behandelt waren, immunhistochemisch untersucht (P4). nNOS konnte im respiratorischen Epithel, im Periost und in Osteozyten lokalisiert werden. Besonders die Demonstration um *Gefäße* und *Drüsen* erhärtet die Vermutung anderer Autoren, dass ein Einfluss auf die nasale Sekretion bestehen könnte (212, 213). Ein Einfluss auf die nNOS-Aktivität nach BoNT-Applikation im Vergleich zu Kontrolltieren zeigte sich jedoch nicht. Dies kann die relative Spezifität der Wirkung von BoNT auf die cholinerge Synapse unterstreichen und als positiv für die folgenden klinischen Untersuchungen gewertet werden, da eine Spezifität die Vorhersagbarkeit einer klinischen Wirkung erhöht und Nebenwirkungen minimiert.

Die *nNOS-Aktivität an der Nasenmuschelschleimhaut von Patienten mit und ohne nasaler Allergie* wurde verglichen. Immunhistochemisch konnte bestätigt werden, dass nNOS um Gefäße und Drüsen und zusätzlich, anders als bis zu diesem Zeitpunkt beschrieben, auch im respiratorischen Epithel lokalisiert ist, was der Grund dafür sein kann, warum bei Patienten mit allergischer Rhinitis eine erhöhte NO-Konzentration in der Ausatemluft gemessen wurde (214), nicht jedoch die genaue Funktion an dieser Lokalisation erklärt. Die Aktivität von nNOS war in unseren Untersuchungen an der nasalen Schleimhaut von Allergikern periglandulär höher als bei Nicht-Allergikern (P11). Dies wirft die Frage auf, ob die Pathophysiologie nasaler Hypersekretion bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Formen von Rhinitiden völlig verschieden ist, was weiterer Klärung bedarf.

Nasale Polyposis und nasale Hypertrophie, bei allergischer wie auch bei idiopathischer Rhinitis vorkommend, werden als Ausdruck einer Imbalance zwischen Zelluntergang, unter anderem durch Apoptose, und Zellüberleben gewertet (215-

217). Caspasen stellen Schlüsselenzyme in der Apoptosekaskade dar und spielen in der Exekutive des programmierten Zelltodes eine zentrale Rolle (218, 219).

Daher wurde die Lokalisation von *aktiver Caspase-3 und Caspase 8* in nasalen Polypen und hypertropher nasaler Schleimhaut in allergischen und nicht-allergischen Patienten immunhistochemisch, mittels Immunfluoreszenz sowie mit der TUNEL-Methode untersucht: Die Caspasen konnten in Polypen und hypertropher Schleimhaut unabhängig von einer allergischen Genese nachgewiesen werden. Die aktive Caspase-3- und Caspase 8-tragenden Zellen konnten als Mastzellen identifiziert werden. Berent-Moaz et al. hatten zwar vermutet, dass der extrinsische apoptotische Weg eine Möglichkeit der Caspase-3-Aktivierung darstellen könnte (221), aber erst durch die Ergebnisse der eigenen Studie konnte dies in vivo gezeigt werden (P8). Mastzellapoptose kann folglich in der Genese nasaler Hyperreaktivität neben anderen inflammatorischen Zellen eine wichtige Funktion für die Ausprägung und Unterhaltung der klinischen Symptome übernehmen sowie bei der Reifung und Bereitstellung inflammatorischer Zytokine eine Rolle spielen (221).

Da sich der nasale Drüsenzelluntergang im Tiermodell durch Apoptose und nicht durch Nekrose mit begleitender Entzündung vollzieht und BoNT spezifisch auf die cholinerge Synapse zu wirken scheint, konnte auf dieser Grundlage die erste Patientin mit massiver nasaler Hypersekretion, die von allen bis dahin zur Verfügung stehenden lokalen und systemischen Behandlungsversuchen bezüglich der Rhinorrhoe nicht profitiert hatte, mittels Schwämmcheneinlage mit je 20 Einheiten OnabotulinumtoxinA behandelt werden (222). Die nasale Sekretion, die Niesfrequenz sowie die subjektiv eingeschätzte Nasenatmungsbehinderung waren deutlich rückläufig. Bis auf eine leicht trockene Nase traten keine Nebenwirkungen auf.

Um diese Ergebnisse zu bestätigen, wurde im Rahmen einer *doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie* die Wirkung von OnabotulinumtoxinA an 20 Patienten mit idiopathischer Rhinitis untersucht (P6). Zusammenfassend reduzierten sich die nasale Hypersekretion und die Niesfrequenz über die Nachbeobachtungszeit von 12 Wochen bei den meisten Patienten deutlich, während die Nasenatmung unverändert blieb. Der positive therapeutische Effekt auf die Rhinorrhoe und das Niesen bei allergischer und idiopathischer Rhinitis konnte vielfach bestätigt werden (223-227). Bezüglich der Nasenatmungsbehinderung gibt es widersprüchliche Ergebnisse (225, 228). Wenn man davon ausgeht, dass BoNT gezielt die glanduläre Sekretion hemmt, die Nasenatmung aber hauptsächlich durch den vaskulären

Füllungszustand reguliert wird, wäre es naheliegend, dass kein Einfluss auf die nasale Ventilation besteht. Reduziert aber BoNT das Volumen der nasalen Drüsen, wie dies in eigenen Untersuchungen im Tiermodell gezeigt werden konnte (P2), wäre eine sekundäre Reduktion der nasalen Schleimhaut und damit ein mechanischer Einfluss auf die Nasenatmung denkbar. Da neben peripheren auch zentrale Wirkungen beschrieben wurden (229-231), ist ein Einfluss von BoNT auf den nasalen Atemwegswiderstand über eine zentrale Regulation der Gefäße und Drüsen zusätzlich denkbar.

Interessanterweise reagieren einige Patienten subjektiv nicht oder beschreiben sogar einen Anstieg der Sekretion. Aus anderen Studien ist bekannt, dass ein vollständiges Sistieren der Sekretion nicht eintritt. So konnte in einer Studie an Hunden mit experimentell ausgelöster Rhinorrhoe eine durchschnittlich 41%ige Reduktion der Rhinorrhoe bei 3 von 4 Hunden erzielt werden (206). In einer eigenen Studie konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass etwa 60% der Drüsen bei behandelten Meerschweinchen eine Degeneration aufweisen (P2). Diese Beobachtungen können dafür sprechen, dass zum einen die Dosis zu gering war, zum anderen, dass es eine „BoNT-sensitive idiopathische Rhinitis“ beziehungsweise es „Responder“ geben könnte, bei denen die beklagte Rhinorrhoe mehrheitlich cholinerg gesteuert wird, wohingegen die bekannten und vermutlich auch zahlreichen unbekanntem Transmitter, die über BoNT nicht erreicht werden, bei anderen Patienten die nasale Hypersekretion induzieren. Unabhängig von der neuroglandulären Regulation kommt *methodisch* hinzu, dass mittels Schwämmchen zwar ein großer Schleimhautbereich, aber nicht alle Drüsen von BoNT erreicht werden, was klinisch bei „Respondern“ als positiv angesehen werden muss, da das Risiko der Ausbildung einer Rhinitis sicca oder einer konsekutiven Epistaxis reduziert werden. Kritisch bezüglich der Methode muss geäußert werden, dass durch die Injektion von BoNT im Vergleich zur Schwämmcheneinlage die effektive Dosis besser kontrolliert werden kann und weniger Gesamtdosis erforderlich ist. Daher wird von den meisten Autoren die Injektion in die Nasenmuscheln oder in das Nasenseptum beschrieben (223-227).

Dass die *Niesfrequenz* durch die Behandlung mit OnabotulinumtoxinA rückläufig war, kann einerseits durch die verminderte Sekretion begründet werden, da der Sekretfluss Niesen auslösen kann. Andererseits kann dies auch ein Hinweis

darauf sein, dass Acetylcholin ein entscheidender Transmitter im Reflexbogen des Niesens darstellt.

