

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven Meuth

Einfluss des Beschwerdeverlaufes vor der
Botulinumtoxintherapie zervikaler Dystonien auf das
Langzeitergebnis

Dissertation

Zur Erlangung eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Isabelle Schomaecker
2022

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Harald Hefter

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl

Meinen lieben Kindern, Konstantin und Marie Luise

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hefter H, Schomaecker I, Schomaecker M, Samadzadeh S. Disease Progression of Idiopathic Cervical Dystonia in Spite of Improvement After Botulinum Toxin Therapy. *Front Neurol.* 2020 Nov 12;11:588395. doi: 10.3389/fneur.2020.588395. PMID: 33281726; PMCID: PMC7689059.

Hefter H, Schomaecker I, Schomaecker M, Rosenthal D, Samadzadeh S. The Impact of the Course of Disease before Botulinum Toxin Therapy on the Course of Treatment and Long-Term Outcome in Cervical Dystonia. *Toxins (Basel).* 2021 Jul 16;13(7):493. doi: 10.3390/toxins13070493. PMID: 34357965; PMCID: PMC8310129.

Hefter H, Schomaecker I, Schomaecker M, Rosenthal D, Samadzadeh S. The Use of High Initial Doses of Botulinum Toxin Therapy for Cervical Dystonia Is a Risk Factor for Neutralizing Antibody Formation-A Monocentric Cross-Sectional Pilot Study. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jan 7;58(1):88. doi: 10.3390/medicina58010088. PMID: 35056396; PMCID: PMC8779899.

Einfluss des Beschwerdeverlaufes vor der Botulinumtoxintherapie zervikaler Dystonien auf das Langzeitergebnis

Intramuskuläre Injektionen mit Botulinumtoxin (BoNT) sind die Behandlung der Wahl für Patienten mit zervikalen Dystonien. Die vorliegende Dissertation bearbeitet die Frage, welchen Einfluss die medizinische Vorgeschichte vor der Injektionstherapie bei Patienten mit idiopathischer zervikaler Dystonie auf das Langzeitergebnis unter BoNT hat.

Im Rahmen der Arbeit wurde ein Fragebogen entwickelt, in dem die Patienten Informationen zum Verlauf ihrer zervikalen Dystonie vor und nach BoNT-Therapie angaben. Erfasst wurden demographische Daten sowie Informationen zum Verlauf der Symptomatik vor und nach der ersten BoNT-Injektion. Zudem gaben die Patienten an, um wieviel Prozent sich die zervikale Dystonie unter BoNT-Therapie gebessert hatte und zeichneten den Verlauf der Beschwerden von ihrem ersten Auftreten bis zur ersten BoNT-Injektion einerseits sowie nach der ersten Injektion bis zum Einschluss in die Studie andererseits, graphisch auf.

Es ließen sich 3 verschiedene Verlaufstypen vor der BoNT-Therapie unterscheiden: Patienten mit initial heftiger Manifestation, die danach schnell zur BoNT Therapie kamen, Patienten mit initial langsamer, aber zunehmend schnelleren Verschlechterung, die sehr viel später zur BoNT Therapie fanden und Patienten, bei denen sich die zervikale Dystonie kontinuierlich verschlechterte und die sich ebenfalls zügig mit BoNT behandeln ließen. Bei der Betrachtung der Verläufe nach BoNT-Therapie, ließen sich 5 verschiedene Typen unterscheiden: Patienten mit initial schnellem Respons, Patienten mit kontinuierlichem Respons, Patienten mit ausbleibendem Respons und insgesamt 2 Typen mit einer initialen Verbesserung, aber einer sekundären Verschlechterung (auf welche bei einem der 2 Typen eine erneute Besserung folgte), was auf ein sekundäres Therapieversagen der BoNT-Therapie hinwies. Die Analyse hat gezeigt, dass Patienten mit einer lange unbehandelten zervikalen Dystonie schlechtere Aussichten für den langfristigen Therapieerfolg haben, während Patienten mit initial heftiger Manifestation nach schneller Behandlung im Mittel die Linderung der Beschwerden durch die BoNT-Therapie am deutlichsten wahrnehmen. 17 von 66 Patienten wiesen ein sekundäres Therapieversagen nach BoNT-Therapie auf. Die resultierende Inzidenz lag bei 2,66%/Jahr, was hoch ist, aber wiederholt berichtet wurde.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei der Initiierung der BoNT-Therapie eine komplexe Patienten-/Arzt-Interaktion stattfindet, die angesichts einer lebenslangen Therapie weitreichende Konsequenzen hat. Die vorliegende Dissertation soll dazu beitragen, dass überdacht werden muss, dass gerade zu Beginn der BoNT-Therapie Weichen für den gesamten Behandlungsablauf gestellt werden, die das Langzeitergebnis wesentlich beeinflussen.

Influence of the course of disease before botulinum toxin therapy on long-term outcome of cervical dystonia

Intramuscular injections of botulinum toxin (BoNT) are the treatment of choice for patients with cervical dystonia. The dissertation at hand deals with the question of what influence the medical history before BoNT therapy has on the long-term outcome in patients with idiopathic, cervical dystonia.

For the study, a questionnaire was developed in which the patients provided information on the course of disease of their cervical dystonia before and after BoNT therapy. Demographic data as well as information on the development of symptoms before and after the first BoNT injection were recorded. In addition, the patients stated the percentage by which the cervical dystonia had improved under BoNT therapy and graphically plotted the course of the symptoms from their first appearance to the first BoNT injection, on the one hand and, after the first injection to inclusion in the study on the other hand.

Three different types of disease progression before BoNT therapy could be distinguished: patients with initially severe manifestations who were quickly treated with BoNT, patients with initially slow but increasingly faster progression who started BoNT therapy much later and patients where the cervical dystonia continuously got worse and which also entered BoNT treatment quickly. When looking at the development after BoNT therapy, 5 different types could be distinguished: patients with an initially fast response to BoNT therapy, patients with a continuous response, patients with no response at all, and a total of 2 different types with an initial improvement but secondary deterioration (in one of the 2 types again followed by improvement of disease severity), which indicated secondary treatment failure of BoNT therapy. The analysis has shown that patients with long-term untreated cervical dystonia have poorer prospects for long-term therapeutic success, while patients with initially severe manifestations perceive the relief of symptoms most clearly after rapid treatment with BoNT. 17 of 66 patients showed secondary treatment failure after BoNT therapy. The resulting incidence was 2.66% / year, which is high and has been repeatedly reported.

The results of the study showed that when BoNT therapy is initiated, a complex patient / doctor interaction is started which, in view of a lifelong therapy, has far-reaching consequences for treatment success as perceived by patients. The present dissertation has therefore made a significant contribution by showing the need to reconsider the fact that, especially at the beginning of BoNT therapy, the course is set for the entire treatment process and its outlook for long-term therapy outcome.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aboBoNT/A	Abobotulinumtoxin A
AK	Antikörper
ANOVA	Varianzanalyse, engl. <i>Analysis of Variance</i>
Anz.	Anzahl
ber.	Berechnet
BoNT (-A/-B)	Botulinumneurotoxin (-A/-B)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CD	zervikale Dystonie, engl. <i>Cervical Dystonia</i>
CDQ-24	<i>Craniocervical Dystonia Questionnaire</i>
CI	Konfidenzintervall, engl. <i>Confidence Interval</i>
CSV	<i>CommaSeparatedValues</i> (Tabellendatei-Format)
DBS	Tiefenhirnstimulation, engl. <i>Deep Brain Stimulation</i>
Dopa	Dopamin
EMG	Elektromyogramm
et al	<i>Et alii</i>
fakt.	Faktisch
Gpi	<i>Globus pallidus internus</i>
HWS	Halswirbelsäule
incoBoNT/A	Incobotulinumtoxin A
Init.	Initial
j	Jahre
j/n	ja/nein
kDA	Kilodalton
m	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
Nach.	Nachher
n.s.	nicht signifikant
NAB	Neutralisierende Antikörper, engl. <i>Neutralizing Antibodies</i>
obj.	Objektiv
onaBoNT/A	Onabotulinumtoxin A
SD	Standardabweichung, engl. <i>Standard Deviation</i>
STF	Sekundäres Therapieversagen, engl. <i>Secondary Treatment Failure</i>
TWSTRS	<i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale</i>
UDRS	<i>Unified Dystonia Rating Scale</i>
uDU	<i>Unified Dose Units</i>
Unters.	Untersuchung
US	Vereinigte Staaten, engl. <i>United States (of America)</i>
v/n	Vorher/Nachher
vs.	Versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1. Klinik und Diagnostik von zervikalen Dystonien	1
1.2. Hilfsmittel zur klinischen Bewertung des Schweregrades der Dystonie	5
1.2.1. <i>TSUI-Score</i>	5
1.2.2. <i>Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)</i>	5
1.2.3. <i>Unified Dystonia Rating Scale (UDRS)</i>	6
1.2.4. <i>Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24)</i>	6
1.2.5. Zeichnung des Krankheitsverlaufs	6
1.3. Therapie der Dystonien	7
1.3.1. Therapie der symptomatischen Dystonien	7
1.3.2. Medikamentöse orale Therapie der idiopathischen Dystonien	7
1.3.3. Physiotherapie bei zervikaler Dystonie	8
1.3.4. Injektionsbehandlung mit Botulinumneurotoxin (BoNT)	8
1.3.5. Operative Therapie inklusive Tiefenhirnstimulation (DBS)	11
1.4. Ziel der Arbeit	12
2. Patienten und Methoden	14
2.1. Patientenkollektiv	14
2.1.1. Einschluss-/Ausschlusskriterien	14
2.2. Klinische Datenerhebung	15
2.2.1. <i>TSUI-Score</i>	15
2.2.2. Patientenfragebogen	15
2.2.2.1. Erhebung der Patientensymptome	15
2.2.2.2. Zeichnen des Krankheitsverlaufes vor der Botulinumtoxin-Therapie	16
2.2.2.3. Zeichnen des Krankheitsverlaufes seit Beginn der Botulinumtoxin-Therapie	17
2.2.3. Daten aus Injektionsterminen	18
2.3. Auswertung der Graphen aus Patientenfragebogen	18
2.3.1. Digitalisierung der Patienten-Zeichnungen	18
2.3.2. Vorstellung/Beschreibung der Verlaufstypen Vorher	19
2.3.2.1. Der linear kontinuierlich ansteigende Verlauf (V-LIN)	19
2.3.2.2. Der exponentiell immer mehr zunehmende Verlauf (V-EXP)	20
2.3.2.3. Der zunächst sehr schnell, dann langsam zunehmende Verlauf (V-LOG)	20
2.3.2.4. Der sonstige, nicht anders einzuordnende Verlauf (V-AND)	21
2.3.3. Vorstellung/Beschreibung der Verlaufstypen Nachher	21
2.3.3.1. Der linear kontinuierlich ansprechende Verlauf (N-LIN)	22
2.3.3.2. Der schnell ansprechende Verlauf (N-LOG)	22

2.3.3.3. Der Typ „Schlechtes Ansprechen“ (N-SLA)	23
2.3.3.4. Die U-Form (N-UFO)	23
2.3.3.5. Die U-Form mit anschließend linearem Ansprechen (N-ULI)	24
2.3.3.6. Der nicht zu klassifizierende Verlauf „Andere“ (N-AND)	24
2.4. Statistische Auswertung der Messergebnisse	24
2.4.1. Datenverfügbarkeit	24
2.4.1.1. Skalierte Dosis der Botulinumtoxinpräparate	26
2.4.1.2. Initialer TSUI (berechnet)	26
2.4.2. Methodik der Analysen	27
2.4.2.1. Relevante Zeitpunkte und Zeiträume für Analysen	27
2.4.2.2. Statistische Auswertungen zum Patientenkollektiv	28
2.4.2.3. Auswertung der Symptome Vorher-Nachher	28
2.4.2.4. Statistischer Vergleich der Verlaufstypen Vorher	28
2.4.2.5. Statistischer Vergleich der Verlaufstypen Nachher	29
2.4.2.6. Gegenüberstellung der Verlaufstypen Vorher-Nachher	29
2.4.2.7. Statistische Analyse der Einflussfaktoren auf das subjektive <i>Outcome</i>	30
3. Ergebnisse	30
3.1. Demographische und behandlungsspezifische Daten des gesamten Patientenkollektivs	30
3.2. Vergleich von weiblichen und männlichen Patienten	31
3.3. Vergleich des Symptomspektrums vor und nach BoNT-Therapie	32
3.4. Kreuzkorrelation nach Spearman	34
3.5. Verlaufstypen Vorher	36
3.5.1. Vorstellung und Beschreibung von 3 Haupttypen	37
3.5.1.1. Linear (V-LIN)	38
3.5.1.2. Exponentiell (V-EXP)	38
3.5.1.3. Logarithmisch (V-LOG)	39
3.5.1.4. Andere (V-AND)	40
3.5.2. Vergleich der Patienten nach Einteilung in die 3 Vorherverläufe	40
3.5.2.1. Demographische Faktoren	41
3.5.2.2. Daten aus Vor-Therapiezeitraum	41
3.5.2.3. Daten nach Therapiebeginn	42
3.6. Verlaufstypen Nachher	42
3.6.1. Vorstellung und Beschreibung von 5 Haupttypen	43
3.6.1.1. Linear (N-LIN)	44
3.6.1.2. Logarithmisch (N-LOG)	45
3.6.1.3. Schlechtes Ansprechen (N-SLA)	45
3.6.1.4. U-Typ (N-UFO)	46
3.6.1.5. U-Form & Linear (N-ULI)	47
3.6.1.6. Andere (N-AND)	48
3.6.2. Vergleich der Patienten nach Einteilung in die 5 Nachherverläufe	49
3.6.2.1. Demographische Faktoren	50
3.6.2.2. Daten aus Vor-Therapiezeitraum	50

3.6.2.3. Daten nach Therapiebeginn	51
3.7. Verteilung der Hauptgruppen Vorher auf die Hauptgruppen Nachher	52
3.7.1. Vorher-Verläufe und ihre Nachfolge-Typen	52
3.7.2. Signifikanz möglicher Zusammenhänge Verlaufstypen Vorher und Nachher	53
3.8. Korrelation mit dem subjektiven <i>Outcome</i> (N.9) unabhängig von Verläufen	54
3.8.1. Einflussfaktoren mit hoher Korrelation zum subjektiven <i>Outcome</i> (signifikant auf 0,1%-Niveau, $p < 0.001$)	54
3.8.2. Korrelation mit Signifikanz auf dem 1,0%-Niveau ($p < 0.01$)	54
3.8.3. Parameter mit schwacher, aber signifikanter Korrelation mit dem <i>Outcome</i> N.9 ($p < 0.05$)	55
3.8.4. Parameter ohne signifikante Korrelation mit <i>Outcome</i> N.9	56
4. Diskussion der Auswertung	56
4.1. Einfluss der Latenz von Symptom- bis Therapiebeginn auf das spätere Langzeitergebnis	57
4.2. Einfluss der Vorgeschichte vor Botulinumtoxin auf die BoNT Langzeittherapie	57
4.2.1. Gezeichnete Krankheitsverläufe vor Therapiebeginn lassen sich klar klassifizieren	58
4.2.2. Unterschiedliches Ansprechen der verschiedenen Verlaufstypen vor Beginn der Botulinumtoxintherapie auf die BoNT-Therapie	58
4.3. Verlauf der CD nach Beginn der BoNT-Therapie	60
4.3.1. Gezeichnete Krankheitsverläufe nach Therapiebeginn lassen sich klar klassifizieren	60
4.3.2. Die besonders gut Ansprechenden	61
4.3.3. Das Problem der primären <i>Non-Responder</i>	61
4.3.4. Das Problem der sekundären <i>Non-Responder</i>	62
4.3.4.1. Verschiedene Verläufe bei sekundärem Therapieversagen	62
4.3.4.2. Dosissteigerung und Präparatewechsel nicht grundsätzlich therapieverbessernd bei sekundären Therapieversagern	62
4.3.5. Kein Zusammenhang zwischen Verlaufstypen Vorher und Nachher	63
4.3.6. Zunahme des Symptomspektrums unter BoNT-Therapie	64
4.3.7. Spontane Verläufe und Remissionen	64
4.3.8. Subjektiv wahrgenommene Linderung korreliert gut mit Verbesserung des TSUI-Wertes	65
4.4. Implikationen für das Botulinumtoxin-Management	66
4.5. Stärken und Schwächen der Arbeit	67
5. Quellenverzeichnis	69
6. Anhang	79

1. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit soll eine generelle Methode entwickelt werden, die es erlaubt, sich einen schnellen Überblick über die Vorgeschichte eines Krankheitsverlaufs bis zum Therapiebeginn einerseits und einen schnellen Überblick über den Verlauf der Erkrankung nach Therapiebeginn andererseits zu verschaffen. Diese Methode wird hier anhand der Behandlung einer zervikalen Dystonie (CD) mit Botulinumtoxin erläutert. Sie ist aber auch bei anderen Therapien und Krankheitsbildern anwendbar.

1.1. Klinik und Diagnostik von zervikalen Dystonien

Der Begriff Dystonie beschreibt eine Bewegungsstörung, bei der es zu einer unwillkürlichen Muskelanspannung kommt, die eine abnorme Bewegung oder Haltung der betroffenen Körperregion verursacht. Sie wurde 1911 durch den Neurologen Hermann Oppenheim beschrieben und als „*Dystonia musculorum deformans*“ bezeichnet (Erbguth, 1996; Oppenheim, 1911). Bleibt die muskuläre Überaktivität auf die Hals- und Nackenmuskulatur beschränkt, spricht man von einer zervikalen Dystonie.

Über den spontanen Krankheitsverlauf der CD ohne Botulinumneurotoxin (BoNT)-Intervention ist wenig bekannt. Die meisten Informationen hierzu stammen aus der Zeit vor der BoNT-Ära. Spontane Remissionen scheinen selten zu sein (3 bis 10%) und treten in der Regel in den ersten 3 bis 5 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome auf (Lowenstein und Aminoff, 1988; Jahanshahi et al., 1990; Chan et al., 1991). In den folgenden Jahren scheinen die Symptome zu fluktuieren, wobei drei Phasen des spontanen CD-Verlaufs von Neurochirurgen unterschieden wurden (Meares, 1971). Eine Verschlechterung wird in den ersten 5 Jahren, ein stabiler Zustand in den nächsten 5 Jahren und eine mögliche Verbesserung danach beobachtet (Meares, 1971). Darüber hinaus wurde über ein Fortschreiten der Erkrankung von einer fokalen zu einer multifokalen oder segmentalen Dystonie bei bis zu 30% der CD-Patienten berichtet (Jahanshahi et al., 1990; Zandijke, 1995). Bei einer Generalisierung sollte das Vorliegen einer symptomatischen Dystonie geprüft werden (Benecke et al., 2003).

Trotz ihrer relativen Häufigkeit (16,4/100.000) (Steeves et al., 2012) und ihrem stigmatisierenden Erscheinungsbild wird eine zervikale Dystonie häufig falsch oder erst sehr spät diagnostiziert. Zur Diagnostik stehen bisher keine spezifischen, klinischen oder genetischen Tests zur Verfügung. Zwar gibt es genetisch bedingte Dystonien, die einen zervikalen Schwerpunkt haben können, wie z.B. die Dopa-sensitiven Dystonien (Segawa-Syndrom) oder die epsilonglykanpositiven Dystonien. Aber die Diagnose der idiopathischen,

zervikalen Dystonie wird nach wie vor auf der Grundlage einer fachkundigen, klinischen Untersuchung gestellt, wobei symptomatische Dystonien durch eine MRT-Untersuchung der HWS und des Schädels sowie eine Labordiagnostik auszuschließen sind. Mithilfe standardisierter Messskalen wird die Schwere der zervikalen Dystonie eingeschätzt, was auch für die Therapieverlaufskontrolle wichtig ist (siehe Kapitel 1.2).

Die idiopathische, fokale, zervikale Dystonie ist eine chronische neurologische Erkrankung, die sich im Alter von 40 bis 60 Jahren klinisch manifestiert und Frauen 1,5–1,9-mal häufiger betrifft als Männer (Chan et al., 1991; ESDE Collaborative Group, 1999; Albanese und Bhatia, 2013). In einer systematischen Metaanalyse von 16 Originalstudien konnte eine Gesamtprävalenz der primären Dystonie von 16,43 pro 100.000 Personen (95% Konfidenzintervall [CI]: 12,09-22,32) berechnet werden (Steeves et al., 2012), wobei die zervikale Dystonie den größten Teil der primären Dystonien ausmacht und mit einer Prävalenz von 5,7-8,9 pro 100.000 Personen (Nutt et al., 1988; ESDE Collaborative Group, 2000), bzw. einer Inzidenz von 1,07/100.000 Personenjahre (95% Konfidenzintervall [CI]: 0,86-1,32) (Steeves et al., 2012) angegeben wird. Unterschiedliche Methoden zur Detektion und Diagnostik der Dystonien mit dem Risiko einer Unter- oder Überschätzung der Prävalenz durch die Erhebung der Zahlen in Behandlungszentren sowie die Erforschung unterschiedlicher Alters- oder ethnischer Gruppen können mögliche Gründe für die Heterogenität der ermittelten Daten sein.

Das breite Spektrum der klinischen Symptome wurde detailliert charakterisiert und reicht von einem leicht erhöhten Muskeltonus in umschriebenen Kopf- oder Halsmuskelgruppen, die zu abnormalen Kopfhaltungen führen können, bis hin zu schwerem, unwillkürlichem Rucken der Kopf- und Halsmuskulatur, einer gestörten Kontrolle der Kopfkoordination sowie der Beteiligung weiterer Muskelgruppen von Gesicht, Extremitäten und Rumpf (Chan et al., 1991; Claypool et al., 1995; Albanese und Bhatia, 2013). Die Diagnose erfolgt klinisch, in den meisten Fällen als Blickdiagnose, da die Charakteristika der Haltungsanomalie dem Untersucher bereits bei kurzem Blickkontakt ins Auge fallen.

Es gibt keine international einheitliche Richtlinie zur Klassifizierung der Dystonien. So koexistieren verschiedene Klassifizierungsansätze, die sich nach ihrer Ätiologie, der betroffenen Körperregion und dem Alter bei Erkrankungsbeginn unterscheiden. Insbesondere neueste Forschungen und Erkenntnisse im Bereich der Pathophysiologie und genetischer Prädisposition führten zu einer stetigen Veränderung der Klassifizierungssysteme in den vergangenen Jahren, wobei 2013 ein Konsensuspapier zur Klassifizierung nach Klinik und Ätiologie der Dystonien veröffentlicht wurde (Albanese et al., 2013).

Ätiologisch unterscheidet man genetische und idiopathische (primäre) Dystonien von erworbenen (sekundären) Dystonieformen. In der Mehrzahl der Fälle ist die CD als idiopathisch anzusehen. In etwa 10-15% der Fälle lässt sich ein symptomatischer Ursprung der CD nachweisen (Bhaumik und Behari, 1999; Stacy, 2000; Velickovic et al., 2001). Ursächlich für die Entstehung der symptomatischen Formen der CD können strukturelle Defekte des Hirnparenchyms, wie zum Beispiel entzündliche oder raumfordernde, intrakranielle Prozesse oder nach Schädel-Hirn-Trauma bei Unfällen, Gefäßmissbildungen, aber auch metabolische Störungen, wie zum Beispiel Neuroakantozytose und Kupferspeicherstörungen (Morbus Wilson) sein (Jankovic, 2004; Leinweber et al., 2008). Eine sorgsame Diagnosestellung ist unerlässlich, da bei vielen symptomatischen Formen der Dystonie kausale Therapiemöglichkeiten bestehen.

Des Weiteren kann eine körperregionsbezogene Kategorisierung in fokale, segmentale, multifokale und generalisierte Dystonien vorgenommen werden.

Bei der Unterscheidung nach dem Alter bei Erstmanifestation wird zwischen *early-* und *late-onset* unterschieden, da sich diese in Genese der Erkrankung und dem Erkrankungsmuster unterscheiden. Eine Generalisierung ist zum Beispiel nach dem 21. Lebensjahr eher selten und bedarf weiterer Abklärung hinsichtlich sekundärer Ursachen.

Es gibt unterschiedliche Theorien zu der Pathogenese von Dystonien. Die Entstehung sekundärer Dystonien sowie experimentelle Modelle legen nahe, dass es an unterschiedlichen Stellen des extrapyramidal-motorischen Nervensystems, insbesondere im Bereich der Basalganglien, zu Zelldegenerationen kommt. Diese führen zu einer pathologischen Steigerung des Muskeltonus (bei zervikaler Dystonie zum Beispiel im Bereich der Halsmuskulatur) und bedingen so eine hyperkinetische Bewegungsstörung (Benecke und Dressler, 2007; Shanker und Bressmann, 2009).

Die der Dystonie zugrundeliegende Neurochemie ist sehr unterschiedlich zwischen idiopathischen und symptomatischen Dystonien und nicht abschließend geklärt (Jeanjean et al., 1997; Carbon et al., 2004).

Die zervikale Dystonie bildet den größten Anteil an der Gesamtheit der Dystonien (Ben-Shlomo et al., 2002; Jankovic, 2004) und ist die häufigste idiopathische, fokale Dystonie (Camfield et al., 2002; Benecke und Dressler, 2007). Bei der CD handelt es sich in den meisten Fällen um eine *late-onset* Dystonie mit Erkrankungsbeginn zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Die unwillkürlichen Hals- und Kopfbewegungen mit konsekutiver Haltungsanomalie sind in ihrer klinischen Ausprägung individuell verschieden und hängen unter anderem von den beteiligten Muskelgruppen und deren Aktivität in Form von tremolöser, myoklonischer oder

tonischer Muskeltätigkeit ab. Des Weiteren kann das Bewegungsausmaß durch sekundäre Veränderungen der Muskel (wie zum Beispiel Kontrakturen) sowie begrenzte Freiheitsgrade der Gelenke (zum Beispiel durch Arthrose) eingeschränkt sein (Velickovic et al., 2001; Camfield et al., 2002; Benecke und Dressler, 2007). Die Kopf- und Schulterbewegungen können rhythmisch und arrhythmisch, kontinuierlich oder intermittierend sowie tonisch oder myoklonisch auftreten (Benecke und Dressler, 2007). Die Erkrankung muss gegen Fehlstellungen aufgrund von skelettalen Veränderungen, sonstigen Anomalien der Muskeln und des Bandapparates, infektiöse Leiden sowie andere neurologische, orthopädische oder funktionelle Erkrankungen abgegrenzt werden (Benecke und Dressler, 2007). Diese Unterscheidung kann durch die chronische Fehlbelastung der zervikalen Strukturen mit der Entwicklung sekundärer, irreversibler Fehlstellungen und Ausbildung von Kontrakturen, Sklerosen, etc. schwerfallen.

Zu Beginn der Erkrankung beklagen die Patienten häufig ein unspezifisches Ziehen im Kopf- und Nackenbereich sowie einschießende, unwillkürliche Kopfbewegungen. Diese Symptome werden häufig als Arthritiden, Radikulopathie oder auch als Beschwerden psychischer Genese fehlgedeutet (Jankovic et al., 1991). 68-72% der Patienten klagen im weiteren Verlauf über Schmerzen im Hals- und Nackenbereich sowie Spannungskopfschmerzen (Comella, 2008).

Eine klinische Besonderheit der Dystonie ist die Wirksamkeit sensorischer Tricks, insbesondere der „*Geste antagoniste*“. Hierbei reicht häufig das sanfte Auflegen der Hand oder des Fingers des Patienten, z.B. auf das Kinn, zur Reduktion der dystonen Beschwerden, so dass es zu einer Entspannung der beteiligten Muskeln mit Abnahme der Fehlstellung kommt (Poisson et al., 2012; Broussolle et al., 2015). Bei wenigen Patienten reicht bereits die Vorstellung der Ausführung einer antagonistischen Geste ohne physische Umsetzung, um die dystonen Symptome in der gleichen Weise zu beeinflussen, wie die tatsächliche Handlung (Greene und Bressmann, 1998). Auf der anderen Seite kann durch bestimmte Handlungen oder Aktivitäten eine Zunahme der dystonen Beschwerden getriggert werden. Diese Interaktion der pathologischen Muskelaktivität mit sonstiger willkürlicher und unwillkürlicher Muskelaktivität ist charakteristisch für Dystonien, sowohl für generalisierte als auch fokale Dystonien. Ebenfalls kann die Intensität der dystonen Beschwerden durch emotionale Faktoren, wie Stress, Müdigkeit oder einen Wechsel von Emotionen beeinflusst werden (Jahanshani, 2000; Benecke und Dressler, 2007; Leplow et al., 2017).

1.2. Hilfsmittel zur klinischen Bewertung des Schweregrades der Dystonie

Unterschiedliche Ratingskalen werden zur klinischen Einschätzung des Schweregrades der Dystonien herangezogen. Sie erlauben eine quantitative Evaluation der Beschwerden und des Therapieerfolgs im zeitlichen Verlauf.

Zur Beurteilung der motorischen Störungen der zervikalen Dystonie werden hauptsächlich folgende *Rating*-Skalen herangezogen, die sich je nach Region und Fragestellung unterschiedlich durchgesetzt haben (Tarsy, 1997).

- *Torticollis Rating* Skala nach TSUI (TSUI et al., 1985)
- *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) (Comella et al., 1997)
- *Unified Dystonia Rating Scale* (UDRS) (Comella et al., 2003)
- *Craniocervical Dystonia Questionnaire* (CDQ-24) (Müller et al., 2004)

1.2.1. TSUI-Score

Der TSUI-Score ermöglicht es, eine schnelle Bewertung des Schweregrades der zervikalen Dystonie ausgehend vom klinischen Bild des Patienten vorzunehmen und mit Punkten zu bewerten.

Es werden Punkte für das Ausmaß der Kopfbewegung sowie des Schulterhochstands, dem zeitlichen Auftreten der Bewegung sowie für das Vorhandensein eines Tremors vergeben. Je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter manifestiert sich die Erkrankung im klinischen Bild (Tsui et al., 1985). Der TSUI-Score ist übersichtlich und schnell durchzuführen, berücksichtigt jedoch nur das motorische Ausmaß der CD. Patientensubjektive Daten (wie Beurteilung etwaiger Schmerzen) werden hier nicht eingeschlossen (Jost et al., 2012). In der Botulinumtoxinambulanz der Universität Düsseldorf wird der TSUI-Score zur Beurteilung des Verlaufs von CDs im klinischen Alltag eingesetzt.

1.2.2. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

Die *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (Consky und Lang, 1994; Comella et al., 1997) erlaubt analog zum TSUI-Score die Bewertung der zervikalen Dystonie und wird insbesondere im US-Amerikanischen Raum und zu Studien herangezogen. Sie berücksichtigt die Stärke und Dauer der Kopf- und Schulterfehlstellung, den Effekt sensorischer Tricks (z.B. „*geste antagoniste*“), die maximal mögliche Bewegungsfreiheit und wie lange eine opponierende Position gehalten werden kann. Sie zeichnet sich nach vorangegangenem

Training durch eine konsistente *Inter-Rater*-Reliabilität bei unterschiedlich gebildetem, medizinischem Personal aus (Boyce et al., 2012). Die Durchführung ist jedoch deutlich aufwändiger und zeitintensiver als die Erhebung des TSUI-Scores.

