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

Studie zum Verlauf von Klinik und Antikörpern bei Patienten mit zervikaler Dystonie mit sekundärem Therapieversagen nach Botulinum-Neurotoxin Therapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Beyza Ürer
2023

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

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht
Zweitgutacher: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Meinen geliebten Eltern und Schwestern

Teile dieser Doktorarbeit wurden veröffentlicht in:

Hefter, H., Brauns, R., **Ürer, B**., Rosenthal, D., & Albrecht, P. (2020). Effective long-term treatment with incobotulinumtoxin (Xeomin®) without neutralizing antibody induction: a monocentric, cross-sectional study. *Journal of neurology*, *267*(5), 1340–1347. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09681-7.

Ürer, B., Brauns, R., Samadzadeh, S., Hefter, H. (2020). Effective Long-Term Treatment with Incobotulinum Toxin After Immunoresistance to Abo- or Ona-Botulinum Toxin in Patients with Cervical Dystonia. *EMJ Neurol*, 8(1): 52-54. Abstract Review No: AR9.

Samadzadeh, S., **Ürer, B**., Brauns, R., Rosenthal, D., Lee, J. I., Albrecht, P., & Hefter, H. (2020). Clinical Implications of Difference in Antigenicity of Different Botulinum Neurotoxin Type A Preparations: Clinical Take-Home Messages from Our Research Pool and Literature. *Toxins*, *12*(8), 499. https://doi.org/10.3390/toxins12080499.

Hefter, H., **Ürer, B.**, Brauns, R., Rosenthal, D., Meuth, S. G., Lee, J. I., Albrecht, P., & Samadzadeh, S. (2022). Significant Long-Lasting Improvement after Switch to Incobotulinum Toxin in Cervical Dystonia Patients with Secondary Treatment Failure. *Toxins*, *14*(1), 44. https://doi.org/10.3390/toxins14010044.

Studie zum Verlauf von Klinik und Antikörpern bei Patienten mit zervikaler Dystonie mit sekundärem Therapieversagen nach Botulinum-Neurotoxin Therapie

Die Botulinum-Neurotoxin (BoNT) Injektion stellt den Goldstandard in der Behandlung der zervikalen Dystonie (CD) dar. Es entwickeln nach einem Behandlungszeitraum von etwa 10 Jahren 10 bis 15% der Patienten mit CD unter kontinuierlicher Langzeitbehandlung mit abo- (aboBoNT/A) oder onabotulinumtoxin Typ A (onaBoNT/A) neutralisierende Antikörper (NAB) und daraus resultierend ein reduziertes Therapieansprechen. Die Antigenität der drei in Europa zugelassenen BoNT/A-Präparate scheint unterschiedlich zu sein, wobei die „Komplexproteine" eine Rolle zu spielen scheinen. Unter den bisher zugelassenen BoNT-Präparaten ist incobotulinumtoxin Typ A (incoBoNT/A) das einzige ohne Komplexproteine. Die vorliegende Dissertation behandelt die Frage, ob CD-Patienten mit einem sekundären Therapieversagen (STF) unter abo- oder onaBoNT/A noch auf incoBoNT/A ansprechen und ob bei Patienten mit NABs aber fehlenden klinischen Hinweise auf STF, die Behandlung mit abo- oder onaBoNT/A ohne eine signifikante Verschlechterung fortgesetzt werden kann. Hierzu wurden 60 CD-Patienten mit STF nach abo- oder onaBoNT/A-Therapie, die auf incoBoNT/A umgestellt wurden rekrutiert und mit 34 CD-Patienten verglichen, die ausschließlich mit incoBoNT/A behandelt wurden.

Es wurde ein Fragebogen entwickelt, in dem die Pateinten Angaben zu Symptomen vor und nach BoNT-Therapie bzw. Umstellung auf incoBoNT/A machten und dokumentierten, um wieviel Prozent sich die CD unter BoNT-Therapie gebessert hatte.

Zudem sollte der Erkrankungsverlauf vor sowie nach der BoNT-Therapie bzw. nach Switch auf incoBoNT/A graphisch dargestellt werden. Darüber hinaus wurden der klinische Schweregrad der CD, das beste Ergebnis während der abo- oder onaBoNT/A-Therapie, der Schweregrad zum Zeitpunkt der Umstellung auf incoBoNT/A sowie bei der Rekrutierung und alle entsprechenden Dosen analysiert. Der Einfluss von NABs auf das Langzeitergebnis der incoBoNT/A-Therapie wurde ebenfalls untersucht, indem die mittels des *Mouse-Hemidiaphragm-Assays* (MHDA) bestimmten Paralysezeiten (PT) sowie die klinischen Ergebnisse anhand von TSUI-*Scores* analysiert wurden.

Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante Langzeitverbesserung nach Umstellung auf incoBoNT/A bei Patienten mit STF nach abo- oder onaBoNT/A-Therapie und bestätigt die geringe Antigenität von incoBoNT/A. Bei einigen Patienten mit NABs, aber ohne STF kann die Behandlung ohne signifikante Verschlechterung fortgesetzt werden.

Study on the course of clinical signs and antibodies in patients with cervical dystonia with secondary treatment failure after botulinum neurotoxin therapy

The botulinum neurotoxin (BoNT) represents the gold therapeutical standard of cervical dystonia (CD). Under continuous long-term treatment over 10 years with abo- (aboBoNT/A) or onabotulinum toxin Typ A (onaBoNT/A) about 10 to 15 % of the CD-patients will develop neutralizing antibodies (NAB) and as a result a reduced response to therapy (secondary treatment failure (STF). The different BoNT/A preparations differ in the load of clostridial proteins. Among the previously approved BoNT-preparations, incobotulinum toxin A (incoBoNT/A) is the only one without complex proteins.

The following study addresses the question, whether CD patients with a secondary therapy failure (STF) after treatment with abo- or onaBoNT/A are still able to respond to treatment with incoBoNT/A and whether the usage of abo- or onaBoNT/A in patients who have developed NABs without clinical hints for STF can be continued without significant worsening.

For this study, 60 CD patients with STF who have been switched to incoBoNT/A after a treatment with abo- or onaBoNT/A were recruited and been compared to 34 CD patients who have been exclusively treated with incoBoNT/A.

A questionnaire was developed, in which the patients provided information on symptoms before and after the BoNT therapy respectively after switching to incoBoNT/A and documented the percentage by which the CD had improved under BoNT therapy. In addition, the course of disease before and after BoNT therapy or after switchting to incoBoNT/A was graphically presented by the patients themselves.

Furthermore, the clinical severity of CD, the best results during abo- or onaBonNT/A treatment, the severity of disease at the time of switching to incoBoNT/A and at recruitment, as well as all corresponding doses were analysed.

The impact of NABs on the long-term treatment of incoBoNT/A was also examined by analyzing the paralysis times (PT) of the Mouse-Hemidiaphragm-Assay (MHDA) and the clinical outcome by means of TSUI scores.

The following study shows a significant positive long-term improvement after a switch to incoBoNT/A on patients with STF after abo- or onaBoNT/A treatment and therefore confirms the low antigenicity of incoBoNT/A. The treatment in some patients with NABs but without STF can be continued without significant worsening.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aboBoNT/A	abobotulinumtoxinA (Dysport ®; Ipsen)
ADOS	Dosis am Tag der Rekrutierung**;** engl. *actual dose*
AK	Antikörper
AK-pos./AK-neg.	Antikörper positiv/negativ
ANOVA	Varianzanalyse, engl. *Analysis of Variance*
AS	nach Switch auf incoBoNT/A*; engl. after switch to incoBoNT/A*
ATSUI	TSUI-*Score* am Tag der Rekrutierung; engl. *actual TSUI Score*
BDOS	Dosis am Tag des besten TSUI; engl. *dose at time of best TSUI*
BoNT	Botulinum-Neurotoxin
BoNT/A	Botulinum-Neurotoxin Typ A
BoNT/B	Botulinum-Neurotoxin Typ B
BS	vor Switch auf incoBoNT/A; engl. *before switch to incoBoNT/A*
BTSUI	bester TSUI-*Score*; engl. *best TSUI Score*
CD	zervikale Dystonie; engl. *Cervical Dystonia*
CI	Konfidenzintervall; engl. *Confidence Interval*
CoDA	Erkrankungsverlauf nach BoNT-Therapie; engl. *course of disease after BoNT therapy*
CoDB	Erkrankungsverlauf vor BoNT-Therapie; engl. *course of disease before BoNT therapy*
cSTF	komplettes sekundäres Therapieversagen
DBS	tiefe Hirnstimulation; engl. *deep brain stimulation*
DURS	Symptomdauer vor BoNT/A-Therapie; engl. *duration of symptoms before BoNT/A therapy*
DURT	BoNT/A-Therapiedauer**;** engl. *duration of BoNT/A therapy*
et al	*Et alii*
IDOS	initiale Dosis; engl. *initial Dose*
incoBoNT/A	incobotulinumtoxinA (Xeomin ®; Merz)
INDOSE	Erhöhung der Dosis; engl. *increase of Dose*
IMP	Patienteneinschätzung der Verbesserung von CD; engl. *patient's assessment of the improvement of CD*

IMPD	graphische Darstellung der Verbesserung; engl. *improvement of Drawing*
IMPQ	in Prozent angegebene Verbesserung; engl. *improvement of Questionnaire*
IMPTSUI	Verbesserung des TSUI-*Scores*; engl. *improvement of TSUI Score*
ITSUI	initialer TSUI-*Score*; engl. *initial TSUI Score*
kDA	Kilodalton
MHDA	*Mouse-Hemidiaphragm-Assay*
min	Minuten
MLA	*Mouse-Lethality-Assay*
NAB	neutralisierende Antikörper; engl. *Neutralizing Antibodies*
NABP/NABN	neutralisierende Antikörper positiv/negativ
ng	Nanogramm
NSWI	nicht Switcher
n.s.	nicht signifikant
onaBoNT/A	onabotulinumtoxinA (Botox ®; Allergan)
pSTF	partielles sekundäres Therapieversagen
PT	Paralysezeit
rimaBoNT/B	rimabotulinumtoxinB (Neurobloc®/Myobloc®, Elan Pharm)
SD	Standardabweichung; engl. *Standard Deviation*
SDOS	Switch Dosis**;** engl. *Dose at switch to incoBoNT/A*
STSUI	Switch TSUI-*Score; engl. TSUI Score at switch to incoBoNT/A*
SPD	selektive periphere Denervierung
STF	sekundäre Therapieversagen, engl. *secondary treatment failure*
STFAS	zweites Therapieversagen nach Switch; engl. *second treatment failure after switch*
SWI	Switcher Gruppe
Vgl.	Vergleich
Tab.	Tabelle
TTS	Zeit bis Switch; engl. *time to switch*
TTB	Zeit bis zum besten TSUI-*Score*; engl. *time to best TSUI Score*
TWSTRS	*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*
uDU	*Unified Dose Units*
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung I

Abkürzungsverzeichnis III

Inhaltsverzeichnis V

1 Einleitung 1

1.1 Klinik und Verlauf von Dystonien 1

1.1.1 Generelle Aspekte der Dystonien 1

1.1.2 Behandlung der Dystonien 4

1.1.2.1 Orale Pharmakotherapie in der Behandlung der Dystonie 5

1.1.2.2 Physiotherapeutische Maßnahmen 6

1.1.2.3 Neurochirurgische Verfahren 7

1.1.2.4 Botulinum-Neurotoxin Injektionstherapie 8

1.2 Klinik und Verlauf der zervikalen Dystonie 8

1.2.1 *Torticollis Rating* Skala nach TSUI 10

1.2.2 *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) 11

1.2.3 *Unified Dystonia Rating Scale* (UDRS) 11

1.2.4 *The Cervical Dystonia Severity Scale* (CDSS) 12

1.2.5 *Craniocervical Dystonia Questionnaire* (CDQ-24) 12

1.2.6 Zeichnen des Krankheitsverlaufs 12

1.3 Behandlung der CD mit Botulinum-Neurotoxin Injektionen 13

1.3.1 Das Antikörperproblem in der BoNT-Langzeittherapie 15

1.3.2 Das sekundäre Therapieversagen (STF) 17

1.3.2.1 STF ohne Antikörperbildung 17

1.3.2.2 STF mit Antikörperbildung 18

1.3.3 Therapie der zervikalen Dystonie bei STF 19

1.3.3.1 Therapieabbruch 19

1.3.3.2 Therapieumstellung auf incoBoNT/A 19

1.3.3.3 Die tiefe Hirnstimulation 20

1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit 21

2 Patienten und Methoden 22

2.1 Stellungnahme zum Ethikvotum 22

2.2 Patientenkollektiv 22

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien 23

2.2.2 Patientensubgruppen 24

2.3 Ablauf der Studie 24
2.4 Fragebogen 25
2.5 Skizzieren des Krankheitsverlaufs 26
2.5.1 Skizzieren des Krankheitsverlaufs vor Beginn der BoNT-Therapie 26
2.5.2 Skizzieren des Krankheitsverlaufs unter der BoNT/A-Therapie und nach Umstellung auf incoBoNT/A 26
2.5.3 Auswertung der Zeichnungen 27
2.5.3.1 Digitalisierungsvorgang der Patientenzeichnungen 27
2.5.3.2 Identifikation unterschiedlicher Verlaufstypen 28
2.5.3.2.1 Verlaufstypen vorher 28
2.5.3.2.2 Verlaufstypen nach Switch 30
2.5.3.3 Verbesserung laut Zeichnung der Patienten 33
2.6 Retrospektive Therapiedaten 33
2.7 Behandlungsbezogene Parameter und Messwerte 34
2.8 Antikörperbestimmung 35
2.9 Statistik 35
3 Ergebnisse 36
3.1 Beurteilung des Behandlungseffekts durch den Patienten und Arzt 36
3.2 Vergleich des Symptomspektrums vor und nach Umstellung auf incoBoNT/A Therapie anhand der Patientenfragebogen 38
3.3 Langzeitergebnisse in Abhängigkeit von der Zeit vor und nach BoNT-Therapie 41
3.4 Zeichnen des Krankheitsverlaufs vor und nach BoNT-Therapie 43
3.4.1 Beschreibung der unterschiedlichen Verläufe vor BoNT-Therapie 44
3.4.1.1 Klassifikation der Verläufe vor BoNT-Therapie 44
3.4.2 Beschreibung der unterschiedlichen Verläufe nach Umstellung auf incoBoNT/A 46
3.4.2.1 Klassifikation der Verläufe nach incoBoNT/A-Therapie 47
3.4.3. Verteilung der Verläufe vor auf die unterschiedlichen Verläufe nach BoNT/A-Therapie 50
3.5 Aufspaltung in abo- und onaBoNT/A vorbehandelte Patienten und Vergleich mit rein incoBoNT/A behandelten Patienten 51
3.5.1 Verläufe mit Berücksichtigung des optimalen Ergebnisses und des Ergebnisses zum Zeitpunkt der Umstellung auf incoBoNT/A 53

3.5.2 Vergleich des Ergebnisses nach incoBoNT/A Langzeitbehandlung bei abo- und onaBoNT/A vorbehandelten Patienten 54
3.6 Einfluss der Antikörper auf klinische Parameter 56
3.6.1 Vergleich des Langzeitergebnisses bei AK-positiven und AK-negativen Patienten nach Switch mit Xeo-Mono Patienten 56
3.6.2 Entwicklung des TSUI-*Scores* bei NABP- und NABN-Patienten im Rahmen der Therapieumstellung auf incoBoNT/A 57
3.6.3 Wie viele Switcher bleiben AK-positiv nach incoBoNT/A-Langzeitbehandlung 58
3.6.4 Gibt es eine Korrelation zwischen klinischen Parametern und Antikörper-Titern (Paralysezeiten)? 59
3.6.5 Welcher Parameter ist zur Vorhersage des Vorhandenseins von NABs am effektivsten? 60
3.7 Verlauf der Antikörperbildung über 7 Jahre bei 18 Patienten 61
3.7.1 Aufspaltung der 18 Patienten in Patienten mit und ohne Umstellung auf incoBoNT/A 61
3.7.2 Beziehung zwischen TSUI und PT in der NSWI und SWI Gruppe als Follow-up zwischen 2010 und 2017 62
3.7.3 Hypothese über die zeitliche Entwicklung und Beziehung zwischen Klinik und AK-Titern 63
3.8 Vergleich des Langzeitergebnisses nach Umstellung auf incoBoNT/A oder nach DBS 64
4 Diskussion 67
4.1 Repetitive Injektionen alle 3 Monate 67
4.2 Reduzierung des Verbesserungseffektes durch Antikörperbildung 68
4.3 Welchen Einfluss hat die Vorgeschichte der Patienten ohne BoNT-Therapie auf das Langzeitergebnis unter BoNT 69
4.4 Welchen Einfluss hat die Umstellung auf incoBoNT/A bezüglich des Symptomenspektrums? 70
4.5 Welchen Einfluss hat die Umstellung auf incoBoNT/A auf die Einschätzung des Schweregrades durch den Behandler? 70
4.6 Welchen Einfluss hat die Umstellung auf incoBoNT/A laut den Zeichnungen der Patienten auf den Verlauf des Schweregrades der CD? 71

4.7 Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Paralysezeit des MHDA und klinischen Parametern? 72
4.8 Welcher Parameter lässt auf das Vorhandensein von Antikörpern schließen? 73
4.9 Schlussfolgerung 74
4.9.1 Sollte man in jedem Falle eines STF auf incoBoNT/A umstellen? 74
4.9.2 Ist beim Vorliegen eines STF die DBS der Umstellung auf incoBoNT/A überlegen? 74
4.10 Stärken und Grenzen der vorliegenden Arbeit 77
5 Literaturverzeichnis 78
6 Anhang 96
6.1 Selbstentwickelter Fragebogen 96
6.2 Vorlage zum Zeichnen des Erkrankungsverlaufs 98

1 Einleitung

In der folgenden Arbeit soll der klinische Verlauf bei Patienten mit idiopathischer zervikaler Dystonie (CD) und sekundärem Therapieversagen (STF) nach mehrmaligen therapeutischen Injektionen mit Botulinum-Neurotoxin Typ A (BoNT/A) sowie die Bedeutung von neutralisierenden Antikörpern (NABs) für das klinische Langzeitergebnis untersucht werden.

Insbesondere wird untersucht, welche Auswirkung eine Umstellung von einem komplexproteinhaltigen BoNT/A Präparat (abobotulinumneurotoxin Typ A (aboBoNT/A) oder onabotulinumneurotoxin Typ A (onaBoNT/A)) auf das komplexproteinfreie incobotulinumneurotoxin Typ A (incoBoNT/A) auf den Krankheitsverlauf und Therapierfolg hat. Außerdem wird analysiert, ob bei Patienten mit Nachweis von NABs, jedoch fehlenden klinischen Hinweisen auf ein partielles (pSTF) oder komplettes sekundäres Therapieversagen (cSTF) die Behandlung mit abo- oder onaBoNT/A ohne eine signifikante Verschlechterung fortgesetzt werden kann.

Hierzu erfolgte neben der Bestimmung von Antikörpern im Serum mittels des *Mouse-Hemidiaphragm-Assays* (MHDA) und der Rekrutierung retrospektiver Therapiedaten, die Befragung von Patienten anhand eines für die Studie entworfenen Fragebogens und die Anwendung der von der Arbeitsgruppe (Prof. Hefter) neu entwickelten Methode, Patienten ihren Erkrankungsverlauf vor sowie nach der Therapie mit BoNT bzw. nach Umstellung auf incoBoNT/A graphisch darstellen zu lassen.

1.1 Klinik und Verlauf von Dystonien

1.1.1 Generelle Aspekte der Dystonien

Dystonien sind nach den Parkinson-Syndromen und dem essentiellen Tremor die dritthäufigsten neurologischen Bewegungsstörungen mit einer Prävalenz von 162 pro 1 Millionen (Steeves et al. 2012). Der Begriff der Dystonie wurde erstmals 1911 durch den Neurologen Oppenheim als Dystonia musculorum deformans eingeführt (Oppenheim 1911). Die Betroffenen präsentierten sich mit unwillkürlichen Muskelanspannungen, die zu abnormen Körperhaltungen führen und beim Gehen stärker ausgeprägt sein können. Diese unwillkürlichen Bewegungen können mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten

und sowohl rhythmisch als auch arhythmisch oder myokloniform auftreten. Die Symptome können progressiv sein, mit fluktuierendem von hypoton bis tonisch und klonisch bis kontinuierlichem Auftreten des Muskeltonus (Oppenheim 1911; Klein und Fahn 2013). Heute wird die Dystonie als Oberbegriff für eine Gruppe heterogener, hyperkinetischer Bewegungsstörungen verwendet, wobei die klinische Präsentation von einer isolierten Dystonie bis hin zu multisystemischen Erkrankungen reicht. Charakteristisches Merkmal ist die unwillkürliche, anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktion. Dabei entstehen abnorme Positionen oder sich wiederholende Bewegungen in Abhängigkeit von den betroffenen Muskelgruppen von Gesicht, Hals, Rumpf oder Extremitäten (Tarsy und Simon 2006). Aufgrund der klinischen sowie ätiologischen Heterogenität ist es schwer, eine allgemein anerkannte und angewendete Klassifikation zu etablieren (Grütz und Klein 2021). Es ist bis heute kein international einheitliches Klassifikationssystem vorhanden. Über die Jahre hinweg wurden Definitionen, Nomenklaturen und Klassifikationen wiederholt revidiert, angepasst und erweitert, um neue Erkenntnisse über den klinischen, ätiologischen und wissenschaftlichen Hintergrund der Dystonie zu repräsentieren (Albanese et al. 2013; Phukan et al. 2011; Grütz und Klein 2021). So werden die Dystonien aktuell anhand zwei Achsen klassifiziert. Die klinische Klassifikation oder auch Achse I, beschrieben von Albanese und Kollegen (Albanese et al. 2013) berücksichtigt 4 Parameter: das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Verteilung auf die Körperregionen, das zeitliche Muster und assoziierte Erkrankungen. Das Erkrankungsalter trägt einen wichtigen prognostischen Wert. Bei Kindern, die an einer Dystonie leiden ist eine eruierbare Ursache/genetische Disposition und der Progress in eine generalisierte Dystonie wahrscheinlicher, während Dystonien im Erwachsenenalter eher fokal bleiben. Jede beliebige Körperregion kann betroffen sein, doch vor allem sind die Schädel- und Halsregion, der Kehlkopf und der Rumpf sowie die Gliedmaßen betroffen, einzeln oder in beliebiger Kombination. Die Diagnose und Therapie hängen stark davon ab, welche Region symptomatisch ist, wobei sich das Verteilungsmuster im Laufe der Zeit auch ändern kann. Folgende Formen wurden in einer Arbeit von Albanese und Kollegen (Albanese et al. 2013) definiert:

Fokale Dystonie: nur eine Körperregion ist betroffen. Hierzu zählen zum Beispiel Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie, zervikale Dystonie, laryngeale Dystonie und Schreibkrampf. Die zervikale Dystonie gilt als eine Form der fokalen Dystonie, obwohl Schulter und Hals konventionell mitbetroffen sind.

Segmentale Dystonie: Mehr als zwei zusammenhängende Regionen sind betroffen. Typische Beispiele sind die kraniale (Blepharospasmus mit unterer Gesichts- und Kiefer- oder Zungenbeteiligung) oder bibrachiale Dystonien.

Multifokale Dystonie: Zwei nicht zusammenhängende oder mehr (zusammenhängende oder nicht zusammenhängende) Körperregionen sind involviert.

Generalisierte Dystonie: Rumpf und mindestens zwei weitere Bereiche sind beteiligt.

Hemidystonie: Mehr als zwei Regionen, beschränkt auf eine Körperhälfte sind betroffen, wobei häufig schon eine einseitige Rumpfdystonie als Hemidystonie klassifiziert wird.

Die klinische Präsentation und der Schwergrad können im Laufe der Zeit variieren. Die Dystonie kann sich ausbreiten, wobei man eine statische und progressive Form unterscheidet. Die Phänomenologie kann augenblickliche und tageszeitliche Veränderungen aufweisen sowie von Tag zu Tag fluktuieren. Die zeitliche phänotypische Variabilität der Dystonien kann in vier Gruppen eingeteilt werden (Albanese et al. 2013):

Persistent: Während des gesamten Tages mit ungefähr gleicher Intensität vorhanden.

Paroxysmal: Episodenweise eintretend, selbstlimitierend und in der Regel durch einen Auslöser induziert.

Tagesschwankungen: Vorhandensein und Variation nach zirkadianem Rhythmus.

Aktionsspezifisch: Nur während der Ausführung einer speziellen Aufgabe vorhanden.

Klinisch ist das zeitliche Muster besonders wichtig, um eine spezifische Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten zu definieren.

Typisch für Dystonien ist die Beeinflussbarkeit durch andere Aktivitäten im motorischen System. Dabei kann die unwillkürliche dystone Aktivität durch die Ausführung einer Willküraktivität abgeschwächt oder verstärkt werden. Wenn die dystone Aktivität durch eine spezielle Willküraktivität gemindert wird, führen die Patienten diese Bewegung zur Entlastung häufig durch, was dann im klinischen Sprachgebrauch als „antagonistische Geste“ bezeichnet wird.

Neben der oben dargestellten klinischen Klassifizierung gibt es die zweite Säule, die ätiologische Klassifizierung. Zu den Hauptfaktoren, die für die ätiologische Klassifizierung wichtig sind, gehören, ob die Störung mit einer relevanten Hirnpathologie verbunden ist und ob die Störung erworben oder vererbt wird. Ein großer Teil der Fälle bleibt jedoch idiopathisch (Albanese et al. 2013; Phukan et al. 2011). Es gibt unterschiedliche Theorien zur Pathogenese von Dystonien. Die Entstehung sekundärer Dystonien sowie experimentelle Untersuchungen suggerieren, dass es in verschiedenen Arealen des extrapyramidal-motorischen Nervensystems, vor allem im Bereich der

Basalganglien, zu Zelldegenerationen kommt, was zu einer pathologischen Steigerung des Muskeltonus führt und auf diese Weise eine hyperkinetische Bewegungsstörung auslöst (Benecke und Dressler 2007; Shanker und Bressman 2009).

Das Verständnis der molekularen Mechanismen, die der Pathogenese zugrunde liegen, ist durch die Entdeckung von Genen, die mit monogenen Dystonien assoziiert sind (DYT-Gene), enorm gewachsen (Gonzalez-Latapi et al. 2021). Vererbte Formen der Dystonie erfordern eine bestätigte genetische Herkunft und werden nach dem Vererbungsmuster in vier Subgruppen kategorisiert: autosomal-dominant, autosomal rezessiv, X-chromosomal-rezessiv oder mitochondrial (Grütz und Klein 2021). Ein Großteil der rezessiv sowie mitochondrialen vererbten Formen werden als komplexe Dystonieformen klassifiziert, während die meisten isolierten Dystonien mit bekannter genetischer Kausalität eher autosomal-dominant vererbt werden (Klein et al. 2003).

Es wurden bisher mehrere Faktoren beobachtet, die zu einem Erwerb von Dystonie, also symptomatischen Dystonien führen. Hierzu gehören unter anderem perinatale Hirnschädigungen, Raumforderungen, pathologische Gefäßveränderungen oder entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Medikamente, wie Dopaminantagonisten oder Neuroleptika, Toxine sowie Hirnverletzungen. Auch wenn die Erkenntnis über die Ätiologie mit der Zeit gestiegen ist, blieben einige Formen der Dystonie bisher unerklärt (Grütz und Klein 2021).

1.1.2 Behandlung der Dystonien

Die Therapie der Dystonie ist symptomatisch und häufig multimodal mit interdisziplinären Ansätzen. Sie beinhaltet folgende Säulen: physikalische, unterstützende und ergänzende Therapie (Physio-, Ergo-, Soziotherapie, Logopädie, Psychotherapie), orale Pharmakotherapie, BoNT-Therapie und neurochirurgische Verfahren (Jankovic 2013; Dressler et al. 2016). Obwohl die bisher eingesetzten Behandlungsstrategien nicht krankheitsmodifizierend sind, sind sie für die meisten Formen der Dystonie wirksam. Es kommt zur Linderung von unwillkürlichen Bewegungen und Korrektur abnormaler Haltungen. Kontrakturen können verhindert, Schmerzen reduziert und die Funktion sowie Lebensqualität verbessert werden (Jankovic 2006). Die Einführung der Injektionstherapie mit BoNT sowie der tiefen Hirnstimulation (*deep brain stimulation (DBS)*) haben die Behandlung der Dystonie revolutioniert.