Mit diesen Untersuchungen konnte zum einen gezeigt werden, dass OnabotulinumtoxinA nach lokaler Applikation mittels Schwämmchen bei Patienten mit idiopathischer Rhinitis eine Reduktion der nasalen Hypersekretion bewirken kann. Zum anderen kann der fehlende klinische Effekt bei einigen Patienten dafür sprechen, dass die bisher unter dem Begriff „idiopathische Rhinitis“ subsummierten Patienten völlig unterschiedlichen, bisher noch nicht weiter differenzierten Gruppen nasaler Hypersekretionen angehören.

Bisher ist die Behandlung der AR mit BoNT lediglich in zwei Klasse II-Studien und einigen nicht hochqualifizierten Arbeiten untersucht worden (225, 232), bezüglich der IR fehlen vergleichbare Studien. Dennoch hat sich bestätigt, dass BoNT einen positiven Effekt bezüglich der Symptome Rhinorrhoe, Niesen und fraglich auch der Nasenatmungsbehinderung bei nasaler Hyperreaktivität unterschiedlicher Genese hat. In weiteren Untersuchungen werden die optimale Applikationsform und die effektivsten Dosen erarbeitet.

4. Zusammenfassung

Die Botulinumtoxin (BoNT) -Anwendung stellt durch seine anticholinerge Wirkung für zahlreiche Störungen des muskulären und autonomen Systems im Kopf-Hals-Bereich die Therapie der Wahl, die einzig verfügbare Therapie oder eine Therapiealternative dar. Da die Anwendung von BoNT eine junge Behandlungsmöglichkeit ist, tragen die klinischen und experimentellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum besseren Verständnis, zur Optimierung der Therapie und zur klinischen Anwendung bei neuen Krankheitsbildern bei.

Mit den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass im *muskulären System* Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich unterschiedlicher Genese (Dyskinesien, Dystonien, Schluckstörungen bei cricopharyngealen Funktionsstörungen) durch die Anpassung der Dosis, der Injektionspunkte und -intervalle verbessert werden können. Bei den *fazialen Bewegungsstörungen* Blepharospasmus, Spasmus facialis sowie Synkinesien nach Fazialisdefektheilung konnte im Rahmen von Langzeituntersuchungen im Vergleich gezeigt werden, dass es im Verlauf der Jahre zu einem Anstieg der Dosis kommt. Ursächlich dafür sind beim Blepharospasmus eine Erhöhung der Dosis bei annähernd konstanter Injektionspunkteverteilung, während dies beim Spasmus facialis und bei Synkinesien mehrheitlich aus einer Zunahme der Injektionspunkteanzahl resultiert. Als Gründe für den Dosisanstieg über die Zeit werden eine Zunahme der Symptomatik, eine Abschwächung der Wirkung, ein Optimierungswunsch der Patienten und die zunehmende Erfahrung des Behandelnden diskutiert. Bei der *oromandibulären Dystonie (OMD)* können die Symptome Dysarthrie, Dysphagie und ästhetische Dysintegration durch die elektromyografisch-gestützte Injektion von BoNT positiv beeinflusst werden. Im Vergleich zu den anderen Bewegungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich zeigt sich aufgrund der Stärke der Symptomatik, der Komplexität der Bewegungen sowie der spezifisch betroffenen Muskulatur (z.B. Zunge, in die wegen der zu erwartenden Dysphagie nicht injiziert werden sollte) ein geringerer therapeutischer Effekt. Bei *cricopharyngealen Funktionsstörungen unterschiedlicher Genese* kann die Injektion von BoNT beim Zugang über eine starre Hypopharyngoskopie, bei adäquater Dosis und unter Beachtung der Injektionslokalisation effektiv und nebenwirkungsarm die Schluckfähigkeit verbessern oder normalisieren, was eine minimal invasive Behandlungsoption darstellt.

Bei Störungen im *autonomen System* (glanduläre Hypersekretion von Schweiß-, Speichel- und Nasendrüsen) stellt die Anwendung von BoNT die Therapie der Wahl dar (gustatorisches Schwitzen) bzw. spielt eine zunehmend große Rolle (Sekretionsstörungen der Speichel- und Nasendrüsen). Es konnte für die Behandlung des *gustatorischen Schwitzens* gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung spezieller Injektionstechniken, Verdünnungen, Tipps und Tricks der therapeutische Effekt ein vollständiges Sistieren der Sekretion hervorruft und Nebenwirkungen vermieden werden können. Die BoNT-Anwendung bei *Sekretionsstörungen an der Nase* ist neu und der Mechanismus auf zellulärer Ebene unklar. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte histologisch, immunhistochemisch und mittels TUNEL-Untersuchung gezeigt werden, dass BoNT eine Degeneration der Nasendrüsen hervorruft und dass es sich bei dieser Degeneration um einen apoptotischen Zelluntergang handelt, was für die nachfolgende klinische Anwendung an Patienten mit idiopathischer Rhinitis (IR) als Grundlage diene. Die nasale Hypersekretion sowie die Niesfrequenz können bei Patienten mit IR positiv beeinflusst werden, wobei in unseren Untersuchungen keine Verbesserung der Nasenatmungsbehinderung bestand. *Methodisch* konnte erstmals nachgewiesen werden, dass BoNT die nasalen Drüsen erreicht, indem es Oberflächenkontakt zu einem mit BoNT getränktem Schwämmchen hat und über die Schleimhaut aufgenommen wird, so dass nicht injiziert werden muss. Ein zu geringer therapeutischer Effekt kann aufgrund der nicht ausschließlich cholinergen Innervation der nasalen Drüsen, einer zu geringen Menge BoNT oder der Applikationsmethode verursacht sein.

Es konnte bestätigt und nachgewiesen werden, dass BoNT bei Funktionsstörungen im muskulären und autonomen System im Kopf-Hals-Bereich eine effektive und in den Händen klinisch erfahrener Ärzte sichere symptomatische Behandlungsoption darstellt. Durch weitere Ergebnisse aus folgenden Untersuchungen bei klinisch etablierten und neuen Indikationen sollte die Methodik weiter verbessert, der therapeutische Effekt optimiert und neue Indikationen detailliert untersucht werden.

5. Literatur

1. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030039l_S1_Dystonie_2012_1.pdf
2. Naumann M. Botulinumtoxin. Wirkprinzip und klinische Anwendung. Uni-Med, Bremen, 1998, p.20. ISBN: 3-89599-409-X.
3. Brin MF. Fundamentals of dystonia. P. Moore, M. Naumann (Hrsg.). In: Handbook of Botulinum Toxin Treatment. Blackwell Science, Malden, 2003, pp. 101-18. ISBN 0-632-05957-5.
4. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). Neurologisches Zentralblatt. 1911;30:1090-1110.
5. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2013 Nov 4;3. pii: tre-03-193-4374-2. eCollection 2013. PMID: 24255801. PMCID: PMC3822401.
6. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S (Hrsg.). Movement Disorders 2, Butterworths, London, 1987, pp. 332-58.
7. LeDoux MS. Dystonia: phenomenology. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jan;18 Suppl 1:S162-4. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70050-5. Review. PMID: 22166421.
8. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonia: current evidence and perspectives. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x. PMID: 20482602.
9. Granata A, Warner TT. The role of torsinA in dystonia. Eur J Neurol. 2010, Suppl 1:81-7. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03057.x. PMID: 20590813.
10. Adam OR, Jankovic J. Treatment of dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13 Suppl 3:S362-8. doi: 10.1016/S1353-8020(08)70031-2. Review. PMID: 18267265.
11. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoiaro M, Valls-Solé J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol. 2006;13(5):433-444. PMID: 16722965.
12. Benecke R, Dressler D. Botulinum toxin treatment of axial and cervical dystonia. Disabil Rehabil. 2007 Dec 15;29(23):1769-77. PMID: 18033602.
13. Simpson DM, Blitzler A, Brashear A, Cornella C, Dubinsky R, Hallett M, Jankovic J, Karp B, Ludlow CL, Miyasaki JM, Naumann M, So Y. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2008 May 6;70(19):1699-706. doi: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95. PMID: 18458230.
14. Vildailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tézenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pilon B, Ardouin C, Agid Y, Destée A, Pollak P. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med. 2005 Feb 3;352(5):459-67. PMID: 15689584.
15. Vildailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, Bardinet E, Benabid AL, Navarro S, Dormont D, Grand S, Blond S, Ardouin C, Pillon B, Dujardin K, Hahn-Barma V, Agid Y, Destée A, Pollak P. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalized dystonia: a prospective 3 year follow-up study. Lancet Neurol. 2007 Mar;6(3):223-9. PMID: 17303528.
16. Gonzalez-Alegre P, Bode N, Davidson BL, Paulson HL. Silencing primary

