

Aus der Neurologischen Klinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-P. Hartung

Auswirkungen unterschiedlicher Injektionsstrategien bei
der Langzeitbehandlung der zervikalen Dystonie
mit Botulinumtoxin A

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Constanze Spiess

(2005)

Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493/94-1541), bekannt als Paracelsus, prägte folgenden Satz:

„alle ding sind gift und nichts on gift;alein die dosis macht das ein ding kein gift ist“ (zitiert in Erbguth 1996).

**Meiner Großmutter, Frau Edith Schumann,
gewidmet**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät
der
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Wolfgang H. M. Raab
(Dekan)

Referent: Prof. Dr. Dr. H. Hefter

Korreferent: Prof. Dr. R. Haas

Inhaltsverzeichnis

| | | Seite |
|-----------|--|-------|
| 1. | <u>Einleitung</u> | 6 |
| 1.0. | Der Stellenwert der vorliegenden Arbeit | 6 |
| 1.1. | Generelle Vorbemerkungen zu Dystonien | 6 |
| 1.2. | Klinik der zervikalen Dystonien | 10 |
| 1.3. | Therapie der zervikalen Dystonien | 14 |
| 1.3.1. | Konventionelle und neurochirurgische Therapien der zervikalen Dystonien | 14 |
| 1.3.2. | Botulinumtoxin A als Therapie der Wahl für Dystonien | 15 |
| 1.3.3. | Grundlagen der Botulinumtoxintherapie | 16 |
| 1.3.4. | Die Wirkungsweise der Botulinumtoxine | 18 |
| 1.3.5. | Die Anwendungsweise von Botulinumtoxin | 19 |
| 1.3.5.1. | Zur Verfügung stehende Medikamente | 19 |
| 1.3.5.2. | Klinischer Einsatz von Botulinumtoxin | 21 |
| 1.3.5.3. | Die verwendeten Dosen | 22 |
| 1.3.5.4. | Die Injektionstechnik | 23 |
| 1.4. | Behandlung von zervikalen Dystonien in der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen an der Universitätsklinik Düsseldorf | 25 |
| 1.5. | Hypothesenbildung und Hinleitung zum Thema | 27 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 2. | <u>Patienten und Methoden</u> | 28 |
| 2.1. | Auswahl der Patienten | 28 |
| 2.2. | Beschreibung der Datenerfassung | 30 |
| 2.2.1. | Stammdaten und Daten der einzelnen Injektionen | 30 |
| 2.3. | Verwendete neurologische Scores | 34 |
| 2.4. | Beschreibung des Patientenkollektivs | 36 |
| 2.5. | Schwerpunkte der Datenerhebung | 40 |
| 2.6. | Hard- und Softwareunterstützung / Angaben zur Statistik | 45 |
| 3. | <u>Ergebnisse</u> | 46 |
| 3.0. | Übersicht / Festgelegte Definitionen | 46 |
| 3.1. | Entwicklung der Dauer der Reinjektionsintervalle | 47 |
| 3.2. | Dosisentwicklung | 51 |
| 3.3. | Entwicklung des Tsui-Scores | 56 |
| 3.4. | Analyse aller Nebenwirkungen | 60 |
| 3.4.1. | Analyse der Dysphagie | 62 |
| 3.4.2. | Analyse der Kopfhalteschwäche | 65 |
| 3.5. | Muskelanalyse | 68 |
| 3.6. | Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Dosis | 74 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 4. | <u>Diskussion</u> | 77 |
| 4.1. | Anmerkungen zur Zielsetzung der Arbeit | 77 |
| 4.2. | Anmerkungen zum untersuchten Patientenkollektiv | 77 |
| 4.3. | Vergleich der Injektionsstrategien | 78 |
| 4.3.1. | Einfluss des Reinjektionsintervalls | 78 |
| 4.3.2. | Der Behandlungserfolg (gemessen mit der Tsui-Skala) | 81 |
| 4.3.3. | Einfluss der Injektionsdosis | 82 |
| 4.3.4. | Vergleich der Nebenwirkungen | 86 |
| 4.3.4.1. | Der Einfluss der Strategie auf die Anzahl der Nebenwirkungen | 87 |
| 4.3.5. | Der Einfluss repetitiver Injektionen | 88 |
| 4.3.6. | Das Problem der Antikörperbildung | 89 |
| 4.4. | Schlussfolgerungen | 90 |
| 5. | <u>Literaturangaben</u> | 93 |
| | <u>Lebenslauf</u> | 106 |
| | <u>Danksagung</u> | 108 |
| | <u>Zusammenfassung</u> | |

1. Einleitung:

1.0. Der Stellenwert der vorliegenden Arbeit:

Für die Behandlung von fokalen zervikalen Dystonien ist die intramuskuläre Behandlung mit Botulinumtoxinen, die seit den 80-er Jahren durchgeführt wird, Therapie der Wahl geworden. Empfehlungen für Dosis und Behandlungsintervalle ergaben sich im Laufe der letzten 25 Jahre durch Empirie. Systematische Studien an großen Kollektiven, die unterschiedliche Dosen, verschiedene Injektionsintervalle, resultierende Nebenwirkungen und Langzeiteffekte analysieren, liegen bisher nicht vor. Deshalb hat die vorliegende Arbeit, die zwei verschiedene Behandlungsstrategien vergleicht, eine wesentliche klinische Bedeutung für die Behandlung zervikaler Dystonien mit Botulinumtoxin A (BTX A).

1.1. Generelle Vorbemerkungen zu Dystonien:

Der Begriff der Dystonie geht auf Oppenheim zurück, der 1911 ein Syndrom als Dystonia musculorum deformans bezeichnete, welches er keiner anderen damals bekannten Bewegungsstörung - wie der Paralysis Agitans, der Chorea oder Athetose - zuordnen konnte (Oppenheim 1911).

Bereits drei Jahre zuvor wurde von Schwalbe (1908) eine Krankheitsentität, als „eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen“ beschrieben (Schwalbe, 1908). Heute würde man dieses Krankheitsbild als typische, generalisierte, idiopathische Torsionsdystonie (mit Beginn im Kindesalter) bezeichnen (Conrad und Ceballos-Baumann, 1996, S. 89). Mittlerweile sind die Dystonien wohldefinierte neurologische Krankheitsbilder.

Unter dem Krankheitsbild der Dystonie werden Bewegungsstörungen zusammengefasst, bei denen es durch unwillkürliche Muskelkontraktionen zu abnormen Haltungen und / oder Bewegungsmustern des Körpers kommt (Erbguth, 1996, S.4). Diese knappe Definition von Dystonie ist gemeinsames Kennzeichen sehr verschiedener, aber klinisch klar unterscheidbarer Syndrome. Der Begriff Dystonie wird zum einen gebraucht, um ein Symptom im Rahmen einer anderen Grunderkrankung (symptomatische Dystonie) zu beschreiben, zum anderen, um eine eigenständige Krankheitsentität zu bezeichnen (Conrad und Ceballos-Baumann, 1996, S.89). Insgesamt wird die Prävalenz aller Dystonien auf 39 / 100.000 (dies entspricht 4 / 10.000 oder 1 / 2500 Personen) geschätzt. Damit gehören Dystonien zu den häufig auftretenden Krankheitsbildern. Eine Dystonie kann praktisch jede Muskelgruppe des Körpers befallen. Entscheidend für das resultierende Krankheitsbild ist die Funktion der betroffenen Muskelgruppe.

Mehr als 85% der Dystonien sind idiopathisch, nur 15% sind symptomatisch (Bhaumik und Behari 1999; Stacy, 2000). Besonders dann, wenn eine Hemidystonie vorliegt, sollte immer nach einer symptomatischen Genese gesucht werden.

Die häufigsten idiopathischen Dystonien sind:

- 1) Blepharospasmus: Der Blepharospasmus ist durch unwillkürliche Verkrampfungen der Mm. orbiculares oculi gekennzeichnet, die zu einer mimischen Entstellung und durch lang anhaltende Kontraktionen zur Sehbehinderung des Patienten bis hin zu funktioneller Blindheit führen können (Naumann, 2003, S. 21).
- 2) Meige-Syndrom: Das gemeinsame Vorkommen von oromandibulärer und facialer Dystonie inklusive des Blepharospasmus bezeichnet man als Meige-Syndrom (=Brueghel-Syndrom) (Naumann, 2003, S. 25).

- 3) Oromandibuläre Dystonie: Bei der oromandibulären Dystonie treten Kontraktionen der Muskeln des Kiefers und des Mundes auf, die sich durch periorale Unruhe, Grimassieren, Fältelung der Nase, Schnaubebewegungen, Kiefersperre und Kieferaufreißen bemerkbar machen (Conrad und Ceballos-Baumann, 1996, S. 97). Zungenwälzbewegungen und Mahlbewegungen des Kiefers, wie sie bei tardiven Dystonien auffällig sind, sind ebenfalls spezielle oromandibuläre Dystonien.
- 4) Zervikale Dystonie: Dieses Krankheitsbild soll schwerpunktmäßig in der vorliegenden Arbeit behandelt werden (siehe unten).
- 5) Extremitäten Dystonien / Schreibkrampf: Dystone Verkrampfungen der oberen Extremität sind meist aufgabenspezifisch und treten am häufigsten als Schreibkrampf auf. Sie werden aber auch bei anderen motorischen Aufgaben wie Spielen eines Musikinstrumentes („Musikerkrampf“), beim Schreiben am Computer oder bei sportlichen Tätigkeiten (z.B. Golf) beobachtet. Fußdystonien sind relativ selten und kommen isoliert oder im Rahmen generalisierter Dystonien vor (Naumann, 2003, S. 33-34).
- 6) Rumpfdystonien: Axiale oder Rumpfdystonien sind relativ seltene dystone Bewegungsstörungen, die oftmals lange Zeit undiagnostiziert bleiben (Naumann, 2003, S. 37) oder als Skoliose fehldiagnostiziert werden.

Es können Kombinationen von verschiedenen Dystonien auftreten:

- a) multifokal: zwei und mehr nicht benachbarte funktionelle Regionen sind betroffen (z.B. Blepharospasmus und Schreibkrampf).
- b) segmental: zwei und mehr benachbarte funktionelle Regionen sind betroffen (z.B. Hals- und Rumpfdystonie).
- c) generalisiert: eine Ausdehnung auf mehr als zwei nicht benachbarte Körperregionen einschließlich mindestens einer der unteren Extremitäten ist zu beobachten.

Als eine spezielle symptomatische Form der Dystonie soll der Hemispasmus facialis erwähnt werden, bei dem es zu tonischen oder klonischen Verkrampfungen der vom N.facialis versorgten Muskulatur einer Gesichtshälfte kommt (Naumann, 2003, S. 21). Der Hemispasmus facialis ist von den Dystonien in sofern abzugrenzen, da dieser nicht auf einer ZNS-Schädigung sondern auf einer Störung des N.facialis und / oder seines Kerngebietes beruht und in der Regel einseitig auftritt. Grund den Hemispasmus facialis zu erwähnen ist, dass er recht häufig nach einer Fazialisparese als Residuum persistiert, gut mit Botulinumtoxin zu behandeln ist und deshalb einen beträchtlichen Prozentsatz der in Botulinumtoxin-Ambulanzen behandelten Patienten ausmacht (siehe Tabelle 2).

Die Prävalenz der Dystonie-Syndrome ist nur sehr schwer abzuschätzen, da es keine systematischen Felduntersuchungen hierzu gibt. Die Häufigkeiten dieser Krankheitsbilder in der Dystonieambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf (siehe Ergebnisse) spiegeln keine Prävalenzen wider, weil die erfolgreiche Behandelbarkeit die Präsenz in einer solchen Ambulanz wesentlich beeinflusst. Je besser ein Krankheitsbild behandelbar ist, desto mehr Patienten mit diesem Krankheitsbild werden in einer solchen Ambulanz präsent sein. Die Prävalenz der zervikalen Dystonie wird in den westlichen Industrieländern mit 8,9/100.000 angegeben (Nutt et al., 1988). In Japan liegt die Prävalenz mit 2,85/100.000 deutlich niedriger (Nakashima et al., 1995).

Die Pathogenese der Dystonien ist bis heute nicht gelöst (Hallet, 1998), jedoch können genetische Faktoren, Traumata, sensorische Störungen aber insbesondere die beeinträchtigte Funktion der Stammganglien eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentwicklung spielen (van Zandijcke, 1995; Ikoma et al., 1996; Bressmann, 2000; Stacy, 2000). Bereits bei den idiopathischen Dystonien sind mittlerweile mehr als 12 verschiedene Dystoniegene beschrieben worden (Klein und Ozelius, 2002). Das Gen / der Genlokus der zervikalen Dystonie, die mit einem myoklonischen Kopftremor einhergeht, ist identifiziert (Grimes et al., 2002). Die Hoffnung ist, dass weitere

Fortschritte in der Molekularbiologie es erlauben werden, klarer die verschiedenen Formen der Dystonie zu verstehen (Bressmann, 2000).

Die Pathogenese der symptomatischen, zervikalen Dystonien ist sehr uneinheitlich und reicht von Entzündungen über Tumore und Gefäßmissbildungen bis hin zu metabolischen Störungen wie Neuroakantozytose und Kupferstoffwechselstörungen (M. Wilson). Diese Krankheitsbilder bleiben wegen ihrer Heterogenität außerhalb des Fokus´ der vorliegenden Arbeit, die sich auf idiopathische zervikale Dystonien konzentriert.

1.2. Klinik der zervikalen Dystonien:

Von allen Dystonien bilden die zervikalen Dystonien den weitaus größten Anteil (Ben-Shlomo et al., 2002; Jankovic, 2004 a), wobei die idiopathischen zervikalen Dystonien die am häufigsten fokalen Dystonien überhaupt darstellen (Bhaumik und Behari, 1999; Müller et al., 2001; Camfield et al., 2002). Für diese Krankheitsentität sind verschiedene Namen benutzt worden wie z.B. spasmodischer Torticollis. Damit sind neben tonischen auch ruckartige Kopfbewegungen gemeint. Dieses Merkmal ist allerdings bei mehr als einem Drittel der Patienten nicht vorhanden. Es wurde daher vorgeschlagen, den Begriff des Torticollis spasmodicus zugunsten der zervikalen Dystonie zu ersetzen, um den dystonen Charakter zu betonen (Chan et al., 1991). Die zervikale Dystonie mit unnatürlichen Kopfhaltungen wird durch chronische, anhaltende oder repetitive unbeabsichtigte Kontraktionen von zervikalen Muskeln verursacht (Jankovic und Schwartz, 1990; Odegren et al., 1994; Velickovic et al., 2001; Camfield et al., 2002). Die Erkrankung tritt meist um das 50. Lebensjahr herum auf und kann sich sehr rasch ("über Nacht") oder aber über einen Zeitraum von einigen Monaten langsam voranschreitend entwickeln. Oft sind Nackenverspannungen oder ein Kopfzittern Anfangssymptome noch bevor die Fehlstellung des Kopfes auffällt. Zu Beginn der Erkrankung klagen die Patienten häufig über ein unspezifisches Ziehen des Kopfes nach einer Seite oder über unfreiwillige, einschließende Kopfbewegungen, die oft als Arthritis, zervikale Radikulopathie oder

psychiatrische Erkrankung fehlgedeutet werden (Jankovic et al., 1991). Spontane Remissionen kommen bei 10 - 20% der Patienten vor (Jahanshahi et al., 1990). Jahre später kann sich die zervikale Dystonie dann permanent manifestieren.

Je nach Lokalisation der dystonen Muskeln kann es dabei zu verschiedenen Symptomausprägungen kommen:

Die klinische Erscheinung der zervikalen Dystonie kann sehr unterschiedlich sein. Man unterscheidet sie nach den drei Hauptbewegungsrichtungen des Kopfes:

- Drehung um eine vertikale Achse - rotatorischer Torticollis
- seitliche Kippung auf die Schulter - Laterocollis
- Neigung nach vorne oder hinten - Anterocollis bzw. Retrocollis

Wir unterscheiden somit sechs Grundtypen (Torticollis nach rechts und links, Laterocollis nach rechts und links, Anterocollis und Retrocollis) in Abhängigkeit von der Richtung, in die der Kopf tonisch gezogen wird. Wenn die Hals- oder Nackenmuskulatur phasisch aktiv ist, können sehr komplexe Kopftremorformen auftreten: „Nein-Nein“-Tremor, „Ja-Ja“-Tremor oder sehr irreguläre Tremores des Kopfes. Selbstverständlich gibt es auch Mischformen; diese werden als komplexe zervikale Dystonie bezeichnet. Bei 66 - 80% der Patienten sind mehrere Richtungsabweichungen aus der Neutralposition festzustellen (Chan et al., 1991; Jankovic et al., 1991; Velickovic et al., 2001). Selbst die Unterscheidung der 6 Grundtypen und deren Mischformen ist eine Vereinfachung. Dies liegt daran, dass im Halsbereich Muskeln angreifen, die ihren Ursprung im thorakalen Bereich haben und an der Halswirbelsäule ansetzen sowie Muskeln, die an der Halswirbelsäule ihren Ursprung haben und am Kopf ansetzen, so dass zahlreiche Interaktionen auftreten. Die Aktivierung der thorakozervikalen Muskeln z.B. führt zu einem „Shift“, einem Verschieben des Kopfes auf dem Rumpf. „Shift“-Bewegungen sind schwer zu therapieren und bleiben in der vorliegenden Arbeit außer Betracht. Die oben erwähnten 6 Grundtypen sind klinisch hoch relevant, und die Erfassung ihres Schweregrades durch Scores hat sich klinisch bewährt.

Viele Patienten mit einer zervikalen Dystonie leiden außerdem an Schmerzen im Schulter- und Nackenbereich (myofazialen Schmerzen) sowie an Kopfschmerzen - am ehesten im Sinne eines Spannungskopfschmerzes (Adler und Kumar, 2000; Camfield et al., 2002; Ben-Shlomo et al., 2002). Bei den zervikalen Dystonien besteht eine Schmerzprävalenz von über 75% mit entsprechend negativer Beeinflussung der Lebensqualität. Dabei sind bevorzugte Schmerzlokalisationen die Nackenregion (100%), gefolgt von ipsilateralen Schmerzen im Bereich des Schultergürtels (74%), der Lendenwirbelsäule und der Brustwirbelsäule (29% bzw. 18%) (Benecke et al., 2003).

Im Folgenden sind 3 Beispiele von zervikalen Dystonien dargestellt, bei denen die tonische Anspannung einiger Muskeln deutlich wird.



Abb.1: Zervikale Dystonie mit Torticollis nach rechts und Retrocollis.

Deutlich ist die Hypertrophie des M. sternocleidomastoideus links zu erkennen (Pfeil).



Abb. 2: Laterocollis links



Abb.3: Rotatorischer Torticollis nach links

(Quelle Abbildungen 1-3 : Internet, Neurologische Universitätsklinik Düsseldorf)

1.3. Therapie der zervikalen Dystonien:

1.3.1. Konventionelle und neurochirurgische Therapien der zervikalen Dystonien:

Idiopathische zervikale Dystonien waren lange Zeit nur unbefriedigend zu therapieren (Poewe und Wissel, 1993). Behandelt wurden die zervikalen Dystonien vor der Einführung der Botulinumtoxin-Injektionstherapie u.a. mittels Krankengymnastik, Antispastika (z.B. Lioresal®), Muskelrelaxantien (z.B. Musaril® etc.), Anticholinergika (z.B. Artane®) oder durch neurochirurgische Intervention (Adler und Kumar, 2000; Kachi, 2001; Velickovic et al., 2001). Die stereotaktische Läsionierung der Basalganglien wurde in den 40er Jahren gerne betrieben, wurde später aber von der Botulinumtoxintherapie weitgehend verdrängt. Sie erlebt aber mit der Möglichkeit, Stimulationselektroden in die Basalganglien zu implantieren, eine Renaissance (Krauss, 2003; Kupsch et al., 2003; Eltahawy et al., 2004; Krauss et al., 2004). Dieser viel versprechende Ansatz muss aber noch durch Studien hinsichtlich seiner Effektivität und Langzeitwirkung kontrolliert werden. Im Augenblick wird diese Therapie nicht angewandt, wenn sich durch die Botulinumtoxintherapie die Symptomatik einigermaßen kontrollieren lässt. Dies gilt auch für das zweite neurochirurgische Verfahren der selektiven Denervierung dystoner Nackenmuskeln, die zunächst eine deutliche Besserung bewirkt. Dabei werden vom Chirurgen kleine intramuskuläre Nervenverzweigungen aufgesucht und durchtrennt. Nur in wenigen Fällen kommt es zu einer anhaltenden Besserung und einem durchgreifenden Behandlungserfolg, weil ein Muskelrest belassen werden muss, der später wieder hypertrophiert und dyston verspannt. Außerdem ist diese Prozedur invasiv und wird von Patienten weniger gut angenommen (Poewe und Wissel, 1993).

Die Einführung von intramuskulären Injektionen von Botulinumtoxin hat die Behandlung von fokalen Dystonien radikal geändert (Adler und Kumar, 2000; Walker, 2003). Vor der ersten Injektion sollte aber ein Therapieversuch mit L-Dopa unternommen werden, besonders bei Patienten, die jünger als 20 sind, da es L-Dopa-sensitive Dystonien gibt, die lebenslang durch minimale

Mengen von L-Dopa fast vollständig normalisiert werden können (Bressmann, 2000; Kachi, 2001). Dopa-sensitive Dystonien manifestieren sich meistens im Kindesalter und besonders an den Extremitäten, so dass reine zervikale Dystonien selten L-Dopa sensitiv sind. Patienten mit zervikalen Dystonien sollten auch auf das Vorliegen einer Kupferstoffwechselstörung (M.Wilson) untersucht werden. Dabei ist Kupfer im Serum, Coeruloplasmin als eines der Kupfertransportproteine und die 24h-Kupferausscheidung im Urin zu bestimmen. Ähnlich wie bei den Dopa-responsiven Dystonien liegt bei Wilson-Patienten nur sehr selten eine rein zervikale Dystonie vor. Da aber Wilson-Patienten mit Kupferchelatabbildnern als kausale Therapie behandelt werden müssen, sollte bei jungen (< = 40 Jahre) de novo Patienten mit einer zervikalen Dystonie immer eine Kupferstoffwechselstörung ausgeschlossen werden.

Eine wirklich dauerhafte Heilung einer zervikalen Dystonie gibt es bis heute noch nicht. Selbst bei den meisten Patienten mit einem M. Wilson, die an einer symptomatischen zervikalen Dystonie leiden, lässt sich durch die kausale Kupfereliminationstherapie die zervikale Dystonie nicht komplett beheben.

1.3.2. Botulinumtoxin A als Therapie der Wahl für Dystonien:

Im Jahre 1979 benutzte der Ophthalmologe Alan Scott erstmals Botulinumtoxin, um die muskuläre Dysbalanz bei Patienten mit Augenfehlstellungen vorübergehend zu kompensieren. Dieser Therapieansatz war so erfolgreich, dass in den darauffolgenden Jahren zahlreiche Krankheitsbilder mit muskulärer Überaktivität mit Botulinumtoxin behandelt wurden (Wohlfarth et al., 1997). Insbesondere wurden Dystonien der Gesichtsmuskulatur (Blepharospasmus), der oromandibulären Muskulatur (Meigesyndrom, OMD = oromandibuläre Dystonie) und auch der Halsmuskulatur (zervikale Dystonien) behandelt. Diese Dystonien sprechen so gut auf die Behandlung mit Botulinumtoxin an, dass Botulinumtoxin A heute als Therapie der Wahl für diese Erkrankungen gilt (Hsiung et al., 2002; Haussermann et al., 2004; Jankovic, 2004). Botulinumtoxin wurde erstmals 1985 in der Behandlung der zervikalen Dystonie verwendet (Bhaumik und Behari, 1999). Brashear et al.

(1998) belegten in Ihrer Studie, dass die Verabreichung von Botulinumtoxin für Patienten mit idiopathischer zervikaler Dystonie und tardiver zervikaler Dystonie gleich gut ist. Der Einsatz von Botulinumtoxin zur Behandlung fokaler Dystonien ist mit der Entdeckung von L-Dopa zur Behandlung Parkinsonscher Symptome vergleichbar (Tsui, 1996). Eine Behandlung der zervikalen Dystonien ohne Botulinumtoxin ist nicht mehr vorstellbar.

1.3.3. Grundlagen der Botulinumtoxintherapie:

Botulinumtoxin ist ein Protein, welches durch die Anaerobier Clostridium botulinum, Clostridium baratii und Clostridium butyricum produziert wird (Moore und Naumann, 2003; Simpson, 2004). Clostridium botulinum ist das häufigste und bekannteste Bakterium. Bezogen auf das Molekulargewicht ist Botulinumtoxin das stärkste bekannte Bakterien-Gift (Wohlfarth et al., 1997; Panicker und Muthane, 2003; Jankovic, 2004 b).

Die Bakterien der Gattung Clostridium botulinum produzieren sieben Serotypen von Toxinen: **A;B;C;D;E;F;G** (Jankovic und Brin, 1991). Eine Intoxikation mit Botulinumtoxinen führt zu einem sehr schweren Krankheitsbild (Botulismus) mit generalisierten schlaffen Lähmungen, insbesondere der Atemmuskulatur, weshalb der Botulismus häufig letal verläuft (Simpson, 2004). Die Letaldosis für den Menschen beträgt etwa 0,1 bis 1 Mikro-Gramm (Breit und Heckmann, 2000; Naumann, 2003, S.16). Vor der Einführung des Antitoxins lag die Letalität des Botulismus bei 90%. Seitdem das Antitoxin zur Verfügung steht, konnte die Letalität auf 10% – 15% gesenkt werden (www.medicine-worldwide.de).

Seit 150 Jahren ist Botulinumtoxin als Verursacher des Botulismus (= systematische Nahrungsmittelvergiftung) bekannt. Erste Beschreibungen der früher meist tödlich verlaufenden Erkrankung finden sich bereits in Schriften aus der Zeit des Römischen Reiches sowie in Aufzeichnungen aus dem Mittelalter. Im Jahre 1793 wütete eine Botulismus-Epidemie in Süddeutschland, bei der mehr als die Hälfte der Erkrankten zu Tode kam. Die Erkrankten verzehrten unzureichend gekochte oder geräucherte Blutwürste. Das endemische Auftreten erregte das besondere Interesse des begabten württembergischen Oberamtsarztes Justinus Kerner aus Weinsberg, der auch als Dichter

spätromantischer Lieder bekannt geworden ist. Er beschrieb in verschiedenen Veröffentlichungen von 1817 bis 1822 sowohl die Symptomatik der Vergiftungen durch Würste als auch Untersuchungen zur Ursache und prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung von Wurstvergiftungen. Ihm verdanken wir die erste detaillierte klinische Beschreibung des Botulismus, der in dieser Zeit nach seinem Beschreiber auch Kerner'sche Erkrankung genannt wurde (Kreyden et al., 2000; Moore und Naumann, 2003). Bereits 150 Jahre vor Einführung von Botulinumtoxin A als Therapeutikum schlug Kerner sogar die Anwendung von Wurstgift zur Therapie von Hyperkinesen (Veiztanz) vor, was aus heutiger Sicht wirklich ein genialer Therapievorschlag war.

Allerdings entdeckte man nicht vor 1897, dass das Krankheitsbild des Botulismus durch einen anaeroben Organismus produziert wird. Die Entdeckung des Erregers „Clostridium botulinum“ gelang dem Mikrobiologen van Emergem aus Belgien 1897 (Jankovic und Brin, 1991; Kreyden et al., 2000). Er wies das Bakterium im Stuhl von Patienten mit Botulismus nach und prägte auch den Namen „Botulismus“ (abgeleitet vom lateinischen Wort „botulus“ für Wurst), da Intoxikationen typischerweise nach Verzehr von Wurstwaren auftraten (Naumann, 2003, S.10).

Der klinische Nutzen von Botulinumtoxin A wird seit 1973 erforscht (Tsui und Calne, 1988). Ende der siebziger Jahre wurde Botulinumtoxin erstmals in der Ophthalmologie zur Behandlung des Strabismus (Schielens) eingesetzt und in die äußeren Augenmuskeln injiziert (Tsui und Calne, 1988; Poewe und Wissel, 1993; Wheeler, 1997). Diese Alternative zur Schieloperation wurde erstmals von dem Ophthalmologen A. Scott aus San Francisco in Zusammenarbeit mit E. Schantz erprobt. Anfang der achtziger Jahre begannen zunehmend auch Neurologen damit, Botulinumtoxin als Therapie einzusetzen. Seit der offiziellen Zulassung von Botulinumtoxin zur Behandlung von Blepharospasmus und zervikalen Dystonien im Jahr 1989 hat die Verwendung von Botulinumtoxin zur Behandlung von neurologischen und nicht neurologischen Krankheiten lawinenartig zugenommen (Brashear, 2001).

Derzeit gibt es mehr als 50 mögliche Indikationen zur Anwendung von Botulinumtoxin (Jost und Kohl, 2001).

Botulinumtoxine werden längst nicht nur in der Neurologie verwendet, sondern sind bereits auch schon in anderen Fachrichtungen (Dermatologie, Ophthalmologie, Orthopädie u.a.) sehr geeignete Therapeutika (Carruthers und Carruthers, 2001; Gupta et al., 2003; Cordivari et al., 2004). Ganz aktuell ist der Einsatz von Botulinumtoxin bei der Therapie von Falten und übermäßiger Schweiß- oder Speichelproduktion sowie ein Einsatz von Botulinumtoxin in der Schmerztherapie. Die Einsatzmöglichkeit wurde weiter auf die Spastizität ausgedehnt. Weitere Indikationen zur Behandlung mit Botulinumtoxin sind autonome Störungen aus dem Bereich der Gastroenterologie, Urologie und Dermatologie (Cordivari et al., 2004).