1.2.3. *Unified Dystonia Rating Scale (UDRS)*

Die *Unified Dystonia Rating Scale* (UDRS) erlaubt eine detaillierte, objektive Einschätzung des Schweregrades einer Dystonie und unterscheidet 14 zu bewertende Körperregionen. So wird zum Beispiel eine separate Beurteilung von proximalen und distalen Extremitäten oder unterschiedlichen Regionen im Kopf- und Halsbereich vorgenommen. Es werden die zeitliche Ausprägung sowie die Stärke der motorischen Symptome bewertet (Comella et al., 2003). Mit einer geschätzten Beurteilungsdauer von 5 Minuten durch einen erfahrenen Untersucher findet die UDRS eher für Studienzwecke, weniger für den klinischen Alltag Anwendung und kommt mehrheitlich bei multifokalen, segmentalen oder generalisierten Dystonien zum Einsatz.

1.2.4. *Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24)*

Der *Craniocervical Dystonia Questionnaire* (CDQ-24) dient zur Bewertung des Einflusses der zervikalen Dystonie auf die Lebensqualität durch den Patienten. Anhand von 24 Fragen kann eine Einschätzung der Stigmatisierung, des emotionalen Wohlbefindens, der Schmerzen, der Beeinflussung des alltäglichen Lebens sowie der sozialen und familiären Kontakte durch die Erkrankung festgestellt werden (Müller et al., 2004). Der Fragebogen findet in Fachkreisen zunehmenden Zuspruch, da unter anderem eine signifikant positive Korrelation der Krankheitseinschätzung durch den Patienten mittels CDQ-24 und der Bewertung des fachkundigen Untersuchers mittels TSUI-Score gezeigt werden konnte (Moll et al., 2018).

1.2.5. *Zeichnung des Krankheitsverlaufs*

Eine weitere Methode stellt die vom Patienten zu erstellende Skizzierung des Krankheitsverlaufs dar. Dies ist wiederholt von psychiatrischer Seite auch bei zervikalen Dystonien durchgeführt worden. Bisher ist aber keine Standardisierung dieses wertvollen Werkzeuges zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs vorgenommen worden. Aber genau das wird in der vorliegenden Arbeit durchgeführt und systematisiert zum klinischen Einsatz gebracht.

1.3. Therapie der Dystonien

1.3.1. Therapie der symptomatischen Dystonien

Einer symptomatischen Dystonie können unterschiedliche Störungen des ZNS, insbesondere der Basalganglien zum Beispiel durch Trauma, Entzündungen, Einblutungen oder Durchblutungsstörungen zugrunde liegen (Dressler, 2011; van den Heuvel et al., 2016). In diesen Fällen sollte die Ursache durch Operation, Bestrahlungen, antientzündliche Medikamente oder durchblutungsfördernde Maßnahmen behandelt werden. Zu den symptomatischen Dystonien zählt auch das Segawa-Syndrom (L-Dopa-sensitive Dystonie) und der Morbus Wilson. Im ersten Fall führt die L-Dopa-Behandlung zu einem exzellenten Behandlungserfolg. Im anderen Fall kann die Symptomatik bei rechtzeitiger Entkupferung auf einem sehr niedrigen Niveau gehalten werden (Hefter et al, 2018).

1.3.2. Medikamentöse orale Therapie der idiopathischen Dystonien

Die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie mit oraler Darreichungsform zur Behandlung der Dystonie sind begrenzt. Nur für wenige Medikamente liegen prospektive, kontrollierte Studien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Dystonien vor. Viele Medikamente werden nur aufgrund empirischer Beobachtungen eingesetzt.

Die meist *off-label* eingesetzten Wirkstoffgruppen beeinflussen in erster Linie das dopaminerge und anticholinerge System, wie Levodopa, Dopaminrezeptor-Blocker, Tetrabenazin sowie Anticholinergika, insbesondere Trihexyphenidyl (Lizarraga et al., 2019). Für andere Wirkstoffe wie Benzodiazepine (Clonazepam oder Lorazepam), Baclofen (oral oder intrathekal mit verringertem Nebenwirkungsprofil) und Zolpidem sind positive Effekte auf dystone Beschwerden nur in unkontrollierten Studien nachgewiesen, und die Wirkung kann, wie z.B. bei Clonazepam oder Lorazepam, insbesondere durch die angstlösende und relaxierende Wirkung erklärt werden (Miyazaki et al., 2012).

Die meisten der zur Dystoniebehandlung eingesetzten Medikamente verfügen über ein schmales therapeutisches Fenster und werden durch im Alltag der Patienten als teilweise stark einschränkend wahrgenommene Nebenwirkungen, die von Müdigkeit über Schwindel mit Übelkeit und Erbrechen sowie zu Depressionen mit Suizidalität bis hin zu Demenz und Impotenz reichen, in ihrer Wirksamkeit limitiert (Jankovic, 2006; Thenganatt und Jankovic, 2014).

1.3.3. Physiotherapie bei zervikaler Dystonie

Ziel der Physiotherapie zur Behandlung der zervikalen Dystonie ist die Steigerung der Beweglichkeit, eine Reduktion der Haltungsanomalie sowie eine Reduktion der Schmerzen (Qeiroz et al., 2012). Die physiotherapeutische Behandlung wird individuell auf die Bewegungsmöglichkeiten sowie -einschränkungen der Patienten abgestimmt und erfordert ein hohes Maß an Motivation für das zeitintensive Training (Qeiroz et al., 2012; Boyce et al., 2013). Hierbei wird durch die Beübung der betroffenen und benachbarten Muskelgruppen, *Biofeedback* sowie Muskelentspannungs- und Dehnungsübungen ein positiver Effekt erreicht (Birner et al., 1999). Es konnte gezeigt werden, dass multimodale Physiotherapie begleitend zur Botulinumtoxintherapie eine signifikante Verbesserung der Beweglichkeit, des Schweregrades der Erkrankung sowie der Schmerzen bewirken kann (Werner et al., 2015), so dass bei der Botulinumtoxin-Therapie geringere Injektionsdosen verwendet werden können (Tassorelli et al., 2006).

1.3.4. Injektionsbehandlung mit Botulinumneurotoxin (BoNT)

Botulinumtoxine (BoNTs) sind (auf das Molekulargewicht bezogen) die zurzeit giftigsten, bekannten Substanzen. Es gibt eine ganze Familie von BoNTs, die sich molekular nur gering unterscheiden, aber klinisch sehr unterschiedlich wirksam sind. BoNTs werden von Clostridium-botulinum-Bakterien als Einzelstrang-Molekül unter aeroben Bedingungen produziert. Unter anaeroben Bedingungen entsteht durch eine einzige weitere Spaltung ein Doppelstrang-Molekül, das hochaktiv ist. Neuronal wirkt BoNT als Zinkendopeptidase, die spezifische Proteine spaltet, wodurch die vesikuläre Fusion von Endosomen mit der Basalmembran gehemmt und z.B. in Nervenzellen an der muskulären Endplatte die Freisetzung von Acetylcholin reduziert und eine regionale Muskelschwäche bis -paralyse verursacht wird (Rosetto et al., 2014). Bei Gesunden führt die systemische Aufnahme von BoNT zu Atem- und Schluckstörungen. Bei Dystonien können selektive intramuskuläre Injektionen zu einer Verbesserung der Bewegungsfähigkeit sowie Korrektur der abnormen Haltung und Schmerzreduktion führen (Simpson et al., 2016).

Die intramuskuläre BoNT-Injektionstherapie ist heutzutage Goldstandard in der Behandlung der CD (Benecke und Dressler, 2007; Contarino et al., 2017) und wird nach einer internationalen Umfrage von 1071 an CD Erkrankten bei 86% der Befragten durchgeführt (Comella und Bathia, 2015). Ein positiver Effekt auf die Symptome der CD kann, je nach Studie bei 51,5% bis zu 97% der Patienten erreicht werden, wobei die starke Streuung der Werte durch

den Zeitpunkt der Befragung im Injektionsintervall beeinflusst wird, da die Zufriedenheit der Patienten wenige Tage nach der Injektion am größten ist (Sethi et al., 2012; Vivancos-Matellanos et al., 2012; Misra et al., 2018; Jochim et al., 2019).

Die BoNT-Behandlung findet Anwendung bei Patienten mit fokaler Dystonie, wie der CD oder dem Blepharospasmus, oromandibulärer Dystonie, spasmodischer Dysphonie und Extremitätendystonien, einschließlich Schreibkrampf (Jinnah et al., 2016; Simpson et al., 2016). Bei generalisierten Dystonien können BoNT-Injektionen in ausgewählten, besonders problematischen Muskelgruppen sinnvoll sein. Eine umfassende Behandlung aller betroffenen dystonen Bereiche ist bei generalisierten Dystonien jedoch aufgrund von Dosisbeschränkungen in aller Regel nicht anzustreben (Tarsy und Simon, 2006).

Da die Wirkung von Botulinumneurotoxin nach 6 bis 8 Wochen nachlässt, müssen bei den meisten Indikationen die BoNT-Behandlungen alle 3-4 Monate wiederholt werden. Es besteht kein standardisierter internationaler Konsens über die Injektionstechnik oder -orte, der Dosis pro Injektion bzw. Muskelgruppe, dem Verdünnungsverhältnis oder Methoden zur zielgerichteten Injektion, wie z.B. einer EMG- oder ultraschallgesteuerten Injektion. Ein 1:1-Umrechnungsverhältnis zwischen onabotulinumtoxin A (onaBoNT/A; Botox®; Allergan®, USA) und incobotulinumtoxin A (incoBoNT/A; Xeomin®; Merz Pharmaceuticals®, Germany) ist gängige Praxis, ansonsten besteht bezüglich eines Umrechnungsverhältnisses der Dosierung unterschiedlicher BoNT-Therapeutika kein international bindender Konsens (Pagan and Harrison 2012). Injektionsdosis und -verdünnung sowie Applikationsmethode variieren zwischen den behandelnden Personen und Zentren (Albanese, 2011; Pagan und Harrison, 2012). BoNT-Injektionstherapie ist also ein Musterbeispiel für individualisierte Medizin.

Unterschiedliche Metaanalysen aus 2016 und 2017 konnten bei einem Gesamtkollektiv von 1451 Patienten aus insgesamt 12 randomisiert-kontrollierten Studien herausstellen, dass die BoNT-Behandlung im Vergleich zu Placebo bereits in der vierten Woche nach Injektion zu einer durchschnittlichen Verbesserung von bis zu 19% gegenüber dem Ausgangswert (Verbesserung um TWSTRS-Gesamtpunktzahl von 6,8 bzw. 8,1 Punkten) führte. Die häufigsten Nebenwirkungen waren eine diffuse Schwäche bzw. Müdigkeit (10%) und Dysphagie (9%) (Marques et al., 2016; Castelão et al., 2017).

Das Botulinumtoxin ist ein 150 kDa großes körperfremdes Eiweißmolekül. Das Toxin besteht aus einem die eigentliche toxische Wirkung erzeugenden Neurotoxin und einem nichttoxischen Anteil komplexierender Proteine, dem sogenannten Toxoid (Göschel et al., 1997; Krantz et al., 2008). Ein hoher Toxoidgehalt bedingt eine höhere Proteingesamtdosis pro Injektion, um die gleiche Menge Toxin zu applizieren und somit die gleiche toxische Wirkung zu erzeugen. Die inaktiven, clostridialen Proteinbestandteile erbringen hierbei keinen klinischen Vorteil, weisen

aber eine hohe antigene Potenz auf (Dressler und Hallett, 2006). Bei einigen BoNT-Präparaten (bei Botox® und Dysport®) wird das Toxin von einer 600 kDa großen Proteinhülle umgeben, welche bei Incobotulinumtoxin-A (Xeomin®) entfernt wurde. Aufgrund der traumatischen Applikationweise durch eine Injektion wird hierbei eine Aktivierung des Immunsystems provoziert, und eine Induktion von Antikörpern ist nahezu unvermeidlich. Bei einem Teil der mit BoNT behandelten Patienten lassen sich nach mehreren Injektionen im Serum Antikörper nicht nur gegen das Toxoid (Komplexproteine), sondern auch gegen das BoNT selbst nachweisen, die die Funktion des BoNT reduzieren oder komplett neutralisieren, weshalb diese Antikörper auch als neutralisierende Antikörper (NABs) bezeichnet werden. Die klinische Bedeutung der Antikörper wird hinsichtlich ihres Einflusses auf die Wirksamkeit der BoNT-Therapie und der Induktion eines sekundären Therapieversagens unterschiedlich bewertet und reicht von untergeordneter Relevanz (Lange et al., 2009) bis hin zu klinisch erheblich relevant (AK-Prävalenz: BoNT-A: 10-15%, BoNT-B: bis zu 42%) (Chinnapongse et al., 2012; Albrecht et al., 2019; Hefter et al., 2019; Samadzadeh et al., 2020).

Es scheint, als werde die Antigenität maßgeblich durch die Wahl des Präparats beeinflusst (Sesardic et al., 2004).

IncoBoNT/A enthält durch spezielle Reinigungsverfahren keine komplexierende Proteine bei einer mit onaboNT/A äquivalenten Wirkstärke. Bisher sind bei keinem Patienten, der nur mit incoBoNT/A behandelt wurde, NABs aufgetreten (Benecke, 2009; Pagan und Harrison, 2012; Hefter et al., 2020a).

Die medikamentöse Therapie der Dystonie war bis nach dem zweiten Weltkrieg kaum entwickelt. Solche Patienten wurden von Neurochirurgen durch Läsionssetzung therapiert. Der klinische Einsatz von Botulinumtoxin seit 1977 hat aber die Therapie von Bewegungsstörungen, insbesondere der Dystonie, revolutioniert.

Intramuskuläre Injektionen von Botulinumtoxin Typ A (BoNT-A) stellen die Therapie der Wahl bei CD dar (Simpson et al., 2008, 2016) und verbessern den Schweregrad von zervikalen Dystonien (CD) um bis zu 70% (Hefter et al., 2013; Kessler et al., 2013). Heutzutage bleibt nur ein geringer Prozentsatz von weniger als 20% der leicht betroffenen CD-Patienten über einen längeren Zeitraum ohne BoNT-Behandlung (Skogseid und Kerty, 2005; Leplow et al., 2013). Interessanterweise kombinieren die meisten CD-Patienten trotz des großen Ausmaßes der Besserung durch BoNT-Injektionen die BoNT-Therapie mit zusätzlichen Therapien, die von Physiotherapie über Akupunktur, Hypnose, Meditation, Bioresonanztherapie bis zu Yoga, Gebet und anderen religiösen Praktiken reichen (Leplow et al., 2013). Der Prozentsatz der Patienten, die mehr als 10 Therapien verwendeten, unterschied sich nicht zwischen Patienten, die BoNT-Injektionen erhielten (66,7%) und Patienten, bei denen keine BoNT-Injektionen zur

Anwendung kamen (64,4%) (Leplow et al., 2013). Offensichtlich sind CD-Patienten mit ihrer BoNT-Therapie nicht vollständig zufrieden (Skogseid und Kerty, 2005; Sethi et al., 2012).

Als möglicher Grund für dieses Verhalten wurde eine hohe Prävalenz (bis zu 70%) von psychiatrischen Störungen wie Angstzuständen oder Depressionen bei CD diskutiert (Hilker et al., 2001; Leplow et al., 2013). Darüber hinaus wurde das Vorhandensein anderer Symptome, die nicht auf die BoNT-Therapie ansprechen (Mordin et al., 2014), als weitere Gründe angeführt, warum CD-Patienten ihre Lebensqualität ebenso niedrig einschätzen wie Patienten mit Multipler Sklerose, Parkinson oder Patienten nach Schlaganfall (Ben-Shlomo et al., 2002; Mordin et al., 2014).

Mit BoNT behandelte CD-Patienten kombinieren jedoch nicht nur die BoNT-Behandlung mit anderen Therapien. Sie brechen die BoNT-Therapie auch in einem relativ hohen Prozentsatz zwischen 30% (Gill et al., 2013) und 46% (Hsiung et al., 2002; Details und Übersicht siehe Jinnah et al., 2018) ab. Die Gründe für den Abbruch der BoNT-Therapie sind nur teilweise bekannt (Jinnah et al., 2018).

1.3.5. Operative Therapie inklusive Tiefenhirnstimulation (DBS)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts kam es durch die Analyse von ZNS-Schuss- und Granatsplitterverletzungen zu einer guten Kenntnis neurotooper Funktionen, so dass die ZNS-Läsionschirurgie bis in die 70er Jahre aufblühte. Durch die Koagulation der Basalganglien oder die Resektion der betroffenen Muskeln und Muskelgruppen standen zentrale und periphere chirurgische Interventionen zur Verfügung. Diese waren allerdings für die meisten Patienten mit folgenschweren Komplikationen wie Hemiparese, Spastik, Ataxie, Dysphagie und Dysarthrie verbunden, wurden aber mangels Alternativen in Kauf genommen (Dandy, 1930; Bertrand, et al., 1978).

Aufgrund der exzellenten Wirksamkeit der Botulinumtoxintherapie und der Entwicklung der Tiefenhirnstimulation (DBS) kommen Verfahren wie die Thalamotomie, Pallidotomie und Rhizotomie nur bei schwersten, meist ansonsten therapierefraktären Dystonien zur Anwendung. Insgesamt bleiben chirurgische Therapieverfahren auch heute Patienten vorbehalten, die zuvor nicht von einer pharmakologischen Behandlung profitiert haben oder unter schweren Dystonien leiden (Loher et al., 2004).

Im Zentrum chirurgischer Verfahren zur Dystoniebehandlung stellt die Tiefenhirnstimulation des Globus pallidus internus (GPi) die Therapie der Wahl für Kinder und Erwachsene mit primär generalisierter oder zervikaler Dystonie dar, bei denen eine pharmakologische Therapie oder eine Chemodenervation mittels BoNT-Injektionen gescheitert ist (Parr et al., 2007; Fox,

2015; Moro et al., 2017; Rodrigues et al., 2019). Studien konnten eine signifikante Verbesserung der physikalischen Aspekte und der Lebensqualität an Dystonie Erkrankter durch DBS im Vergleich zur Scheinstimulation in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren belegen (Vidailhet et al., 2007; Volkmann et al., 2012). Mittlerweile sind die Ergebnisse der Tiefenhirnstimulation (DBS) von zervikaler Dystonie so gut (Skogseid et al., 2012), dass eine Vergleichsstudie mit BoNT angeregt worden ist. Diese EARLY-STIM-Studie soll nachweisen, dass die DBS einer BoNT-Therapie nicht unterlegen ist. Allerdings ist kritisch anzumerken, dass die Häufigkeit der Nebenwirkungen der DBS wie permanente neurologische Folgen (2,8%), Infektionen (5,6%) oder intrazerebrale Blutungen (3,1%) nicht zu vernachlässigen sind (Pahwa et al., 2006) und erneute neurochirurgische Eingriffe bei Problemen mit der Hardware oder dem Ersatz der Batterie nach 3-5 Jahren nötig sind (Kleiner-Fisman et al., 2006; Pahwa et al., 2006).

Von neurochirurgischer Seite ist intensiv untersucht worden, welche Parameter das Langzeitergebnis der Tiefenhirnstimulation wesentlich beeinflussen. Dabei ist die Dauer der Symptomatik bis zur OP ein entscheidender Faktor (Cury et al., 2018; Hacker et al., 2020).

1.4. Ziel der Arbeit

Die Therapie der zervikalen Dystonie ist komplex. Die Botulinumtoxintherapie wird von vielen Patienten mit Begleittherapien ergänzt, wobei Patienten im Schnitt 7,7 Therapieformen zusätzlich zu den BoNT- Injektionen anwenden (Birner et al., 1999) und erhebliche Kosten für die Zusatztherapien zu tragen bereit sind (Junker et al., 2004). 90,5% der Patienten, die bereits eine andere Therapie erhalten haben, stufen die BoNT-Therapie dennoch als die wirkungsvollste ein (Birner et al., 1999). Umso wichtiger ist es, Faktoren zu erfassen, die das Ergebnis der Behandlung maßgeblich beeinflussen. Dazu werden vom medizinischen Fachpersonal quantitative sowie semiquantitative klinische *Scores* und spezielle Fragebögen verwandt (siehe Abschnitt 1.2).

Ein interessantes Verfahren, das zum Beispiel von Psychiatern angewandt wird, ist den Patienten den Verlauf seiner Erkrankung zeichnen zu lassen. Damit kann ein behandelnder Arzt mitunter Informationen über den Verlauf einer komplexen Erkrankung erhalten, die der Patient nur schwer verbalisieren kann.

In dieser Dissertation wird untersucht, ob sich bei Patienten mit zervikaler Dystonie sinnvolle Informationen aus standardisierten Zeichnungen des Krankheitsverlaufs vor und nach der Anwendung von Botulinumtoxin extrahieren lassen.

Dazu werden die Aufzeichnungen digitalisiert, in verschiedene Graphtypen klassifiziert und mit den demographischen und behandlungsbezogenen Daten der Patienten verglichen.

Zusätzlich werden die Aufzeichnungen mit den Ergebnissen eines Fragebogens verglichen, der den Patienten vor den Aufzeichnungen zur Beantwortung vorgelegt wurde.

Es werden folgende Hypothesen bearbeitet:

1. Wie bei der Tiefenhirnstimulation der generalisierten Dystonien hat die Zeit vom Beginn der Symptome bis zum Therapiebeginn einen wesentlichen Einfluss auf das Langzeitergebnis der Therapiemaßnahme, in diesem Fall der Botulinumtoxin-Injektionstherapie.
2. Trotz laufender Therapie mit Botulinumtoxin kommt es zu einer Zunahme des Symptomspektrums.
3. Die Patienten können die Schwere der CD und deren Verlauf gut einordnen und in gezeichneter Form wiedergeben.
4. Es gibt unterschiedliche Verläufe der zervikalen Dystonie vor und nach der BoNT-Therapie.
5. Die unterschiedlichen Verlaufsformen der CD vor der Botulinumtoxin-Therapie sprechen unterschiedlich auf Botulinumtoxin an.
6. Die unterschiedlichen Verlaufsformen nach der BoNT-Therapie hängen nicht von den Verlaufsformen vor der Therapie ab.
7. Es lassen sich mit Hilfe der Therapieverlaufszeichnungen Patienten mit einem sekundären Therapieversagen leicht identifizieren.
8. Bei Patienten mit einem schlechten Ansprechen oder einem sekundären Therapieversagen kann eine Dosissteigerung oder ein Präparatewechsel zu einer erfolgreichen Behandlung führen.

Zusätzlich zu den bereits erschienenen 3 Publikation wird eine 4. Arbeit wird gerade zur Publikation vorbereitet, in der weitere Teilaspekte der hier präsentierten Ergebnisse vorgestellt werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Querschnittsstudie wurden 74 ambulante Patientinnen und Patienten mit zervikaler Dystonie aus der Botulinumtoxinambulanz der Klinik für Neurologie an der Universitätsklinik Düsseldorf untersucht und patientenspezifische Daten einerseits mittels eines eigens entwickelten Fragebogens erhoben und andererseits aus den Patientenakten entnommen. Die Befragung erfolgte jeweils im Rahmen des regulär alle 3-4 Monate wahrgenommenen Injektionstermines zur Behandlung der zervikalen Dystonie. Die für die Patientenrekrutierung relevanten Untersuchungen erfolgten vom 01.08.2014 bis zum 21.05.2015.

Die Patienten wurden vor der Befragung und Einschluss in die Studie bezüglich des Ziels der Studie sowie datenschutzrechtlichen Belangen aufgeklärt und erst nach schriftlichem Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Zu jedem der teilnehmenden Patienten wurden das Geburtsdatum und das Geschlecht als demographische Daten erfasst.

Für die Studie liegt ein Ethikvotum unter der Studiennummer 4085 durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Düsseldorf vor.

2.1.1. Einschluss-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Die Studienteilnehmer mussten mindestens 18 Jahre alt sein und nicht unter Betreuung stehen.
- Es durften keine anderen Erkrankungen vorliegen, die eine Bewegungsstörung des Kopfes oder Rumpfes verursachten (wie z.B. eine primäre Schädigung der Halswirbelsäule oder eine obere Plexusneuritis).
- Zum Zeitpunkt der Befragung mussten die Teilnehmer an einer klinisch gesicherten zervikalen Dystonie leiden, die zuvor mit mindestens drei Botulinumtoxin-Injektionen behandelt worden war.
- Der Einschluss in die Studie war von der Schwere der Erkrankung und dem Geschlecht der Patienten unabhängig.
- Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war die psychische sowie physische Fähigkeit, den Krankheitsverlauf mit Hilfe eines Graphen darzustellen.

Ausschlusskriterien

- Die Teilnahme an der Studie war Minderjährigen oder Personen ohne Möglichkeit eines schriftlichen Einverständnisses nicht möglich.

- Patienten mit Hinweisen für eine Bewegungsstörung zusätzlich zu der zervikalen Dystonie wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.2. Klinische Datenerhebung

2.2.1. TSUI-Score

Die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung durch den Behandler erfolgte anhand des TSUI-Scores (Tsui et al., 1985). Bewertet werden mit dem TSUI-Score:

- Amplitude bzw. Auslenkung der
 - R=Kopffrotation (0-3 Punkte)
 - L=lateralen Kopfneigung (0-3 Punkte)
 - A/R=der antero- bzw. retrograden Kopfneigung (0-3 Punkte)
- K=Kontinuität/ zeitliches Auftreten der Kopfbewegung (1-2 Punkte)
- S=Ausmaß eines Schulterhochstands (0-3 Punkte)
- Tremor
 - TS=Schweregrad (1-2 Punkte)
 - TK=Kontinuität (1-2 Punkte)

Die Formel lautet $(R+L+A/R) \times K + S + (TS \times TK)$

Hierbei konnten bis zu 25 (18+3+4) Punkte vergeben werden. Je höher die vergebene Punktzahl, desto höher ist der Schweregrad der Erkrankung einzustufen.

2.2.2. Patientenfragebogen

2.2.2.1. Erhebung der Patientensymptome

Der zur Befragung genutzte Patientenfragebogen (siehe Anhang) wurde für die vorliegende Studie entworfen und diente den Patienten zur reflektierten, subjektiven Auseinandersetzung mit dem Verlauf der Erkrankung von Beginn der Symptome bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

Die Patienten wurden gefragt:

1. Wann haben Sie zum ersten Mal Symptome der zervikalen Dystonie bemerkt? (Es musste ein Datum angegeben werden)
2. Wann wurden Sie zum ersten Mal mit Botulinumtoxin behandelt? (Es musste ein Datum angegeben werden)
3. Bestanden zu diesem Zeitpunkt:

- | | |
|---|-----------|
| Schmerzen im Bereich von Hals oder Nacken | (ja/nein) |
| Eine abnorme Anspannung der Hals- oder Schultermuskulatur | (ja/nein) |
| Eine reduzierte Beweglichkeit des Kopfes | (ja/nein) |
| Eine abnorme Kopfposition | (ja/nein) |
| Ein Kopfzittern | (ja/nein) |
| Sonstige Symptome | (ja/nein) |
4. Um wieviel Prozent hat sich der Schweregrad der zervikalen Dystonie seit Beginn der Botulinumtoxintherapie gebessert/verschlechtert?
5. Bestehen zum jetzigen Zeitpunkt (Untersuchung nach Therapiebeginn):
- | | |
|---|-----------|
| Schmerzen im Bereich von Hals oder Nacken | (ja/nein) |
| Eine abnorme Anspannung der Hals- oder Schultermuskulatur | (ja/nein) |
| Eine reduzierte Beweglichkeit des Kopfes | (ja/nein) |
| Eine abnorme Kopfposition | (ja/nein) |
| Ein Kopfzittern | (ja/nein) |
| Sonstige Symptome | (ja/nein) |

Die Möglichkeit der Mehrfachnennung wurde verdeutlicht. Die Erfassung der Beschwerden erfolgte rein binär (1 = ja; 0 = nein) ohne Berücksichtigung der Intensität oder Dauer.

2.2.2.2. Zeichnen des Krankheitsverlaufes vor der Botulinumtoxin-Therapie

Nachdem die Patienten den Fragebogen beantwortet hatten, wurde Ihnen ein standardisiertes Quadrat von 10x10cm Größe vorgelegt, an dessen linken, unteren Ecke das Datum der ersten Symptome vom Untersucher eingetragen wurde und an dessen rechten, unteren Ecke das Datum des Beginns der Botulinumtoxin-Therapie eingetragen wurde. Dann wurde dem Patienten erklärt, dass nach oben der Schweregrad der zervikalen Dystonie einzutragen sei, der zum Beginn der Symptome = 0 gewesen sei (linke, untere Ecke) und sich dann verschlimmert habe bis zum Zeitpunkt der ersten BoNT-A-Injektion (rechte, obere Ecke=100% Schweregrad). Der Patient sollte den Verlauf der Erkrankung durch eine Linie, die von der linken unteren Ecke in die rechte obere Ecke führte, darstellen. Wenn dies dem Patienten nicht beim ersten Versuch gelang, konnte ein zweiter Versuch unternommen werden. Der Patient musste die Kurve alleine zeichnen, ein Führen der Hand durch den Untersucher war nicht zulässig. Es wurde kein Beispiel gezeigt, um den Patienten nicht zu beeinflussen.

2.2.2.3. Zeichnen des Krankheitsverlaufes seit Beginn der Botulinumtoxin-Therapie

Nachdem die Patienten den Verlauf der Erkrankung vor der Botulinumtoxin-Therapie gezeichnet hatten, wurde ihnen ein zweites, in der Größe identisches, standardisiertes Quadrat vorgelegt, an dessen linken unteren Ecke das Datum des Beginns der BoNT-A-Therapie vom Untersucher eingetragen wurde und an dessen rechten, unteren Ecke das Datum des Untersuchungszeitpunktes eingetragen wurde. Dann wurde dem Patienten erklärt, dass analog zur vorausgegangenen Zeichnung der Schweregrad der zervikalen Dystonie einzutragen sei seit Beginn der BoNT-A-Therapie (von der linken, oberen Ecke aus =100% startend bis zum jetzigen Zeitpunkt. Meistens mussten sich die Patienten dazu erst auf dem rechten Rand den jetzigen Schweregrad markieren, ehe sie von der linken oberen Ecke startend den Verlauf einzeichnen konnten. Bei dieser Zeichnung musste also der Patient den Endpunkt der Kurve selbst bestimmen. Wenn dies dem Patienten nicht beim ersten Versuch gelang, konnte ein zweiter Versuch unternommen werden. Der Patient musste die Kurve alleine zeichnen, ein Führen der Hand durch den Untersucher war nicht zulässig. Ein Beispiel wurde nicht gezeigt. Von einer weiteren Skalierung der y-Achse der vorgegebenen Quadrate wurde bewusst abgesehen, um die Zeichnungen nicht durch zu viele Vorgaben einzuschränken. Im Folgenden ist ein Beispiel für einen Graphen vor Beginn der BoNT-A-Therapie und ein Beispiel für einen Graphen nach BoNT-A-Therapie desselben Patienten dargestellt.