- dystonia: lentiviral-mediated RNA interference therapy for DYT1 dystonia. *J Neurosci*. 2005 Nov 9;25(45):10502-9. PMID: 16280588.
17. Brin MF. Fundamentals of dystonia. Contribution of the sensory systems to the pathophysiology of dystonia. In: Moore P, Naumann M (Hrsg.). *Handbook of botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, Malden, 2003, pp. 108-9. ISBN 0-632-05957-5.
 18. Junghans K, Rohrbach S, Ellies M, Laskawi R. Improvement of chronic facial pain and facial dyskinesia with the help of botulinum toxin application. *Head Face Med*. 2007 Aug 22;3:32. PMID: 17714591. PMCID: PMC2014743.
 19. Naumann M, Magyar S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Annals of Neurology* 2000 Mar;47(3):322-8. PMID: 10716251.
 20. Roggenkämper P, Laskawi R. Essenzieller Blepharospasmus. In: Laskawi R, Roggenkämper P (Hrsg.). *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*. Urban und Vogel, München, 2004, pp. 73-89. ISBN 3-89935-185-1.
 21. Hwang WJ, Tsai CF. Motor vehicle accidents and injuries in patients with idiopathic blepharospasm. *J Neurol Sci*. 2014 Jan 30. pii: S0022-510X(14)00052-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.028. PMID: 24507853.
 22. Rohrbach S, Laskawi R. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde. In: Biesinger E, Iro H (Hrsg.). *HNO Praxis heute*. Springer, Heidelberg, 2005, pp 53-76. doi:10.1007/3-540-26779-4_4. ISBN 978-3-540-20029-1.
 23. Cossu G, Meru A, Deriu M, Melis M, Molari A, Melis G, Minafra L, Pisano T, Cianchetti C, Ortu E, Sau G, Aiello I, Fresu M, Marrosu MG, Contu P. Prevalence of primary blepharospasm in Sardinia, Italy: a service-based survey. *Mov Disord*. 2006;21(11):2005-8. PMID: 16960861.
 24. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm* 2008;115(4):585-91. Epub 2007 Jun 11. PMID: 17558461.
 25. Colosimo C, Beradelli A. An early image of hemifacial spasm: Edouard Brissaud's contribution. *Mov Disord*. 2010 Apr 15;25(5):531-3. doi: 10.1002/mds.22998. PMID: 20175213.
 26. Auger RG, Whisnat JP: Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch Neurol*. 1990;47:1233-4. PMID: 2241620.
 27. Nilsen B, Le KD, Dietrichs E: Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway. *Neurology*. 2004;63:1532-3. PMID: 15505186.
 28. Yaltho TC, Jankovic J. The many faces of hemifacial spasm: differential diagnosis of unilateral facial spasms. *Mov Disord*. 2011 Aug 1;26(9):1582-92. doi: 10.1002/mds.23692. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21469208.
 29. Janetta PJ. Microsurgical exploration and decompression of the facial nerve in hemifacial spasm. *Curr Top Surg Res*. 1970;2:217-220.
 30. Wu Y, Davidson AL, Pan T, Jankovic J. Asian over-representation among patients with hemifacial spasm compared to patients with cranial-cervical dystonia. *J Neurol Sci*. 2010 Nov 15;298(1-2):61-3. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.017. PMID: 20864122.
 31. Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, Fleck S, Schroeder H. Hemifacial Spasm. Conservative and surgical treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Oct;109(41):667-73. doi: 10.3238/arztebl.2012.0667. Epub 2012 Oct 12. PMID: 23264807.
 32. Buzzard EF. Varieties of facial spasm and their treatment. *Practitioner* 1913;91:745-54.
 33. Bettag W, Kahl R, Yoshida T. Über den Hemifazialisspasmus. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1961;29:311-9.

34. Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: ectopic/ephaptic excitation. *Muscle Nerve*. 1985 Sep;8(7):545-55. PMID: 2995804.
35. Russel JSR. Facial spasm. In: Allbutt C, Rolleston HD (Hrsg). *A system of medicine*. Vol 8, Macmillan, London, 1910, pp. 638-49.
36. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve*. 1998 Dec;21(12):1740-7. PMID: 9843077.
37. Devoize JL. „The other“ Babinski’s sign: paradoxical raising of the eyebrow on hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Apr;70(4):516. PMID: 11254777.
38. Miehle A. Das Autoparalytische Syndrom – ein Leitsymptom der postparetischen Fazialisfunktion. *Arch Otorhinolaryngol* 1982;236:97-114.
39. Kiese-Himmel C, Laskawi R, Wrede S. Psychosoziale Probleme und Krankheitsverarbeitung von Patienten mit Defektheilung nach Fazialisparese. *HNO*. 1993 May;41(5):261-7. PMID: 8335487.
40. Husseman J, Mehta RP. Management of synkinesis. *Facial Plast Surg*. 2008 May;24(2):242-9. doi: 10.1055/s-2008-1075840. PMID: 18470836.
41. Yamamoto E, Nishimura H, Hirano Y. Occurrence of sequelae in Bell’s palsy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;446:93-6. PMID: 3166596.
42. Celik M, Forta H, Vural C. The development of synkinesis after facial nerve paralysis. *Eur Neurol*. 2000;43(3):147-151. PMID: 10765054.
43. Aur D, Jog MS. *Neuroelectrodynamics: Understanding the brain language*. IOS Press 2010. ISBN 978-1-60750-091-9.
44. Oge AE, Yayla V, Demir GA, Eraksoy M. Excitability of facial nucleus and related brain-stem reflexes in hemifacial spasm, post-facial palsy synkinesis and facial myokymia. *Clin Neurophysiol*. 2005 Jul;116(7):1542-54. PMID: 15953558.
45. Toldi J, Laskawi R, Landgrebe M, Wolff JR. Biphasic reorganization of somatotopy in the primary motor cortex follows facial nerve lesions in adult rats. *Neurosci Lett*. 1996 Jan 26;203(3):179-82. PMID: 8742022.
46. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol*. 2007 Jul;82(4):163-201. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17643733.
47. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: a long-term follow-up. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):2102-7. PMID: 10599789.
48. Balasubramaniam R, Rasmussen J, Carlson LW, Van Sickels JE, Okeson JP. Oromandibular dystonia revisited: a review and a unique case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Feb;66(2):379-86. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.028. PMID: 18201628.
49. Papapetropoulos S, Singer C. Eating dysfunction associates with oromandibular dystonia: clinical characteristics and treatment considerations. *Head Face Med*. 2006 Dec 7;2:47. PMID: 17156419. PMCID: PMC1702536.
50. Merz RI, Deakin J, Hawthorne MR. Oromandibular dystonia questionnaire (OMDQ-25): a valid and reliable instrument for measuring health-related quality of life. *Clin Otolaryngol*. 2010 Oct;35(5):390-6. doi: 10.1111/j.1749-4486.2010.02194.x. PMID: 21108749.
51. Gowers WR. *Manual of Diseases of the Nervous System*. 3rd edn. Churchill, London 1899.
52. Meige H. Les convulsions de la face: une forme clinique de convulsions faciales, bilaterale et mediane. *Rev Neurol (Paris)* 1910;21:437-443.
53. Asgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, Jonsdottir H, Sveinbjornsdottir S. Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord*. 2006 Mar;21(3):293-8. PMID: 16211610.
54. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Epidemiology of

- focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord*. 1988;3(3):188-94. PMID: 3264051.
55. Maestre-Ferrin L, Burguera JA, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M. Oromandibular dystonia: a dental approach. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Jan 1;15(1):e25-7. PMID: 19680172
56. Sankhla C, Lai EC, Jankovic J. Peripherally induced oromandibular dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov;65(5):722-8. PMID: 9810945. PMCID: PMC2170345.
57. Tan EK, Jankovic J. Tardive and idiopathic oromandibular dystonia: a clinical comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb;68(2):186-90. PMID: 10644785. PMCID: PMC1736782.
58. Balasubramaniam R, Rasmussen J, Carlson LW, Van Sickels JE, Okeson JP. Oromandibular dystonia revisited: a review and a unique case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Feb;66(2):379-86. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.028. PMID: 18201628.
59. Singer C, Papapetropoulos S. A comparison of jaw-closing and jaw-opening idiopathic oromandibular dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Mar;12(2):115-8. Epub 2005 Nov 3. PMID: 16271495.
60. Marsden CD. Blepharospasm-oroamandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976 Dec;39(12):1204-9. PMID: 1011031. PMCID: PMC492566.
61. Brin MF, Blitzer A, Herman S, Stewart C. Orofaciomandibular and lingual dystonia (Meige-Syndrome) in: P. Moore, M. Naumann (Hrsg.). *Handbook of Botulinumtoxin treatment*. Blackwell Science, Malden, 2003, pp. 121-124. ISBN 0-632-05957-5.
62. LeDoux MS. Meige syndrome: what's in a name. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Aug;15(7):483-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.04.006. Epub 2009 May 19. PMID: 19457699. PMCID: PMC2743078.
63. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol*. 1983 Apr;13(4):402-11. PMID: 6838174.
64. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*. 1985 Sep;108 (Pt 3):593-608. PMID: 4041776.
65. Adler CH, Edwards BW, Bansberg SF. Female predominance in spasmodic dysphonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Nov;63(5):688. PMID: 9408119. PMCID: PMC2169807.
66. Bloch CS, Hirano M, Gould WJ. Symptom improvement of spastic dysphonia in response to phonatory tasks. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985 Jan-Feb;94(1 Pt 1):51-4. PMID: 3970505.
67. Jürgens U. Neural pathways underlying vocal control. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Mar;26(2):235-58. PMID: 11856561.
68. Jürgens U. A study of central control of vocalization using the squirrel monkey. *Med Eng Phys*. 2002 Sep-Oct;24(7-8):473-7. PMID: 12237042.
69. Ludlow CL. Spasmodic dysphonia: a laryngeal control disorder specific to speech. *J Neurosci*. 2011 Jan 19;31(3):793-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2758-10.2011. PMID: 21248101.
70. Simonyan K, Ludlow C. Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study. *Cereb Cortex*. 2010 Nov;20(11):2749-59. doi: 10.1093/cercor/bhq023. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20194686. PMCID: PMC2951850.
71. Simonyan K, Tovar-Moll F, Ostuni J, Hallett M, Kalasinsky V, Lewin-Smith M,

- Rushing EJ, Vortmeyer AO, Ludlow CL. Focal white matter changes in spasmodic dysphonia: a combined diffusion tensor imaging and neuropathological study. *Brain*. 2008 Feb;131(Pt 2):447-59. Epub 2007 Dec 14. PMID: 18083751. PMCID: PMC2376833.
72. Ali S, Thomasson M, Schulz G, Hosey L, Varga M, Ludlow C, Braun A. Alterations in CNS activity induced by botulinum toxin treatment in spasmodic dysphonia: an H₂¹⁵O PET study. *J Speech Lang Hear Res*. 2006 Oct;49(5):1127-46. PMID: 17077220.
73. Schweinfurth JM, Billante M, Courey MS. Risk factors and demographics in patients with spasmodic dysphonia. *Laryngoscope*. 2002 Feb;112(2):220-3. PMID: 11889373.
74. Xiao J, Zhao Y, Bastian RW, Perlmutter JS, Racette BA, Tabbal SD, Karimi M, Paniello RC, Wsaolek ZK, Uitti RJ, Van Gerpen JA, Simon DK, Tarsy D, Herdera P, Truong DD, Frei KP, Dev Batish S, Blitzer A, Pfeiffer RF, Gong S, LeDoux MS. Novel THAP1 sequence variants in primary dystonia. *Neurology*. 2010 Jan 19;74(3):229-38. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ca00ca. PMID: 20083799. PMCID: PMC2809032.
75. Nicolas G, Jacquin A, Thauvin-Robinet C, Rovelet-Lecrux A, Rouaud O, Pottier C, Aubriot-Lorton MH, Rousseau S, Wallon D, Duvillard C, Béjot Y, Frébourg T, Giroud M, Campion D, Hannequin D. A de novo nonsense PDGFB mutation causing idiopathic basal ganglia calcification with laryngeal dystonia. *Eur J Hum Genet*. 2014 Feb 12. doi: 10.1038/ejhg.2014.9. PMID: 24518837.
76. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical Dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1088-91. PMID: 2067638.
77. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord*. 1991; 6(2):119-26. PMID: 2057004.
78. Leube B, Kessler KR, Goecke T, Auburger G, Benecke R. Frequency of familial inheritance among 488 index patients with idiopathic focal dystonia and clinical variability in a large family. *Mov Disord*. 1997 Nov;12(6):1000-6. PMID: 9399227.
79. Politzer A. *Lehrbuch der Ohrenheilkunde*. Enke, Stuttgart, 1878.
80. Oppenheim H. Über Olivendegeneration bei Atheromatose der basalen Hirnarterien. *Berliner klinische Wochenschrift* 1887;34:638-39.
81. Deuschl G, Mischke J, Lucking CH. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain*. 1990 Dec;113 (Pt 6):1645-72. PMID: 2276039.
82. Pearce JMS. Palatal myoclonus (syn. palatal tremor). *Eur Neurol*. 2008; 60(6):312-5. doi: 10.1159/000159929. Epub 2008 Oct 3. PMID: 18832845.
83. Haller S, Winkler DT, Gobbi C, Lyrer P, Wetzel SG, Steck AJ. Prominent activation of the putamen during essential palatal tremor: a functional MR imaging case study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jun-Jul;27(6):1272-4. PMID: 16775278.
84. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PS, Boyd RN. Oropharyngeal dysphagia and gross motor skills in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1553-62. doi: 10.1542/peds.2012-3093. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23589816.
85. Langmore SE, Schatz K, Olsen N. Fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing safety: a new procedure. *Dysphagia*. 1988;2(4):216-9. PMID: 3251697.
86. Poisson P, Laffond T, Campos S, Dupuis V, Bourdel-Marchasson I. Relationships between oral health, dysphagia and undernutrition in hospitalised elderly patients. *Gerodontology*. 2014 Mar 11. doi: 10.1111/ger.12123. PMID: 24612262.
87. Pototschnig C, Thumfart WF. Anwendung an der Muskulatur von Pharynx, Ösophagus, Mundhöhle und äußerem Hals. *Dysphagie*. In: *Botulinumtoxin-Therapie*