BoNT-Injektionen stellen für fokale Dystonien, DBS für Patienten mit generalisierter Dystonie die Therapie der Wahl dar (Thenganatt und Jankovic 2014; Jankovic 2013, 2006; Lizarraga et al. 2019). In einer Metaanalyse zur Wirksamkeit der pharmakologischen Behandlung wurde herausgestellt, dass BoNT einen offensichtlichen Nutzen (Level A, Klasse I-II Evidenz) in der Behandlung von CD und Blepharospasmus hat, während Trihexyphenidyl in hohen Dosierungen zur Behandlung von segmentaler und generalisierter Dystonie bei jungen Patienten (Evidenzstufe A, Klasse I-II) wirksam ist (Balash und Giladi 2004).

1.1.2.1 Orale Pharmakotherapie in der Behandlung der Dystonie

Obwohl die intramuskuläre BoNT-Injektion die Goldstandardtherapie für Patienten mit fokaler Dystonie darstellt, wird die Einnahme von oralen Medikamenten in evidenzbasierten Reviews empfohlen. Ergebnisse einer Querschnittsanalyse (n=2026) zur Häufigkeit der Medikamenteneinnahme zeigen, dass 73% der Dystoniepatienten orale Medikamente einnehmen, wobei 61% der Befragten orale Medikamente allein oder in Kombination mit einer BoNT-Therapie einnehmen. Festgestellt wurde, dass der Medikamentenkonsum in der Kohorte bei fokaler Dystonie am niedrigsten und bei generalisierter Dystonie am höchsten ist. Es ergab sich insgesamt ein komplexes Muster des Medikamentenkonsums, wobei Faktoren wie Wohnregion, Krankheitsdauer, Art der Dystonie, Schwere der Erkrankung und psychiatrische Komorbiditäten eine bedeutende Rolle spielen (Pirio Richardson et al. 2017).

Zu den off-label verwendeten Medikamenten gehören unterschiedliche Substanzklassen. Am häufigsten werden Benzodiazepine wie Clonazepam, Lorazepam, Diazepam und Muskelrelaxanzien verordnet. Diesen folgen unter anderem Antispastika (wie Baclofen und Tizanidine), Anticholinergika (überwiegend Trihexyphenidyl), dopaminerge Medikamente, Antiepileptika sowie Antipsychotika und Zolpidem (Jinnah 2020; Lizarraga et al. 2019; Pirio Richardson et al. 2017). Für die meisten Arzneimittel liegen unterschiedliche Wirksamkeitsnachweise vor und ihre Verwendung basiert hauptsächlich auf empirischen Beobachtungen (Lizarraga et al. 2019; Sy und Fernandez 2021; Miyazaki et al. 2012). Benzodiazepine, insbesondere Diazepam und Clonazepam, reduzieren dabei vorwiegend Schmerzen, Angstzustände und möglicherweise das Zittern (Fasano et al. 2014). Trihexyphenidyl wird häufig ausprobiert, aber das Toleranzprofil ist gering (Brans et al. 1996). Insgesamt wird die Anwendung der oben aufgeführten Pharmazeutika

aufgrund unspezifischer Nebenwirkungen, welche von Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Impotenz bis hin zu Verwirrung, Depressionen mit Suizidalität oder Demenz reichen, limitiert (Jankovic 2006; Thenganatt und Jankovic 2014). So spielt die orale Pharmakotherapie in der Therapie der idiopathischen Dystonien, insbesondere der CD nur eine begrenzte Rolle (Contarino et al. 2017).

Bei der genetisch bedingten dopa-responsiven Dystonie (Segawa-Syndrom), die fokal oder generalisiert, früh im Kindesalter oder im jungen Erwachsenenalter auftreten kann, ist das lebenslange Ansprechen schon auf niedrige Dosen (62,5 – 125 mg) von L-Dopa so gut, dass häufig keine andere Therapie durchgeführt werden muss (Segawa et al. 2003; Segawa 2009). Auch bei den symptomatischen Dystonien wie z. B. bei einer Dystonie im Rahmen eines Morbus Wilson kann die orale Medikation eine absolute Priorität haben (Hefter und Samadzadeh 2021).

1.1.2.2 Physiotherapeutische Maßnahmen

Patienten fragen häufig nach physiotherapeutischen Verfahren, da diese ihnen angesichts der Krämpfe und Schmerzen aufgrund übermäßiger unwillkürlicher Muskelkontraktionen intuitiv hilfreich erscheinen. Zu den häufig angewendeten Maßnahmen gehören Stärkung der Muskeln, EMG-Biofeedback-Training, Haltungsübungen, Muskeldehnung und Elektrotherapie (Pauw et al. 2014; Prudente et al. 2018). Trotz Mangel an solider Evidenz für spezifischere Empfehlungen und die Wirksamkeit, scheint es sinnvoll, allgemeine physikalische Therapiemethoden anzubieten, da diese sicher und nebenwirkungsarm sind (Boyce et al. 2013). Ziel hierbei ist die Minderung von Kontrakturen und Zug auf den Muskel durch Entspannungsmethoden, Reduktion von Schmerzen, Stärkung der antagonistischen Muskeln, um abnormale Körperhaltungen auszugleichen (Jinnah und Factor 2015; Queiroz et al. 2013). Darüber hinaus legen Untersuchungen nahe, dass Patienten mit Dystonien oft, trotz fehlender Evidenz und vorübergehender Wirkung, alternativmedizinische Verfahren aufsuchen. Zu diesen gehören unter anderem Massagebehandlungen, Physio- und Pharmakotherapien, Akupunktur, Hypnose, Meditation, Entspannungs- oder Stressabbauprogramme, Yoga, Gebete sowie andere paramedizinische Maßnahmen (Fleming et al. 2012; Jinnah 2020). Es konnte eine Korrelation zwischen der Therapievielfalt und den psychischen Beschwerden vor Beginn

der Dystonie gezeigt werden. Als Ausdruck des hohen Leidensdruckes von Patienten mit CD ist anzusehen, dass bei CD im Mittel 14,3 verschiedene Behandlungen in Anspruch genommen werden (Leplow et al. 2013).

1.1.2.3 Neurochirurgische Verfahren

Chirurgische Eingriffe sind keine neue Behandlungsform und können in zentral chirurgische, inklusive Neuromodulation und peripher chirurgische Verfahren eingeteilt werden. Vor Etablierung der BoNT-Therapie wurden bei schwer verlaufenden Dystonien unterschiedliche Operationsmethoden, wie die intradurale Rhizotomie oder stereotaktische Hochfrequenzablation des Thalamus oder Pallidums durchgeführt, welche jedoch mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden waren und nicht mehr empfohlen werden (Münchau et al. 2001; Lozano et al. 2009; Albanese et al. 2006; Hamby 1970; Friedman et al. 1993; Loher et al. 2004). Heute wird eine chirurgische Intervention den Patienten vorbehalten, die an einer schweren, medikamentenrefraktären Dystonie leiden oder bei denen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.

Gegenwärtig wird neben der DBS als operatives Verfahren noch die selektive periphere Denervierung (SPD) angeboten. Die SPD zielt darauf ab, Muskeln zu denervieren, die für abnormale Bewegungen verantwortlich sind, während die Innervation derjenigen erhalten bleibt, die nicht an der Dystonie beteiligt sind (Loher et al. 2004). Die SPD ist ein sicheres Verfahren mit seltenen und minimalen Nebenwirkungen, das vor allem in der Therapie der CD inzidiert ist. Sie kann eine Verbesserung in ein bis zwei Drittel der Fälle induzieren, ist jedoch mit häufigen Rezidiven verbunden und wird daher immer seltener durchgeführt (Contarino et al. 2014; Münchau et al. 2001; Bertrand 1993; Taira 2015).

Derzeit steht die DBS im Zentrum der chirurgischen Maßnahmen für alle Subtypen von Dystonien und wird in Kapitel 1.3.3.3 behandelt.

Die Anwendung von Baclofen über eine in einer Bauchtasche gelagerten Medikamentenpumpe, die über einen Katheter das Baclofen hochkonzentriert intrathekal appliziert, ist vor allem bei Patienten mit schwerer, generalisierter Dystonie indiziert. Doch der Einsatz ist mit Zunahme der DBS bei generalisierten Dystonien deutlich zurückgegangen (Albright et al. 2001).

1.1.2.4 Die Botulinum-Neurotoxin Injektionstherapie

Die BoNT-Behandlung wird bei mehr als 200 Indikationen angewendet. Besonders wirkungsvoll ist sie bei fokaler Dystonie, wie der CD oder Blepharospasmus, oromandibulärer Dystonie, spasmodischer Dysphonie, Extremitätendystonie sowie aktionsinduzierter Dystonie (z. B. Schreibkrampf) (Simpson et al. 2016).
Auch bei generalisierten Dystonien kann eine BoNT-Injektion in ausgewählte Muskeln, welche besonders betroffen sind, sehr effektiv sein. Eine Injektionsbehandlung aller betroffenen, dystonen Muskelgruppen ist hierbei jedoch aufgrund von Dosisbeschränkungen generell nicht umsetzbar (Tarsy und Simon 2006).
Die BoNT-Injektionstherapie der CD wird im Rahmen der Therapiemaßnahmen bei Patienten mit CD in Kapitel 1.3 detaillierter beschrieben.

1.2 Klinik und Verlauf der zervikalen Dystonie

Bei der Durchführung dieser Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit isolierter zervikaler Dystonie rekrutiert, die die häufigste Form der primär fokalen Dystonie darstellt. Die Gesamtprävalenz der primären Dystonie wird auf 16,43 pro 100.000 Personen (95% Konfidenzintervall [CI]: 12,09-22,32) und die korrigierte Inzidenz auf 1,07 pro 100.000 Personenjahre (95% Konfidenzintervall [CI]: 0.86-1.32) geschätzt (Steeves et al. 2012). Die CD gehört hierbei mit einer Prävalenz von 5,7-8,9 pro 100.000 Personen in Europa und in den USA zu der häufigsten Form der primären Dystonie (Steeves et al. 2012; Nutt et al. 1988). Sie manifestiert sich vor allem in einem Alter von 40 bis 60 Jahren, wobei Frauen 1,5 bis 1,9-mal häufiger betroffen sind als Männer (Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group 1999; Chan et al. 1991). Zu einem großen Teil entsteht die CD idiopathisch, während sich hinter 10 - 15% der Fälle ein symptomatischer Ursprung verbirgt (Velickovic et al. 2001; Stacy 2000).
Das klinische Erscheinungsbild ist variabel und reicht von einem erhöhten Muskeltonus bis hin zu unwillkürlichen Kontraktionen von Hals- und Nackenmuskulatur, welche zu abnormalen Bewegungen und schweren, teils schmerzhaften Fehlhaltungen von Kopf, Nacken und Schultern führen können (Chan et al. 1991; Albanese et al. 2013). Anfangs berichten die Patienten öfter über ein unspezifisches Ziehen im Kopf- und Nackenbereich sowie unwillkürliche Kopfbewegungen. Diese unwillkürlichen Bewegungen können

rhythmisch oder arrhythmisch, kontinuierlich oder intermittierend sowie tonisch oder myoklonisch zutage treten (Benecke und Dressler 2007).

Mögliche Achsenfehlstellungen des Kopfes werden als Laterocollis (zur Schulter geneigt), Anterocollis (nach vorn geneigt), Retrocollis (nach hinten überstreckt) und Torticollis (drehend) beschrieben. Mittlerweile wird differenziert, ob der Kopf (caput) oder der Hals (collum) bewegt werden (cap/col-Konzept: erstmals erwähnt in (Hefter et al. 2012a). Diese Differenzierung hat dazu geführt, dass vermehrt auch die tiefe Hals- und Nackenmuskulatur in die BoNT-Therapie einbezogen wird (Hefter et al. 2012a; Hefter et al. 2012c).

Ein Großteil der Patienten (75%) beschreibt Schmerzen im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild (Kutvonen et al. 1997). Als pathognomonisches Krankheitszeichen zählt die „Geste antagoniste“, wobei zahlreiche Patienten durch das Ausführen einer bestimmten Willkürbewegung (wie z. B. das Berühren des Kopfes bzw. Halses an einer bestimmten Stelle) den Schweregrad der Dystonie temporär mindern können. Aggravierend können aber auch bestimmte Tätigkeiten (Sprechen, Gehen, Laufen, Tragen, Schreiben) sowie Stresssituationen sein, wobei Entspannung in der Regel zu einer Besserung führt, aber nicht unbedingt führen muss.

Die Erkrankung bringt enorme psychosoziale Folgen mit sich und hat einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität verglichen mit den Daten der Allgemeinbevölkerung (Camfield et al. 2002). Neben der motorischen Funktionsstörung und Schmerzen, sind die Patienten von einer sozialen Stigmatisierung betroffen und leiden an Stimmungsstörungen, Angst und Depression (Lencer et al. 2009; Novak et al. 2010; Moll et al. 2018).

Über den natürlichen Verlauf der Erkrankung ohne eine BoNT-Invention ist bis heute immer noch wenig bekannt, da die meisten Daten aus der prä-BoNT-Zeit stammen. Eine Remission ist selten, bei unter 20% der Patienten konnte eine spontane Remission beobachtet werden und dies überwiegend in den ersten drei bis fünf Jahren der Erkrankung sowie bei frühem Erkrankungsalter (Lowenstein und Aminoff 1988; Jahanshahi et al. 1990). Die Symptome werden als fluktuierend bezeichnet, wobei drei verschiedene Phasen des spontanen Verlaufs der CD von Neurochirurgen beschrieben worden sind (Meares 1971). Diese beobachteten eine Verschlechterung in den ersten fünf Jahren, einen stabilen Zustand in den darauffolgenden fünf Jahren und danach eine mögliche Verbesserung. Darüber hinaus wurde eine Entwicklung von fokaler zu multifokaler oder segmentaler Dystonie bei bis zu 30% der CD-Patienten beschrieben.

Für die meisten Patienten bleibt die CD eine chronische Erkrankung, welche eine langjährige Behandlung erfordert (Jahanshahi et al. 1990; van Zandijcke 1995). Da es bis heute an spezifischen diagnostischen Verfahren mangelt und Diagnose auf der Grundlage einer fachkundigen, klinischen Untersuchung gestellt wird, ist die Erfahrung des Behandlers besonders gefragt (O'Brien et al. 2001).

Mögliche symptomatische Dystonien sollten durch eine bildgebende Untersuchung des Schädels und der Halswirbelsäule sowie eine Labordiagnostik ausgeschlossen werden, da diese eventuell über eine kausale Therapie verfügen. Auslöser von symptomatischen Formen der CD können strukturelle Defekte des Hirnparenchyms, darunter entzündliche, raumfordernde oder intrakranielle Prozesse oder Schädel-Hirn-Traumata nach Unfällen, Gefäßanomalien, aber auch metabolische Störungen, wie z. B. Morbus Wilson sein (Leinweber et al. 2008; Jankovic 2004).

Zur klinischen Einschätzung des Schweregrades der CD, der Evaluation des klinischen Verlaufs sowie des Therapieerfolges kommen als Hilfsmittel validierte Instrumente zur Anwendung, die sich in ihren jeweiligen Items unterscheiden und regional unterschiedlich durchgesetzt haben (Tarsy 1997). In einem Review wurden über 10 Ratingskalen identifiziert (Cano et al. 2004), wobei zu den am häufigsten genutzten (Albanese et al. 2011) folgende gehören:

- *Torticollis Rating* Skala nach TSUI (Tsui et al. 1985)
- *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (Comella et al. 1997)
- *Unified Dystonia Rating Scale* (Comella et al. 2003)
- *The Cervical Dystonia Severity Scale* (O'Brien et al. 2001)

1.2.1 *Torticollis Rating* Skala nach TSUI

Die in den 1980er Jahren entwickelte Skala nach TSUI basiert auf einem Punktesystem, bei dem Ausmaß der Kopfbewegungen (A), das Vorhandensein von Schulterhochstand (C) und Kopftremor (D) beurteilt werden. Für die Rotations-, Neigungs- und Sagittalbewegungen werden in Abhängigkeit der Ausprägung 0 bis 3, maximal 9 Punkte vergeben. Die Dauer (B) der anhaltenden Kopfbewegung wird mit 1= intermittierend oder 2 = konstant bewertet und mit dem Zahlenwert für den Bewegungsausmaß multipliziert. Der Schulterhochstand wird mit Punkten von 0 bis 3, der Schweregrad und die Dauer des Tremors jeweils mit Punkten von 1 bis 2 versehen. Anschließend werden die Punkte

addiert, wobei insgesamt 25 Punkte erreicht werden können. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto ausgeprägter das klinische Erscheinungsbild (Tsui et al. 1985). Ein Vorteil des TSUI-*Scores* ist die praktische Anwendbarkeit und schnelle Durchführbarkeit, was die Etablierung im klinischen Alltag vereinfacht hat. Der TSUI-*Score* kommt auch in der BoNT-Ambulanz des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) zum Einsatz. Nachteilig ist, dass das Ergebnis von der Einschätzung und somit klinischen Erfahrung des behandelnden Arztes abhängt und nur die motorischen Symptome herangezogen werden. Die subjektive Einschätzung des Patienten bezüglich seiner Erkrankung, wie Schmerzen oder der Einfluss auf das tägliche Leben finden keine Berücksichtigung (Jost et al. 2013).

1.2.2 *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS)

Die *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) besteht aus drei Teilen und deckt verschiedene Aspekte der CD ab.
Der erste Teil befasst sich mit der Stärke und Dauer der Kopf- und Schulterfehlstellung, der Wirkung sensorischer Tricks, der maximal möglichen Bewegungsfreiheit sowie der Zeit, in der die opponierende Position gehalten werden kann. Im zweiten Teil, auf der sogenannten Behinderungsskala, werden Leistungen mit Punkten von 0 = keine Schwierigkeit bis 5 = höchster Grad der Behinderung bewertet. Diese umfassen die Arbeitsleistung, Aktivitäten des täglichen Lebens, das Autofahren, Lesen, Fernsehen sowie Freizeitaktivitäten außerhalb des Hauses. Im dritten Teil wird nach den Schmerzen des Patienten gefragt und von 0 bis 20 bewertet, wobei 20 dem höchstmöglichen erlebten Schmerz entspricht (Comella et al. 1997). Im Vergleich zum TSUI-*Score* ist die TWSTRS deutlich komplexer aufgebaut und weniger im Klinikalltag etabliert (Jost et al. 2013).

1.2.3 *Unified Dystonia Rating Scale* (UDRS)

Die 1997 entwickelte *Unified Dystonia Rating Scale* (UDRS) ermöglicht die Bewertung verschiedener Formen der fokalen Dystonien. Sie beinhaltet zwei Komponenten, die zeitliche Ausprägung und den Schweregrad der motorischen Symptome für 14 Körperregionen. Die Dauer wird auf einer 9-Punkte-Skala von 0 bis 4 in 0,5 Schritten bewertet. Der Schweregrad der Dystonie für die unterschiedlichen Regionen wird auf einer 5-Punkte-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = mäßig, 3 = schwer, 4 = extrem) bewertet

(Comella et al. 2003). Die URDS ist nicht spezifisch für die CD und kann zur Beurteilung von multifokalen, segmentalen oder generalisierten Dystonien angewendet werden.
Im Klinikalltag wird sie weniger angewendet. Sie kommt aber vermehrt bei der Durchführung von Studien zum Einsatz (Jost et al. 2013).

1.2.4 *The Cervical Dystonia Severity Scale* (CDSS)

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Skalen ist zur Anwendung der *Cervical Dystonia Severity Scale* (CDSS) ein Instrumentarium wie ein Winkelmesser und Wanddiagramm nötig, wodurch der Einsatz in der klinischen Routine erschwert ist. Die CDSS ist ein zuverlässiger Maß für die Detektion der Schwere der Kopfpositionsabweichungen, gemessen von der Neutralen in jede der drei Bewegungsebenen (Rotation, Laterocollis, Anterocollis/Retrocollis), welche dann in fünf Grad Intervallen bewertet werden (O'Brien et al. 2001).

1.2.5 *Craniocervical Dystonia Questionnaire* (CDQ-24)

Zusätzlich zu den Skalen zur Bewertung der motorischen Störungen der CD haben einige Forschungsgruppen versucht, Instrumente zur Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zu entwickeln (Cano et al. 2004; Slawek et al. 2007). So etablierte die österreichische BoNT und Dystonie Forschungsgruppe einen krankheitsspezifischen und validierten 24-Punkte Fragebogen, das *Craniocervical Dystonia Questionnaire* (CDQ24) (Müller et al. 2004). Dieser beinhaltet Fragen zu folgenden Bereichen: Stigmatisierung, emotionales Wohlbefinden, Schmerzen, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie soziales und familiäres Leben. Jede Frage wird mit 0 = nie bis 4 = immer beantwortet. Ein hoher Punktewert entspricht hierbei einer zunehmenden Schwere der Beeinträchtigung.
Es konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Korrelation zwischen der subjektiven Krankheitseinschätzung durch den Patienten anhand des CDQ-24 und der objektiven Bewertung des Behandlers mithilfe des TSUI-*Scores* vorliegt (Moll et al. 2018).

1.2.6 Zeichnen des Krankheitsverlaufs

Eine weitere Methode ist die von den Patienten selbstständig durchgeführte, graphische Darstellung ihres Krankheitsverlaufs vor Beginn sowie unter der BoNT-Therapie. Bisher

wurde diese Methode noch nicht standardisiert eingesetzt. Doch im Rahmen einer Studie, welche in der BoNT-Ambulanz der Klinik für Neurologie am UKD durchgeführt worden ist, wurde sie systematisiert zum klinischen Einsatz gebracht. Die von Frau Schomaecker, unter der Leitung von Herrn Professor Hefter durchgeführte Arbeit, hat die klinische Relevanz des subjektiv wahrgenommenen Therapieverlaufes des Patienten herausgestellt. Die Patienten ihren Krankheitsverlauf nach Therapiebeginn in einer standardisierten Form zeichnen zu lassen, könnte eine neue Möglichkeiten zur Therapieüberwachung darstellen (Hefter et al. 2020c; Hefter et al. 2021c). Weil diese neue Methode Teil der vorliegenden Arbeit ist, erfolgt eine detaillierte Darstellung dieser Methode in Kapitel 2.5.

1.3 Behandlung der CD mit Botulinum-Neurotoxin Injektionen

Das Botulinum-Neurotoxin Typ A wurde in den 1970er Jahren erstmals von Scott et al. zur nicht-chirurgischen Korrektur von Strabismus eingeführt. Seitdem hat sich die Verabreichung von BoNT zu einer effektiven Behandlung verschiedener neurologischer Krankheitsbilder entwickelt, darunter u. a. myofasziales Schmerzsyndrom, Blepharospasmus, Hyperhidrose, Migräne, spastische Bewegungsstörungen und verschiedene Formen der Dystonie (Simpson et al. 2016; Frevert 2015).

Die intramuskuläre BoNT-Injektionstherapie stellt heutzutage den Goldstandard in der Behandlung der CD dar (Contarino et al. 2017). Neurotoxine (Exotoxine) werden von verschiedenen Stämmen der anaeroben Bakterienspezies *Clostridiae,* darunter *Clostridium botulinum* produziert. Sie fungieren als potente Übertragungsblocker der neuromuskulären Erregung, indem sie an die präsynaptischen Enden der Motoneuronen binden und mittels ihrer Aktivität als Zink-Endopeptidasen die Freisetzung vom Neurotransmitter Acetylcholin aus den Nervenenden hemmen. Diverse neurophysiologisch, ultrastrukturelle und biochemische Studien haben gezeigt, dass die Wirkung der Neurotoxine eine reversible Muskellähmung und axotomieähnliche Veränderungen der Skelettmuskulatur induzieren (Elmas et al. 2007; Lam 2003; Rossetto et al. 2014). In klinischen Studien sind die Toxine BoNT/C, BoNT/B, BoNT/F und BoNT/A eingesetzt worden. Zulassungen in Europa gibt es nur für BoNT/A und BoNT/B. Seit der ersten Pilotstudie 1985 (Tsui et al. 1985) haben zahlreiche offene sowie doppelblinde, randomisierte, Placebo kontrollierte Studien die Wirksamkeit von BoNT/A in der Behandlung von der CD bestätigt (Simpson et al. 2016). BoNT Typ B (BoNT/B;

rimabotulinumtoxin Typ B; rimaBoNT/B) wird etwa seit 2001 auch zur Behandlung der CD eingesetzt (Moore und Naumann 2003), ist aber auf Grund seiner deutlich höheren Antigenität im Vergleich zu BoNT/A nicht für eine breite Anwendung geeignet (Hefter et al. 2020b).

Für die meisten Indikationen muss die Injektion von BoNT wiederholt und in regelmäßigen Abständen von etwa 3 bis 4 Monaten stattfinden, um ein stabiles Verbesserungsplateau aufrechtzuerhalten, da die Wirkung bereits nach 6 bis 8 Wochen nachlässt. In der BoNT-Ambulanz des UKDs findet die Behandlung generell in einem Intervall von 12 Wochen statt. Der klinische Effekt einer einzelnen BoNT-Injektion steigt normalerweise in den ersten 3 Wochen an, behält in den darauffolgenden 4 bis 8 Wochen ein einigermaßen stabiles Plateau und nimmt dann in den nächsten Wochen ab. Diverse Übersichtsarbeiten zeigen, dass ein ziemlich großer Anteil der CD-Patienten, je nach Literaturquelle 50 bis 90%, sehr gut auf BoNT-Injektionen anspricht (Dressler et al. 2014; Dressler 2004; Simpson et al. 2016). Es wurde früher behauptet, dass die relative Verbesserung für alle Patienten, unabhängig von Schwere und Komplexität der CD ähnlich ist. Andererseits wurde berichtet, dass Patienten mit langanhaltender Dystonie aufgrund von möglicherweise entstandenen Kontrakturen, weniger gut auf die Therapie ansprechen als diejenigen, die eher früh nach der Erstmanifestation behandelt worden sind (Kessler et al. 1999; Jankovic und Schwartz 1991; Jankovic 1998). Eine kürzlich erschienene Studie an mehr als 300 de-novo-CD-Patienten zeigte sogar, dass Patienten mit einem unterschiedlichen Schweregrad sehr unterschiedlich auf dieselbe Dosis reagieren (Hefter et al. 2020a). Diese Unterschiedlichkeit in den Ergebnissen lassen sich dadurch erklären, dass für die Phase III-Zulassungsstudien CD-Patienten mit einem Mindestschweregrad rekrutiert wurden, um einen Therapieeffekt sicher nachweisen zu können (Hefter et al. 2020a).

Bei der BoNT-Therapie haben sich keine standardisierten Vorgaben bezüglich eines Injektionsschema und einer speziellen Applikationstechnik mit oder ohne Monitoring, der anzuwendenden Dosis oder des Verdünnungsverhältnisses durchgesetzt. Die Expertise des Behandlers spielt in der Therapie, die sich individuell gestaltet, eine sehr große Rolle. Es sind aktuell in Deutschland drei BoNT/A-Präparate für die Therapie der CD zugelassen: onaBoNT/A (Botox®, Allergan), aboBoNT/A (Dysport®, Ipsen) und incoBoNT/A (Xeomin®, Merz). Diese Produkte unterscheiden sich hinsichtlich der zugesetzten Konservierungsstoffe, der Löslichkeit des Toxins sowie ihrer relativen Potenzen. Insbesondere aber hinsichtlich des Gehalts an Komplexproteinen. Nur das

incoBoNT/A-Präparat enthält keine Komplexproteine. Es ist nur ein BoNT/B Präparat zugelassen: rimaBoNT/B (Rimabotulinumtoxin B; Neurobloc®/Myobloc®, Elan Pharma) (Contarino et al. 2017). Eine Reihe von randomisiert kontrollierten Studien zeigen, dass die zugelassenen Präparate bei der Reduzierung von Beeinträchtigung, einschließlich Schweregrad, Behinderung und Schmerzen, im Vergleich zu Placebo signifikant wirksam sind und gut vertragen werden (Contarino et al. 2017). In zwei randomisiert kontrollierten Studien zeigte sich kein Unterschied in Effekt und Dauer der Wirkung zwischen BoNT/A und BoNT/B, bezogen auf den TWSTRS-Gesamtscore sowie Endpunkte wie Dystonie-Schwere, Einschränkungen und Schmerzen. Das ist nicht weiter verwunderlich, da die Dosis entsprechend angepasst werden kann. Dementsprechend waren Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Schluckbeschwerden nach der BoNT/B Anwendung häufiger (Comella et al. 2005; Pappert und Germanson 2008; Tintner et al. 2005; Duarte et al. 2016).