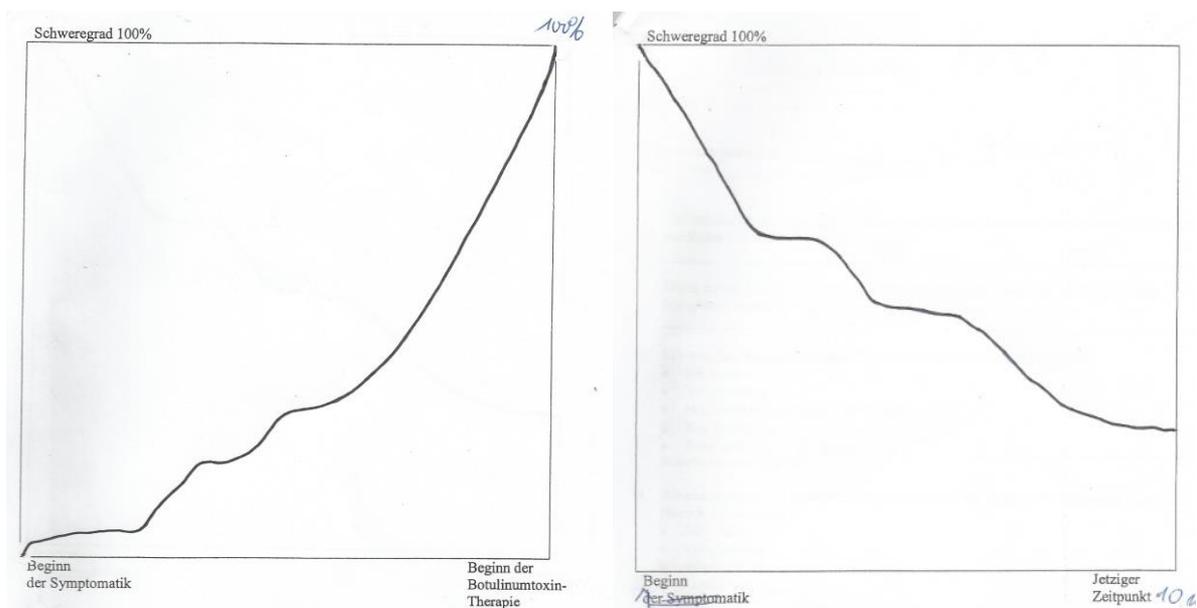


Abb. 1 (links): Graph vorher, Patientenbeispiel; Abb. 1 (rechts): Graph nachher; derselbe Patient

2.2.3. Daten aus Injektionsterminen

Zu jedem der Regelinjektionstermine in der Botulinumtoxinambulanz der Klinik für Neurologie an der Universitätsklinik Düsseldorf wurde zusätzlich zum Datum das verwendete BoNT-Präparat, die angewandte Dosis und der TSUI-Score dokumentiert. Diese Daten wurden aus der Patientenakte entnommen. Im Rahmen des Injektionstermins, an dem der Patient rekrutiert wurde, wurde auch der Patientenfragebogen, wie in 2.2.2. beschrieben, ausgefüllt, der aktuelle TSUI-Score durch den behandelnden Arzt erhoben und das aktuelle Präparat sowie die aktuelle Dosis für die Studie separat von der Akte zusätzlich dokumentiert.

2.3. Auswertung der Graphen aus Patientenfragebogen

2.3.1. Digitalisierung der Patienten-Zeichnungen

Die Digitalisierung der durch die Patienten gezeichneten Krankheitsverläufe (im Folgenden: Graphen) erfolgte mit Hilfe des Digitalisierungsprogrammes „DigitizeIt®“ (<https://www.digitizeit.xyz/de/>). Hierbei wurden die Graphen zur genaueren Darstellung zunächst stärker kontrastiert und anschließend *eingescannt*. Anschließend erfolgte die Importierung in das Programm „DigitizeIt®“. Die Graphen wurden mit einem Koordinatensystem versehen, wobei jeweils Beginn und Ende der x- und der y-Achse gekennzeichnet wurden. Die auf der x-Achse gemessene Zeit (in Monaten) der Vorher-Graphen reichte von dem vom Patienten angegebenen Datum des Beginns der Symptome bis zum Datum des Therapiebeginns. Die x-Achse des Nachher-Graphen umfasste die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Durch die automatische Erkennung konnte ein digitales Korrelat der Graphen erfasst werden. Diese Daten mit jeweils ca. 600-1000 Koordinatenpunkten pro Graph wurden als CSV-Format aus „DigitizeIt®“ nach Excel® exportiert.

In Abb. 2A ist der *Scan* eines Graphen vorher dargestellt. In Abb. 2B ist der Graph bei Digitalisierung mit Ausgabe der x-/y-Daten dargestellt. In Abb. 2C ist der digitalisierte Graph nach Bearbeitung mit Excel® zu sehen.

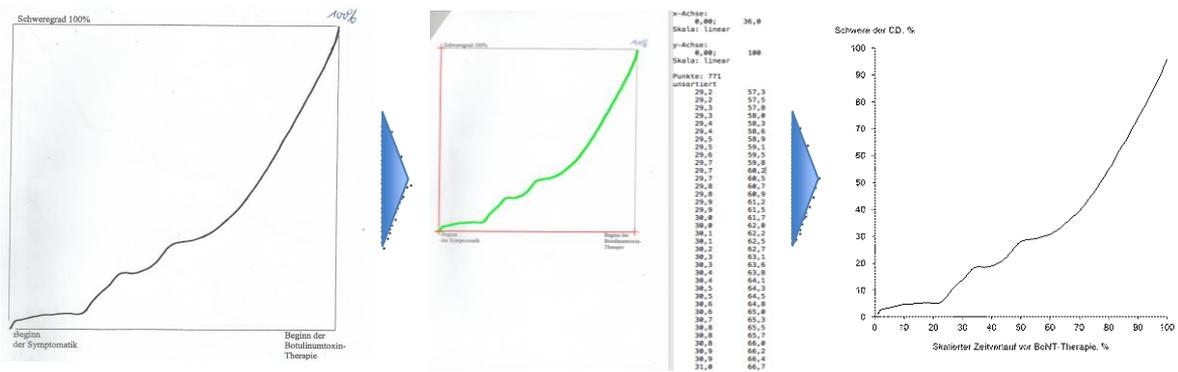


Abb. 2 (links): Ursprungsgraph aus Abb. 1 (links); Abb. 2 (Mitte): Scan und (x/y)-Datei nach Digitalisierung; Abb. 2 (rechts): Bearbeitung der (x/y)-Datei mit Excel® zum Vergleich mit dem Ursprungsgraph in Abb. 2 (links)

2.3.2. Vorstellung/Beschreibung der Verlaufstypen Vorher

Die von den Patienten gezeichneten Graphen konnten ihrer wesentlichen Krümmung entsprechend in 3 standardisierte Verlaufstypen sowie eine 4. Kategorie “Andere” (V-AND) eingeteilt werden. Die standardisierten Verlaufstypen weisen einen linearen, kontinuierlich ansteigenden (V-LIN), einen exponentiell ansteigenden (V-EXP), einen logarithmisch ansteigenden (V-LOG) Verlauf auf.

2.3.2.1. Der linear kontinuierlich ansteigende Verlauf (V-LIN)

Der lineare Verlaufstyp zeichnet sich durch die nach Einsetzen der Symptome kontinuierlich zunehmend verlaufenden Progredienz der Beschwerden bis zum Beginn der Therapie ohne größere Schwankungen aus. Die Krümmung dieses idealtypischen Verlaufs ist im Mittel gleich 0.

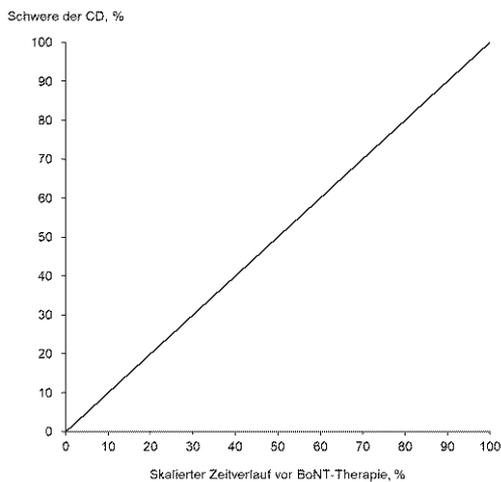


Abb. 3: Graph vorher: linearer Typ (V-LIN)

2.3.2.2. Der exponentiell immer mehr zunehmende Verlauf (V-EXP)

Beim exponentiellen Verlaufstypen nehmen die Beschwerden nach Einsetzen der Symptome zunächst nur langsam zu. Im weiteren Verlauf ist dann eine kontinuierlich stärker werdende Progredienz der Beschwerden zu verzeichnen. In diesem Falle ist die Krümmung größer als 0.

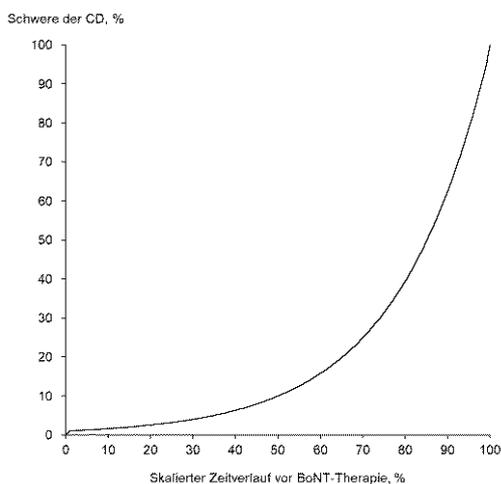


Abb. 4: Graph vorher: exponentieller Typ (V-EXP)

2.3.2.3. Der zunächst sehr schnell, dann langsam zunehmende Verlauf (V-LOG)

Der logarithmische Verlaufstyp zeigt einen initial starken Beschwerdebeginn mit hoher Steigung. Im Verlauf verlangsamt sich der Zuwachs der Beschwerden und es kommt zu einer sich abschwächenden Progredienz mit einer flacher verlaufenden Steigung des Graphen, also mit einer Krümmung kleiner als 0.

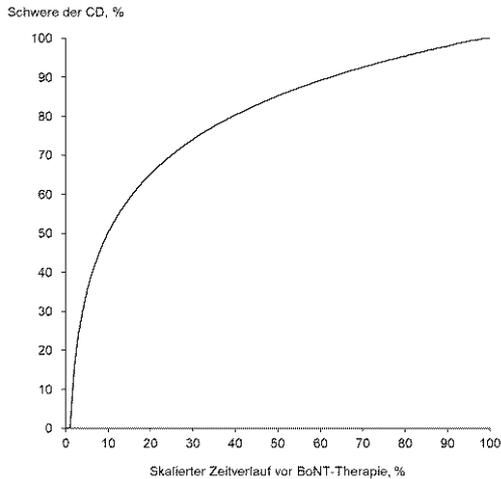


Abb. 5: Graph vorher: logarithmischer Typ (V-LOG)

2.3.2.4. Der sonstige, nicht anders einzuordnende Verlauf (V-AND)

Unter “Andere” werden Beschwerdeverläufe gruppiert, die nicht in die 3 Standardtypen fallen. Dies sind insbesondere Verläufe mit wechselnden Steigungen, in denen die Beschwerden zunächst stärker zunehmen, sich dann abschwächen und dann wieder ansteigen. Nur zwei Patienten haben einen Graph des Typen V-AND gezeichnet, die im Ergebnisteil gezeigt werden.

2.3.3. Vorstellung/Beschreibung der Verlaufstypen Nachher

Auch die von den Patienten gezeichneten Nachher-Graphen konnten ihrem Krümmungsverhalten entsprechend in verschiedene Verlaufstypen eingeteilt werden. Hierbei unterscheiden wir den linearen, sich kontinuierlich bessernden Verlauf (N-LIN), den zunächst sich schnell und dann immer langsamer werdenden Besserungsverlauf (N-LOG) und den sich kaum verändernden Verlauf mit schlechtem Ansprechen (N-SLA). Des Weiteren gibt es einen Verlauf (U-Typ) mit zunächst eintretender Besserung und anschließend erneuter Verschlechterung (N-UFO) sowie einen U-Typ mit nach dem U wieder linearem Verlauf (N-ULI). Ein Patient zeichnete einen Nachher-Graphen, der nicht in diese 5 Kategorien passte (N-AND-Typ).

2.3.3.1. Der linear kontinuierlich ansprechende Verlauf (N-LIN)

Der lineare Verlaufstyp zeigt eine stetig, in gleicher Steigung abnehmende Beschwerdeintensität vom Beginn der Injektionstherapie bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung ohne größere Schwankungen.

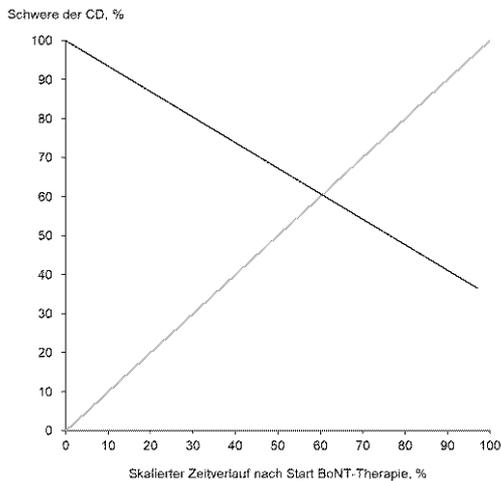


Abb. 6: Graph nachher: linearer Typ (N-LIN)

2.3.3.2. Der schnell ansprechende Verlauf (N-LOG)

Beim schnell ansprechenden Verlaufstyp tritt zu Beginn der Injektionstherapie eine rasche Regredienz der Beschwerden auf. Im weiteren Verlauf schwächt sich diese Tendenz zunehmend ab, der Graph verläuft im zeitlichen Verlauf immer flacher, also mit weiter zunehmender, aber immer langsamer verlaufender Besserung.

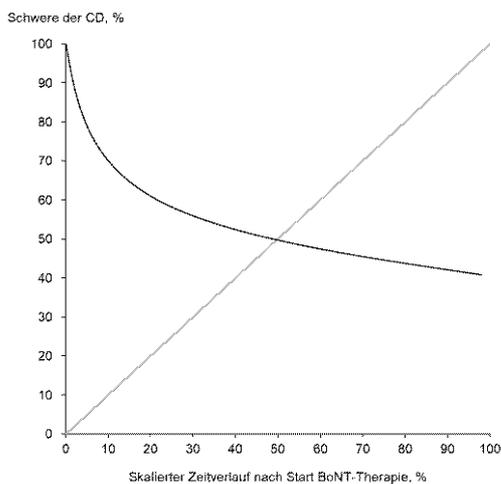


Abb. 7: Graph nachher: logarithmischer Typ (N-LOG)

2.3.3.3. Der Typ „Schlechtes Ansprechen“ (N-SLA)

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe verschiedener Verläufe, bei denen es weder initial einen eindeutig positiven Effekt gibt, noch ein mit deutlicher, zeitlicher Latenz auftretender positiver Effekt festgestellt werden kann. Teilweise können die Beschwerden bei Untersuchung über dem Ausgangswert vor Therapiestart liegen.

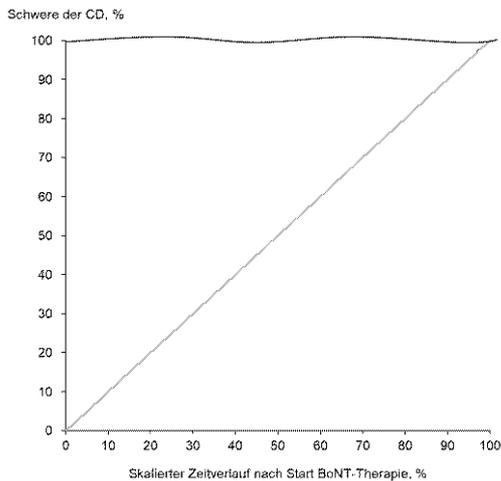


Abb. 8: Graph nachher: schlecht ansprechender Typ (N-SLA)

2.3.3.4. Die U-Form (N-UFO)

Der Name des U-Typs wurde wegen der Form des Graphen gewählt. Die klinische Situation weist eine erneute Verschlechterung nach initialer Besserung auf. Der Graph fällt zunächst ab und weist eine negative Steigung auf. Im zeitlichen Verlauf, kommt es jedoch zu einem Wechsel mit positiver Steigung. Somit wird hier eine initiale Regredienz der Beschwerden mit nachfolgend erneuter Progredienz trotz fortgesetzter Injektionstherapie dargestellt.

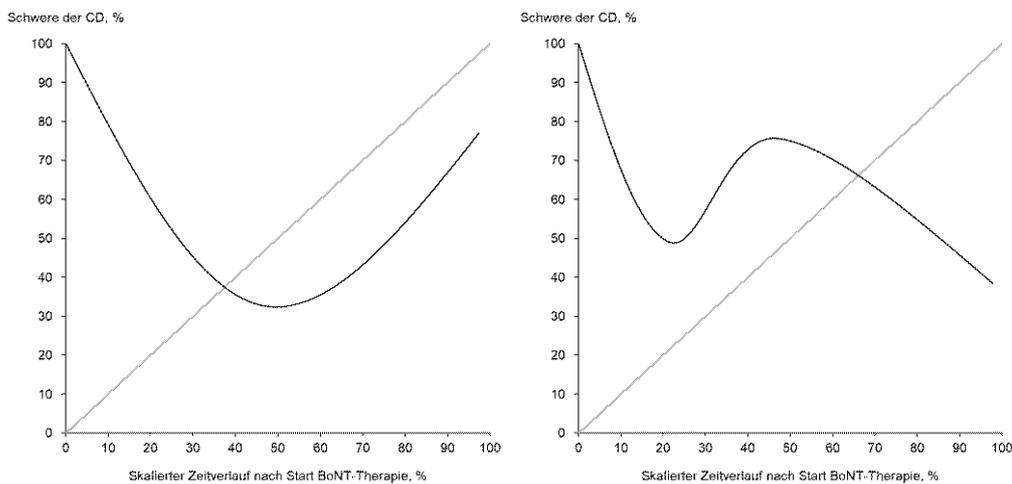


Abb. 9 (links): Graph nachher: Besserung mit nachfolgender Verschlechterung (N-UFO)-Typ;
 Abb. 9 (rechts): Graph nachher: Besserung mit nachfolgender Verschlechterung und linearer zweiter Verbesserung (N-ULI)-Typ

2.3.3.5. Die U-Form mit anschließend linearem Ansprechen (N-ULI)

Dieser Graph verläuft zunächst U-förmig und dann linear. Klinisch entspricht dem eine zunächst rasche Regredienz der Beschwerden, die sich zunehmend vermindert, gefolgt von einer erneuten Zunahme der Beschwerden. Danach kommt es jedoch wieder zu einem Nachlassen der Beschwerden mit einem linear abfallenden Verlauf.

2.3.3.6. Der nicht zu klassifizierende Verlauf „Andere“ (N-AND)

Unter “Andere” (N-AND) werden Nachher-Graphen gruppiert, die nicht eindeutig in die 5 vorher definierten Standard-Klassen fallen. Dies sind insbesondere Verläufe mit wechselnder Krümmung, in denen die Beschwerden zunächst stärker zunehmen, sich dann abschwächen, um dann wieder anzusteigen. Nur ein Patient hat einen Graphen des Typen N-AND gezeichnet, der im Ergebnisteil gezeigt wird.

2.4. Statistische Auswertung der Messergebnisse

2.4.1 Datenverfügbarkeit

Insgesamt haben 74 Patienten der Botulinumtoxin-Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf an der Studie teilgenommen. Von den ausgewerteten Graphen waren 66 für die kombinierte Auswertung der Vorher- und Nachher-Graphen nutzbar, 71 für die isolierte Vorher-Betrachtung sowie 66 für die ausschließliche Bewertung des Nachher-Zeitraums. Das Symptompektrum Vorher wurde für 70 Patienten und das für Nachher für 69 Patienten voll erfasst. Tabelle 1 gibt einen Überblick, für welchen Parameter Daten von wieviel Patienten erhoben werden konnten.

Tabelle 1: Überblick über die erhobenen Patientendaten

Referenz	Datenpunkt	Einheit/ Ausprägung	Anzahl Datensätze
D.3	Geschlecht	0=weiblich, 1=männlich	74
D.4	Geburtsdatum	Datum	73
D.5	Alter bei Untersuchung	Jahre	72
V.4	Initialer TSUI - vor Therapiebeginn - fakt. erhoben durch behandelnden Arzt	Numerisch, ganze Zahlen	24

V.5	Initialer TSUI - vor Therapiebeginn - (berechnet auf Basis N.9)	Numerisch, Dezimalzahlen	63
V.6	Beginn der Symptome	Datum	71
V.7	Alter Beginn Symptome	Jahre	71
V.8	Dauer Beschwerden / Latenz	Monate	71
V.10	Beschwerdeverlauf von Beginn Symptomatik bis Therapiebeginn	Verlaufsbeschreibung (Graph)	71
V.11	Symptome vor Therapiebeginn		
V.11.a	Schmerzen	0=nein, 1=ja	70
V.11.b	Verspannung	0=nein, 1=ja	70
V.11.c	reduzierte Beweglichkeit	0=nein, 1=ja	70
V.11.d	Kopfschiefelage	0=nein, 1=ja	70
V.11.e	Zittern	0=nein, 1=ja	70
V.11.f	Sonstiges	0=nein, 1=ja	70
V.12	Anzahl Symptome vor Therapiebeginn	Numerisch, ganze Zahlen	70
N.1	Start Therapie	Datum	71
N.2	Alter Beginn Therapie	Jahre	71
N.3	Zeitpunkt der Untersuchung nach Therapie und Rekrutierung / Zeitpunkt Einschluss in Studie	Datum	72
N.4	Alter bei Untersuchung nach Therapie	Jahre	72
N.5	Dauer der Therapie bis Untersuchung	Monate	68
N.6	Restsymptomatik nach BoNT-Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung (Einschätzung durch Patient - graphisch)	Prozent	66
N.7	Beschwerdeverlauf bei Untersuchung seit Therapiebeginn	Verlaufsbeschreibung (Graph)	66
N.9	Beschwerdelinderung bei Untersuchung seit Therapiebeginn (berechnet) (100% - N.6) aus Patientensicht auf Basis Graphen	Prozent	66
N.11	TSUI bei Untersuchung im Rekrutierungszeitraum nach Therapie bewertet durch behandelnden Arzt	Numerisch, ganze Zahlen	69
N.12	TSUI-Delta initial-aktuell fakt. (N.11 - V.4)	Numerisch, Dezimalzahlen	24
N.13	TSUI-Delta initial-aktuell berechnet (N.11 - V.5)	Numer., Dezimalzahlen	63
N.14	Symptome bei Untersuchung nach Therapiebeginn		
N.14.a	Schmerzen	0=nein, 1=ja	69
N.14.b	Verspannung	0=nein, 1=ja	69
N.14.c	reduzierte Beweglichkeit	0=nein, 1=ja	69
N.14.d	Kopfschiefelage	0=nein, 1=ja	69
N.14.e	Zittern	0=nein, 1=ja	69
N.14.f	Sonstiges	0=nein, 1=ja	69
N.15	Anzahl Symptome bei Untersuchung nach Therapie	Numerisch, ganze Zahlen	69
N.16	Delta Anzahl Symptome vor und nach Therapie	Numerisch, ganze Zahlen	69
N.19	Präparat bei Injektionstermin	Präparat	69
N.20	Dosis bei Injektionstermin	<i>unified Dose Units (uDU)</i>	69
N.21	Präparat bei Untersuchung/Einschluss in Studie	Präparat	73
N.22	Präparatewechsel während Behandlung	0=nein, 1=ja	74
N.25	Startdosis bei Therapiestart	<i>unified Dose Units (uDU)</i>	66
N.30	Enddosis bei letzter Untersuchung	<i>unified Dose Units (uDU)</i>	68
N.31	Dosis-Delta (N.30 – N.25)	<i>unified Dose Units (uDU)</i>	65

Die aus den Fragebögen und Therapie-Protokollen ablesbaren Daten wurden in drei Hauptgruppen *geclustert*: (D3-D5; V4-V12; N1-N31).

Die erste Hauptgruppe beschreibt rein demographische Datenpunkte zu den Patienten unabhängig vom Verlauf der Erkrankung und Therapie. Die demographischen Daten sind zusammengefasst unter den Ordnungskennungen D.3 bis D.5.

Die zweite Hauptgruppe fasst alle Datenpunkte zusammen, die vor Beginn der Therapie erhoben wurden. Die Daten von vor Therapiebeginn sind zusammengefasst unter den Ordnungskennungen V.4 bis V.12.

Die dritte Hauptgruppe summiert die Datenpunkte ab Therapiebeginn und gibt Aufschluss über alle relevanten Informationen zu den Therapien selbst und den Behandlungsverläufen. Hier werden die Ordnungskennungen N.1 bis N.31 verwendet.

Für die vorliegende Analyse werden nicht alle 43 Parameter analysiert, sondern nur die in Tabelle 1 aufgelisteten.

2.4.1.1. Skalierte Dosis der Botulinumtoxinpräparate

In dem zugrunde liegenden Patientenkollektiv wurde abo-, inco- und onabotulinumtoxin in jeweils individuell unterschiedlicher Dosis verwendet. Da Informationen zur Dosierung über den Therapieverlauf wichtige Datenpunkte in den statistischen Auswertungen darstellen, ist es erforderlich, dass die Dosisangaben der unterschiedlichen Präparate verglichen werden. Zu Vergleichszwecken wurden die Dosen in vereinheitlichte Dosen (*unified dose units*= uDU) umgewandelt, indem die Dosen von onaBoNT/A und incoBoNT/A unverändert in einem 1:1 Verhältnis belassen und die abobotulinumtoxin A-Dosen (aboBoNT/A; Dysport®, IPSEN®, France) entsprechend evidenzbasierter Daten durch 3 dividiert wurden (Ravenni et al., 2013; Scaglione, 2016; Contarino et al., 2017).

Dazu ist anzumerken, dass es bezüglich der Umrechnungsfaktoren von einem Präparat auf das andere eine weltweit geführte Diskussion gibt. Mit den oben angegebenen Umrechnungsfaktoren wird mehreren, einen Konsens findenden Übersichtsarbeiten (Ravenni et al., 2013; Scaglione, 2016; Contarino et al., 2017) gefolgt.

2.4.1.2. Initialer TSUI (berechnet)

Aufgrund der eingeschränkten Anzahl faktisch erfasster TSUI-Werte vor Therapiebeginn (V.4) wurde der initiale TSUI-Score bei Therapiebeginn (V.5) in 2 Schritten berechnet. Hierfür wurde die Differenz (V.4-N.11) aus dem bei Therapiebeginn bei 24 Patienten vorliegendem, faktisch ermittelten TSUI (V.4) und dem erhobenen TSUI zum Zeitpunkt der Untersuchung (N.11) der graphisch erfassten Linderung in Prozent (N.9) gegenübergestellt. Das absolute TSUI-Delta

(fakt.) (N.12) wurde mit der Linderung in Prozent (N.9) korreliert und die Trendlinie (siehe Abbildung 10) berechnet. Diese Trendlinie zeigt die Beziehung zwischen Linderung in Prozent und absoluter TSUI-Veränderung und wird durch folgende Formel beschrieben: $y = 7,5061x + 0,1831$. Hierbei ist die bestimmte Variable y die absolute Veränderung des TSUI-Scores vor Therapiebeginn vs. bei Untersuchung und die unbestimmte Variable x die graphische Linderung in Prozent. Hier konnte gezeigt werden, dass die Linderung in Prozent signifikant positiv mit der Höhe des absoluten TSUI-Deltas korreliert, das heißt je stärker die Linderung, desto größer die TSUI-Veränderung unter laufender Therapie. Der berechnete initiale TSUI-Score (V.5) ergibt sich dann nach der Formel (N.11 + (7,5061*N.9 + 0,1831)).

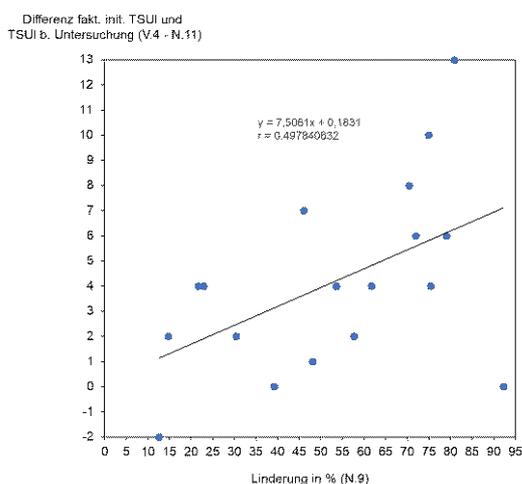


Abb. 10: Korrelation zwischen der Verbesserung durch den Patienten geschätzt (x-Achse) mit der Verbesserung des TSUI-Scores (y-Achse)

2.4.2. Methodik der Analysen

2.4.2.1. Relevante Zeitpunkte und Zeiträume für Analysen

Beschwerdebeginn: Der Beginn der Symptome (V.6) markiert den Startpunkt für die Aufzeichnung des Zeitraums “Dauer der Beschwerden” (V.8). Am Beschwerdebeginn fängt zudem die Aufzeichnung der Vorher-Graphen der Beschwerdeverläufe (V.10) durch die Patienten an.

Start der Therapie: Der Zeitpunkt Start der Therapie (N.1) markiert den Wechsel zwischen dem Zeitraum vor Therapiebeginn (entsprechend Dauer der Beschwerden - V.8) und dem Therapiezeitraum (N.5). Zudem ist der Start der Therapie der Messpunkt für die Beschwerden vor Therapiebeginn (V.11.a-f) sowie der Endpunkt der graphischen Aufzeichnung des Beschwerdeverlaufs vor Therapiebeginn durch die Patienten (V.10).

Untersuchung: Der Zeitpunkt der Untersuchung (N.3) markiert das Ende der graphischen Aufzeichnung der Beschwerden seit Therapiebeginn (Graphen nachher) (N.7). Zudem ist die Untersuchung der Messpunkt für die Beschwerden nach Therapie (N.14.a-f) sowie Endpunkt für die Berechnung der Therapie-Dauer (N.5) (falls bis dahin fortgeführt). Das Datum der Untersuchung (N.3) lag bei allen Patienten im Zeitraum zwischen dem 01.08.2014 und dem 21.05.2015.