- im Kopf-Hals-Bereich. Laskawi R, Roggenkämper P (Hrsg.). Urban und Vogel, München, 2004, pp185-95. ISBN 3-89935-185-1.
88. Sulcia L, Verheyden J, Blitzler A. The larynx and pharynx. Cricopharyngeal muscle spasm. In: Moore P, Naumann M. Handbook of botulinum toxin treatment. Blackwell Science, Malden, USA, 2003, pp.153-54. ISBN 0-632-05957-5.
 89. Laing TA, Laing ME, O'Sullivan ST. Botulinum toxin for treatment of glandular hypersecretory disorders. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008 Sep;61(9):1024-8. doi: 10.1016/j.bjps.2008.03.023. Epub 2008 Jul 10. PMID: 18619934.
 90. Duphenix M. Observations sur les fistules du canal salivaire du Stenson. I. Sur une playe compliquee a la joue ou le canal salivaire fut déchirée. *Mémoires de l'Academie royale de chirurgie*, 1757;III:431-39.
 91. Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Neurol* 1923;2:97-104.
 92. Laskawi R, Ellies M, Rödel R, Schönebeck C. Gustatory sweating. Clinical implications and etiologic aspects. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Jun;57(6):642-8; discussion 648-9. PMID: 10368086.
 93. Laskawi R, Rohrbach S. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. In: Kreyden OP, Böni R, Burg G (Hrsg.): *Hyperhidrosis and botulinum toxin in dermatology*. *Curr Probl Dermatol*, Basel, Karger, 2002;vol 30, pp.170-77, PMID: 12471711.
 94. Rohrbach S, Laskawi R. Botulinum Toxin in Otorhinolaryngology. In: Lalwani A. *Recent advances in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 1st edition 3rd vol. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, 2014, pp. 50-70. ISBN 978-93-5152-145-7.
 95. Garrett JR. Adventures with autonomic nerves: Perspectives in salivary glandular innervations. *Proc R Micr Soc*. 1982;17:242-53.
 96. Ludwig C. Neue Versuche über Beihilfe der Nerven zur Speichelabsonderung. *Z Rat Med* 1851;1:255.
 97. Benson J, Daugherty KK. Botulinum toxin A in the treatment of sialorrhoe. *Ann Pharmacother*. 2007 Jan;41(1):79-85. Epub 2006 Dec 26. PMID: 17190848.
 98. Diamant H, Kulmien A. A treatment for drooling in children with cerebral palsy. *J Laryngol Otol*. 1974 Jan;88(1):61-4. PMID: 4816318.
 99. Naumann M, Dressler D, Hallett M, Jankovic J, Schiavo G, Segal KR, Truong D. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon* 2013 Jun 1;67:141-52. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.10.020. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23178324.
 100. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C. Up-to-date report of botulinum toxin therapy in patients with drooling caused by different etiologies. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Apr;61(4):454-7. PMID: 12684962.
 101. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32. PMID: 9643741.
 102. Jarvis D, Burney P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic diseases. *BMJ*. 1998 Feb 21;316(7131):607-10. PMID: 9518918. PMCID: PMC1112638.
 103. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. PMID: 11707753.
 104. Frew AJ. Immunotherapy of allergic diseases. *J Allergy Clin*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S712-9. PMID: 12592316.
 105. Bevilacqua MP. Endothelial-leucocyte adhesion molecules. *Annual Review of Immunology*. 1993;11:767-804. PMID: 8476577.

106. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Apr;105(4):651-63. PMID: 10756213.
107. Enberg RN. Perennial nonallergic rhinitis: a retrospective review. *Ann Allergy.* 1989 Dec;63(6 Pt 1):513-6. PMID: 2480728.
108. Knipping S, Riederer A, Berghaus A. Nervale Regulation der respiratorischen Nasenschleimhaut. *HNO.* 2004 May;52(5):471-87; quiz 488-9. PMID: 15179976.
109. Damm M. Idiopathische Rhinitis. *Laryngo-Rhino-Otol* 2006 May;85(5):361-77. PMID: 16685605.
110. Carr MJ, Udem BJ. Inflammation-induced plasticity of the afferent innervation of the airways. *Environ Health Perspect.* 2001 Aug;109 Suppl 4:567-71. PMID: 11544165. PMCID: PMC1240583.
111. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil.* 2007 Dec 15;29(23):1761-8. PMID: 18033601.
112. Montal M. botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu Rev Biochem.* 2010;79:591-617. doi: 10.1146/annurev.biochem.051908.125345. PMID: 20233039.
113. Rossetto O, Montecucco C. Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(184):129-70. PMID: 18064414.
114. Arndt JW, Jacobson MJ, Abola EE, Forsyth CM, Tepp WH, Marks JD, Johnson EA, Stevens RC. A structural perspective of the sequence variability within botulinum neurotoxin subtypes A1-A4. *J Mol Biol.* 2006 Sep 29;362(4):733-42. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16938310.
115. Barash JB, Arnon SS. A novel strain of botulinum toxin that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis.* 2014 Jan 15;209(2):183-91. doi: 10.1093/infdis/jit449. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24106296.
116. Lacy DB, Stevens RC. Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxin. *J Mol Biol.* 1999 Sep 3;291(5):1091-104. PMID: 10518945.
117. Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol.* 1998 Oct;5(10):898-902. PMID: 9783750.
118. Schiavo G. Dangerous liaisons in neurons. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1019-20. PMID: 17167419.
119. Rummel A, Karnath T, Henke T, Bigalke H, Binz T. Synaptotagmins I and II act as nerve cell receptors for botulinum neurotoxin. *J Biol Chem.* 2004 Jul 16;279(29):30865-70. Epub 2004 Apr 30. PMID: 15123599.
120. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. 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 USA.* 1999 Mar 16;96(6):3200-5. PMID: 10077661. PMCID: PMC15919.
121. Naumann M, Jost WH, Toyka KV. Botulinum toxin in the treatment of neurological disorders of the autonomic nervous system. *Arch Neurol.* 1999 Aug;56(8):914-6. PMID: 10448795.
122. Lalli G, Schiavo G. Analysis of retrograde transport in motor neurons reveals common endocytic carriers for tetanus toxin and neurotrophin receptor p75NTR. *J Cell Biol.* 2002 Jan 21;156(2):233-9. Epub 2002 Jan 21. PMID: 11807088. PMCID: PMC2199221.
123. Caleo M, Schiavo G. Central effects of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon.* 2009 Oct;54(5):593-9. doi: 10.1016/j.toxicon.2008.12.026. Epub 2009 Mar 3. PMID: 19264088.
124. Bach-Rojecky L, Salkovic-Petrisic M, Lackovic Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: bilateral effect