1.3.4. Die Wirkungsweise der Botulinumtoxine:

Seit 1993 ist der exakte molekulare Wirkmechanismus von Botulinumtoxin A aufgeklärt. Botulinumtoxine sind Proteinkomplexe (Mr 900.000 D), die sich aus dem eigentlichen Neurotoxin (Mr 150.000 D) sowie aus Haemagglutininen und einem nicht toxischen Protein zusammensetzen. Das Neurotoxin wird von den Bakterien primär als einkettiges Protein (inaktive Form) produziert. Dieses einkettige Protein wird durch Proteolyse in seine aktive Form (=zweikettiges Protein) gespalten (Naumann, 2003, S. 11). Die zweikettige aktive Form kann in Nervenendigungen aufgenommen werden. Nach einer Trennung der langen von der leichten Kette im endoplasmatischen Retikulum wandert die leichte Kette zur Basalmembran zurück, wo sie den „snare Komplex“ proteolytisch attackiert, der aus SNAP-25, Syntaxin und V.A.M.P. besteht. Die leichten Ketten der Toxin-Typen A, C und E spalten das Protein SNAP-25 und führen so zu einer Inaktivierung dieses Proteins. SNAP-25 wird bei der Verschmelzung der acetylcholingefüllten Vesikel mit der Plasmamembran benötigt. Durch die Toxine wird also die Ausschüttung von Acetylcholin verhindert (Wohlfarth et al., 1997; Benecke et al., 2003; Naumann, 2003, S.11-12). Dadurch führen Botulinumtoxine letztlich zu einer schlaffen Muskellähmung (Carruthers und Carruthers, 2001; Panicker und Muthane, 2003; Simpson, 2004).

Die biologische Aktivität von Botulinumtoxin wird in Mäuseeinheiten (mouse units, MU) angegeben. Eine MU entspricht der Menge Toxin, bei der nach intraperitonealer Applikation die Hälfte der vergifteten Tiere einer bestimmten Mäusepopulation verstirbt (LD 50; Naumann, 2003, S. 13). Botulinumtoxine wirken aber nicht nur auf die extra-, sondern auch auf die intrafusale Muskulatur. Nach Injektion in einen Muskel nimmt bereits nach 80 Minuten die IA-Spindelaktivität an diesem Muskel deutlich ab (Filippi et al., 1993; Rosales et al., 1996). Wahrscheinlich ist die Wirkung auf diese Rückkopplungs-Signale aus einem Muskel von mindestens ebenso großer Bedeutung für die Wirkung von Botulinumtoxin als die Reduktion der Muskelkraft selbst. Bei Patienten mit zervikaler Dystonie dämpfen oder eliminieren Botulinumtoxine ungewollte Muskelaktivitäten und verbessern die Kontrolle der Nackenbewegung (Comella et al., 2000). Eine Studie zeigte eine Verbesserung von 5,15° - 10,6° der Kopfposition im Vergleich zu mit Placebos behandelten Patienten nach einer einmaligen Gabe von Botulinumtoxin A (Brashear, 2001). In veröffentlichten Berichten hatten 79 % - 93 % der Patienten nach der Behandlung mit Botulinumtoxin weniger Schmerzen (Tarsy und First, 1999; Kelm et al., 2001). Bei 24% der Patienten mit zervikaler Dystonie wurde sogar ein Nachlassen der Schmerzen ohne begleitende Verbesserung der Kopfhaltung erzielt (Tarsy und First, 1999).

1.3.5. Die Anwendungsweise von Botulinumtoxin:

1.3.5.1. Zur Verfügung stehende Medikamente:

Vier Serotypen von Botulinumtoxin (BTX-A, BTX-B, BTX-C und BTX-F) sind bisher in Studien bei Patienten mit zervikaler Dystonie getestet worden. Für die Behandlung der zervikalen Dystonie sind sowohl in den USA als auch in Europa nur die Typen BTX-A und BTX-B zugelassen (Brashear, 2001).

Die Wirkdauer von BTX-F ist sehr kurz. Durch die daraus resultierenden repetitiven Injektionen, die im Grunde Impfungen mit BTX-F waren, kam es erwartungsgemäß sehr schnell zu einer Resistenzbildung bei allen mit BTX-F injizierten Patienten, so dass BTX-F im Allgemeinen als ungeeignet für den klinischen Einsatz gilt.

BTX-C wird von einer italienischen Gruppe weiterentwickelt. Die Wirkdauer soll länger als die von BTX-F sein. Größere Studien liegen bisher zu BTX-C nicht vor. In Düsseldorf gibt es keine Erfahrung mit diesem Toxin.

BTX-B wird unter dem Namen NeuroBloc® angeboten. NeuroBloc® liegt in bereits gebrauchsfertigen Ampullen zu 2500, 5000 und 10.000 MU BTX-B vor. Dabei entsprechen ca. 4 MU Dysport® = ca. 50 MU NeuroBloc® (Naumann, 2003, S. 13). Auch bei BTX-B wird eine schnelle Immunisierung beobachtet, so dass sich BTX-B in der Präparation als NeuroBloc® nicht zur Dystoniebehandlung gegen Botulinumtoxin A hat durchsetzen können.

Die Injektion von Botulinumtoxin A kann in Deutschland mit zwei verschiedenen Medikamenten (Botox® / Allergan und Dysport® / Ipsen-Pharma) erfolgen. Dabei ist darauf zu achten, dass diese beiden Produkte nicht einfach austauschbar oder mischbar sind (Dressler, 2002; Panicker und Muthane, 2003). Die Zusammensetzungen dieser zwei Medikamente sind verschieden. Es erfordert vom Arzt eine gute Kenntnis der Präparate, um für jeden Patienten die der jeweiligen Dystonie-Ausprägung entsprechende Dosierung dieser zwei Medikamente bestimmen zu können. Verwendet man einen Faktor von 1 Botox®-Einheit zu 3 Dysport®-Einheiten, so finden sich vergleichbare Wirksamkeiten bei kaum unterschiedlichen Sicherheitsprofilen für beide Präparate (Odergren et al., 1998) in der Behandlung der zervikalen Dystonie.

Neuere Studien legen nahe, dass der angemessene Umwandlungsfaktor zwischen Botox® und Dysport® kleiner ist als 3 (Ranoux et al., 2002; Wohlfarth et al., 2004). Poewe (2002) meint, dass das Äquivalenzverhältnis von Dysport® zu Botox® auf Grund der meisten klinischen Studien nicht größer als 3 : 1 ist. Die Autoren Wohlfarth et al. (1997) zeigen, dass 1 Unit Botox® gleich 1 Unit Dysport® ist. Dieses letztere, verwirrende Ergebnis lässt sich dann besser verstehen, wenn man bedenkt, dass das Präparat Dysport® weniger Humanalbumin enthält als das Präparat Botox®. Wenn dieselbe Menge Neurotoxin / Einheit Humanalbumin verwandt wird, so ist die Wirkstärke gleich. Dies konnte von den Autoren Wohlfarth et al. (1997) überzeugend gezeigt werden. Die unterschiedliche klinische Wirkung hängt also von der Humanalbuminkonzentration ab. Diese hat je nach injiziertem Muskel eine unterschiedliche Wirkung. Deshalb benötigt ein Behandler viel

Erfahrung, wenn er beide Präparate parallel benutzen will. Historisch bedingt werden in der Botulinumtoxin-Ambulanz Düsseldorf ca. 85% der Patienten mit Dysport® behandelt.

1.3.5.2. Klinischer Einsatz von Botulinumtoxin:

Die Botulinumtoxin (BTX)-Behandlung der zervikalen Dystonien ist eine rein symptomatische Behandlung. Lokale Injektionen mit BTX sind erstaunlich erfolgreich bei der Korrektur von Haltungsabweichungen und der Linderung von Schmerzen (Poewe und Wissel, 1993; Naumann et al., 2002). Klinische Versuche haben die Effizienz und Sicherheit des BTX-A bei Patienten mit zervikaler Dystonie gezeigt (Brashear et al., 2000). Die Wirkung einer Injektion mit Botulinumtoxin setzt nach ca. einer Woche ein und wird im Allgemeinen gut vertragen (Lu et al., 1995; Kessler et al., 1999). BTX-A reduziert die Ausschüttung von Acetylcholin für 3 - 6 Monate (Carruthers und Carruthers, 2001; Jankovic, 2004). Nach kurzer Zeit sind die Toxine inaktiviert, und die Nervenendigungen erlangen allmählich ihre ursprüngliche Funktion wieder. Aus diesem Grund muss die Injektion von Botulinumtoxin alle 3 - 6 Monate wiederholt werden, um einen nachhaltigen Therapieerfolg gewährleisten zu können (Brashear et al., 2000; Giladi et al. 2000). Die Wirksamkeit der Behandlung der zervikalen Dystonie mit Botulinumtoxin ist durch zahlreiche, zum Teil placebokontrollierte Doppelblindstudien belegt und führt in über 90% der Fälle zu einer Besserung des Schiefhalses. Die Therapie gilt als sicher und nebenwirkungsarm. Über 90% der Patienten setzten die Behandlung nach 12 Monaten Nachsorge fort und zeigten deutliche klinische Verbesserungen auf allen Skalen (Brans et al., 1998). Die klinische Wirkdauer einer Injektion mit Botulinumtoxin A liegt bei einem Großteil der Patienten zwischen 10 und 12 Wochen (Lu et al., 1995; Bhaumik und Behari 1999; Kessler et al., 1999; Rollnik et al., 2000). Sie kann im Einzelfall deutlich länger als 3 Monate anhalten. Es empfiehlt sich, Botulinumtoxin in regelmäßigen Abständen zu injizieren. Bei korrekter Injektion und sorgfältiger Einhaltung der Injektionsmengen und der Intervalle können die Nebenwirkungen relativ gering gehalten werden. Keine der Nebenwirkungen muss als schwer betrachtet werden (Gelb et al., 1989; Boghen und Flanders, 1993; Rollnik et al., 2000;

Hsiung et al., 2002; Gupta et al., 2003; Moore und Naumann, 2003). Als Nebenwirkung kommt die Dysphagie mit 8,3 % am häufigsten vor (Gelb et al., 1989; Poewe und Wissel, 1993; Brashear et al., 2000). Die Dysphagie tritt durchschnittlich 9,7 Tage nach der Injektion auf und dauert durchschnittlich 3,5 Wochen an (Kessler et al., 1999). Ob präparatspezifische, unterschiedliche Nebenwirkungsprofile vorliegen, ist bisher nicht getestet.

1.3.5.3. Die verwendeten Dosen:

Die Injektionsmenge wird der Größe der einzelnen Muskeln und der Stärke der Dystonie angepasst. Bis heute werden völlig unterschiedliche Dosierungen in den neurologischen Zentren Europas verwendet. Vor 1995 wurden bei zervikalen Dystonien vereinzelt Dosen bis 3500 MU Dysport® gespritzt. Zusammen mit sehr kurzen Injektions-Intervallen waren diese hohen Dosen für eine große Zahl von Nebenwirkungen verantwortlich. Kurze Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen und hohe Dosen stellen ein Risiko für die Entwicklung einer Immunität und Resistenz gegen Botulinumtoxine dar. In Einzelfällen besteht aber auch bei Verwendung niedriger Dosen und längerer Intervalle zwischen den Injektionen die Gefahr des sekundären Therapieversagens. Während die Gründe für das hoch seltene primäre Therapieversagen noch intensiv diskutiert werden, ist sicher, dass bei Patienten mit einem sekundären Therapieversagen neutralisierende Antikörper gegen Botulinumtoxin im Serum auftreten. Bei einem positiven Nachweis von Antikörpern gegen Botulinumtoxin A besteht seit März 2001 die Möglichkeit, Botulinumtoxin B (NeuroBloc®) einzusetzen (Panicker und Muthane, 2003). Vergleicht man die Effektivität von Dysport® Dosen zwischen 500 und 1000 MU, so zeigt sich, dass das Ausmaß und die Dauer der Verbesserung des Krankheitsbildes nach Injektionen von 1000 Einheiten Dysport® am größten ist. Höhere Dosen führen aber zu bedeutend mehr Nebenwirkungen. Deshalb wird eine niedrigere Startdosis von 500 Einheiten Dysport® bei Patienten mit zervikaler Dystonie mit möglicher Steigerung der Dosis in den Folgeinjektionen empfohlen, falls sich dies als klinisch notwendig erweisen sollte (Poewe et al., 1998; Gupta et al., 2003). Geringe Dosen

Botulinumtoxin zeigen bei der Behandlung der zervikalen Dystonie gute Effekte, wenigstens für einen kurzen Zeitraum (Laubis-Herrmann et al., 2002).

1.3.5.4. Die Injektionstechnik:

Botulinumtoxin A liegt als Trockensubstanz in einer Viole vor, dies gilt sowohl für das Präparat Botox® wie auch für Dysport®. Vor der Injektion wird die Trockensubstanz einer Viole in einer 0,9%igen physiologischen Kochsalzlösung (NaCl) gelöst. Die gewählte Verdünnung hängt von der zu injizierenden Muskelgruppe ab. Kleine Muskeln werden mit einer höheren Konzentration, große Muskeln mit einer höheren Verdünnung injiziert. So lösen wir für die zervikale Dystonien 1 Viole Dysport® auf 1,25 ml NaCl auf. Für die Behandlung von spastischen Bewegungsstörungen wird 1 Viole Dysport® auf 5ml NaCl gelöst. Bei der Injektionsbehandlung möchte man so viele Muskelfasern wie möglich mit einer möglichst geringen Botulinumtoxin A Dosis beeinflussen. Da Botulinumtoxin A wegen seiner Größe nur eine geringe Diffusionsstrecke zurücklegt (man schätzt diese Strecke auf höchstens 1,5 cm), müssen die Muskeln mehrmals an verschiedenen Stellen injiziert werden. Dies führt aber zugleich dazu, dass das Toxin in kleine Arterien und Venen gelangen und dann weiter verschleppt werden kann in Bereiche, die nicht injiziert werden sollen. Einerseits muss also mehrmals injiziert werden, andererseits versucht man die Anzahl der Injektionsstellen zu begrenzen. Es hat sich bewährt, pro Muskel mehrere (meist 2 - 4) Injektionsstellen im Bereich des Muskelbauches zu wählen. Eine korrekte Identifizierung der Muskeln, die für die zu behandelnden abnormen Haltungen und Bewegungen verantwortlich sind, ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche lokale Botulinumtoxin-Injektion bei der zervikalen Dystonie. Die Auswahl der Muskeln für die Injektionen bei zervikaler Dystonie orientiert sich an vier Grundkriterien: (1) an der Analyse der sichtbaren Abweichungen bei der Kopfhaltung; (2) der dystonen Muskelaktivierung, wie sie durch Hypertrophie und / oder Muskelversteifung angezeigt wird; (3) der Lokalisierung der Nackenschmerzen; (4) an EMG polygraphischen Merkmalen (Hallet, 1998; Poewe und Wissel, 1993). Klinisch und palpatorisch gut identifizierbare Muskeln (z.B. M.sternocleidomastoideus, M.splenius capitis)

lassen sich, besonders bei Hypertrophie, meist ohne elektromyographische Kontrolle sicher injizieren. Muskeln, die palpatorisch nur schwer zu identifizieren sind oder von andern Muskeln überlagert werden, sollten unter EMG-Kontrolle injiziert werden (Comella et al., 1992; Brans et al., 1995). Es werden folgende Dosierungsbereiche für verschiedene Hals- und Nackenmuskeln empfohlen, wobei in der konkreten Injektionssituation je nach Bedarf von dieser Empfehlung abgewichen wird (Naumann, 2003, S. 31).

Tabelle 1: Dosierungsbereiche für verschiedene Hals- und Nackenmuskeln bei zervikaler Dystonie:

| Muskel | Anzahl d. Injekt.stellen | Dysport® | Botox® |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|
| M.sternocleidomastoideus | 2 - 3 | 180 - 320 | 30 - 80 |
| M.splenius capitis | 2 - 4 | 160 - 720 | 40 - 120 |
| M.semispinalis capitis | 2 - 3 | 120 - 360 | 40 - 120 |
| M.levator scapulae | 1 - 2 | 120 - 360 | 25 - 50 |
| M.trapezius | 2 - 4 | 120 - 240 | 25 - 100 |
| Mm.scaleni | 1 - 2 | 80 - 160 | 30 - 50 |
| Platysma | nach Befund | 40 - 120 | 15 - 30 |

1.4. Behandlung von zervikalen Dystonien in der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen an der Universitätsklinik Düsseldorf:

An der Universitätsklinik Düsseldorf wird Botulinumtoxin A zur Behandlung von Dystonien bereits seit 1988 erfolgreich eingesetzt. 1988 bestanden direkte Verbindungen nach England und Irland, weshalb zunächst ausschließlich das Medikament der irischen Firma Porton® eingesetzt wurde - (**Dys(tonie) Port(on)**) - und die meisten Patienten bis 1995 längere Zeit ausschließlich mit Dysport® behandelt wurden. Deshalb sollen in der vorliegenden Arbeit nur Patienten untersucht werden, denen das Medikament Dysport® injiziert wurde. Initial wurden recht hohe Dosen verwendet. Die Patienten konnten das zeitliche Intervall selber bestimmen. Wenn sie den Eindruck hatten, dass eine neue Injektion nötig sei, konnten sie in der neurologischen Ambulanz anrufen, um sich einen neuen Injektionstermin geben zu lassen, wodurch eine weitere Verzögerung eintrat. Von 1988 bis 1995 wurden die Patienten in den allermeisten Fällen von demselben Arzt injiziert, was eine große Kontinuität in der Behandlungsweise garantierte. Nachdem dieser Arzt die Neurologische Klinik verließ, wurden die Patienten von unterschiedlichen Ärzten behandelt. Dabei wurden die Injektionsintervalle vom behandelnden Arzt auf 3 Monate festgelegt, und es wurden möglichst niedrige Dosen injiziert. Eine Festlegung des Interinjektionsintervalls auf 3 Monate war deshalb sinnvoll, weil es bekannt war, dass die Wirkungsdauer einer Injektion im Mittel etwas länger als 3 Monate beträgt. Eine konsequente Behandlung alle 3 Monate sollte also zu einem kumulativen Effekt führen. Außerdem ließen sich so die Anzahl der Telefonate und das Management der vielen Patienten optimieren.

Bisher liegen keine Daten zu dem Problem vor, ob regelmäßige Injektionen mit niedrigen Dosen alle 3 Monate zu genauso guten Verbesserungen der Kopfposition führen wie Injektionen mit hohen Dosen mit längerem Intervall. Da Dauer und Ausmaß der Kopfpositionsbesserung bei einer Einmaldosis von der Höhe der Dosis abhängig ist (Poewe et. al, 1998, siehe Abb. S. 22), kann obige Frage nur durch eine Langzeitstudie beantwortet werden, die bisher nicht durchgeführt wurde.

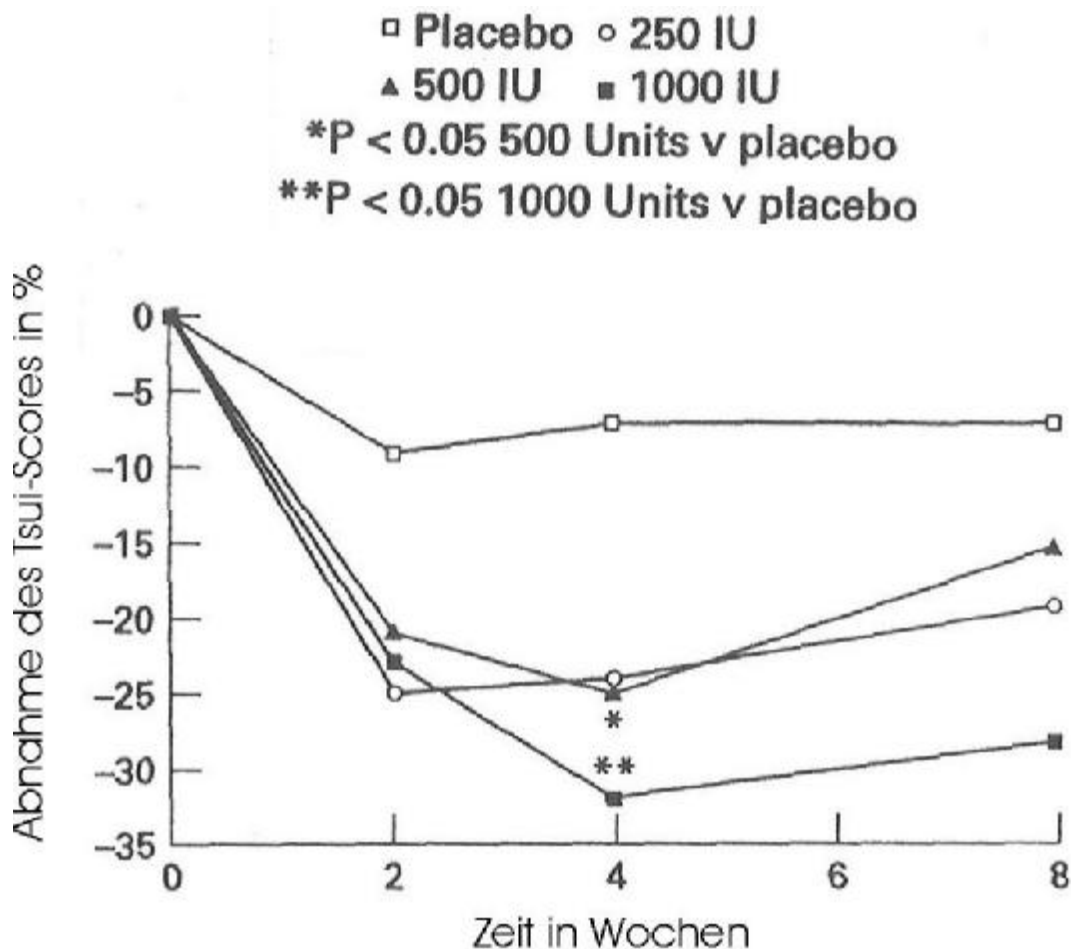


Abb. 4: Der mittlere, modifizierte Tsui-Score der Patienten in den unterschiedlichen Dosisgruppen. Darstellung der Abnahme des Tsui-Scores in % im Verlauf der Behandlungsdauer von Behandlungsbeginn an.

Vgl. Poewe et al., 1998: What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport® German Study-Group. (*Was ist die optimale Botulinumtoxin A-Dosis bei der Behandlung der zervikalen Dystonie? Ergebnisse einer doppelblinden, Placebo kontrollierten Dosisstudie einer deutschen Dysport®-Gruppe*).

In der Düsseldorfer Bewegungsambulanz wurde die Behandlungsstrategie ab 1995 verändert. Über die Ergebnisse der Behandlung der zervikalen Dystonie in der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen an der Universitätsklinik Düsseldorf vor 1995 erschien bereits eine zusammenfassende Arbeit (Kessler et al., 1999). Die vorliegende Arbeit vergleicht die Ergebnisse vor und nach 1995.

1.5. Hypothesenbildung und Hinleitung zum Thema:

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein Vergleich der folgenden beiden Strategien:

Strategie 1:

- initial höhere Dosis (um einen guten Effekt initial zu erreichen)
- Dosisreduktion im weiteren Verlauf
- freies Reinjektionsintervall

Strategie 2:

- initial niedrige Dosis (um die Antikörper-Bildung nicht anzuregen)
- vorsichtige Dosissteigerung, wenn nötig
- konsequente Injektion im 3-Monatsintervall
- Injektion vorwiegend in die hintere Muskelgruppe zur Vermeidung von Schluckstörungen

Die Effektivität der beiden Strategien wird mit Hilfe des Tsui-Scores verglichen (siehe Methoden). Ferner werden die Nebenwirkungsraten verglichen. Getestet werden soll, ob hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsspektrum signifikante Unterschiede zwischen beiden Strategien bestehen.

2. Patienten und Methoden:

2.1. Auswahl der Patienten:

In dieser Arbeit sollten möglichst alle Patienten mit einer zervikalen Dystonie erfasst werden, die in der Bewegungsstörungenambulanz der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt werden. Vor der Erfassung der Patienten mit rein zervikalen Dystonien wurden in einem ersten Arbeitsschritt zuerst alle Akten der in Düsseldorf behandelten Dystonie-Patienten ausgewertet. Insgesamt handelt es sich hierbei um die Daten von 1438 Patienten. Bei dieser Erfassung wurden insgesamt acht verschiedene Dystonieformen unterschieden. Im Folgenden sind die unterschiedlichen Dystonieformen mit der Häufigkeit ihres Vorkommens in der Bewegungsambulanz aufgeführt:

Tabelle 2:

| | |
|--|-----|
| 1) zervikale Dystonie | 49% |
| 2) Spasmus hemifacialis | 18% |
| 3) Blepharospasmus | 10% |
| 4) Meige-Syndrom | 4% |
| 5) Segmentale Dystonie | 3% |
| 6) Generalisierte Dystonie | 1% |
| 7) Rumpfdystonie | 1% |
| 8) Sonstige Dystonieformen, z.B. Schreibkrämpfe | 14% |

Verteilung der Diagnosen

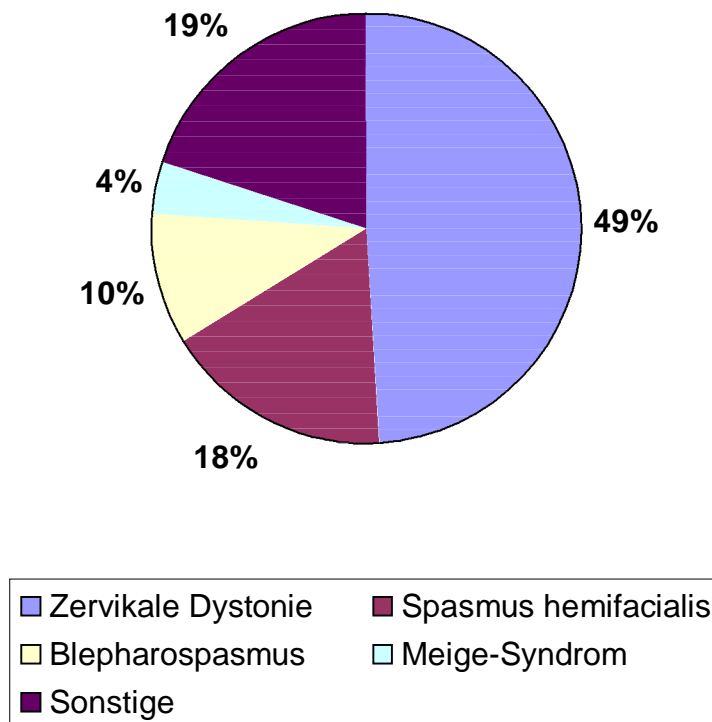


Abb. 5: Die Verteilung der Diagnosen der unterschiedlichen Dystoniefornen

In einem zweiten Arbeitsschritt wurden alle Patienten mit einer rein zervikalen Dystonie erfasst. Die zervikalen Dystonien bilden mit 49% den Hauptanteil der Düsseldorf Botulinumtoxin-Ambulanz und bieten somit ein großes Kollektiv für eine Langzeitstudie. Insgesamt wurden für die vorliegende Arbeit 704 Patienten mit zervikaler Dystonie erfasst und ausgewertet.

Die vorliegende Arbeit ist somit nach dem Vergleich mit der Literatur und anderen Studien die größte Langzeitstudie zu dieser Thematik weltweit.

2.2. Beschreibung der Datenerfassung:

2.2.1. Stammdaten und Daten der einzelnen Injektionen:

Bei 704 Patienten wurden die im Folgenden zu spezifizierenden Parameter retrospektiv erfasst. Der Gesamtzeitraum beträgt 13 Jahre (1988-2001). Bei jeder Injektion wird ein eigener Erfassungsbogen (s.u.) ausgefüllt, auf dem neben den persönlichen Patientendaten die Erstinjektion sowie die genaue Diagnose und der zugehörige Scorewert erfasst werden. Weiterhin erfasst werden die Gesamtinjektionsmenge in MU (Mouse Units) zu diesem Injektionszeitpunkt, sowie das jeweilige Medikament (Dysport®, Botox®). Darüber hinaus wird erfasst, welche Muskeln mit welcher Dosis injiziert worden sind (s.u.). Wirkung und Nebenwirkung werden auf dem unteren Teil des Injektionserfassungsbogens der Injektion notiert.

Konkret ergibt sich folgender Ablauf: Zunächst wird der Patient über die Wirkung und Nebenwirkung der letzten Injektion befragt und der untere Teil des Erfassungsbogens der letzten Injektion wird ausgefüllt. Dann wird ein neuer Bogen angelegt, auf dem der aktuelle Score und die aktuellen Injektionsdaten notiert werden. Dieser Bogen wird dann beim nächsten Patientenbesuch durch die Angaben von Wirkung und Nebenwirkung vervollständigt.

Somit werden auf einem Erfassungsbogen die Daten jeder einzelnen Injektion mit den dazugehörigen Wirkungen und Nebenwirkungen zusammengeführt.

Die subjektive Wirkung wird nach einer Scala von 0 - 4 vermerkt:

- 0 = keine Wirkung
- 1 = schlechte Wirkung
- 2 = mäßige Wirkung
- 3 = gute Wirkung
- 4 = sehr gute Wirkung.