Die BoNT-Behandlung ist keine kausale, sondern eine symptomatische Therapie. Untersuchungen zeigen, dass CD-Patienten trotz einer Verbesserung der abnormen Kopfhaltung durch BoNT-Therapie doch einen Progress der CD, weiterhin erfahren und mehr Symptome sich entwickeln. Außerdem konnte beobachtet werden, dass je länger die Patienten keine BoNT-Therapie erhalten, desto schlechter das Langzeitergebnis unabhängig von der Dauer der BoNT-Behandlung ist. Daher wird empfohlen, die Therapie so früh wie möglich einzuleiten und konsequent fortzuführen (Hefter et al. 2020c).

1.3.1 Das Antikörperproblem in der BoNT-Langzeittherapie

Recht bald nach dem breiten Einsatz von BoNT/A zur Therapie von fokalen Dystonien wurde eine zunehmende Resistenzentwicklung bei zahlreichen Patienten beobachtet (Greene et al. 1994). Offensichtlich bringt die repetitive Injektion des 150 kDa großen, körperfremden BoNT-Eiweißmoleküls das Risiko der Bildung von neutralisierenden Antikörpern mit sich. Mit der weiteren Zunahme des Indikationsspektrums von BoNT/A-Anwendungen gewinnt das Problem der Antigenität von BoNT/A-Präparaten zunehmend an klinischer Relevanz. BoNT-Präparate sind hochmolekulare Aggregate des biologisch aktiven, paralytisch wirkenden Neurotoxins, ein Polypeptid mit einer 100 kDa schweren Kette und einer 50 kDa leichten Kette sowie nichttoxischen Komplexproteinen, das sogenannte Toxoid. OnaBoNT/A besteht hierbei aus einem 900 kD Komplex, sog. LL-

Komplex, das aboBoNT/A ist vermutlich eine Mischung aus einem 600 kD L-Komplex und 300 kD M-Komplex und das rimaBoNT/B besteht aus einem 700 kD-Komplex (Frevert 2010; Bigalke 2009; Dressler und Hallett 2006; Göschel et al. 1997). Diese Komplexproteine ermöglichen, dass das BoNT/A-Molekül nach oraler Aufnahme bei seiner Passage durch das saure Milieu des Magens geschützt wird sowie seine Transmigration durch die Darmepithelbarriere möglich wird (Gu et al. 2012; Lee et al. 2014). BoNT/A-Präparate unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich des Gehalts an Komplexproteinen, sondern auch im Gehalt an Albumin und Flagellin (Frevert 2010). Ein hoher Anteil vom Toxoid bedeutet ein höherer Proteingehalt pro Injektion, ohne einen klinischen Vorteil, jedoch mit einer hohen antigenen Potenz (Dressler und Hallett 2006). Es wurde beobachtet, dass die Antigenität der BoNT-Präparate unterschiedlich ist (Sesardic et al. 2004; Walter et al. 2020; Albrecht et al. 2019). Konklusive Studien hierzu liegen allerdings bisher nicht vor.

Bisher liegen nur wenige Querschnittsstudien zur NAB-Bildung bei BoNT/A-Langzeitpatienten vor. In einer Studie mit CD-Patienten, die noch auf die Therapie ansprechen und in einer weiteren Studie mit Patienten, die bei CD und 5 weiteren Indikationen BoNT-Injektionen erhalten, wurden über eine hohe Prävalenz von NABs bei langfristig behandelten Patienten berichtet. Beide Studien betonen, dass die Bildung von NABs, besonders von der Toxindosis pro Sitzung sowie Behandlungsdauer abhängt (Hefter et al. 2019; Albrecht et al. 2019). Es wurden bei mehr als 17% der CD-Patienten nach onaBoNT/A-Behandlung NABs nachgewiesen, bevor der Proteingehalt in diesem Präparat 1998 verändert wurde (Greene et al. 1994; Jankovic und Schwartz 1995; Jankovic et al. 2003). Nach der Verringerung des Proteingehalts wurden nur noch bei 1,2% der Patienten, die onaBoNT/A erhielten, NABs beobachtet (Brin et al. 2008). Für aboBoNT/A wurde eine sekundäre Non-Responder-Rate von ≤ 5% und eine NAB-Rate von >2% gefunden (Kessler et al. 1999). So liegt die Prävalenz von NABs in Anbetracht der Ergebnisse dieser neueren Querschnittsstudien, bei Patienten, die über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren behandelt wurden, sogar über 10% (Hefter et al. 2016; Albrecht et al. 2019).

Das Vorhandensein von NABs ist klinisch relevant, da es zu einer signifikanten Verschlechterung der Kopfposition und zu einer signifikant höheren BoNT/A-Dosis in der Behandlung führt. Auch korrelierten die von Patienten gemachten Angaben im CDQ24 Schmerzscore sowie die Titer der NABs (Hefter et al. 2019).

Die Prävalenz geteilt durch die mittlere Behandlungsdauer erlaubt eine grobe Abschätzung der Inzidenz der NAB-Bildung. Die bisher detektierten Inzidenzen für ona- und aboBoNT/A, variieren je nach Literaturquelle zwischen 0,5 und 2,5% / Jahr (Albrecht et al. 2019; Hefter et al. 2016; Atassi et al. 2008; Kessler et al. 1999; Mejia et al. 2005; Brin et al. 2008). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass BoNT/A in der Behandlung der CD seit knapp 40 Jahren zum Einsatz kommt, ist bei einer langfristigen Injektionstherapie mit hohen Raten von NAB-positiven (NABP) Patienten zu rechnen. Es wird angenommen, dass die injizierte Dosis pro Sitzung, Zwischeninjektionsintervalle und Behandlungsdauer die drei Faktoren mit dem Haupteinfluss auf die NAB-Bildung sind (Hefter et al. 2016; Albrecht et al. 2019).

Bei dem im Jahre 2005 zur Behandlung der CD zugelassenen incoBoNT/A (Benecke et al. 2005), wurden mit einem innovativen Reinigungsverfahren alle komplexierenden Proteine entfernt. So enthält dieses Präparat nur das reine BoNT und die niedrigste Proteinbelastung aller verfügbaren BoNT/A-Formulierungen (Frevert 2015; Naumann et al. 2013). Da angenommen wird, dass eine Verringerung des Gehalts an Komplexproteinen das Risiko einer NAB-Entwicklung und eines sekundären Nichtansprechens verringert, ist davon auszugehen, dass dieses Risiko unter incoBoNT/A-Behandlung sehr gering ist (Hefter et al. 2020a; Albrecht et al. 2019).

Nachdem diese neue BoNT/A-Formulierung verfügbar war, stellte sich die Frage, ob bei Patienten mit einer Resistenz gegenüber abo- oder onaBoNT/A, die Behandlung mit incoBoNT/A von Nutzen sein können. Ziel dieser Arbeit ist es, unter anderem, Antworten auf diese klinisch relevante Frage zu finden (siehe unten).

1.3.2 Das sekundäre Therapieversagen (STF)

Der Zusammenhang zwischen einem sekundärem STF und NABs ist noch unklar (Bellows und Jankovic 2019). Die Schwierigkeit besteht zum einen darin, dass STF bisher nicht genau definiert worden ist (Hefter et al. 2014).

1.3.2.1 STF ohne Antikörperbildung

Ein STF aufgrund einer unzureichenden Dosis, ungeeigneter Muskelauswahl oder unsachgemäßer Injektionstechnik ist kein STF im engeren Sinne, sondern eine suboptimale Behandlung. Wenn solche suboptimal behandelten Patienten auf das

Vorhandensein von NABs getestet werden, zeigt sich, dass ein großer Prozentsatz NAB-negativ ist (Lange et al. 2009). Dies ist höchstwahrscheinlich der Grund, warum 53,5% der Patienten mit einer "STF" keine positiven MHDA-Tests haben. Bei Patienten, die noch auf die BoNT-Injektionstherapie ansprechen, ist die Beschränkung, die Testung auf NABs nur bei ausgewählten Patienten durchzuführen, der wahrscheinlichste Grund dafür, warum die Prävalenz angeblich nur bei 3,5% liegt. Hinzu kommt, dass das Ergebnis der BoNT-Therapie in der klinischen Praxis in vielen Behandlungszentren bisher nicht oder nur unzureichend routinemäßig quantifiziert wird. Durch die Verwendung einfacher Beurteilungsskalen (0 = kein Effekt; 1 = effektive Behandlung) kann keine geringe Veränderung der Effektivität erfasst werden. Aber selbst wenn gut etablierte Skalen wie der TSUI-*Score* oder der CDQ24-Fragebogen zur Therapieüberwachung verwendet werden, ist die Korrelation zwischen diesen klinischen Ergebnismessungen und der Paralysezeit (PT), dem Outcome-Maß des MHDA gering (Hefter et al. 2019; Hefter et al. 2012b; Hefter et al. 2021a). Deshalb werden in der vorliegenden Arbeit, um einen Beitrag zur Untersuchung des komplexen Zusammenhanges zwischen klinischem Outcome und Antikörpertitern zu leisten, die MHDA-Testergebnisse sowie die behandlungsbezogenen Daten klinisch gut charakterisierter CD-Patienten mit STF, die auf incoBoNT/A umgestellt worden waren, detailliert untersucht.

1.3.2.2 STF mit Antikörperbildung

Die wiederholten BoNT-Injektionen erfolgen transdermal, sodass eine Aktivierung dendritischer Zellen (van Kooyk 2008) mit der Gefahr der Bildung von NABs kaum zu vermeiden ist. Es bleibt die Frage, nach wie vielen BoNT-Injektionen klinisch relevante NABs und eine sekundäre Reduktion des Therapieansprechens auftreten. Es wurde für mehrere Indikationen berichtet, dass es bereits nach ein bis drei Injektionen zu einem STF kommen kann (Schulte-Baukloh et al. 2008; Berweck et al. 2007). Bei Patienten mit CD, die später im Verlauf ihrer Behandlung ein komplettes STF entwickelten, konnte gezeigt werden, dass ihr Ansprechen auf BoNT/A-Injektionen bereits ab der zweiten Injektion geringer war als bei Patienten, die kein STF entwickelten. Diese frühe Reduktion des Ansprechens ist vermutlich schwer zu erkennen, solange der behandelnde Arzt und Patient zu dem Zeitpunkt mit einer solchen Komplikation der BoNT/A-Therapie nicht rechnen (Hefter et al. 2014).

1.3.3 Therapie der zervikalen Dystonie bei STF

1.3.3.1 Therapieabbruch

Einige Studien zeigen, dass Patienten mit CD nicht immer mit der BoNT-Therapie zufrieden sind (Skogseid und Kerty 2005; Sethi et al. 2012) und diese zu einem großer Prozentsatz, zwischen 30% (Gill et al. 2013) und 46% (Hsiung et al. 2002), abbrechen. Die Gründe für den Therapieabbruch sind bisher nur teilweise verstanden (Jinnah et al. 2018). In einer Studie zur Patientenzufriedenheit unter BoNT-Langzeittherapie mit CD-Patienten (n=78) wurde ein „guter" (n=52) und ein „unbefriedigender" Effekt (n=26) angegeben. Der Anteil von Patienten mit unbefriedigendem Effekt war bei den Patienten, bei denen sich die CD zu komplexeren Mustern verschlechterte, signifikant höher als in der Subgruppe von Patienten, bei denen sich die CD nicht wesentlich änderte (Skogseid und Kerty 2005). Mögliche Ursache für die Unzufriedenheit und den Therapieabbruch könnte also die Entwicklung eines komplexeren CD-Musters, während der BoNT-Behandlung sein, welche bei mindestens 17% der Patienten in dieser Kohorte zu beobachten war. Dies wurde auch in der Dissertationsarbeit von Frau Schomaecker beschrieben, die eine Zunahme des Spektrums von Beschwerden beobachtete, obwohl die Patienten einen guten BoNT-Behandlungseffekt angaben (Hefter et al. 2020c). Als weiterer Grund wird eine hohe Prävalenz von psychiatrischen Störungen wie Angstzuständen oder Depressionen bei CD diskutiert (Leplow et al. 2013).
Bei Patienten mit einem NAB-induzierten STF wird sogar der Therapieabbruch und das Einlegen einer mehrjährigen Therapiepause empfohlen, damit die Antikörpertiter wieder signifikant fallen (Dressler 2004; Dressler und Hallett 2006).

1.3.3.2 Therapieumstellung auf incoBoNT/A

Sobald ein vollständiges STF (cSTF) auftritt, wird empfohlen, die Behandlung mit dem verabreichten BoNT Serotyp abzubrechen (Greene et al. 1994; Göschel et al. 1997). Bei Patienten mit partiellem STF (pSTF) kann noch ein gewisses klinisches Ansprechen nach 4 Wochen beobachtet werden, wenn die Dosis von des eingesetzten BoNTs gesteigert wird (Dressler und Bigalke 2002). Bei den meisten Patienten mit NAB induziertem pSTF ist eine deutliche Abnahme der Dauer des klinischen Ansprechens das erste klinische Anzeichen von pSTF, das Ansprechen in Woche vier kann anhalten, obwohl relevante NAB-Titer bereits induziert wurden (Dressler und Bigalke 2002; Dressler 2004; Dressler

et al. 2014). Ist nach der Behandlung mit ona- oder aboBoNT/A oder rimaBoNT/B ein Behandlungsversagen aufgetreten, verbessert die Verwendung eines alternativen BoNT Präparats, das BoNT-Komplexproteine enthält, in der Regel nicht das Ansprechen (Dressler 2004). Die Therapie mit verschiedenen BoNT Serotypen wie Typ B und Typ F kann zwar zunächst erfolgreich sein, induziert aber auch nach wenigen Anwendungen die Antikörperbildung (Houser et al. 1998; Dressler 2004; Dressler et al. 2014; Hefter et al. 2020b).

Zur Überwindung des NAB induzierten Therapieversagens wurde die Extraktion von NABs durch Plasmapherese und Immunadsorption erfolgreich angewendet, aber letztendlich für klinisch nicht praktikabel gefunden (Naumann et al. 1998; Dressler 2004). Eine vielversprechende Maßnahme nach einem NAB induzierten STF, partiell oder komplett, nach Behandlung mit einem komplexproteinhaltigen BoNT/A-Präparat ist die Umstellung der Therapie auf das komplexproteinfreie incoBoNT/A. Das incoBoNT/A enthält durch spezielle Reinigungsverfahren keine Komplexproteine und auch keine immunologisch, aber nicht biologisch aktive BoNT/A-Fragmente. Die Wirkstärke ist zu onaBoNT/A äquivalent.

Bisher wurden bei CD-Patienten, die ausschließlich mit incoBoNT behandelt wurden, keine NABs detektiert (Benecke 2009; Pagan und Harrison 2012; Hefter et al. 2020a). Das alte onaBoNT/A-Präparat wies eine hohe Proteinbelastung und eine hohe Antigenität auf (Greene et al. 1994). Eine Aufreinigung und eine Minimierung der Proteinbelastung führten zu einer deutlichen Reduktion des Risikos, Antikörper zu entwickeln, etwa um den Faktor 6 (Jankovic et al. 2003; Aoki und Guyer 2001). Der Proteingehalt des incoBoNT/A-Präparats ist sogar geringer als der des „neuen“ onaBoNT/A-Präparats (etwa 0,44 ng pro Fläschchen mit 100 U) (Frevert 2015). Auf dieser Grundlage wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Antigenität von incoBoNT/A niedriger ist als die von abo- oder onaBoNT/A (Hefter et al. 2021a).

1.3.3.3 Die tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus stellt eine alternative und wirksame Therapieoption bei Patienten mit generalisierter Dystonie oder CD dar, bei denen eine orale Pharmakotherapie oder BoNT-Injektionsbehandlung nicht zu einem befriedigenden Effekt geführt hat (Rodrigues et al. 2019; Moro et al. 2017; Fox und Alterman 2015; Hung et al. 2007). Auch scheint die DBS in der Behandlung der CD eine

bessere Alternative zur SPD zu sein, obwohl diese mit potenziell schwerwiegenderen Komplikationen verbunden ist (Contarino et al. 2014). Studien in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren konnten eine signifikante Verbesserung der physikalischen Aspekte sowie der Lebensqualität von Dystonie-Patienten durch die DBS im Vergleich zur Scheinstimulation zeigen (Volkmann et al. 2012; Vidailhet et al. 2007). Neurochirurgische Untersuchungen zeigen, dass hierbei das Langzeitergebnis der DBS insbesondere von der Dauer der Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Operation beeinflusst wird (Isaias et al. 2011; Isaias et al. 2008). Mögliche Nebenwirkungen bzw. Komplikationen bei der DBS, wie permanente neurologische Folgen (2,8%), Infektionen (5,6%) oder intrazerebrale Blutungen (3,1%) sind nicht zu vernachlässigen (Pahwa et al. 2006). Hinzu kommt, dass Revisionseingriffe bei Problemen mit der Hardware oder dem Batterieersatz nach 3 bis 5 Jahren durchgeführt werden müssen (Kleiner-Fisman et al. 2006; Pahwa et al. 2006).

1.4 Ziele der vorliegenden Arbeit

Wie bereits weiter oben vorgestellt, ergeben sich zwei große Probleme für Patienten mit einem partiellen oder kompletten STF:

1) Lässt sich bei Patienten mit einem pSTF durch die Umstellung von einem komplexproteinhaltigen BoNT/A-Präparat auf incoBoNT/A eine signifikante Besserung erzielen?

2) Ist diese Besserung mit der Besserung durch eine DBS-OP vergleichbar?

Diese beiden Fragen sollen dadurch beantwortet werden, dass die Hypothesen:

I) Bei Patienten mit pSTF ist die Umstellung von einem BoNT/A-Präparat auf ein anderes nicht mit einer signifikanten Veränderung assoziiert.

II) Bei Patienten mit pSTF ist die Durchführung einer DBS-OP der Umstellung auf incoBoNT/A überlegen.

falsifiziert werden.

Da für die Bearbeitung der beiden Hypothesen ein spezieller Fragebogen entwickelt wurde und die neue Methode des Krankheitsverlauf-Zeichnung durch die Patienten eingesetzt wurde, ergeben sich Teilergebnisse, die für sich selbst genommen interessant sind und deshalb ausführlich dargestellt werden.

Den Kern der Arbeit bilden aber die zwei oben genannten Fragen und die Verwerfung der Hypothesen I und II.

2 Patienten und Methoden

Für diese Arbeit wurden patientenspezifische Daten mittels eines selbstentwickelten Fragebogens erhoben und eine venöse Blutentnahme zur Antikörperbestimmung durchgeführt. Außerdem sollten die Patienten, wie in Kapitel 1.1.3.6. beschrieben, ihren Krankheitsverlauf vor und nach der Behandlung mit BoNT/A bzw. nach Umstellung auf incoBoNT/A graphisch skizzieren. Zudem wurden retrospektiv Therapiedaten vom ersten Behandlungstag mit BoNT/A bis hin zum Untersuchungstag erhoben.

2.1 Stellungnahme zum Ethikvotum

Die vorliegende Arbeit wurde gemäß den Leitlinien für eine gute klinische Praxis (GCP) und gemäß der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Da im Rahmen dieses Dissertationsvorhabens unter anderem menschliches Material zur Datenerfassung genutzt worden ist, wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gestellt. Im Jahre 2013 wurde bereits eine Studie zur Prävalenz und zum Verlauf von AK gegen BoNT/A aufgenommen, sodass ein positives Ethikvotum vorlag. Zur Verlängerung des Ethikvotums sowie Erweiterung der Studienfragestellung, im Hinblick auf den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit, wurde ein Amendement beantragt. Dies wurde erneut geprüft und genehmigt, sodass ein positives Votum vom 26.06.2017 vorliegt (Registernummer: 4085, 05.04.2013).

2.2 Patientenkollektiv

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen im Sinne einer nicht interventionellen Prüfung und wurde in der

Botulinum-Neurotoxin Ambulanz der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. In die monozentrische Querschnittstudie wurden von meiner Seite im Zeitraum vom 01.07.2017 bis zum 08.12.2017, 69 Patienten mit CD eingeschlossen.

Der Einschluss in die Studie und die Befragung erfolgten im Rahmen des alle 3 Monate wahrgenommenen BoNT-Injektionstermins und implizierte keine Änderung des regulären Therapieregimes für die Studie. Nach mündlicher Aufklärung der Patienten bezüglich des Ziels der Arbeit sowie schriftlichem Einverständnis, erfolgte die Aufnahme in die Studie unter Anwendung der folgenden Ein- und Ausschluss-Kriterien.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter von mindestens 18 Jahren
- Einwilligungsfähigkeit
- Diagnose einer idiopathischen CD
- regelmäßiges Behandlungsintervall von 12 bis 14 Wochen ohne lange Therapiepausen von mehr als 6 Monaten
- mindestens 4 BoNT-Injektionen
- klinische Hinweise auf ein sekundäres Therapieversagen mit oder ohne Wechsel des BoNT-Präparates
- bei einem Wechsel des BoNT-Präparates mindestens 4 Injektionsbehandlungen mit incoBoNT/A
- keine anderen Erkrankungen, welche eine Bewegungsstörung des Kopfes oder Rumpfes verursachten
- Fähigkeit, den Krankheitsverlauf graphisch darzustellen

Ausschlusskriterien:

- Minderjährigkeit
- Eine fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Vorliegen von Schwangerschaft/Stillzeit
- Schwere Erkrankungen zusätzlich zur CD
- Hinweis auf das Vorliegen anderer Bewegungsstörungen
- Weniger als 4 Injektionsbehandlungen mit incoBoNT/A

2.2.2 Patientensubgruppen

(Non-Switcher; NSWI-Gruppe n=9): Unter den rekrutierten Patienten mit sekundärem Therapieversagen waren 9 Patienten, die es vorgezogen hatten, nachdem das sekundäre Therapieversagen diagnostiziert worden war, dennoch die Therapie mit einem komplexproteinhaltigen Präparat (ona- oder aboBoNT/A) fortzusetzen. Diese 9 Patienten wurden als NSWI-Untergruppe zusammengefasst.

(Switcher Gruppe SWI-Gruppe n=59): Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung mindestens vier Injektionsbehandlungen mit incoBoNT/A hatten und zuvor mit ona- oder aboBoNT/A behandelt worden waren, wurden zu der Switcher-Untergruppe zusammengefasst. Abhängig davon, mit welchem Präparat diese vor der Umstellung auf incoBoNT/A behandelt worden waren, wurde nochmals eine Unterteilung in zwei Untergruppen vorgenommen: der ONA-Gruppe (n=11) und der ABO-Gruppe (n=48).

Bei allen Patienten wurde Blut zur Antikörperbestimmung abgenommen. Bei 68 Patienten konnte das Labor von Prof. Bigalke (MH Hannover) einen MHDA-Test durchführen und uns das Ergebnis mitteilen (Details weiter unten).

Anhand des Antikörpertests wurden die Patienten in eine AK-pos-Untergruppe (n=16) und in eine AK-neg-Untergruppe (n=44) eingeteilt.

Parallel zu den von mir durchgeführten Untersuchungen an Patienten mit STF, wurden von einer weiteren Doktorandin von Prof. Hefter Patienten mit CD, die ausschließlich mit incoBoNT/A behandelt worden waren, nach genau demselben Protokoll (siehe Ablauf der Studie) untersucht, wie die von mir untersuchten Patienten. Die Ergebnisse dieser Patienten (INCO-Gruppe; n=34) werden mit den Ergebnissen der ABO- und ONA-Gruppe verglichen. Wenn Ergebnisse dieser Patienten vorgestellt werden, werden diese besonders gekennzeichnet.

2.3 Ablauf der Studie

Studienteilnehmer, bei denen die Einschluss-, aber keine Ausschlusskriterien erfüllt waren, wurden während ihres regulären Behandlungstermins im Wartebereich der Ambulanz persönlich angesprochen, über Ablauf und Ziel der Studie informiert und nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung in die Studie eingeschlossen. Anschließend wurde den Teilnehmern ein zweiseitiger Fragebogen (siehe Anhang) ausgehändigt. Nachdem in meiner Anwesenheit unter Anleitung, jedoch

ohne Hilfestellung die Fragen beantwortet worden waren, mussten die Patienten auf zwei Blättern mit je einem 10x10 cm großen Quadrat den Verlauf des Schweregrades der CD einmal von Beginn der Symptomatik bis zum Beginn der BoNT-Therapie *(course of disease before BoNT therapy* = CoDB-Graph) und einmal von Beginn der BoNT-Therapie bzw. Switcher von Beginn der Umstellung auf incoBonT/A bis zum Einschluss in die Studie (*course of disease after BoNT therapy* = CoDA-Graph) aufzeichnen (Details weiter unten).

Nach Anfertigung der Zeichnungen wurde venöses Blut für die Antikörperbestimmung in einem separaten Untersuchungsraum der Ambulanz entnommen. Danach erfolgte die Vorstellung zur Injektionsbehandlung bei dem/der behandelnden Neurologen/in. Diese/r führte eine reguläre Anamnese durch, in der die aktuell führenden Beschwerden der Patienten, sowie Effektivität und mögliche Nebenwirkungen der vorherigen BoNT/A Injektion erfragt wurden. Nach der klinisch neurologischen Untersuchung wurde der Schweregrad der CD anhand des TSUI-*Scores* (ATSUI) (Details unter Kapitel 1.1.3.1) ermittelt und fest gehalten (Tsui et al. 1985). Entsprechend der führenden Symptomatik wurde die angewendete Dosis (ADOSE) und das Injektionsmuster angepasst oder beibehalten und dokumentiert. Mit dem Patienten wurde ein neuer Behandlungstermin für in 12 - 13 Wochen vereinbart. Zusätzliche relevante Daten wurden aus den Patientenakten extrahiert (siehe Kapitel 2.6.).

2.4 Fragebogen

Mit Hilfe eines für die Studie entworfenes Fragebogens (siehe Kapitel 6.1), sollten die Patienten, ähnlich wie in *Item* 29 und 30 des für onkologische Patienten entwickelten QLQ-C30 Fragebogens (Aaronson et al. 1993), ihren aktuellen Gesundheitszustand sowie ihre Lebensqualität (mit Zahlen von 1=sehr gut bis 7=sehr schlecht) subjektiv einschätzen. Dann mussten die Patienten angeben, wann nach ihrer Erinnerung die BoNT-Injektionstherapie begonnen wurde. Danach sollten sie die prozentuale Änderung des Schweregrades der CD bzw. ihrer Symptome im Vergleich zum Zustand unmittelbar vor der BoNT-Behandlung angeben (IMPQ).

Des Weiteren sollte dokumentiert werden, welche Symptome bei dem Switch des BoNT-Präparates und welche Beschwerden aktuell, zum Zeitpunkt der Datenerhebung, bestanden. Hierzu wurde eine Liste von 5 Symptomen vorgelegt (Schmerzen der Schulter- und Nackenmuskulatur (PAIN), erhöhte Muskeltonus und Muskelkrämpfe

(TONE), eingeschränkte Beweglichkeit des Kopfes und der Schultern (RMOB), abnormale Kopfposition (HPOS) und Kopfzittern (HTRE). Es bestand die Möglichkeit, weitere Symptome (OTHS) wie Muskelzuckungen, Myoklonus etc. zur Liste hinzuzufügen. Für jedes Symptom musste angekreuzt werden, ob es zum Zeitpunkt des Switches vorhanden war oder nicht. Danach wurde die Liste von Symptomen (eventuell erweitert um zusätzliche Symptome) erneut vorgelegt, damit der Patient ankreuzte, ob zum Untersuchungszeitpunkt diese Symptome bestehen würden oder nicht.

2.5 Skizzieren des Krankheitsverlaufs

Nach der Bearbeitung des Fragebogens erhielten die Studienteilnehmer zwei weitere Blätter mit je einem 10x10cm großen Quadrat, in das einmal der Verlauf der CD vor BoNT-Therapie und einmal der Verlauf der CD nach Beginn der BoNT-Therapie gezeichnet werden sollte, wobei Switcher den Krankheitsverlauf nach Umstellung auf incoBoNT/A skizzieren sollten. Das Zeichnen erfolgte nach mündlicher Anleitung, jedoch ohne jegliche Hilfestellung oder Zeigen von Beispielen. Wichtig war, dass die Zeichnungen ohne Unterbrechung durchgeführt wurden. Drei Versuche waren gestattet.