2.4.2.2. Statistische Auswertungen zum Patientenkollektiv

Um geschlechtsabhängige Auffälligkeiten in der Gruppe der eingeschlossenen Patienten zu bewerten, wurde zunächst eine Gegenüberstellung der männlichen und weiblichen Patienten anhand Mittelwerte folgender Parameter durchgeführt: Alter bei Untersuchung (D.5), Alter bei Beschwerdebeginn (V.7), Alter bei Therapiebeginn (N.2), Latenz (V.8), Initialer TSUI (fakt.) (V.4), Initialer TSUI (ber.) (V.5), TSUI bei Untersuchung (N.11), Anzahl Symptome vorher (V.12), Anzahl Symptome nachher (N.15), Linderung in % (N.9), Start-Dosis (N.25), Aktuelle Dosis (N.30), Präparatewechsel (N.22). Die Mittelwerte wurden mittels Microsoft Excel® berechnet und die Ergebnisse sind in Tabelle 2 abzulesen. Zudem wurden diese Parameter unabhängig vom Geschlecht via XLSTAT® nicht-parametrisch korreliert (Spearman's rho) (siehe Tabelle 3). Die Korrelation nach Spearman wurde in diesem Falle verwendet, da eine Normalverteilung der Parameter und eine Kontinuität bei diskreten Daten nicht vorausgesetzt werden kann. Berücksichtigt hinsichtlich eines möglichen Einflusses werden r-Werte, die auf dem 5%-Niveau signifikant sind.

2.4.2.3. Auswertung der Symptome Vorher-Nachher

Für die Analyse der Symptome vor und nach Therapiebeginn werden die Häufigkeiten der entsprechenden Symptome Schmerzen, Verspannung, reduzierte Beweglichkeit des Kopfes, Kopfschiefelage sowie "Sonstige" zu Therapiebeginn und Rekrutierung der Studie verglichen. Es wurde mit Hilfe des Friedman-Tests geprüft, ob sich die Verteilung der Symptome signifikant verändert hat.

2.4.2.4. Statistischer Vergleich der Verlaufstypen Vorher

Zum Vergleich der drei Krankheitsverlaufstypen vor Therapiebeginn wurden mögliche Zusammenhänge zwischen diversen Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmale (wie in

2.4.1. beschrieben) mit den jeweiligen Verlaufstypen untersucht. Analysiert wurde, ob sich bei Patienten mit unterschiedlichen Verlaufstypen vor Therapiebeginn folgende Parameter signifikant unterschieden: Geschlecht (D.3), initialer TSUI – faktisch erhoben und berechnet (V.4,5), Alter bei Beschwerdebeginn (V.7), Dauer der Beschwerden vor Therapiebeginn (V.8), Anzahl der Beschwerden vor Therapiebeginn (V.12), Datum des Therapiebeginns (N.1), Alter bei Therapiebeginn (N.2), Linderung in Prozent (N.9), aktueller TSUI bei Untersuchung - gemessen (N.11), Start-Dosis (N.25), letzte Dosis (N.30) und Dosis-Delta (N.31).

Für jeden Verlaufstyp wurden die Mittelwerte gebildet und in Tabelle 4 gezeigt. Um die Signifikanz zu bestimmen wurde eine 3-Gruppen-ANOVA der Verlaufstypen V-LIN, V-LOG, V-EXP durchgeführt. Für den Parameter Geschlecht (D.3) wurde die Signifikanz auf Basis eines erweiterten *Chi-square-Test* eingeschätzt.

2.4.2.5. Statistischer Vergleich der Verlaufstypen Nachher

Zum Vergleich der Therapieverläufe ab Therapiebeginn wurde analog eine 4-Gruppen-ANOVA entsprechend den N-LIN, N-LOG, N-SLA, N-U Verlaufstypen berechnet, wobei N-UFO und N-ULI zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Es wurde geprüft, ob Zusammenhänge zwischen diversen Patienten-, Krankheits- und Therapiemerkmalen (wie in 2.4.1. beschrieben) mit den jeweiligen Verlaufstypen bestehen. Hierzu wurden die Parameter Geschlecht (D.3), initialer TSUI - erhoben und berechnet (V.4,5), Alter bei Beschwerdebeginn (V.7), Dauer der Beschwerden (V.8), Anzahl der Beschwerden vor Therapiebeginn (V.12), Datum des Therapiebeginns (N.1), Alter bei Therapiebeginn (N.2), Dauer der Therapie (N.5), Linderung in Prozent (N.9), aktueller TSUI bei Untersuchung - gemessen (N.11), TSUI Delta vor vs. nach Therapie (N.12, N.13), Anzahl Beschwerden nach Therapie (N.15), Präparatwechsel des BoNT-Produktes (N.22), Start-Dosis (N.25), letzte Dosis (N.30) und Dosis-Delta (N.31) der Verlaufstypen mit Hilfe der 4 Gruppen ANOVA auf signifikante Unterschiede getestet. Für die Parameter Geschlecht (D.3) und Präparatswechsler (N.22) wurde die Signifikanz auf Basis eines erweiterten *Chi-square-Test* eingeschätzt.

2.4.2.6. Gegenüberstellung der Verlaufstypen Vorher-Nachher

Der Vergleich der graphischen Darstellungen der Beschwerdelevel vor und nach BoNT-Therapie erfolgt zunächst mittels Kreuztabelle in der die Verlaufstypen vorher und nachher einander zugeordnet werden. Hier lässt sich ablesen, in welche Nachher-Verläufe sich die

einzelnen Vorher-Verläufe entwickelten. Die Signifikanz möglicher Zusammenhänge wurde mittels *Chi-square-Test*, ebenfalls mit Microsoft Excel®, erhoben.

2.4.2.7. Statistische Analyse der Einflussfaktoren auf das subjektive Outcome

Im abschließenden Teil der Ergebnisse werden (nach Analyse der Beschwerdeverläufe vor- und nach Botulinumtoxintherapie) weitere Patienten-, Krankheits- und therapiespezifische Daten auf Ihren Einfluss auf den subjektiven Therapieerfolg (N.9) untersucht. Ein möglicher Zusammenhang wird mittels Korrelationsanalyse (Microsoft Excel®) durchgeführt.

Aus der Gruppe der rein demographischen Daten wird geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen Geschlecht (D.3) und *Outcome* (N.9) gibt.

Im Bereich der Daten vor dem Beginn der BoNT-Therapie wird der Zusammenhang getestet von initialem, berechneten TSUI (V.5), Alter bei Beschwerdebeginn (V.7), Dauer der Beschwerden (V.8) und Anzahl der Symptome Vorher (V.12).

Für die Zeit nach Therapiebeginn wird untersucht, ob ein Zusammenhang besteht mit dem Datum des Therapiestarts (N.1), Patientenalter bei Therapiebeginn (N.2), Dauer der Therapie bis Untersuchung (N.5), TSUI bei Untersuchung (N.11), Verbesserung/Verschlechterung der Symptome vor und nach Therapie (N.17/18), Präparatewechsel (N.22), Start-Dosis (N.25), letzte Dosis (N.30), Dosis-Steigerung (N.31).

Für alle Parameter werden Einzelkorrelationen nach Pearson mit der Linderung in Prozent (N.9) berechnet. Die Signifikanz wurde unterschieden in hoch signifikant (0,1%-Niveau, $p < 0.001$), signifikant (1,0%-Niveau, $p < 0.01$) und leicht signifikant (5,0%-Niveau, $p < 0.05$).

3. Ergebnisse

3.1. Demographische und behandlungsspezifische Daten des gesamten Patientenkollektivs

Unter den Teilnehmern der Studie war die Mehrzahl weiblich (49 von 74). Das Alter bei der letzten Untersuchung betrug im Mittel 60,18 Jahren mit einer Spanne zwischen 28 und 87 Jahren. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 51,00 Jahre (SD: 11,89; Bereich: 25,42 bis 73,47 Jahre), die mittlere Behandlungsdauer 9,64 Jahre (SD: 6,6; Bereich: 0,1 bis 26,8 Jahre). Die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Injektion betrug im Mittel 5,74 Jahre (= 68,90 Monate).

Zum Untersuchungszeitpunkt wurden 7/73 (9,6%) Patienten mit onaBoNT/A, 30/73 (41,1%) Patienten mit aboBoNT/A und 36/73 (49,3%) mit incoBoNT/A behandelt. Im Verlauf der

Behandlung wurde bei 29/74 (39,2%) Patienten auf ein anderes BoNT-A-Präparat umgestellt. Die mittlere Dosis der ersten Injektion betrug 166 uDU, die mittlere Dosis zum Untersuchungszeitpunkt 218 uDU.

Der zu Beginn der Behandlung durch den Behandler erhobene TSUI-Wert betrug im Mittel 8,88 (SD: 2,33). Der mittlere TSUI bei Einschluss lag bei 4,38 (SD: 2,59). Damit ergibt sich eine mittlere Verbesserung nach dem TSUI von 4,5 Punkte (SD: 3,51), was 50,7% vom Ausgangswert entspricht. Die durchschnittliche Linderung in Prozent betrug laut Patienten (N.9) 45,93 % (SD: 32,16%).

Das Symptompektrum hat sich unter der BoNT-Therapie trotz insgesamt angegebener Verbesserung im Mittel signifikant ($p < 0.05$) ausgeweitet von durchschnittlich 1,86 (SD: 0,95) Symptomen vor Therapiebeginn auf 2,88 (SD: 1,17) zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Im Gesamtkollektiv war die Therapieadhärenz im Beobachtungszeitraum hoch und lag im Mittel bei 3,74 (SD: 1,34) Behandlungen pro Jahr.

3.2. Vergleich von weiblichen und männlichen Patienten

Im Vergleich der Geschlechter zeigte sich in einer 2 Gruppen-ANOVA bei keinem der in Tabelle 2 angegebenen Parameter ein signifikanter Unterschied. Bei Start- und End-Dosis gab es eine klare Tendenz, dass die Dosen der weiblichen Patienten im Schnitt deutlich unter denen der männlichen Patienten lagen: 159 uDU versus 180 uDU (Start-Dosis) und 205 uDU versus 244 uDU (End-Dosis). Zudem war auffällig, dass die überwiegende Mehrzahl der Präparatewechsler weiblich war.

Tabelle 2: Vergleich weibliche und männliche Patienten und Gesamtkollektiv

Parameter	Frau	Mann	Gesamt
Anzahl	49	25	74
D.5 - Alter bei Untersuchung	61,28	58,09	60,18
V.7 - Alter bei Beschwerdebeginn	46,43	43,31	45,26
N.2 - Alter bei Therapiebeginn	51,76	49,59	51,00
V.8 – Zeit bis zur Therapie seit Beschwerdebeginn in Monaten	65,33	75,46	68,90
V.4 - Init. TSUI fakt.	8,65	9,43	8,88
V.5 - Init. TSUI ber.	7,59	8,43	7,89

N.11 – TSUI zum Zeitpunkt der Untersuchung	4,16	4,79	4,38
N.12 – TSUI Delta initial (fakt.) – aktuell	3,56	3,57	3,57
V.12 - Anzahl der angegebenen Beschwerden vor Therapiebeginn	1,93	1,72	1,86
N.15 - Anzahl der angegebenen Beschwerden nach Therapie bei Einschluss	2,84	2,96	2,88
N.9 - Linderung in %	44,93	47,80	45,93
N.25 - Start-Dosis, uDU	159,32	180,34	166,33
N.30 - Letzte/Jetziges Dosis, uDU	204,50	244,13	217,90
Präparatewechsler, Anzahl (%)	22	7	29

3.3. Vergleich des Symptomspektrums vor und nach BoNT-Therapie

Für 69 von 74 Patienten liegen detaillierte Daten zu den Einzelsymptomen vor und nach BoNT-Therapie vor (70 Vorher; 69 Nachher und damit 69 komplette Datensätze). Das am häufigsten auftretende Symptom vor Beginn der BoNT-Therapie ist eine abnormale Kopfposition (41 von 70), gefolgt von Verspannung (28), Schmerzen und Zittern (beide 19). Unter laufender BoNT-Therapie ist eine abnormale Kopfposition weiterhin das am häufigsten angegebene Symptom (44), aber Verspannung (44) und Schmerzen (36) haben sich zwischenzeitlich bei deutlich mehr Patienten manifestiert. Das Spektrum der Symptome hat sich somit während der Behandlung mit BoNT-A erweitert. Die Anzahl an feststellbaren Symptomen pro Patient hat sich im Mittel signifikant ($p < 0.05$) erhöht (Abb. 11). Vor Therapiestart haben die meisten Patienten (32) nur ein Einzelsymptom angegeben, während zum Zeitpunkt der Untersuchung die meisten Patienten 3 Beschwerden haben ($n=23$).

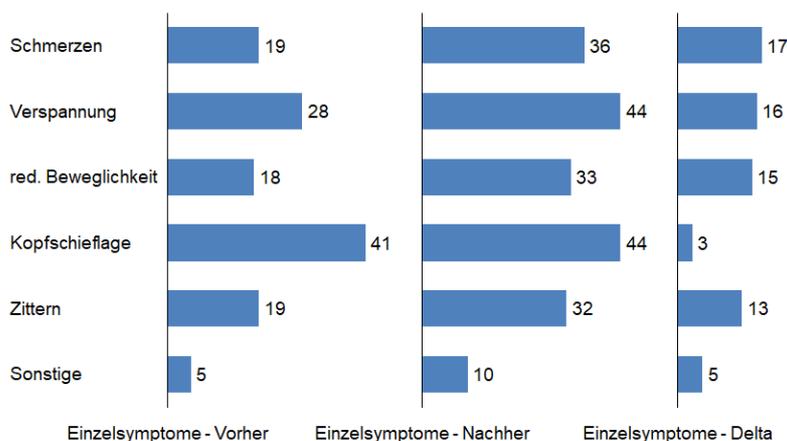


Abb. 11: Häufigkeit der Einzelsymptome Vorher/Nachher im Patientenkollektiv

Eine Normalisierung der Kopfposition im Zuge der BoNT-Therapie wurde von 7 der 69 Patienten berichtet. Das Verschwinden der Symptome wie Schmerzen (3 von 69), Verspannung (2), reduzierte Beweglichkeit (2) und Zittern (0) kam sehr selten vor. Bei etwa einem Viertel der Patienten hatten sich während der BoNT-Therapie Schmerzen (20), Verspannung (19) und reduzierte Beweglichkeit (17) als neue Symptome entwickelt.

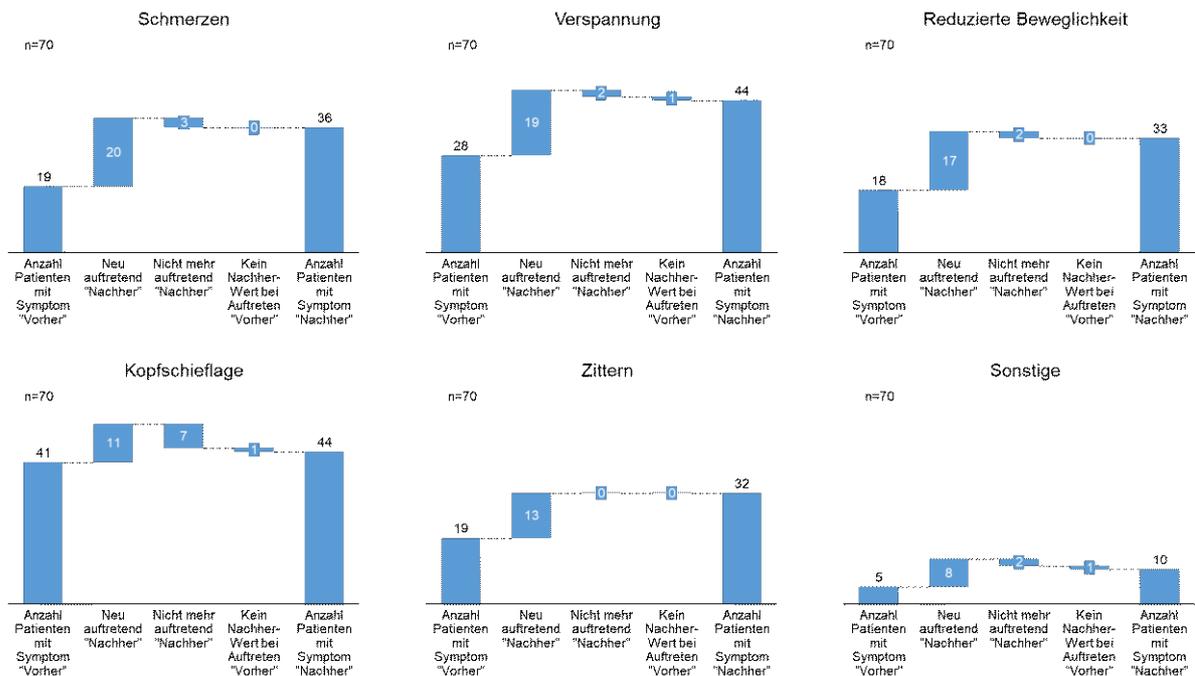


Abb. 12: Symptome der CD und ihr Auftreten vor und nach BoNT-Therapie

Zusammenfassend kam es selten zum Sistieren CD-spezifischer Symptome unter laufender BoNT-Therapie, während die Entwicklung neuer Symptome und somit eine Erweiterung des Symptomspektrums häufig zu beobachten war.

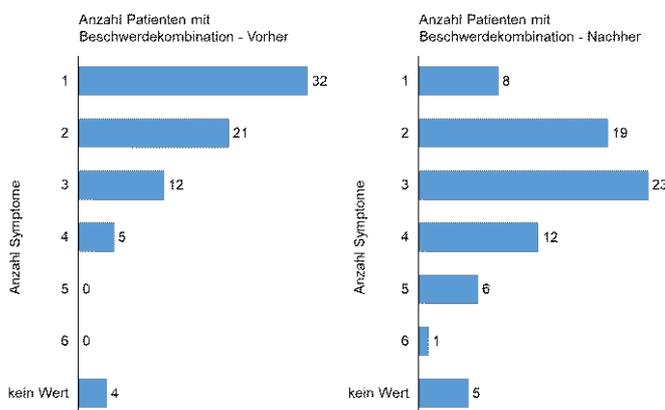


Abb. 13: Vergleich der Häufigkeit von Beschwerdekombinationen vor und nach BoNT-Behandlung

3.4. Kreuzkorrelation nach Spearman

Im nächsten Schritt wurden die im Gesamtkollektiv erhobenen Parameter miteinander korreliert (Details finden sich in Tabelle 3).

Die Variable „TSUI bei Untersuchung“ (N.11) weist 8 signifikante Korrelationen mit weiteren Variablen auf: 1) Initialer TSUI (ber.) (V.5) $r = 0,602$, 2) Anzahl Beschwerden (vorher) (V.12) $r = 0,243$, 3) Anzahl Beschwerden (nachher) (N.15) $r = 0,276$, 4) Linderung in % (N.9) $r = -0,311$, 5) Start-Dosis (N.25) mit einem r-Wert von $0,366$, 6) Jetzige/Letzte Dosis (N.30) $r = 0,471$, 7) Dosis-Delta (N.31) $r = 0,300$ und 8) Präparatewechsel (N.22) mit einem r-Wert von $0,343$.

Ebenfalls acht signifikante Korrelationen ergaben sich für den Parameter Jetzige/Letzte Dosis (N.30): 1) Alter bei Untersuchung (D.5) $r = -0,390$, 2) Initialer TSUI (ber.) (V.5) $r = 0,311$, 3) Alter bei Beschwerdebeginn (V.7) $r = -0,265$, 4) Alter bei Therapiebeginn (N.2) $r = -0,365$, 5) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = 0,471$, 6) Start-Dosis (N.25) $r = 0,665$, 7) Dosis-Delta (N.30) $r = 0,680$, 8) Präparatewechsel (N.22) $r = 0,252$.

Für das Alter bei Untersuchung (D.5) fanden sich fünf signifikante ($p < 0,05$) Korrelationen mit weiteren Variablen: 1) Alter bei Beschwerdebeginn (V.7) $r = 0,653$, 2) Latenz in Monaten (V.8) $r = 0,258$, 3) Alter bei Therapiestart (N.2) $r = 0,832$, 4) Start-Dosis (N.25) $r = -0,249$ und 5) Jetzige/Letzte Dosis (N.30) $r = -0,390$.

Auch 5 signifikante ($p < 0,05$) Korrelationen fanden sich für den Parameter Start-Dosis (N.25): 1) Alter bei Untersuchung (D.5) $r = -0,249$, 2) Initialer TSUI (ber.) (V.5) $r = 0,453$, 3) Alter bei Therapiebeginn (N.2) $r = -0,338$, 4) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = 0,366$, 5) Jetzige/letzte Dosis (N.30) $r = 0,665$.

Der initiale TSUI in der berechneten Form (V.5) war mit vier weiteren Variablen signifikant ($p < 0,05$) korreliert: 1) Linderung in % (N.9) $r = 0,430$, 2) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = 0,602$, 3) Start-Dosis (N.25) $r = 0,453$ sowie 5) die letzte/jetzige Dosis (N.30) $r = 0,311$.

Auch vier signifikante ($p < 0,05$) Korrelationen fanden sich für das Alter bei Beschwerdebeginn (V.7): 1) Alter bei Untersuchung (D.5) $r = 0,653$, 2) Latenz in Monaten (V.8) $r = -0,290$, 3) Alter bei Therapiebeginn (N.2) $r = 0,816$ sowie 4) Jetzige/Letzte Dosis (N.30) $r = -0,265$.

Auch vier Korrelationen mit einer Signifikanz auf dem 5%-Niveau fanden sich Alter bei Therapiebeginn (N.2): 1) Alter bei Untersuchung (D.5) $r = 0,832$, 2) Alter bei Beschwerdebeginn (V.7) $r = 0,816$, 3) Start-Dosis (N.25) $r = -0,338$ und 4) Jetzige/Letzte Dosis (N.30) $r = -0,365$.

Vier signifikante ($p < 0.05$) Korrelationen zeigten sich auch bei Linderung in % (N.9): 1) Initialer TSUI (ber.) $r = 0,430$, 2) Latenz in Monaten (V.8) $r = - 0,236$, 3) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = - 0,311$ und 4) Präparatewechsel (N.31) $r = - 0,293$.

Ein Präparatewechsel (N.22) ist mit vier Variablen signifikant ($p < 0.05$) korreliert: 1) Linderung in % (N.9) $r = - 0,293$, 2) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = 0,343$, 3) Jetzige/Letzte Dosis (N.30) $r = 0,252$, 4) Dosis-Delta (N.31) $r = 0,337$.

Die Latenz in Monaten (V.8) ist mit drei weiteren Variablen signifikant ($p < 0.05$) korreliert: 1) Alter bei Untersuchung (D.5) $r = 0,258$, 2) Alter bei Beschwerdebeginn (V.7) $r = - 0,290$, 3) Linderung in % (N.9) $r = - 0,236$.

Drei signifikante ($p < 0.05$) Korrelationen konnten bei Anzahl Beschwerden (nachher) N. 15 festgestellt werden: 1) Initialer TSUI (fakt.) (V.4) $r = 0,275$, 2) Anzahl Beschwerden (vorher) (V.12) $r = 0,299$, 3) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = 0,276$.

Auch Dosis-Delta (N.31) wies 3 signifikante ($p < 0.05$) Korrelationen mit weiteren Faktoren der Untersuchung auf: 1) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = 0,300$, 2) Jetzige/Letzte Dosis (N.30) $r = 0,680$, 3) Präparatewechsel (N.22) $r = 0,337$.

Die Anzahl der Beschwerden (vorher) (V.12) ist mit zwei Variablen signifikant ($p < 0.05$) korreliert: 1) Anzahl der Beschwerden (nachher) (N.15) $r = 0,299$, 2) TSUI bei Untersuchung (N.11) $r = 0,243$.

Der initiale TSUI (fakt.) (V.4) ist signifikant ($p < 0.05$) korreliert mit der Anzahl Beschwerden (nachher) (N.15) $r = 0,275$. Das Geschlecht (D.3) ist mit keiner weiteren Variable signifikant korreliert.

Tabelle 3: Kreuzkorrelation der Patientendaten nach Spearman

Variablen	D.5 - Alter bei Untersuchung	D.3 - Geschlecht	V.4 - Init. TSUI fakt.	V.5 - Init. TSUI ber.	V.7 - Alter bei Beschwerdebeg.	V.8 - Latenz in Monaten	V.12 - Anzahl Beschwerden (vorh.)	N.15 - Anzahl Beschwerden (nach.)	N.2 - Alter bei Therapiebeginn	N.9 - Linderung, %	N.11 - TSUI bei Untersuchung	N.25 - Start-Dosis (skal.)	N.30 - Jetzige/Letzte Dosis (skal.)	N.31 - Dosis-Delta (abs.)	N.22 - Präparatewechsel (j/n)
D.5 - Alter bei Untersuchung	1	-0,168	0,134	0,184	0,653	0,258	-0,009	-0,004	0,832	0,071	-0,030	-0,249	-0,390	-0,218	0,055
D.3 - Geschlecht		1	0,145	0,050	-0,088	-0,054	-0,159	-0,003	-0,076	0,054	0,082	0,140	0,184	0,056	-0,164
V.4 - Initialer TSUI fakt.			1	0,094	0,023	0,077	0,033	0,275	0,093	0,137	-0,004	0,069	-0,016	-0,104	0,202
V.5 - Initialer TSUI ber.				1	0,123	0,059	0,190	0,099	0,088	0,430	0,602	0,453	0,311	0,088	0,099

V.7 - Alter bei Beschwerdebeginn	$\alpha \leq 0,05$				1	-0,290	-0,025	-0,160	0,816	0,137	-0,079	-0,163	-0,265	-0,128	-0,037
V.8 - Latenz in Monaten	$\alpha \leq 0,05$				$\alpha \leq 0,05$	1	-0,024	0,108	0,184	-0,236	0,199	-0,180	-0,210	-0,195	0,054
V.12 - Anzahl Beschwerden (vorh.)							1	0,299	-0,093	0,007	0,243	0,153	0,110	0,166	0,225
N.15 - Anzahl Beschwerden (nach.)			$\alpha \leq 0,05$				$\alpha \leq 0,05$	1	-0,076	-0,138	0,276	0,110	0,072	0,026	-0,001
N.2 - Alter bei Therapiebeginn	$\alpha \leq 0,05$				$\alpha \leq 0,05$				1	-0,029	-0,012	-0,338	-0,365	-0,190	0,038
N.9 - Linderung, %				$\alpha \leq 0,05$		$\alpha \leq 0,05$				1	-0,311	0,078	-0,053	-0,135	-0,293
N.11 - TSUI bei Untersuchung				$\alpha \leq 0,05$			$\alpha \leq 0,05$	$\alpha \leq 0,05$		$\alpha \leq 0,05$	1	0,366	0,471	0,300	0,343
N.25 - Start-Dosis (skal.)	$\alpha \leq 0,05$			$\alpha \leq 0,05$				$\alpha \leq 0,05$		$\alpha \leq 0,05$		1	0,665	0,081	0,134
N.30 - jetzige/Letzte Dosis (skal.)	$\alpha \leq 0,05$			$\alpha \leq 0,05$	$\alpha \leq 0,05$				$\alpha \leq 0,05$		$\alpha \leq 0,05$	$\alpha \leq 0,05$	1	0,680	0,252
N.31 - Dosis-Delta (abs.)										$\alpha \leq 0,05$			$\alpha \leq 0,05$	1	0,337
N.22 - Präparatewechsel (j/n)										$\alpha \leq 0,05$	$\alpha \leq 0,05$		$\alpha \leq 0,05$	$\alpha \leq 0,05$	1

3.5. Verlaufstypen Vorher

71 von 74 Patienten erstellten einen Graphen zum Beschwerdeverlauf vor der Botulinumtoxintherapie, die zur Auswertung herangezogen werden konnte. Alle Graphen entspringen in der linken, unteren Ecke (0-Punkt) und enden bei 100% in der rechten, oberen Ecke. Insgesamt ergibt die Darstellung aller skalierten Graphen ein scheinbar chaotisches Bild, da die Graphen außer ihrem gemeinsamen Anfang und Ende wenig gemeinsam zu haben scheinen.

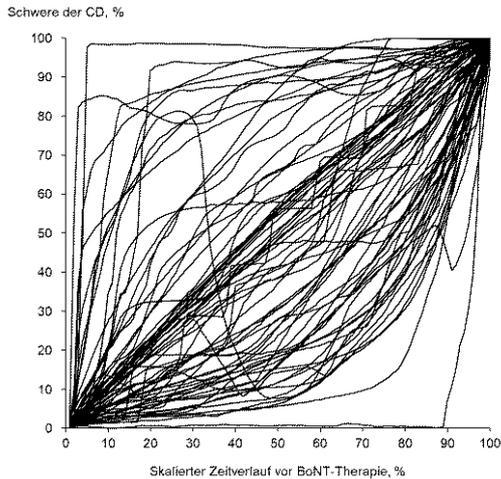


Abb. 14: Alle Graphen des Beschwerdeverlaufs vor BoNT mit normierter Zeit (0- 100%)

3.5.1. Vorstellung und Beschreibung von 3 Haupttypen

Entgegen des scheinbar chaotischen Bildes in Abbildung 14, konnten 69 von 71 Graphen 3 Standardtypen mit linearem (V-LIN), exponentiellem (V-EXP) oder logarithmischem Verlauf (V-LOG) zugeteilt werden. Der ideale Verlauf der 3 Haupttypen entspricht den mathematischen Formeln (lineare Gleichung, Exponential-Funktion, Logarithmus-Funktion). Er ist in Abbildung 15 (links) dargestellt. In der Abbildung 15 (rechts) sind die Mittelwerte aller Graphen der 3 Haupttypen dargestellt. Sie sind den idealen Verläufen sehr ähnlich, weshalb die Verlaufstypen nach den mathematischen Formeln benannt worden sind. Bei 2 Graphen war eine Klassifizierung in Haupttypen nicht möglich, so dass diese als "Andere" (V-AND) klassifiziert wurden (siehe Abb. 19 links und rechts).

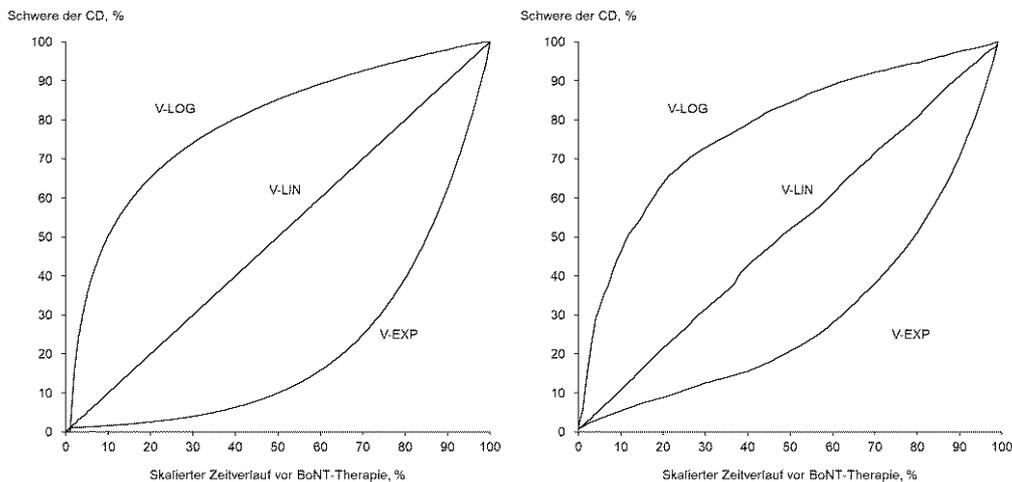


Abb. 15 (links): Idealtypen der Vorher-Verläufe entsprechend der mathematischen Formel;
 Abb. 15 (rechts): Mittelwerte aller Graphen eines Haupttypen

3.5.1.1. Linear (V-LIN)

23 der 69 verwertbaren Graphen wurden dem Typ V-LIN zugeordnet. Der Graph der Mittelwerte aller linearen Vorher-Verläufe entwickelt sich mit Ausnahme von kleineren Schwankungen fast perfekt linear. Die mittlere Standardabweichung ist mit weniger als 5,2 Prozent sehr gering.