Vermerkt werden auch der Eintritt (in Tagen) und das Nachlassen der Wirkung (in Wochen). Auch das aktuelle Körpergewicht und die Intensität von Muskelschmerzen, sofern vorhanden, werden notiert. Der Injektionsbogen erfasst weiter die genauen Injektionslokalisationen (Muskeln). Je nach Krankheitsbild (Torticollis rechts, links, Laterocollis, Retrocollis, Anterocollis) werden ganz bestimmte Muskeln injiziert.

Bei einem **Torticollis nach rechts** sind besonders der M.sternocleidomastoideus links (SCM li), sowie der M.splenius capitis rechts (SPL re) aktiv und drehen somit den Kopf nach rechts. Beim **Torticollis nach links** sind entsprechend der rechte M. sternocleidomastoideus (SCM re) sowie der linke M.splenius capitis (SPL li) betroffen (Zug des Kopfes nach links). Bei einem **Laterocollis nach rechts** sind der rechte M.sternocleidomastoideus (SCM re), der rechte M.levator scapulae (LSC re) und der rechte M.splenius capitis (SPL re) betroffen, beim **Laterocollis nach links** sind der linke M.sternocleidomastoideus (SCM li), der linke M.levator scapulae (LSC li) und der linke M.splenius capitis (SPL li) betroffen. Beim Laterocollis wird der Kopf entsprechend der Hauptzugrichtung des Muskels seitlich in Richtung Schulter gekippt. Beim **Anterocollis** sind beide SCM´s betroffen, wobei der Kopf durch die Muskelkontraktion nach vorne gezogen wird. Beim **Retrocollis** sind beide SPL´s betroffen, wodurch der Kopf nach hinten gezogen wird.

Die Muskeln, die also hauptsächlich injiziert werden, sind beim Torticollis nach links der rechte Musculus sternocleidomastoideus (SCM) sowie der linke Musculus splenius capitis (SPL); beim Laterocollis nach links der linke Musculus sternocleidomastoideus (SCM) sowie der linke Musculus splenius capitis (SPL) und der linke Musculus levator scapulae (LSC); beim Anterocollis der rechte und linke Musculus sternocleidomastoideus (SCM) und beim Retrocollis der rechte und linke Musculus splenius capitis (SPL). In besonderen Fällen können auch noch zusätzliche Muskeln gespritzt werden.

Wird eine Nebenwirkung angegeben, werden auch die Art der Nebenwirkung und der Schweregrad (1-3) erfasst sowie die Latenzzeit in Tagen nach der Injektionsbehandlung und die Dauer der Nebenwirkungen in Wochen vermerkt.

Abb. 6 zeigt die verschiedenen Ausprägungsarten der zervikalen Dystonie.
Auf Seite 6 (Tab. 3) ist der Erfassungsbogen für eine Injektion komplett
abgedruckt.

Bildliche Darstellung der verschiedenen Arten der zervikalen Dystonie:

Torticollis nach links

(Torticollis nach rechts nicht dargestellt)

Retrocollis



Laterocollis nach rechts

(Laterocollis nach links nicht dargestellt)

Anterocollis

Abb. 6: Bildliche Darstellung der klinischen Ausprägungsmöglichkeiten der
zervikalen Dystonie (Aus dem Internet: www.torticollis.org/understanding)

Botulinumtoxin-Injektionserfassungsbogen

Injektionsnummer:

Datum:

Gesamtscorewert nach Tsui:

Körpergewicht:

TWSTRS:

Gesamtinjektionsmenge in Mouse Units (MU):

Präparat: Botox Dysport NeuroBloc

| Injektionslokalisation | Rechts | Links |
|---------------------------------|--------|-------|
| M. sternocleidomastoideus (SCM) | | |
| M. splenius capitis (SPL) | | |
| M. semispinalis capitis (SEM) | | |
| M. levator scapulae (LSC) | | |
| M. trapezius (TRA) | | |
| M. scalenus medius (SCA) | | |
| Andere: | | |

Wirkung (subjektiv)/0=keine/ 1=schlecht/ 2=mäßig/ 3=gut /4=sehr gut

Wirkeintritt nach ... Tagen, Nachlassen der Wirkung nach Wochen bemerkt

Schmerzverhalten:

Nebenwirkungen:

Ja

Nein

| Art der Nebenwirkung | Schweregrad (1-3) | Latenz (d) | Dauer (Wochen) |
|---|-------------------|------------|----------------|
| Mundtrockenheit | | | |
| Dysphagie | | | |
| Heiserkeit /Stimmveränderung | | | |
| Allg. Muskelschwäche | | | |
| Kopfhaltenschwäche | | | |
| Kopftremor | | | |
| Schwindel | | | |
| Verschlimmerung der Dystonie | | | |
| Kopf/Nackenschmerzen | | | |
| Schmerz/Schwellung der Injektionsstelle | | | |
| Grippe/Schwächegefühl | | | |
| andere | | | |

Abbruch der Therapie (Grund/Datum):

Behandelnder Arzt:

Tabelle. 3: Der verwendete Botulinumtoxin-Injektionserfassungsbogen der Bewegungsstörungenambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf

2.3. Verwendete neurologische Scores:

Es gibt im Prinzip zwei Standard-Scores (Tsui und TWSTR) für die Erfassung des Schweregrades einer zervikalen Dystonie. Der TWSTR-Score erfasst etwas andere Aspekte als der Tsui-Score. So erfasst der TWSTR-Score eine Verschiebung des Kopfes („Shift“) und bewertet auftretende Schmerzen. Der Tsui-Score enthält nur Items, die auf der Beobachtung des Patienten beruhen, und vermischt nicht patientenabhängige Daten mit vom Behandler erhobenen Daten. In der vorliegenden Arbeit wurde nur der Tsui-Score verwandt. Der Tsui-Score (Tabelle 4) quantifiziert also das Ausmaß der beobachteten Kopffehlhaltung, wobei der Patient in aufrechter Position vor dem Untersucher sitzt, ohne Schulter oder Kopf anzulehnen. Mitunter nimmt die zervikale Dystonie im Gehen ab oder zu. Dies wird hier nicht berücksichtigt. Ein hoher Scorewert bedeutet eine starke Kopffehlhaltung. Bei Abnahme des Score-Wertes hat sich die Kopffehlhaltung gebessert.

Die Skala nach Tsui berücksichtigt:

- A) Rotation des Kopfes (0-3 Punkte)
- A) Kippung (0-3 Punkte)
- A) Ante-Retro-Komponente (0-3 Punkte)
- B) Dauer der Bewegung (1-2 Punkte)
- C) Schulterelevation (0-3 Punkte)
- D) Tremor (0,2 und 4 Punkte)

Rating Scale nach Tsui

| A Amplitude (=kombinierter Score A) | |
|--|----------|
| Rotation (Torticollis) | |
| 0 | kein |
| 1 | <15° |
| 2 | 15 – 30° |
| 3 | >30° |
| Kippung (Laterocollis) | |
| 0 | kein |
| 1 | <15° |
| 2 | 15 – 30° |
| 3 | >30° |
| Ante-/Retrocollis | |
| 0 | kein |
| 1 | gering |
| 2 | mäßig |
| 3 | schwer |

| B Auftreten, Dauer der Bewegung (= Score B) | |
|--|-----------------|
| 1 | intermittierend |
| 2 | dauernd |

| C Schulterhochstand (= Score C) | |
|--|---|
| 0 | kein |
| 1 | leicht und intermittierend |
| 2 | leicht und konstant oder schwer und intermittierend |
| 3 | schwer und konstant |

| D Tremor | |
|-----------------|-----------------|
| 0 | Schweregrad |
| 1 | leicht |
| 2 | schwer |
| Auftreten | |
| 1 | intermittierend |
| 2 | dauernd |

| |
|---|
| Schweregrad x Auftreten = Score D |
| Gesamtscore = (A x B) + C + D =(maximal 25 Punkte) |

Tabelle 4: Rating Scale nach Tsui

2.4. Beschreibung des Patientenkollektivs:

Insgesamt wurden für die vorliegende Arbeit 704 Patienten erfasst. In einem ersten Durchlauf wurden 17 Patienten aus dem Kollektiv herausgenommen, bei denen für die Auswertung wesentliche Informationen fehlten. Von diesen 687 eingelesebenen Patientendaten wurden in einem zweiten Schritt 17 Patienten eliminiert, die intermittierend mit dem Medikament Botox® behandelt worden waren. Es wurden weitere zehn Studienpatienten von der Auswertung ausgeschlossen, die mit dem Studienmedikament NT201 behandelt wurden. Somit konnten in dieser Arbeit insgesamt 660 Patientendatensätze (Patienten, die allein mit dem Medikament Dysport® behandelt wurden) für die Statistik verwendet und ausgewertet werden. In einem dritten Schritt wurden 92 Patienten herausgenommen, die weniger als 4 Injektionen erhalten hatten. Die beigefügte Tabelle 5 gibt einen Überblick über die oben genannte Eliminierung.

Tabelle 5:

| Anzahl der Patienten | Charakterisierung |
|-----------------------------|--|
| 704 | gescreened |
| 17 | missing data |
| 17 | Behandlung mit Botox |
| 10 | Behandlung mit NT 201 |
| 92 | weniger als 4 Injektionen |
| 568 | mehr als 3 Injektionen = Behandlung über mind. 1 Jahr |

Die 568 Patienten wurden in 3 Patientengruppen eingeteilt: Gruppe 1 (n=174) umfasst die Patienten, die nur mit Strategie 1 behandelt wurden;

Gruppe 2 (n= 87) umfasst die Patienten, die ausschließlich mit Strategie 2 behandelt wurden. Die Patientengruppe der Gruppe 3 (n=307) wurden mit beiden Strategien behandelt. (Sie wurden vor 1995 mit Strategie 1 und nach 1995 mit Strategie 2 injiziert).

Von den 660 insgesamt erfassten Patienten waren 286 Patienten (43,33 %) männlich und 374 Patienten (56,63 %) weiblichen Geschlechts ($p < 0,0006$).

| Geschlecht | | | | |
|------------|-----------------|---------|--------------------------|-----------------------|
| Sex | Häufigkeit N | Prozent | Kumulative Häufigkeit | Kumulative Prozent |
| m | 286 | 43.33 | 286 | 43.33 |
| w | 374 | 56.67 | 660 | 100.00 |

Tabelle 6: Überblick über die Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug bei Erstinjektion 47,901 Jahre, das der weiblichen Patienten 50,454 Jahre ($p < 0,0077$).

| | Alter bei Erstdiagnose | | | | |
|------------|------------------------|--------|--------|-----|-----|
| | N | Mittel | StdAbw | Min | Max |
| Sex | | | | | |
| m | 286 | 47.901 | 12.565 | 21 | 82 |
| w | 374 | 50.454 | 12.554 | 15 | 79 |

Tabelle 7: Überblick über das Alter bei Erstinjektion

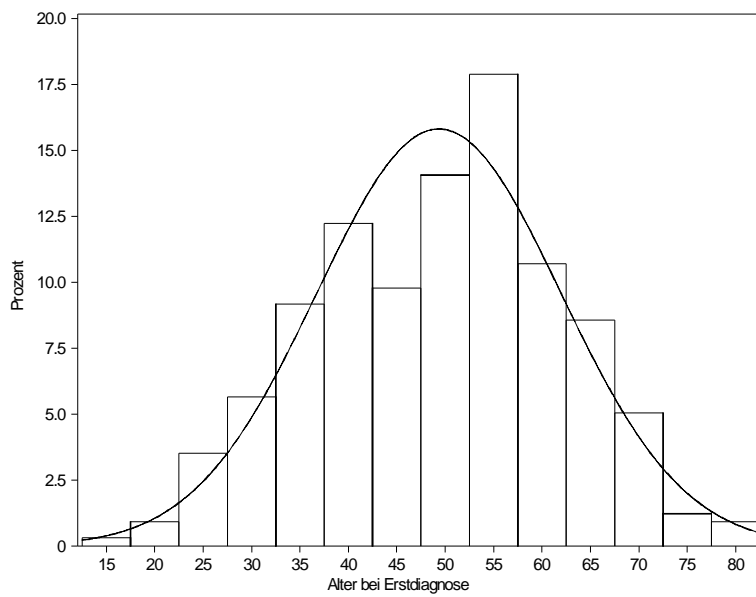


Abb. 7: Graphische Darstellung der Altersverteilung bei Erstinjektion

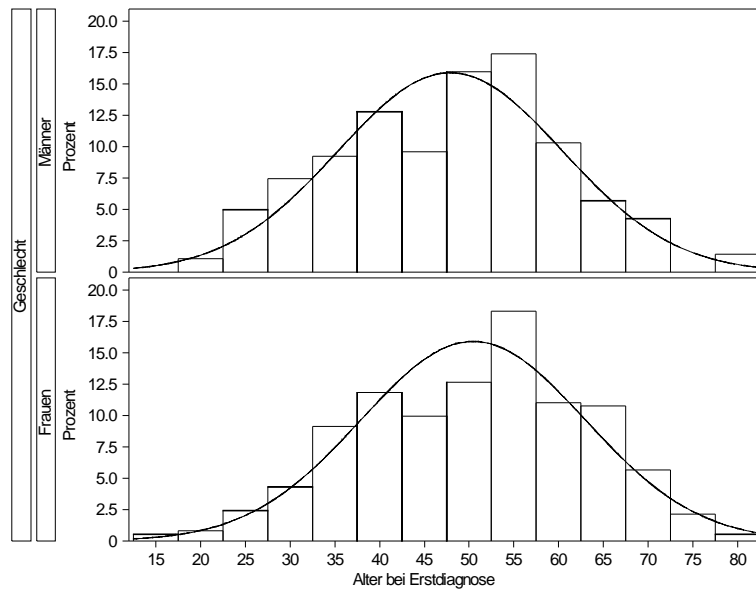


Abb. 8: Graphische Darstellung der Altersverteilung bei Erstinjektion nach Geschlecht

Wie bereits oben bemerkt, unterscheiden wir sechs Grundtypen der zervikalen Dystonie. Die folgende Tabelle und das Diagnosen-Diagramm geben über die Häufigkeit dieser sechs Grundtypen in der Düsseldorfer Bewegungsstörungen-Ambulanz einen Überblick.

| Diagnose | | | | |
|---------------------|------------|---------|-----------------------|--------------------|
| Diagnose | Häufigkeit | Prozent | Kumulative Häufigkeit | Kumulative Prozent |
| Torticollis rechts | 216 | 32.73 | 216 | 32.73 |
| Torticollis links | 265 | 40.15 | 481 | 72.88 |
| Laterocollis rechts | 65 | 9.85 | 546 | 82.73 |
| Laterocollis links | 65 | 9.85 | 611 | 92.58 |
| Anterocollis | 7 | 1.06 | 618 | 93.64 |
| Retrocollis | 42 | 6.36 | 660 | 100.00 |

Tabelle 8: Verteilung der 6 Grundtypen der zervikalen Dystonie

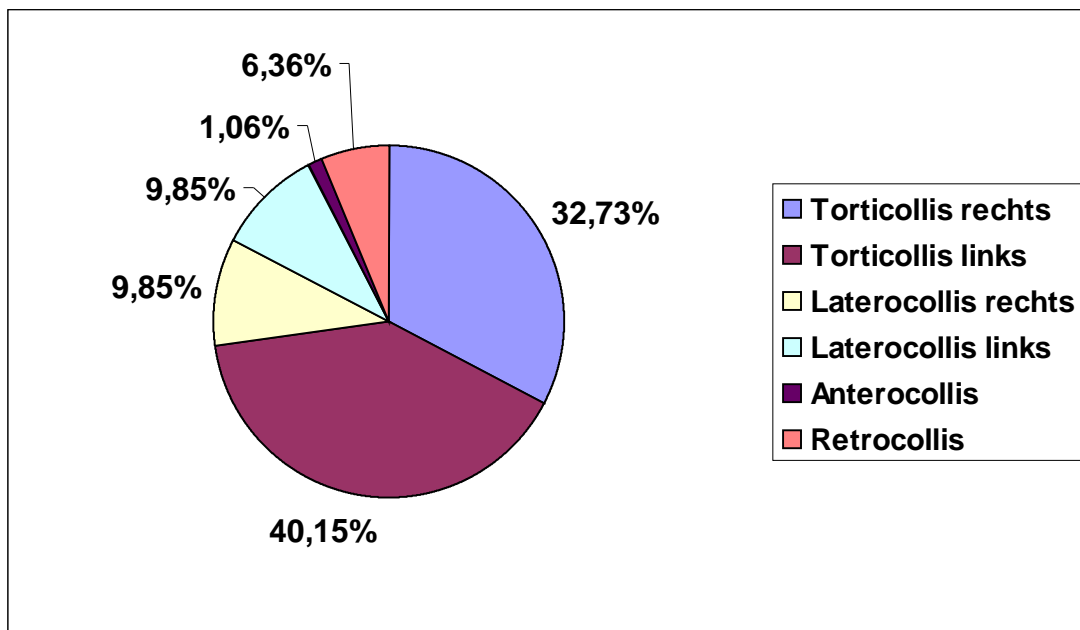


Abb. 9: Verteilung der 6 Grundtypen der zervikalen Dystonie

Es soll noch einmal betont werden, dass diese Häufigkeiten nicht Prävalenzen widerspiegeln, sondern im Wesentlichen die Güte der Behandelbarkeit. In der Tat sind Patienten mit Retro- und Anterocollis selten ohne wesentliche Nebenwirkungen zu behandeln. Mit einer Häufigkeit von 6,36% (Retrocollis) und mit 1,06% (Anterocollis) stellen sich diese Dystonieformen daher selten in der Bewegungsambulanz vor.

2.5. Schwerpunkte der Datenerhebung:

Zum Vergleich der beiden Injektionsstrategien vor und nach dem 30.6.1995 (Strategiewechsel) werden folgende Punkte besonders untersucht:

- 1.) Entwicklung von Injektionsintervallen im Vergleich
- 2.) Verwendete Dosen in Mouse Units (MU)
- 3.) Veränderung der Score-Werte
- 4.) Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die in dem Behandlungsintervall der zervikalen Dystonie von 1988 – 2001 auftraten, sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Dabei wurden alle Nebenwirkungen entsprechend der Lokalisation in die Nebenwirkungsklassen A - F eingeteilt. Eine Auswertung der häufigsten Nebenwirkungen mit einer entsprechenden Analyse findet sich in den Ergebnissen.

| Nebenwirkung | | | | |
|---------------------|-------------------|----------------|------------------------------|---------------------------|
| NW | Häufigkeit | Prozent | Kumulative Häufigkeit | Kumulative Prozent |
| A | 1283 | 59.70 | 1283 | 59.70 |
| B | 689 | 32.16 | 1972 | 91.85 |
| C | 55 | 2.57 | 2027 | 94.43 |
| D | 27 | 1.24 | 2054 | 95.66 |
| E | 75 | 3.43 | 2129 | 99.09 |
| F | 20 | 0.91 | 2149 | 100.00 |

Tabelle 9: Häufigkeit der Nebenwirkungen gruppiert nach Nebenwirkungsklassen

Die Tabelle zeigt die prozentuale Verteilung aller von Patienten erwähnten Nebenwirkungen nach Nebenwirkungsklassen unterteilt. Die Dysphagie ist die häufigste Nebenwirkung (siehe Nebenwirkungsklasse A).

Die Kopfhalteschwäche ist die zweithäufigste Nebenwirkung (siehe Nebenwirkungsklasse B).

Tabelle 9A: Nebenwirkungsklasse - A

| | NW | Anzahl | Prozent |
|----------|------------------------|---------------|----------------|
| 1 | Dysphagie | 1140 | 53.0 |
| 2 | Mundtrockenheit | 107 | 5.0 |
| 3 | Schwäche d. Kaumuskeln | 18 | 0.8 |
| 4 | Dyspnoe | 11 | 0.5 |
| 5 | Vomitus | 4 | 0.2 |
| 6 | Pelzige Zunge | 2 | 0.1 |
| 7 | Gewichtsabnahme | 1 | 0.0 |
| | | 1283 | 59.7 |
| N = 7 | | | |

Tabelle 9B: Nebenwirkungsklasse - B

| | NW | Anzahl | Prozent |
|-----------|--|---------------|----------------|
| 8 | Kopfhalteschwäche | 498 | 23.2 |
| 9 | Schmerz/Schwellung d. Injektionsstelle | 112 | 5.2 |
| 10 | Nackenschmerz | 19 | 0.9 |
| 11 | Nackensteifigkeit | 18 | 0.8 |
| 12 | Kopfschmerz | 12 | 0.6 |
| 13 | HWS-Syndrom/-Blockaden | 13 | 0.6 |
| 14 | Rückenschmerzen. | 5 | 0.2 |
| 15 | Ohrenschmerzen | 3 | 0.1 |
| 16 | Kopfschwere | 2 | 0.1 |
| 17 | Schmerzen entlang der WS | 2 | 0.1 |
| 18 | Parese des M. splenius | 2 | 0.1 |
| 19 | Schmerzen i. d. Schultern | 1 | 0.0 |
| 20 | Schwäche des Oberkörpers | 1 | 0.0 |
| | | 688 | 32.1 |
| N = 13 | | | |

Tabelle 9C: Nebenwirkungsklasse - C

| | NW | Anzahl | Prozent |
|-----------|-----------------------------|---------------|----------------|
| 21 | Heiserkeit/Stimmveränderung | 31 | 1.4 |
| 22 | Dysphonie | 24 | 1.1 |
| | | 55 | 2.6 |
| N = 2 | | | |

Tabelle 9D: Nebenwirkungsklasse - D

| | NW | Anzahl | Prozent |
|-----------|--------------|-----------|------------|
| 23 | Sehstörungen | 25 | 1.2 |
| 24 | Ptosis | 2 | 0.1 |
| | | 27 | 1.3 |
| N = 2 | | | |

Tabelle 9E: Nebenwirkungsklasse - E

| | NW | Anzahl | Prozent |
|-----------|-------------------------|-----------|------------|
| 25 | Müdigkeit | 21 | 1.0 |
| 26 | Tremor allg. | 18 | 0.8 |
| 27 | Schwindel/Drehschwindel | 14 | 0.7 |
| 28 | Allg. Muskelschwäche | 16 | 0.7 |
| 29 | Schwächegefühl | 3 | 0.1 |
| 30 | Kopftremor | 2 | 0.1 |
| 31 | Konzentrationsstörung | 1 | 0.0 |
| | | 75 | 3.5 |
| N = 7 | | | |

Tabelle 9F: Nebenwirkungsklasse - F

| | NW | Anzahl | Prozent |
|-----------|----------------------------------|---------------|----------------|
| 32 | Erstickungsanfall | 10 | 0.5 |
| 33 | "Einschlafen" v. Extremitäten | 4 | 0.2 |
| 34 | Grippegefühl | 5 | 0.2 |
| 35 | Kreislaufprobleme | 1 | 0.0 |
| | | 20 | 0.9 |
| | | 2149 | 100.0 |
| N = 4 | | | |

Tabellen 9A - 9F: Darstellung aller Nebenwirkungen nach Nebenwirkungs-
klassen

2.6. Hard- und Softwareunterstützung / Angaben zur Statistik:

Die Daten wurden in einer Excel 2000® -Tabelle dokumentiert. Die statistische Aufarbeitung der 1,64 MB großen Datenbank erfolgte u.a. mit Hilfe der Statistikprogramme Excel®, SAS® und SPSS®. Der größte Teil der Daten wurde mit SAS® 8.2 ausgewertet.

Mit den folgenden statistischen Tests wurde die Auswertung durchgeführt:

- 1) Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben. Wird der Kruskal-Wallis Test auf 2 Stichproben angewendet, so reduziert er sich zum Wilcoxon-Rangsummentest. Beim Testen ist der verbundene von dem unverbundenen Fall streng zu unterscheiden.

Zu den spezielleren Tests gehören:

- 2) Wilcoxon Rang-Summen Test für unabhängige Stichproben (z.B. Heterozygote) und unverbundene Stichproben.
- 3) Wilcoxon Vorzeichen-Rang Test für abhängige Stichproben (z.B. Homozygote) und für verbundene Stichproben.
- 4) Chi-Quadrat um Anteile zwischen mehreren Populationen zu vergleichen.

Diese statistische Testung wurde in Kooperation mit Dr. Reinhard Willers (Rechenzentrum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) durchgeführt.

3. Ergebnisse:

3.0. Übersicht / Festgelegte Definitionen:

Zur Veranschaulichung der verschiedenen Injektionsstrategien wird die zeitliche Entwicklung der Intervalle zwischen den Injektionen (3.1.) und der Dosis (3.2.) sowie der Verlauf des Tsui-Scores (3.3.) und Aspekte der Nebenwirkungen (3.4.) graphisch dargestellt. Dabei werden die Verläufe beider Strategietypen separat gezeigt.

Für die Analyse der Daten wurden folgende Kriterien festgelegt: Ein Patient mit zervikaler Dystonie wurde nur dann für die weitere Analyse ausgewählt, wenn er vier aufeinander folgende Injektionen erhalten hatte. Bei 92 der 660 Patienten wurden höchstens drei Injektionen und bei 568 Patienten mehr als drei Injektionen durchgeführt. Da im Schnitt alle drei Monate eine Injektion durchgeführt wurde, wurden also nur Patienten mit einer Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr eingeschlossen, wenn man die drei Monate nach der 4. Injektion mit zur Behandlung rechnet.

Wir wiederholen noch einmal die Kriterien der zu vergleichenden Strategien:

Strategie 1:

Die Patienten bestimmen ihr Injektionsintervall weitgehend selbst. Wenn sie eine Reinjektion für nötig halten, bemühen sie sich um einen erneuten Injektionstermin. Die Dosis wird initial höher angesetzt; mit Besserung der Symptomatik wird die Dosis reduziert.

Strategie 1 wurde zwischen 1988 und dem 30.6.1995 angewandt. In den folgenden Graphiken wird Strategie 1 mit offenen Quadraten dargestellt.

Strategie 2:

Der behandelnde Arzt legt den Reinjektionstermin fest. Injiziert wird alle drei Monate. Die Dosis wird initial niedrig gewählt und nur wenn unbedingt nötig leicht erhöht. Die Nackenareale werden bevorzugt injiziert. Strategie 2 umfasst den Zeitraum ab dem 30.6.1995 bis zum Jahr 2001. In den folgenden Graphiken wird die Strategie 2 mit geschlossenen Kreisen dargestellt.

Die Patientengruppe 1 umfasst die Patienten, die mit Strategie 1 behandelt wurden. Die Patientengruppe 1 hat eine Größe von 174 Patienten. **Patientengruppe 2** enthält die Patienten, die nur mit Strategie 2 behandelt wurden. Patientengruppe 2 umfasst 87 Patienten. Bei 307 Patienten (**Patientengruppe 3**) lag der Behandlungsbeginn vor dem 30.6.1995. Sie wurden also zunächst mit Strategie 1 behandelt. Ab dem 30.6.1995 wurden sie mit Strategie 2 behandelt. Somit bilden diese Patienten eine dritte Gruppe, da sie mit beiden Strategien behandelt wurden.

3.1. Entwicklung der Dauer der Reinjektionsintervalle:

Zur Verdeutlichung, wie sich die unterschiedlichen Strategien auswirken, ist die Entwicklung der Dauer des Intervalls zwischen aufeinanderfolgenden Injektionen dargestellt. Auf der x-Achse ist die kumulative Zeit in Tagen aufgetragen. Die Zeit wird in 60 Tage gequantelt. Von allen Patienten, deren Daten in den Zeitraum der Tage 0 – 59, 60 – 119, 120 – 179 etc. fallen, wird jeweils der Mittelwert und der entsprechende Standarderror berechnet. Auf der y-Achse ist die mittlere Dauer der Reinjektionsintervalle in Tagen aufgetragen. Abb. 10 zeigt den Verlauf der Intervalle getrennt nach Strategien, also für die Patientengruppe 1 und 2. Abb. 11 zeigt die Intervallentwicklung gegen die kumulative Zeit in Tagen für alle Intervalle. In dieser Abbildung werden auch die Strategiewechsler aus Gruppe 3 erfasst. Abb. 12 zeigt die Verläufe für Gruppe 3. Strategie 1 ist mit offenen Quadraten und Strategie 2 ist mit geschlossenen Quadraten dargestellt. Die Intervalle unter Strategie 1 (vor dem 30.6.1995) sind signifikant länger als unter Strategie 2 (nach dem 30.6.1995). Abbildung 13 zeigt Boxplots der Intervalle für die Patientengruppe 1 und 2 und teilt die Intervalle von Gruppe 3 (=beide Strategien) auf.