- after unilateral injection. *Eur J Pharmacol.* 2010 May 10;633(1-3):10-4. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.01.020. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20123097.
125. Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, Rossi C, Rossetto O, Caleo M, Schiavo G. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci.* 2011 Nov 2;31(44):15650-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2618-11.2011. PMID: 22049408.
126. Restani L, Giribaldi F, Manich M, Bercsenyi K, Menendez G, Rossetto O, Caleo M, Schiavo G. Botulinum neurotoxins A and E undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. *PLoS Pathog.* 2012 Dec;8(12):e1003087. doi: 10.1371/journal.ppat.1003087. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23300443. PMCID: PMC3531519.
127. Eisele KH, Fink K, Vey, Taylor HV. Studies on the dissociation of botulinum neurotoxin type A complexes. *Toxicon.* 2011 Mar 15;57(4):555-65. doi: 10.1016/j.toxicon.2010.12.019. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21195107.
128. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm.* 2008;115(4):559-65. Epub 2007 Apr 26. PMID: 17458494.
129. Kerner J. Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde* 1817;3:1-25.
130. Kerner J. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkung auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Cotta Stuttgart, Tübingen, 1822.
131. Van Ermengem EP. Classics in infectious diseases. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. E. van Ermengem. Originally published as "Ueber einen neuen anaëroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus" in *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 26: 1-56, 1897. *Rev Infect Dis.* 1979 Jul-Aug;1(4):701-19. PMID: 399378.
132. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacological weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.* 1973 Dec;12(12):924-7. PMID: 4203467.
133. Abrams SB, Hallett M. Clinical utility of different botulinum neurotoxin preparations. *Toxicon.* 2013 Jun 1;67:81-6. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.11.024. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375537.
134. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2005 Jun 14;64(11):1949-51. PMID: 15955951.
135. Dressler D. Routine use of Xeomin® in patients pre-treated with Botox®. *Eur J Neurol.* 2009 Dec;16 Suppl 2:2-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02877.x. PMID: 20002739.
136. United States National Library. ChemIDplus Advanced (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/93384-43-1>)
137. Schantz EJ, Sugiyama H. Toxic proteins produced by *Clostridium botulinum*. *J Agr Food Chem.* 1974 Jan-Feb;22(1):26-30. PMID: 4365698.
138. Laskawi R. Die therapeutische Anwendung von Botulinum-Toxin im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Teil 1: Die Behandlung von Bewegungsstörungen der mimischen Muskulatur. *HNO.* 1998 Mar;46(3):281-7. PMID: 9583037.
139. Rohrbach S, Laskawi R. Die Anwendung von Botulinumtoxin in der HNO-Heilkunde. *HNO-Praxis heute.* Springer Heidelberg, 2005, pp. 55-76. ISBN 3-540-20020-0.
140. Holland RL, Brown MC. Nerve growth in botulinum toxin poisoned muscles. *Neuroscience.* 1981;6(6):1167-79. PMID: 7279219.
141. Duchen LW, Strich T. The effects of botulinum toxin on the pattern of

- innervation of skeletal muscle in the mouse. *QJ Exp Physio*. 1968 Jan;53(1):84-9. PMID: 4297234.
142. Bakheit AM. The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. *Curr Drug Saf*. 2006 Aug;1(3):271-9. PMID: 18690938.
143. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon*. 2013 Jun 1;67:87-93. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.11.011. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23201505.
144. Tintner R, Gross R, Winzer UF, Smalky KA, Jankovic J. Autonomic function after botulinum toxin type A or B: a double-blind, randomized trial. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):765-7. PMID: 16157918.
145. Sharma SK; Singh BR. Immunological properties of Hn-33 purified from type A *Clostridium botulinum*. *J Nat Toxins*. 2000 Nov;9(4):357-62. PMID: 11126514.
146. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M. Long-term treatment with botulinum toxin type A cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord*. 2008 Jul 30;23(10):1353-60. doi: 10.1002/mds.22157. PMID: 18546321.
147. Ruiz PJ, Castrillo JC, Burguera JA, Campos V, Castro A, Cancho E, Chacón J, Vara JH, del Val JL, Garcia EL, Miquel F, Sanz , Vela L. Evolution of dose and response to botulinum toxin A in cervical dystonia: a multicenter study. *J Neurol*. 2011 Jun;258(6):1055-7. doi: 10.1007/s00415-010-5880-1. Epub 2011 Jan 1. PMID: 21197540.
148. Lee JC, Yokota K, Arimitsu H, Hwang HJ, Sakaguchi Y, Cui J, Takeshi K, Watanabe T, Ohyama T, Oguma K. Production of anti-neurotoxin antibody is enhanced by two subcomponents, HA1 and HA3b, of *Clostridium botulinum* type B 16S toxin haemagglutinin. *Microbiology*. 2005 Nov;151(Pt 11):3739-47. PMID: 16272395.
149. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006 Oct;5(10):864-72. PMID: 16987733.
150. Frevert J, Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics*. 2010 Dec 9;4:325-32. doi: 10.2147/BTT.S14902. PMID: 21209727. PMCID: PMC3010823.
151. <http://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/>
152. http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35c.html
153. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1564/2012-09-11_AM-RL-VI-SN_Botox-Dysphonie.pdf
154. Jankovic J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. *Toxicon*. 2009 Oct;54(5):614-23. doi: 10.1016/j.toxicon.2008.11.013. Epub 2008 Dec 6. PMID: 19073203.
155. Ainsworth JR, Kraft SP. Long-term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology*. 1995 Dec;102(12):2036-40. PMID: 9098314.
156. Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Vacca L, Currà A, De Salvia R, Marchese R, Raineri R, Roselli F, Livrea P, Beradelli A. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm a 10-year multicenter study. *Arch Neurol*. 2002 Mar;59(3):418-20. PMID: 11890846.
157. Gill HS, Kraft SP. Long-term efficacy of botulinum A toxin for blepharospasm and hemifacial spasm. *Can J Neurol Sci*. 2010 Sep;37(5):631-6. PMID: 21059510.
158. Sinclair CF, Gurey LE, Blitzer A. Oromandibular dystonia: long-term management with botulinum toxin. *Laryngoscope*. 2013 Dec;123(12):3078-83. doi: 10.1002/lary.23265. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24122897.

159. Streitová H, Bares M. Long-term therapy of benign essential blepharospasm and facial hemispasm with botulinum toxin A. retrospective assessment of the clinical and quality of life impact in patients treated for more than 15 years. *Acta Neurol Belg.* 2014 Mar 7. PMID: 24604684.
160. Cakmak MA, Sahin S, Cinar N, Kardisag S. Complications of botulinum toxin application: differences between hemifacial spasm and post-facial palsy synkinesis. *Acta Neurol Belg.* 2014 Mar 20. PMID: 24647748.
161. Cecini M, Pavese C, Comelli M, Carlisi E, Sala V, Bejor M, Dalla Toffola E. Quantitative measurement of evolution of postparetic ocular synkinesis treated with botulinum toxin type A. *Plat Reconstr. Surg.* 2013 Nov;132(5):1255-64. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a48d16. PMID: 24165606.
162. Laskawi R, Roggenkämper P. Synkinesien. In Laskawi R, Roggenkämper P (Hrsg.): *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf- Hals-Bereich.* Urban und Vogel, München 2004; pp.102-113. ISBN 3-89935-185-1.
163. Filipo R, Spahiu I, Covelli E, Nicastrì M, Bertoli GA. Botulinum toxin in the treatment of facial synkinesis and hyperkinesis. *Laryngoscope.* 2012 Feb;122(2):266-70. doi: 10.1002/lary.22404. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22252570.
164. Hallett, M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong, D, Jankovic J. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.* 2013 Jun 1;67:94-114. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.12.004. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23380701.
165. Rohrbach S, Laskawi R. Botulinum-Toxin in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. *HNO Nachrichten* 2001;6:39-44.
166. Rohrbach S, Laskawi R. Praktische Anwendung von Botulinum-Toxin im Kopf-Hals-Bereich. *HNO.* 2004 Jul;52(7):635-41. PMID: 15156289.
167. Laskawi R, Rohrbach S, Rödel R. Surgical and nonsurgical treatment options in patients with movement disorders of the platysma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Feb;60(2):157-62. PMID: 11815912.
168. Laskawi R, Rohrbach S. Operative und konservative Verfahren zur Wiederherstellung der motorischen Funktionen des Nervus facialis, Nervus accessorius, Nervus hypoglossus. *Laryngorhinootologie.* 2005 May;84 Suppl 1:S142-55. PMID: 15846548.
169. Laskawi R, Rohrbach S. Surgical and conservative methods for restoring impaired motor function - facial nerve, spinal accessory nerve, hypoglossal nerve (not including vagal nerve or swallowing). *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2005;4:Doc10. Epub 2005 Sep 28. PMID: 22073058.
170. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004900. PMID: 15674969.
171. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004899. PMID: 15674968.
172. Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *J Neurol Sci.* 2012 May 15;316(1-2):9-14. doi: 10.1016/j.jns.2012.01.019. Epub 2012 Feb 14. Review. PMID: 22336699.
173. Terré R, Panadés A, Mearin F. Botulinum toxin treatment for oropharyngeal dysphagia in patients with stroke. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Nov;25(11):896-e702. doi: 10.1111/nmo.12213. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23991889.
174. Atkinson SI, Rees J. Botulinum toxin for cricopharyngeal dysphagia: case reports of CT-guided injection. *J Otolaryngol.* 1997 Aug;26(4):273-6. PMID: 9263899.
175. Masiero S, Biani C, Marchese-Ragona R, Giacometti P, Constantini M,