2.5.1 Skizzieren des Krankheitsverlaufs vor Beginn der BoNT-Therapie

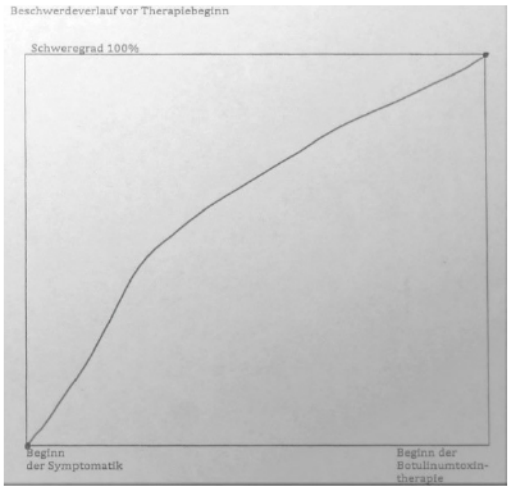
Beim Zeichnen des Krankheitsverlaufs vor Therapiebeginn (CoDB-Graph) sollte in die linke untere Ecke das Datum der ersten Symptome und in die rechte untere Ecke das Datum des Beginns der BoNT-Therapie eingetragen werden. Die Patienten sollten anschließend den Erkrankungsverlauf durch eine Linie, mit Beginn in der linken unteren Ecke (bei 0) und mit Ende in der rechten oberen Ecke (=100%) darstellen. Die Patienten wurden instruiert, dass ein zunehmender Schweregrad nach oben zu zeichnen war und dass die rechte obere Ecke den Schweregrad bei Beginn der BoNT-Therapie darstellen sollte und mit 100% der Referenzschweregrad war.

2.5.2 Skizzieren des Krankheitsverlaufs unter der BoNT-Therapie und nach Umstellung auf incoBoNT/A

Zur Darstellung der Krankheitsverlauf nach Beginn der BoNT-Therapie bzw. Wechsel des Präparates von abo- oder onaBoNT/A auf incoBoNT/A (CoDA-Graph), sollte in der linken unteren Ecke das Datum des Therapiebeginns oder -umstellung und in der rechten

unteren Ecke das Datum des Untersuchungstags eingetragen werden. Nun sollten die Patienten analog zur vorherigen Zeichnung den Schweregrad ihrer Erkrankung unter der BoNT/A Behandlung bzw. nach Switch auf incoBonT/A skizzieren. Hierzu markierten die Patienten vor Beginn der Zeichnung zunächst auf dem rechten Rand des Quadrats den aktuellen Schweregrad ihrer Erkrankung in % des Schweregrades beim Wechsel des Präparates (ASCD). Danach sollten sie den Schweregrad der CD bei 100 an der linken oberen Ecke beginnend, bis zum markierten Punkt (dem aktuellen Schweregrad entsprechend) ohne Unterbrechung zeichnen.

Im Folgenden ist als Beispiel eine Zeichnung desselben Patienten vor Beginn der BoNT/A-Therapie (Abb. 1A) sowie nach der Umstellung auf incoBoNT/A (Abb. 1B) aufgeführt.



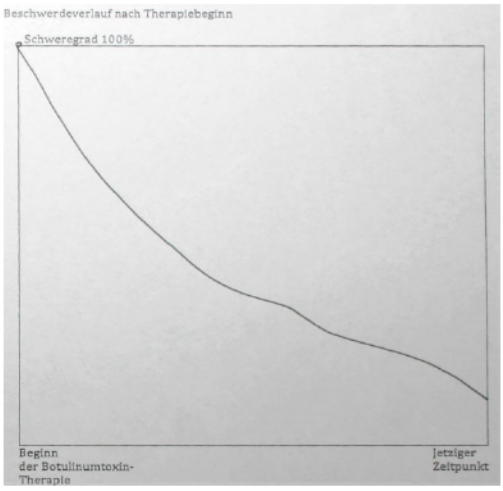


Abb. 1A **Abb. 1B**

Abb. 1A: Patientenzeichnung zum Beschwerdeverlauf vor Beginn der BoNT/A-Therapie

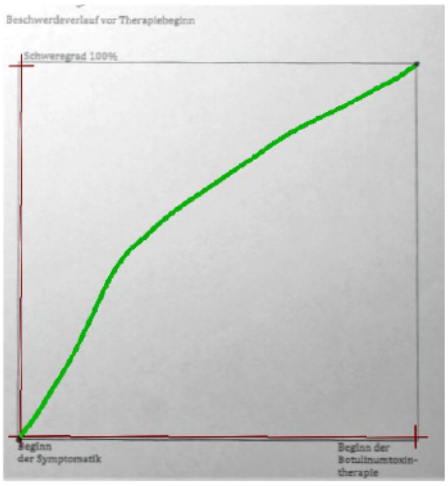
Abb. 1B: Patientenzeichnung zum Beschwerdeverlauf nach Umstellung auf incoBoNT/A

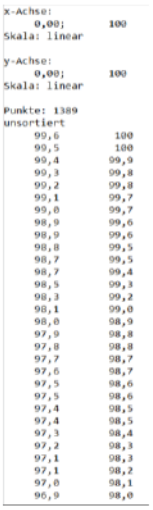
2.5.3 Auswertung der Zeichnungen

2.5.3.1 Digitalisierungsvorgang der Patientenzeichnungen

Zur weiteren Bearbeitung der durch die Patienten skizzierten Beschwerdeverläufe erfolgte deren Digitalisierung mit Hilfe des Digitalisierungsprogrammes „DigitizeIt®“ (https://www.digitizeit.xyz/de/). Hierzu wurden die Zeichnungen zur besseren Erfassung durch das Programm einzeln übermalt und eingescannt. Im Anschluss wurden die gescannten Zeichnungen in das Digitalisierungsprogramm importiert und mit einem

Koordinatensystem versehen. Die auf der x-Achse befindliche Zeitspanne (in Monaten) der Vorher-Graphen reichte von dem Datum des Beschwerdebeginns bis zum Datum des Therapiebeginns (DURS). Auf der x-Achse der Nachher-Graphen wurde die Zeit vom Therapiebeginn bzw. Umstellungsbeginn bis zum Untersuchungstag, also dem Zeitpunkt der Datenerhebung dargestellt (DURT). Die y-Achse beider Graphen umfasste den Schweregrad der Symptome in Prozent von 0 bis 100. Durch die automatische Erkennung der Zeichnungen vom Programm konnte ein digitales Korrelat erstellt werden, wobei pro digitalisierter Zeichnung über 1000 Koordinatenpunkte generiert wurden. Diese Daten wurden dann im CSV-Format aus „DigitizeIt®“ nach Excel® exportiert. Zuletzt wurde dann im Excelprogramm aus diesen Koordinatenpunkten erneut eine Kurve hergestellt.
In Abb. 2 A – C ist der oben beschriebene Ablauf bespielhaft anhand der Patientenzeichnung von Abb. 1A dargestellt.





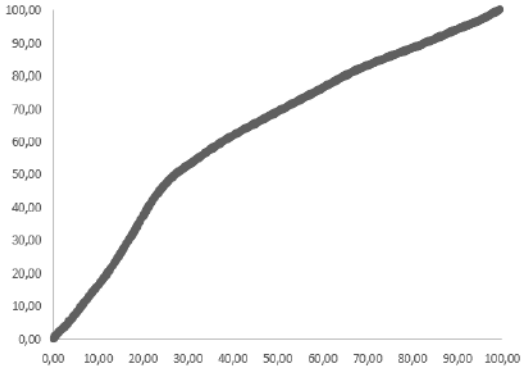


Abb. 2A **Abb. 2B** **Abb. 2C**

Abb. 2A: Gescannte und digitalisierte Patientenzeichnung von Abb.1a

Abb. 2B: Ausschnitt aus der x/y Koordinaten-Tabelle der digitalisierten Kurve

Abb. 2C: in Excel® generierter Graph

2.5.3.2 Identifikation unterschiedlicher Verlaufstypen

2.5.3.2.1 Verlaufstypen vorher

Anhand der unterschiedlichen Krümmungen der von den Patienten gezeichneten Kurven konnten vier Subgruppen bzw. Verlaufstypen vor Therapiebeginn mit BoNT identifiziert

werden. Im Folgenden werden die erfassten Verlaufstypen nur beispielhaft vorgestellt und eine detaillierte Darstellung erfolgt in Kapitel 3.4.1.

- kontinuierlich ansteigender Verlaufstyp – *continuous onset type* (CO – Typ)
- rasch zunehmender Verlaufstyp – *rapid onset type* (RO – Typ)
- verzögert eintretender Verlaufstyp – *delayed onset type* (DO – Typ)
- extraordinärer Verlaufstyp – *extraordinary onset type (*EO – Typ)

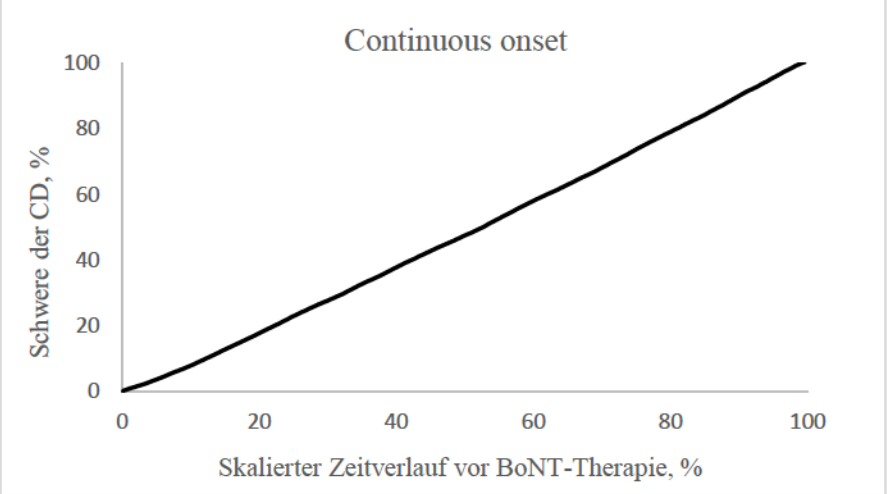


Abb. 3A: CO – Typ

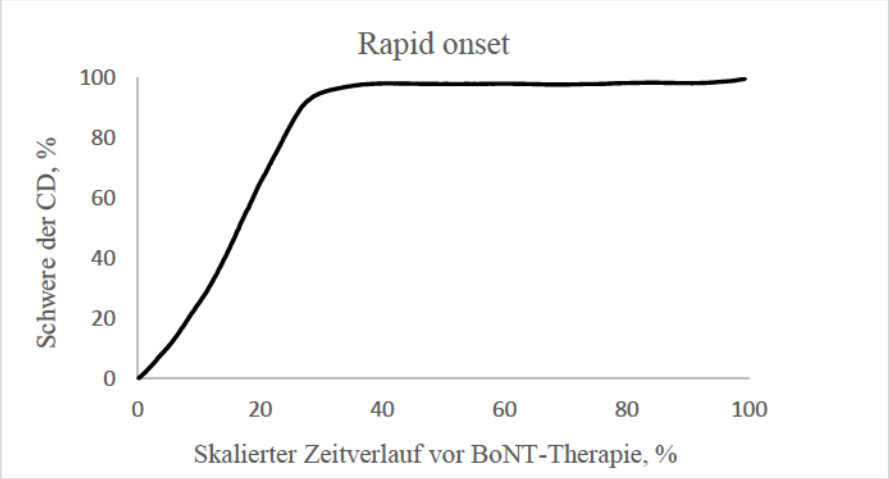


Abb. 3B: RO – Typ

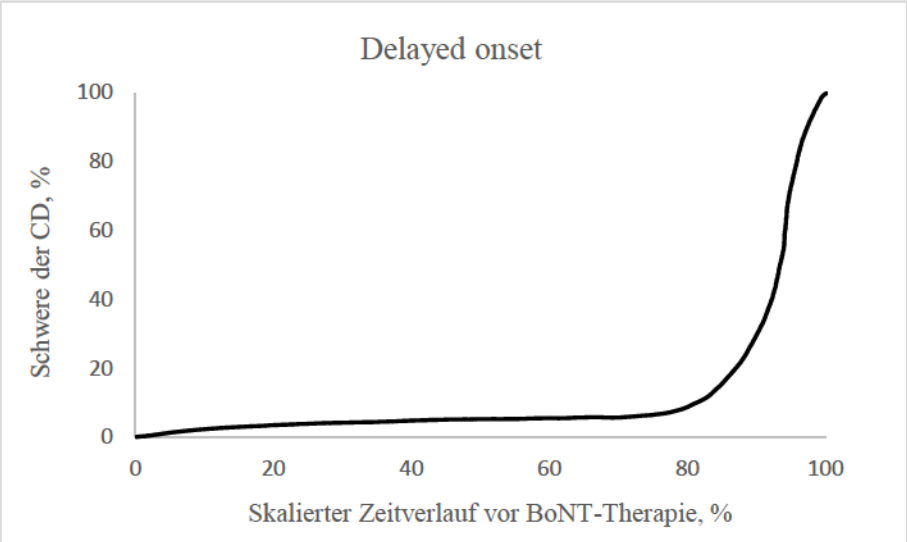


Abb. 3C: DO – Typ

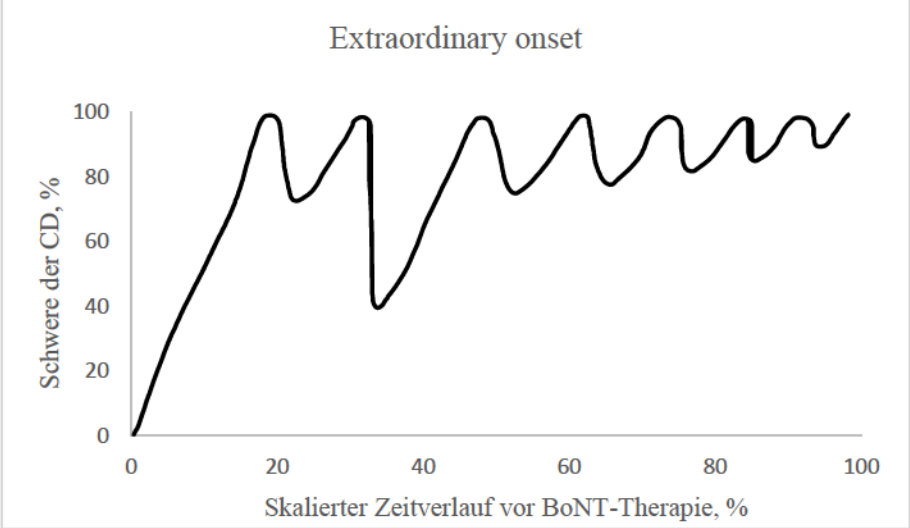


Abb. 3D: EO – Typ

2.5.3.2.2 Verlaufstypen nach Switch

Ebenso konnten die von den Patienten gezeichneten Krankheitsverläufe nach Therapiebeginn mit BoNT bzw. nach Switch auf incoBoNT/A anhand ihrer Muster in fünf verschiedene Verlaufstypen eingeteilt werden:

- kontinuierlich respondierender Verlaufstyp – *continuous response type* (CR – Typ)
- verzögert oder nicht ansprechender Verlaufstyp – *delayed response type* (DR – Typ)
- rasch respondierender Verlaufstyp – *rapid response type (*RR – Typ)

- zweites Therapieversagen nach Switch – *second treatment failure after switch* (STFAS – Typ)
- extraordinär respondierender Verlaufstyp - *extraordinary response type* (ER – Typ)

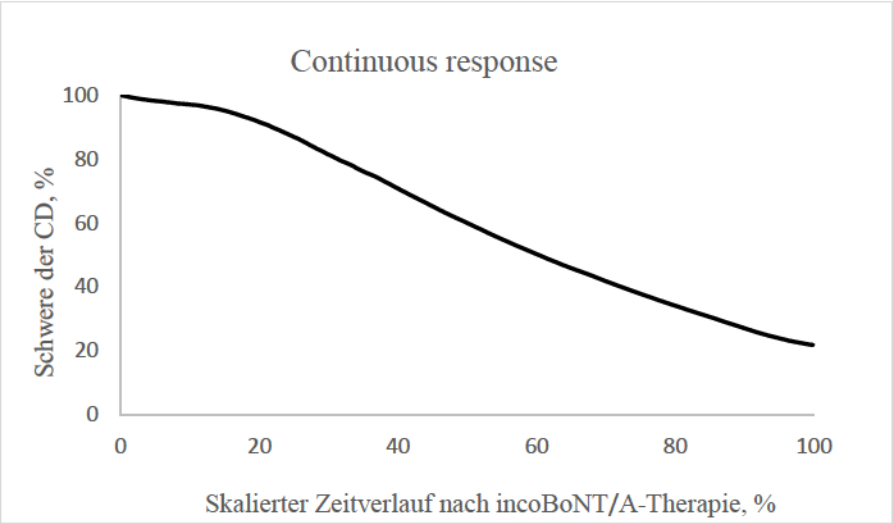


Abb. 4A: CR – Typ

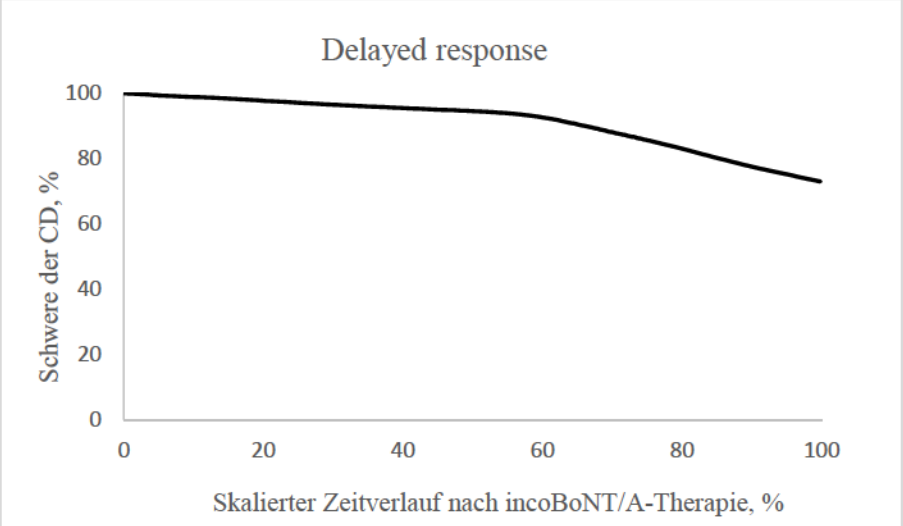


Abb. 4B: DR – Typ

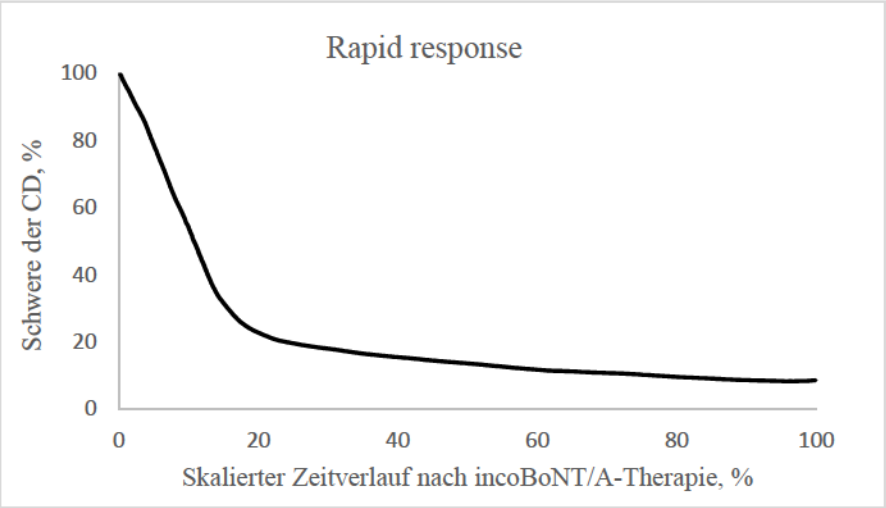


Abb. 4C: RR – Typ

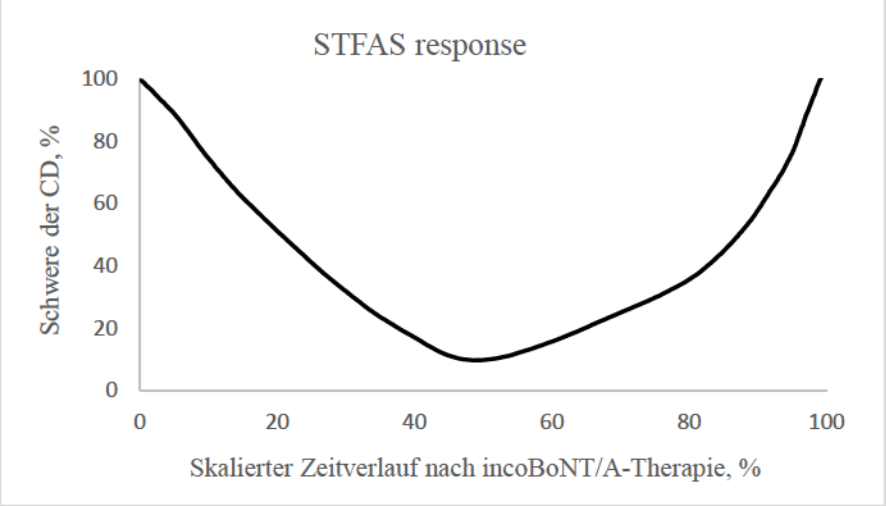


Abb. 4E: STFAS – Typ

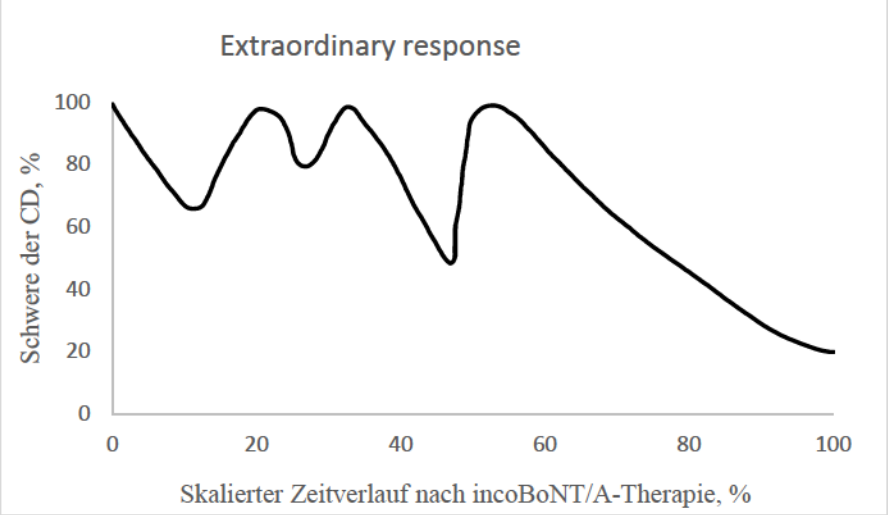


Abb. 4E: ER – Typ

2.5.3.3 Verbesserung laut Zeichnung der Patienten

Außerdem wurden die Zeichnungen des Beschwerdeverlaufs nach Switch auf incoBoNT/A benutzt, um eine Quantifizierung der Verbesserung der Symptomatik anhand der vom Patienten durchgeführten Zeichnung nach Therapiebeginn oder Switch zu erhalten (*Improvement of Drawing* (IMPD)). Dazu wurde benutzt, dass die Patienten den aktuellen Schweregrad der CD (ASCD) auf der rechten Kante des Quadrates markiert hatten. Durch die Rechnung 10*(10-ASCD) konnte die prozentuale Verbesserung im Vergleich zum Schweregrades der CD bei Switch bestimmt werden. Die rechte Kante wurde also als visuelle Analogskala (IMPD) verwendet.

2.6 Retrospektive Therapiedaten

Aus der lokalen Datenbank sowie älteren handschriftlichen Patientenakten wurden retrospektiv die Therapiedaten der Studienteilnehmer vom ersten Tag ihrer Behandlung in der BoNT-Ambulanz des UKD oder, falls diese Informationen vorlangen, in einer anderen Einrichtung bis hin zum Tag der Rekrutierung herausgesucht. Es ergab sich ein sehr großer Datensatz, da einige Patienten bereits seit den 90er Jahren in Behandlung waren. Neben den demographischen Daten, wie Geschlecht und Alter, war bei der Recherche vor allem relevant, welche BoNT-Präparate in welcher Dosis an den vergangenen Behandlungstagen injiziert worden waren. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Dosen der verschiedenen BoNT/A Präparate in einheitliche Dosiseinheiten (unified dose/units uDU) umgewandelt. Hierzu wurden nach evidenzbasierten Daten und einem europäischen Konsensuspapier ona- und incoBoNT/A-Dosen mit drei multipliziert und die aboBoNT/A-Dosen unverändert belassen (Contarino et al. 2017).
Darüber hinaus wurden alle TSUI-*Scores,* die von dem Behandler an den jeweiligen Untersuchungstagen des Patienten, einschließlich am Tag der Rekrutierung erhoben worden waren, extrahiert. Falls bereits eine Antikörperbestimmung in der Vergangenheit durchgeführt worden war, wurde diese mitsamt der zugehörigen Paralysezeit auch festgehalten.
Alternative Therapieverfahren, wie Akupunktur, Physiotherapie etc. wurden für die vorliegende Arbeit nicht kontrolliert.

2.7 Behandlungsbezogene Parameter und Messwerte

Aus allen ermittelten Daten, die in den obigen Kapiteln beschrieben worden sind, wurden für die Erfassung möglicher Einflussfaktoren auf den Verlauf der Erkrankung sowie die Therapie folgende Parameter explizit herausgefiltert sowie teilweise errechnet:

- Alter am Tag der Datenerhebung – *age at the day of recruitment* (AGE)
- Alter bei Beginn der Symptome – *age at onset of symptoms* (AOS)
- Alter bei Therapiebeginn mit BoNT – *age at onset of BoNT therapy* (AOT)
- Symptomdauer ohne Therapie – *duration of symptoms* (DURS): Zeitspanne von Symptom- bis Therapiebeginn (DURS=AOT-AOS)
- Gesamttherapiedauer – *duration of therapy* (DURT): Zeitspanne von Therapiebeginn mit BoNT bis zum Tag der Rekrutierung
- Therapiedauer nach Umstellung – *duration of therapy after switch* (DURTS): Zeitspanne von Umstellung auf incoBoNT/A bis zum Tag der Rekrutierung
- Initialer TSUI-*Score* (ITSUI): TSUI am Tag des Therapiebeginns mit BoNT
- Bester TSUI-*Score* (BTSUI): bester TSUI vor der Umstellung auf incoBoNT/A
- Switch TSUI-*Score* (STSUI): TSUI am ersten Behandlungstag mit incoBoNT/A
- Aktuelle TSUI-*Score* (ATSUI): TSUI am Tag der Datenerhebung
- Prozentuale Verbesserung des TSUI-*Scores* seit Umstellung – Improvement of TSUI (IMPTSUI): Differenz vom aktuellen und initialen TSUI-*Score* (ATSUI - STSUI) geteilt durch STSUI = (STSUI-ATSUI)/STSUI
- Patienteneinschätzung der Verbesserung von CD (IMPQ) – *patient's assessment of the improvement of CD according to questionnaire*
- graphische Darstellung der Verbesserung IMPD - *improvement of drawing*
- Initiale Dosis (IDOSE): BoNT-Dosis bei Therapiebeginn mit BoNT
- Beste Dosis (BDOSE): BoNT-Dosis am Behandlungstag mit dem BTSUI
- Switch Dosis (SDOSE): BoNT-Dosis am Tag der Umstellung auf incoBoNT/A
- Aktuelle Dosis (ADOSE): BoNT-Dosis am Tag der Rekrutierung
- Dosiserhöhung – *increase of dose* (INDOSE): Differenz aus der aktuellen und Switch Dosis (ADOSE – SDOSE)
- Zeitspanne vom Erkrankungsbeginn bis zum Behandlungstag mit dem besten TSUI-*Score* – time to BTSUI (TTB)

2.8 Antikörperbestimmung

Zur Bestimmung von NABs gegen BoNT erfolgte eine venöse Blutentnahme, wobei von jedem Patienten insgesamt drei Serum-Röhrchen abgenommen wurden. Die pseudonymisierten Röhrchen wurden am Ende des jeweiligen Untersuchungstages zentrifugiert und das Serum bei -20°C in der BoNT-Ambulanz gelagert. Nachdem die klinische Phase der Studie beendet war, wurden alle pseudonymisierten Proben codiert und im Frühjahr 2018 an das *Toxogen® Labor* in Hannover gesendet, welches das Vorhandensein von NAB mittels des sensitiven MHDA (Göschel et al. 1997) analysiert hat. Das Labor wurde über Zweck der Studie nicht informiert und erhielt keine klinischen Daten der Patienten. Es wurden die Paralysezeiten bestimmt, die die Ergebnismaße des MHDA darstellen. Eine vollständige Liste der Paralysezeiten und ob eine Blutprobe als positiv eingestuft wurde oder nicht, wurde an unsere Einrichtung zurückgesendet. Die obere und untere Grenze des Nachweises neutralisierender Antikörper betrug 10 bzw. 0,1 mU/ml. Wir haben nicht die ausgerechneten Titer zur Weiterverarbeitung benutzt, sondern die Paralysezeiten in Minuten. Eine Probe war MHDA-positiv, wenn die Paralysezeit größer als 60 min war.