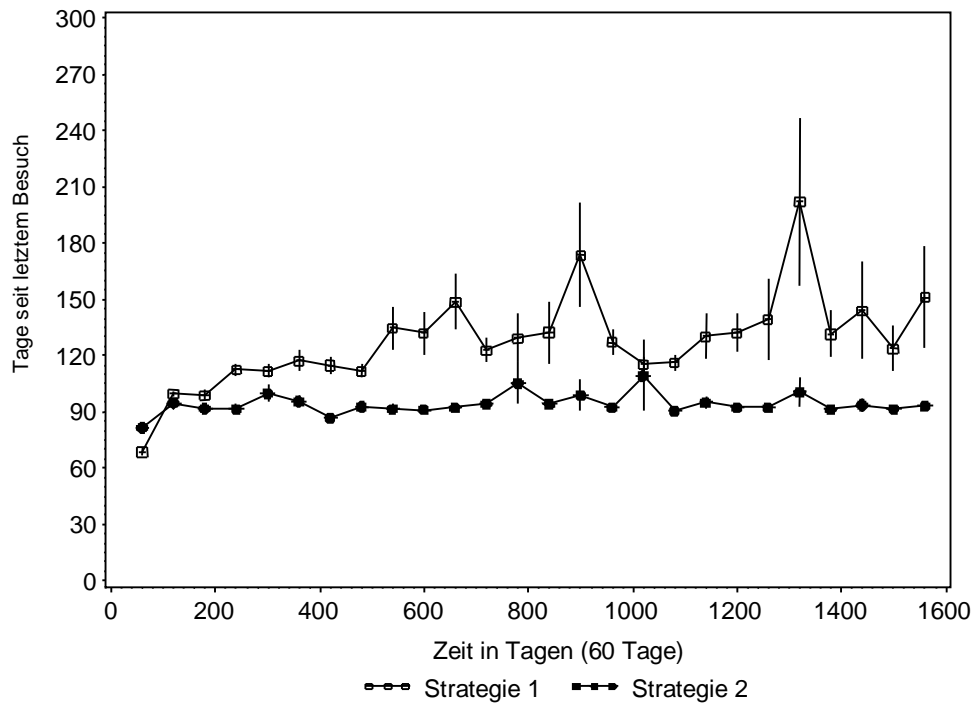


Abb. 10: Intervall - Verlauf getrennt für Gruppe 1 und 2

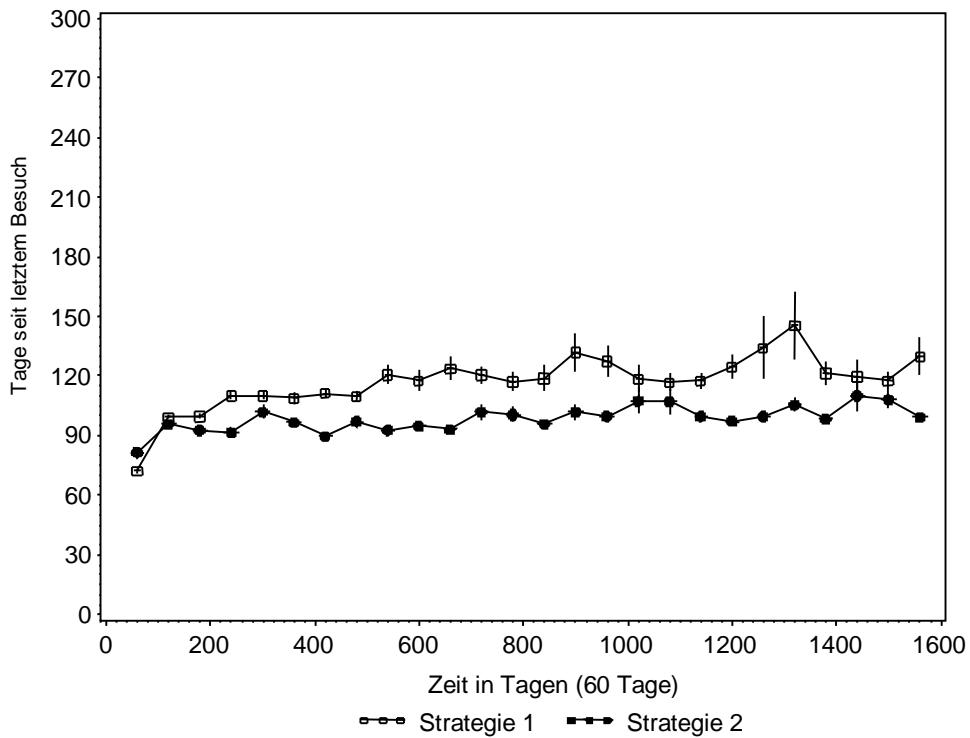


Abb. 11: Intervall - Vergleich unter Berücksichtigung aller Injektionen

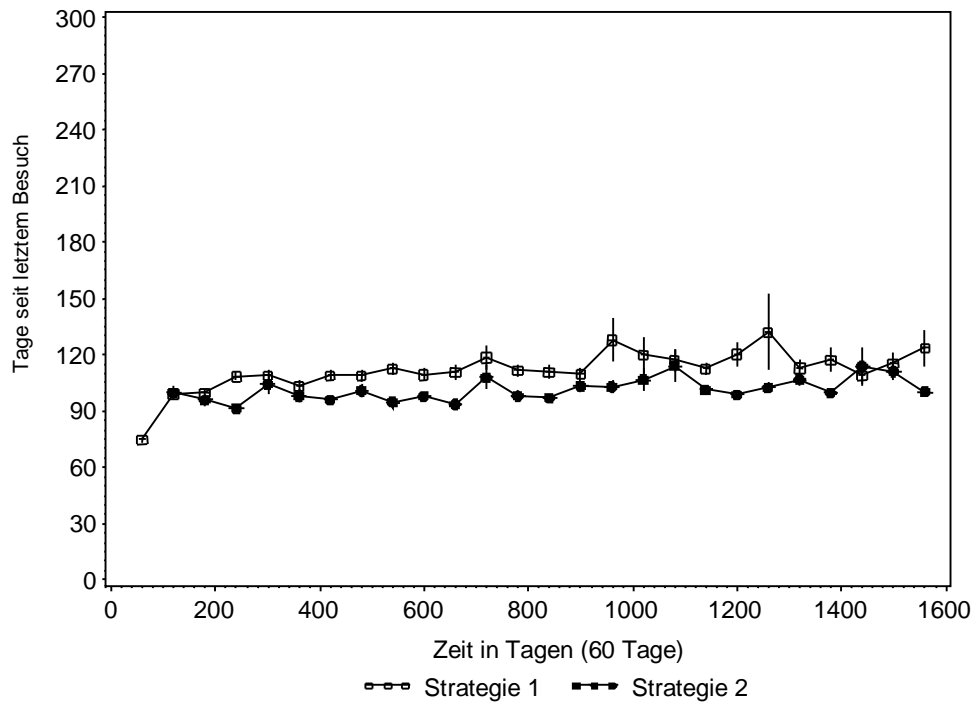


Abb. 12: Intervall - Vergleich für beide Strategien (= Gruppe 3)

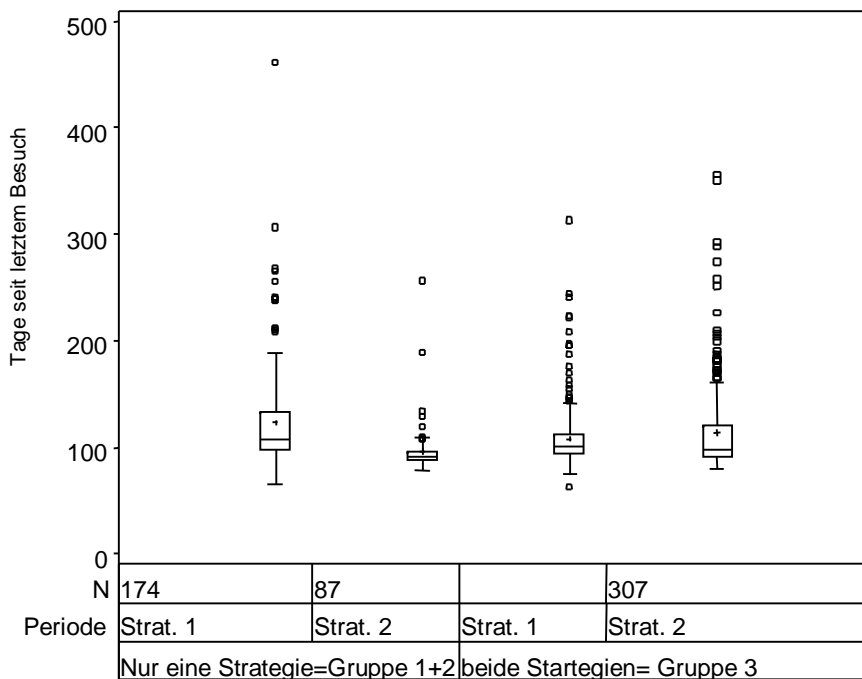


Abb. 13: Intervallverteilung bei Gruppe 1 und 2 links und bei Gruppe 3 rechts, wobei Intervalle vor dem 30.6.95 und nach dem 30.6.95 unterschieden werden

Die Abb. 10 zeigt, dass bei Strategie 2 (wie zu erwarten) die Intervalle dicht bei 90 Tagen liegen, kaum variieren und signifikant kürzer sind ($p < 0,00001$, Kruskal-Wallis) als bei Anwendung von Strategie 1. Die Intervalle sind ab 120 Tagen signifikant kürzer.

Dies ist selbstverständlich zu erwarten, weil sich besonders im Management der Reinjektionen die beiden Strategien unterscheiden. Für die Aufspaltung der Intervalle in Gruppe 3 (Abb. 12) ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr. Offensichtlich sind Patienten, deren Erstinjektion nahe am 30.6.95 lag, bereits mit so kurzen Reinjektionsintervallen behandelt worden, dass sich kein signifikanter Unterschied zu der später angewendeten Strategie 2 mehr ergibt.

3.2. Dosisentwicklung:

Die Dosis wird über die Zeit dargestellt (Abb. 14-20), um zu zeigen, dass auch die Menge des verwendeten Toxins bei beiden Strategien verschieden ist. Auf der x-Achse ist die kumulative Zeit aufgetragen, wobei die Quantelung der Zeit wieder 60 Tage beträgt. Auf der y-Achse ist die mittlere Dosis Dysport® in Mouse Units (400-1200 MU) aufgetragen. In Abb. 14 sind die Dosen für die Patientengruppen 1 und 2 getrennt dargestellt, Abb. 15 zeigt den Verlauf der Dosis für alle Injektionen getrennt nach Strategien, Abb. 16 stellt den Verlauf für Gruppe 3 (Patienten, die mit beiden Strategien behandelt wurden) dar. Über einen Zeitraum von 1 ½ Jahren liegt bei Strategie 1 die mittlere Dosis signifikant über der bei Strategie 2 verwandten mittleren Dosis. Nach 2 Jahren gibt es keinen signifikanten Unterschied mehr für die mittlere Dosismenge pro Injektion. Dies gilt auch dann, wenn die große Gruppe 3 aufgespaltet wird (Abb. 15) und die mittlere Dosis der Injektionen vor dem 30.6.1995 der Strategie 1-Gruppe und die mittlere Dosis der Injektionen nach dem 30.6.1995 der Strategie 2-Gruppe zugerechnet wird. Die Kurven zum Dosisvergleich sind bis 600 Tage signifikant verschieden, ausgenommen bei Tag 420. Ab Tag 600 besteht kein signifikanter Unterschied mehr. In den Abb. 17 bis 19 werden die Verläufe der kumulativen Dosis getrennt für beide Strategien dargestellt. Abb. 17 berücksichtigt dabei wieder nur die reinen Strategiegruppen 1 und 2. In Abb. 18 werden alle Injektionen berücksichtigt. Abb. 19 zeigt die entsprechenden Verläufe zur Dosisentwicklung für Gruppe 3. Da bei Strategie 1 die Intervalle länger, aber die mittlere Dosis zunächst höher ist, war nicht a priori klar, ob die kumulative Dosis über die Zeit bei Strategie 1 signifikant über der bei Strategie 2 liegt. Dies ist aber nur für fast 600 Behandlungstage der Fall. Danach nähern sich die kumulativen Dosen an.

Abb. 17 zeigt die Dosisverteilungen für Gruppe 1 und 2 und für die Gruppe 3 aufgespaltet in Dosen vor und nach dem 30.6.1995. Für Strategie 2 liegen die Dosen signifikant niedriger als für Strategie 1 ($p < 0,00001$, Kruskal-Wallis). Dies ist klar für den Gruppenvergleich 1 und 2. Aber auch nach der Aufspaltung der Gruppe 3 ergibt sich für Injektionen unter Strategie 2 eine signifikant niedrigere Dosis ($p < 0,02$, Wilcoxon-Rang-Summentest). Abb. 20 zeigt Boxplot-Darstellungen zu der Dosisverteilung je nach Strategietyp.

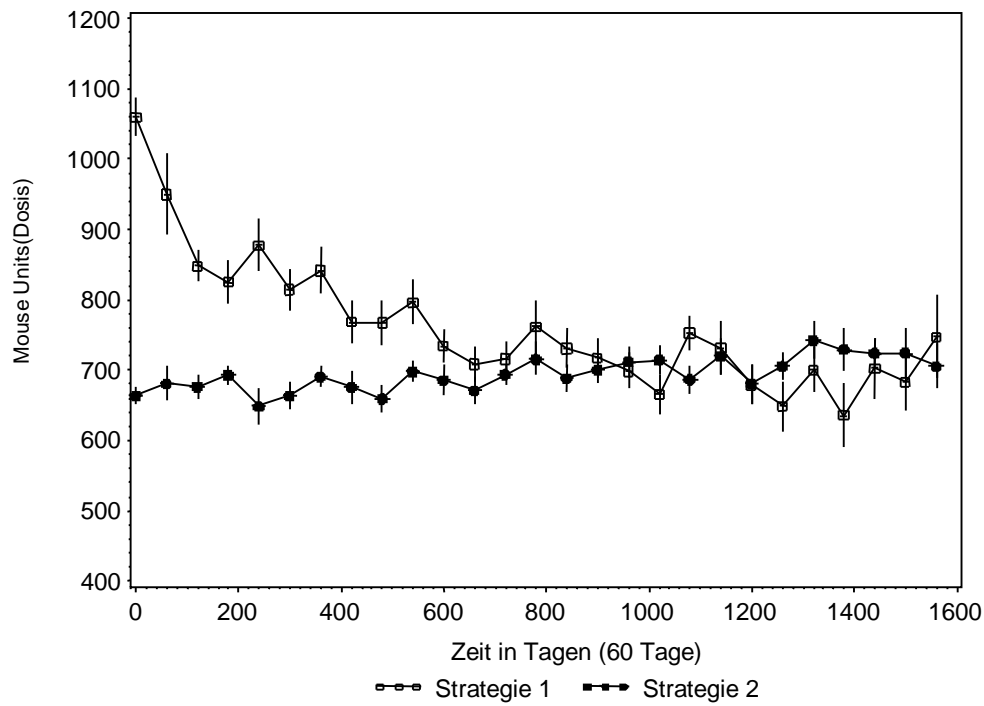


Abb. 14: Dosisverlauf in Mouse Units getrennt nur für Patientengruppe 1 und 2

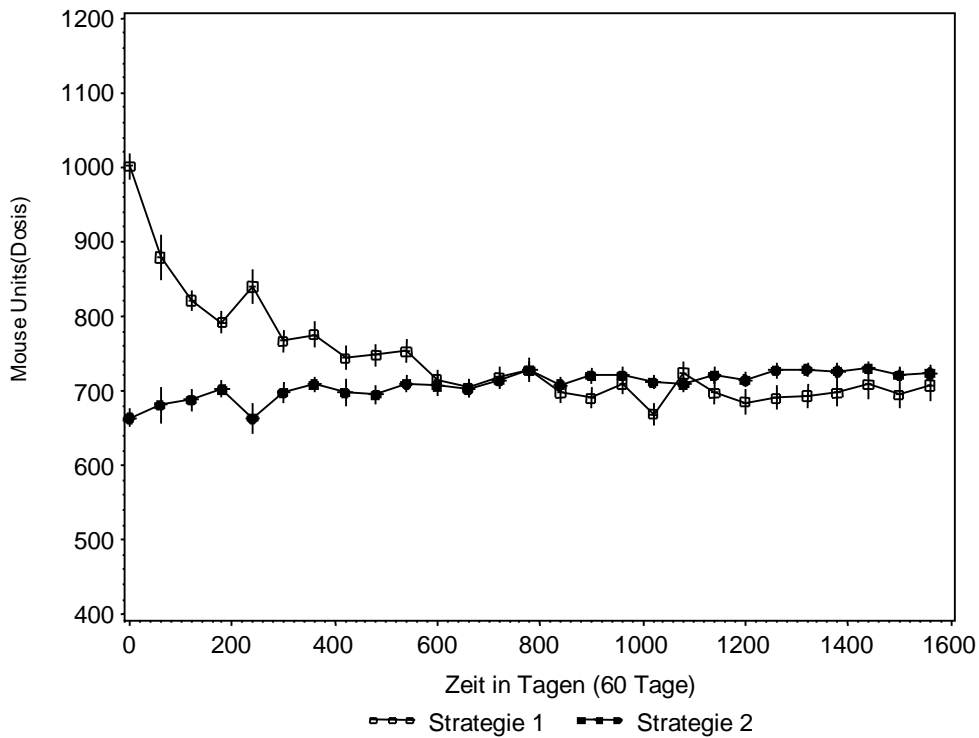


Abb. 15: Dosisverlauf in Mouse Units unter Berücksichtigung aller Injektionen

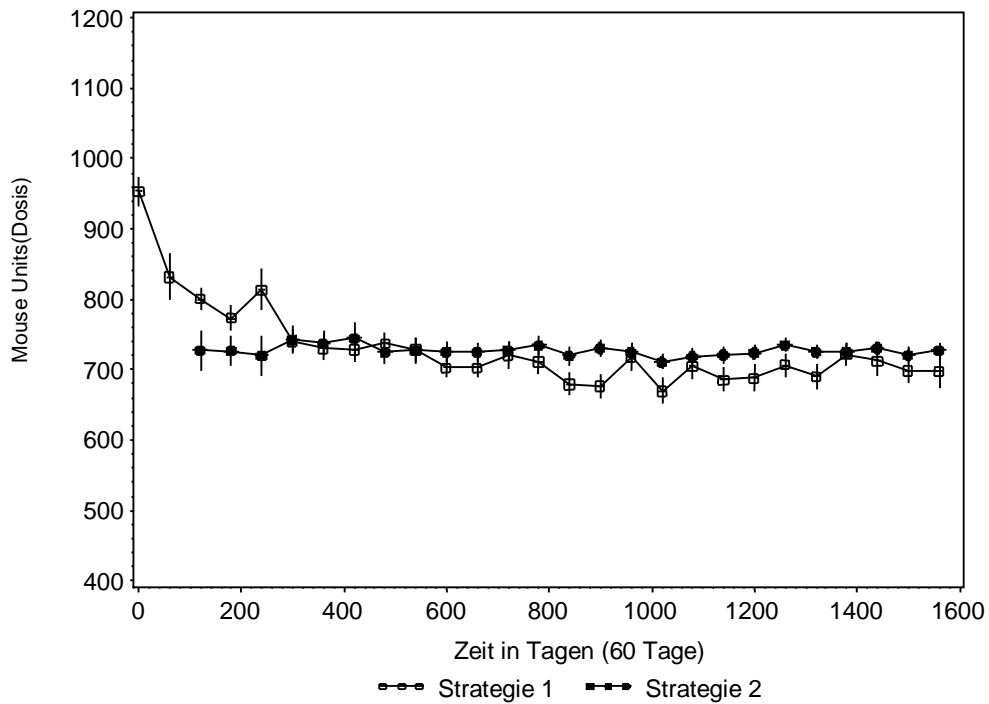


Abb. 16: Dosisverlauf in Mouse Units für beide Strategien (=Gruppe 3)

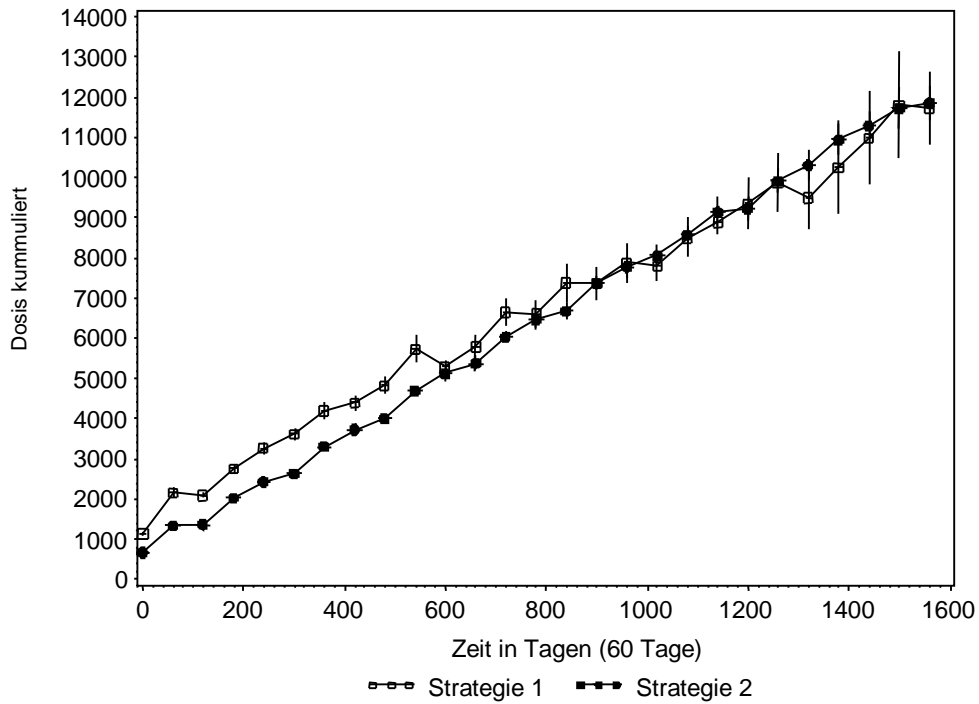


Abb. 17: Verlauf der kumulativen Dosis getrennt nach Patientengruppe 1 und Patientengruppe 2

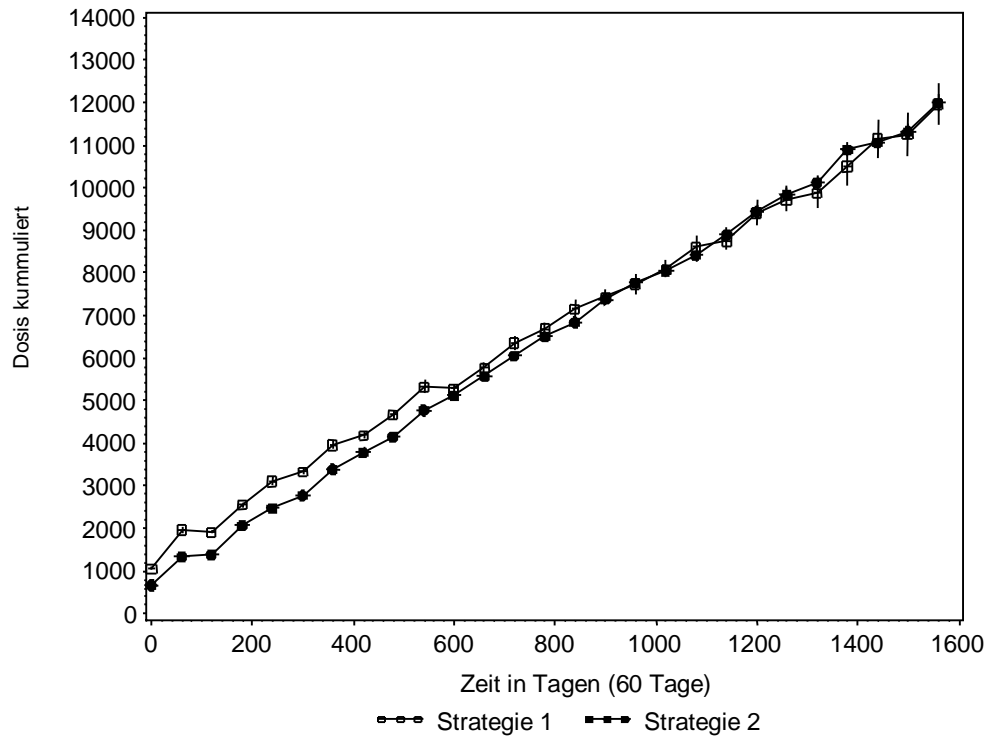


Abb. 18 : Verlauf der kumulativen Dosis gegen die Zeit (unter Berücksichtigung aller Injektionen)

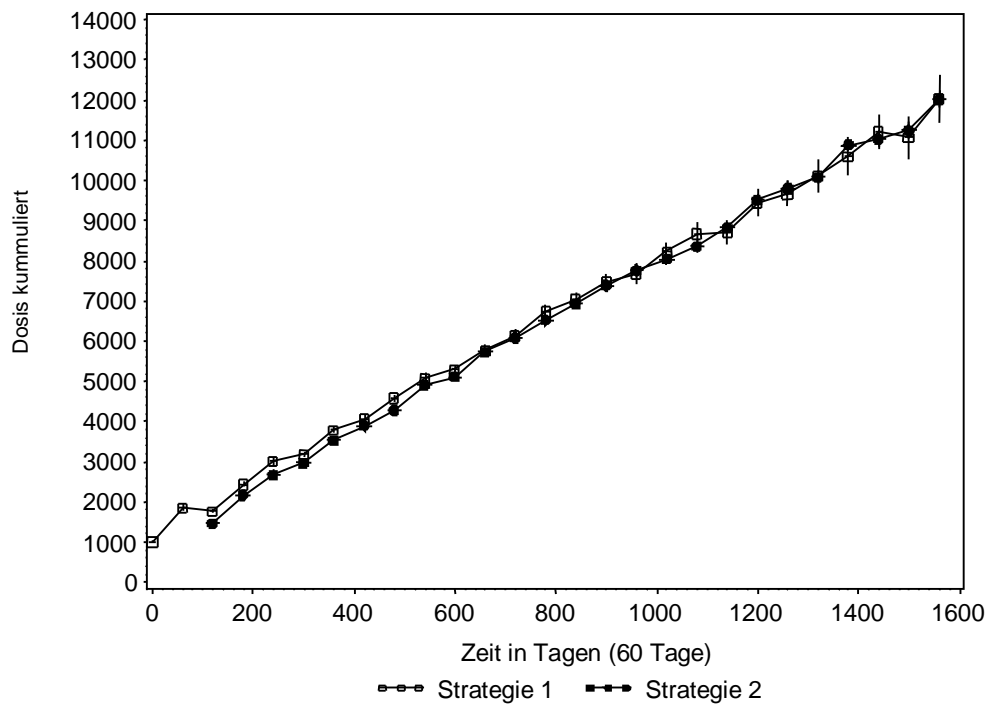


Abb. 19: Verlauf der kumulativen Dosis gegen die Zeit für Gruppe 3 (Injektionen mit beiden Strategien)

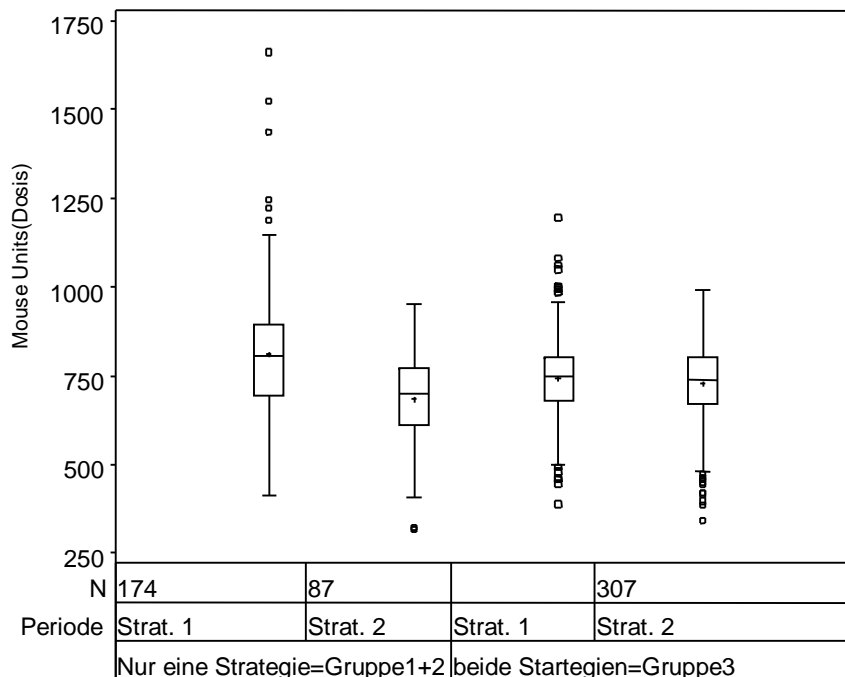


Abb. 20: Dosisverteilung nach Strategietyp: links für Gruppe 1 und 2, rechts für Gruppe 3, wobei die Injektionen vor dem 30.6.95 links und nach dem 30.6.95 rechts zu finden sind.

Bei den Patienten, die entsprechend der Strategie 1 injiziert wurden, wurde bei der 1. Injektion eine recht hohe Dosis (ca. 1000 MU) verwendet. Die Dosis der nachfolgenden Injektionen wurde dann sukzessiv abgesenkt. Bei den Patienten, die entsprechend der Strategie 2 injiziert wurden, lag die initiale Dosis mit etwa 670 MU deutlich niedriger und damit signifikant unter der bei Strategie 1 verwendeten Injektionsmenge. Der Verlauf der injizierten Dosis bei Strategie 2 zeigt wenig Variabilität. Es besteht eine leichte Zunahme über die Zeit. Dagegen sieht man klar eine erhebliche Reduktion der Dosis über die Zeit bei Strategie 1. Es ist bemerkenswert, dass sich trotz der initial signifikanten Unterschiede schließlich die Dosen bei beiden Strategien nicht mehr unterscheiden.