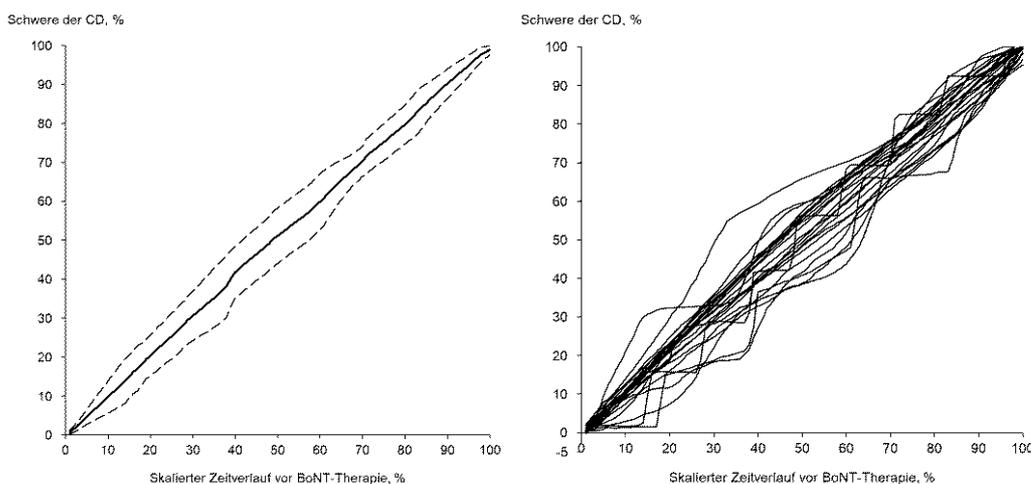


Abb. 16 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung der V-LIN-Graphen; Abb. 16 (rechts): Alle Graphen des Typs V-LIN

3.5.1.2. Exponentiell (V-EXP)

30 der 69 verwertbaren Graphen wurden dem Typ V-EXP zugeordnet. Ähnlich V-LIN verläuft der Graph der Mittelwerte sehr ähnlich dem idealtypischen, exponentiellen Verlauf. Die mittlere Standardabweichung liegt mit 10,30 Prozentpunkten höher als bei V-LIN, ist aber immer noch überraschend niedrig.

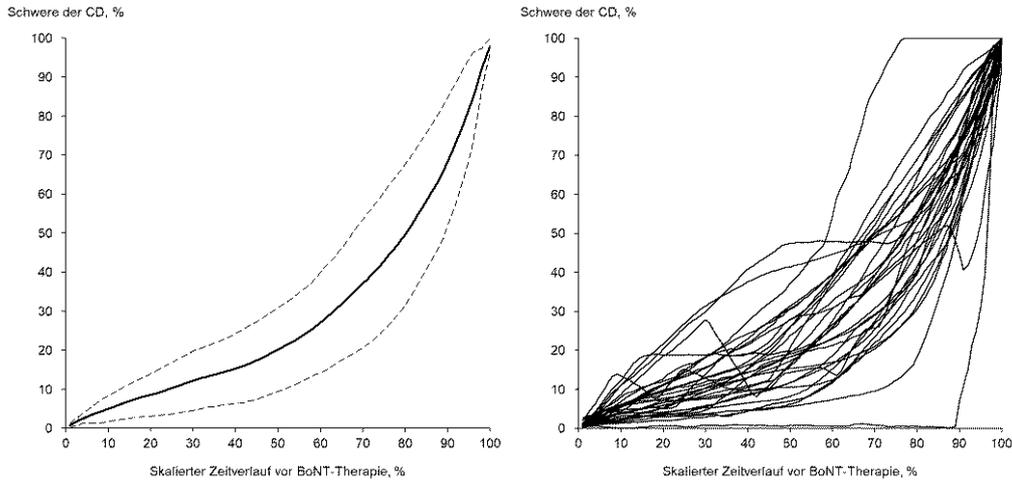


Abb. 17 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung aller V-EXP-Graphen; Abb. 17 (rechts): Alle Graphen des Typs V-EXP

3.5.1.3. Logarithmisch (V-LOG)

16 der 69 verwertbaren Graphen wurden der Gruppe V-LOG zugeordnet. Die Mittelwerte aller V-LOG-Graphen ergaben einen fast idealtypischen Verlauf. Die mittlere Standardabweichung war mit 11,51 Prozent immer noch niedrig, aber von allen Verlaufstypen Vorher am höchsten.

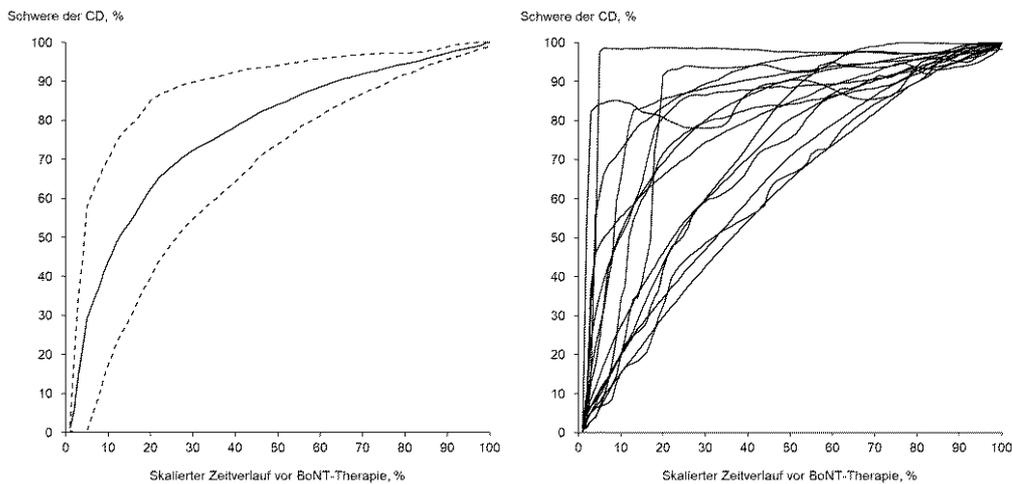


Abb. 18 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung aller V-LOG-Graphen; Abb. 18 (rechts): Alle Graphen des Typs V-LOG

3.5.1.4. Andere (V-AND)

Zwei Vorher-Graphen (siehe Abbildungen 19 links und rechts) konnten nicht als einer der 3 Standard-Typen klassifiziert werden und gehörten somit dem Typ V-AND an. In Abbildung 19 ist links zu beobachten, dass der Patient eine fast vollständige Remission erlebt hat, sich danach aber ein erneuter Beschwerdezuwachs mit nahezu exponentiellem Verlauf einstellt. Bei dem anderen Patienten in Abbildung 19 rechts stellt sich nach zu Beginn exponentiellem Verlauf ein passager stabiles Plateau ein, dem sich ein neuer, exponentieller Anstieg anschließt.

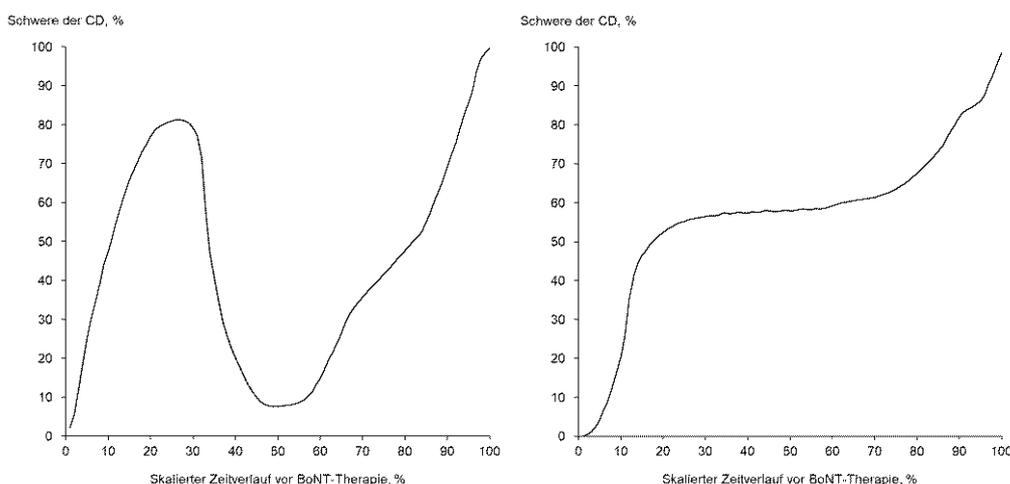


Abb. 19 (links): Patient 1 der Gruppe V-AND; Abb. 19 (rechts): Patient 2 der Gruppe V-AND

3.5.2. Vergleich der Patienten nach Einteilung in die 3 Vorherverläufe

Im Folgenden werden die Patienten nach dem Graphentyp in 4 Untergruppen eingeteilt (V, EXP, V-LOG, V-LIN, V-AND). Da die Untergruppe V-AND nur 2 Patienten enthält, werden sie von der ANOVA ausgeschlossen. Es wurde eine 3-Gruppen-ANOVA (ohne V-AND) gerechnet; die letzte Spalte in Tabelle 4 gibt das Signifikanzniveau an.

Die analysierten Parameter sind unterteilt in demographische Daten (D.3), Daten aus dem Zeitraum vor Therapiebeginn (V.4,5,7,8,12) sowie nach Therapiebeginn (N.1,2,9,11,25,30,31).

Tabelle 4: Vergleich verschiedener Parameter der Verlaufstypen Vorher

Verlaufstyp Parameter	V-EXP	V-LOG	V-LIN	V-AND	Kein Graph	Anzahl n (mit Werten)	Signifikanz- Niveau
Patienten mit Vorher- Graphen	30	16	23	2	3	71	
D.3 – Anteil Geschlecht, % (Anz.)	M: 40 (12) F: 60 (18)	M: 44 (7) F: 56 (9)	M: 17 (4) F: 83 (19)	M: 50 (1) F: 50 (1)	M: 33 (1) F: 67 (2)	74	.13; n.s.

V.4 - Initialer TSUI (fakt.)	9,20 (n=10)	9,20 (n=5)	8,33 (n=9)	-	-	24	.71; n.s.
V.5 - Initialer TSUI (ber.)	7,21	9,58	7,54	8,58	-	63	p < .04
V.7 - Alter bei Beschwerdebeginn, j	43,61	42,87	48,82	40,61	63,81	71	.24; n.s.
V.8 - Dauer Beschwerden, m	105,23	34,04	46,06	68,02	40,90	71	p < .02
V.12 - Anzahl Beschwerden (vorh.)	1,67	1,93	1,95	2,50	3,00	70	.47; n.s.
N.1 - Ø-Therapiebeginn, Datum	16.01.2006	29.05.2003	05.03.2006	29.11.2000	27.10.2014	71	.38; n.s.
N.2 - Alter bei Therapiebeginn, j	52,38	45,71	52,66	46,28	67,22	71	.14; n.s.
N.9 - Linderung aus Graphen, %	41,15	66,20	36,54	71,90	-	66	p < .02
N.11 - TSUI bei Unters. (10/2014)	4,18	4,69	4,45	3,00	6,00	69	.83; n.s.
N.25 - Start-Dosis, uDU	160,56	205,17	155,18	90,63	125,00	66	.14; n.s.
N.30 - Jetzige/Letzte Dosis, uDU	238,75	212,33	212,75	100,00	15,00	68	.65; n.s.
N.31 - Dosis-Delta, uDU ¹	73,24	7,17	64,81	9,38	-110,00	65	p < .05

1) Delta-Werte nicht rechnerisch gleich zu Differenz der Mittelwerte, da einige Patienten nur Vorher- oder Nachher-Werte aufweisen

3.5.2.1. Demographische Faktoren

In der Gruppe V-LIN sind 83% der Patienten weiblich, was im Vergleich zu den anderen Typen eine auffällige Häufung ist. V-EXP = 60% und V-LOG = 56% liegen mit dem Anteil weiblicher Patienten leicht unter dem Durchschnitt des Kollektivs von 66%. Es besteht zwar ein klarer Trend zu einer unterschiedlichen Geschlechtsverteilung, aber gemäß des *Chi-square-Tests* ist die Geschlechtsverteilung zwischen den 3 Haupttypengruppen V-EXP, V-LOG, V-LIN mit einem p-Wert von 0.13 nicht signifikant verschieden.

3.5.2.2. Daten aus Vor-Therapiezeitraum

Der Vergleich des Alters der Patienten bei Beschwerdebeginn (V.7) ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (V-LIN: MW = 48,82; V-EXP: MW = 43,61; V-LOG: MW = 42,87). Auch die Anzahl der der CD zugeordneten Beschwerden vor Therapiebeginn (V.12) zeigen keine eindeutigen Unterschiede zwischen den 3 Patientengruppen zu (V-LIN: MW = 1,95; V-EXP: MW = 1,67; V-LOG: MW = 1,93). Bei dem Vergleich des initialen berechneten TSUIs (V. 5) zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.04$) wobei bei V-LOG der initiale berechnete TSUI am höchsten ist mit 9,58. Zudem ist

die Dauer der Beschwerden vor Therapiebeginn ($p < 0.02$) signifikant zu unterscheiden. V-EXP hat hier den mit Abstand höchsten Wert mit 105,23 Monaten.

3.5.2.3. Daten nach Therapiebeginn

Sowohl das Alter der Patienten bei Therapiebeginn (N.2) als auch das Datum des Therapiebeginns (N.1) weisen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Verlaufstypen auf. Auch die letzte Gesamtdosis (N.30) zeigt keinen relevanten Unterschied. Hier hat V-EXP einen leicht höheren Wert (238,75 uDU) im Gegensatz zu V-LIN (212,75 uDU) und V-LOG (212,33 uDU). Beim Vergleich der Start-Dosis (N.25) zeigt sich jedoch ein klarer Trend zu Unterschieden: V-LOG hat mit 205,17 uDU den eindeutig höchsten Wert im Vergleich zu V-LIN (155,18 uDU) und V-EXP (160,56 uDU). Hieraus ergibt sich die größte Dosisdifferenz (N.31) bei V-EXP (78,19 uDU), gefolgt von V-LIN (57,57 uDU) und das geringste Dosisdelta bei V-LOG (7,16 uDU).

Der Vergleich der Linderung in Prozent (N.9) zeigt, dass V-LOG nach Therapiebeginn die stärkste, wahrgenommene Linderung mit 66,20% versus 36,54% bei V-LIN und 41,15% bei V-EXP erfährt.

Von den vorgestellten Daten nach Therapiestart sind auf Basis der ANOVA zwei Faktoren signifikant zwischen den Verlaufstypen unterschiedlich: Linderung nach Graphen (N.9) mit einem p-Wert < 0.02 sowie Dosis-Delta (N.31) mit einem p-Wert < 0.05 .

3.6. Verlaufstypen Nachher

66 von 74 Patienten haben eine verwertbare Graphik zum Beschwerdeverlauf nach Beginn der Therapie erstellt. Alle Graphen beginnen bei einem Beschwerdelevel von 100% in der linken, oberen Ecke, weil für alle Patienten der Schweregrad zu Beginn der BoNT-Therapie auf 100% festgesetzt wurde. Auf der Zeitachse (x) ist, vergleichbar zu den Vorher-Graphen, die Dauer der Therapie von Beginn (= 0% auf der Zeitachse x) bis zum Zeitpunkt der Untersuchung (= 100% auf der Zeitachse x) normiert, die Therapiedauer wurde also für alle Patienten identisch auf 100% gesetzt.

Die Patienten mussten zunächst auf der rechten Seite (über dem Zeitpunkt, der der aktuellen Untersuchung entsprach) einen Wert markieren, der der Ausprägung der Restsymptomatik in % des Schweregrades der CD bei Therapiebeginn entsprach, der auf 100% gesetzt worden war. Dann mussten die Patienten von der linken, oberen Ecke bis zu dieser Marke den Verlauf der Beschwerden unter BoNT-Therapie kontinuierlich aufzeichnen.

Das Bild aller 66 Graphen wirkt noch chaotischer als das Bild aller Vorher-Graphen, da zwar alle Graphen von demselben Punkt starten aber ein individuell unterschiedliches Ende aufweisen.

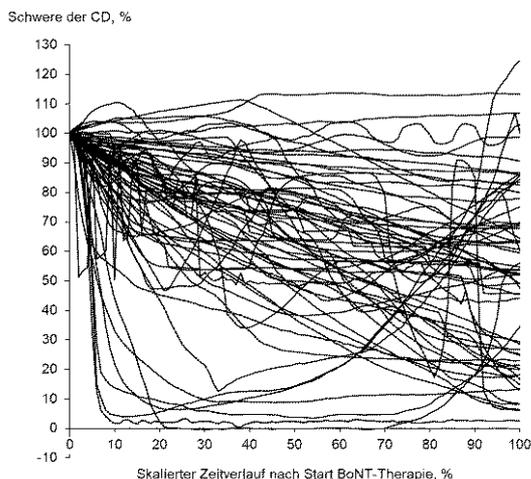


Abb. 20: Alle Nachher-Graphen mit einer auf 100% gesetzten Behandlungsdauer

3.6.1. Vorstellung und Beschreibung von 5 Haupttypen

Trotz ihres unterschiedlichen Verlaufes lassen sich auch die Nachher-Verläufe in verschiedene Typen gruppieren. Die Einteilung gestaltet sich nicht so eindeutig wie bei den Vorher-Verläufen. Es wurden 5 Haupttypen sowie ein Typ "Andere" unterschieden: Lineare Verläufe (N-LIN), Logarithmische Verläufe (N-LOG), U-förmige Verläufe (N-UFO), Verläufe, die zunächst U-Förmig und dann linear sind (N-ULI) sowie Verläufe, die unter "Schlecht Ansprechend" zusammengefasst werden (N-SLA). Ein Graph konnte keinem der 5 Typen zugeordnet werden und wurde als N-AND klassifiziert. In Abb. 21 (links) werden Kurven präsentiert, die idealtypische Verläufe der 5 Hauptgruppen (N-LIN, N-LOG, N-UFO, N-ULI, N-SLA) darstellen sollen. Die Mittelwerte der Graphen eines Haupttypen (Abb. 21 (rechts)) ähneln den idealtypischen Verläufen sehr. Es wurde ebenfalls die Standardabweichung für die Haupttypen der Nachher-Verläufe berechnet, die teilweise deutlich höher im Vergleich zu der Standardabweichung der Vorher-Verläufen war (siehe Abb. 22 bis 26).

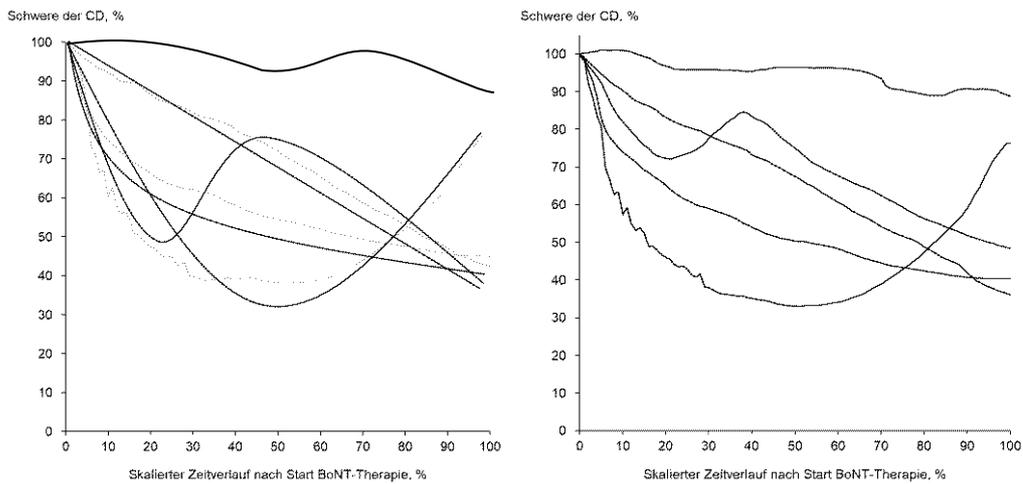


Abb. 21 (links): 5 idealtypische Nachher-Verläufe; Abb. 21 (rechts): Mittelwerte aller Graphen pro Nachher-Haupttyp

3.6.1.1. Linear (N-LIN)

21 der 66 verwertbaren Graphen wurden der N-LIN Gruppe zugeordnet. Die mittlere Standardabweichung der linearen Nachherverläufe betrug 12,18 %. Damit liegt die Streuung dieser Graphen leicht über der der Vorhergraphen. Die durchschnittlich erzielte Linderung in Prozent (N.9) entspricht 63,97%, da die mittlere Restsymptomatik nach BoNT-Langzeittherapie (N.6) bei 36,03% liegt.

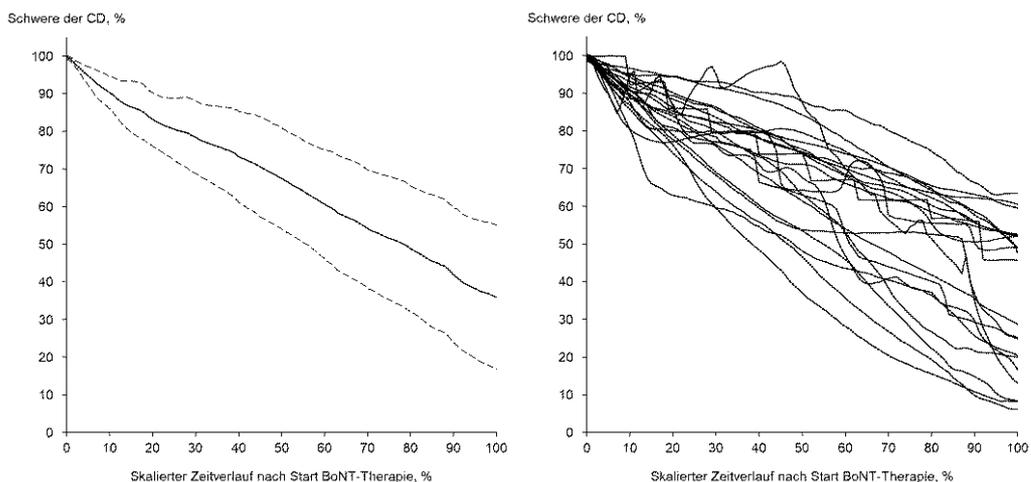


Abb. 22 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung der N-LIN-Gruppe; Abb. 22 (rechts): Alle Graphen des Typs N-LIN

3.6.1.2. Logarithmisch (N-LOG)

15 der 66 verwertbaren Graphen waren der N-LOG Gruppe zuzuordnen. Die logarithmischen Nachherverläufe weisen eine mittlere Abweichung von 23,35 Prozentpunkten auf, so dass diese Verläufe weniger in der Nähe des Mittelwertgraphen liegen. Die Darstellung aller N-LOG Graphen in Abb. 23 (rechts) zeigt, dass zwar der logarithmische Verlauf in jedem Fall eindeutig zu erkennen ist, jedoch der Beschwerdelevel, ab dem die Steigung sich zu verringern beginnt, variiert. Ebenso variiert der erreichte Beschwerdelevel, der über 100% auf der Zeitachse markiert wurde. Er (N.9) beträgt für die N-LOG Gruppe 61,29%, der Restbeschwerdegrad bei Einschluss in die Studie (N.6) beträgt also nur 38,71%.

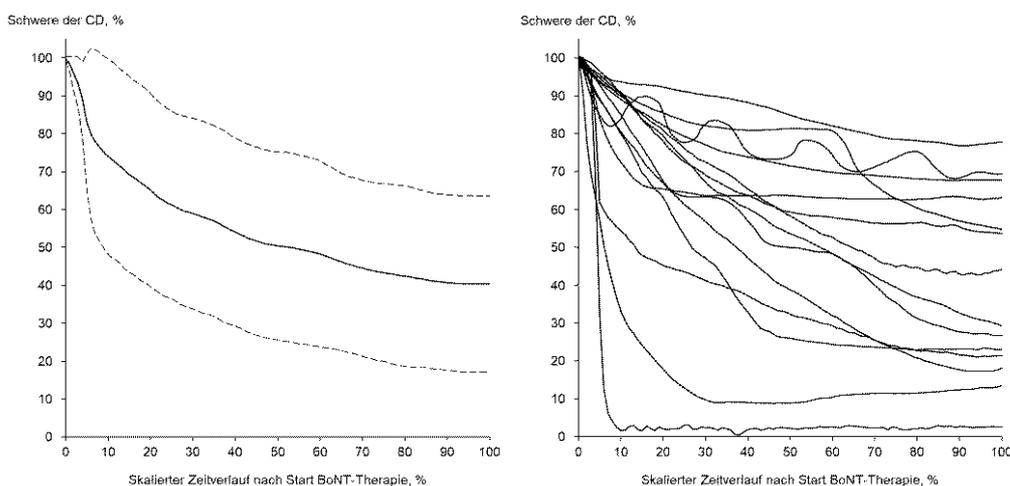


Abb. 23 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung der N-LOG-Gruppe; Abb. 23 (rechts): Alle Graphen des Typs N-LOG

3.6.1.3. Schlechtes Ansprechen (N-SLA)

12 der 66 verwertbaren Graphen wurden dem Typ N-SLA zugeordnet. Die mittlere Standardabweichung betrug 10,49 Prozent und ist die niedrigste aller Nachherverlaufstypen. Dies liegt insbesondere daran, dass diese Verläufe nahe bei einem Beschwerdelevel von 100% von Therapiebeginn an bis zum Einschluss in die Studie (N.6) verblieben. Im Mittel wird demnach kaum eine Linderung verspürt. Die durchschnittliche Verbesserung (N.9) betrug nur 7,00%.

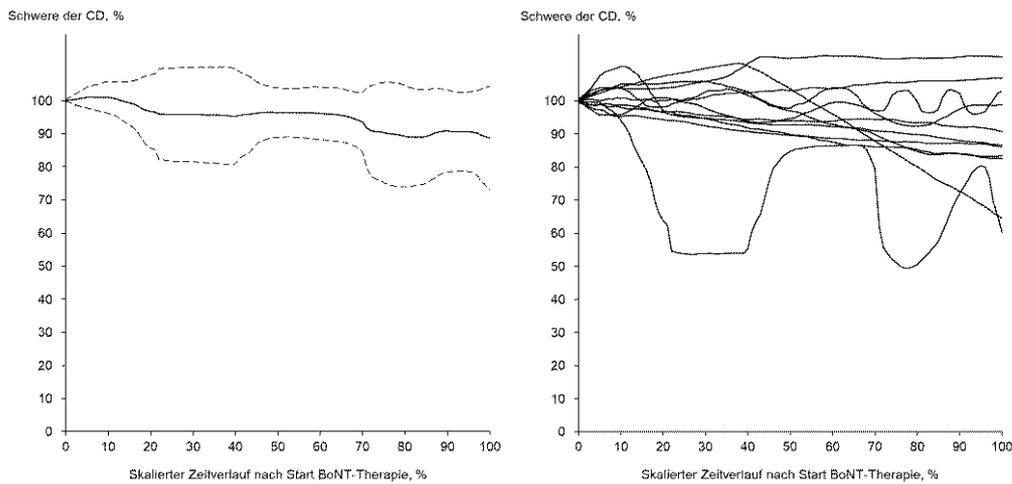


Abb. 24 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung aller N-SLA-Graphen; Abb. 24 (rechts): Alle Graphen des Typs N-SLA

3.6.1.4. U-Typ (N-UFO)

11 der 66 verwertbaren Graphen hatten einen U-förmigen Verlauf. Bei den Graphen der N-UFO Gruppe waren die Beschwerdelevel, bei denen die Umkehr von einer Regredienz der Beschwerden in die erneute Zunahme umschlug, stark unterschiedlich (siehe Abb. 25 (links und rechts)). Dies erklärt die hohe Standardabweichung von 23,38 %. Durch die erneute Progredienz oder Verschlechterung in der N-UFO Gruppe beträgt die mittlere Linderung nur 25,40% und der mittlere Restbeschwerdegrad (N.6) 74,60%. Einzelne Verläufe liegen sogar wieder über dem Ausgangswert von 100%, sind also am Ende der BoNT-Therapie verschlechtert im Vergleich zum Schweregrad vor Therapiebeginn. Der Verlauf mit den vielen Zacken am Anfang stellt den Versuch dar, einzelne Behandlungszyklen darzustellen. Es ist klar zu erkennen, dass dieser Patient zweimal eine Verbesserung mit erneuter Verschlechterung erlebt hat. Nach einer initialen Verbesserung nimmt die Amplitude der Zacken ab, der Patient fällt auf ein Niveau nahe 90% zurück. Nach der Umstellung auf ein anderes Präparat hat er eine deutliche Besserung um ca. 40% und erreicht ein Beschwerdeniveau nahe 50%. Nach einer gewissen Zeit lässt aber die Wirkung der BoNT-Behandlung erneut nach.