Die gewonnenen Blutproben wurden nach der Sammlung aller klinischen Daten gleichzeitig analysiert, um jeglichen Einfluss des Antikörperstatus der Patienten gemäß dem klinischen Scoring-Verfahren zu vermeiden.

2.9 Statistik

Wenn diskrete oder binäre Variablen wie z. B. das Geschlecht in zwei Gruppen verglichen wurden, haben wir den chi-quadrat-Test benutzt. Auch die Korrelationen wurden nicht parametrisch berechnet (Spearman´s rho Korrelationskoeffizient). Dennoch haben wir für einige Variablen eine lineare Regressionsgerade berechnet und den Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient berechnet. Es wird jeweils genau angegeben, welcher Korrelationskoeffizient angegeben worden ist.

Für die gesamte Gruppe haben wir eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen berechnet (rm-ANOVA). Um die Gruppenunterschiede für spezielle Parameter wie ITSUI, BTSUI, STSUI und ATSUI zu bestimmen wurden post-hoc Tests durchgeführt. Unterschiede in der Sphärizität wurden mit Hilfe des Greenhouse-Geisser-Faktors korrigiert. Um Parameter der beiden ABO- und ONA-Gruppen mit der Xeo-Mono-

Gruppe zu vergleichen, haben wir eine weitere 3 Gruppen-rm-ANOVA mit post-hoc-Tests gerechnet.
Auch der Vergleich der AK-pos- und der AK-neg-Gruppe mit der Xeo-Mono- Gruppe wurde mit Hilfe einer 3-Gruppen-rm-ANOVA mit post-hoc-Tests durchgeführt.
Für 4 Parameter (IMPQ, IMPD, ATSUI, ADOS) wurden *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurven für das Vorliegen eines positiven MHDA-Tests berechnet. Mit Hilfe dieser Analyse lassen sich Sensitivität und Spezifität des Parameters bestimmen, mit denen das Vorliegen eines positiven MHDA-Tests vorhergesagt werden kann. Alle benutzten Tests waren Teil des SSPS®-Programms (version 25; IBM®, Armonk, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Beurteilung des Behandlungseffekts durch den Patienten und Arzt

In vielen Zentren wird der Effekt einer Injektion mit Hilfe von sehr simplen Skalen (z. B.: Symptomatik gebessert = +1; Symptomatik unverändert = 0; Symptomatik verschlechtert = -1) kontrolliert. In der Düsseldorfer BoNT-Ambulanz wird die Therapiekontrolle umfassender durchgeführt. Bei der zervikalen Dystonie kontrolliert zum einen der Patient den Injektionseffekt zu Hause selbst, indem er täglich den Schweregrad der CD in Prozent des anfänglichen Schweregrades der CD vor Beginn der BoNT-Therapie bewertet (globale Patientenbeurteilung (PGA)). Zum anderen beurteilt der Behandler den aktuellen Schweregrad der CD mit Hilfe des TSUI-*Scores* (siehe Kap. 1.2.1). Durch den Vergleich mit dem initialen TSUI-*Score* (ITSUI), kann die Verbesserung mit Hilfe des TSUI-*Scores* (IMPTSUI=ITSUI-ATSUI) und die prozentuale Verbesserung des TSUI-*Scores* ((ITSUI-ATSUI)/ITSUI*100) bestimmt werden. Damit werden subjektive Parameter durch den Patienten und objektive Parameter durch den Behandler erhoben. Je feiner die verwendete Skala ist, desto genauer kann eine Korrelation zwischen Dosis und Injektionseffekt oder zwischen ITSUI, STSUI, ATSUI und Paralysezeiten der AK-Messung berechnet werden. Beispiele finden sich weiter unten oder in der Literatur ((Hefter et al. 2022; Hefter et al. 2020a).
In Abb. 5A sind beispielhafte PGA-Bewertungen von 3 Patienten der ersten 4 incoBoNT/A-Injektionen dargestellt**.** Die schwarzen vollen Punkte entsprechen den PGA-Werten eines 53-jährigen männlichen Patienten, der unter einer zunächst

erfolgreichen aboBoNT/A-Behandlung in einem anderen Zentrum ein cSTF entwickelt hatte und in unserer Einrichtung auf incoBoNT/A umgestellt wurde. Dieser Patient hatte die Wirkung der Behandlung in Prozent des Schweregrades der CD seit dem Switch auf incoBoNT/A (STSUI; schwarze Punkte) bewertet. Die zweite Patientin war eine mäßig betroffene 45-jährige weibliche De-novo-CD-Patientin (graue Punkte) und die dritte eine leicht betroffene 61-jährige weibliche De-novo-CD-Patientin (offene Punkte), welche die Wirkung von incoBoNT/A-Injektionen ab Beginn der BoNT-Therapie (ITSUI) beurteilten. Die vertikalen Balken zeigen die Tage 90, 180, 270 und 360 an, um die herum die incoBoNT/A-Injektionen durchgeführt worden waren.

Alle 3 Patienten wurden von demselben Arzt behandelt, der vor jeder Injektion den Schweregrad der CD mittels des TSUI-*Scores* bewertete. In Abb. 5B werden die TSUI-*Scores* vor und nach jeder der ersten 4 incoBoNT/A Injektionen dargestellt. Der "Golden Responder" (Patient 3: offene Kreise) erreichte bereits nach den ersten beiden Injektionen ein stabiles Plateau von 0. Bei den beiden anderen Patienten (graue und schwarze Punkte) setzte sich die Abnahme des Schweregrades der CD nach den ersten 4 Injektionen fort. Diese drei Beispiele verdeutlichen, dass das Ergebnis nach Beginn der BoNT-Therapie zeitabhängig ist. Mit wiederholten Injektionen alle 3 Monate nähert man sich einem stabilen Plateau, welches von Patienten zu Patienten individuell variiert.

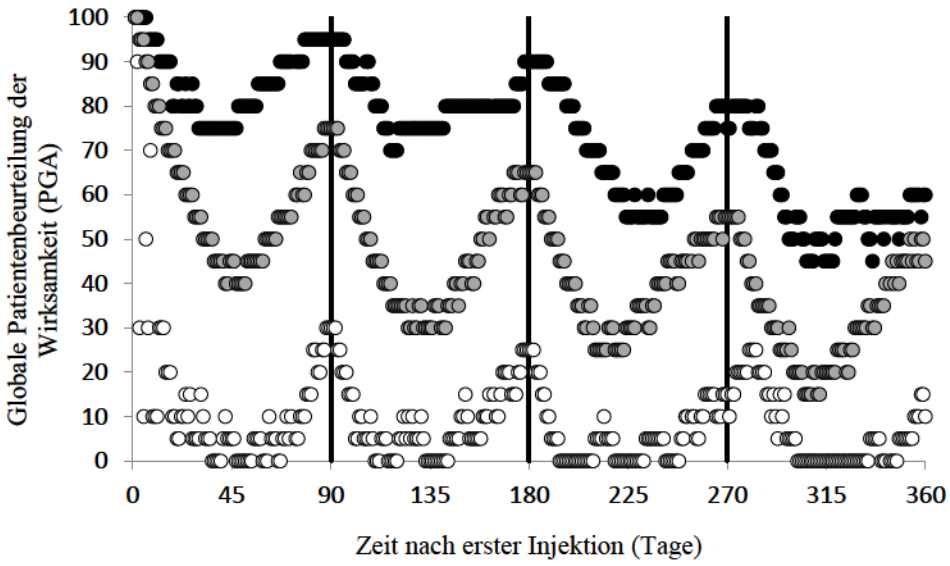


Abb. 5A: Patientenbeurteilung der Wirksamkeit der ersten 4 incoBoNT/A-Injektionen eines CD-Patienten mit sekundärem Therapieversagen nach vorangegangener aboBoNT/A-Behandlung (volle Kreise), eines mäßig ansprechenden De-novo-CD-Patienten (graue Punkte) und eines Golden-Responders (de novo-CD-Patient) mit einem hervorragenden Ansprechen bereits auf die ersten beiden Injektionen (offene Kreise).

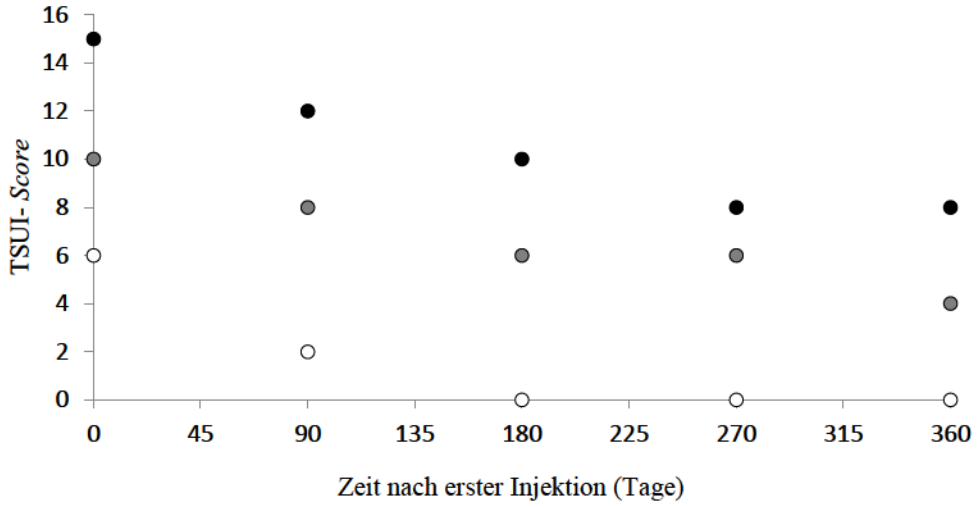


Abb. 5B: Beurteilung der Wirksamkeit vor und nach jeder der ersten 4 incoBoNT/A-Injektionen durch denselben Arzt mittels des TSUI-*Scores* (y-Achse) von einem CD-Patienten mit sekundärem Therapieversagen nach vorangegangener aboBoNT/A-Behandlung (volle Kreise), eines mäßig ansprechenden De-novo-CD-Patienten (graue Punkte) und eines Golden-Responders (offene Kreise). Es handelt sich um dieselben Patienten wie in Abb. 5A.

A priori ist nicht klar, welcher Parameter besser geeignet ist, das Ergebnis einer Langzeitbehandlung abzuschätzen (siehe unten), denn der Behandler kann z. B. keine Schmerzsymptomatik „objektiv“ einschätzen. Deshalb ist es wichtig, auch Daten aus Patientenbefragungen zu analysieren.

3.2 Vergleich des Symptomspektrums vor und nach Umstellung auf incoBoNT/A-Therapie anhand der Patientenfragebogen

Wie in Kapitel 2.4. beschrieben, wurden die Patienten mittels eines selbstentwickelten Fragebogens bezüglich ihrer Symptome vor (BS; *before switch to incoBoNT/A therapy*) sowie nach Switch auf incoBoNT/A (AS; *after switch to incoBoNT/A therapy*) befragt. Die Präsenz folgender Symptome wurde abgefragt und musste mit präsent (ja) oder nicht präsent (nein) beurteilt werden: Schmerzen der Schulter- und Nackenmuskulatur (PAIN), erhöhte Muskeltonus und Muskelkrämpfe (TONE), eingeschränkte Beweglichkeit des Kopfes und der Schultern (RMOB), abnormale Kopfposition (HPOS) und Kopfzittern (HTRE) und weitere Symptome (OTHS) wie Muskelzuckungen, Myoklonus etc. Die Fragegestellung bezog sich also lediglich auf das Vorhandensein der jeweiligen Symptome und nicht auf die Intensität.

Im Folgenden werden die Befragungsergebnisse (BS und AS) der SWI Gruppe (n=58) zu den Einzelsymptomen einander gegenübergestellt. Das am häufigsten angegebene BS-Symptom ist TONE (n=45), welches auch nach Switch als häufigstes Symptom (n=44) angegeben wird (siehe Abb. 6A). Darauf folgt HPOS (n=41), welches nach Switch genauso häufig (n=41) vorkommt. Die Präsenz der Symptome RMOB (n=30), PAIN (n= 26), HTRE (n=23) werden etwas seltener angegeben. Nur wenige Patienten (n=9) geben weitere Symptome (OTHS) an. Nach Umstellung auf incoBoNT/A geben sogar mehr Patienten RMOB (n=38) sowie HTRE (n=26) an. 25 Patienten geben nach Switch die Präsenz von PAIN an und 10 Patienten berichten über andere Symptome (OTHS) (vgl. Abb. 6A).

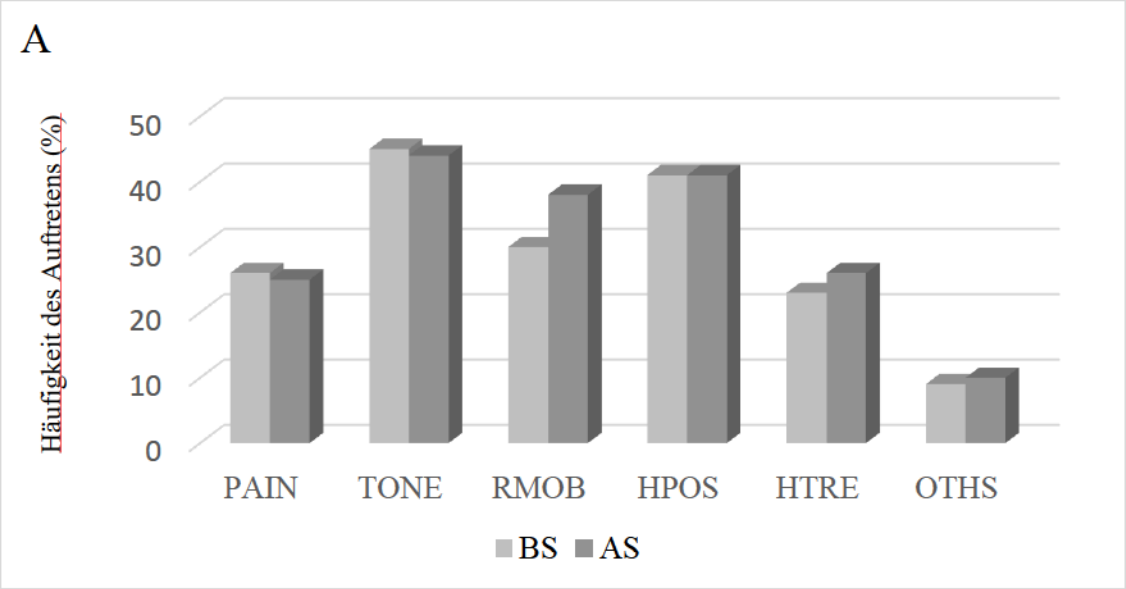


Abb. 6A: Häufigkeit des Auftretens von sechs verschiedenen Symptomen vor (hellgrau Balken) und nach (dunkelgraue Balken) Umstellung auf incoBoNT/A von CD-Patienten mit sekundärem Therapieversagen.

Auf den ersten Blick scheint sich an der Verteilung der Symptome durch die Umstellung auf incoBoNT/A wenig geändert zu haben. Das ist aber ein Trugschluss, da nur die Häufigkeit eines Symptoms im Kollektiv aufgetragen worden ist. Welche Veränderungen sich bei einem einzelnen Patienten eingestellt haben, lässt sich aus Abb. 6A nicht ablesen. Deshalb wurde zusätzlich untersucht, wie häufig Symptome unter der incoBoNT/A-Therapie verschwinden (disappearing symptoms, DS) und welche sich neu entwickeln (newly developed symptoms; NS) (siehe Abb. 6B). Es fällt auf, dass ein Verschwinden der Symptome TONE (n=8), RMOB (n=4) sowie HPOS (n=5) nach der Therapieumstellung eher seltener angegeben wird. PAIN (n=15) und HTRE (n=9)

hingegen scheinen unter der Behandlung mit incoBoNT/A häufiger zu verschwinden. 6 Patienten geben an, dass andere Symptome (OTHS) im Laufe der Therapie nicht mehr vorhanden sind.

Unter der incoBoNT/A-Therapie trat PAIN 14-, RMOB 13-, HTRE 12- und HPOS 7-mal neu auf. So konnte durch die Patientenbefragung bestätigt werden, dass auch bei Patienten mit einem sekundären Therapieversagen die CD einen dynamischen Verlauf nimmt: nach dem Switch auf incoBoNT/A verschwinden einerseits Symptome, andererseits entwickeln sich aber auch neue Symptome.

Es soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass durch diese Befragung nicht die Besserung von Symptomen erfasst wird, sondern lediglich die Präsenz. So kann es sein, dass sich leichte Kopfschmerzen neu einstellen, aber eine schwere Kopffehlstellung verschwindet. Dann wird der Patient eine deutliche Besserung angeben, aber die Anzahl der Symptome hat sich nicht verändert. Diese Befragung erfasst mehr die generelle Krankheitsdynamik als das Ausmaß der Besserung.

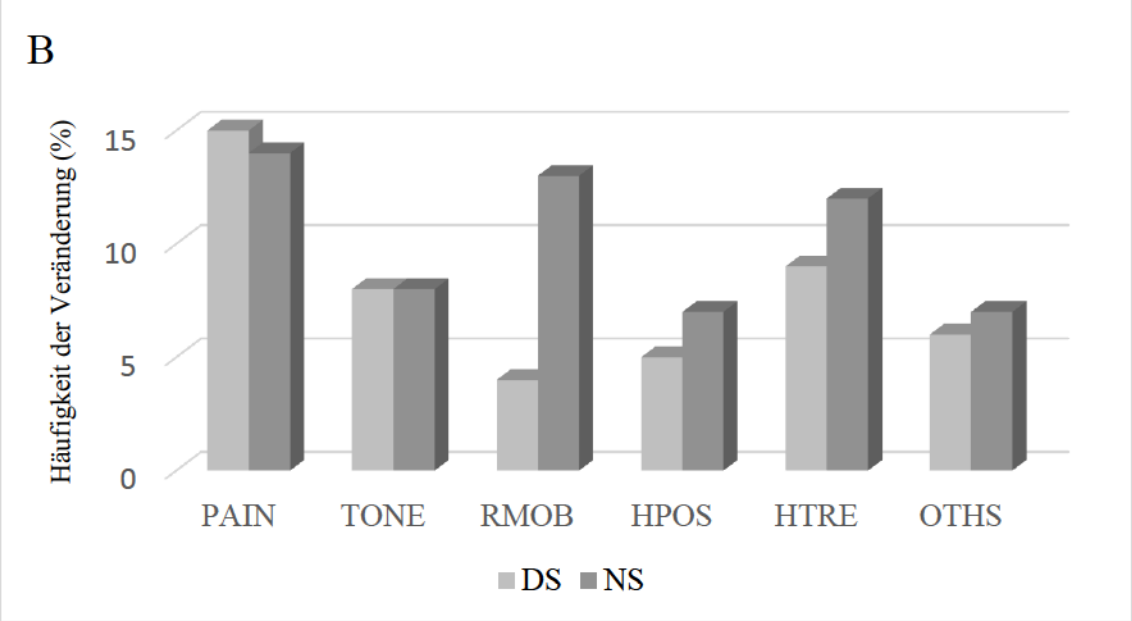


Abb. 6B: Häufigkeit des Verschwindens (hellgraue Balken; DS) und des Neuauftretens (dunkelgraue Balken; NS) von sechs verschiedenen Symptomen bei CD-Patienten mit sekundärem Therapieversagen, nachdem sie auf incoBoNT/A umgestellt worden waren.

3.3 Langzeitergebnisse in Abhängigkeit von der Zeit vor und nach BoNT-Therapie

Aus mehreren Studien zum Langzeitergebnis einer tiefen Hirnstimulation bei generalisierter Dystonie (Volkmann et al. 2012; Skogseid et al. 2012; Rodrigues et al. 2019) und einer Studie zur BoNT-Therapie (Hefter et al. 2019) bei gut ansprechenden CD-Patienten war klar, dass die Zeitdauer von der Manifestation einer Dystonie bis zum Beginn der spezifischen Therapie DBS oder BoNT, (DURS, *engl. Duration of Symptoms before BoNT therapy*) sich negativ auf das Langzeitergebnis auswirkt (Abb. 7 A und B). Dies wollten wir auch für das vorliegende Kollektiv von Switchern überprüfen.
Andererseits sollte sich die Dauer der spezifischen Therapie (DURT, *Duration of BoNT therapy*) günstig auf das Langzeitergebnis auswirken (Abb. 8A und B).
Hierzu wurden DURS und DURT einerseits mit dem vom behandelnden Arzt dokumentierten TSUI-*Score* zum Zeitpunkt der Rekrutierung (ATSUI) und andererseits mit dem vom Patienten angegebenen Verbesserung in Prozent (IMPQ) korreliert.

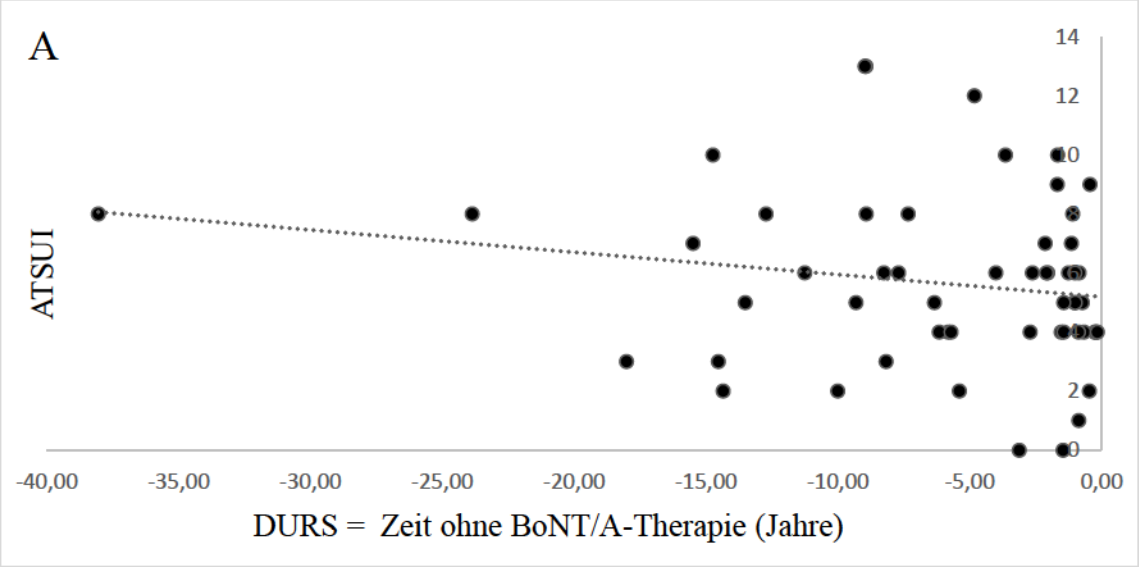


Abb. 7A: Korrelationen des aktuellen TSUI-*Scores* bei Rekrutierung (ATSUI) und der Zeitspanne vom Krankheitsbeginn bis zum Beginn der BoNT/A-Therapie (DURS) in der SWI Gruppe**.** Je länger die Zeit ohne Therapie desto schlechter das mit Hilfe des TSUI-Scores abgeschätzten Langzeitergebnis.

Die Korrelation zwischen DURS und ATSUI (Abb. 7A; r= 0,18; n.s.; Spearman rho**)** zwischen der Restsymptomatik und der Dauer der CD ohne Therapie ist (soeben) nicht signifikant positiv: Je länger die Zeit ohne Therapie desto schlechter ist das Langzeitergebnis.

Die Korrelation zwischen der Angabe der Verbesserung durch den Patienten (IMPQ) und DURS (Abb. 7B; r= -0,387; p<0.002; Spearman rho) ist signifikant negativ: Je länger die Zeit ohne Therapie desto weniger Verbesserung verspürt der Patient.

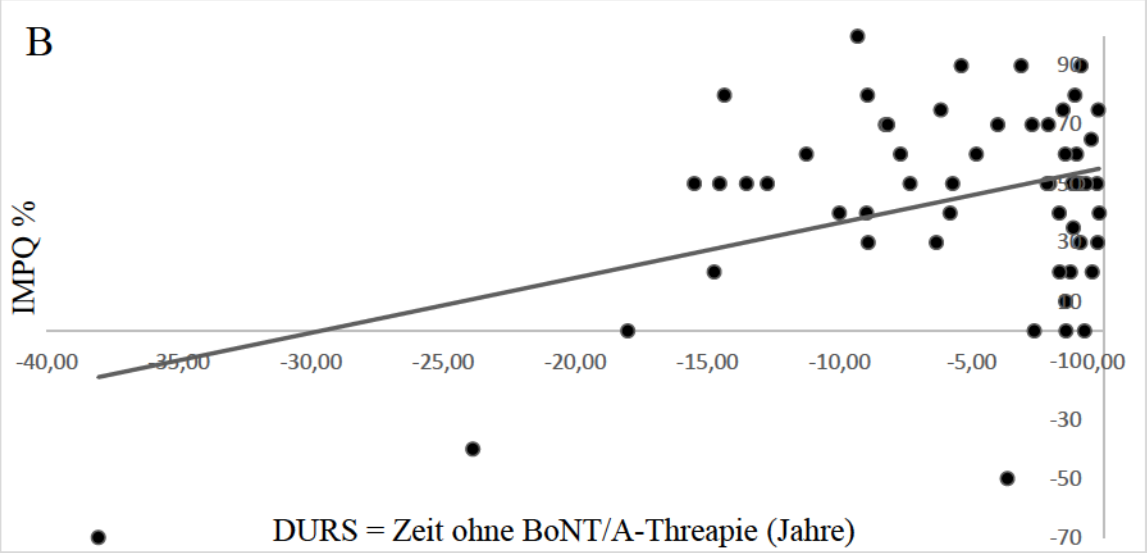


Abb. 7B: Korrelation der vom Patienten angegeben Verbesserung in Prozent (IMPQ) und der Zeitspanne vom Krankheitsbeginn bis zum Beginn der BoNT/A-Therapie (DURS) in der SWI Gruppe**.** Je länger die Zeit ohne Therapie desto geringer die vom Patienten berichtete Verbesserung.

In der SWI-Gruppe findet sich keine signifikante Veränderung des aktuellen TSUI-*Scores* (ATSUI) mit der Dauer der Behandlung. Der Gruppenmittelwert von ATSUI liegt bei 6, das ist höher als bei Patienten, die kein STF entwickelt haben (r= 0,09; n.s.).