3.3. Entwicklung des Tsui-Scores:

Nachdem erwartungsgemäß gezeigt werden konnte, dass sich zwischen den Patientengruppen 1 und 2 die Injektionsintervalle und die Botulinumtoxindosen signifikant unterscheiden, stellt sich die Frage, ob sich auch der klinische Outcome signifikant unterscheidet. Die Auswirkung der beiden Strategien auf die Besserung des Scores ist nicht von vornherein abzuschätzen. Wie bereits im Methodenteil angedeutet wurde, ist die Wirkung einer Botulinumtoxin-Einzelinjektion dosisabhängig. Längere Intervalle führen zu einer Verschlechterung des Outcomes, höhere Dosen zu einer Verbesserung. Daher ist völlig unklar, ob sich beide Strategien in der Langzeitbehandlung unterschiedlich auswirken.

Die folgenden Graphiken geben einen Überblick über die zeitliche Entwicklung des Tsui-Scores (=Verbesserung der Kopfhaltelage). Der Tsui-Score gibt Auskunft über die Kopfhaltelage. Ein hoher Scorewert (%-Wert) geht mit einer starken Kopffehlhaltung einher. Nimmt der Scorewert ab, hat sich die Kopffehlhaltung gebessert. Der Tsui-Score reicht von 0 (=völlig normal) bis 25 (=schwerst betroffen). Um eine Vergleichbarkeit bei unterschiedlichem Ausgangsscore zu ermöglichen, werden die Restsymptome in Bezug auf den Ausgangsscore in % berechnet. Auf der x-Achse wird die Zeit in Tagen aufgetragen und auf der y-Achse der relative Tsui-Score in %. Der Ausgangswert wird gleich 100% gesetzt. Bei dem Vergleich aller Injektionen (Abb. 22) wird die Gruppe 3 aufgespaltet und den Strategien 1 und 2 jeweils zugeschlagen. In Abb. 21 werden die Daten der Patientengruppe 1 und 2 einander gegenübergestellt. Es zeigt sich insgesamt kein signifikanter Unterschied bezüglich des klinischen Outcomes zwischen den Gruppen 1 und 2. Dabei ist zu Strategie 1 zu bemerken, dass bei dieser Strategie immer derselbe behandelnde Arzt injiziert hat. Bei Strategie 2 haben vier verschiedene Kollegen injiziert und den Score bestimmt. Dies erklärt die höhere Variabilität für Strategie 2. Nach etwa 1400 Tagen wird mit beiden Strategien ein relativer Tsui-Score von 40 % erreicht. Abb. 23 zeigt den Verlauf für Gruppe 3, in Abb. 24 werden die Verteilungen des Tsui-Scores als Boxplot dargestellt. Die Kurven unterscheiden sich nicht signifikant. Es besteht jedoch die Tendenz, dass Strategie 1 etwas besser abschneidet als Strategie 2.

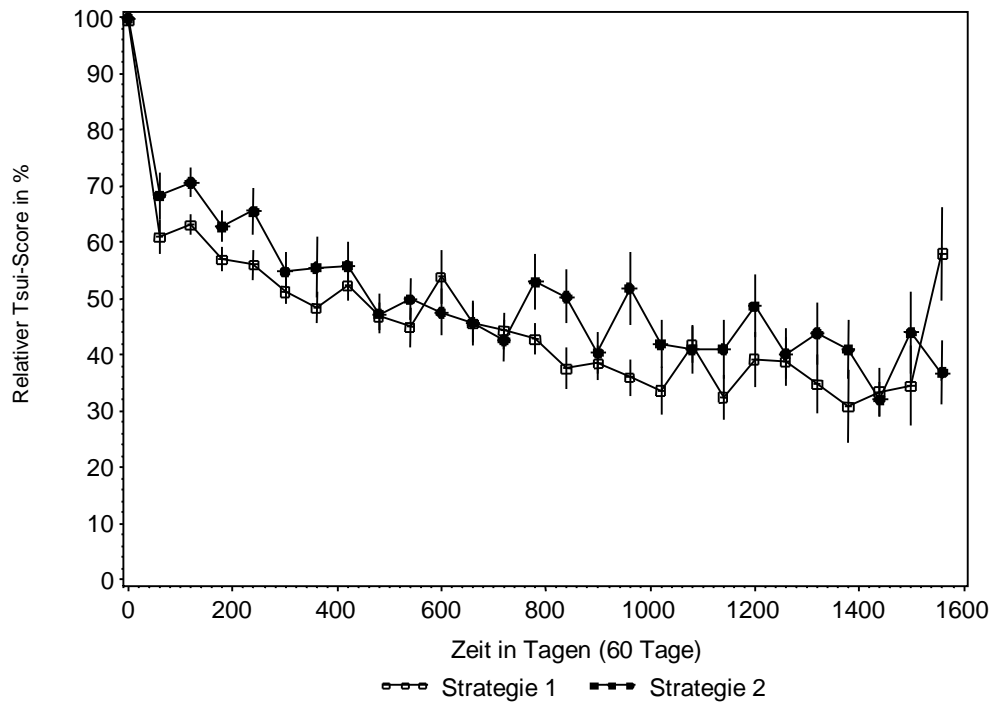


Abb. 21: Tsui-Verlauf in Gruppe 1 und 2 im Vergleich

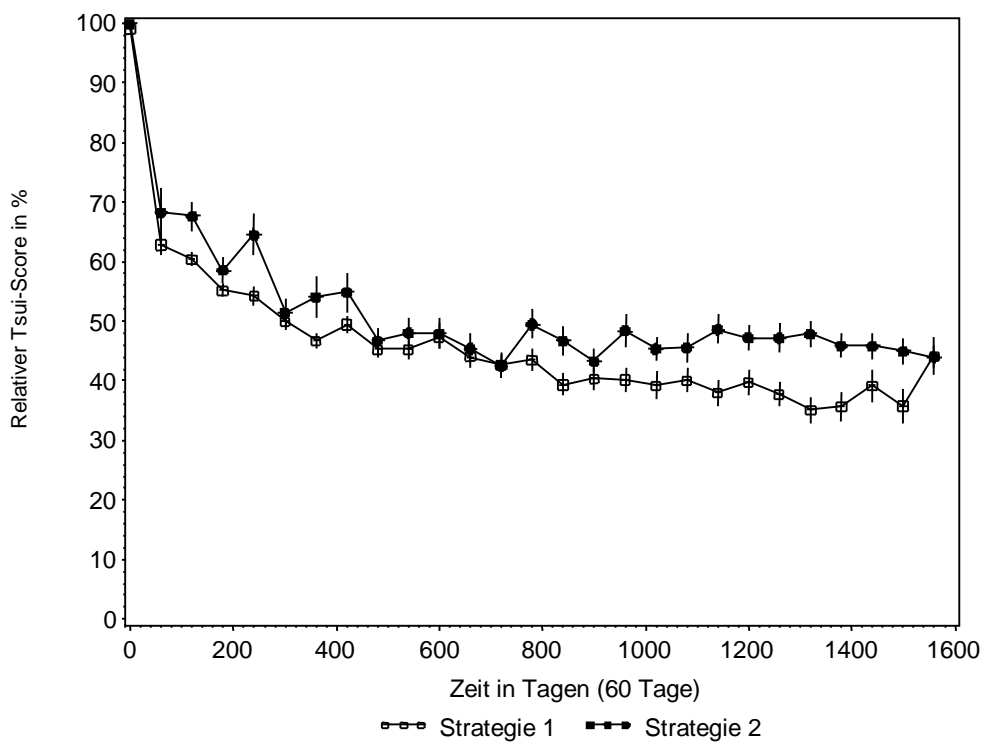


Abb. 22: Tsui-Verlauf unter Berücksichtigung aller Injektionen

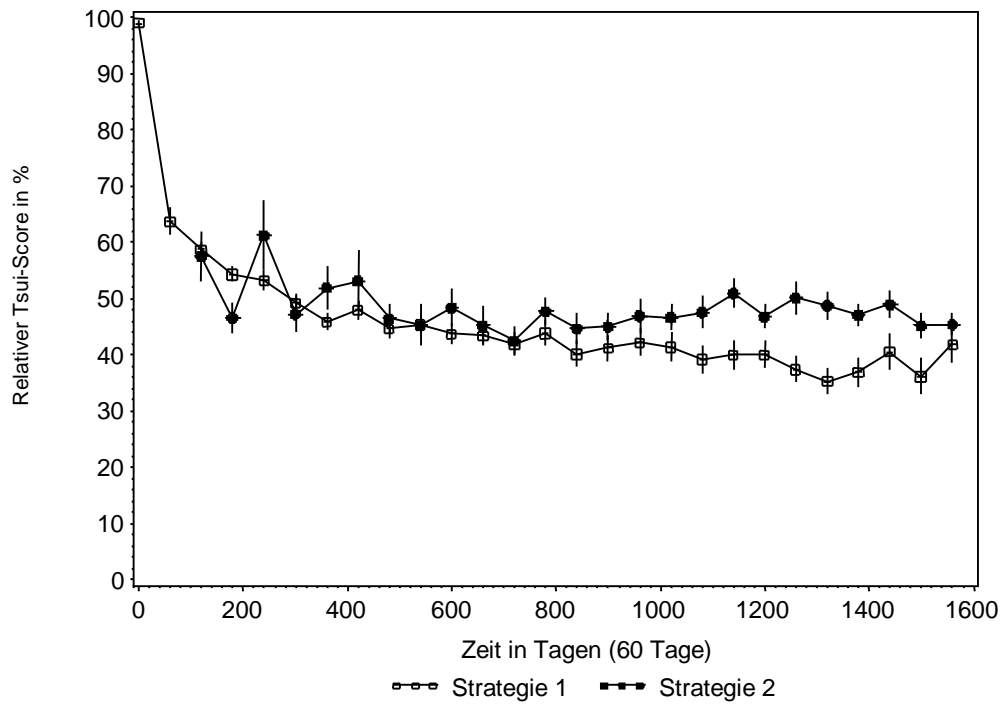


Abb. 23: Tsui-Verlauf für beide Strategien (=Gruppe 3)

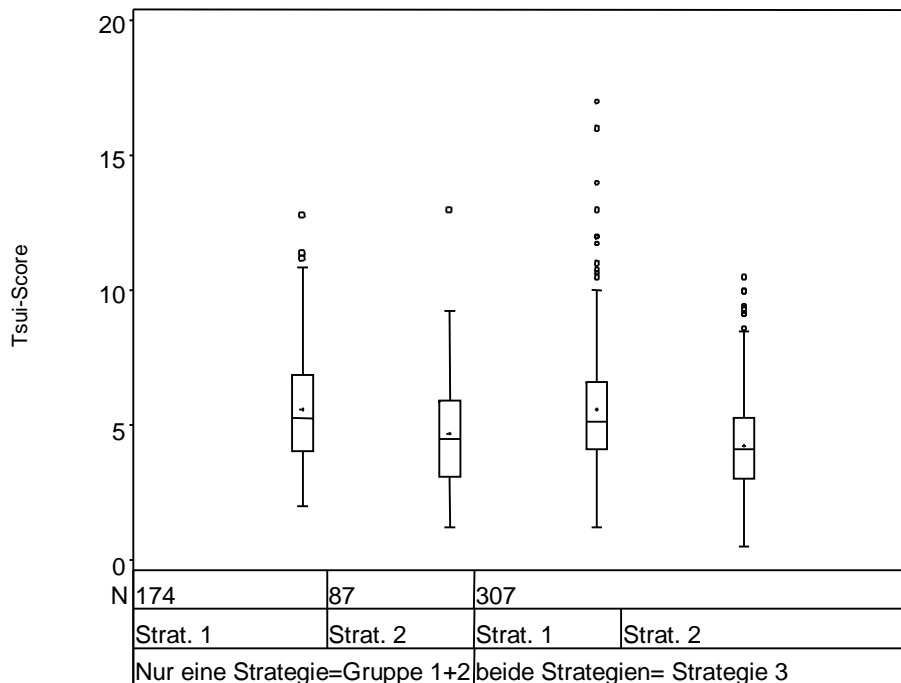


Abb. 24: Darstellung des Tsui-Scores als boxplot: Links für Gruppe 1 und 2, rechts für Gruppe 3, wobei die Injektionen vor dem 30.6.95 links und nach dem 30.6.95 rechts zu finden sind

Zu keinem Zeitpunkt unterscheiden sich die Kurven von Patientengruppe 1 und 2 signifikant (Abb. 21). Es scheint zunächst der Eindruck zu entstehen, dass sich die Patienten in Gruppe 3, die kurz unter Strategie 1 anbehandelt wurden und dann mit Strategie 2 weiterbehandelt wurden, nicht so gut entwickeln wie unter Strategie 1 alleine. Hierzu ist zu bemerken, dass die Anzahl der Patienten nach 1000 Tagen sehr gering ist, so dass die Unterschiede nicht mehr signifikant sind.

Vergleicht man die Verteilung der Tsui-Scores selbst (nicht der relativen Tsui-Scores), so zeigt sich, dass die Tsui-Scores später, wenn Strategie 2 angewandt wird, niedriger liegen als bei Strategie 1 (Abb. 24). Der Grund dafür ist, dass der Tsui-Ausgangsscore nicht gleich ist. Patienten mit unterschiedlichem Ausgangsscore bessern sich auf dasselbe Niveau. Deshalb schneiden Patienten mit einem höheren Ausgangsniveau in der prozentualen Darstellung besser ab.

3.4. Analyse aller Nebenwirkungen:

Bisher konnte gezeigt werden, dass die Intervalle zwischen den Injektionen bei Strategie 2 signifikant kürzer sind als die Intervalle bei Strategie 1. Die initial verwendete mittlere Dosis bei Strategie 1 liegt über der verwendeten mittleren Dosis bei Strategie 2, wobei der relative Tsui-Score bei beiden Strategien nicht signifikant verschieden ist. Wenn also das klinische Outcome bei Strategie 1 und 2 nicht signifikant unterschiedlich ist, dann stellt sich die Frage, ob dies auch für die Nebenwirkungen gilt. Daher werden in einem nächsten Schritt die Nebenwirkungen beider Strategien miteinander verglichen.

Vergleicht man die zeitliche Entwicklung der Anzahl aller angegebenen Nebenwirkungen bei Strategie 1 und 2, so sieht man, dass sich in beiden Patientengruppen die Anzahl der Nebenwirkungen nicht signifikant unterscheidet (Abb. 25). Auffällig ist eine systematische Reduktion der Anzahl der Nebenwirkungen über die Zeit. Dies ändert sich nicht wesentlich, wenn auch die Nebenwirkungen von Gruppe 3 mit berücksichtigt werden (Abb. 26).

Abb. 27 zeigt den Verlauf aller Nebenwirkungen nur für Gruppe 3.

Diese Kurven sagen noch nichts über die spezifischen Nebenwirkungen der Botulinumtoxin-Behandlung aus, da alle Nebenwirkungen ausgewertet werden. Im Folgenden sollen Dysphagie und Kopfhalteschwäche als häufigste spezifische Nebenwirkungen verglichen werden. Die Schluckstörung ist die häufigste Nebenwirkung überhaupt (ca. 60% aller Nebenwirkungen). Die zweithäufigste (32,15%) Nebenwirkung ist die Kopfhalteschwäche. Diese beiden Nebenwirkungen machen zusammen mehr als 90% aller Nebenwirkungen aus. Deshalb werden im Ergebnisteil auch nur diese beiden wesentlichen Nebenwirkungen weiter analysiert.

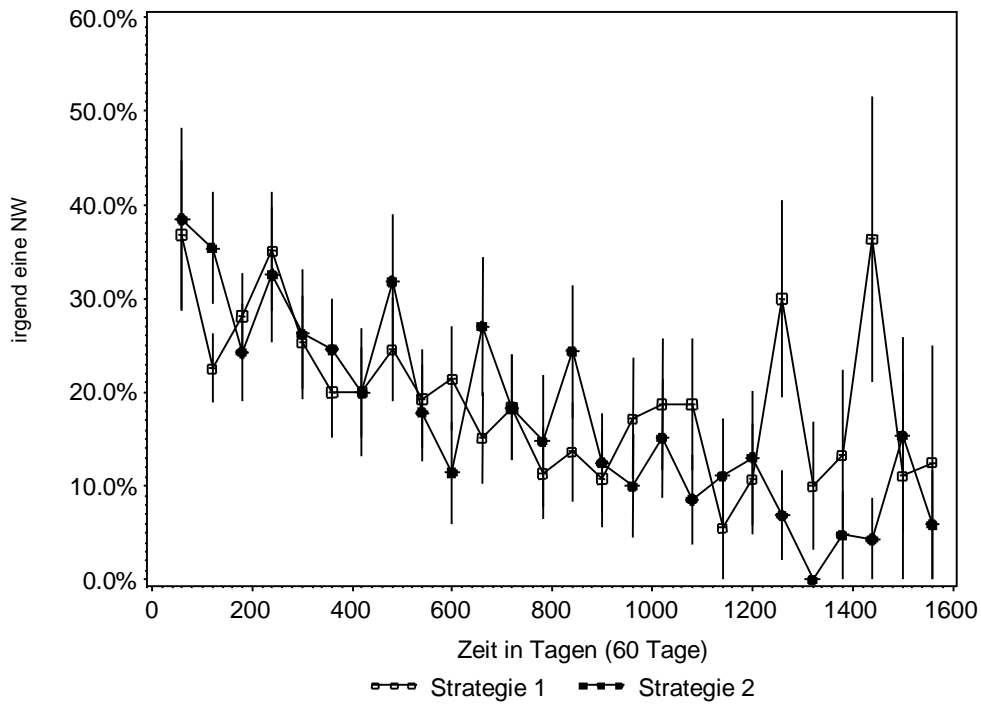


Abb. 25: Alle Nebenwirkungen im Vergleich von Gruppe 1 und 2

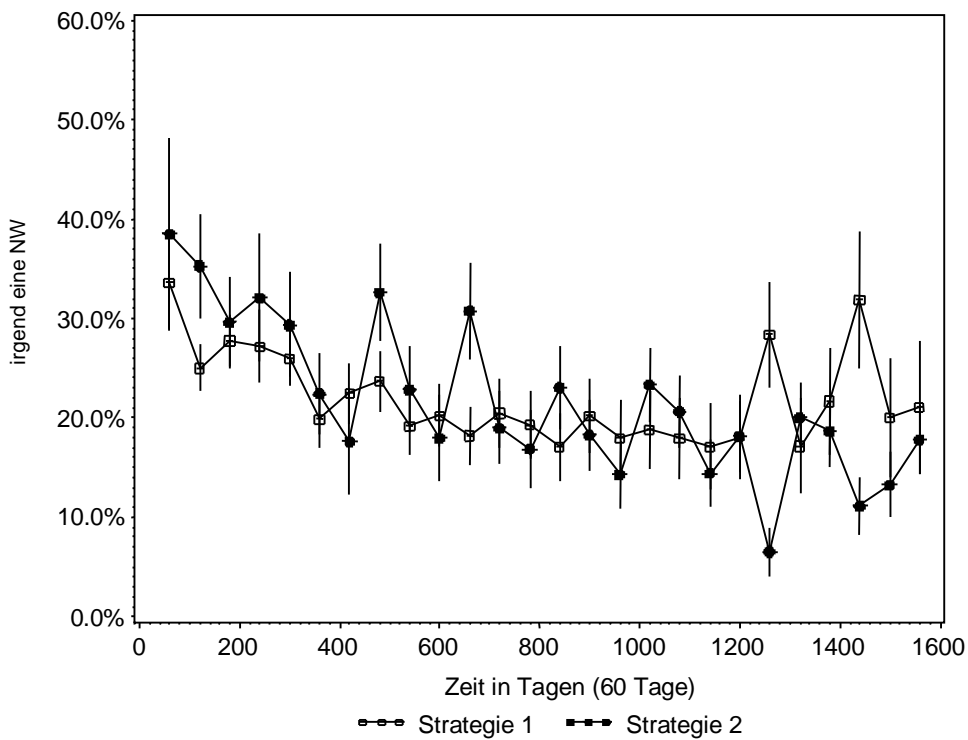


Abb. 26: Alle Nebenwirkungen für alle Messungen unter Berücksichtigung aller Injektionen

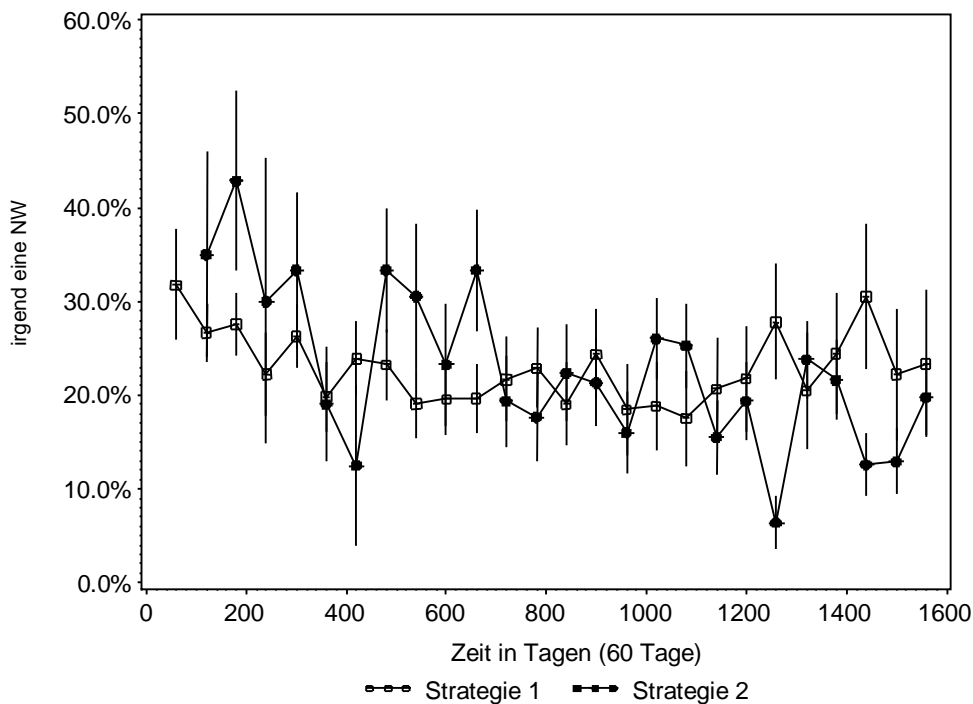


Abb. 27: Verlauf aller Nebenwirkungen für Gruppe 3 (Initial Injektion mit Strategie 1, Fortsetzung der Behandlung unter Strategie 2)

3.4.1. Analyse der Dysphagie:

Eine der unerwünschten Nebenwirkungen der Botulinumtoxininjektionen ist die Dysphagie. Auffällig ist, dass die Dysphagierate systematisch über die Zeit abnimmt. Dies gilt sowohl für Strategie 1 wie 2.

Tabelle 11 sowie die Abb. 28 - 30 zeigen, dass die Dysphagie unter der Strategie 1 häufiger auftritt als unter Strategie 2. ($p < 0,00001$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest). Dies gilt auch für die Gruppe 3, wenn die Nebenwirkungen in der Zeit vor und nach dem 30.6.1995 aufgespalten werden (Abb. 30).

| | vor dem Wechsel | | | während des Wechsels | | | nach dem Wechsel | | |
|------------------------------|-----------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|
| | N | Mean | Std | N | Mean | Std | N | Mean | Std |
| Mittl.Dysphagie Per.1 | 173 | 0.171 | 0.206 | 306 | 0.194 | 0.246 | 0 | . | . |
| Mittl.Dysphagie Per.2 | 0 | . | . | 296 | 0.081 | 0.152 | 87 | 0.095 | 0.157 |
| STD Dysphagie Per.1 | 173 | 0.256 | 0.236 | 283 | 0.265 | 0.231 | 0 | . | . |
| STD Dysphagie Per.2 | 0 | . | . | 294 | 0.142 | 0.198 | 87 | 0.167 | 0.205 |

Tabelle 10: Statistik der Nebenwirkung Dysphagie

Unter Strategie 1 finden sich bei 17% der Patienten Schluckstörungen, unter Strategie 2 nur bei 9,5% der Patienten. Die Patienten aus Gruppe 3 weisen vor dem 30.6.1995 eine Dysphagierate von 19,4% auf. Nach dem Wechsel liegt die Dysphagiehäufigkeit von Gruppe 3 bei 8,1%. Die Analyse der Gruppe 3 bestätigt klar die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2. Damit liegt die Dysphagierate unter Anwendung von Strategie 2 dicht an den Dysphagieraten, die für die Anwendung von Botulinumtoxin beschrieben sind (siehe Einleitung, S.18). Das bedeutet aber, dass die Nebenwirkungsrate nicht unvermeidbar als Medikamentenwirkung anzusehen ist, sondern klar von der Injektionsstrategie abhängig ist.

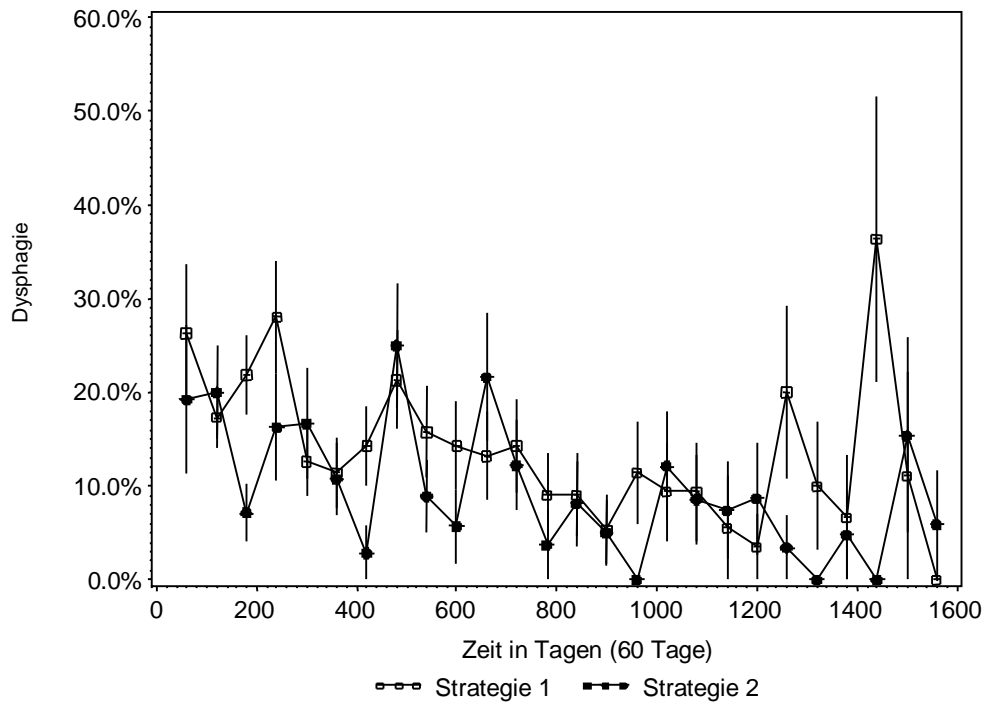


Abb. 28: Auftreten der Dysphagie im Vergleich Gruppe 1 und 2

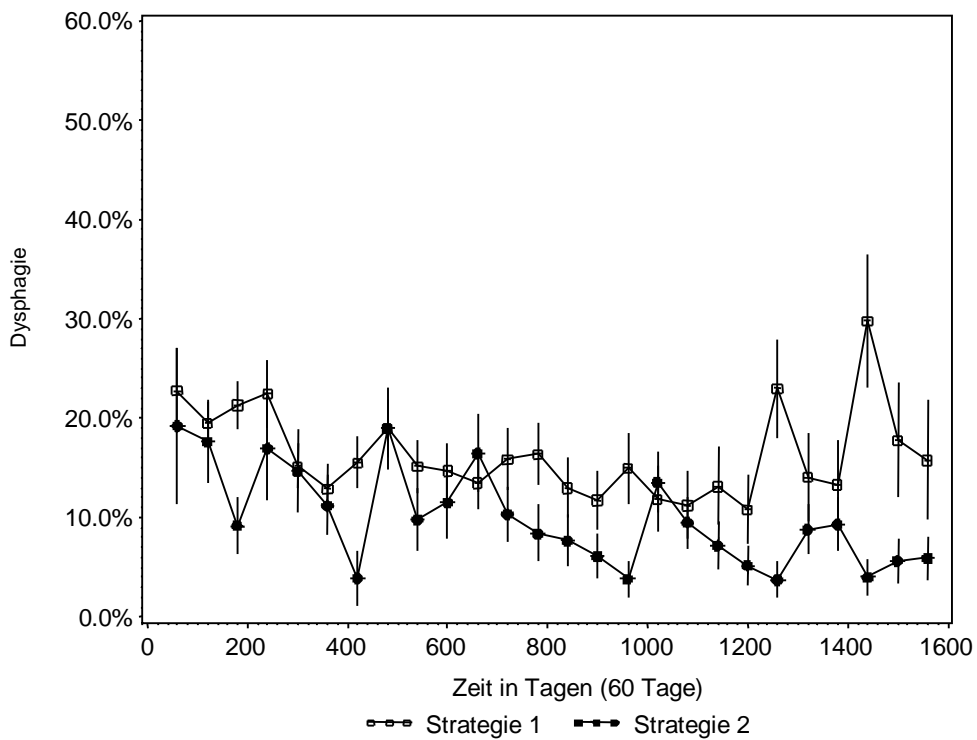


Abb. 29: Auftreten der Dysphagie für alle Messungen unter Berücksichtigung aller Injektionen

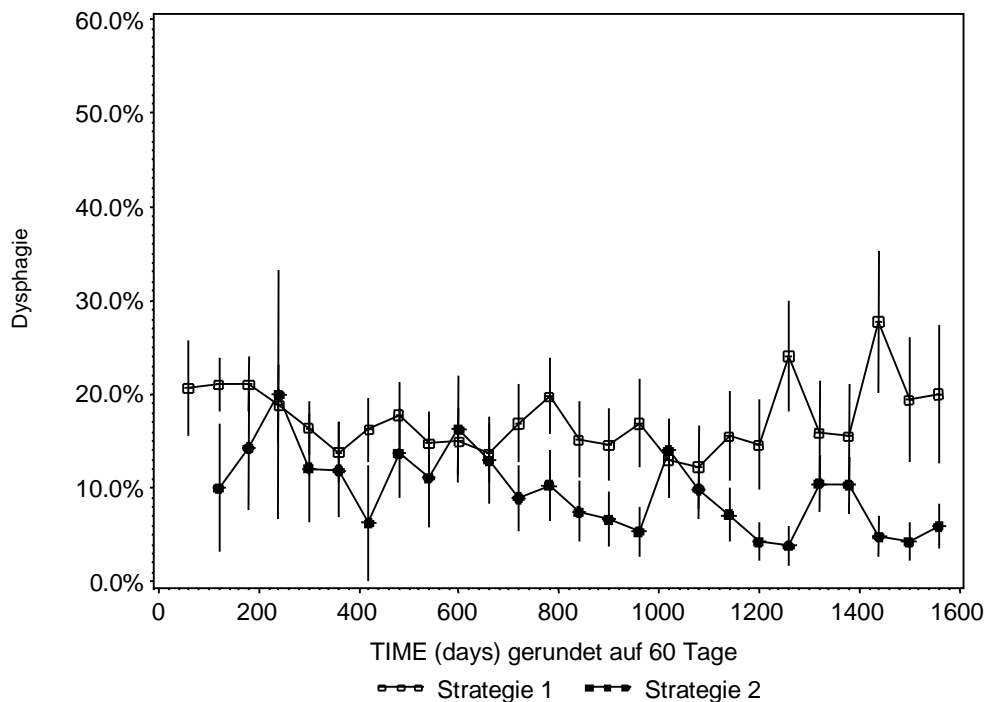


Abb. 30: Verlauf der Dysphagie für beide Strategien (=Gruppe 3)

3.4.2. Analyse der Kopfhalteschwäche:

Eine weitere unangenehme spezifische Nebenwirkung der Botulinumtoxintherapie ist das Auftreten einer Kopfhalteschwäche. Erneut fällt auf, dass die Anzahl der Injektionen, die mit einer Nebenwirkung behaftet waren, mit der Zeit deutlich abnimmt.