- Zaninotto G. Successful treatment of long-standing post-stroke dysphagia with botulinum toxin and rehaulitation. *J Rehabil Med.* 2006 May;38(3):201-3. PMID: 16702088.
176. Scholes MA, McEvoy T, Mousa H, Wiet GJ. Cricopharyngeal achalasia in children: botulinum toxin injection as a tool for diagnosis and treatment. *Laryngoscope.* 2013 Oct 10. doi: 10.1002/lary.24464. PMID: 24122834.
177. Huoh K, Messner AH. Cricopharyngeal achalasia in children: indications for treatment and managment options. *Otol Head Neck Surg.* 2013 Dec;21(6):576-80. doi: 10.1097/01.moo.0000436789.29814.62. PMID: 24240134.
178. Annese V, Bassoti G, Coccia M, Dinelli M, D'Onofrio V, Gatto G, Leandro G, Repici A, Testoni PA, Andriulli A. A multicenter randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group. Gut.* 2000 May;46(5):597-600. PMID: 10764700. PMCID: PMC1727941.
179. Schneider I, Thumfart W, Eckel HE. Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum toxin. Introduction of a new, non-invasive method. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994 Jan;103(1):31-5. PMID: 8291857.
180. Cuillere C, Ducrotté P, Zerbib F, Metman EH, de Looze D, Guillemot F, Hudziak H, Lamouliatte H, Grimaud JC, Ropert A, Dapoigny M, Bost R, Lémann M, Bigard MA, Denis P, Auget JL, Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Achalasia: Outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Gut.* 1997 Jul;41(1):87-92. PMID: 9274478. PMCID: PMC1027234.
181. Torbey CF, Singaram C, Bass P, Gaumnitz EA. Action of botulinum toxin in gut smooth muscle involves cholinergic and non-cholinergic neural pathway. *Gastroenterology* 1997;112:A840.
182. Albery J, Oelrich M, Ludwig K, Hartmann S, Stoll W. Efficacy of botulinum toxin A for the treatment of upper esophageal sphincter dysfunction. *Laryngoscope.* 2000 Jul;110(7):1151-6. PMID: 10892687.
183. Cuillere C, Ducrotté P, Zerbib F, Metman EH, de Looze D, Guillemot F, Hudziak H, Lamouliatte H, Grimaud JC, Ropert A, Dapoigny M, Bost R, Lémann M, Bigard MA, Denis P, Auget JL, Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Achalasia: Outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Gut.* 1997 Jul;41(1):87-92. PMID: 9274478.
184. Alfonsi E, Merlo IM, Ponzio M, Montomoli C, Tassorelli C, Biancardi C, Lozza A, Martignoni E. An electrophysiological approach to the diagnosis of neurogenic dysphagia: implications for botulinum toxin treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jan;81(1):54-60. doi: 10.1136/jnnp.2009.174698. Epub 2009 Sep 16. PMID: 19762326.
185. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kallo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology.* 1996 May;110(5):1410-5. PMID: 8613045.
186. Chiu MJ, Chang YC, Hsiao TY. Prolonged effect of botulinum toxin injection in the treatment of cricopharyngeal dysphagia: case report and literature review. *Dysphagia.* 2004 Winter;19(1):52-7. PMID: 14745647.
187. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Rödel R, Beuche W. Sekretionshemmung exokriner Drüsen des Kopf-Hals-Bereiches durch Applikation von Botulinum Toxin A Therapie seltener Krankheitsbilder. *HNO.* 2001 Oct;49(10):807-13. PMID: 11699140.
188. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Beuche W. Botulinum toxin to reduce saliva flow: Selected indications for ultrasound guided toxin application into salivary glands. *Laryngoscope.* 2002;112:82-86 PubMed PMID: 11802043.

189. Ellies M, Rohrbach-Volland S, Laskawi R. Successful management of drooling with botulinum toxin A in neurologically disabled children. *Neuropediatrics*. 2002 Dec;33(6):327-30. PMID: 12571790.
190. Ellies M, Gottstein U, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Laskawi R. Reduction of Salivary Flow with Botulinum Toxin: Extended Report on 33 Patients with Drooling, Salivary Fistulas and Sialadenitis. *Laryngoscope*. 2004 Oct;114(10):1856-60. PMID: 15454785.
191. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030111I_S1_Neurogene_Dysphagien_2012_1.pdf.
192. Bjerkhoel A, Trobbe O. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otol*. 1997 Sep;111(9):839-44. PMID: 9373550.
193. Laccourreye O, Muscatelo L, Naude C, Bonan B, Brasnu D. Botulinum toxin for Frey's syndrome: A preliminary prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998 Jan;107(1):52-5. PMID: 9439389.
194. Schulze-Bonhage A, Schröder M, Ferbert A. Botulinum toxin in the therapy of gustatory sweating. *J Neurol*. 1996 Feb;243(2):143-6. PMID: 8750551.
195. Naumann M, Dressler D, Hallett M, Jankovic J, Schiavo G, Segal KR, Truong D. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon*. 2013 Jun 1;67:141-52. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.10.020. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23178324.
196. Laskawi R, Rohrbach S. Gustatorisches Schwitzen. In: *Botulinum-Toxin-Therapie im Kopf- Hals-Bereich*. Laskawi R. u. Roggenkämper P (Hrsg.). Urban und Vogel, München, 2004, pp. 295-307, ISBN: 3-89935-185-1.
197. Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol* 1997 Dec;42(6):973-5. PMID: 9403490.
198. Laskawi R, Drobik C, Schönebeck C: Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope*. 1998 Mar;108(3):381-4. PMID: 9504611.
199. Steffen A. Botulinumtoxin für die Behandlung sekretorischer Störungen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO*. 2012 Jun;60(6):484-9. doi: 10.1007/s00106-012-2498-x. PMID: 22669436
200. Lindern von JJ. Botulinumtoxin Typ A. *MKG-Chirurg*. 2009;2:163-168. DOI 10.1007/s12285-009-0091-4, Print ISSN1865-9659.
201. Kranz G, Sycha T, Voller B, Gleiss A, Schnider P, Auff E. Pain sensation during intradermal injections of three different botulinum toxin preparations in different doses and dilutions. *Dermatol Surg*. 2006 Jul;32(7):886-90. PMID: 16875469.
202. Keir J. Botulinum toxin – physiology and applications in head and neck disorders. *Head and Neck*. 2005 Jun;27(6):525-35. PMID: 15898076.
203. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-059I_S1_primäre_Hyperhidrose_Definition_Therapie_2012-01.pdf 2012.
204. Ellies, M, Laskawi R, Götz W, Arglebe C, Tormählen G. Immunohistochemical and morphometric investigations of the influence of botulinum toxin in the submandibular gland of the rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256(3):148-52. PMID: 10234485.
205. Ellies M, Laskawi R, Tormählen G, Götz W. The effect of local injection of botulinum toxin A on the parotid gland of the rat: immunohistochemical and morphometric study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Nov;58(11):1251-6. PMID: 11078136.
206. Shaari CM, Sanders I, Wu B-L, Biller HF. Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Apr;112(4):566-71. PMID: 7700663.