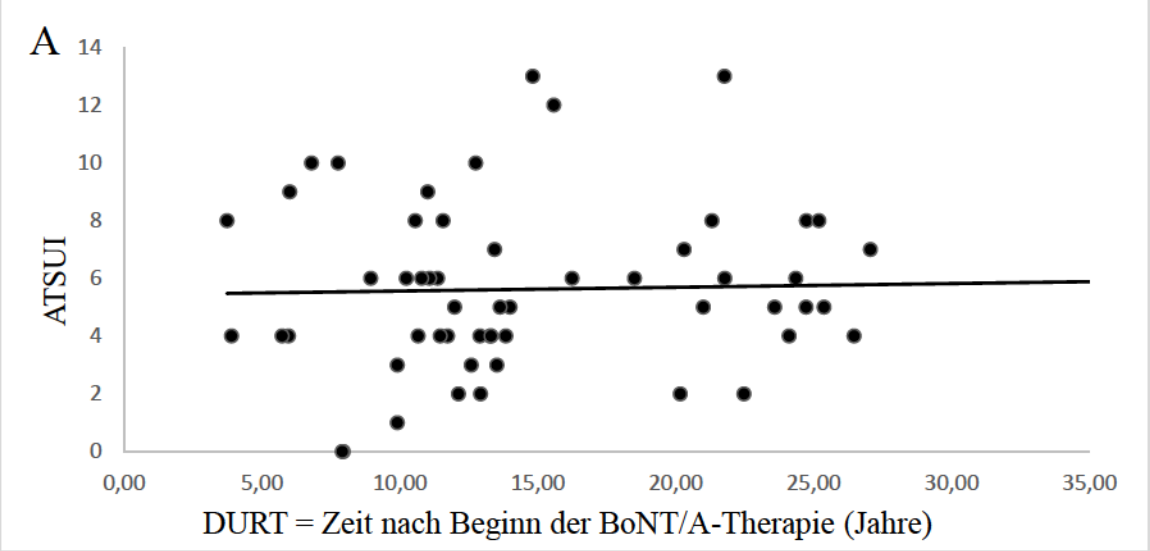


Abb. 8A: Korrelation des aktuellen TSUI-*Scores* und der Zeitspanne nach Beginn der BoNT/A-Therapie bis zum Zeitpunkt der Rekrutierung (=Dauer der Behandlung=DURT) in der SWI Gruppe**.**

Die Korrelation der von den Patienten berichteten Verbesserung der CD mit der Dauer der Behandlung (DURT) ist nicht signifikant (r= 0,15; n.s.). Tendenziell nimmt die Verbesserung mit der Dauer der Behandlung ab, was sich mit der Erfahrung der Entwicklung des sekundären Therapieversagens erklären lässt.

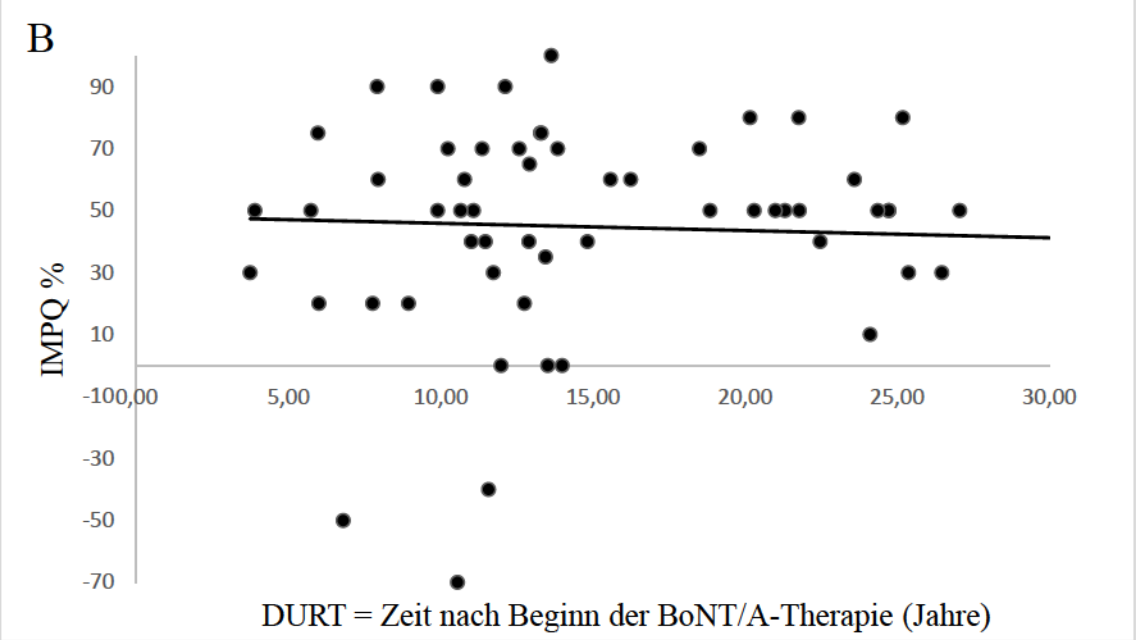


Abb. 8B: Korrelation der von dem Patienten angegebenen Verbesserung in Prozent (IMPQ) und der Zeitspanne nach Beginn der BoNT/A-Therapie bis zum Zeitpunkt der Rekrutierung (DURT) in der SWI Gruppe.

3.4 Zeichnen des Krankheitsverlaufs vor und nach BoNT-Therapie

Wie in der Methodik, Kapitel 2.5 detailliert beschrieben worden ist, sollten die Patienten im Rahmen dieser Studie anhand einer neu entwickelten Methode, ihren Krankheitsverlauf vor (CoDB-Graph) sowie nach Beginn der BoNT/A Injektionsbehandlung bzw. nach Switch auf incoBoNT/A (CoDA-Graph) graphisch darstellen. Die Auswertungen der Graphen der Xeo-Mono-Gruppe sowie NSWI-Gruppe werden im Rahmen dieser Arbeit nicht abgehandelt.

3.4.1 Beschreibung der unterschiedlichen Verläufe vor BoNT-Therapie

Nach der Digitalisierung der Zeichnungen wurden diese auf Grund der unterschiedlichen Krümmungstypen in verschiedene Subgruppen eingeteilt, die im Folgenden näher charakterisiert werden.

Es lagen nach der Digitalisierung insgesamt 57 CoDB-Graphen, welche weiter analysiert werden konnten. Folgende 4 Verlaufstypen von CoDB-Graphen wurden unterschieden:

- verzögert eintretender Verlaufstyp – *delayed onset type* (DO – Typ)
- kontinuierlich ansteigender Verlaufstyp – *continuous onset type* (CO – Typ)
- rasch zunehmender Verlaufstyp – *rapid onset type* (RO – Typ)
- extraordinärer Verlaufstyp – *extraordinary onset type* (EO – Typ)

3.4.1.1 Klassifikation der Verläufe vor BoNT-Therapie

Bei dem *delayed onset type* (DO – Typ), ist der Verlauf durch eine langsam zunehmende Verschlimmerung über einen längeren Zeitraum und dann durch eine rasche zunehmende Verschlechterung kurz vor dem Beginn der BoNT-Therapie charakterisiert. Ein Großteil der Patienten (n=26) zeichnete diesen Verlaufstypen (siehe Abb. 9A).

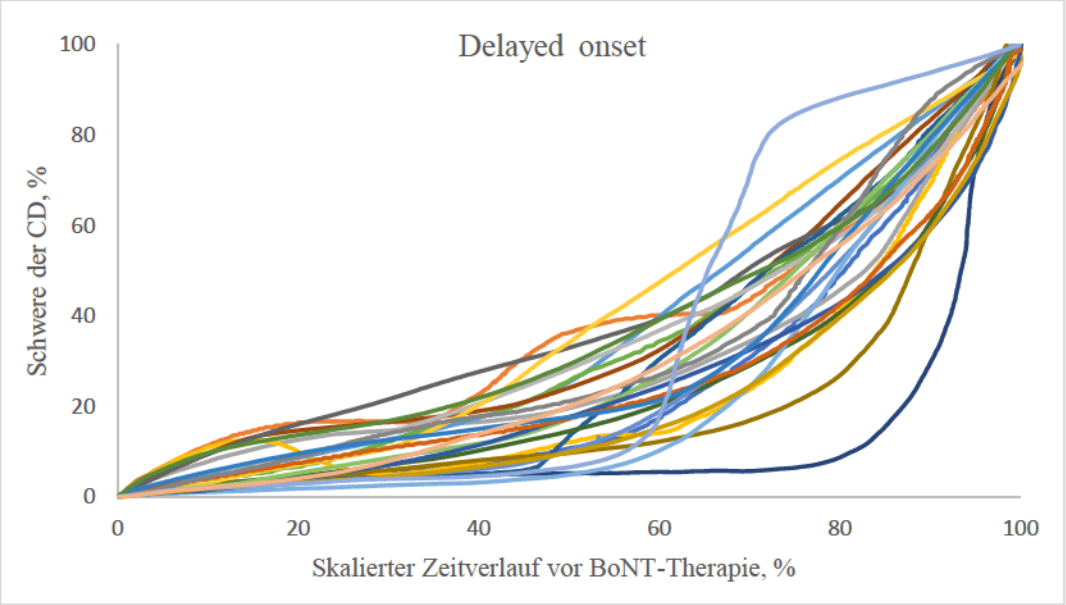


Abb. 9A: Darstellung der einzelnen CoDB-Graphen vom *Delayed onset* (DO) – Verlaufstyp

Der kontinuierlich ansteigende Verlaufstyp (CO – Typ) ist durch eine nach Beginn der Manifestation kontinuierlich zunehmende Beschwerdesymptomatik ohne gravierende Schwankungen bis zum Beginn der BoNT-Therapie gekennzeichnet. 24 von 57 Patienten zeichneten diesen Verlaufstyp des CoDB-Graphen (siehe Abb. 9B).

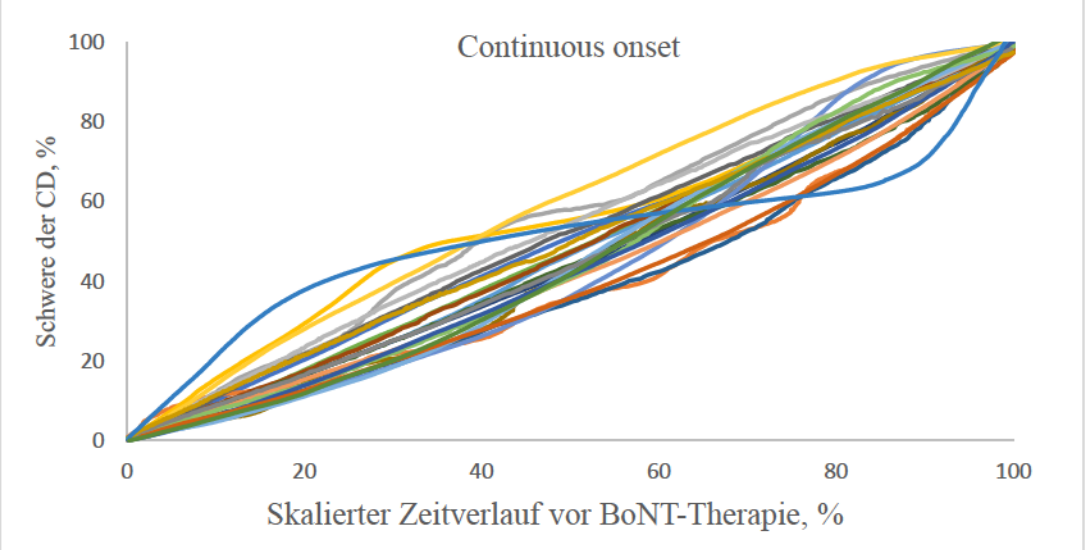


Abb. 9B: Darstellung der einzelnen CoDB-Graphen vom *Continuous onset* (CO) – Verlaufstyp

Bei dem rasch zunehmenden Verlaufstypen (RO – Typ) wird die CD mit einem bereits initial rapide zunehmenden Schweregrad der Beschwerden manifest, so dass die Patienten rasch im Verlauf ein erhebliches Schweregradniveau erreichen, zu dem nur noch ein flacher Zuwachs der Symptomatik bis zum Therapiebeginn hinzukommt. Nur 4 Patienten weisen solch einen Verlaufstypen auf (siehe Abb. 9C).

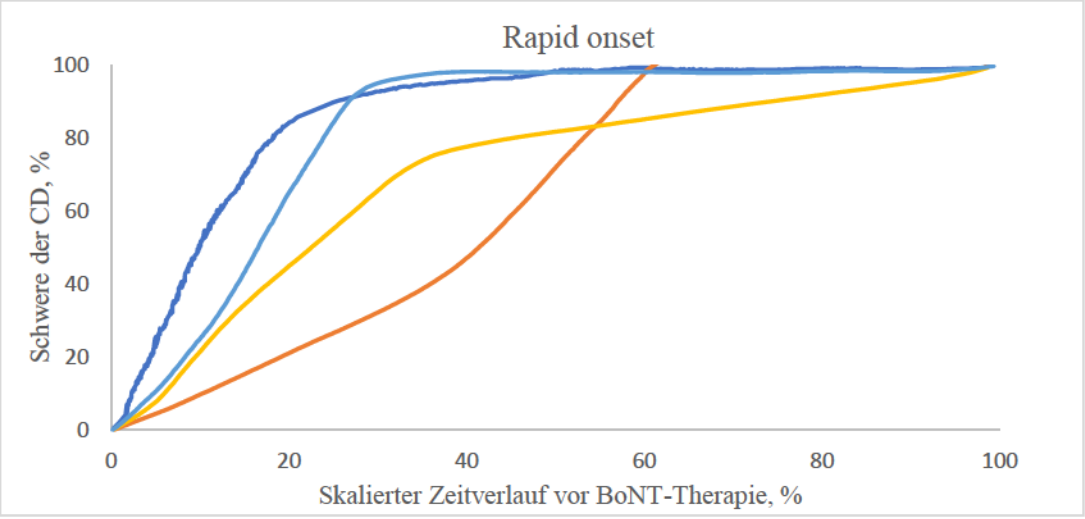


Abb. 9C: Darstellung der einzelnen CoDB-Graphen vom *Rapid onset* (RO) – Verlaufstyp

Die Untergruppe von Patienten mit einem *extraordinary onset* (EO – Typ) umfasste die Patienten mit einem CoDB-Graphen, der nicht in die 3 oben beschriebenen Subgruppen eingeordnet werden konnte. Diese CoDB-Graphen zeigen einen schwankenden Erkrankungsverlauf, bei dem die Stärke der Beschwerden stark variierte. Dieser EO-Verlauf wurde von 3 Patienten skizziert (siehe Abb. 9D).

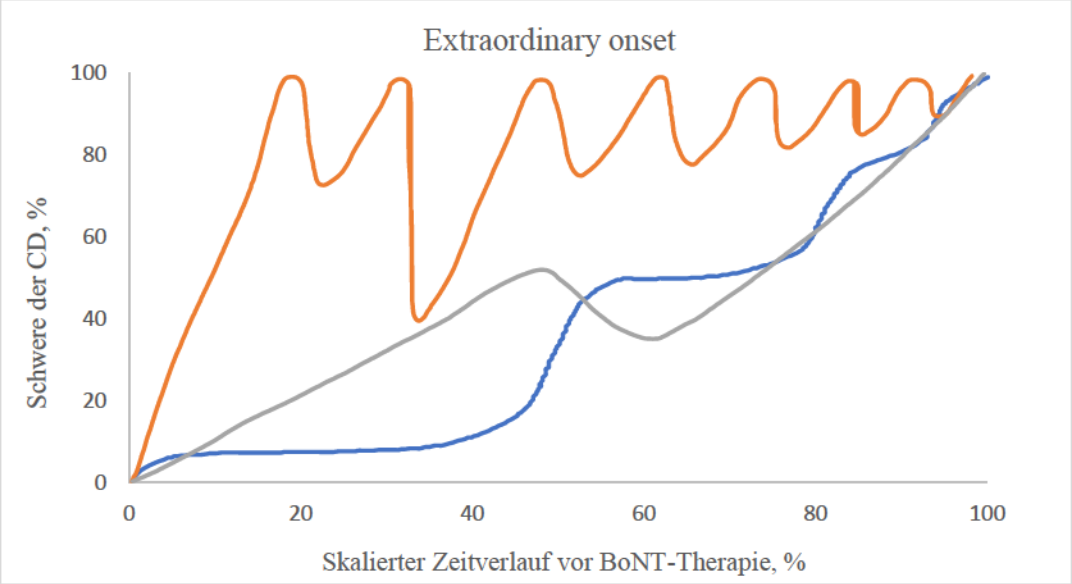


Abb. 9D: Darstellung der einzelnen CoDB-Graphen vom *Extraordinary onset* (EO) – Verlaufstyp

3.4.2 Beschreibung der unterschiedlichen Verläufe nach Umstellung auf incoBoNT/A

Analog konnten die von den Patienten gezeichneten Krankheitsverläufe nach Switch auf incoBoNT/A anhand des Krümmungsverhaltens in verschiedene Typen kategorisiert werden. Hierbei lagen für die SWI-Gruppe nach Digitalisierung insgesamt n=58 CoDA-Graphen vor, die ausgewertet werden konnten. Es wurden folgende 5 Verlaufstypen unterschieden:

- verzögert ansprechender Verlaufstyp – *delayed response type* (DR – Typ)
- kontinuierlich ansprechender Verlaufstyp – *continuous response type* (CR – Typ)
- rapide ansprechender Verlaufstyp – *rapid response type* (RR – Typ)
- zweites Therapieversagen nach Switch – *primary and second treatment failure after switch* (PTFAS- und STFAS – Typ)
- extraordinärer Verlaufstyp – *extraordinary response type* (ER – Typ)

3.4.2.1 Klassifikation der Verläufe nach incoBoNT/A-Therapie

Der DR-Verlaufstyp ist durch eine erst verzögert eintretende Verbesserung der Symptomatik nach Beginn der Injektionstherapie mit incoBoNT/A gekennzeichnet. Es zeichneten 8 von 58 Patienten solch einen Verlauf (siehe Abb. 10A).

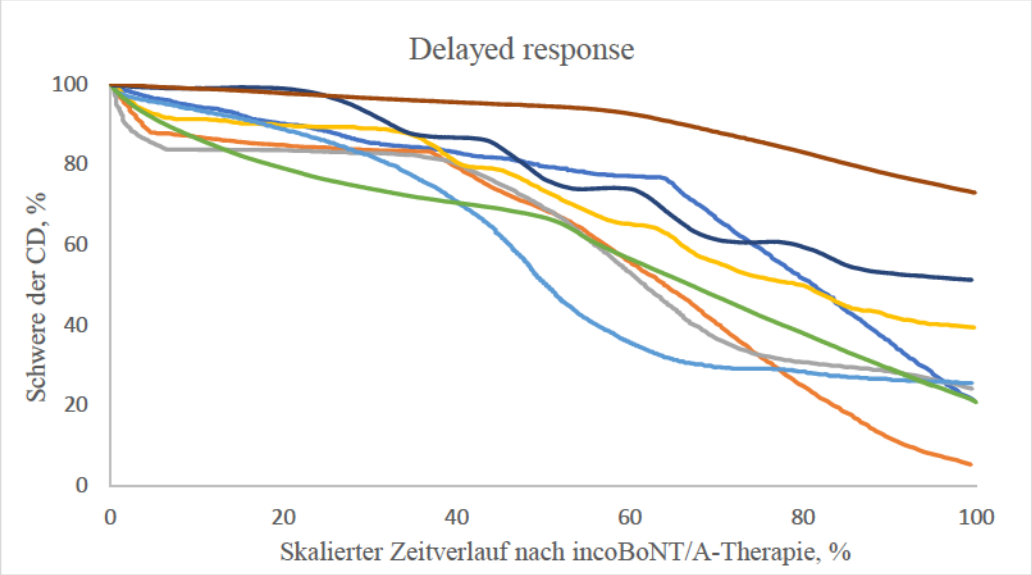


Abb. 10A: Darstellung der einzelnen CoDA-Graphen vom *Delayed response* (DR) – Verlaufstyp

Eine hohe Anzahl der Patienten (n=25) verzeichneten eine kontinuierlich abnehmende Beschwerdeintensität nach Umstellung auf incoBoNT/A bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung (siehe Abb. 10B).

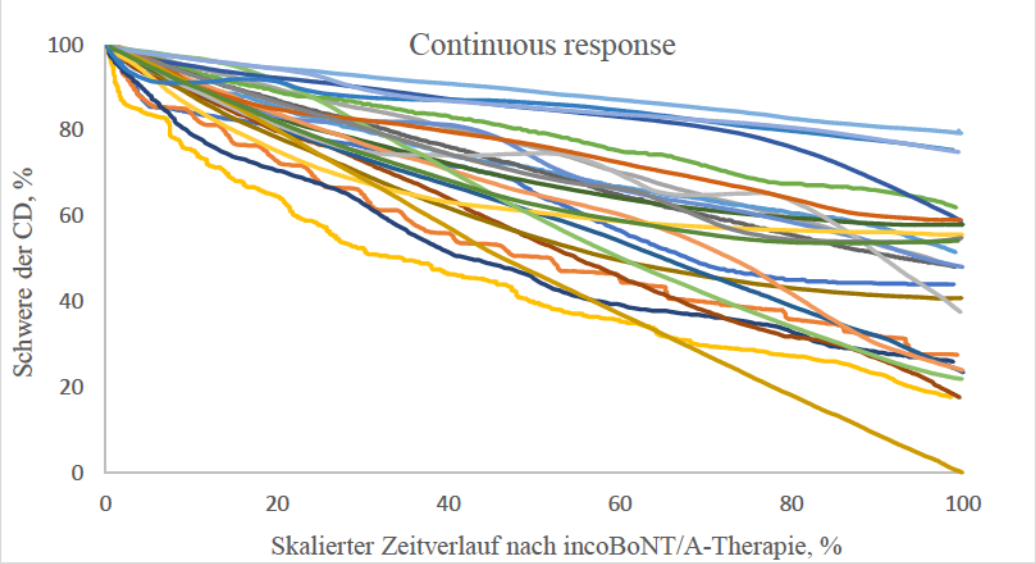


Abb. 10B: Darstellung der einzelnen CoDA-Graphen vom *Continuous response* (CR) – Verlaufstyp

Bei dem rasch ansprechenden Verlaufstypen tritt zu Beginn der Therapieumstellung ein zunächst schneller Rückgang der Beschwerden ein. Doch im weiteren Verlauf stagniert diese Antwort, und es folgt nur noch eine langsam fortschreitende Symptomverbesserung (siehe Abb. 10C). Insgesamt ließ sich bei 8 von 58 Patienten dieser Verlaufstyp identifizieren.

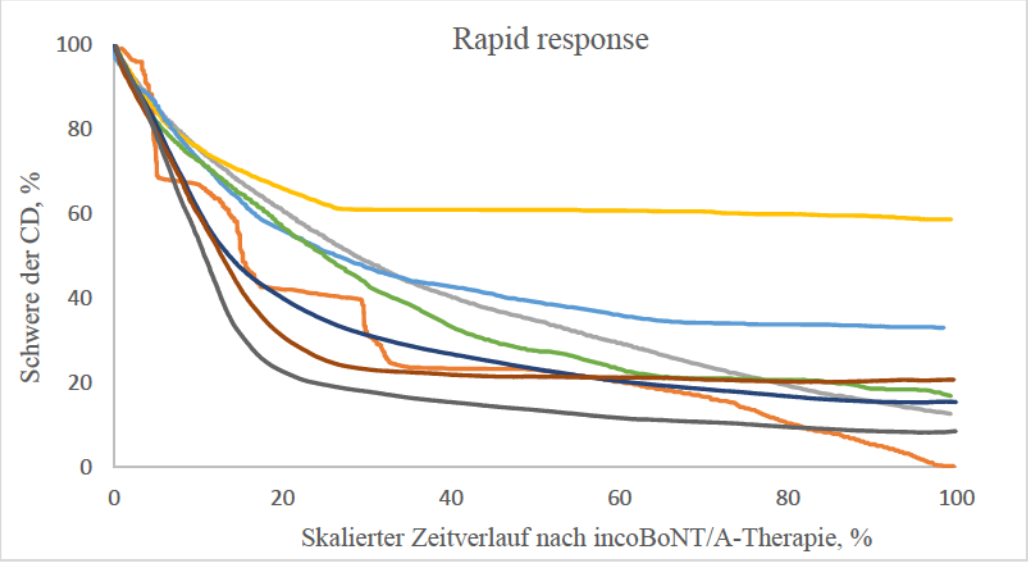


Abb. 10C: Darstellung der einzelnen CoDA-Graphen vom *Rapid response* (RR) – Verlaufstyp

Ein besonderer Verlaufstyp ist jener, bei dem Patienten nach Switch auf incoBoNT/A eine initiale Besserung der Beschwerden angegeben haben, welche im Verlauf der Behandlung aber wieder deutlich nachlässt, bis es ab einem bestimmten Zeitpunkt zu einer erneuten Verschlechterung der Beschwerden trotz fortgesetzter Injektionstherapie kommt. Diesen Verlaufstypen haben wir als zweites Therapieversagen nach Switch (second non response after switch) bezeichnet und konnten diesen bei 8 von 58 Switchern wiederfinden (siehe Abb. 10D). Von 5 Patienten war keine wesentliche Besserung nach Switch auf incoBoNT/A gezeichnet, bei einem Patienten trat trotz Umstellung auf incoBoNT/A eine kontinuierliche systematische Verschlechterung ein. Diese 6 Patienten müssen als Non-responder für eine Umstellung auf incoBoNT/A angesehen werden (primäres Therapieversagen auf die Umstellung; PTFAS). Die 8 Patienten mit einem STFAS und die 6 Patienten mit einem PTFAS sind zusammen in Abb. 10D dargestellt. In der weiteren Analyse werden diese 14 Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst.

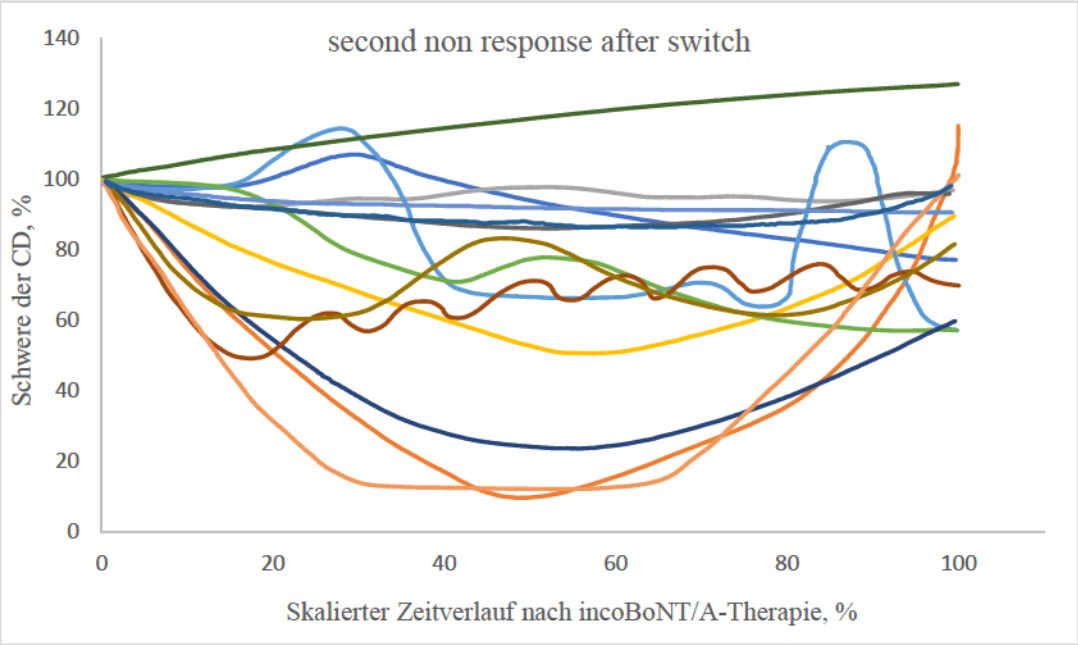


Abb. 10D: Darstellung der einzelnen CoDA-Graphen vom *second non response after switch* (STFAS – Typ) und primären non-response after switch (PTFAS).

In der ER-Typ Subgruppe wurden diejenigen Verläufe zusammengefasst, die nicht eindeutig in die vier oben beschriebenen Subgruppen einzuordnen waren. Dies sind Krankheitsverläufe mit wechselnder Beschwerdeintensität unter der incoBoNT/A-Therapie, ohne ein spezifisches Muster. Drei von 58 Patienten zeichneten einen CoDA-Graphen mit solch einem Verlauf (siehe Abb. 10E).