Abb. 31-33 zeigen den Verlauf der Kopfhalteschwäche. Abb. 32-33 legen nahe, dass die Kopfhalteschwäche in Gruppe 2 höher ist als in Gruppe 1. In Abb. 31 ist dieser Unterschied nicht mehr so klar. Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens einer Kopfhalteschwäche zwischen Gruppe 1 und 2, so ergibt sich folgende interessante Beobachtung:

Die Patienten, die ausschließlich mit Strategie 1 behandelt wurden, weisen signifikant weniger häufig Kopfhalteschwächen auf als die Patienten, die mit Strategie 2 injiziert wurden ($p=0,04343$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest). Vergleicht man die Injektionen der Patienten aus Gruppe 1 mit denen der

Patienten aus Gruppe 3, die unter Strategie 1 injiziert wurden, dann liegt der Prozentsatz der Kopfhalteschwäche der Injektionen aus Gruppe 3 unter Strategie 1 deutlich höher als in Gruppe 1. Bei den Patienten aus Gruppe 3, die unter Strategie 2 injiziert wurden, ergibt sich ein ähnlich niedriger Wert wie bei den Patienten aus Gruppe 1.

| | vor dem Wechsel | | | während des Wechsels | | | nach dem Wechsel | | |
|-------------------------------|-----------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|
| | N | Mean | Std | N | Mean | Std | N | Mean | Std |
| Mittl.Kopfhalteschwäche Per.1 | 173 | 0.051 | 0.159 | 306 | 0.082 | 0.195 | 0 | . | . |
| Mittl.Kopfhalteschwäche Per.2 | 0 | . | . | 296 | 0.053 | 0.116 | 87 | 0.085 | 0.148 |
| STD Kopfhalteschwäche Per.1 | 173 | 0.064 | 0.157 | 283 | 0.112 | 0.197 | 0 | . | . |
| STD Kopfhalteschwäche Per.2 | 0 | . | . | 294 | 0.106 | 0.175 | 87 | 0.157 | 0.202 |

Tabelle 11: Statistik der Nebenwirkung Kopfhalteschwäche

Nach dem Wechsel der Strategie ergibt sich sogar eine Abnahme der Kopfhalteschwäche in Gruppe 3. Damit ist klar, dass der signifikante Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 dadurch entsteht, dass in Gruppe 1 unerwartet weniger Kopfhalteschwächen registriert werden als in Gruppe 2 und in Gruppe 3. Vergleicht man alle Injektionen, so treten unter Strategie 2 vom Trend her etwas mehr Kopfhalteschwächen als unter Strategie 1 auf; der Unterschied ist nicht signifikant.

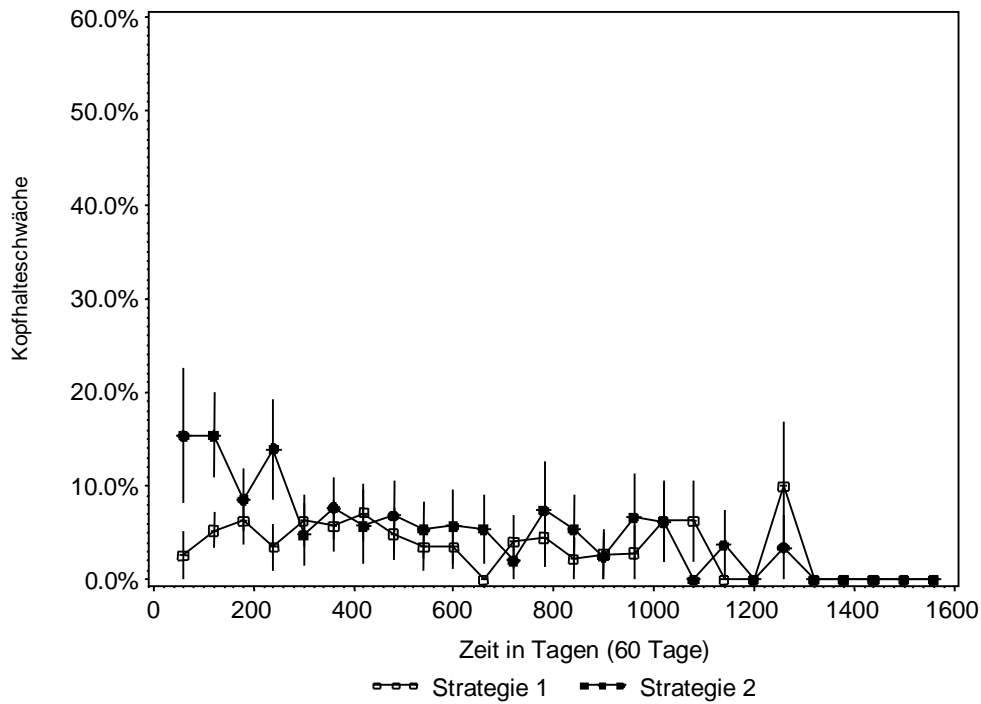


Abb. 31: Auftreten der Kopfhalteschwäche im Vergleich Gruppe 1 und 2

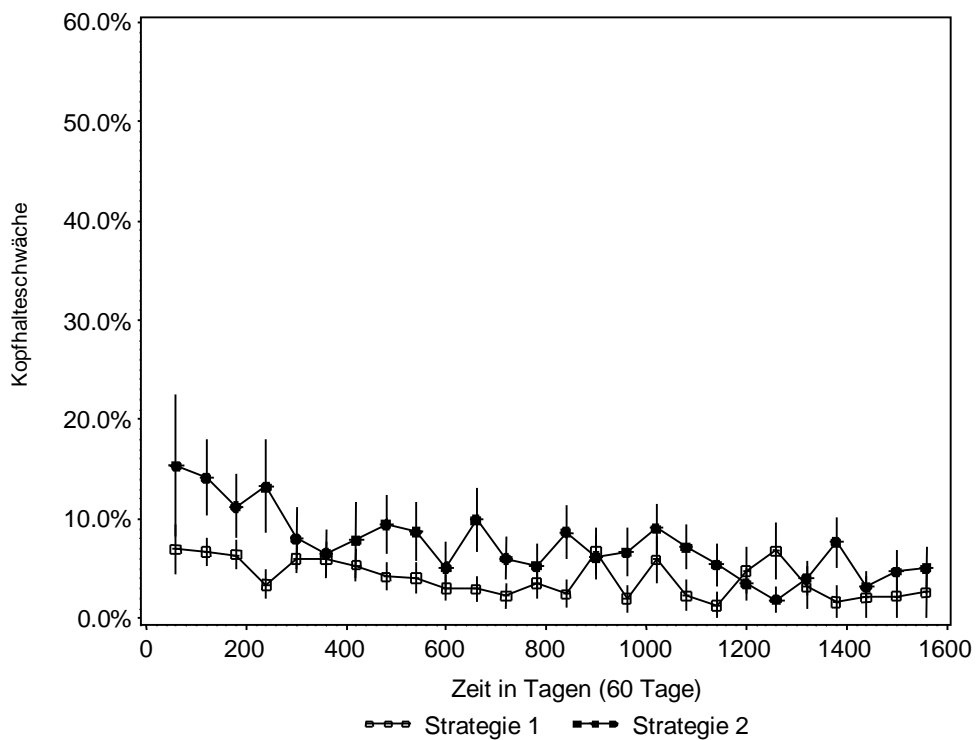


Abb. 32: Auftreten der Kopfhalteschwäche für alle Messungen unter Berücksichtigung aller Injektionen

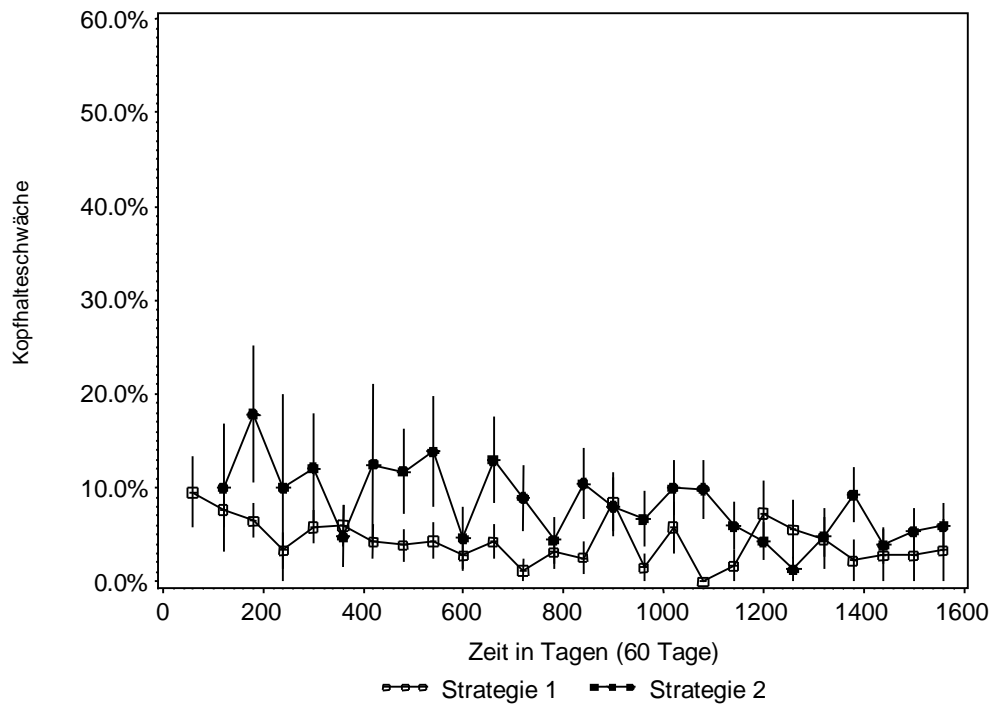


Abb. 33: Verlauf der Kopfhalteschwäche für Gruppe 3

3.5. Muskelanalyse:

Um eine Erklärung dafür zu bekommen, weshalb vor dem 30.6.1995 mehr Dysphagien auftraten und nachher etwas mehr Kopfhalteschwächen, wird in einem weiteren Auswertungsschritt eine Aufteilung der injizierten Muskeln in eine vordere und hintere Muskelgruppe vorgenommen.

Für die Muskelanalyse werden zuerst Muskelgruppen gebildet:

zu den **vordere Muskeln** zählen folgende Muskeln:

- Musculus sternocleidomastoideus rechts und links (M.SCM)
- Musculus scalenus anterior rechts und links (M.SCA)
- Platysma

zu den **hinteren Muskeln** zählen:

- Musculus splenius rechts und links (M.SPL)
- Musculus levator scapulae rechts und links (M.LSC)
- Musculus trapezius rechts und links (M.TRA)
- Musculus semispinalis capitis rechts und links (M.SEM)

Folgende Fragestellungen ist durch die Analyse zu klären:

Wird bei dem Strategiewechsel das injizierte Toxin unterschiedlich auf die vordere und hintere Muskelgruppe verteilt?

Von den insgesamt 568 Patienten (mit mehr als drei Injektionen) konnten 432 Patientendaten für die Muskelanalyse verwendet werden, da nur bei dieser Anzahl alle injizierten Muskeln miterfasst wurden. Von den 432 Patienten gehörten 38 Personen mit kompletter Muskelanalyse zu Periode 1 (=Gruppe 1), 87 Patienten waren Periode 2 (=Gruppe 2) zugeordnet, und 307 Patienten haben beide Perioden erfahren.

Aus Tabelle 10 ist ersichtlich, dass in Gruppe 1 die vordere Muskelgruppe im Mittel mit 196,6 MU injiziert wurde. Dagegen lag die gespritzte Dosis in Gruppe 2 signifikant ($p < 0,000002$) niedriger bei 123,3 MU. Bei der Analyse von Gruppe 3 zeigt sich, dass nach dem Stichtag am 30.6.1995 eine signifikant geringere Menge Botulinumtoxin (132,1 MU) in die vordere

Muskelgruppe injiziert wurde. Vor dem Stichtag lag die Dosis, die in die vordere Muskulatur gespritzt wurde, bei 197,9 MU. Allerdings wurde unter Strategie 2 (=nach dem Wechsel) eine etwas höhere Dosis (593,0 MU) in die hintere Muskelgruppe injiziert. Vor dem Wechsel lag die Dosis bei 541,8 MU. Der Unterschied zwischen der mittleren Dosis, die bei Patienten der Gruppe 1 und 2 in die hintere Muskelgruppen injiziert wurde, ist nicht signifikant. ($p=0,2259$) Während in Periode 1 in den hinteren Muskelbereich 524,1 MU injiziert wurde, lag die Menge in Periode 2 bei 558,9 MU.

| | | vorne | | | hinten | | | vorne-hinten | | |
|----------------------------------|-------------------------------|-------|-------------|-------|--------|-------------|-------|--------------|-------------|-------|
| | | N | Mean | Std | N | Mean | Std | N | Mean | Std |
| | | | dose/ MU | | | dose/ MU | | | dose/ MU | |
| ganz in einer Periode | Periode1= Gruppe 1 | 38 | 196.6 | 105.6 | 38 | 524.1 | 135.9 | 38 | -327.5 | 177.0 |
| | Periode2= Gruppe 2 | 87 | 123.3 | 88.3 | 87 | 558.9 | 126.7 | 87 | -435.6 | 178.5 |
| in beiden Perioden | Periode1= Gruppe 3 | 307 | 197.9 | 71.5 | 307 | 541.8 | 102.4 | 307 | -343.9 | 136.4 |
| | Periode2= Gruppe 3 | 307 | 132.1 | 60.9 | 307 | 593.0 | 116.2 | 307 | -460.9 | 148.7 |

Tabelle 12: Übersicht der Dosisverteilung in die vorderen und hinteren Muskelgruppen

Bildet man die Differenz vorne - hinten pro Patient und berechnet den Mittelwert, so ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied von – 327,5 MU in Gruppe 1 zu – 435,6 MU in Gruppe 2 ($p<0,000075$).

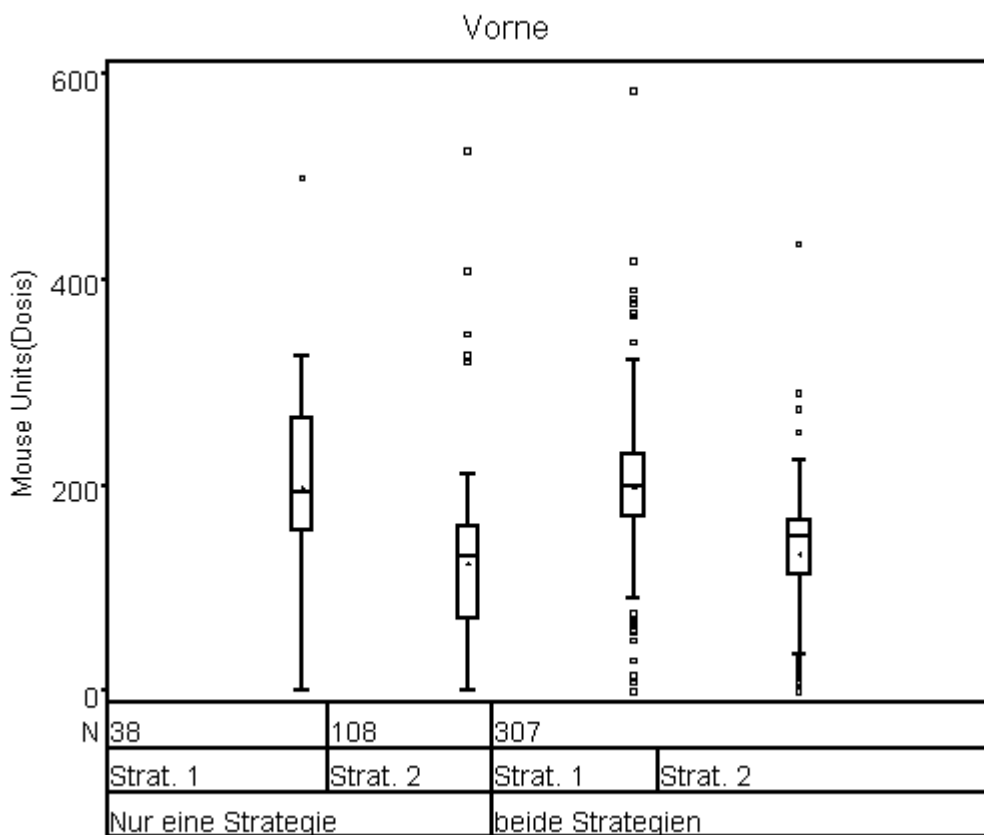


Abb. 34: Verteilung der injizierten Dosis in die vorderen Muskeln nach Strategietyp.

Unter Strategie 2 ist die in die vordere Gruppe applizierte Dosis signifikant niedriger im Vergleich zu Strategie 1 ($p < 0,000002$).

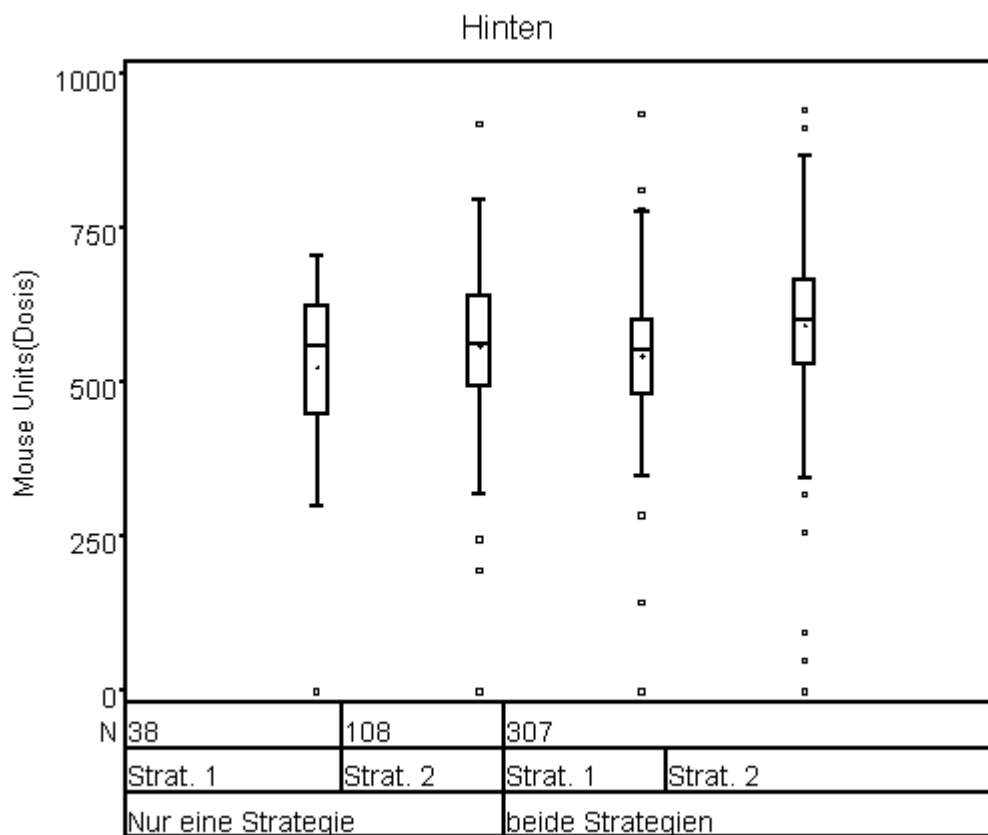


Abb. 35: Verteilung der injizierten Dosis in die hinteren Muskeln nach Strategietyp, links für Gruppe 3, rechts für Gruppe 1 und 2.

Die Unterschiede der Dosen, die in die hintere Muskelgruppen injiziert werden, sind nicht signifikant; es besteht die Tendenz zur Injektion einer etwas höheren Dosis unter Strategie 2 ($p < 0,22591$).

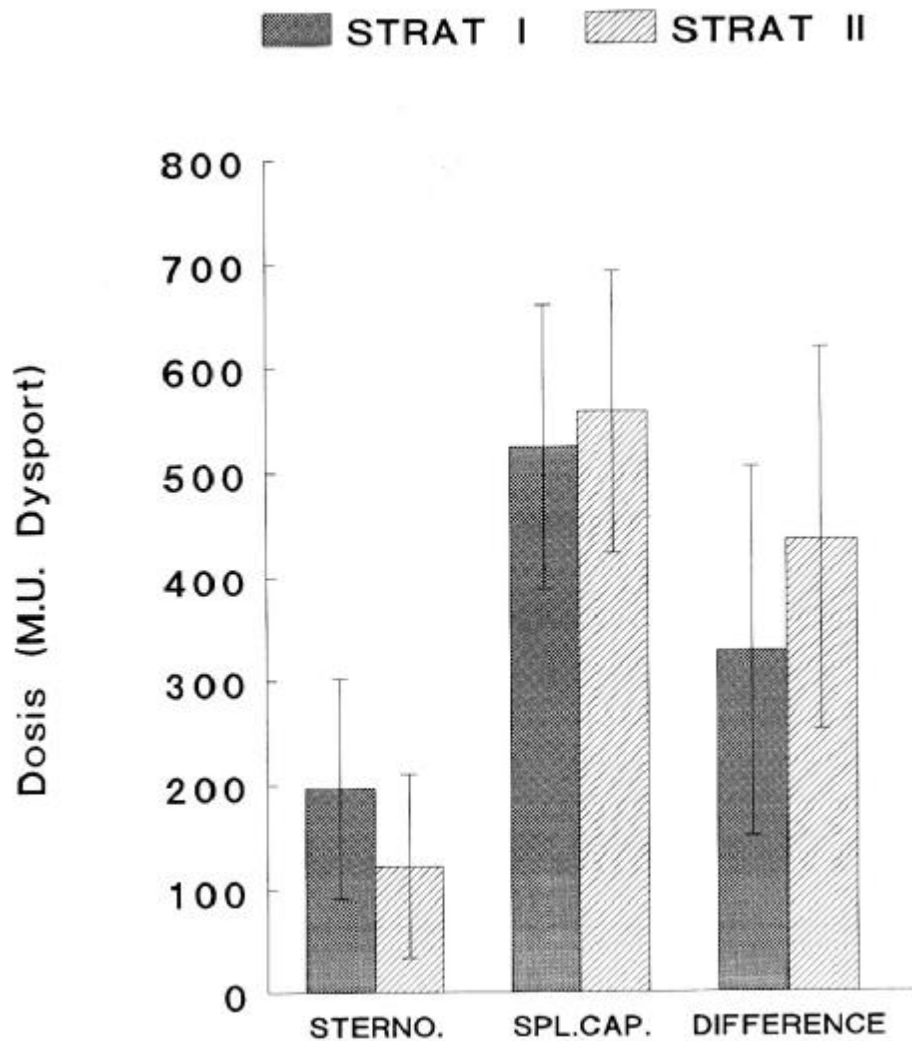


Abb. 36: Darstellung der Dosisverteilung in die vorderen und hinteren Muskeln

Unter Strategie 2 wird im Vergleich zu Strategie 1 eine signifikant niedrigere Dosis in die vorderen Muskelgruppen gespritzt ($p < 0,000002$). Der Dosisunterschied in der hinteren Muskelgruppe ist nicht signifikant ($p >= 0,2259$); die Differenz zwischen der Dosis in die vorderen und die hinteren Muskelgruppen ist signifikant ($p < 0,000075$).

3.6. Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Dosis:

Nachdem nun das Auftreten von Nebenwirkungen sowie die Verteilung der jeweiligen Dosen in die verschiedenen vorderen und hinteren Muskelgruppen gezeigt wurde, stellt sich die Frage, ob das Auftreten von Nebenwirkungen von der gewählten Dosis abhängt. Dazu wurde eine spezielle Gegenüberstellung der Nebenwirkungen (alle Nebenwirkungen, Dysphagie, Kopfhaltenschwäche) zu der gewählten Dosis und Strategie gewählt (Abb. 37 – 39).