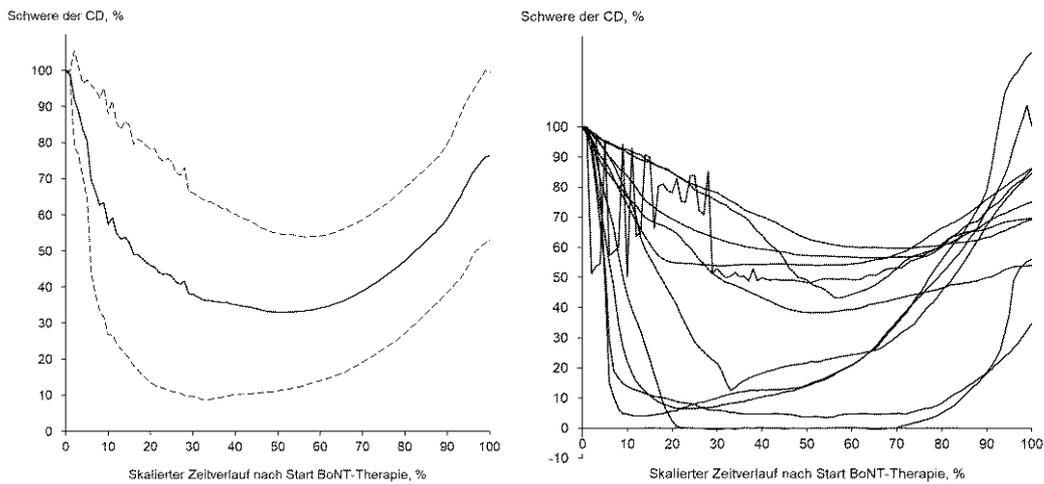


Abb. 25 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung aller N-UFO-Graphen; Abb. 25 (rechts): Alle Graphen des Typs N-UFO

3.6.1.5. U-Form & Linear (N-ULI)

6 der 66 verwertbaren Graphen wurden dem Typ N-ULI zugeordnet. Die mittlere Standardabweichung liegt bei 14,05 Prozentpunkten. Somit liegen die zunächst U-förmig und dann linear verlaufenden Graphen im Vergleich der Nachherverläufe nahe am Mittelwertgraphen. Dies ist sehr überraschend (siehe dazu die Diskussion Kapitel 4.3.3. und 4.3.4.). Die größten Unterschiede ergeben sich bei der Lage des U-Wendepunktes sowie der negativen Steigung der anschließenden Nachherverläufe. Interessanterweise sind die Zeitpunkte, an denen die U-Wende so wie die erneute Umkehr in die lineare Regredienz eintreten, für alle Graphen sehr ähnlich. Bei nahezu allen Graphen dieser Gruppe lag der *Peak* der erneuten Beschwerdezunahme mit der darauf wieder einsetzenden Linderung nach circa $\frac{1}{3}$ der Therapiesamtdauer trotz der Varianz der Unterschiede in der Therapiedauer von 24 bis 190 Monaten. Der Mittelwert der erzielten Linderung liegt bei 51,87% (N.9), der des Restschweregrades (N.6) bei 48,13%.

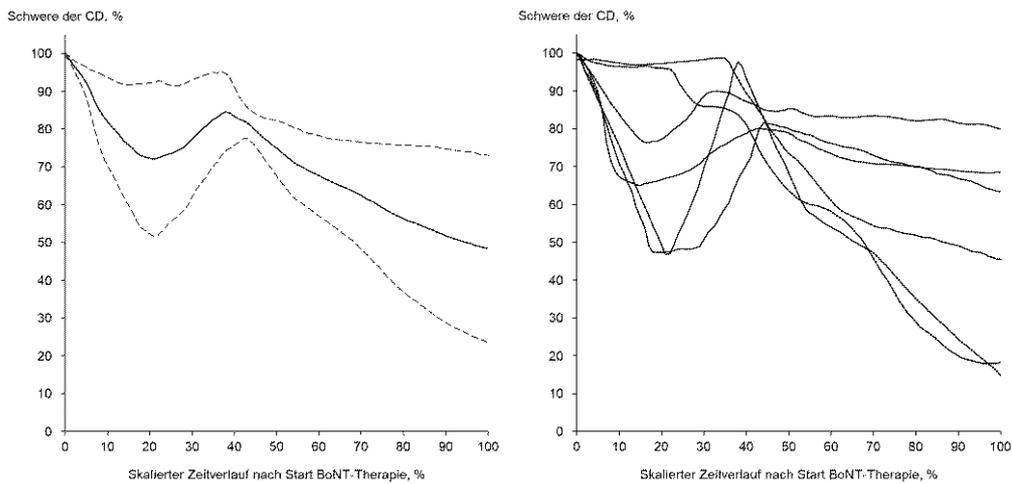


Abb. 26 (links): Mittelwertgraph mit Standardabweichung aller N-ULI-Graphen; Abb. 26 (rechts): Alle Graphen des Typs N-ULI

3.6.1.6. Andere (N-AND)

Der Kategorie „Andere“ (N-AND) war bei den Nachher-Graphen nur ein Fall zuzuordnen. Bezeichnenderweise hatte dieser Patient bereits einen Vorher-Graphen gezeichnet, der nicht in die 3 Hauptgruppen der Vorher-Graphen passte. Es scheint also ein besonderer Verlaufstyp zu sein mit Schüben, der trotz der Schübe eine 90%ige Verbesserung mit einer geringen Restsymptomatik (N. 6) von nur 10% angibt.

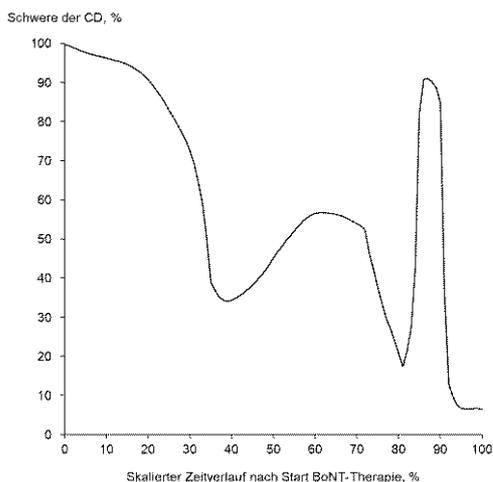


Abb. 27: Der einzige Patient in Gruppe N-AND. Es ist derselbe Patient, der den Graphen in Abb. 19 (links) gezeichnet hatte

3.6.2. Vergleich der Patienten nach Einteilung in die 5 Nachherverläufe

Analog zur Analyse der Vorherverläufe haben wir die 66 Patienten anhand ihrer Nachher-Graphen in 6 Patientengruppen eingeteilt. Danach wurde eine ANOVA mit 4 Gruppen berechnet, wobei N-AND von der ANOVA ausgeschlossen und die Gruppen N-UFO und N-ULI aufgrund der kleinen Einzelstichproben zu einer Gruppe zusammengefasst wurden.

Die analysierten Parameter sind wieder unterteilt in Demographische Daten (D.3), Daten aus dem Zeitraum vor Therapiebeginn (V.7,8) sowie Daten nach Therapiebeginn (N.1,2,5,9,11,12,15,22,25,30,31).

Tabelle 5: Vergleich verschiedener Parameter in den Nachher-Verlaufstyp-Gruppen

Verlaufstyp	N-LIN	N-LOG	N-SLA	N-UFO	N-ULI	N-AND	Kein Graph	Anzahl n (mit Werten)	Signifikanz ¹
Parameter									
Anz. Patienten mit Graph	21	15	12	11	6	1	8	66	
D.3 - Geschlecht, % (Anzahl)	M: 33 (7) F: 67 (14)	M: 13 (2) F: 87 (13)	M: 33 (4) F: 67 (8)	M: 55 (6) F: 45 (5)	M: 50 (3) F: 50 (3)	M: 100(1) F: 0 (0)	M: 25 (2) F: 75 (6)	66	.13; n.s.
V.7 - Alter bei Beschwerdebeginn, j	46,85	46,91	45,03	37,90	52,35	34,69	43,93	66	.78; n.s.
V.8 - Dauer Beschwerden, m	48,49	78,79	93,10	75,68	30,21	124,04	87,33	66	.55; n.s.
N.2 - Alter bei Therapiebeginn, j	50,90	53,48	52,78	44,21	54,87	45,02	51,20	66	.56; n.s.
N.1 - Ø-Therapiebeginn, Datum	30.11. 2003	10.03. 2004	02.06. 2008	25.09. 2003	06.11. 2006	01.05. 1994	25.02. 2013	66	.26; n.s.
N.5 - Dauer Therapie bis Unters, m	129,81	125,95	75,27	131,46	93,38	243,19	51,07	66	.26; n.s.
V.4 - Initialer TSUI (fakt.)	8,50	11,00	6,00	9,67	10,00	n/a	7,00	21	.10; n.s.
V.5 - Initialer TSUI (ber.)	8,82	7,85	5,44	7,27	10,08	11,21	n/a	63	p < .02
N.11 - TSUI bei Unters. (10/2014)	4,00	3,07	4,55	5,18	6,00	4,00	5,50	63	.07; n.s.
N.13 - TSUI Delta (vs. TSUI ber.)	-4,82	-4,78	-0,89	-2,09	-4,08	-7,21	n/a	63	p < .01
N.12 - TSUI Delta (vs. TSUI fakt.)	-4,50	-7,93	-1,45	-4,49	-4,00	n/a	n/a	21	.13; n.s.
N.9 - Linderung aus Graphen, %	63,97	61,29	7,00	25,40	51,87	93,65	n/a	66	p < .01
V.12 - Anzahl Beschw. (vorher)	1,90	2,00	1,92	1,64	1,83	1,00	1,75	66	.85; n.s.
N.15 - Anzahl Beschw. (nachh.)	3,14	2,80	3,00	2,55	2,67	3,00	2,67	66	.55; n.s.
N.25 - Start-Dosis, uDU	161,78	151,35	172,00	142,39	262,50	150,00	154,17	60	.73; n.s.

N.30 - Jetzige/ Letzte Dosis, uDU	233,00	167,50	227,05	219,55	315,00	150,00	195,83	62	.21; n.s.
N.31 - Dosis- Delta, uDU	65,07	13,65	47,75	77,16	60,00	0,00	41,66	59	.24; n.s.
N.22 - <i>Switcher</i> (j/n), % (Anz.)	J: 33 (7) N: 67 (14)	J:27 (4) N: 73 (11)	J: 50 (6) N: 50 (6)	J: 45 (5) N: 55 (6)	J: 67 (4) N: 33 (2)	J: 0 (0) N:100(1)	J: 37 (3) N: 63 (5)	66	.36; n.s.

1) Für die Abgrenzung der Gruppen im Zuge der Signifikanz-Erhebung wurden die Typen N-UFO und N-ULI zusammengefasst, um die Aussagekraft der ANOVA zu verbessern

3.6.2.1. Demographische Faktoren

Das Kollektiv weist insgesamt 66% weibliche Teilnehmer auf. N-LIN (67%), N-LOG (87%) und N-SLA (67%) haben einen erhöhten Frauenanteil, während N-UFO (45%) und N-ULI (50%) einen deutlich niedrigeren Frauenanteil aufweisen. Wie bei den Vorher-Verläufen ist auch bei der Analyse der Nachher-Verläufe eine klare Tendenz zu Unterschieden in der Geschlechtsverteilung zu finden, aber laut *Chi-square-Test* ist dieser Unterschied nicht signifikant.

3.6.2.2. Daten aus Vor-Therapiezeitraum

Die Anzahl der unterschiedlichen CD-Symptome pro Patient vor der Therapie (V.12) unterscheiden sich nicht signifikant (N-LIN: MW = 1,90; N-LOG: MW = 2,00; N-SLA: MW = 1,92; N-UFO: MW = 1,64; N-ULI: MW = 1,83).

Der initiale TSUI (V.4) sowie der errechnete, initiale TSUI (V.5) vor Therapiebeginn waren in der N-SLA-Gruppe mit 6,00, respektive 5,44 am niedrigsten. Die N-ULI Gruppe hatte den höchsten initialen berechneten TSUI (V.5) mit 10,08 (exklusive N-AND).

Die N-UFO Gruppe hatte mit 37,90 Jahren das niedrigste Alter bei Beschwerdebeginn (V.7), die N-ULI Gruppe mit 52,35 Jahren den höchsten Wert. Bei den anderen Gruppen lag V.7 im Bereich von 45,03 bis 46,91 Jahre nahe beieinander.

Bei der Latenz bis zum Therapiebeginn (V.8) wies die Gruppe N-SLA mit 93,10 Monaten den längsten Vorlauf bis zur Therapie auf, während die N-ULI-Gruppe mit 30,21 Monaten die geringste Zeit bis zur Therapie aufwies. Nach der ANOVA war der berechnete, initiale TSUI-Wert (V. 5) signifikant unterschiedlich ($p < 0,02$).

3.6.2.3. Daten nach Therapiebeginn

Der Mittelwert für das Alter der Patienten bei Therapiebeginn (N.2) sowie des Datums des Therapiebeginns (N.1) waren, wie bei den Vorher-Verläufen, nicht signifikant zwischen den 5 Standardtypen verschieden.

Auch die Anzahl der Beschwerden zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung (N.15), ebenso wie die Anzahl der Symptome pro Patient vor Therapiebeginn (V.12) waren nicht signifikant unterschiedlich. Auffällig war jedoch, dass N.15 signifikant größer war (2,55 bis 3,14) als V.12 (1,64 bis 2,00). Die Gruppen N-LIN und N-SLA wiesen die größte Zunahme der Anzahl der Beschwerden (N.15 - V.12) auf (+ 1,24 respektive + 1,08).

Darüber hinaus ist auffällig, dass die Dauer der Therapie (N.5) bei N-SLA mit Abstand am kürzesten ist (76,01 Monate vs. 94,87 bis 132,27 Monate), wohingegen die Therapiedauer von N-UFO mit 132,27 Monaten am längsten ist und auch deutlich länger ist als die von N-ULI (94,87 Monate).

Die TSUI-Werte bei der aktuellen Untersuchung (N.11) unterscheiden sich soeben nicht signifikant zwischen den 5 Typen ($p = 0.07$): N-ULI hat den höchsten Mittelwert von 6,00 und N-LOG mit 3,07 den geringsten. Betrachtet man die TSUI-Differenz (fakt.) vor und nach der Therapie (N.12), fällt auf, dass N-LOG mit Abstand die höchste Verbesserung erzielt (- 7,93). Die Gruppen N-LIN, N-UFO und N-ULI weisen eine Verbesserung um ca. - 4 Punkte auf. In der Gruppe N-SLA wird kaum eine Verbesserung des TSUI-Scores erzielt (- 1,45).

Der Vergleich der Verbesserung nach Einschätzung der Patienten (N.9) bestätigt dies, da N-SLA mit 7,00% die geringste subjektiv wahrgenommene Verbesserung aufweist. Die Gruppen N-LIN und N-LOG schneiden mit > 60% dagegen weit besser ab, während die Gruppe N-UFO lediglich eine Verbesserung von 25,40% aufweist.

Die initiale Dosis ist bei der Gruppe N-ULI mit 262,50 uDU am höchsten. Die initialen Dosen der anderen Gruppen liegen eng beieinander zwischen 142,39 uDU und 172,00 uDU.

Betrachtet man die letzte verwendete Dosis (N.30) weist die Gruppe N-ULI den Höchstwert von 315,00 uDU auf. Die Dosis in der Gruppe N-LOG (167,50 uDU) wurde kaum gesteigert (+ 16,15 uDU), während bei den anderen Gruppen die Dosis um 52,5 uDU (N-ULI) bis 77,16 uDU (N-UFO) erhöht wurde.

In der Gruppe N-ULI wurde mit einem Anteil von 67% signifikant häufiger als in den anderen Gruppen das Präparat gewechselt (N.22). Die Gruppe N-UFO liegt mit einem Prozentanteil von 45% an zweiter Stelle, während in der Gruppe N-LIN (29%), N-LOG (27%) und N-SLA (33%) deutlich seltener das Präparat *geswitcht* wurde. Die Verbesserung laut den Nachher-Graphen

(N.9) ist nach der ANOVA signifikant unterschiedlich zwischen den Hauptgruppen ($p < 0.01$) genauso wie die Verbesserung laut dem berechneten, initialen TSUI-Score (N.13) ($p < 0.01$).

3.7. Verteilung der Hauptgruppen Vorher auf die Hauptgruppen Nachher

66 von 74 Patienten haben einen verwertbaren Graphen für vorher und nachher produziert, so dass sich bestimmen lässt, wie sich die Nachher-Verläufe in den einzelnen Vorher-Verläufen verteilen.

Tabelle 6: Zuordnung von Nachher-Verläufen auf die Vorher-Verläufe

Anzahl #	Graphen Vorher						
	V-EXP	V-LOG	V-LIN	V-AND	Gesamt vergleichbar	kein Wert	Gesamtergebnis
N-LIN	10	2	8	1	21		21
N-LOG	6	6	3		15		15
N-SLA	7	1	4		12		12
N-UFO	6	2	3		11		11
N-ULI		3	3		6		6
N-AND				1	1		1
Gesamt vergleichbar	29	14	21	2	66		
kein Wert	1	2	2			3	8
Gesamtergebnis	30	16	23	2		3	74

3.7.1. Vorher-Verläufe und ihre Nachfolge-Typen

V-EXP

Bei der Betrachtung möglicher Zusammenhänge eines vorher exponentiellen Verlaufs (V-EXP) mit den unterschiedlichen Nachher-Typen fällt allenfalls eine kleine Häufung bei den nachher linearen Beschwerdeverläufen (N-LIN) von 10 Fällen, bzw. 34,48% auf. Die Häufung ist allerdings gering, da alle anderen Nachher-Standardtypen bei V-EXP sehr nah beieinander liegen, mit 6 Fällen (20,69%) bei N-LOG und 6 Fällen bei N-UFO sowie 7 Fällen (24,14%) bei N-SLA. In keinem der 66 vergleichbaren Fälle hat ein V-EXP Verlauf nachher zu N-ULI oder

N-AND geführt und das, obwohl V-EXP mit 29 vergleichbaren Fällen die absolut größte Anzahl der Vorher-Verläufe darstellt.

V-LOG

Eine Häufung in der V-LOG-Gruppe ergibt sich für die N-LOG-Verläufe mit 6 Fällen, was 42,86% aller V-LOG Kurven ergibt. Die übrigen Nachher-Verläufe kommen bei V-LOG selten vor: 1 Fall mit (N-SLA), je 2 Fälle (N-LIN, N-UFO) sowie 3 Fälle mit (N-ULI). Allerdings ist anzumerken, dass sich eine Häufung von U-förmigen Verläufen ergibt ($5/14=35,7\%$), wenn die U-Gruppen (N-UFO und N-ULI) zusammengelegt werden.

V-LIN

Patienten, die vor Therapiebeginn einen linearen Beschwerdeverlauf (insgesamt 21 vergleichbare Fälle) aufzeichneten, haben in der Mehrzahl der Fälle (38,10%) auch nach Therapiebeginn eine lineare Beschwerdereduktion erfahren. Die Gruppe N-SLA folgt mit 4 Fällen (19,05%) auf Platz zwei. Alle anderen Nachher-Verläufe mit Ausnahme von N-AND (0 Fälle) kommen 3-fach, bzw. in 14,29% der Fälle vor.

V-AND

Ein Patient aus der Gruppe V-AND hatte auch nachher einen nicht klassifizierbaren Graphen gezeichnet. Dies wurde bereits in den Abbildungen 20A und 28 dargestellt. Der zweite Patient aus der V-AND Gruppe hatte eine kontinuierliche Besserung (N-LIN) erfahren.

3.7.2. Signifikanz möglicher Zusammenhänge Verlaufstypen Vorher und Nachher

Im Friedman-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Vorher-Typen auf die Nachher-Typen. Für die Bewertung der Signifikanz möglicher Zusammenhänge zwischen den Verlaufstypen vorher und nachher hat der *Chi-square-Test* einen p-Wert von 0.31 ergeben. Für den *Chi-square-Test* wurden die Verläufe V-AND und N-AND nicht betrachtet. Es ergibt sich somit in der Betrachtung aller Vorher- und Nachher-Verläufe keine signifikante Häufung einer Vorher-/Nachher-Kombination.

3.8. Korrelation mit dem subjektiven *Outcome* (N.9) unabhängig von Verläufen

Tabelle 7: Einflussfaktoren auf subjektives *Outcome* (N.9) und r-Werte absteigend sortiert

Einflussgröße	r-Wert	Signifikanz
Initialer, berechneter TSUI (V.5)	0,5040	p < 0.001
Präparatewechsel (N.22)	- 0,3566	p < 0.01
TSUI bei Studieneinschluss (N.11)	- 0,3346	p < 0.01
Dauer Beschwerden (V.8)	- 0,2990	p < 0.05
TSUI-Delta faktischer TSUI (N.12)	0,4978	p < 0.05
Dauer Therapie bis Untersuchung (N.5)	0,2052	n.s.
Alter bei Beschwerdebeginn (V.7)	0,2026	n.s.
Datum Therapiebeginn (N.1)	- 0,2016	n.s.
Dosis-Delta (N.31)	- 0,1830	n.s.
Delta Anzahl Symptome Nachher vs. Vorher (N.17)	- 0,1235	n.s.
Letzte verwendete Dosis (N.30)	- 0,0943	n.s.
Initiale Dosis bei Therapiestart (N.25)	0,0442	n.s.
Geschlecht (D.3)	0,0425	n.s.
Alter bei Therapiestart (N.2)	0,0207	n.s.
Anzahl Symptome vor Therapiestart (V.12)	- 0,0011	n.s.

3.8.1. Einflussfaktoren mit hoher Korrelation zum subjektiven *Outcome* (signifikant auf 0,1%-Niveau, p < 0.001)

Nur einer der getesteten Einflussfaktoren ist auf dem 0,1%-Niveau signifikant, so dass ein starker Zusammenhang zwischen Einflussfaktor und *Outcome* bzw. subjektiver Linderung in Prozent nach Graphen (N.9) unterstellt werden kann. Der relevante Einflussfaktor ist der initiale, berechnete TSUI (V.5). Da diese Werte jedoch auf Basis der Linderung in Prozent (N.9) berechnet wurden (siehe Kapitel 2.4.1.2), ist die Korrelation mathematisch gegeben und hat keine wissenschaftlichen Wert für diese Arbeit.

3.8.2 Korrelationen mit Signifikanz auf dem 1,0%-Niveau (p < 0.01)

Auf dem 1%-Niveau korreliert der Präparatewechsel (ja/nein) (N.22) mit N.9. Da der r-Wert (-0,3566) negativ ist, war in dem Patientenkollektiv das wahrgenommene Ergebnis der Therapie (N.9) schlechter bei Patienten, die das Präparat im Laufe der Therapie gewechselt haben. Ebenso signifikant auf dem 1%-Niveau ist der durch den behandelnden Arzt bei Untersuchung erhobene TSUI-Wert (N.11). Dieser weist einen r-Wert von -0,3346 bei einer Stichprobe von

n = 68 und 66 Freiheitsgraden auf. Dies bedeutet, dass die vom Patienten empfundene Verbesserung (N.9) umso schlechter war, je höher der vom Arzt geschätzte TSUI-Score als Maß für die noch bestehende Restsymptomatik bei Einschluss in die Studie (N.11) war.

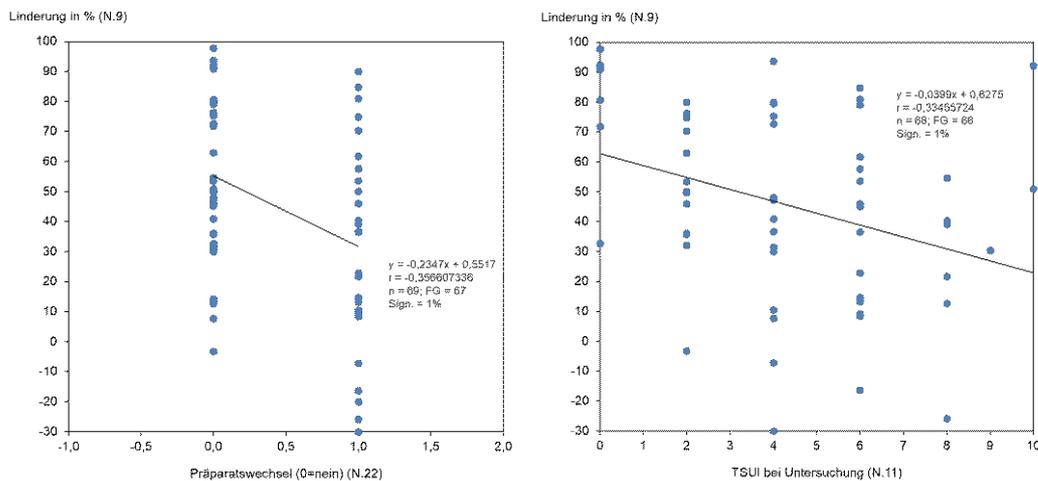


Abb. 28 (links): Vergleich der Verbesserung in % (N.9) bei Patienten ohne (= 0) und mit Präparatwechsel (= 1); Abb. 28 (rechts): Korrelation TSUI bei der aktuellen Untersuchung (N.11) und *Outcome* (N.9)

3.8.3 Parameter mit schwacher, aber signifikanter Korrelation mit dem *Outcome* N.9 ($p < 0.05$)

2 der getesteten Parameter korrelierten mit der subjektiv wahrgenommenen Verbesserung (N.9) signifikant mit einem Fehler kleiner als 5%.

Die Dauer der Beschwerden in Monaten (V.8) hat bei einer Stichprobe n = 69 und 67 Freiheitsgraden einen r-Wert von -0,2991. Mit wachsender Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Therapie wird die vom Patienten wahrgenommene Verbesserung immer schlechter.

Wie bereits in den Methoden erwähnt, ist das Delta des objektiven TSUIs vor Therapiebeginn (V.4) mit dem objektiv durch den Behandler bei der aktuellen Untersuchung erhobenen TSUI (N.11) ist mit einem r-Wert von 0,4978 positiv mit dem subjektiven *Outcome* (N.9) korreliert.

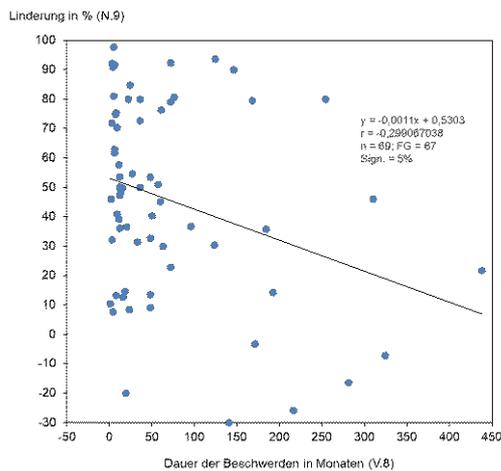


Abb. 29: Korrelation der Dauer der Beschwerden vor Therapiebeginn in Monaten (V.8) und *Outcome* (N.9)

3.8.4 Parameter ohne signifikante Korrelation mit *Outcome* N.9

Die folgenden Größen wiesen keine signifikanten Korrelationen mit der vom Patienten geschätzten Verbesserung (N.9) auf: Dauer Therapie bis Untersuchung in Monaten (N.5) mit einem r-Wert von 0,2052, Alter bei Beschwerdebeginn in Jahren (V.7) mit einem r-Wert von 0,2026, Datum Therapiebeginn (N.1) mit einem r-Wert von - 0,2016, Dosis-Delta letzte Dosis vs. initiale Dosis in uDU (N.31) mit einem r-Wert von - 0,1830, Delta Anzahl Symptome Nachher vs. Vorher (N.17) mit einem r-Wert von - 0,1235, Jetzige/Letzte Dosis bei Untersuchung in uDU (N.30) mit einem r-Wert von -0,0943, Initiale Dosis bei Therapiestart in uDU (N.25) mit einem r-Wert von 0,0442, Geschlecht männlich/weiblich mit einem r-Wert von 0,0425, Alter bei Therapiestart in Jahren (N.2) mit einem r-Wert von 0,0207 sowie Anzahl Symptome vor Therapiestart (V.12) mit einem r-Wert von - 0,0011.

4. Diskussion der Auswertung

Die vorliegende Arbeit hat die Relevanz des subjektiv wahrgenommenen Therapieverlaufes und somit die Sicht des Patienten auf die Erkrankung in den Fokus gerückt. Patienten ihren Krankheitsverlauf in standardisierter Form zeichnen zu lassen und zu digitalisieren, eröffnet neue Möglichkeiten zur Therapieüberwachung, nicht nur für die zervikale Dystonie, sondern auch für zahlreiche andere Erkrankungen.

Für die Diskussion ist anzumerken, dass es keine Vergleichsarbeit gibt. Wir haben in der Literatur keine Arbeit gefunden, in der gezeichnete Krankheitsverläufe quantifiziert und für Analysezwecke eingesetzt wurden.

4.1. Einfluss der Latenz von Symptom- bis Therapiebeginn auf das spätere Langzeitergebnis

In der Korrelationsanalyse zwischen der Latenz vom Beginn der Symptome bis zum Beginn der BoNT-Therapie und dem *Outcome* zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie sowohl des aktuellen TSUI-Scores (als objektiver Behandlerparameter) sowie des subjektiven *Outcomes* (N.9)) zeigt sich, dass eine frühe Behandlung (geringe Latenz) mit einem besseren Langzeittherapieerfolg einhergeht. Dies ist analog zu Ergebnissen bei der Tiefenhirnstimulation von generalisierten Dystonien (Isaias und Alterman, 2008; Hefter et al., 2020b). Auch bei anderen Basalganglienerkrankungen, wie beim Morbus Parkinson (Hacker et al., 2015; Suarez-Cedono et al., 2017) wirkt sich ein früher Behandlungsbeginn der Tiefenhirnstimulation mit kurzer Krankheitslatenz positiv auf das *Outcome* aus. In der Untersuchung der Verlaufsformen der CD vor Beginn der BoNT-Therapie hatten die Verlaufstypen mit der geringsten Latenz das beste subjektive Therapieergebnis, was den Einfluss der Latenz bis zur Therapie weiter untermauert.

Die Ursache dafür ist nicht gesichert. Wenn aber die zervikale Dystonie längerfristig unbehandelt bleibt, schreiten die Begleiterkrankungen, wie radikuläre Beschwerden, Kompression der Halswirbelsäule (Isaias und Alterman, 2008; Isaias et al., 2011), Atrophien oder Kontrakturen fort. Diese negativen Folgen einer verzögert einsetzenden Therapie können später nicht mehr vollständig durch die BoNT-Therapie kompensiert werden. Dieser generelle Aspekt ist als Ursache sehr wahrscheinlich, weil er unabhängig von der Therapie (BoNT-Injektion wie hier oder DBS) und bei verschiedenen Krankheitsbildern beobachtet wird.

4.2. Einfluss der Vorgeschichte vor Botulinumtoxin auf die BoNT-Langzeittherapie

Aber nicht nur die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und dem Beginn der BoNT-Therapie hat Einfluss auf das Langzeitergebnis. Nach der vorliegenden Arbeit hat der Ablauf der Erkrankung vor BoNT Auswirkungen sowohl auf das Langzeitergebnis als auch das BoNT-Therapiemanagement.

4.2.1. Gezeichnete Krankheitsverläufe vor Therapiebeginn lassen sich klar klassifizieren

Drei Hauptverlaufstypen der Graphen des klinischen Verlaufs von Beginn der Symptomatik bis zum Beginn der BoNT-Therapie (V-EXP, V-LOG, V-LIN) konnten bei 69 von 71 verfügbaren Graphen klar voneinander abgegrenzt werden. Bei Bildung des graphischen Mittelwerts pro Typ konnte zudem eine geringe Standardabweichung bei allen drei Verlaufsformen festgestellt werden. Damit konnte gezeigt werden, dass die Zeichnungen der Krankheitsverläufe der zervikalen Dystonie vor Therapie keineswegs ein chaotisches Durcheinander darstellen (wie man nach Abb. 14 hätte meinen können), sondern sich durchaus reproduzierbar Haupttypen abgrenzen lassen.

Die drei Graphentypen entsprechen drei unterschiedlichen, klinischen Verläufen. Dem V-LOG-Graphen entspricht eine schnelle Verschlechterung fast bis zum Beschwerdemaximum. Diese Patienten begeben sich schnell in Therapie mit Botulinumtoxin. Den V-EXP-Verlaufstypen entspricht eine langsame Verschlechterung, gefolgt von einer schnelleren Phase der Zunahme der Symptome. Diese Patienten warten zunächst ab und kommen erst dann zur Therapie mit Botulinumtoxin, wenn die schnelle Verschlechterung einsetzt. Den V-LIN-Graphen entspricht eine kontinuierliche Verschlechterung.