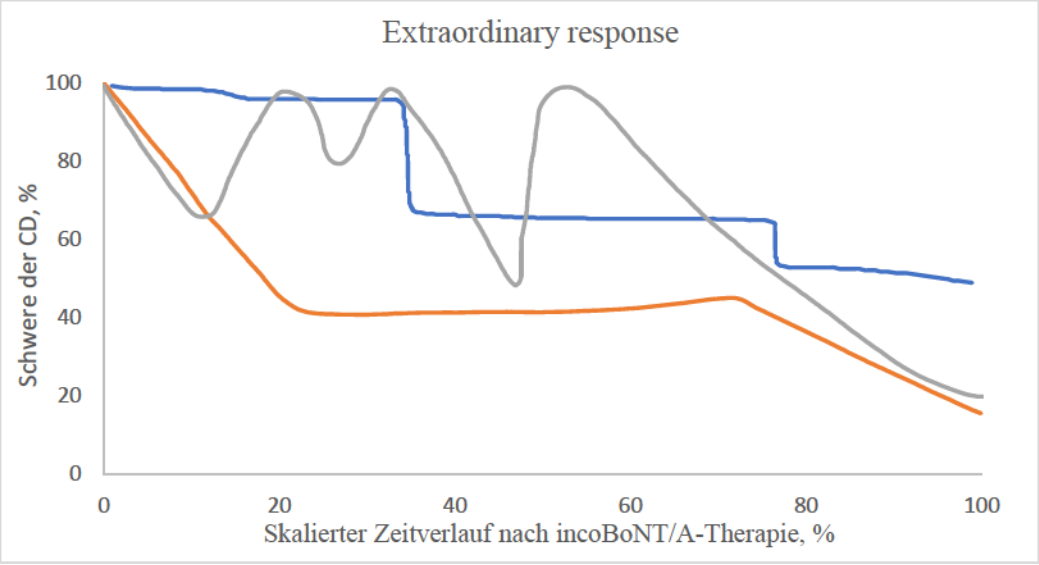


Abb. 10E: Darstellung der einzelnen CoDA-Graphen vom *Extraordinary response* (ER) – Verlaufstyp

3.4.3 Verteilung der Verläufe vor auf die unterschiedlichen Verläufe nach BoNT-Therapie

In der SWI-Gruppe lagen insgesamt n=57 CoDB-Graphen und n=58 CoDA-Graphen vor. Es soll im Folgenden untersucht werden, wie sich die verschiedenen CoBA-Typen auf die verschiedenen CoDB-Typen verteilen (vgl. Tabelle 1).

Nur 4 von insgesamt 26 Patienten, welche vor Therapiebeginn einen DO-Typ zeichneten, geben nach Switch auf incoBoNT/A ein verzögertes Ansprechen an (DR). Ein Großteil (n=12) der Switcher in dieser Gruppe weist eine kontinuierliche Response nach Switch (CR) auf, während 3 eine rapide Verbesserung aufwiesen (RR). 7 dieser Patienten hatten ein primäres oder sekundäres Therapieversagen nach dem Switch (STFAS).

Die Hälfte (n=12) der Patienten, welche einen kontinuierlichen Krankheitsverlauf (CO) vor BoNT gezeichnet hatten, produzierten einen CoDA-Graphen vom CR-Typ. 4 Patienten mit CO-CoDB-Graphen zeichneten nach Umstellung auf incoBoNT/A ein rasches Therapieansprechen (RR) an, während 3 Patienten in dieser Gruppe einen DR-Typ zeichneten und 4 einen STFAS-Typ.

2 von 4 Switchern mit einem RO-Typ zeichneten nach der Therapieumstellung einen STFAS-Typ. Die anderen 2 Patienten mit einem RO-Typ zeichneten einen DR-Typ oder einen extraordinären ER-Typ.

CD-Patienten mit einem EO-Typ zeichneten jeweils einen RR-Typ, einen STFAS-Typ oder einen ER-Typ.

CoDB-Graphen/ CoDA-Graphen	DO	CO	RO	EO	ALL
DR	4	3	1	0	8
CR	12	12	0	0	25
RR	3	4	0	1	8
STFAS	7	4	2	1	14
ER	0	1	1	1	3
ALL	26	24	4	3	57/58

Tabelle 1: Verteilung der Verlaufstypen vor BoNT/A-Therapie auf die Verläufe nach Switch auf incoBoNT/A in der SWI Gruppe.

Der Vergleich der beiden Untergruppen mit einem DO- oder CO-CoDB-Graphen zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der CoDA-Graphen (Mehrfelder-Tafel-Testung). Prozentual fanden sich mehr Patienten mit einem STFAS-Typ in der DO-Gruppe, aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Auffällig war, dass die Hälfte der Patienten mit RO-Typ einen STFAS-Typ zeichnete. Dies deckt sich mit einer Beobachtung bei gut respondierenden Patienten, dass die Gruppe der Patienten mit einem RO-CoDB-Graphen am häufigsten einen STF-Graphen zeichneten (für Details siehe Kapitel 3.6). Da in der RO-Gruppe bei den gut respondierenden Patienten die Hälfte der Patienten Antikörper aufwiesen, muss dies als Hinweis auf die klinische Relevanz der Präsenz von NABs gewertet werden. Dies wird weiter unten genauer analysiert. Die Anzahl der Patienten in der RO- und EO-Gruppe war zu gering, um statistische Unterschiede zu der DO- oder CO-Gruppe zu liefern.

3.5 Aufspaltung in abo- und onaBoNT/A vorbehandelte Patienten und Vergleich mit rein incoBoNT/A behandelten Patienten

In diesem Abschnitt werden einerseits Patienten miteinander verglichen, die mit unterschiedlichen, komplexproteinhaltigen BoNT/A-Präparaten (abo- oder onaBoNT/A) behandelt worden waren und unter diesen Präparaten ein sekundäres Therapieversagen entwickeln haben. Und andererseits wird das Langzeitergebnis dieser Patienten nach Umstellung auf incoBoNT/A verglichen mit dem Langzeitergebnis nach Monotherapie mit incoBoNT/A.

Das mittlere Alter zu Beginn der BoNT/A-Therapie war in der SWI-Gruppe 46,8 +/- 12,6 Jahre. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männer betrug 1,6. Um zu demonstrieren, dass alle Switcher zu Beginn der BoNT/A-Therapie gut ansprechen, wurde der ITSUI (Mittelwert/SD: 8,77/3,44) mit dem besten TSUI-*Score* (BTSUI) im Verlauf der Vorbehandlung vor dem Wechsel auf incoBoNT/A verglichen (Mittelwert/SD: 4,04/3,25). BTSUI war hochsignifikant ($p < 0,001$) niedriger als ITSUI und trat im Mittel nach etwa 3,7 +/- 3,6 Jahren (TTB) auf (vgl. Tabelle 2). Während der fortlaufenden Behandlung trat eine sekundäre hochsignifikante ($p < 0,001$) Verschlechterung (STF) in der SWI-Gruppe ein nach einer individuell unterschiedlichen langen Zeit. Patienten wurden schließlich nach durchschnittlich 7,7 +/− 5,3 Jahren (TTS) auf incoBoNT/A umgestellt. Der mittlere TSUI-*Score* zum Zeitpunkt der Umstellung (STSUI) betrug 8,32/3,43 und war nicht signifikant von ITSUI verschieden.

Die Patienten der SWI-Gruppe wurden dann im Durchschnitt 7,6 +/− 3,1 Jahre mit incoBoNT/A behandelt (DUR). Am Tag der Rekrutierung betrug der mittlere TSUI-*Score* (ATSUI) 5,40/2,92 und war hochsignifikant ($p < 0{,}001$) niedriger als der TSUI-*Score* zum Zeitpunkt der Umstellung (STSUI). Eine rm-ANOVA zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen TSUI-Werten bei den vier verschiedenen Instanzen ($F = 26{,}0$; $p < 0{,}001$) und hochsignifikante ($p < 0{,}001$) pst-hoc-Tests zwischen den einzelnen Wiederholungsmessungen (ITSUI versus BTSUI; BTSUI versus STSUI; STSUI versus ATSUI; siehe Abb. 11A und Tabelle 2).

Parameter	**ONA group**	**ABO group**	**XEO-Mono Group**	**p-value ONA/ABO**	**p-value ONA/XEO**	**p-value ABO/XEO**
n=	11	48	34			
NAB-pos	1 (9.1%)	14(29.1%)	0 (0%)	n.s.	n.s.	0.05
female/male	6/5	31/17	19/15	n.s.	n.s.	n.s.
age at onset (years)	44.93/8.01	47.25/13.69	50.98/12.19	n.s.	n.s.	n.s.
ITSUI	8.83/2.61	8.74/3.67	7.84/3.25	n.s.	n.s.	n.s
IDOS (U)	210/113 (Botox®)	620/150 (Dysport®)	189/73 (Xeomin®)	n.s.	n.s.	n.s.
BTSUI	3.75/2.59	3.83/3.36	1.71/1.77	n.s.	n.s.	0.005
BDOS (U)	321/229 (Botox®)	843/697 (Dysport®)	267/90 (Xeomin®)	n.s.	n.s.	n.s.
TTB (days)	1085/739	1354/1362	920/679	n.s.	n.s.	n.s.
STSUI	8.36/3.60	7,82/3.09	n.a.	n.s.	n.a.	n.a.
SDOS (uDU)	245/82 (Xeomin®)	265/73 (Xeomin®)	n.a.	n.s.	n.a.	n.a.
TTS (days)	2639/1540	2849/2015	n.a.	n.s.	n.a.	n.a.
ATSUI	6.82/4.20	5.32/2.46	3.27/2.35	n.s.	0.001	0.008
ADOS (uDU)	370/87 (Xeomin®)	349/92 (Xeomin®)	305/91 (Xeomin®)	n.s.	n.s.	n.s.
DUR (days)	3150/984	2604/1113	2283/844	n.s.	0.005	n.s.
IMPQ (%)	52.3/25.6	39.6/37.7	70.2/28	n.s.	0.05	0.001

Tabelle 2: Vergleich der Ergebnisse in den ABO, ONA und XEO-Mono Gruppen.

Das Durchschnittsalter zu Beginn der incoBoNT/A-Therapie in der XEO-Mono-Gruppe war etwas höher als in der SWI-Gruppe. Das Verhältnis weiblich/männlich betrug 1,3, wobei die chi^2 -Testung keinen signifikanten Unterschied zur SWI-Gruppe ergab. ITSUI betrug in der XEO-Mono Gruppe 7,83/3,25, was nicht signifikant niedriger als in der SWI-Gruppe war, und dem STSUI in den ONA- und ABO-Gruppen nahe lag (siehe Tabelle 2). BTSUI war 1,71 +/- 1,77 und wurde nach etwa 2,52 +/- 1,86 Jahren erreicht, während der mittlere ATSUI 3,27 +/- 2,35 betrug. Der Mittelwert der Verbesserung des

TSUI-*Scores* ((STSUI-ATSUI)/STSUI*100) lag bei 58,3 +/- 24% und die mittlere, von den Patienten angegebene Verbesserung (IMPQ) bei 70,2 +/- 28%. Alle Patienten in der XEO-Mono-Gruppe hatten einen negativen MHDA Test, also wiesen keine NABs auf (siehe Tabelle 2).

3.5.1 Verläufe mit Berücksichtigung des optimalen Ergebnisses und des Ergebnisses zum Zeitpunkt der Umstellung auf incoBoNT/A

Der Vergleich zwischen ITSUI und BTSUI in der SWI-Gruppe zeigt eine hochsignifikante Verbesserung der CD, während der Unterschied von BTSUI und STSUI eine hochsignifikante sekundäre Verschlechterung widerspiegeln. Die Differenz zwischen STSUI und ATSUI demonstriert wiederum eine zweite signifikante Verbesserung nach der Umstellung auf incoBoNT/A (siehe Abb. 11A).
In Abb. 11B werden ITSUI, BTSUI, STSUI und ATSUI für alle Patienten dargestellt, um die individuelle Variabilität und Konsistenz der Daten im Kollektiv offenzulegen. Es gab eine bemerkenswert heterogene Reaktion auf die Therapieumstellung. Bei einigen Patienten nahm der Schweregrad der CD nach dem Switch auf incoBoNT/A weiterhin zu (siehe oben PSTFAS- und STFAS-Verläufe), während bei den meisten Patienten eine Reduktion des Schweregrades eintrat (siehe Abb. 11B). Unter Verwendung des Schweregrades der CD am Tag der Umstellung (STSUI) als 100%-Referenzwert, wurde beobachtet, dass die Patienten eine signifikante ($p < 0{,}001$) mittlere Verbesserung (IMP) von 42,5 +/- 23% unter der incoBoNT/A-Therapie bemerkten. Nur 16% der Switcher berichteten von einem weiteren Krankheitsprogress nach der Umstellung, 27% von einer Verbesserung zwischen 0 und 40%, während 57% eine Symptombesserung von über 40% im Vergleich zum STSUI angaben.
Bei 23% der Switcher war der vom Untersucher erfasste ATSUI schlechter als der STSUI, während bei 36% eine Verbesserung des TSUI-*Scores* zwischen 0 und 40% vom Behandler festgestellt wurde und bei 41% der Patienten eine über 40% liegende Verbesserung des TSUI-*Scores.* Somit betrug die mittlere Verbesserung des TSUI-*Scores* ((STSUI-ATSUI)/STSUI*100) nach Umstellung auf incoBoNT/A 35,1+/-28,4%.
16 von den 59 Patienten in der SWI-Gruppe (=26,7%) hatten einen positiven MHDA. Der chi^2-Test zeigte hierbei keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von NABs zwischen der ABO- und ONA-Subgruppe (siehe Tabelle 2). Der Prozentsatz von AK-

positiven Patienten war in der ABO-Gruppe deutlich höher als in der ONA-Gruppe, aber für einen signifikanten Unterschied waren die Fallzahlen zu gering.

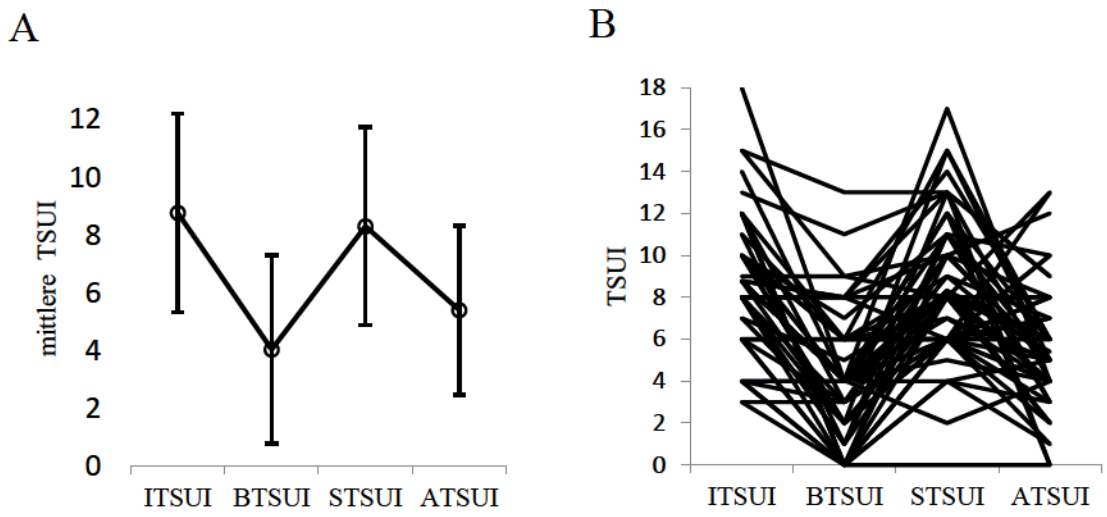


Abb. 11A: Mittelwerte und Standardabweichungen von ITSUI, BTSUI, STSUI und ATSUI in der SWI-Gruppe. **Abb. 11B:** ITSUI, BTSUI, STSUI und ATSUI von allen Patienten in der SWI-Gruppe.

3.5.2 Vergleich des Ergebnisses nach incoBoNT/A Langzeitbehandlung bei abo- und onaBoNT/A vorbehandelten Patienten

In Abb. 12 werden die mittleren ITSUI-, BTSUI-, STSUI- und ATSUI-Werte der ONA- (dunkelgraue Balken) und ABO-vorbehandelten Patienten (hellgraue Balken) mit den ITSUI-, BTSUI- und ATSUI-Werten der XEO-Mono-Gruppe (weiße Balken) verglichen. Eine 3-Gruppen rm-ANOVA zeigte keine signifikanten Unterschiede (post-hoc-Tests) für diese Parameter zwischen der ONA- und ABO-Subgruppe. Dies galt ebenso für die Dosierungsparameter (IDOSE, BDOSE, SDOSE, ADOSE; siehe Abb. 12B und Tabelle 2), solange ein Umwandlungsverhältnis von 3:1 zwischen abo- und onaBoNT/A sowie ein Umwandlungsverhältnis von 1:1 zwischen onaBoNT und incoBoNT/A gemäß einer europäischen Konsensempfehlung verwendet wurde (Contarino et al. 2017). Darüber hinaus unterschieden sich die Patientenbewertungen der Verbesserung nach Umstellung auf incoBoNT/A (IMP) zwischen den ABO- und ONA-Gruppen nicht (siehe Tabelle 2). Die 3-Gruppen-rm-ANOVA zeigte signifikante Gruppenunterschiede zwischen der ABO- und ONA-Gruppe einerseits und der XEO-Mono-Gruppe andererseits für BTSUI ($p < 0{,}005$), ATSUI ($p < 0{,}001$) und IMPQ ($p < 0{,}001$; Tabelle 2). Der Einzelvergleich ergab keine Signifikanz für BTSUI zwischen der ONA-Gruppe und der XEO-Mono-

Gruppe. Dagegen war der Einzelvergleich von BTSUI zwischen der ABO- und XEO-Mono-Gruppe signifikant ($p < 0,005$). Der Vergleich von ATSUI zwischen der ONA- und der XEO-Mono-Gruppe ($p<.001$) sowie zwischen der ABO- und der XEO-Mono-Gruppe ($p<.008$) ergab hochsignifikante Unterschiede. Die Dauer der incoBoNT/A-Behandlung (DUR) war in der ONA-Gruppe im Vergleich zur XEO-Mono-Gruppe signifikant länger ($p < 0,005$), jedoch nicht in der ABO-Gruppe. Die Patientenbewertung der Verbesserung nach Beginn der incoBoNT/A-Therapie war in der XEO-Mono-Gruppe signifikant höher verglichen mit der ONA- ($p < 0,05$) und ABO-Gruppe ($p < 0,001$).
In allen drei Behandlungsgruppen (ONA-, ABO- und XEO-Mono-Gruppe) wurde die mittlere Dosis von incoBoNT/A (ADOS) seit Beginn der incoBoNT/A-Therapie hochsignifikant ($p < 0,001$) erhöht: um 125 U in der ONA-Gruppe, um 84 U in der ABO-Gruppe und um 116 U in der XEO-Mono-Gruppe (siehe Tabelle 2). Der Unterschied zwischen ADOSE in den ONA-, ABO- und XEO-Mono-Gruppen war soeben nicht signifikant ($p = 0,057$).

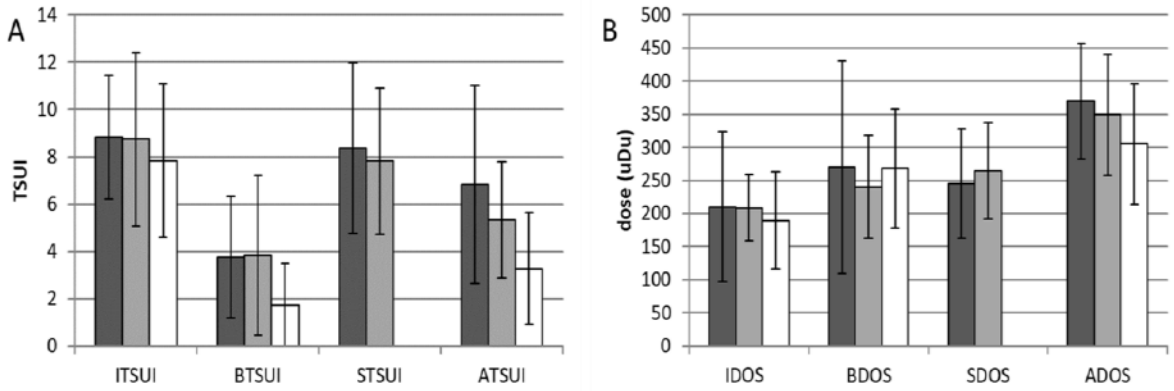


Abb. 12A: Mittelwert und Standardabweichung von ITSUI, BTSUI, STSUI und ATSUI der ONA- (dunkelgraue Balken) und ABO-Gruppe (hellgraue Balken) sowie Mittelwert und Standardabweichung von ITSUI, BTSUI und ATSUI der XEO-Mono-Gruppe (weiße Balken). **Abb. 12B:** Mittelwert und Standardabweichung von IDOS, BDOS, SDOS und ADOS der ONA- (dunkelgraue Balken) und ABO-Gruppen (hellgraue Balken) sowie IDOS, BDOS und ADOS der XEO-Mono-Gruppe (weiße Balken).

3.6 Einfluss der Antikörper auf klinische Parameter

3.6.1 Vergleich des Langzeitergebnisses bei AK-positiven und AK-negativen Patienten nach Switch mit Xeo-Mono Patienten

Es war bekannt, dass bei Patienten mit antikörpervermitteltem Therapieversagen nach abo- oder onaBoNT/A-Therapie die Antikörpertiter unter einer jahrelangen incoBoNT/A-Therapie unter die Nachweisgrenze sinken können (Hefter et al. 2022; Hefter et al. 2020a). Da die Patienten in dem vorliegenden Kollektiv sehr lange mit incoBoNT/A therapiert waren, war davon auszugehen, dass bei den meisten Patienten keine AK mehr nachweisbar sein würden. Ferner war zu erwarten, dass die NAB-positiven-Patienten eine Negativselektion darstellen würden. Deshalb wurden die NAB-positiven (NABP) mit den NAB-negativen-Patienten (NABN) und den Xeo-Mono-Patienten verglichen.

Von den 60 Patienten in der SWI-Gruppe (die Zahl der Patienten ist geringfügig höher als der Analyse der Patientenzeichnungen, weil auch die Patienten mitausgewertet werden konnten, die keinen auswertbaren CoDB- oder CoDA-Graphen hatten) wiesen 16 Patienten (26,7%) im MHDA eine Paralysezeit größer gleich 60 Minuten auf und waren damit NAB-positiv. Die NABP-Patienten wurden den anderen Patienten mit einer Paralysezeit < 60 min (NABNs) gegenübergestellt.

Es wurden signifikante Unterschiede zwischen der NABP- und der NABN-Gruppe lediglich für SDOSE und IMPQ identifiziert (siehe Tabelle 3). SDOSE in der NABN-Gruppe war signifikant niedriger ($p < 0{,}023$) als in der NABP-Gruppe. Patienten mit einem negativen MHDA-Test zeigten ein signifikant ($p < 0{,}009$) besseres subjektives Langzeitergebnis (IMPQ) nach der Umstellung auf incoBoNT/A im Vergleich zu MHDA-positiven Patienten.

Beim Vergleich der NABP- und NABN-Gruppen mit der XEO-Mono-Gruppe wurden signifikante Differenzen für TTB, ATSUI, ADOSE und IMPQ gefunden. Die TTB war in der NABP-Gruppe signifikant länger als in der XEO-Mono-Gruppe, aber nicht in der NABN-Gruppe (siehe Tabelle 3). Die Unterschiede im ATSUI zwischen der NABP- und der XEO-Mono-Gruppe ($p < 0{,}001$) sowie der NABN und der XEO-Mono-Gruppe ($p < 0{,}012$) waren ebenfalls signifikant. Der Unterschied in ADOSE zwischen den NABP- und XEO-Mono-Gruppen war signifikant ($p < 0{,}013$), aber nicht der zwischen den NABN und XEO-Mono-Gruppen. IMPQ war in der XEO-Mono-Gruppe signifikant besser als in den NABP- und NABN -Gruppen (vgl. Tabelle 3).

parameter	NAB-pos group	NAB-neg group	XEO-Mono group	p-value NAB-pos/ NAB-neg	p-value NAB-pos/ XEO	p-value NAB-neg/ XEO
n=	16	44	34			
female/male	11/5	26/18	19/15	n.s.	n.s.	n.s.
age at onset	44.98/11.15	47.79/8.75	50.98/12.19	n.s.	n.s.	n.s.
ITSUI	9.86/3.66	8.18/3.27	7.84/3.25	n.s.	n.s.	n.s.
IDOS (uDU)	216/70	211/76	189/73 (Xeomin®)	n.s.	n.s.	n.s.
BTSUI	4.14/3.07	3.81/3.34	1.71/1.77	n.s.	n.s.	n.s.
BDOS (uDU)	247/72	252/117	267/90 (Xeomin®)	n.s.	n.s.	n.s.
TTB (days)	1707/1410	1197/1211	920/679	n.s.	0.005	n.s.
STSUI	8.19/2.63	8.00/3.57	n.a.	n.s.	n.a.	n.a.
SDOS (uDU)	294/66	243/74	n.a.	0.023	n.a.	n.a.
TTS (days)	3014/1762	2722/1960	n.a.		n.a.	n.a.
ATSUI	6.44/2.00	5.29/3.28	3.27/2.35	n.s.	0.001	0.012
ADOS (uDU)	384/82	338/91	305/91 (Xeomin®)	n.s.	0.013	n.s.
DUR (days)	2633/1103	2822/1130	2283/844	n.s.	n.s.	n.s.
IMPQ (%)	18/43	54/23	70.2/22	0.009	0.001	0.05

Tabelle 3: Vergleich der Ergebnisse in der NABP-, NABN- und Xeo-Mono-Gruppe.

3.6.2 Entwicklung des TSUI-*Scores* bei NABP- und NABN-Patienten im Rahmen der Therapieumstellung auf incoBoNT/A

Die mittlere Behandlungsdauer nach der Umstellung auf incoBoNT/A betrug sowohl in der NABP-, als auch in der NABN-Gruppe mehr als 2630 Tage, welches etwa 30 Behandlungszyklen entspricht. In Abb. 13 ist die zeitliche Entwicklung der TSUI-*Scores* unter der BoNT/A Behandlung vor und nach dem Wechsel auf incoBoNT/A dargestellt. Sie zeigt die Mittelwerte der TSUI-*Scores* der letzten acht Injektionen vor und der der 24 Behandlungszyklen nach dem Switch für die NABP-Gruppe (dicke geschlossene Linie; Standardabweichungsbalken nach unten) sowie für die NABN-Gruppe (leicht gepunktete

Linie; Standardabweichungsbalken nach oben). Gemäß der Definition von pSTF in der vorliegenden Arbeit sowie der Einschlusskriterien, stieg der TSUI-*Score* vor dem Switch deutlich an. Der Anstieg des TSUI-*Scores* ist in der NABP-Gruppe im Vergleich zur NABN-Gruppe jedoch viel steiler. In beiden Gruppen trat eine rapide Abnahme des mittleren TSUI-*Scores* sowie eine klinische Verbesserung während der ersten vier Behandlungszyklen nach der Umstellung auf incoBoNT/A ein (siehe Abb. 13). Diese Veränderung war in NABP-Gruppe stärker ausgeprägt als in der NABN-Gruppe. Nach etwa zehn Behandlungen trat dann eine Plateauphase ein, welche mit einer geringen Variierung des mittleren TSUI-*Scores* in beiden Gruppen einherging. Unter der fortlaufenden Behandlung mit incoBoNT/A wurden in den darauffolgenden Zyklen in der NABP-Gruppe nur geringe Veränderungen beobachtet, während in der NABN-Gruppe ein klarer Trend zu einer weiteren Verbesserung zu verzeichnen war.

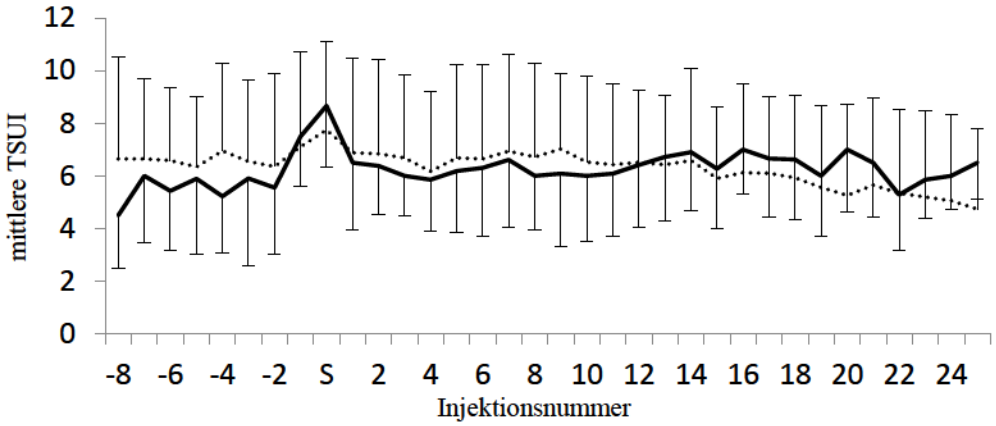


Abb. 13: Zeitliche Entwicklung der Mittelwerte der TSUI-*Scores* der letzten acht Injektionen vor und 24 Behandlungszyklen nach dem Switch für die NABP-Switcher (dicke geschlossene Linie und Standardabweichungsbalken nach unten) und für die NABN-Switcher (leicht gepunktete Linie und Standardabweichungsbalken nach oben).