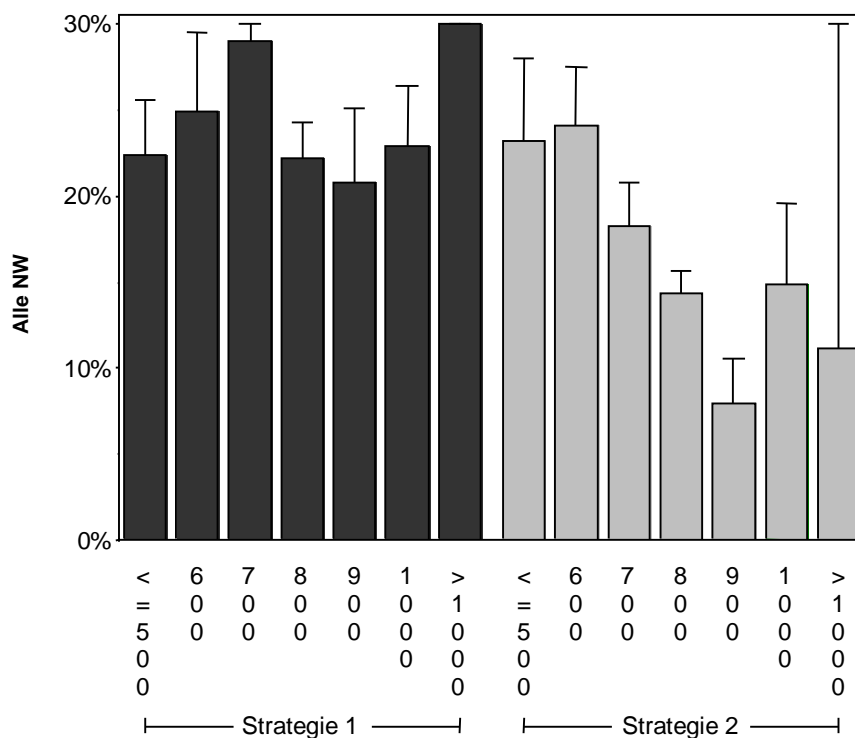


Abb. 37: Darstellung aller Nebenwirkungen nach gewählter Dosis (MU) im Strategievergleich

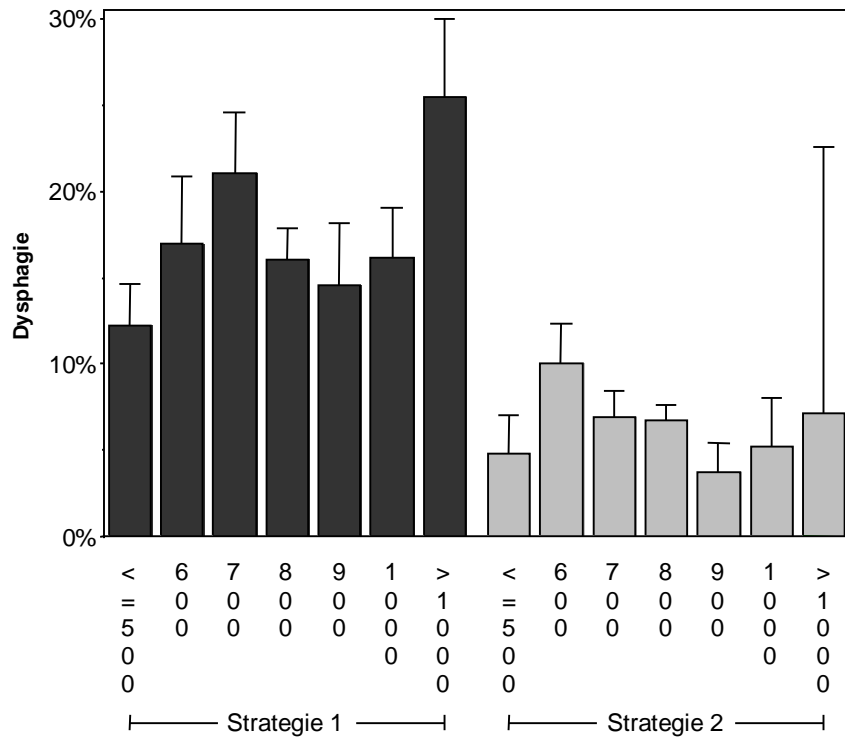


Abb. 38: Darstellung der Nebenwirkung Dysphagie nach gewählter Dosis (MU) im Strategievergleich

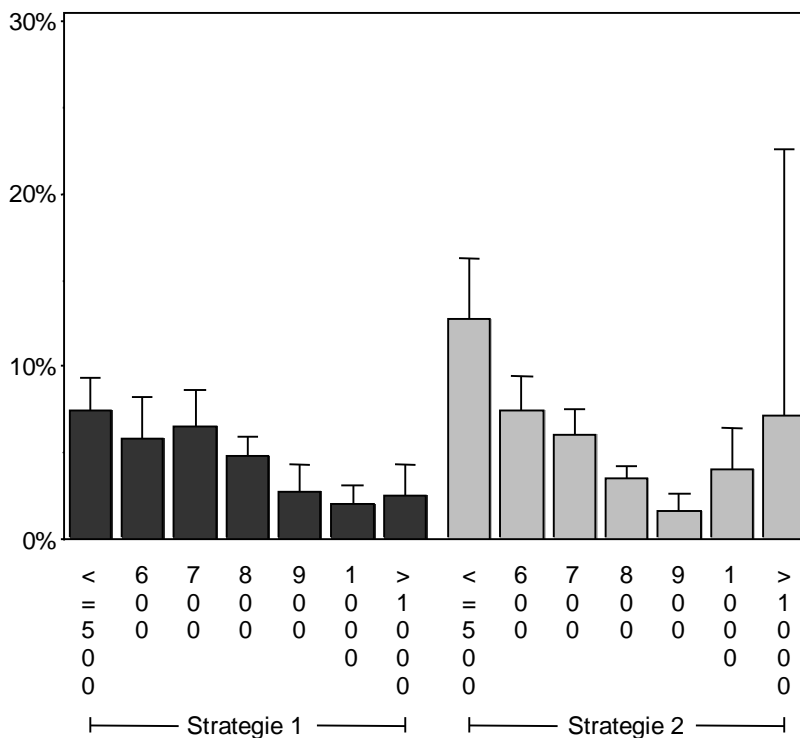


Abb. 39: Darstellung der Nebenwirkung Kopfhalteschwäche nach gewählter Dosis (MU) im Strategievergleich

Es fällt auf, dass das Auftreten von Nebenwirkungen keineswegs eindeutig mit der Dosis zunimmt. Auch bei relativ geringen Dosen treten relativ viele Nebenwirkungen auf. Vermutlich hängt dies mit einer besonders starken Sensitivität bei diesen ohnehin schon empfindlichen Patienten zusammen. Abb. 37 deutet an, dass für Strategie 2 besonders im oberen Dosisbereich weniger Nebenwirkungen auftreten.

Abb. 38 zeigt eindrucksvoll, dass unter Strategie 2 signifikant weniger Dysphagien auftreten als unter Strategie 1. Es besteht besonders für Strategie 1 die Tendenz der Zunahme der Dysphagie mit der Dosis.

Dies ist jedoch völlig anders bei der Kopfhalteschwäche: Zwar zeigt sich die Tendenz, dass unter Strategie 2 etwas mehr Kopfhalteschwäche auftritt als unter Strategie 1. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Ins Auge springt vielmehr die Tatsache, dass es bei Dosen über 700 MU zu einer klaren Abnahme der Kopfhalteschwäche in Abhängigkeit zur verwendeten Dosis kommt. Dieser Tatbestand bedarf einer ausführlichen Diskussion.

4. Diskussion:

4.1. Anmerkungen zur Zielsetzung der Arbeit:

In doppelblinden, randomisierten Studien, wie sie dem Level 1 der Evidenzbasierten Medizin entsprechen, wird versucht, die Variabilität der Parameter einzuschränken. Deshalb wird häufig der Zeitraum kurz gehalten, die Dosis nicht beliebig variiert und das Toxin häufig recht standardisiert verabreicht. Das Patientenmanagement unterscheidet sich also in klinischen Studien erheblich von dem in der täglichen Praxis. Üblicherweise wird in einer Ambulanz im Wesentlichen das Management der Patienten einheitlich gehandhabt. Durch einen Behandlerwechsel ergab sich in der Düsseldorfer Ambulanz aber die Gelegenheit, zwei unterschiedliche Management- oder Injektionsstrategien zu vergleichen.

Dabei geht es nicht darum, den Einfluss eines Parameters zu studieren, sondern das gesamte, unterschiedliche Management eines großen Patientenkollektivs zu untersuchen. Eine vergleichbare Untersuchung liegt bisher nicht vor.

4.2. Anmerkungen zum untersuchten Patientenkollektiv:

In dieser Arbeit wurden in einem ersten Durchlauf retrospektiv 1438 Patienten mit allen Formen der Dystonie sowie in einem umfangreichen zweiten Durchlauf alle 704 Patienten (= 48,97 % aller Dystonien) der Botulinumtoxin-Ambulanz der Universität Düsseldorf mit zervikaler Dystonie erfasst und ausgewertet. In bisherigen Studien zur zervikalen Dystonie wurden zwischen 6 Patienten (Giladi et al., 2000) und 616 Patienten (Kessler et al., 1999) berücksichtigt. Die Datenanalyse in der Kessler-Arbeit beruht aber auf weniger als 300 Patienten. Die durchschnittliche Patientenanzahl lag bei den meisten Studien deutlich unter 100 Patienten.

Der Anteil der Frauen lag in unserem Kollektiv bei 56,6 % und damit signifikant höher als der Anteil der betroffenen Männer mit 43,3 %. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist bekannt und konnte bisher nicht

begründet werden. In anderen Arbeiten wurde der Prozentsatz von Frauen am Gesamtkollektiv sogar noch höher angegeben. Ben-Shlomo et al. (2002) beschreiben, dass der Torticollis bei Frauen 1,5 - 1,9 mal häufiger auftritt als bei Männern (Edwards et al., 1995). Von 68% erkrankten Frauen und nur 32% erkrankten Männern berichteten Rollnik et al. (2000). Es bleibt abzuwarten, wie sich dieser Unterschied auf die einzelnen Genmutationen verteilt. Eine plausible Erklärung dafür steht weiterhin aus. Auch für andere Aspekte, die bei der statistischen Aufarbeitung dieses großen Kollektivs auffallen, gibt es keine plausible Erklärung. So sind die Männer bei Erstinjektion im Schnitt 2,5 Jahre jünger als die betroffenen Frauen ($p < 0,008$). Der Torticollis nach links tritt am häufigsten auf. Es wäre interessant zu vergleichen, ob dies in Ländern mit Linksverkehr anders ist. Denkbar wäre ja, dass eine genetisch bedingte Prädisposition vorliegt, die eigentliche Manifestation aber von Umweltfaktoren wie Häufigkeit des Gebrauchs der Muskulatur abhängt.

4.3. Vergleich der Injektionsstrategien:

4.3.1. Einfluss des Reinjektionsintervalls:

Für alle in Periode 1 (1988 – 30.6.95) durchgeführten Injektionen ergab sich ein Mittelwert für das Intervall zwischen zwei aufeinander folgende Injektionen von 123,77 Tagen, wobei Zeitabstände von 65,00 - 461,67 Tagen beobachtet werden konnten. Diese breite Streuung kam dadurch zustande, dass die Patienten selber ihren Reinjektionstermin bei Verschlechterung der Symptome bestimmten. Das mittlere Intervall der Gruppe 1 lag bei 119,4 Tagen (siehe Methoden).

Das mittlere Intervall über alle in Periode 2 ausgeführten Injektionen lag bei 96,64 Tagen. Auch hier gab es erhebliche Streuungen der Intervalle zwischen 78,18 - 257,33 Tagen; doch wird das Bemühen deutlich, möglichst ein 90-Tage-Intervall einzuhalten. Die „Ausreißer“ kommen größtenteils durch Patienten zustande, die noch an Strategie 1 gewöhnt waren und von sich aus das Injektionsintervall - wegen noch anhaltender Besserung - verlängerten oder die Behandlung unterbrochen haben. Das mittlere Intervall der Patienten in Gruppe 2, bei denen die Injektionen sämtlich nach dem 30.6.95 begonnen

wurden, betrug 94,1 Tage mit einer Streuung von nur 4,1 Tagen. Genauere Aussagen und Untersuchungen von Intervall-Längen konnten in der Literatur nur vereinzelt gefunden werden, da in den meisten Studien bisher der Schwerpunkt auf die Untersuchung der Dosis, der Wirkung und der Nebenwirkungen gelegt wurde.

Erbguth (1996) macht zum Thema Injektionsintervall und Wiederholungs-Injektionen folgende Aussage: „14 Tage (12 – 16 Tage) nach der Erstinjektion wurde deren Wirkung im Rahmen einer Kontrolluntersuchung überprüft. Eine Nachinjektion wurde durchgeführt, wenn der bis dahin eingetretene Effekt als ungenügend bezeichnet wurde und sofern keine Nebenwirkungen durch die Erstinjektion aufgetreten waren. Bei ungenügendem Erfolg der ersten Nachinjektion war eine zweite Nachinjektion unter gleichen Bedingungen wie die erste möglich. Diese maximal drei Injektionen innerhalb von 4 bis 5 Wochen bildeten den ersten Injektionszyklus. Die Patienten wurden aufgefordert, sich nach dem zu erwartenden Nachlassen der Wirkung und bei Wiederauftreten störender Symptome zur Wiederholungsinjektion erneut vorzustellen“ (Erbguth, 1996, S. 31-32).

Dieses Zitat zeigt, wie unterschiedlich die Injektionsstrategie gehandhabt wird. Repetitive Injektionen in kurzen Abständen stellen in unseren Augen ein Vorgehen wie beim Impfen dar und sollten eigentlich obsolet sein. Dennoch ist nicht bekannt, dass bestimmte Zentren besonders viel antikörperpositive Patienten aufweisen. Dies liegt daran, dass üblicherweise Gründe für das Abbrechen nicht weiter analysiert werden.

Nach Erbguth brechen 42 % der Patienten die Therapie ab, 53 % setzen die Therapie fort und 5 % unterbrechen die Therapie für länger als ein Jahr. Für den Abbruch waren zu 49 % komplette oder weitgehende Remissionen verantwortlich (Erbguth, 1996, S.131).

Die Mehrfachinjektion erschien gegenüber der Einfachinjektion in Bezug auf Nachlassen von Schmerz und Verbesserung der Bewegung geeigneter (Borodic et al., 1992). Die frühe Injektion mit Botulinumtoxin brachte bessere Ergebnisse als die verzögerte Injektion (Reichel, 2001). Auch in Studien von Jankovic und Schwartz (1990) und Giladi et al. (2000) bestimmten die Patienten nach Abklingen des Therapieerfolges nach 3 – 6 Monaten die Wiederholungsinjektion.

Im Folgenden stellen wir weitere Aussagen aus der Literatur zum Thema Reinjektion zusammen. Auf keinen Fall sollten „Booster“-Injektionen innerhalb von 8 – 10 Wochen nach der vorangegangenen Injektion durchgeführt werden, die das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern beschleunigen (Comella et al., 2000; Dressler, 2000, S. 30-31; Naumann, 2003, S. 29-30). Das Intervall zwischen zwei Injektionen sollte mindestens zwei Monate betragen, um die Bildung von Antikörpern zu verhindern (Dressler, 2000, S. 30; Laubis-Herrmann et al., 2002). In einer anderen Studie lag das mittlere Intervall der Nachinjektion bei $120 \pm 12,27$ Tagen (Haussermann et al., 2004); das entspricht dem mittleren Intervall von Strategie 1.

Wiederholungsinjektionen sollten nach einem Abstand von mindestens 12 Wochen gegeben werden (Brashear, 2001; Hsiung et al., 2002). Comella et al., 2000) empfehlen einen Intervall-Abstand von mindestens 2 Monaten zwischen zwei Injektionen. Durchschnittlich sollten die Injektionen alle 4 bis 6 Monate wiederholt werden (Jankovic, 2004). Poewe et al. (1992) fanden in ihrer Arbeit heraus, dass der optimale mittlere Zeitabstand nach der ersten Injektion bei einer Patientengruppe mit zervikaler Dystonie 12,3 Wochen betrug. Das empfohlene Zeitintervall zwischen den einzelnen Botulinumtoxininjektionen bei zervikaler Dystonie beträgt 3 Monate (Greene et al., 1994). Auch Kessler et al. (1999) nannten als optimalen Zeitabstand 12 – 14 Wochen zwischen 2 Injektionen. Offensichtlich wird also ein zeitlicher Abstand zwischen 2 Injektionen zwischen 2 und 6 Monaten empfohlen. Im Vergleich zu dieser zeitlichen Spannbreite ist der Unterschied zwischen Strategie 1 und 2 von ca. 30 Tagen noch sehr gering.

Als optimaler Zeitabstand zwischen zwei Injektionen ist eine Spanne von 12 bis 16 Wochen anzusehen. Wir haben uns in der Behandlung der zervikalen Dystonie auf ein optimales Behandlungsintervall von 3 Monaten eingestellt. Ein wesentlicher Vorteil der Strategie 2 besteht in der Reduktion des Organisationsaufwandes. Die Patienten erhalten nach der Injektion sofort den Reinjektionstermin genannt. (Dies vermeidet zahlreiche Telefonate, die die Abläufe in der Ambulanz unterbrechen würden.) Mit Strategie 2 lässt sich die Anzahl der pro Arzt behandelbaren Patienten deutlich optimieren.

4.3.2. Der Behandlungserfolg (gemessen mit der Tsui-Skala):

Der Tsui-Score wird unter den gängigen Scores zur Quantifizierung der zervikalen Dystonie am häufigsten verwendet und ist am bekanntesten (Tsui und Calne, 1988; Tsui, 1996). Der Tsui-Score erfasst die häufigsten Komponenten einer zervikalen Dystonie. (Drehung um die vertikale Achse, die anterior / posteriore Achse und die sagittale Achse.) Er gibt Auskunft über die Kopfhaltung. Hierbei geht ein hoher Score-Wert mit einer starken Kopffehlhaltung einher; bei Abnahme des Tsui-Score hat sich die Kopffehlhaltung gebessert.

Es kann passieren, dass ein großer Unterschied zwischen den Scorewerten und dem Patientenbefinden (Tarsy, 1997) besteht. Der Tsui-Score erfasst nicht Shift-Probleme oder Schmerzen, insbesondere werden keinerlei Patientenangaben berücksichtigt. Er ist ein Score, der nur vom Behandler erhoben wird.

Neben dem Tsui-Score werden auch andere Scores zur Verlaufsbeobachtung verwendet. Die CDSS (=Cervicale Dystonie Schwere Skala) wurde entwickelt, um sich einen zuverlässigen Überblick über den Behandlungserfolg von Patienten mit zervikaler Dystonie zu verschaffen. Die „CDSS“ ist ein hoch reliabler Parameter innerhalb der Behandlung, der u.a. den Erfolg der Behandlung dokumentiert (O'Brien et al., 2001). Auch Brashear (2001) berichtete über Dokumentationen der Kopfposition mit Hilfe der CDSS. Der TWSTR Score ist eine Kombinationsskala, aus der ebenfalls signifikante Verbesserungen abgelesen werden können (Tarsy, 1997).

Von den genannten Scores ist der Tsui-Score wohl deshalb der bekannteste, weil er innerhalb von 1 - 2 Minuten erhoben werden kann und schnell hoch-relevante Teilaspekte einer zervikalen Dystonie erfasst. Der Tsui-Score wurde in der vorliegenden Arbeit benutzt, um den Behandlungserfolg der beiden Strategien zu vergleichen.

Obwohl die hier vorgelegten Strategien völlig verschieden sind, ist der Behandlungserfolg gemessen mit der Tsui-Skala gleich. Wie vorher gezeigt wurde, führte bei Strategie 1 immer derselbe Arzt die Injektionen aus; bei Strategie 2 wechselte der Behandler. Grundsätzlich ist ein Behandlerwechsel einem guten Behandlungserfolg abträglich (siehe Diskussion der

Nebenwirkungen). Dennoch findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Strategie 1 und Strategie 2. Es besteht allerdings die Tendenz, dass sich die Ergebnisse unter Strategie 1 prozentual etwas besser darstellen. Die hier beschriebene, kontinuierliche Besserung mit repetitiven Injektionen wurde auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet. Eine ähnliche Darstellung wie die Abbildungen 21 – 23 findet sich bei Kessler et al. (1999).

4.3.3. Einfluss der Injektionsdosis:

Bis heute fehlt ein allgemein gültiges Dosierungs- und Injektionsschema für die Botulinumtoxintherapie. Die veröffentlichten Angaben zur effektiven Dosierung der zervikalen Dystonie variieren sehr stark. Die Autoren Brans et al. (1995) empfehlen in ihrer Arbeit eine Dosis von 200 – 400 MU Dysport® für die erfolgreiche Therapie der zervikalen Dystonie. Andere Autoren befürworten Dosierungen bis 1000 MU (Stell et al., 1988; Anderson, 1992). Poewe et al. (1998) beschreiben die Ergebnisse einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 75 Patienten. Untersucht wurde hierbei die klinische Wirksamkeit von drei unterschiedlichen Dosierungen: 250 MU, 500 MU und 1000 MU Botulinumtoxin A (Dysport®). Dauer und Ausprägungsgrad der Verbesserung waren für die Gruppe, die 1000 MU Dysport® erhielten, ausgeprägter als bei den Gruppen, die mit 250 MU und 500 MU behandelt wurden. Allerdings ging die Effektivität in der 1000 MU - Gruppe mit einem deutlichen und dosisabhängigen Anstieg von Nebenwirkungen einher. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren Poewe et al. (1998), bei Patienten die ersten Injektionen mit 500 MU zu beginnen und nur bei Bedarf die Dosis in den Folgeinjektionen zu erhöhen. Zu diesen Empfehlungen passt nicht gut die Aussage von Poewe et al. (1992): Zur Behandlung der zervikalen Dystonie sollten zwischen 200 - 400 MU pro Muskel verwendet werden. Insgesamt kommt man mit dieser Empfehlung (weil mehrere Muskeln zu injizieren sind) auf höhere Dosen als 500 MU. Die Autoren der Studie von Wissel et al. (2001) schlagen als optimale Startdosis 500 MU Dysport® vor und betonen, dass eine Dosis von 500 MU Dysport® in klinisch identifizierte Nackenmuskeln eine sichere und effektive Behandlung der Patienten mit den typischen Symptomen der zervikalen Dystonie darstellt.

Gupta et al. (2003) fanden in ihrem Kollektiv eine optimale Durchschnittsdosis zur Behandlung der zervikalen Dystonie von 512 +/- 10,5 MU Dysport® heraus. Die Autoren Kessler et al. (1999) verwendeten pro Behandlung eine durchschnittliche Dosis von 778 +/- 253 MU Dysport®, wobei die Initialdosis stark variieren konnte. Wird eine mittlere Dosis von 833 MU über 26,8 Behandlungszyklen (dies entspricht einer kumulativen Dosis von 20943 +/- 9462 MU) injiziert, so kann über einen Zeitraum von 10 Jahren bei 60% der Patienten eine nachgewiesene Effektivität belegt werden (Haussermann et al., 2004). Eine Doppelblindstudie bei Ranoux et al. (2002) zeigte, dass die Dosis pro Injektion größer als 250 MU Dysport® sein muss, um ein zufriedenstellendes Ergebnis hervorzurufen. Werden allerdings Dosen über 500 MU appliziert, so wurden in seiner Studie zunehmend unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet. Sehr geringe Dosen verwendeten Boghen und Flanders (1993), indem sie 50 - 100 MU pro Muskel injizierten. Die maximal verwendete Gesamtdosis lag bei ihnen bei 280 MU.

Die Mehrfachinjektion mit mehreren kleineren Dosen ist der Einfachinjektion mit einer hohen Dosis vorzuziehen (Borodic et al., 1992). In einer Fünfjahresstudie wurde bei der Behandlung der zervikalen Dystonie nach anfänglichen höheren Dosierungen im weiteren Verlauf eine Dosis von 258 +/- 102 MU mit Erfolg eingesetzt (Van den Bergh et al., 1995). In einer Studie mit 66 Patienten wurde zur Behandlung der zervikalen Dystonie eine mittlere Injektionsdosis von 218 MU verwendet (Rollnik et al., 2000). Rollnik et al. (2000) führten die Injektionen mit Hilfe des EMG durch. Brans et al. (1995) spritzten ihren 60 Patienten unter elektromyographischer Kontrolle eine durchschnittliche Dosis von 204 MU Dysport® und berichteten über ähnlich gute Ergebnisse wie nach höheren Dosen Botulinumtoxin, wie sie zum Teil in anderen Studien eingesetzt wurden.

Der Erfolg niedrigdosierter Botulinumtoxin A - Injektionen wurde durch elektromyographisch kontrollierte (EMG) Injektionen begründet. Durch diese Technik könne man zielgenau das Toxin in die oftmals tiefergelegenen betroffenen Muskeln injizieren. Comella et al. (2000) verglichen EMG- kontrollierte Injektionen mit nicht EMG-kontrollierten Injektionen und stellten fest, dass durch die EMG-Kontrolle der klinische Erfolg höher war. Brans et al. (1995) und Walker (2003) vermuteten, dass der klinische Erfolg bei EMG

kontrollierten Injektionen deshalb so hoch liegt, weil so die Zielgenauigkeit der intramuskulären Injektion verbessert wird. Es wird angenommen, dass ohne EMG-Kontrolle 17 - 53% des Toxins außerhalb des Zielmuskels injiziert wird (Speelman und Brans, 1995).

Die EMG-gesteuerte Injektion ist deutlich aufwendiger als die Injektion nach klinischer und anatomischer Sachkenntnis. Häufig findet sich eine erhöhte EMG-Aktivität auch in Muskeln, die nicht primär dyston kontrahieren, sondern zur Kompensation eingesetzt werden. In der täglichen Praxis hat sich die EMG gesteuerte Injektionstechnik bisher nicht durchgesetzt.

Wie die Nebenwirkungen belegen, sind wir inzwischen der Meinung, dass sowohl bei Strategie 1 als auch bei Strategie 2 zu hohe Dosen verwandt wurden. Die Empfehlung, mit 500 MU zu beginnen, teilen wir aufgrund der vorliegenden Arbeit.

Selbstverständlich ist ein führendes Prinzip der Botulinumtoxin-Injektions-Therapie, optimale Ergebnisse mit möglichst niedrigen Dosen und möglichst großen Abständen zwischen den Einzelinjektionen zu erreichen (Tintner und Jankovic, 2001).

Der obige Abschnitt zeigt, dass die empfohlenen Dosen sehr breit streuen. Bei Strategie 1 (=Gruppe 1) wurde eine mittlere Dosis von 815,8 MU verwendet. Es war das erklärte Ziel dieser Strategie, eine initial hohe Dosis zu verwenden, damit der Patient durch einen guten Effekt der ersten Injektion von Anfang der Therapie an eine spürbare Erleichterung erfährt und zu einer guten Compliance geführt wird. Die Dosis wurde dann im Verlauf reduziert. Dies entspricht auch dem Vorgehen von Erbguth. Die Dosierung in der Studie von Erbguth (1996) orientierte sich an folgenden Kriterien:

- Dosis im vorherigen Injektionszyklus und deren Wirkung und Nebenwirkungen
- Restwirkung der Vorinjektion
- Veränderter Schweregrad oder verändertes Muster der dystonen Symptome (Erbguth, 1996, S. 32).

Dieses Vorgehen entspricht ungefähr Strategie 1, wobei der Patient bei Nachlassen der Wirkung den Reinjektionstermin selber bestimmte.

Bei der Behandlung von Gruppe 1 fällt die recht große Differenz zwischen dem Minimalwert von 413,57 MU und dem Maximalwert von 1662,50 MU auf. Oftmals wurden zur Erstinjektion recht hohe Einstiegsdosen verwendet. Dabei bestimmte der behandelnde Arzt die Dosis oftmals je nach Ausprägungsgrad des Torticollis.

Dies ist verständlich, aber wie Strategie 2 zeigt, keineswegs notwendig. Das Ergebnis nach einigen Injektionen hängt nicht von der Einstiegsdosis ab. Strategie 2 entspricht mehr dem Vorgehen, wie es von Wissel et al. 2001 publiziert wurde, wobei der Beginn der Strategie 2 bereits im Jahr 1995 war.

Für Strategie 2 (Zeitraum vom 30.6.95 – heute) lag die mittlere Dosis bei 682,63 MU und damit niedriger als bei Strategie 1. Die Spanne zwischen der minimalen und maximalen verwendeten Dosis (320,00 - 952,94 MU) war deutlich kleiner als bei Gruppe 2. Für Gruppe 2 wurden von Anfang an konstant niedrigere Dosen angestrebt. Bezeichnenderweise nähern sich die Dosen für Gruppe 1 und 2 immer mehr an, wobei die Reduktion in Gruppe 1 sehr viel deutlicher ist als die vorsichtige Dosissteigerung in Gruppe 2 (siehe Abb. 14 – 16). Auch die kumulativen Dosen nähern sich an (Abb. 17 – 19).

Bei Strategie 1 werden höhere Dosen in größeren Abständen injiziert. Die Reduktion der Dosis bei Strategie 1 und die kürzeren Abstände zwischen zwei Injektionen in Strategie 2 führen schließlich dazu, dass bei beiden Strategien nach 1500 Tagen (= 4,1 Jahren) ungefähr dieselbe kumulative Dosis verwandt wird. Damit sind beide Strategien langfristig hinsichtlich der Behandlungskosten als gleichwertig anzusehen! Also sind beide Strategien bezüglich des Outcomes (Tsui-Scores) und der Behandlungskosten nicht signifikant verschieden. Die entscheidende Frage ist nun, ob auch bezüglich der Nebenwirkungen beide Strategien eine gleich gute Wirkung zeigen.

4.3.4. Vergleich der Nebenwirkungen:

Der Botulinumtoxintherapie wird eine hohe Effektivität bei wenigen Nebenwirkungen bescheinigt (Lu et al., 1995; Adler und Kumar, 2000). Die übliche Vorstellung ist, dass die Applikation einer bestimmten Dosis eines Medikamentes zu einem bestimmten Nebenwirkungsprofil führt. Die auftretenden Nebenwirkungen sind mit der Anwendung des Medikamentes kausal verbunden. Eine solche kausale Verknüpfung zwischen der Anwendung einer bestimmten Dosis Botulinumtoxin und auftretenden Nebenwirkungen wird aber durch die vorliegende Arbeit klar widerlegt.

Da Schluckstörungen (= Dysphagien) die häufigsten Nebenwirkungen der Botulinumtoxin A - Injektion bei zervikaler Dystonie darstellen, sollte darauf geachtet werden, dass Dysphagien, die zu Therapiebeginn bereits bestanden, sorgfältig und vor Therapiebeginn dokumentiert werden. Bei oromandibulären Dystonien kann es unter Umständen zu krankheitsbedingten Schluckstörungen kommen. Ein Behandlerwechsel kann ebenfalls zu einer kurzfristigen Erhöhung der Nebeneffekte führen.

Nach der Literatur entwickelte sich bei 10,4 % der Patienten nach der Botulinumtoxintherapie eine leichte Dysphagie (Bhaumik und Behari, 1999). Eine leichte Form der Dysphagie ist bei 12-14 % der Patienten zu beobachten (Racette et al., 1999). Am häufigsten trat die Dysphagie in leichter Form auf (Gelb et al., 1989; Gupta et al., 2003).

Diese Ergebnisse entsprechen in etwa den Dysphagie-Fällen in der vorliegenden Arbeit. Sofern Nebenwirkungen auftraten, waren diese leicht und verschwanden oft von alleine. Auch die Autoren Kessler et al. (1999) nannten die Dysphagie als häufigste Nebenwirkung und beschrieben ihr Auftreten nach durchschnittlich 9,7 Tagen nach der Injektion. Als Dauer der Schluckstörungen wurden in ihrer Studie durchschnittlich 3,5 Wochen angegeben.

Boghen und Flanders (1993) führten in ihrer Studie folgende flüchtige Nebeneffekte auf: Ermüdung, Dysphagie, Kopfhalteschwäche, lokaler Schmerz und Heiserkeit. Eine niedrige Dosis Dysport® ist mit einer sehr geringen Anzahl von Nebenwirkungen verbunden (Van den Bergh et al., 1995). Eine vorübergehende Dysphagie trat in Abhängigkeit von der Dosis bei annähernd 1/3 der Patienten auf (Comella et al., 1992; Thobois et al., 2001).