Der initiale Schweregrad (V.4) war nahezu gleich in allen drei Patientengruppen, wenn das Kollektiv nach Graphentyp eingeteilt wurde. Das ist derart zu interpretieren, dass die Patienten die zervikale Dystonie tolerieren und erst dann zur Therapie kommen, wenn der Schweregrad einen Schwellenwert erreicht.

4.2.2. Unterschiedliches Ansprechen der verschiedenen Verlaufstypen vor Beginn der Botulinumtoxintherapie auf die BoNT-Therapie

Wahrscheinlich weil die Patienten in der V-LOG-Gruppe mit den initial höchsten Dosen behandelt worden sind (siehe Tabelle 4), hat diese Gruppe das eindeutig beste subjektive *Outcome* (N.9). Der vom Behandler geschätzte verbliebene Schweregrad der Erkrankung weist keinen Unterschied auf und hat sich in allen Gruppen auf einen ähnlichen TSUI-Score eingependelt. Es ist auffällig, dass die TSUI-Werte vorher und nachher in den Gruppen sehr ähnlich sind, die Linderung und somit auch die Zufriedenheit der Patienten, trotz sehr ähnlichem TSUI Delta über alle Gruppen, bei V-LOG im Vergleich aber deutlich stärker ausgeprägt ist. Bei dieser subjektiven Einschätzung der Besserung scheinen für den Patienten zusätzliche, andere Faktoren wichtig zu sein (Jost et al., 2013; Tomic et al., 2016; Moll et al.,

2018), als für den Behandler, der nur die Motorik mittels des TSUI-Scores beurteilt. Schmerz, Probleme im täglichen Leben und soziale Integration kann der Behandler nur erfragen und nicht ohne Interaktion mit dem Patienten erfassen (Moll et al., 2018).

Die Frage ist nun, ob der Behandler, wenn die Patienten mit einem gewissen Schweregrad zur Therapie kommen, auf den Schweregrad reagiert oder ob der Behandler den gesamten Verlauf berücksichtigt.

Um dieser Frage nachzugehen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 3). Dabei findet sich keine Korrelation des initialen Schweregrades (V.4) mit der initialen Dosis (N.25) ($r = 0,069$, n.s.). Es findet sich lediglich eine Korrelation des initialen Schweregrades (V.4) mit der Anzahl der später beklagten Beschwerden (N.15) ($r = 0,275$, $p < 0,05$). Das heißt, der initiale Behandler wählt die initiale Dosis nicht allein nach dem Schweregrad. Ein ganz wesentlicher Faktor bei der Wahl der Dosis ist das Alter. Je jünger der Patient bei Therapiebeginn ist, desto höher die initiale Dosis ($r = -0,338$, $p < 0,05$). Dies ist zunächst überraschend und auch problematisch, da hohe Dosen ein Risikofaktor für die Entstehung neutralisierender Antikörper sind. Das ist auch im Hinblick darauf, dass diese Patienten einen längeren Behandlungsverlauf haben, problematisch, da die Dauer der Behandlung ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines sekundären Therapieversagens und für die Antikörperbildung ist (Albrecht et al., 2019; Hefter et al., 2020a; Samadzadeh et al. 2020).

Ganz offensichtlich ist der initiale Behandler von der Schilderung der plötzlich einsetzenden schnellen Verschlechterung (V-LOG-Verlauf) so beeindruckt, dass er überdurchschnittlich hohe Dosen einsetzt. Logarithmische Krankheitsverläufe werden also initial mit der höchsten Dosis behandelt, was anschließend zwar im weiteren Therapieverlauf nur eine geringe oder seltene Eskalation der Dosis erforderlich macht, aber dennoch Auswirkungen auf die Induktion eines sekundären Therapieversagens haben kann.

Völlig konsistent mit der oben ausgeführten Risikobetrachtung für sekundäres Therapieversagen ist, dass der prozentuale Anteil an U-förmigen Verläufen (N-UFO plus N-ULI) in der Gruppe V-LOG mit $5/14 = 35,7\%$ deutlich über der Häufigkeit von $6/29 = 26,2\%$ in der V-EXP-Gruppe und $6/21 = 28,6\%$ in der V-LIN-Gruppe liegt. Die initiale Dosis in der V-LOG-Gruppe war 205 uDU, in der V-EXP-Gruppe 161 uDU und in der V-LIN-Gruppe 155 uDU. Damit bestätigt auch die vorliegende Arbeit, dass eine initial hohe Dosis ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines sekundären Therapieversagens darstellt.

Die initialen Behandler haben aber nicht nur auf die Schilderung der schnellen Manifestation reagiert, sondern auch auf die Schilderung eines initial langsamen Krankheitsverlaufs (V-EXP). Diese Patienten hatten das längste Intervall zwischen dem Beginn der Symptomatik und Beginn

der Therapie und wurden mit initial niedrigen Dosen behandelt. Dies erklärt die negative Korrelation zwischen initialer Dosis und Alter bei Therapiebeginn. Bei diesen Patienten musste aber die Dosis im Verlauf erheblich gesteigert werden und war zum Zeitpunkt der Untersuchung höher als in den beiden anderen Gruppen. Das Langzeitergebnis (N.11) war mit 4,18 bei diesen Patienten am besten und der Prozentsatz von U-förmigen Verläufen am geringsten (26,2%).

Ganz offensichtlich hat also der Verlauf vor der BoNT-Therapiebeginn erheblichen Einfluss auf den späteren Verlauf der BoNT-Therapie.

4.3. Verlauf der CD nach Beginn der BoNT-Therapie

In den meisten Studien finden sich keine Verläufe der zervikalen Dystonie, da die meisten Studien Querschnittsstudien sind, und das Langzeitergebnis zu einem festen Zeitpunkt bestimmen (Hefter et al., 2016; Albrecht et al., 2019) oder nach einer gewissen Zeitspanne nach Therapiebeginn (Brin et al., 2008). In Hefter et al., 2020 a und b finden sich Beispiele für einzelne TSUI-Verläufe und Mittelwertverläufe. Aber im Allgemeinen ist wenig über den Verlauf der CD mit und ohne BoNT-Therapie bekannt.

4.3.1. Gezeichnete Krankheitsverläufe nach Therapiebeginn lassen sich klar klassifizieren

Das Spektrum der von den Patienten gezeichneten Krankheitsverläufe der CD nach Beginn der BoNT-Therapie wirkte ebenfalls zunächst sehr unübersichtlich (siehe Abb.20). Aber auch die Nachherverläufe lassen sich gut klassifizieren. Allerdings schafften es nur 66 von 74 Patienten einen aussagefähigen Nachhergraphen zu produzieren. Offensichtlich war das Zeichnen des Nachhergraphen schwieriger als des Vorhergraphen. Das lag wahrscheinlich daran, dass die Patienten beim Nachhergraphen – im Gegensatz zum Vorhergraphen – den Endpunkt selbst bestimmen mussten.

Gut unterscheidbar waren Graphen, die ein schnelles Ansprechen zeigten (N-LOG) sowie Graphen, die ein kontinuierliches Ansprechen zeigten (N-LIN). Eine größere Anzahl (n=17) von Patienten zeichnete eine Verschlechterung nach einer initialen Besserung, so dass die Graphen einen U-förmigen Verlauf nehmen. Diese U-förmigen Verläufe konnten unterteilt werden in Graphen, die nur einen U-förmigen Verlauf aufweisen (N-UFO) und Graphen, bei denen sich ein linearer Verlauf an den U-förmigen Verlauf anschloss (N-ULI). Es fanden sich

aber auch 12 Graphen, die kaum ein Ansprechen auf die BoNT-Therapie zeigten (N-SLA). Nur ein Graph konnte keiner dieser Gruppen zugeordnet werden.

Damit war auch die Klassifikation der Nachher-Verläufe unproblematisch möglich.

4.3.2. Die besonders gut Ansprechenden

Die Patienten in N-LIN geben die höchste Besserung an (N.9). Das ist besser als die vom Behandler beobachtete Besserung ($4,5/8,5 = 52,9\%$). Das ist ungewöhnlich, da normalerweise die Behandler den Therapieerfolg besser einschätzen als die Patienten (Moll et al., 2018), weil die Behandler eine Reihe von Symptomen (wie Schmerz) nicht beobachten können (siehe oben). Offensichtlich sind die Patienten in der N-LOG-Gruppe ebenfalls sehr zufrieden mit der Behandlung. Liegt ein logarithmischer Beschwerdeverlauf nach Therapiebeginn mit einer schnellen Reduktion der Beschwerden vor, kann von einer hohen subjektiven Linderung ausgegangen werden.

4.3.3. Das Problem der primären *Non-Responder*

Die Gruppe der schlecht Ansprechenden (N-SLA) bildet einen Kontrast zu den Gruppen N-LIN und N-LOG. Bemerkenswerterweise kommen diese Patienten mit dem niedrigsten initialen Beschwerdegrad (siehe Tabelle 5), werden aber mit vergleichsweise hohen initialen Dosen behandelt und weisen dann eine vom Behandler geschätzte Besserung von weniger als 25% ($1,45/6 = 24,16\%$) auf. Diese Patienten haben zu keinem Zeitpunkt eine durchgreifende Besserung erlebt. Es wundert daher nicht, dass diese Gruppe die kürzeste Behandlungsdauer hat. Immerhin beträgt diese 75 Monate, also mehr als 6 Jahre, was eine erstaunliche Therapieadhärenz ist, wenn die Therapie so wenig Besserung bringt. Der Prozentsatz dieser primären *Non-Responder* beträgt in unserer Studie $12/66 = 18,18\%$. Über die primären *Non-Responder* ist wenig bekannt, da sich viele Studien und insbesondere Zulassungsstudien in erster Linie auf die *Responder* konzentrieren. Samadzadeh et al., 2020 haben vorgeschlagen, extreme *Responder* (*Non-Responder* und *Golden-Responder*) im Detail zu untersuchen, weil diese Patienten wertvolle Information für die BoNT-Therapie liefern können.

4.3.4. Das Problem der sekundären *Non-Responder*

4.3.4.1. Verschiedene Verläufe bei sekundärem Therapieversagen

Unter laufender Therapie ist insbesondere die Erkennung von U-förmigen Beschwerdeverläufen (N-UFO, N-ULI) wichtig, da hier ein sekundäres Therapieversagen vorliegt.

Das Zeichnen des Krankheitsverlaufs durch den Patienten kann schon in einem frühen Stadium des Therapieversagens dieses sicher anzeigen und so ein wichtiges Instrument zur Früherkennung werden. So können die Patienten frühzeitig nach möglichen Gründen des Therapieversagens befragt oder auf incoBoNT/A (Xeomin®) umgestellt werden. Im besten Fall folgt dann ein kontinuierlich linearer Verlauf, wie in der N-LIN *Best-Responder*-Gruppe.

Es ist berichtet worden, dass in einem Kollektiv mit 32 Patienten mit Versagen der BoNT-Therapie nach Überarbeitung des Therapieregimes bei 78% der Patienten ein zufriedenstellendes Therapieergebnis herbeigeführt werden konnte (Jinnah et al, 2016). In dieser Studie hatte jedoch kein sekundäres Therapieversagen im eigentlichen Sinne, sondern nur eine insuffiziente Behandlung vorgelegen. Leider ist die Nomenklatur hier nicht stringent, so dass sekundäres Therapieversagen häufig andere Ursachen hat als die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (wie z.B. in Lange et al. 2009 beschrieben).

Jedenfalls gilt für echtes sekundäres Therapieversagen, dass wenn nicht interveniert wird, nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich N-UFO typischerweise in N-ULI weiterentwickelt, da N-UFO bereits eine durchschnittlich deutlich längere Therapiedauer (N.5) hat als N-ULI. Wäre N-UFO nur eine Vorstufe von N-ULI sollte dieses Verhältnis umgekehrt sein, damit diese Entwicklung zeitlich noch möglich wäre.

Die Weitergabe eines Antikörper-induzierenden Präparats ist nicht sinnvoll. Deshalb sollte unbedingt von den Komplexprotein enthaltenden Präparaten Dysport® oder Botox® auf das keine Komplexproteine enthaltende Präparat Xeomin® mit dem niedrigsten Proteingehalt umgestellt werden (Hefter et al, 2021).

4.3.4.2. Dosissteigerung und Präparatewechsel nicht grundsätzlich therapieverbessernd bei sekundären Therapieversagern

Höhere Dosen und starke Dosis-Steigerungen verbessern nicht grundsätzlich den subjektiven Therapieerfolg, können aber eine vorübergehende Besserung erwirken (Dressler und Hallet, 2006) Bei therapieresistenten Verläufen (N-SLA) oder sekundärem Therapieversagen (N-UFO und N-ULI) sollte im Verlauf immer ein Präparatewechsel erwogen werden, die Erwartungen

an einen Präparatewechsel sollten jedoch nicht überhöht sein. Der Präparatewechsel führt nicht zwingend zu einem Abwenden des kompletten Therapieversagens.

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht untersucht, zu welchem Präparat zuletzt gewechselt wurde und ob ein Wechsel zu bestimmten Substanzen mehr Sinn macht als zu anderen.

N-ULI mit dem höchsten *Switcher*-Anteil lässt die Vermutung zu, dass der Wechsel der Form des Graphen von U-Form mit wieder ansteigenden Beschwerden zu linear abnehmenden Beschwerden zeitlich eng mit der Umstellung des Präparats zusammen liegt. Da der Zeitverlauf auf den gezeichneten Graphen auf 100% skaliert ist, kann nicht belegt oder widerlegt werden, dass der Präparatewechsel der ausschlaggebende Faktor für die erneute Beschwerdeabnahme ist. Was aber sollte sonst die erneute Besserung bewirkt haben?

Eine moderate Dosissteigerung bis zum Erreichen eines stabilen Therapieniveaus ist angewandte Praxis (Jochim et al., 2019). Eine stärkere Dosissteigerung wird zumeist nur bei therapierefraktären Verläufen nötig (Albanese et al., 2015; Marion et al., 2016) und ist somit ohnehin mit einem schlechten *Outcome* verbunden. Des Weiteren kann eine Dosissteigerung das patientenseitige Vertrauen in die Wirksamkeit der Therapie schmälern oder vermehrt Nebenwirkungen begünstigen. BoNT-Injektionen zeigen ein hohes Risiko für Nebenwirkungen, die zu 79% nicht auf pharmakologische, sondern psychologische Effekte zurückzuführen sind und die Angst der Patienten vor der Injektionstherapie widerspiegeln (Duarte et al., 2016). Dass Dosissteigerungen nicht zwingend effektiv sind, konnte ebenfalls an einem mit Dysport® behandelten Kollektiv anhand objektiver Erhebungen mit dem TWSTRS-Score gezeigt werden (Hauser et al., 2013).

4.3.5. Kein Zusammenhang zwischen Verlaufstypen Vorher und Nachher

Auch wenn die Zeichnung und Klassifizierung der Graphen vorher und nachher klare Ergebnisse zeigt, lassen sich keine Zusammenhänge zwischen den Verlaufstypen vorher und nachher feststellen. Es kann somit keine Prognose gestellt werden, dass bestimmte Vorher-Verläufe verlässlich zu dezidierten Nachher-Verläufen führen. Das Auftreten eines Verlaufes vom U-Typ wird in jeder Vorher-Verlaufgruppe beobachtet. Der prozentual häufigste Anteil an N-LOG („*Golden Responder*“) Verläufen wurde in der V-LOG-Gruppe beobachtet. Da aber in dieser Gruppe auch die höchsten initialen Dosen verwandt wurden, lässt sich kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Verlaufstypen sichern.

4.3.6. Zunahme des Symptomspektrums unter BoNT-Therapie

Die Ergebnisse des Fragebogens zeigen, dass die Botulinumtoxintherapie nicht zum Sistieren der Symptomatik führt, sondern dass sich das Symptomspektrum trotz laufender Therapie erweitert. In der vorgenommenen Studie konnte die Erweiterung des Symptomspektrums bei mehr als 30% der Patienten nachgewiesen werden. Die Zunahme der Komplexität der CD wurde bereits in früheren Arbeiten gezeigt (van Zandijcke, 1995; Skogseid und Kerty, 2005). Da es sich in der vorliegenden Arbeit jedoch um eine rein binäre (ja/nein) Aussage über das Vorhandenseins einzelner Symptome handelt, bleibt unklar, inwieweit sich die Stärke der einzelnen Beschwerden verändert, zum Beispiel ob die Schmerzintensität zu- oder abgenommen hat.

Die Zunahme des Symptomspektrums der chronisch neurologischen ZNS-Erkrankung zervikale Dystonie kann von der rein symptomatischen Botulinumtoxintherapie nicht aufgehalten werden und ist ein Teil der Erkrankung. Dies muss von einem sekundären Therapieversagen abgegrenzt werden. Immerhin gaben die Patienten trotz Zunahme der Symptome eine mittlere Beschwerdelinderung von 45,9% an.

Wie auch schon in vorherigen Studien geschlussfolgert, müssen noch andere Faktoren als die Symptomkontrolle eine entscheidende Rolle bei der Patientenzufriedenheit spielen (Colosimo et al., 2019). Klinische Messinstrumente berücksichtigen die Rolle psychosozialer Einflüsse nicht flächendeckend, viele Patientenbedürfnisse bleiben unbeachtet (Contarino et al., 2016). Ebenso wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, inwieweit die Patienten zusätzliche Therapien erhielten oder bewerteten. Immerhin zeigt die Literatur, dass sich der Prozentsatz der Patienten, die mehr als 10 unterschiedliche Therapieansätze, wie zum Beispiel Physiotherapie, Biofeedback, Akupunktur, etc. nutzen, nicht unterscheidet, egal ob sie BoNT-Injektionen erhalten (66,7%) oder sich keiner BoNT-Therapie unterziehen (64,4%) (Leplow et al, 2013).

4.3.7. Spontane Verläufe und Remissionen

In frühen Arbeiten wurde von Neurochirurgen über den spontanen Krankheitsverlauf der CD berichtet. In den ersten 5 Jahren nach der Manifestation ist ein Fortschreiten der CD zu verzeichnen, es folgt eine Plateauphase, in der es zu einer Chronifizierung der Beschwerden oder aber auch einer leichten Besserung des Krankheitsniveaus kommt (Meares, 1971). Es bleibt fraglich, in welchem Stadium der Erkrankung die einzelnen Patienten des Studienkollektivs erfasst wurden, die Therapie begonnen oder die vorliegende Untersuchung

vorgenommen wurde und ob zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits das Krankheitsmaximum erreicht worden war (siehe Kapitel 4.2.). Die abnehmende Steigung des linearen Verlaufs könnte ein Zeichen des Beginns der Plateauphase im Zenit der Erkrankung mit maximal hohem TSUI sein. Es konnte zwar in unterschiedlichen Untersuchungen der Zusammenhang eines hohen, initialen TSUIs mit einem guten *Outcome* gezeigt werden (Hefter et al., 2020b), eine abschließende Erklärung konnte jedoch bisher nicht gefunden werden. Spekuliert wurde, dass sich bei den Patienten mit einem niedrigen initialen TSUI-Score die CD noch weiterentwickelt. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass die N-SLA-Gruppe mit dem schlechtesten *Outcome* den niedrigsten initialen TSUI hatte.

Spontane Remissionen sind bei CD-Patienten selten. In der vorliegenden Studie werden nur zwei Patienten entdeckt mit einer eindeutigen Remission oder einem Stillstand der CD ohne Therapie über Jahre. Bezeichnenderweise erlebte einer dieser Patienten trotz guten Ansprechens auf die BoNT-Therapie schwere Schübe mit anschließenden Remissionen auch unter BoNT-Therapie. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesem Patienten um eine besondere Verlaufsform.

4.3.8. Subjektiv wahrgenommene Linderung korreliert gut mit Verbesserung des TSUI-Wertes

Der Zusammenhang der TSUI-Werte mit dem subjektiven Therapieerfolg (N.9) zeigt, dass die Einschätzung der Patienten und der behandelnden Ärzte zum Therapieverlauf grundsätzlich nah beieinander liegen. Ähnliche Ergebnisse zur Krankheitseinschätzung seitens des Patienten konnten bereits im Vergleich der Lebensqualität mit der Schwere der CD gezeigt werden (Moll et al., 2018). Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen der Unzufriedenheit der Patienten mit der Behandlung mit höheren Werten des TSUIs und TWSTRS-Skalen gezeigt werden (Marciniec et al., 2020).

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass die durch die Patienten wahrgenommene Verbesserung der CD im Mittel etwas unter der objektiv durch den Behandler festgestellten Linderung liegt. Hieraus kann abgeleitet werden, dass behandelnde Ärzte grundsätzlich auf ihre Einschätzung zum Verlauf der Therapie vertrauen können, was auch durch vorangegangene Vergleiche der objektiven CD-Bewertungsskalen, die unterschiedliche Gesichtspunkte der CD berücksichtigen, gezeigt wird (Tarsy, 1997). Um zu verhindern, dass die leichte Überschätzung des Therapieerfolgs durch den Arzt zum Problem hinsichtlich des *Outcomes* (N.9) wird, sollte die subjektive Einschätzung der Patienten regelmäßig und proaktiv durch den behandelnden Arzt erhoben werden.

4.4. Implikationen für das Botulinumtoxin-Management

Trotz der erwiesenen Relevanz der BoNT-Therapie für die Behandlung von CD (Albanese et al., 2015; Simpson et al, 2016) ist zu berücksichtigen, dass die BoNT-Therapie nur ein Element eines möglichen Therapieansatzes für die Behandlung ist. Diese sollte zur Optimierung der Ergebnisse durch weitere Therapien wie Physiotherapie, Gesprächstherapie und Schmerztherapie (Albanese et al., 2015) komplementiert werden.

Festzuhalten ist, dass die Erarbeitung einer gemeinsamen Zielsetzung und Kommunikationsbasis von Arzt und Patient einen hohen Stellenwert haben sollte, um das Aufbauen falscher Erwartungen an die BoNT-Therapie von Seiten des Arztes und des Patienten zu vermeiden. Es erscheint sinnvoll, der subjektiven Einschätzung des Patienten eine weitaus größere Rolle in der Erarbeitung des Therapieregimes zuzugestehen, um eine größtmögliche Optimierung der Behandlung und der Therapieadhärenz zu erzielen. Die wenigen Augenblicke, die es benötigt, den Patienten einen Graphen zeichnen zu lassen, können so einen Beitrag zur besseren Einschätzung des zu erwartenden oder bisher erreichten Therapieerfolgs liefern.

Diese Arbeit stellt heraus, dass bereits bei der Initiierung der BoNT-Behandlung der zervikalen Dystonie die Weichen für den späteren Therapieerfolg gestellt werden. Hohe Dosen sind zwar bei dem logarithmischen Verlauf mit einem guten *Outcome* verbunden, jedoch sollte kritisch hinterfragt werden, ob man unter Verwendung hoher Dosen das Risiko einer Antikörperbildung und somit eines sekundären Therapieversagens eingehen möchte.

Nimmt die Komplexität der Symptome zu, ist dies ein natürlicher Verlauf der Erkrankung und nicht zwingend von einem sekundären Therapieversagen auszugehen. Besteht dennoch der Verdacht auf ein Therapieversagen, zeigt diese Arbeit, dass das Zeichnen des Beschwerdeverlaufs unabhängig von den Einzelsymptomen ein einfaches, aber sehr zuverlässiges Mittel zur Erkennung eines Therapieversagens darstellt und hilfreich ist, die Therapie stereotyp fortzusetzen, sondern eine Umstellung der Therapie vorzunehmen.

Festzuhalten ist, dass durch das Zeichnen und Digitalisieren des Krankheitsverlaufs nicht nur bei der zervikalen Dystonie mit geringem Aufwand ein sehr guter Informationsgewinn über den Verlauf der Behandlung gewonnen werden kann. Bei vielen Erkrankungen ist es für den Patienten schwierig, den eigenen Zustand und die Veränderungen durch die Erkrankung und die Therapie zu verbalisieren. Durch diese Methode kann hier Abhilfe geschaffen werden, die dem Patienten und dem Behandelnden die Therapie erleichtert und somit zu einem nachhaltigeren Therapieerfolg führen kann.

4.5. Stärken und Schwächen der Arbeit

Beim methodischen Ansatz der Arbeit ist zu berücksichtigen, dass keine vollständige Verfügbarkeit der objektiv durch den Behandler erhobenen TSUI-Werte der Patienten bei Therapiebeginn vorhanden waren. Um hier Abhilfe zu schaffen, wurde der initiale TSUI-Wert für alle Patienten auf Basis der subjektiv wahrgenommenen Linderung der Beschwerden berechnet (siehe Kapitel 2.4.1.2.). Bei Patienten, bei denen zusätzlich zum initialen berechneten TSUI-Wert (V.5) auch ein faktisch erhobener TSUI-Wert vor Therapiebeginn (V.4) vorlag, konnte nachgewiesen werden, dass die berechneten TSUI-Werte sehr nah an den faktisch erhobenen Daten liegen und somit für die Verwendung in dieser Arbeit herangezogen werden können.

Mit der Digitalisierung der Vorher- und Nachher-Verläufe wurde eine neue Methode etabliert. Da bei der Erstellung der Vorher- und Nachher-Graphen mit Ausnahme des Nullpunkts und der 100%-Punkte des Beschwerde- und Zeitverlaufs keine Vorgaben gemacht wurden, kann es hierbei, wie bei jeder Abfrage von subjektiven Eindrücken, zu Ungenauigkeiten kommen. Jedoch zeigt die Tatsache, dass die Patienten unabgestimmt sehr klar zu klassifizierende Graphen angefertigt haben, dass die angegebenen Beschwerdeverläufe im wissenschaftlichen Sinne als relevant angesehen werden können.

Allerdings wurde die hier vorgestellte Methode nicht hinsichtlich der Reproduzierbarkeit (mehrfaches Zeichnen) oder Klassifizierbarkeit (mehrfaches Klassifizieren durch verschiedene Kollegen) systematisch evaluiert. Nachdem mit der vorliegenden Arbeit die Nützlichkeit der Methode gezeigt worden ist, scheint sich dieser Aufwand zu lohnen.

In dieser Arbeit wurde der Verlauf der Graphen nach ihren Formen und Endpunkten (bei Nachher-Graphen) beurteilt. Es wurde bisher keine nähere Untersuchung der einzelnen Abschnitte der Graphen vorgenommen. Hier wäre interessant, ob es bei logarithmischen Vorher-Verläufen ein Ereignis im Krankheitsverlauf der Patienten gegeben hat, was dazu geführt hat, dass sich der starke Anstieg des Beschwerdeverlaufs in den sich abflachenden logarithmischen Verlauf gewandelt hat. Gleiche Fragestellung ergibt sich umgekehrt für die exponentiellen Vorher-Verläufe. Bei der graphischen Darstellung der Beschwerdeverläufe nach Therapiebeginn muss besonderes Augenmerk auf die Punkte im Verlauf gerichtet werden, bei denen sich die klinische Situation entscheidend verbessert oder verschlechtert. Die detaillierte Untersuchung der logarithmischen Nachher-Verläufe ist hierbei von Relevanz, genauso wie die Wendepunkte der Verläufe N-UFO und N-ULI. Bei den beiden U-förmigen Verläufen ist von hoher Relevanz, ob es ein besonderes Ereignis gab, was die zunächst einsetzende Linderung der Beschwerden wieder in einen Beschwerdeanstieg umgekehrt hat.

Zudem sollte bei N-ULI untersucht werden, welches Ereignis dazu geführt hat, dass das zunächst wieder ansteigende Beschwerde-Niveau sich wieder in eine lineare Regression der Beschwerden umkehrt. Deshalb sollten die Patienten, bei denen das Präparat gewechselt wurde, im Detail untersucht werden.

Als nächster Schritt bietet sich der direkte Vergleich der Nachher-Graphen mit den Verläufen der erhobenen TSUI-Scores an.

Insgesamt ist aber mit der vorliegenden Arbeit ein erster methodischer Schritt getan, Verläufe einer Behandlung sorgfältig zu dokumentieren und zu analysieren.