207. Zhu Z, Stone HF, Thach TQ, Garcia L, Ruegg CL. A novel botulinum neurotoxin topical gel: Treatment of allergic rhinitis in rats and comparative safety profile. *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Nov-Dec;26(6):450-4. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3785. PMID: 23232194.
208. Hess A, Bloch W, Rucker J, Peters S, Stennert E, Addicks K, Michel O. Nachweis von Stickstoffmonoxidsynthasen bei physiologischen und pathologischen Prozessen in der Nasenschleimhaut. *HNO*. 2000 Jul;48(7):489-95. PMID: 10955225.
209. Giannesi F, Ursino F, Fattori B, Giambelluca MA, Soldani P, Scavuzzo MC, Ceccarelli F, Ruffoli R. Immunohistochemical localization of 3-nitrotyrosine in the nasal respiratory mucosa of patients with vasomotor rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2005 Jan;125(1):65-71. PMID: 15799577.
210. Lee SH, Iwanga T, Fujita T. Intraepithelial nerve fibers in the nasal mucosa of the rat with special reference to the localization of CGRP, VIP and nitric oxide (NO). *Arch Histol Cytol*. 1995 Oct;58(4):449-56. PMID: 8562135.
211. Tasman AJ, Bogatzki B, Hept W, Hauer-Kronberger C. Nitric oxide synthase in the innervation of the nasal mucosa: correlation with neuropeptides and tyrosine hydroxylase. *Laryngoscope*. 1998 Jan;108(1 Pt 1):128-33. PMID: 9432082.
212. Lacroix JS, Potter EK, McLachlan. Nitric oxide and parasympathetic vascular and secretory control of the dog nasal mucosa. *Acta Otolaryngol*. 1998 Mar;118(2):257-63. PMID: 9583796.
213. Watanabe H, Tsuru H, Kawamoto H, Yajin K, Sasa M, Harada Y. Nitridergic nerve in the canine nasal mucosa. *Life Sci* 1995;57(10):PL109-12. PMID: 7643713.
214. Arnal JF, Didier A, Rami J, M'Rini C, Charlet JP, Serrano E, Besombes JP. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1997 Apr;27(4):358-62. PMID: 9146927.
215. Fang SY, Yang BC. Overexpression of Fas-Ligand in human nasal polyps. *Annals Otol Rhinol Laryngol*. 2000 Mar;109(3):267-70. PMID: 10737309.
216. Delbrouck C, Gabius HJ, Kaltner H, Decaestecker C, Kiss R, Hassid S. Expression patterns of galectin-1 and galectin-3 in nasal polyps and middle and inferior turbinates in relation to growth regulation and immunosuppression. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jun;129(6):665-9. PMID: 12810474.
217. Pcova H, Astl J, Martinek J. The pathogenesis of chronic inflammation and malignant transformation in the human upper airway: The role of beta-defensins, eNOS, cell proliferation and apoptosis. *Histol Histopathol*. 2009 Jul;24(7):815-20. PMID: 19475527.
218. Raff M. Cell suicide for beginners. *Nature*. 1998 Nov 12;396(6707):119-22. PMID: 9823889.
219. Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. *Cell*. 1997 Feb 7;88(3):347-54. PMID: 9039261.
220. Berent- Moaz B, Piliponsky AM, Daigle I, Simon HU, Levi-Schaffer F. Human mast cell undergo TRAIL-induced apoptosis. *J Immunol*. 2006 Feb 15;176(4):2272-8. PMID: 16455983.
221. Chang HY, Yang X. Proteases for cell suicide: functions and regulation of caspases. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000 Dec;64(4):821-46. PMID: 11104820.
222. Rohrbach S, Laskawi R. Minimally invasive application of botulinum toxin type A in nasal hypersecretion. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63:382-38. PMID:11713429.
223. Özcan C, Vayisoglu Y, Dogu O, Görür K. The effect of intranasal injection of botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2006 Sep-Oct;27(5):314-8. PMID: 16935174.

224. Sapci T, Yazici S, Evcimil F, Bozkurt Z, Karavus A, Ugurlu B, Ozkurt E. Investigation of the effects of intranasal botulinum toxin type a and ipratropium bromide nasal spray on nasal hypersecretion in idiopathic rhinitis without eosinophilia. *Rhinology*. 2008 Mar;46(1):45-51. PMID: 18444492.
225. Yang TY, Jung YG, Kim YH, Jang TY. A comparison of the effects of botulinum toxin A and steroid injection on nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:367-71. PMID: 18722214.
226. Braun T, Gürkov R, Kramer MF, Krause E. Septal injection of botulinum neurotoxin A for idiopathic rhinitis: a pilot study. *Am J Rhinol*. 2012;33:64-7. PMID: 21419514.
227. Abtahi SM, Hashemi SM, Abtahi SH, Bastani B. Septal injection in comparison with inferior turbinates injection of botulinum toxin A in patients with allergic rhinitis. *J Red Med Sci*. 2013;18(5):400-4. PMID: 24174945.
228. Kim KS, Kim SS, Yoon JH, Han JW. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol*. 1998;112(3):248-51. PMID: 9624373.
229. Gracies JM. Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. *Mov Disord*. 2004;19(Suppl 8):120-8. PMID: 15027064.
230. Hallett M. How does botulinum toxin work? *Ann Neurol*. 2000;48:7-8. PMID: 10894209.
231. Rosales RL, Dressler D. On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17 Suppl 1:71-80. PMID: 20590812.
232. Unal M, Sevinm S, Dogu O, Vayisoglu Y, Kanik A. Effect of botulinum toxin type A on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Otolaryngol*. 2003 Dec;123(9):1060-3. PMID: 14710908.

Anhang

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientin mit Blepharospasmus.....	9
Abbildung 2: Patient mit Spasmus fazialis.....	11
Abbildung 3: Patient mit Synkinesien.....	13
Abbildung 4: Patientin mit oromandibulärer Dystonie.....	16
Abbildung 5: Meige-Syndrom.....	18
Abbildung 6: Struktur von BoNT-A.....	29

2. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Zusammenfassung von Funktionsstörungen im muskulären und autonomen System im Kopf-Hals-Bereich.....	5
Tabelle 2: BoNT Präparate.....	33

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Manfred Gross danke ich ganz herzlich dafür, dass er mir als Direktor der Klinik für Audiologie und Phoniatrie mit großer Unterstützung die Möglichkeit gegeben hat, meine Habilitation in seiner Klinik fortzuführen und abzuschließen.

Herrn Prof. Dr. Rainer Laskawi danke ich für die fortwährende Unterstützung, die Ermunterung, sich neuen Dingen zuzuwenden, für die Begleitung auf meinem klinischen und wissenschaftlichen Werdegang und den Ansporn durch vorgelebten Enthusiasmus.

Frau Karin Heithus, Prof. Werner Götz, Prof. Francesco Cecconi, Prof. Fabio Quondamatteo, PD Dr. Arno Olthoff, Dr. Caroline Beutner, Prof. Maik Ellies, meinen Kolleginnen, Kollegen und meinen Doktorandinnen danke ich für die produktive Zusammenarbeit und den Spaß, den wir bei der Arbeit haben.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten, die sich in meine Obhut gegeben und mir ihr Vertrauen entgegengebracht haben.

Meiner Familie danke ich für die Geduld, das kopfschüttelnde Verständnis und die Ablenkung!

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurde,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 25.04.2014

.....

Datum

.....

Unterschrift

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und die Habilitationsschrift unter Beachtung der dort enthaltenden Grundsätze erstellt wurde.

Berlin, 30.04.2014

.....

Datum

.....

Unterschrift