Dies ist der höchst genannte Wert für das Auftreten von Dysphagien, der in der Literatur gefunden wurde. Demgegenüber stehen die Studien von Erbguth (1996), der die Kopfhalteschwäche mit nahezu 1/3 der Fälle angibt: In einer Langzeituntersuchung von Erbguth (1996) traten bei 51 % der Patienten Nebenwirkungen auf (Erbguth, 1996, S.130). Die häufigste Nebenwirkung war bei 26,1 % der Patienten eine Kopfhalteschwäche, die bevorzugt nach Injektion beider Mn. Splenii capitis auftrat. Die zweit häufigste Nebenwirkung stellte mit 19 % Schluckstörungen verschiedenen Ausmaßes dar. Zu 88 % traten diese Nebenwirkungen in leichter Form auf. Im Verlauf der Injektionen nahm die Zahl der Nebenwirkungen signifikant ab (Erbguth, 1996, S.130).

4.3.4.1. Der Einfluss der Strategie auf die Anzahl der Nebenwirkungen:

Abb. 37 legt ebenfalls nahe, dass von der Tendenz her bei Strategie 2 weniger Nebenwirkungen auftreten als bei Strategie 1. Hochsignifikant ist der Unterschied in der Anzahl der berichteten Schluckstörungen (Abb. 38). Dagegen besteht die Tendenz, dass bei Strategie 2 mehr Kopfhalteschwächen auftreten.

Der Grund dafür wird deutlich, wenn man sich noch einmal die Verteilung der Dosen anschaut (Abschnitt 3.5.). Bei Strategie 2 ist die in die vordere Muskelgruppe applizierte Dosis deutlich niedriger als bei Strategie 1, die in die hintere Muskelgruppe applizierte Dosis ist etwas höher als bei Strategie 1. Die Reduktion der Dosis in der vorderen Muskelgruppe reduziert hochsignifikant die Anzahl der Schluckstörungen, die Erhöhung der Dosis in der hinteren Muskelgruppe führt zu einer vermehrten Kopfhalteschwäche. Die Besserung der Kopfposition ändert sich bei einem Strategiewechsel nicht. Daraus ist zu schließen, dass die für Gruppe 2 verwendete Dosis für die vordere Muskelgruppe und die für Gruppe 1 verwendete Dosis für die hintere Muskelgruppe ausreichend ist. Dosiserhöhungen führen in erster Linie zu einer Erhöhung der Nebenwirkungen. Damit ist eine durchschnittliche Dosis von weniger als 123 MU Dysport® in die vordere und 524 MU Dysport® in die hintere Muskelgruppe völlig ausreichend. Dies bedeutet, dass für die Behandlung zervikaler Dystonien die mittlere Dosis < 650 MU betragen sollte. Da eine Ampulle 500 MU enthält, ergibt sich daraus die Empfehlung, die

Injektion mit 500 MU zu beginnen. Dies entspricht den Empfehlungen zahlreicher Autoren (Poewe et al., 1992; Kessler et al., 1999; Wissel et al., 2001; Gupta et al., 2003).

4.3.5. Der Einfluss repetitiver Injektionen:

Abb. 25 – 27 zeigen, dass mit repetitiven Injektionen die Anzahl der Nebenwirkungen deutlich abnimmt. Das ist besonders klar in Abb. 25 für Gruppe 2 zu sehen. Dies kann nicht Einfluss der Dosis sein, da diese über denselben Zeitraum leicht zunimmt. Offensichtlich ist für die Beurteilung von Patienten, ob sie bestimmte Symptome als Nebenwirkungen ansehen, die Zeit die sie behandelt wurden sowie die Anzahl der erhaltenen Injektionen sehr wichtig. Wahrscheinlich lernen die Patienten immer besser, krankheitsbedingte Symptome von injektionsbedingten zu unterscheiden. Zur Frage, wie kommt es zum Abfall der Anzahl von Nebenwirkungen, zeigen wir weitere Antworten auf:

- 1.) Die Patienten gewöhnen sich an das Medikament und berichten von Injektion zu Injektion über weniger Nebenwirkungen. Der Patient ist am Anfang sensitiviert, später empfindet er die Injektion als Routine.
- 2.) Die Patienten, bei denen sich viele Nebenwirkungen entwickeln, beenden eher die Therapie.
- 3.) Durch eine zunehmende Antikörperentwicklung treten weniger Nebenwirkungen auf. Allerdings ist der Prozentsatz der Antikörperentwicklung sehr gering. Solange jedoch keine entsprechende Studie zur Antikörpermessung vorliegt, kann man zu dieser Thematik noch keine genaueren Angaben machen.

Abb. 29 zeigt, dass besonders für Strategie 2 der Abfall der Kurve der prozentualen Nebenwirkungen keineswegs kontinuierlich verläuft. Es treten erhebliche Sprünge auf. Diese Sprünge sind immer dann zu beobachten, wenn ein Wechsel des Arztes, der die Injektionen durchführt, geschieht. Bei Strategie 1 werden die Injektionen immer von demselben Arzt durchgeführt - im Gegensatz zu Strategie 2, wo alle 12 – 18 Monate der Arzt wechselt. Daher ist zu vermuten, dass die Nebenwirkungsrate ganz wesentlich von der Interaktion des Patienten mit dem behandelnden Arzt abhängt. Je mehr sich

der Patient an den Arzt, der ihn injiziert, gewöhnt hat, desto weniger Nebenwirkungen treten auf.

Die Abbildungen 25 - 33 legen nahe, dass der Einfluss des behandelnden Arztes und die Anzahl der vorausgegangenen Injektionen einen größeren Einfluss haben als die Dosis.

Bei Strategie 1 wurden zunächst höhere Dosen verwandt, dann wurden die Dosen reduziert; deshalb findet sich ein Trend, dass die hohen Dosen mit mehr Nebenwirkungen behaftet sind.

Bei Strategie 2 wurde die Dosis nur allmählich gesteigert; das führt dazu, dass die niedrigeren applizierten Dosen mit mehr Nebenwirkungen behaftet sind (siehe Abb. 37).

4.3.6. Das Problem der Antikörperbildung:

Der vorige Abschnitt hat klar gezeigt, dass die Injektionsstrategie das Auftreten von Nebenwirkungen wesentlich beeinflusst. Wahrscheinlich verhält es sich genauso mit der Antikörperbildung. Botulinumtoxin ist für einen Patienten ein körperfremdes Eiweiß. Bei repetitiven Injektionen in kurzen Abständen kann es zu einer Resistenzbildung auf dem Boden der Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern kommen. Hohe Einzeldosen und kurze Reinjektionsintervalle werden als Risikofaktoren für eine Antikörperbildung angesehen (Kessler et al., 1999). Injektionen in kurzen Intervallen sind als Impfungen anzusehen, z.B. dauert die Wirkung von Botulinumtoxin F nicht lange an, so dass es nach 4 – 6 Wochen erneut angewandt werden muss, um einen andauernden Effekt zu gewährleisten. Bei dieser Injektionsstrategie sind in New York sämtliche mit Botulinumtoxin F (BTX-F) behandelte Patienten resistent gegen BTX-F geworden.

Bei Botulinumtoxin B sind hohe Einzeldosen notwendig, um einen befriedigenden klinischen Effekt zu erzielen. Auch bei Botulinumtoxin B entwickeln sich sehr schnell Resistenzen (Dressler, 2002; Dressler und Bigalke, 2002; Dressler et al., 2002; Dressler, 2003; Dressler, 2004).

Schon allein aus diesem Grund ist die Strategie 1 nicht zu empfehlen.

4.4. Schlussfolgerungen:

Die erfolgreiche Behandlung mit repetitiven Injektionen von Botulinumtoxin hängt von verschiedenen Faktoren ab:

1. von der Höhe der Dosis,
2. von der Verteilung der Dosis (Injektionsort / welcher Muskel?) und der Dosis pro Injektionsort (wie viel Dosis pro Muskel?),
3. von dem einzuhaltenden Intervall zwischen zwei Injektionen.

Die Nebenwirkungen der Behandlung hängen wesentlich mit der Anzahl der Injektionen zusammen: Sie nehmen kontinuierlich mit der Anzahl der Injektionen ab. Diese Abnahme ist in Strategie 2 deutlich nachweisbar, wo sowohl die Dosis als auch das Intervall zwischen den Injektionen konstant gehalten wurde. Man kann also nicht einfach angeben, wie viele Nebenwirkungen eine Injektion mit einer bestimmten Menge Botulinumtoxin hervorruft. Das Outcome oder die klinische Wirksamkeit ist nicht umso besser, je höher die verwendete Dosis ist.

Wahrscheinlich lag bei beiden Strategien die Dosis etwas zu hoch. Es kann festgestellt werden, dass die Patienten nach dem Strategiewechsel eindeutig von dem Wechsel und der reduzierten Dosis profitieren und dass es eindeutig zu einer Abnahme der Nebenwirkungen kommt. Je stabiler die Dosis und das Intervall, desto stabiler ist auch das Nebenwirkungsverhalten.

An dieser Stelle muss festgehalten werden, dass die in der Literatur angegebene Dysphagierate in Bezug auf Dysport® viel zu hoch ist.

Die Analyse der beiden Injektionsstrategien zeigt, welche Erfolge durch eine konsequente und regelmäßige Botulinumtoxintherapie verzeichnet werden können. Die vorliegende Analyse führt zu folgenden Therapieempfehlungen:

1. Die Dosis der 1. Injektion sollte nicht zu hoch angesetzt werden und um 500 MU Dysport® variieren.
2. Diese Dosis sollte möglichst konstant gehalten und nur bei unbefriedigenden Verläufen erhöht werden.
Dies hat den Vorteil, dass eine mögliche Antikörperbildung besser entdeckt werden kann. Wenn bei konstanter Dosis und konstantem Intervall der Schweregrad der zervikalen Dystonie zunimmt statt abnimmt, so ist dies ungewöhnlich und lenkt sofort den Verdacht auf das Vorliegen eines sekundären Therapieversagens.
3. Der behandelnde Arzt (und nicht der Patient) legt den Reinjektionstermin fest, wobei ein mittleres Intervall von 90 Tagen anzustreben ist, um einen durchgreifenden und kontinuierlichen Erfolg zu erreichen.
4. Die applizierten Dosen sollten möglichst genau in die betroffenen Muskeln injiziert werden. Dies erhöht die Effektivität und reduziert die Nebenwirkungen. EMG-gesteuerte Injektionen sind nur in Ausnahmefällen nötig.
5. Zur Dysphagievermeidung sollte die injizierte Menge Toxin, die in die vorderen Muskeln gespritzt wird, möglichst gering gehalten werden.
6. Da der Einfluss eines Behandlerwechsels erheblich ist, sollten häufige Behandlerwechsel möglichst vermieden werden.
7. Patienten sollten nur, wenn es unbedingt nötig ist, ein Zentrum wechseln, da nur bei Vergleich mit den Vorinjektionen eine Optimierung des Injektionsschemas vorgenommen werden kann. Auch das Auftreten von Antikörpern lässt sich so besser entdecken.

Die Veränderung der Injektionsstrategien im Laufe der Zeit führte zu einer allgemeinen Abnahme von Nebenwirkungen und somit zu einer stärkeren Zufriedenheit und einem größeren Therapieerfolg beim Patienten. Im Idealfall liegt das Intervall zwischen zwei Injektionen bei ca. 90 Tagen.

Die vorliegende Arbeit unterstreicht noch einmal, dass die Anwendung von Botulinumtoxin keineswegs trivial ist und dass es sehr sinnvoll ist, Zentren für die Anwendung von Botulinumtoxin zu bilden, um Expertise und Patienten zu akkumulieren. Die Behandlung in solchen Zentren ist sehr wahrscheinlich effektiver und kostengünstiger als die flächendeckende Behandlung mit Botulinumtoxin in Arztpraxen.

5. Literaturangaben:

Adler CH, Kumar R

Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia.
Neurology. 2000; 55(12 Suppl 5): 9-14. Review

Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD,
Marsden CD

Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis.
J R Soc Med. 1992; 85(9): 524-529

Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T; ESDE collaborative group

What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia?
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72(5): 608-614

Benecke R, Dreßler D, Kunesch E, Probst T

Use of botulinum toxin in the treatment of muscle pain.
Schmerz 2003; 17(6): 450-458. Review

Bhaumik S, Behari M

Botulinum toxin A-injection for cervical dystonia.
J Assoc Physicians India. 1999; 47(3): 267-270

Boghen D, Flanders M

Effectiveness of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis.
Eur Neurol. 1993; 33(3): 199-203

Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M

Botulinum A toxin for spasmodic Torticollis: multiple vs single injection points
per muscle.
Head Neck. 1992; 14(1): 33-37

Brans JW, de Boer IP, Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD
Botulinum toxin in cervical dystonia : low dose with electromyographic guidance.
J Neurol. 1995; 242(8): 529-534

Brans JW, Lindeboom R, Aramideh M, Speelman JD
Long-term effect of botulinum toxin on impairment and functional health in cervical dystonia.
Neurology. 1998; 50(5): 1461-1463

Brashear A
The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia.
Semin Neurol.2001; 21(1): 85-90. Review

Brashear A, Watts MW, Marchetti A, Magar R, Lau H, Wang L
Duration of effect of botulinum toxin type A in adult patients with cervical dystonia: a retrospective chart review.
Clin Ther.2000; 22(12): 1516-1524

Brashear A, Ambrosius WT, Eckert GJ, Siemers ER
Comparison of treatment of tardive dystonia and idiopathic cervical dystonia with botulinum toxin type A.
Mov Disord. 1998; 13(1): 158-161

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

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

Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT
Impact of cervical dystonia on quality of life.
Mov Disord. 2002; 17(4) 838-841

Carruthers A, Carruthers J
Update on the botulinum neurotoxins.
Skin Therapy Lett. 2001; 6(13):1-2. Review

Chan, J, Brin MF, Fahn S
Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics.
Mov Disord. 1991; 6(2): 119-126

Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG
Botulinum toxin injections for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance.
Neurology. 1992; 42(4): 878-882

Comella CL, Jankovic J, Brin MF
Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia.
Neurology. 2000; 55(12 Suppl 5): 15-21. Review

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

Cordivari C, Misra VP, Cantani S, Lees AJ
New therapeutic indications for botulinum toxins.
Mov Disord. 2004; 19 Suppl 8: 157-161. Review

Dressler, D
Botulinum Toxin Therapy.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2000

Dressler D

Dysport produces intrinsically more swallowing problems than Botox: unexpected results from a conversion factor study in cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 73(5): 604

Dressler D, Bigalke H

Botulinum toxin antibody type A titres after cessation of botulinum toxin therapy. Mov Disord. 2002;17(1): 170-173

Dressler D, Munchau A, Bhatia KP, Quinn NP, Bigalke H

Antibody-induced botulinum toxin therapy failure: can it be overcome by increased botulinum toxin doses? Eur Neurol. 2002; 47(2): 118-121

Dressler D

Antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. Nervenarzt 2003; 74(12): 1098-1104

Dressler D

Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. Mov Disord. 2004; 19 Suppl 8: 92-100

Edwards LL, Normand MM, Wszolek ZK

Cervical dystonia: a review The role of botulinum toxin. Nebr Med J. 1995; 80(5): 109-115

Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM

Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. Neurosurgery. 2004; 54(3): 613-619; discussion 619-621

Erbguth, FJ

Das Krankheitsbild der zervikalen Dystonie ("Torticollis spasmodicus"). Theorie und Forschung, Bd. 447, Medizin, Bd. 11. Roderer Verlag, Regensburg 1996

Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E
Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles.
Acta Otolaryngol. 1993; 113(3): 400-404

Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ
Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis.
Neurology. 1989; 39(1): 80-84

Giladi N., Meer J., Kidan H., Honigman S
Long-term remission of idiopathic cervical dystonia after treatment with botulinum toxin.
Eur Neurol. 2000; 44(3): 144-146

Greene P, Fahn S, Diamond B
Development of resistance to botulinumtoxin type A in patients with torticollis.
Mov Disord. 1994; 9(2): 213-217

Grimes DA, Han F, Lang AE, St George-Hyssop P, Racacho L, Bulman DE
A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11.
Neurology. 2002;59(8): 1183-1186

Gupta M, Singh G, Khwaja G
Botulinum toxin in the treatment of dystonias - a hospital based study.
J Assoc Physicians India. 2003; 51: 447-453

Hallett M
Physiology of Dystonia.
Adv Neurol. 1998; 78: 11-18. Review

Haussermann P, Marczych S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A
Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A.
Mov Disord. 2004; 19(3): 303-308

Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O
Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period.
Mov Disord. 2002; 17(6): 1288-93

Ikoma K, Samii A, Mercier B, Wassermann EM, Hallett M
Abnormal cortical motor excitability in dystonia.
Neurology. 1996; 46(5): 1371-1376

Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD
Natural history of adult-onset idiopathic torticollis.
Arch Neurol. 1990; 47(5): 548-552

Jankovic J
Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin.
Mov Disord. 2004 a; 19 Suppl 8: 109-115. Review

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

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

Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K
Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders.
Neurology. 1991, 41, 1088-1091

Jankovic J, Schwartz K
Botulinum toxin injections for cervical dystonia.
Neurology. 1990; 40(2): 277-280

Jost WH, Kohl A

Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications.
J Neurol. 2001; 248 Suppl 1: 39-44. Review

Kachi T

Medical treatment of dystonia.
Rinsho Shinkeigaku. 2001; 41(12): 1181-1182. Review

Kelm S, Gerats G, Chalkiadaki A, Hefter H

Reduction of pain and muscle spasms by botulinum toxin A.
Nervenarzt. 2001; 72(4): 302-306

Kessler KR, Skutta M, Benecke R

Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A:
efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group.
J Neurol. 1999; 246(4): 265-274

Klein C, Ozelius LJ

Dystonia: clinical features, genetics, and treatment.
Curr Opin Neurol. 2002;15(4): 491-497. Review

Krauss JK

Deep brain stimulation for cervical dystonia.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003; 74(11): 1598. Review

Krauss JK, Yianni J, Loher TJ, Aziz TZ

Deep brain stimulation for dystonia.
J Clin Neurophysiol. 2004;21(1): 18-30

Kreyden OP, Geiges ML, Böni R, Burg G

Botulinum toxin: from poison to drug. A historical review.
Hautarzt. 2000; 51(10): 733-737

Kupsch A, Klaffke S, Kühn AA, Meissner W, Arnold G, Schneider GH, Maier-Hauff K, Trottenberg T

The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia.

J Neurol. 2003; 250(10): 1201-1205. Erratum in: J Neurol. 2004; 251(8): 1031

Laubis-Herrmann U, Fries K; Topka H

Low-dose botulinum toxin-a treatment of cervical dystonia - a double blind randomized pilot study.

Eur Neurol. 2002; 47(4): 214-221

Lu CS, Chen RS, Tsai CH

Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia.

J Formos Med Assoc. 1995; 94(4): 189-192. Review

Moore P, Naumann M

Handbook of Botulinum Toxin Treatment.
Blackwell Science, Second Edition, 2003

Müller J, Ebersbach G, Wissel J, Poewe W

Dynamic balance function in phasic cervical dystonia following Botulinum toxin therapy.

Mov Disord. 2001; 16(5): 934-937

Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K

Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan.

Mov Disord. 1995; 10(4): 440-443

Naumann, M

Botulinumtoxin, Wirkprinzip und klinische Anwendung.
Uni-Med Verlag, 2. Auflage, 2003

Naumann M, Yakovleff A, Durif F; Botox Cervical Prospective Study Group
A randomised, double-masked, crossover comparison of the efficacy and safety of botulinum toxin A produced from the original bulk toxin source and current bulk toxin source for the treatment of cervical dystonia.
J Neurol. 2002; 249(1): 57-63

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

O'Brien C, Brashear A, Cullis P, Truong D, Molho E, Jenkins S, Wojcieszek J, O'Neil T, Factor S, Seeberger L
Cervical dystonia severity scale reliability study.
Mov Disord. 2001; 16(6): 1086-1090

Odergren T, Tollbäck A, Borg J
Efficacy of botulinum toxin for cervical dystonia. A comparison of methods for evaluation.
Scand J Rehabil Med. 1994; 26(4): 191-195

Odergren T, Hjaltson H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lun S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H
A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 64(1): 6-12

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

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

Poewe W

Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72(4): 430

Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, Kessler KR, Ceballos-Baumann AO, Ohly A, Oertel W, Kunig G

What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 64(1): 13-17

Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, Heinen F, Wagner M, Deuschl G

Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin One-year follow-up in 37 patients.

J Neurol. 1992; 239(1): 21-25

Poewe W, Wissel J

Use of botulinum toxin in the treatment of cervical dystonia.

Baillieres Clin Neurol. 1993; 2(1) : 179-185. Review

Racette BA, McGee-Minnich L, Perlmutter JS

Efficacy and safety of a new bulk toxin in cervical dystonia: a blinded evaluation.

Clin Neuropharmacol. 1999;22(6): 337-339

Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M

Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72(4): 459-462

Reichel G

Botulinum toxin for treatment of spasticity in adults.

J Neurol. 2001 Apr; 248 Suppl 1:25-27. Review

Rollnik JD, Matzke M, Wohlfarth K, Dengler R, Bigalke H
Low-dose treatment of cervical dystonia, blepharospasm and facial hemispasm with albumin-diluted botulinum toxin type A under EMG guidance. An open label study.
Eur Neurol. 2000; 43(1): 9-12

Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M
Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection.
Muscle and Nerve. 1996; 19(4): 488-496

Schwalbe W
Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen.
Inauguraldissertation. Universitätsbuchdruckerei Gustav Schade,
Berlin 1908

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

Speelman JD, Brans JW
Cervical dystonia and botulinum treatment: Is electromyographic guidance necessary?
Mov Disord. 1995; 10(6): 802

Stacy M
Idiopathic cervical dystonia: an overview.
Neurology. 2000; 55(12 Suppl 5): 2-8. Review

Stell R, Coleman R, Thompson P, Marsden CD
Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis.
BMJ. 1988; 297(6648): 616

Tarsy D
Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin.
Mov Disord. 1997; 12(1): 100-102

Tarsy D, First ER

Painful cervical dystonia: clinical features and response to treatment with botulinum toxin.

Mov Disord. 1999; 14(6): 1043-1045

Thobois S, Broussolle E, Toureille L, Vial C

Severe dysphagia after botulinum toxin injection for cervical dystonia in system atrophy.

Mov Disord. 2001; 16(4): 764-765

Tintner R, Jankovic J

Botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia.

Expert Opin Pharmacother. 2001; 2(12): 1985-1994. Review

Tsui JK

Botulinum toxin as a therapeutic agent.

Pharmacol Ther. 1996; 72(1): 13-24. Review

Tsui JK, Calne DB

Botulinum toxin in cervical dystonia.

Adv Neurol. 1988; 49: 473-478

Van den Bergh P, Francart J, Mourin S, Kollmann P, Laterre EC

Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin.

Muscle Nerve. 1995; 18(7): 720-729

Van Zandijcke M

Cervical dystonia (spasmodic torticollis). Some aspects of the natural history.

Acta Neurol Belg. 1995; 95(4): 210-215. Review

Velickovic M, Benabou R, Brin MF

Cervical dystonia pathophysiology and treatment options.

Drugs. 2001; 61(13): 1921-1943

Walker FO

Botulinum toxin therapy for cervical dystonia.

Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003; 14(4):749-766. Review

Wohlfarth K, Göschel H, Frevert J, Dengler R, Bigalke H

Botulinum A toxins: units versus units

Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1997; 355(3): 335-340

Wohlfarth K, Kampe K, Bigalke H

Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A.

Mov Disord. 2004; 19 Suppl 8: 65-67

Wheeler AH

Therapeutic Uses of Botulinum Toxin.

Am Fam Physican 1997; 55(2): 541-545, 548. Review

Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, Bares M, Hortova H, Streitova H, Jech R, Roth J, Brenneis C, Muller J, Schnider P, Auff E, Richardson A, Poewe W

Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport (clostridium botulinum toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study.

J Neurol. 2001; 248(12): 1073-1078

Internet-Quellen:

www.medicine-worldwide.de (Letalität des Botulismus)

3 Abbildungen zur klinischen Ausprägung der zervikalen Dystonie:

Internetseiten der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf

Constanze Spiess

Sternstr. 16
D-47198 Duisburg

Lebenslauf

Name: Constanze, Edith, Franziska Spiess

Geburtsdatum/-ort: 25.03.1973/ Homberg jetzt Duisburg

Eltern: Friedemann Spiess
Bankkaufmann, Systemanalytiker

Dr. phil. Christiane Schumann M.A.
Musikwissenschaftlerin, Konzertsängerin

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: evangelisch

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1979-1983 Grundschule
Ottoschule Duisburg-Homberg

1983-1989 Gymnasium
Franz-Haniel Duisburg-Homberg

1989-1993 Gymnasium
Adolfinum Moers
Abitur im Juni 1993 (LK Deutsch/Biologie)

Studium: 1993-1994 Germanistik/Medienwissenschaft
1994-2002 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
(Auswahlgespräch)

Famulaturen: 03/01-03/01 Gynäkologie, Krankenhaus St.Josef, Moers
02/01-02/01 Allgemeinmedizin, Praxis Dr.Sjiben, Dormagen
08/00-09/00 Neurologie, Universitätsklinik Düsseldorf
10/99-10/99 Ophthalmologie, Praxis Dr.Schumann, Duisburg
02/99-03/99 Pädiatrie, Krankenhaus Bethanien, Moers

Praktisches Jahr: 14.10.02 - 02.02.03 Anästhesie
EVK Mülheim/Ruhr 03.02.03 - 25.05.03 Kardiologie
26.05.03 - 12.09.03 Chirurgie
(Gefäß-, Unfall-, Viszeralchirurgie)

| | | |
|----------------------|----------------------|------------|
| Abgelegte Prüfungen: | Physikum | 09.09.1998 |
| | Erstes Staatsexamen | 23.03.2000 |
| | Zweites Staatsexamen | 03.09.2002 |
| | Drittes Staatsexamen | 25.11.2003 |

Promotionssemester: Januar 2004 – September 2004

Assistenzärztin in der Inneren Medizin
St. Josef Krankenhaus, 47441 Moers seit 1.10.2004

Sonstiges: Fremdsprachen: Englisch, Französisch
Führerschein Klasse 3
Sport: Tennis, Ski, Badminton
kulturelle Interessen

Persönliches: Reisen: 3-wöchige Exkursion zu
Sozialeinrichtungen Ägyptens im
Sommer 1993

Danksagung:

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. H. Hefter, sehr für die Überlassung von diesem spannenden und interessanten Thema, sowie für seine stetige Betreuung, Unterstützung und professionelle Anleitung.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. R. Willers, Statistiker aus dem Universitäts-Rechenzentrum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für seine Unterstützung bei der Auswertung und Testung der umfangreichen Datenmenge.

Bei Herrn Michael Skutta, Facharzt für Psychiatrie, habe ich mich für ergänzende Informationen zu einzelnen Patienten zu bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank den Patienten mit zervikaler Dystonie, deren Daten ich verwenden durfte und bei deren Injektion ich hospitieren konnte, um mehr über sie und ihre Erkrankung zu erfahren.

Besonderer Dank gebührt meiner geliebten Großmutter, Frau Edith Schumann (2001 verstorben), sowie meiner Mutter, Frau Dr. Christiane Schumann, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer zur Seite standen, damit ich mein Studium und meine Dissertation erfolgreich beenden konnte.

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wird an einem sehr großen Patientenkollektiv von 660 Patienten mit zervikaler Dystonie ein unterschiedliches Management für die Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin analysiert. Zwei deutlich unterschiedliche Injektionsstrategien werden hinsichtlich klinischem Outcome, den verwendeten Botulinumtoxindosen, den Intervallen zwischen zwei aufeinander folgenden Injektionen und den auftretenden Nebenwirkungen verglichen.

Dabei zeigt sich einerseits, dass recht niedrige initiale Dosen durchaus ausreichend sind, um einen guten klinischen Langzeiteffekt zu erzielen, andererseits fällt auf dass die Verbesserung der Kopfposition robust gegenüber Injektionsstrategiewechseln und Behandlerwechsel zu sein scheinen. Es zeigt sich aber auch, dass die Nebenwirkungen sehr empfindlich auf einen Strategiewechsel und Behandlerwechsel reagieren.

Besonders häufig traten Schluckstörungen auf, deren Häufigkeit mit der Dosis zusammenhängt, die in den M.sternocleidomastoideus injiziert wird. Durch Reduktion der Injektionsdosis, die in die vordere Muskelgruppe injiziert wird, lässt sich die Dysphagierate signifikant reduzieren. Durch Reduktion der Dosis, die in die Nackenmuskulatur appliziert wird, lässt sich die Rate der Kopfhalteschwäche reduzieren. Eine Initialdosis von 500 MU Dysport® erscheint empfehlenswert. Höhere Dosen bringen auf Dauer keinen vermehrten Erfolg, sondern mehr Nebenwirkungen und bergen das Risiko in sich, die Bildung neutralisierender Antikörper zu induzieren.

Der Strategievergleich zeigt außerdem, wie durch Regelung und Vorgabe des Reinjektionsintervalls der organisatorische Aufwand reduziert und die Anzahl der Patienten pro Arzt und damit die Führung einer Botulinumtoxin-Ambulanz optimiert werden kann.