5. Quellenverzeichnis

- 1 **Albanese A.** Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes. *JAMA* **2011** Jan 5;305(1):89-90. doi: 10.1001/jama.2010.1937. Erratum in: *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1544. PMID: 21205970.
- 2 **Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al.** Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* **2013**; 28: 863–873.
- 3 **Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, Duzynski W, Khatkova S, Marti MJ, Mir P, Montecucco C, Moro E, Pinter M, Relja M, Roze E, Skogseid IM, Timerbaeva S, Tzoulis C.** Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol* **2015** Oct;262(10):2201-13. doi: 10.1007/s00415-015-7703-x. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25877834; PMCID: PMC4608989.
- 4 **Albrecht P, Jansen A, Lee JI, Moll M, Ringelstein M, Rosenthal D, Bigalke H, Aktas O, Hartung HP, Hefter H.** High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology* **2019** Jan 1;92(1):e48-e54. doi: 10.1212/WNL.0000000000006688. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30464031.
- 5 **Benecke R.** Xeomin in the treatment of cervical dystonia. *Eur J Neurol* **2009** Dec;16 Suppl 2:6-10. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02878.x. PMID: 20002740.
- 6 **Benecke R, Dressler D.** Botulinum toxin treatment of axial and cervical dystonia. *Disabil Rehabil* **2007** Dec 15;29(23):1769-77. doi: 10.1080/01421590701568262. PMID: 18033602.
- 7 **Benecke R, Moore P, Dressler D, Naumann M. Cervical and axial dystonia. In: Moore P, Naumann M. Eds. Handbook of Botulinum Toxin Treatment, 2nd edition. 2003, Malden, Blackwell Science, pp 158–194.**
- 8 **Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner TT; ESDE collaborative group.** What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2002**; 72: 608–614.
- 9 **Bertrand C, Molina-Negro P, Martinez S, N.** Combined Stereotactic and Peripheral Surgical Approach for Spasmodic Torticollis. *Stereotact Funct Neurosurg* **1978**;41:122-133. doi: 10.1159/000102408
- 10 **Bhaumik S, Behari M.** Botulinum toxin A-injection for cervical dystonia. *J Assoc Physicians India* **1999**; 47(3): 267-270
- 11 **Birner P., Schnider P., Müller J. et al.** Torticollis spasmodicus, Blepharospasmus und hemifazialer Spasmus Subjektive Bewertung der Therapie durch Patienten. *Nervenarzt* **1999**, 70: 903–908.
- 12 **Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VS.** The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale: reliability in neurologists and physiotherapists. *Parkinsonism Relat Disord* **2012** Jun;18(5):635-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.007. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22405838.
- 13 **Boyce MJ, Canning CG, Mahant N, Morris J, Latimer J, Fung VS.** Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled

- trial. *Clin Rehabil.* **2013** Mar;27(3):226-35. doi: 10.1177/0269215512456221. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22904115.
- 14 **Brin MF, Comella CL, Jankovic J et al.** Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* **2008**, 23:1353–1360
- 15 **Broussolle E, Laurencin C, Bernard E, Thobois S, Danaila T, Krack P.** Early Illustrations of Geste Antagoniste in Cervical and Generalized Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. **2015** Sep 21;5:332. doi: 10.7916/D8KD1X74. PMID: 26417535; PMCID: PMC4582593.
- 16 **Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT.** Impact of cervical dystonia on quality of life. *Mov Disord* **2002**; 17(4): 838-841
- 17 **Carbon M, Su S, Dhawan V, Raymond D, Bressman S, Eidelberg D.** Regional metabolism in primary torsion dystonia: effects of penetrance and genotype. *Neurology* **2004** Apr 27;62(8):1384-90. doi: 10.1212/01.wnl.0000120541.97467.fe. PMID: 15111678.
- 18 **Castelão M, Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J.** Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* **2017** Dec 12;12(12):CD003633. doi: 10.1002/14651858.CD003633.pub3. PMID: 29230798; PMCID: PMC6486222.
- 19 **Chan J, Brin MF, Fahn S.** Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord* **1991**;6(2):119-26. doi: 10.1002/mds.870060206. PMID: 2057004.
- 20 **Chinnapongse RB, Lew MF, Ferreira JJ, Gullo KL, Nemeth PR, Zhang Y.** Immunogenicity and long-term efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of cervical dystonia: report of 4 prospective, multicenter trials. *Clin Neuropharmacol* **2012** Sep-Oct;35(5):215-23. doi: 10.1097/WNF.0b013e318263163c. PMID: 22932474.
- 21 **Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ.** Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* **1995**, 10,5: 608-614
- 22 **Colosimo C, Charles D, Misra VP, Maisonobe P, Om S;** INTEREST IN CD2 study group. How satisfied are cervical dystonia patients after 3 years of botulinum toxin type A treatment? Results from a prospective, long-term observational study. *J Neurol* **2019** Dec;266(12):3038-3046. doi: 10.1007/s00415-019-09527-2. Epub 2019 Sep 9. Erratum in: *J Neurol.* 2019 Oct 9;; PMID: 31501975; PMCID: PMC6851034.
- 23 **Comella, C.** The treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. *J Neural Transm* 115, 579–583 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0831-4>
- 24 **Comella C, Bhatia K.** An international survey of patients with cervical dystonia. *J Neurol* **2015**;262(4):837-48. doi: 10.1007/s00415-014-7586-2. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25605434; PMCID: PMC4544552.
- 25 **Comella C, Stebbins GT, Goetz CG, et al.** Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. *Mov Disord* **1997**;12:570-5
- 26 **Comella C., Leurgans S., Wu J., Stebbins G., Chmura T. and the Dystonia Study Group:** Rating Scales for Dystonia: A Multicenter Assessment, *Mov Disord* **2003**, 18, 3: 303–312

- 27 **Consky ES , Lang AE** . Klinische Bewertungen von Patienten mit zervikaler Dystonie . In: Jankovic J , Hallett M , Herausgeber. *Therapie mit Botulinumtoxin* . New York : Marcel Dekker; **1994**; pp. 211 - 237
- 28 **Contarino MF, Smit M, van den Dool J, Volkmann J, Tijssen MA**. Unmet Needs in the Management of Cervical Dystonia. *Front Neurol* **2016** Sep 28;7:165. doi: 10.3389/fneur.2016.00165. Erratum in: *Front Neurol*. 2016 Dec 19;7:232. PMID: 27733842; PMCID: PMC5039169.
- 29 **Contarino MF, Van Den Dool J, Balash Y, Bhatia K, Giladi N, Koelman JH, Lokkegaard A, Marti MJ, Postma M, Relja M, Skorvanek M, Speelman JD, Zoons E, Ferreira JJ, Vidailhet M, Albanese A, Tijssen MA**. Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Front Neurol* **2017** Feb 24;8:35. doi: 10.3389/fneur.2017.00035. PMID: 28286494; PMCID: PMC5323428.
- 30 **Cury RG, Kalia SK, Shah BB, Jimenez-Shahed J, Prashanth LK, Moro E**. Surgical treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother* **2018** Jun;18(6):477-492. doi: 10.1080/14737175.2018.1478288. Epub 2018 May 28. PMID: 29781334.
- 31 **Dandy WE**. An Operation for the Treatment of Spasmodic Torticollis. *Arch Surg* **1930**; 20(6):1021–1032. doi:10.1001/archsurg.1930.01150120139008
- 32 **Dressler D**. Nonprimary dystonias. *Handb Clin Neuro*. **2011**; 100:513-38. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00038-0. PMID: 21496605.
- 33 **Dressler D, Hallett M**. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol* **2006** Feb;13 Suppl 1:11-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01439.x. PMID: 16417592.
- 34 **Duarte GS, Rodrigues FB, Ferreira JJ, Costa J**. Adverse events with botulinum toxin treatment in cervical dystonia: How much should we blame placebo? *Parkinsonism Relat Disord* **2018** Nov;56:16-19. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.017. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29910156.
- 35 **Erbguth FJ**, Das Krankheitsbild der zervikalen Dystonie (“Torticollis spasmodicus”). *Theorie und Forschung*, Bd. 447, Medizin, Bd. 11., Roderer Verlag, Regensburg **1996**
- 36 **ESDE. 1999**. Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group. Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. *Neurology* **1999**; 53: 1871–1873.
- 37 **ESDE. 2000**. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* **2000**, 247: 787-792.
- 38 **Fox MD, Alterman RL**. Brain Stimulation for Torsion Dystonia. *JAMA Neurol* **2015** Jun;72(6):713-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.51. PMID: 25894231; PMCID: PMC4833438.
- 39 **Gill CE, Manus ND, Pelster MW, Cook JA, Title W, Molinari AL, Charles D**. Continuation of long-term care for cervical dystonia at an academic movement disorders clinic. *Toxins (Basel)* **2013**; 5:776-783
- 40 **Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H**. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences. *Exp Neurol* **1997** Sep;147(1):96-102. doi: 10.1006/exnr.1997.6580. PMID: 9294406.

- 41 **Greene PE, Bressman S.** Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. *Mov Disord* **1998** May;13(3):549-51. doi: 10.1002/mds.870130329. PMID: 9613752.
- 42 **Hacker ML, Tonascia J, Turchan M, Currie A, Heusinkveld L, Konrad PE, Davis TL, Neimat JS, Phibbs FT, Hedera P, Wang L, Shi Y, Shade DM, Sternberg AL, Drye LT, Charles D.** Deep brain stimulation may reduce the relative risk of clinically important worsening in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **2015** Oct;21(10):1177-83. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.008. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26306000.
- 43 **Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Phibbs FT, Hedera P, Cannard KR, Wang L, Charles D.** Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology* **2020** Jul 28;95(4):e393-e401. doi: 10.1212/WNL.0000000000009946. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601120; PMCID: PMC7455319.
- 44 **Hauser RA, Truong D, Hubble J, Coleman C, Beffy JL, Chang S, Picaut P.** AbobotulinumtoxinA (Dysport) dosing in cervical dystonia: an exploratory analysis of two large open-label extension studies. *J Neural Transm (Vienna)* **2013** Feb;120(2):299-307. doi: 10.1007/s00702-012-0872-1. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22878514.
- 45 **Hefter H, Benecke R, Erbguth F, Jost W, Reichel G, Wissel J.** An open-label cohort study of the improvement of quality of life and pain in de novo cervical dystonia patients after injections with 500 U botulinum toxin A (Dysport). *BMJ Open* **2013**; 3: e001853.
- 46 **Hefter H, Rosenthal D, Moll M.** High Botulinum Toxin-Neutralizing Antibody Prevalence Under Long-Term Cervical Dystonia Treatment. *Mov Disord Clin Pract* **2016** May 19;3(5):500-506. doi: 10.1002/mdc3.12322. PMID: 30363520; PMCID: PMC6178717.
- 47 **Hefter H, Tezayak O, Rosenthal D.** Long-term outcome of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **2018** Apr;49:48-53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.01.007. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29331561.
- 48 **Hefter H, Rosenthal D, Bigalke H, Moll M.** Clinical relevance of neutralizing antibodies in botulinum toxin long-term treated still-responding patients with cervical dystonia. *Ther Adv Neurol Disord* **2019** Dec 16;12:1756286419892078. doi: 10.1177/1756286419892078. PMID: 31897089; PMCID: PMC6918489.
- 49 **Hefter H, Brauns R, Ürer B, Rosenthal D, Albrecht P.** Effective long-term treatment with incobotulinumtoxin (Xeomin®) without neutralizing antibody induction: a monocentric, cross-sectional study. *J Neurol* **2020a** May;267(5):1340-1347. doi: 10.1007/s00415-019-09681-7. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31960136; PMCID: PMC7184051.
- 50 **Hefter H, Samadzazeh S, Rosenthal D.** The impact of the initial severity on later outcome: retrospective analysis of a large cohort of botulinum toxin naïve patients with idiopathic cervical dystonia. *J Neurol* **2020b** Aug 5. doi: 10.1007/s00415-020-10128-7. Epub ahead of print. PMID: 32761340.
- 51 **Hefter H, Schomaecker I, Schomaecker M, Samadzadeh S.** Disease Progression of Idiopathic Cervical Dystonia in Spite of Improvement After Botulinum Toxin Therapy. *Front Neurol*. **2020c** Nov 12;11:588395. doi: 10.3389/fneur.2020.588395. PMID: 33281726; PMCID: PMC7689059.

- 52 **Hefter H, Hartmann CJ, Kahlen U, Samadzadeh S, Rosenthal D, Moll M.** Clinical Improvement After Treatment With IncobotulinumtoxinA (XEOMIN®) in Patients With Cervical Dystonia Resistant to Botulinum Toxin Preparations Containing Complexing Proteins. *Front Neurol.* **2021** Feb 9;12:636590. doi: 10.3389/fneur.2021.636590. PMID: 33633680; PMCID: PMC7900567.
- 53 **Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J.** Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2001**; 71: 193–199.
- 54 **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: 1288-1293
- 55 **Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M.** Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* **2008**;131(Pt 7):1895-902.
- 56 **Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, Burgunder JM, Ostrem JL, Alterman RL, et al.** Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *Journal Neurol* **2011**;258(8):1469-76.
- 57 **Jahanshahi M.** Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2000** Feb;68(2):227-9. doi: 10.1136/jnnp.68.2.227. PMID: 10644795; PMCID: PMC1736788.
- 58 **Jahanshahi M, Marion M-H, Marsden CD.** Natural History of adult-onset idiopathic torticollis. *Arch Neurol* **1990**; 47(5): 548-552
- 59 **Jankovic J.** Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* **2004** Mar;19 Suppl 8:S109-15. doi: 10.1002/mds.20024. PMID: 15027062.
- 60 **Jankovic J.** Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* **2006** Oct;5(10):864-72. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70574-9. PMID: 16987733.
- 61 **Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K.** Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* **1991** Jul;41(7):1088-91. doi: 10.1212/wnl.41.7.1088. PMID: 2067638.
- 62 **Jeanjean AP, Laterre EC, Maloteaux JM.** Neuroleptic binding to sigma receptors: possible involvement in neuroleptic-induced acute dystonia. *Biol Psychiatry* **1997** May 15;41(10):1010-9. doi: 10.1016/s0006-3223(96)00264-8. PMID: 9129781.
- 63 **Jinnah HA, Goodmann E, Rosen AR, Evatt M, Freeman A, Factor S.** Botulinum toxin treatment failures in cervical dystonia: causes, management, and outcomes. *J Neurol* **2016** Jun;263(6):1188-94. doi: 10.1007/s00415-016-8136-x. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27113604; PMCID: PMC4904718.
- 64 **Jinnah HA, Comella CL, Perlmutter et al.** Longitudinal studies of botulinum toxin in cervical dystonia: Why do patients discontinue therapy? *Toxicon* **2018**; 147: 89 – 95
- 65 **Jochim A, Meindl T, Mantel T, Zwirner S, Zech M, Castrop F, Haslinger B.** Treatment of cervical dystonia with abo- and onabotulinumtoxinA: long-term safety and efficacy in daily clinical practice. *J Neurol* **2019** Aug;266(8):1879-1886. doi: 10.1007/s00415-019-09349-2. Epub 2019 May 2. PMID: 31049731.
- 66 **Jost WH, Hefter H, Stenner A, Reichel G.** Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J*

- Neural Transm (Vienna) **2013** Mar;120(3):487-96. doi: 10.1007/s00702-012-0887-7. Epub 2012 Aug 17. PMID: 22899277; PMCID: PMC3575559.
- 67 **Junker J, Oberwittler C, Jackson D, Berger K.** Utilization and perceived effectiveness of complementary and alternative medicine in patients with dystonia. *Mov Disord* **2004**;19(2):158-161. doi:10.1002/mds.10684
- 68 **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: 265–274.
- 69 **Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G.** Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* **2006** Jun;21 Suppl 14:S290-304. doi: 10.1002/mds.20962. PMID: 16892449.
- 70 **Kranz G, Sycha T, Voller B, Kranz GS, Schnider P, Auff E.** Neutralizing antibodies in dystonic patients who still respond well to botulinum toxin type A. *Neurology* **2008** Jan 8;70(2):133-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000287087.99612.e5. PMID: 18180443.
- 71 **Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K.** Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol* **2009** Jul-Aug;32(4):213-8. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181914d0a. PMID: 19620852.
- 72 **Leinweber B, Möller JC, Scherag A, Reuner U, Günther P, Lang CJ, Schmidt HH, Schrader C, Bandmann O, Czlonkowska A, Oertel WH, Hefter H.** Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord* **2008** Jan;23(1):54-62. doi: 10.1002/mds.21761. PMID: 17960799.
- 73 **Leplow B, Böttcher M, Schönfeld R.** Botulinum-Toxin-Therapie bei Torticollis spasmodicus: Medizinische und nichtmedizinische Begleitbehandlungen [Botulinum toxin therapy for spasmodic torticollis: medical and non-medical adjunct treatment]. *Nervenarzt* **2013** Apr;84(4):493-7. German. doi: 10.1007/s00115-012-3708-1. PMID: 23371379.
- 74 **Leplow B, Eggebrecht A, Pohl J.** Treatment satisfaction with botulinum toxin: a comparison between blepharospasm and cervical dystonia. *Patient Prefer Adherence*. **2017** Sep 14;11:1555-1563. doi: 10.2147/PPA.S141060. PMID: 29066869; PMCID: PMC5605128.
- 75 **Lizarraga KJ, Al-Shorafat D, Fox S.** Update on current and emerging therapies for dystonia. *Neurodegener Dis Manag* **2019** Jun;9(3):135-147. doi: 10.2217/nmt-2018-0047. Epub 2019 May 22. PMID: 31117876.
- 76 **Loher T, J, Pohle T, Krauss J, K:** Functional Stereotactic Surgery for Treatment of Cervical Dystonia: Review of the Experience from the Lesional Era. *Stereotact Funct Neurosurg* **2004**; 82:1-13. doi: 10.1159/000076654
- 77 **Lowenstein DH, Aminoff MJ.** The clinical course of spasmodic torticollis. *Neurology* **1988**; 38: 530-532
- 78 **Marciniec M, Szczepańska-Szerej A, Rejdak K.** Cervical dystonia: factors deteriorating patient satisfaction of long-term treatment with botulinum toxin. *Neurol Res* **2020** Jul 22:1-5. doi: 10.1080/01616412.2020.1796430. Epub ahead of print. PMID: 32693754.

- 79 **Marion MH, Humberstone M, Grunewald R, Wimalaratna S.** British Neurotoxin Network recommendations for managing cervical dystonia in patients with a poor response to botulinum toxin. *Pract Neurol* **2016** Aug;16(4):288-95. doi: 10.1136/practneurol-2015-001335. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26976927; PMCID: PMC4975836.
- 80 **Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Castelão M, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa J.** Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* **2016** May 13;(5):CD004315. doi: 10.1002/14651858.CD004315.pub3. PMID: 27176573.
- 81 **Meares R.** Natural history of spasmodic torticollis, and effect of surgery. *The Lancet*, July 17 **1971**: 149-151
- 82 **Misra VP, Colosimo C, Charles D, Chung TM, Maisonobe P, Om S;** INTEREST IN CD2 study group. INTEREST IN CD2, a global patient-centred study of long-term cervical dystonia treatment with botulinum toxin. *J Neurol.* **2018** Feb;265(2):402-409. doi: 10.1007/s00415-017-8698-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29270685; PMCID: PMC5808090.
- 83 **Miyazaki Y, Sato K, Koizumi H, Sako W, Asanuma K, Kaji R.** [New medications for dystonia]. *Rinsho Shinkeigaku* **2012**;52(11):1074-6. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneuro.52.1074. PMID: 23196520.
- 84 **Moll M, Rosenthal D, Hefter H.** Quality of life in long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia: Results of a cross sectional study. *Parkinsonism Relat Disord.* **2018** Dec;57:63-67. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.019. Epub **2018** Jul 31. PMID: 30150129.
- 85 **Mordin M, Masaquel C, Abbott C, Copley-Merriman C.** Factors affecting health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMJ Open* **2014**; 4: e005150. Doi:10.1136/bmjopen-2014-005150
- 86 **Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin JP, Walleser Autiero S, Brionne TC, Vidailhet M.** Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* **2017** Apr;24(4):552-560. doi: 10.1111/ene.13255. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28186378; PMCID: PMC5763380.
- 87 **Müller J, Wissel J, Kemmler G., Voller B. Bodner T., Schneider A., Wenning G.K., Poewe W and the Austrian Botulinum Toxin and Dystonia Study Group et al.** Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2004**; 75: 749-753
- 88 **Nutt, J., Muenter, M., Aronson, A., Kurland, L., & Melton 3rd, L. 1988.** Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 3: 188-194.
- 89 **Oppenheim H,** Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurol Zbl* **1911**; 30: 1090-1107
- 90 **Pagan FL, Harrison A.** A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin®: a new botulinum neurotoxin A. *Parkinsonism*

Relat Disord **2012** Jun;18(5):441-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.008. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22405829.

- 91 **Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ;** Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2006** Apr 11;66(7):983-95. doi: 10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87. PMID: 16606909.
- 92 **Parr JR, Green AL, Joint C, Andrew M, Gregory RP, Scott RB, McShane MA, Aziz TZ.** Deep brain stimulation in childhood: an effective treatment for early onset idiopathic generalised dystonia. *Arch Dis Child* **2007** Aug;92(8):708-11. doi: 10.1136/adc.2006.095380. Epub **2007** Apr 25. PMID: 17460025; PMCID: PMC2083907.
- 93 **Poisson A, Krack P, Thobois S, Loiraud C, Serra G, Vial C, Broussolle E.** History of the 'geste antagoniste' sign in cervical dystonia. *J Neurol* **2012** Aug;259(8):1580-4. doi: 10.1007/s00415-011-6380-7. Epub 2012 Jan 11. PMID: 22234840.
- 94 **Queiroz MA, Chien HF, Sekeff-Sallem FA, Barbosa ER.** Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases. *Funct Neurol*. **2012**;27(3):187-192.
- 95 **Ravenni R., De Grandis D. & Mazza A.** Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. **2013**; 34, 1043–1048. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1357-1>
- 96 **Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J.** Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* **2019** Jan 10;1(1):CD012405. doi: 10.1002/14651858.CD012405.pub2. PMID: 30629283; PMCID: PMC6353249.
- 97 **Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C.** Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol* **2014** Aug;12(8):535-49. doi: 10.1038/nrmicro3295. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24975322.
- 98 **Samadzadeh S, Ürer B, Brauns R, Rosenthal D, Lee JI, Albrecht P, Hefter H.** Clinical Implications of Difference in Antigenicity of Different Botulinum Neurotoxin Type A Preparations: Clinical Take-Home Messages from Our Research Pool and Literature. *Toxins (Basel)* **2020** Aug 4;12(8):499. doi: 10.3390/toxins12080499. PMID: 32759685; PMCID: PMC7472361.
- 99 **Scaglione F.** Conversion Ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in Clinical Practice. *Toxins (Basel)* **2016** Mar 4;8(3):65. doi: 10.3390/toxins8030065. PMID: 26959061; PMCID: PMC4810210.
- 100 **Sesardic D, Jones RG, Leung T, Alsop T, Tierney R.** Detection of antibodies against botulinum toxins. *Mov Disord* **2004** Mar;19 Suppl 8:S85-91. doi: 10.1002/mds.20021. PMID: 15027059.
- 101 **Sethi KD, Rodriguez R, Olayinka B.** Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. *J Med Econ* **2012**;15(3):419-23. doi: 10.3111/13696998.2011.653726. Epub 2012 Jan 18. Erratum in: *J Med Econ*. 2013;16(2):327. PMID: 22208596.

- 102 **Shanker V, Bressman SB.** What's new in dystonia? *Curr Neurol Neurosci Rep* **2009** Jul;9(4):278-84. doi: 10.1007/s11910-009-0042-5. PMID: 19515279.
- 103 **Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA.** Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2016** May 10;86(19):1818-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27164716; PMCID: PMC4862245.
- 104 **Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al.** Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2008**; 70: 1699–1706.
- 105 **Skogseid IM, Kerty E.** The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. *Europ J Neurol* **2005**;12(3):163-70.
- 106 **Skogseid IM, Ramm-Pettersen J, Volkmann J, Kerty E, Dietrichs E, Røste GK.** Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *Eur J Neurol* **2012** Apr;19(4):610-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03591.x. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22117556.
- 107 **Stacy M,** Idiopathic cervical dystonia: an overview. *Neurology* **2000**; 55(12 Suppl 5): 2-8. Review
- 108 **Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T.** The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* **2012** Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23114997.
- 109 **Suarez-Cedeno G, Suescun J, Schiess MC.** Earlier Intervention with Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* **2017**;2017:9358153. doi: 10.1155/2017/9358153. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28951797; PMCID: PMC5603745.
- 110 **Tarsy D.** Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* **1997** Jan;12(1):100-2. doi: 10.1002/mds.870120117. PMID: 8990061.
- 111 **Tarsy D, Simon DK.** Dystonia. *N Engl J Med* **2006** Aug 24;355(8):818-29. doi: 10.1056/NEJMra055549. PMID: 16928997.
- 112 **Tassorelli C, Mancini F, Balloni L, et al.** Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord* **2006**; 21:2240–2243.
- 113 **Thenganatt, MA, Jankovic, J.** Behandlung von Dystonie. *Neurotherapeutics* **2014**, **11**: 139–152. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0231-4>
- 114 **Tomic S, Petkovic I, Pucic T, Resan B, Juric S, Rotim T.** Cervical dystonia and quality of life. *Acta Neurol Belg* **2016** Dec;116(4):589-592. doi: 10.1007/s13760-016-0634-1. Epub 2016 May 2. PMID: 27138215.

- 115 **Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB.** A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci* **1985** Nov;12(4):314-6. doi: 10.1017/s031716710003540x. PMID: 4084867.
- 116 **van den Heuvel CNAM, Tijssen MAJ, van de Warrenburg BPC, Delnooz CCS.** The Symptomatic Treatment of Acquired Dystonia: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract* **2016** Aug 3;3(6):548-558. doi: 10.1002/mdc3.12400. PMID: 30363468; PMCID: PMC6178600.
- 117 **Velickovic M, Benabou R, Brin MF.** Cervical dystonia pathophysiology and treatment options. *Drugs* **2001**; 61(13):1921-43. doi: 10.2165/00003495-200161130-00004. PMID: 11708764.
- 118 **Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, Bardin E, Benabid AL, Navarro S, Dormont D, Grand S, Blond S, Ardouin C, Pillon B, Dujardin K, Hahn-Barma V, Agid Y, Destée A, Pollak P; French SPIDY Study Group.** Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* **2007** Mar;6(3):223-9. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70035-2. PMID: 17303528.
- 119 **Vivancos-Matellano F, Ybot-Gorriñ I, Diez-Tejedor E.** A 17-year experience of abobotulinumtoxin in cervical dystonia. *Int J Neurosci* **2012** Jul;122(7):354-7. doi: 10.3109/00207454.2012.665971. Epub **2012** Mar 20. Erratum in: *Int J Neurosci*. 2012 Dec;122(12):767. PMID: 22329596.
- 120 **Volkman J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, Poewe W, Hering S, Eisner W, Müller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhan G, Vesper J, Classen J, Naumann M, Benecke R; DBS study group for dystonia.** Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* **2012** Dec;11(12):1029-38. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70257-0. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23123071.
- 121 **Werner, C.; Derlien, S.; Witte, O. W.; Smolenski, U. C.; Günther, A.** Multimodal Physiotherapy as an Add-On Treatment to Botulinum Neurotoxin A-Therapy in Patients with Cervical Dystonia. *Phys Med Rehab Kuror* **2015**; 25: 148–152
- 122 **Zandijke M van.** Cervical dystonia (spasmodic torticollis). Some aspects of the natural history. *Acta Neurol Bel* **1995**; 95(4): 210-215

6. Anhang

Patientenfragebogen:

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: _____

Untersuchungstermin: _____

TSUI-Score: _____

1. Um wieviel Prozent hat sich der Schweregrad Ihrer Krankheit im Gegensatz zum Beginn der Krankheit verändert?

_____ %

2. Wann haben Sie die Krankheit das erste Mal bemerkt / wann haben Sie die ersten Symptome bemerkt?

3. Mit welchen Symptomen / Beschwerden hat Ihre Krankheit begonnen?

- Schmerzen
- Verspannung
- Reduzierte Beweglichkeit des Kopfes
- Kopfschiefelage
- Sonstiges: _____

(Bitte ankreuzen – Mehrfachauswahl möglich)

4. Welche Symptome / Beschwerden stehen aktuell bei Ihnen im Vordergrund / sind Ihre Hauptbeschwerden?

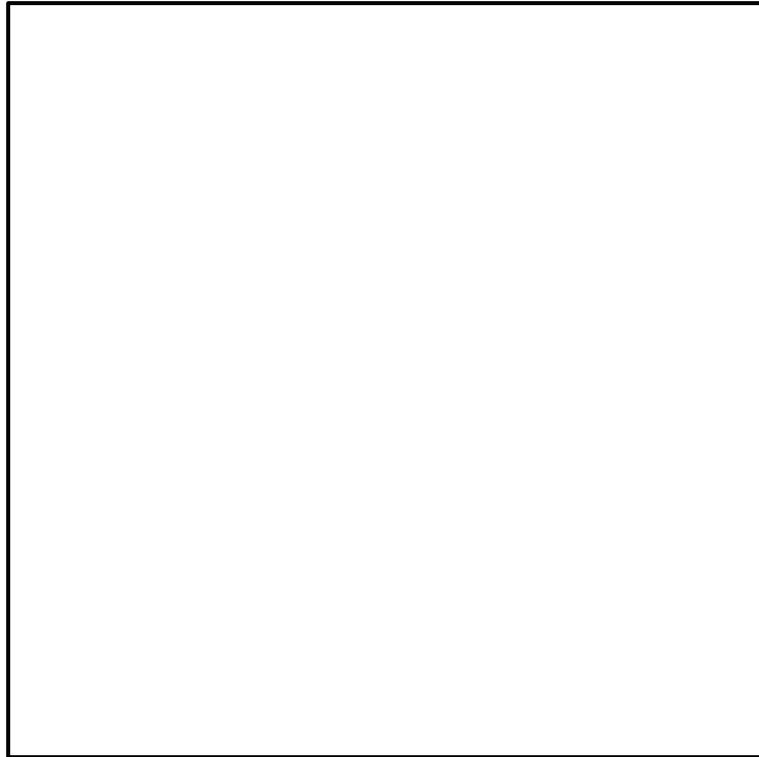
- Schmerzen
- Verspannung
- Reduzierte Beweglichkeit des Kopfes
- Kopfschiefelage
- Sonstiges: _____

(Bitte ankreuzen – Mehrfachauswahl möglich)

5. Wann haben Sie mit der Botulinumtoxintherapie begonnen?

Bitte zeichnen Sie den Verlauf Ihrer Beschwerden

Schweregrad = 100%

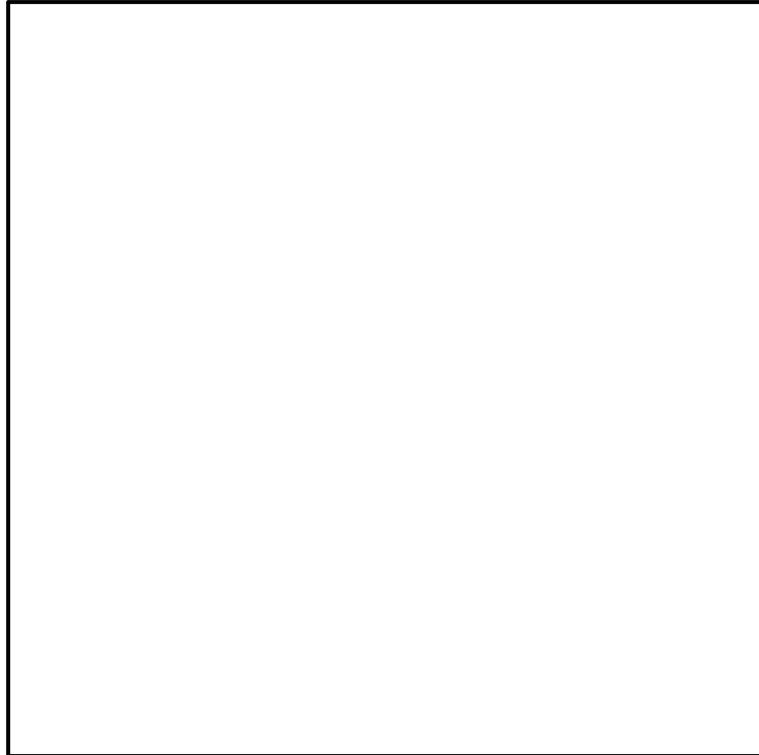


Beginn der Symptomatik

Beginn der BoNT-Therapie

Bitte zeichnen Sie den Verlauf Ihrer Beschwerden

Schweregrad = 100%



Beginn der BoNT-Therapie

Jetziger Zeitpunkt

Seite 3 von 3

Danksagung

Ganz besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Harald Hefter, der unerbittlich an unsere spannenden Erkenntnisse und an das Fortkommen dieser Dissertation geglaubt hat und immer wieder ein Quell der Motivation für mich war. Auch bei Terminen mit schreiendem Baby auf dem Arm war mir Herr Prof. Hefter mit unerschöpflicher Geduld und Gelassenheit ein hervorragender Mentor. Der regelmäßige Austausch auf fachlicher und persönlicher Ebene war stets eine Bereicherung und wird mir in Zukunft sehr fehlen.

Ein persönlicher Betreuer war nicht von Nöten, da mein Mann mir als - zwar fachfremder - Berater eine große Stütze und Hilfe war und mir Kraft und Inspiration gegeben hat, wenn ich sie am dringendsten benötigte.

Meine liebe Familie und Schwiegerfamilie stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite und unterstützte mich in vollen Zügen. Ohne die fortwährende Hilfe sowie die liebevolle und unermüdliche Kinderbetreuung hätte diese Doktorarbeit wohl nicht zu einem erfolgreichen Abschluss gefunden.