3.6.3 Wie viele Switcher bleiben AK-positiv nach incoBoNT/A-Langzeitbehandlung

Am Tag der Rekrutierung wurden ein Patient (9,1%) in der ONA-Gruppe und 14 Patienten (= 26,1%) in der ABO-Gruppe MHDA-positiv getestet, während in der INCO-Gruppe kein Patient einen positiven MHDA-Test hatte. Der chi^2-Test ergab hierbei einen signifikanten Unterschied zwischen der Prävalenz von MHDA-positiven Patienten in der ABO- im Vergleich zur Xeo-Mono-Gruppe, aber nicht zwischen der ONA- und INCO-

Gruppe oder ABO- und ONA-Gruppe. Bei der Berechnung der relativen Häufigkeiten MHDA-positiver Patienten in der gesamten STF-Gruppe (ABO- plus ONA-Gruppe) ergab sich für TSUI-Bereiche mit einer Bin-Breite von 2 TSUI-Punkten ein nichtlinearer Anstieg der Prävalenz von MHDA-positiven Patienten bis zu einem TSUI-Bereich von 11-12 (Abb. 14). Oberhalb dieses Bereichs und in den niedrigen TSUI-Bereichen (<4) wurde kein Patient MHDA-positiv getestet (siehe Abb. 14 und Abb. 15).

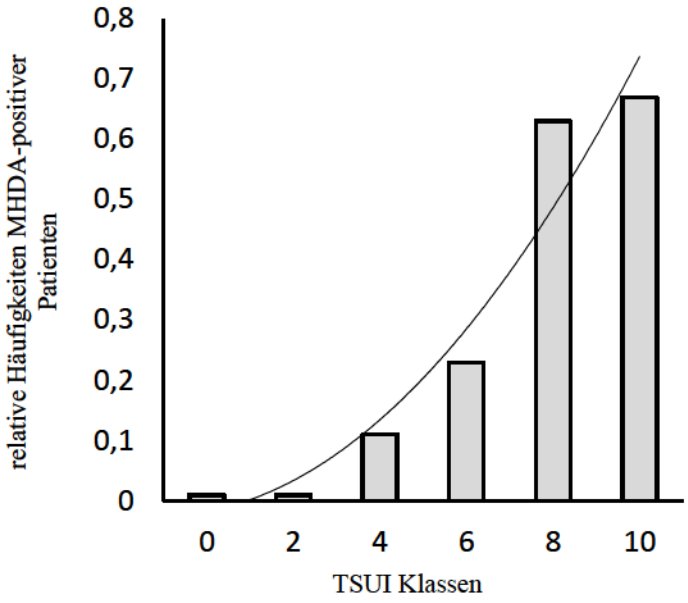


Abb. 14: Relative Häufigkeiten MHDA-positiver Patienten in TSUI-Bereichen von 2 TSUI-*Score*-Punkten.

3.6.4 Gibt es eine Korrelation zwischen klinischen Parametern und Antikörper-Titern (Paralysezeiten)?

Das direkte Ergebnis des MHDA-Tests ist die Paralysezeit (PT). Wenn die Paralysezeit >= 60 Minuten ist, gilt der Patient als MHDA-positiv.

Bei der Korrelation der PT- und TSUI-Werte in der Gruppe der NABN-Switcher (offene Kreise in Abb. 15), wurde eine flache Regressionslinie detektiert (0,16*TSUI+45,28; r=0,135 (Pearson correlations coefficient (PCC)), p=0,393, n.s.). Bei den NABP-Switcher (volle Kreise in Abb. 15) stieg die Regressionslinie leicht an, aber auch in diesem Fall war der Anstieg nicht signifikant (1,685*TSUI+107,52; r=0,078 (PCC), p=0,791, n.s.). Als die Regressionslinie für alle Patienten berechnet wurde, wurde zwar eine klare Tendenz, jedoch keine signifikante Korrelation gefunden (3,00*TSUI+47,42; r=.227 (PCC), p=.092, n.s.). Allerdings war der Spearman rho-Rang-Korrelationskoeffizient

zwischen PT und TSUI-*Score* signifikant (r=.362, p<.006) für die gesamte STF-Gruppe. Ebenso gute oder sogar bessere nichtparametrische Korrelationen wurden zwischen PT und IMPQ bzw. IMPD gefunden (IMPD: r=-.359, p<.006; IMPQ: r=.383, p<.003).
Die Beziehung zwischen dem Vorhandensein von NABs, erfasst anhand der Paralysezeiten und der Klinik, welche mittels der TSUI-*Scores* detektiert wird, ist sehr kompliziert und bisher nur wenig untersucht. Zieht man die Gesamtpopulation, also NABN- sowie NABP-Switcher zur Bewertung heran, ist die Korrelation signifikant. Doch die Korrelation zwischen Klinik und PS ist in den jeweiligen Untergruppen nicht signifikant.

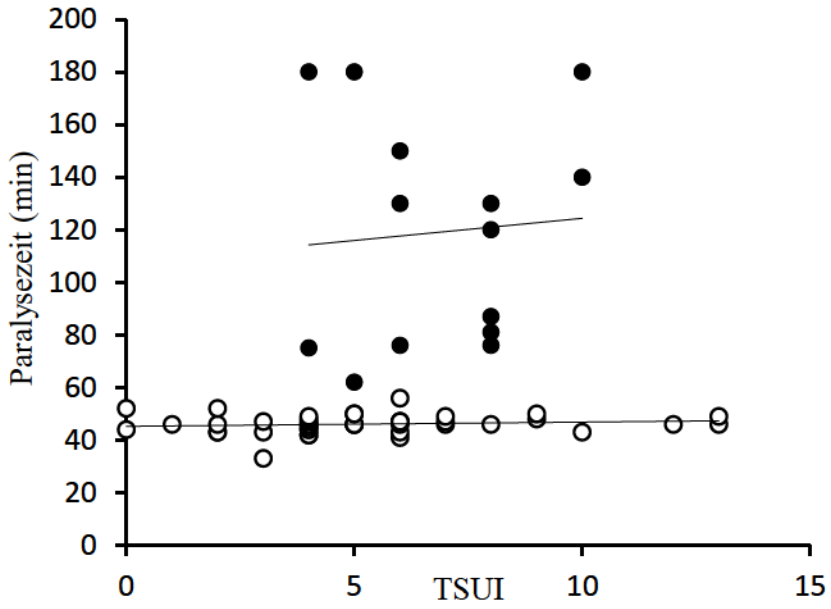


Abb. 15: Korrelation von Paralysezeiten (in Minuten) und TSUI-*Scores* AK-negativer (offene Kreise) und AK-positiver Patienten (volle Kreise).

3.6.5 Welcher Parameter ist zur Vorhersage des Vorhandenseins von NABs am effektivsten?

In Abb. 16 werden *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurven dargestellt, die die Sensitivitäts-/Spezifitätsbeziehung für MHDA-Positivität von den 4 Parametern IMPQ, IMPD, ATSUI und ADOSE analysieren. Die beste Sensitivität (0,786) für MHDA-Positivität, also das Vorhandensein von NABs, wurde für die vom Patienten angegebene prozentuale Verbesserung der CD (IMPQ) ermittelt (volle Kreise in Abb. 16). Die Spezifität für IMPQ betrug 0,75. Die zweitbeste Sensitivität wurde mit 0,643 für IMPD,

also die vom Patienten auf einer VAS gezeichneten Verbesserung der Symptomatik ermittelt (offene Kreise in Abb. 16). Die Spezifität für IMPD betrug 0,825.

Der vom Behandler dokumentierte aktuelle Schweregrad der CD (ATSUI, volle Quadrate in Abb. 16) sowie die angewendete Dosis pro Sitzung zeigten eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dem Vorhandensein von NABs mit einer Sensitivität von 0,5, aber einer Spezifität deutlich über 0,5.

Aus dieser Analyse resultiert, dass die vom Patienten berichtete Verbesserung des Schweregrades der CD (IMPQ) bei CD-Switchern am effektivsten eine Positivität im MHDA voraussagt.

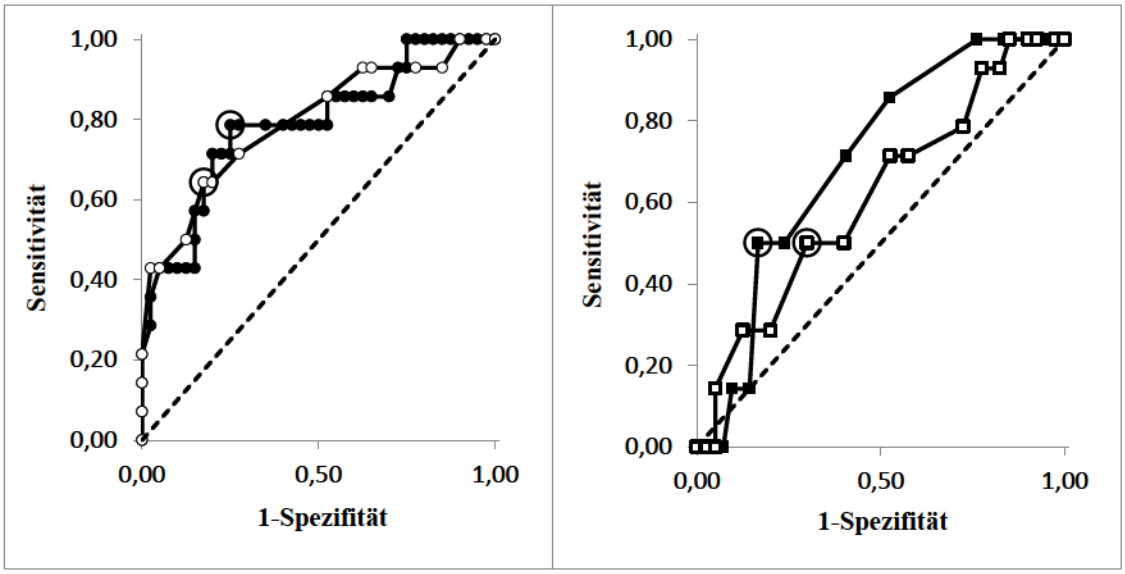


Abb. 16: ROC-Kurven zur Analyse der MHDA-Positivität: IMPQ (volle Kreise), IMPD (offene Kreise) können recht gut Hinweise auf das Vorhandensein von NABs geben, ATSUI (volle Quadrate) und aktuelle Dosis pro Sitzung (ADOSE; offene Quadrate) sind dafür deutlich weniger geeignet.

3.7 Verlauf der Antikörperbildung über 7 Jahre bei 18 Patienten

3.7.1 Aufspaltung der 18 Patienten in Patienten mit und ohne Umstellung auf incoBoNT/A

Im Jahr 2010 wurde in der BoNT-Ambulanz der UKD eine Querschnittsstudie mit CD-Pateinten durchgeführt, welche immer noch auf die Therapie ansprachen (Hefter et al. 2016). 9 Patienten, die im Jahr 2010 unter abo- (n=7; Kreise in Abb. 17) oder onaBoNT/A-Therapie (n=2; Quadrate in Abb. 17) einen positiven MHDA-Test hatten, hatten sich dennoch für eine Fortsetzung der BoNT/A-Therapie mit dem vorherigen

Präparat entschieden und wurden nicht einer Therapieumstellung unterzogen. Diese Patienten wurden 2013 und 2017 erneut auf NABs getestet, sodass man anhand dieser Daten eine Follow-up Analyse in dieser kleinen Gruppe im Hinblick auf die Dynamik der Antikörper sowie den klinischen Verlauf durchführen konnte.
Die Ergebnisse dieser NO-SWI Gruppe konnten mit den Ergebnissen von 9 Patienten in der SWI-Gruppe (kleine SWI-Gruppe) verglichen werden, die 2010 ebenfalls einen MHDA erhalten hatten und entweder davor (n=7) oder danach auf incoBoNT/A umgestellt worden waren. Diese wurden ebenso 2013 und 2017 auf NABs mittels MHDA getestet.

3.7.2 Beziehung zwischen TSUI und PT in der NSWI und SWI Gruppe als Follow-up zwischen 2010 und 2017

Zum Vergleich des Outcomes nach einem STF in der SWI und NSWI Gruppe wurden Parameter wie die PT, TSUI-*Score* und ADOSE für alle Patienten in den jeweiligen Jahren detaillierter untersucht (hier nicht alle Daten dargestellt).
In der NSWI-Gruppe (n=9) blieb der mittlere TSUI zwischen 2010 und 2017 konstant (2010: Mittelwert: 5,37, SD: 3,10; 2013: Mittelwert: 4,62, SD: 2,77; 2017: Mittelwert: 5,48, S..D.: 4,41), die Dosis pro Sitzung wurde leicht erhöht (2010: Mittelwert: 716, SD: 150; 2013: Mittelwert: 794, SD: 174; 2017: Mittelwert: 853, SD: 150) und PT im MHDA blieb im Mittel konstant (2010: Mittel: 94, SD: 30,1; 2013: Mittel: 108,5, SD: 24,6; 2017: Mittel: 95,0, SD: 34,7).
In der SWI-Gruppe blieb der mittlere TSUI zwischen 2010 und 2017 konstant (2010: Mittelwert: 6,41, SD: 3,40; 2013: Mittelwert: 6,12, SD: 2,60; 2017: Mittelwert: 6,29, SD: 2,33), die Dosis pro Sitzung wurde signifikant erhöht (2010: Mittelwert: 805, SD: 110; 2013: Mittelwert: 1044, SD: 127; 2017: Mittelwert: 1075, SD: 140) und die PT im MHDA verringerte sich leicht (2010: Mittelwert: 83,9, SD: 26,8; 2013: Mittelwert: 89,4, SD: 16,5; 2017: Mittelwert: 72,4, SD: 36,3). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der NO-SWI- und der (kleinen) SWI-Gruppe gefunden.
Abb. 17A zeigt beispielhaft die Beziehung zwischen der Veränderung der Paralysezeiten (y-Achse) und TSUI-*Score* (x-Achse) in den Jahren 2010 (offene Kreise), 2013 (Punkte) und 2017 (volle Kreise) in der NSWI Gruppe (n=9), wobei bei einem Patienten 2013 keine NAB Bestimmung erfolgte. Auf der anderen Seite (siehe Abb. 17B) ist die Beziehung zwischen der Veränderung der PT und TSUI-*Score* in der SWI Gruppe (n=9)

zwischen 2010 (offene Quadrate), 2013 (Punkte) und 2017 (volle Quadrate) visualisiert. Bei einem Patienten wurde 2013 kein MHDA durchgeführt. Es ist zu erkennen, dass in der NSWI Gruppe PT und TSUI im Mittel konstant bleiben, während in der SWI Gruppe PT leicht abnimmt und TSUI konstant bleibt.

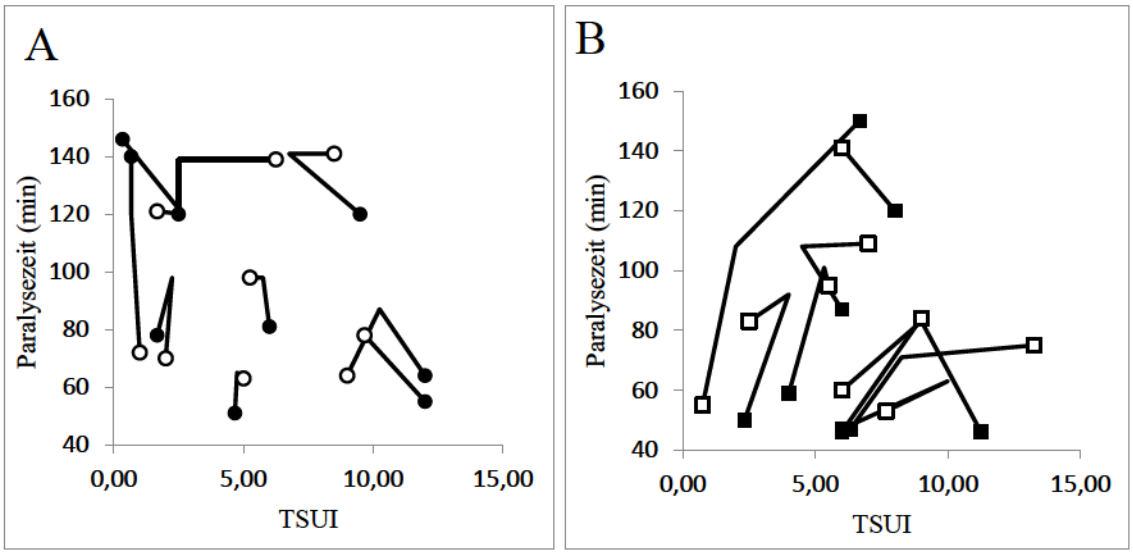


Abb. 17A: Beziehung zwischen der Veränderung der Paralysezeiten (y-Achse) und TSUI-*Score* (x-Achse) 2010 (offene Kreise), 2013 (Punkte) und 2017 (volle Kreise) in der NSWI-Gruppe. **17B:** Beziehung zwischen der Veränderung der Paralysezeiten (y-Achse) und TSUI-*Score* (x-Achse) zwischen 2010 (offene Quadrate), 2013 (Punkte) und 2017 (volle Quadrate) in der SWI-Gruppe.

3.7.3 Hypothese über die zeitliche Entwicklung und Beziehung zwischen Klinik und AK- Titern

Zur Analyse der Entwicklung der NAB Titer und des klinischen Outcomes über die Jahre hinweg, wurde die Differenz der PT von 2017 und 2010 mit der Differenz der TSUI-*Scores* von 2017 und 2010 in der NSWI- (offene Kreise, Abb. 18) und SWI-Gruppe (geschlossene Kreise, Abb. 18) verglichen.

Wenn die Differenz des TSUI-*Scores* zwischen 2017 und 2010 gegen die Differenz der PT (PT 2017 - PT 2010) für alle 18 Patienten aufgetragen wurde (schraffierte Linie in Abb. 18), wurde eine positive Korrelation gefunden (4,79*(TSUI2017-TSUI2010)-5,20; r=0,417 (PCC; $p<0,05$, 1-seitiger Test). Dies war bei den Switchern sogar noch stärker ausgeprägt (6,44*(TSUI2017-TSUI2010)+10,66; r=0,628 (PCC; $p<0,05$, 1-seitiger Test), während die entsprechende Regressionslinie in der NSWI Gruppe eine negative Steigung aufwies (-2,24(TSUI2017-TSUI2010)+1,25; r=-.151 (PCC), n.s.).

Wir denken, dass Veränderungen der Antikörpertiter einer Hysterese folgen: zuerst steigen die Antikörpertiter, dann verschlechtert sich der TSUI-*Score* (offener Pfeil in Abb. 18). Wenn das BoNT-Präparat gewechselt wird, sinken zuerst die NAB-Titer und dann die TSUI-*Scores* (durchgezogener Pfeil in Fig. 18). Der graue Pfeil in Abb. 18 zeigt an, dass eine Abnahme der NAB-Titer zwar auftreten kann, jedoch ohne deutliche Verbesserung des Schweregrades von CD, wenn das BoNT/A-Präparat nicht gewechselt wird. Somit zeigen die Pfeile, wie komplex das Zusammenspiel zwischen NAB-Titern und klinischen Ergebnissen ist.

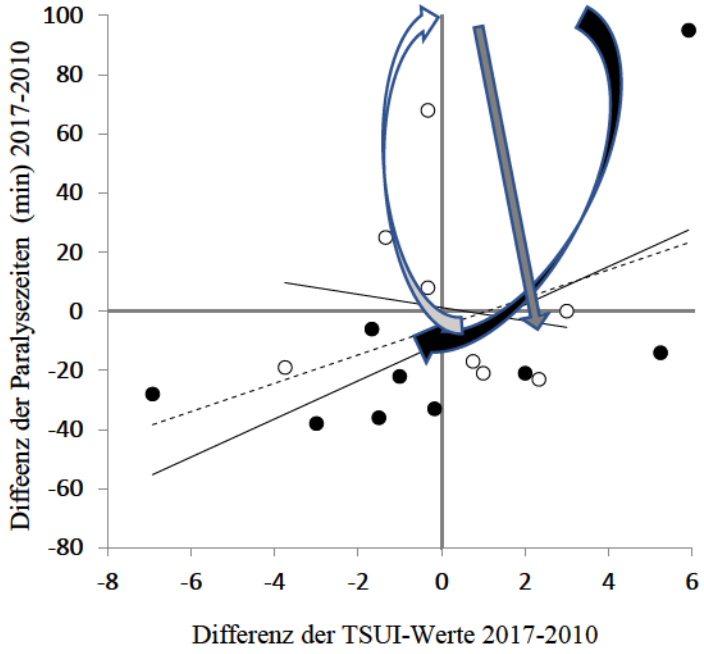


Abb. 18: Korrelation der Differenz der Paralysezeiten von 2017 – 2010 (y-Achse) und mit der Differenz der TSUI Werte von 2017 - 2010 (x-Achse) in der NSWI (offene Kreise) und SWI-Gruppe (volle Kreise).

3.8 Vergleich des Langzeitergebnisses nach Umstellung auf incoBoNT/A oder nach DBS

Wenn ein AK-vermitteltes STF eingetreten ist, wurde in früheren Jahren ein Aus- oder Absetzen der BoNT-Therapie empfohlen, in der Hoffnung, dass die AK-Titer wieder fallen würden. Eine Umsetzung auf ein anderes BoNT/A-Präparat wurde für wenig aussichtsreich auf einen Therapieerfolg eingeschätzt (Dressler und Bigalke 2002; Dressler 2004; Dressler und Hallett 2004). Eine Umsetzung auf ein BoNT/B-Präparat bringt in vielen Fällen wegen der hohen Antigenität des zugelassenen BoNT/B-Präparates

(MyoBloc®, NeuroBloc®) nur eine kurzfristige Besserung (Dressler et al. 2005; Hefter et al. 2020b).

In den letzten Jahren hat sich aber die tiefe Hirnstimulation (DBS) bei der CD als wirksam erwiesen, wobei auch hier eine große Variabilität des Ansprechens beobachtet wird. Wenn auch nicht in allen Fällen ist die DBS mit einem erheblichen Prozentsatz von Nebenwirkungen verbunden (Details siehe Kapitel 4.9.2). Angesichts des hier beschriebenen Therapieerfolges mit Umstellung auf das incoBoNT/A ist der Versuch eines Vergleiches des Outcomes der beiden Methoden durchaus interessant und klinisch relevant.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aber nur schwer mit den Ergebnissen nach DBS zu vergleichen. In der Studie von Schönecker et al. (Schönecker et al. 2015) wurde die Verbesserung nach DBS bei CD-Patienten anhand des TWSTRS-Scores quantifiziert. Bis zu einem gewissen Grad ermöglicht dies den Vergleich der relativen TSUI-*Score*-Verbesserung und subjektiven Patienteneinschätzung (IMPQ und IMPD) der SWI-Gruppe mit den relativen TWSTRS-Verbesserungen nach DBS-Operation.

Vergleicht man in der (großen) SWI-Gruppe (n=60) die Verteilungen des Schweregrades der CD zu Beginn der Behandlung mit incoBoNT/A (STSUI) mit der Verteilung des Schweregrades der CD bei Rekrutierung (Abb. 19) erkennt man, dass sich die Verteilungen erheblich unterscheiden. Insgesamt sind die Werte zu niedrigen TSUI-Werten hin verschoben. Weiter oben (Abschnitt 3.5) hatten wir bereits darauf hingewiesen, dass sich die Mittelwerte von STSUI und ATSUI signifikant unterscheiden. Hier wird klar (Abb. 19), dass sich die Verteilungen deutlich unterscheiden. Einen Eindruck der TSUI-Wert-Entwicklung im Einzelfall haben wir in Abb. 11B gegeben.

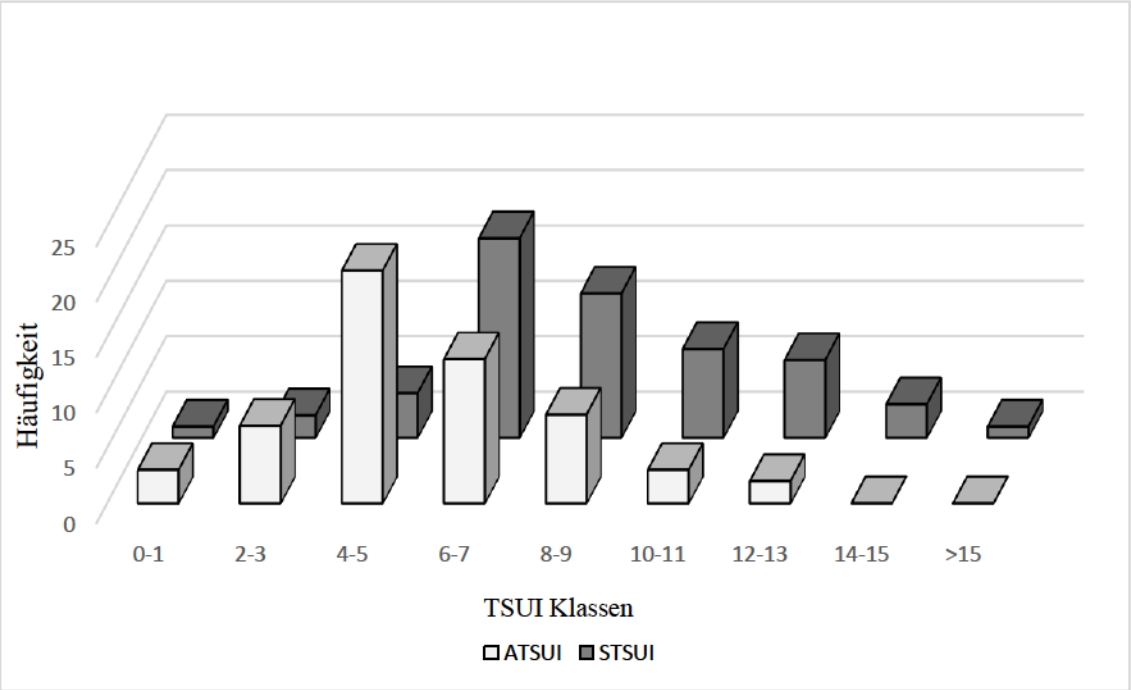


Abb. 19: Vergleich der TSUI-Werte im Gesamtkollektiv der Switcher vor der Umstellung auf incoBoNT/A (STSUI) und zum Zeitpunkt der Rekrutierung (ATSUI). Offensichtlich sind in der Verteilung von ATSUI deutlich mehr niedrige Werte vertreten als in der Verteilung von STSUI. Die Umstellung auf incoBoNT/A hat also für viele Patienten eine Besserung gebracht.

Dort wurde schon deutlich, dass sich bei einigen Patienten die TSUI-Werte weiter verschlechterten oder nicht besserten trotz der Umstellung auf incoBoNT/A. Dies war bei 12 Patienten von 60 (20%) der Fall (Abb. 20; XEO-TSUI-Verteilung). Befragt man die Patienten geben allerdings nur 4 von 60 eine Verschlechterung an. Das sind weniger als 7 Prozent. Nach DBS wurde bei weniger als 10% der Patienten eine Verschlechterung beobachtet.

Nach Umstellung auf incoBoNT/A gaben 41% eine Verbesserung von mehr als 40%, während nur ein Drittel der Patienten eine Besserung von mehr als 40% nach DBS-OP aufwiesen (Schönecker et al. 2015). In beiden Studien lag die mittlere relative Verbesserung bei ungefähr 35%. Die Einschätzung der Patienten ergab in 60% eine Besserung um mehr als 40%. Der TWSTRS enthält objektive Daten und subjektive Daten der Patienten. Die Verteilung der relativen Besserungen nach dem TWSTRS (Abb. 20; DBS) bei den DBS-Patienten lag zwischen der Verteilung der rein auf der Beobachtung des Patienten durch den Behandler beruhenden TSUI-Werten (Abb. 20; XEO-TSUI) und der subjektiven Beurteilung der auf incoBoNT/A umgestellten Patienten mit einem sekundären Therapieversagen (Abb. 20; XEO-IMPQ).

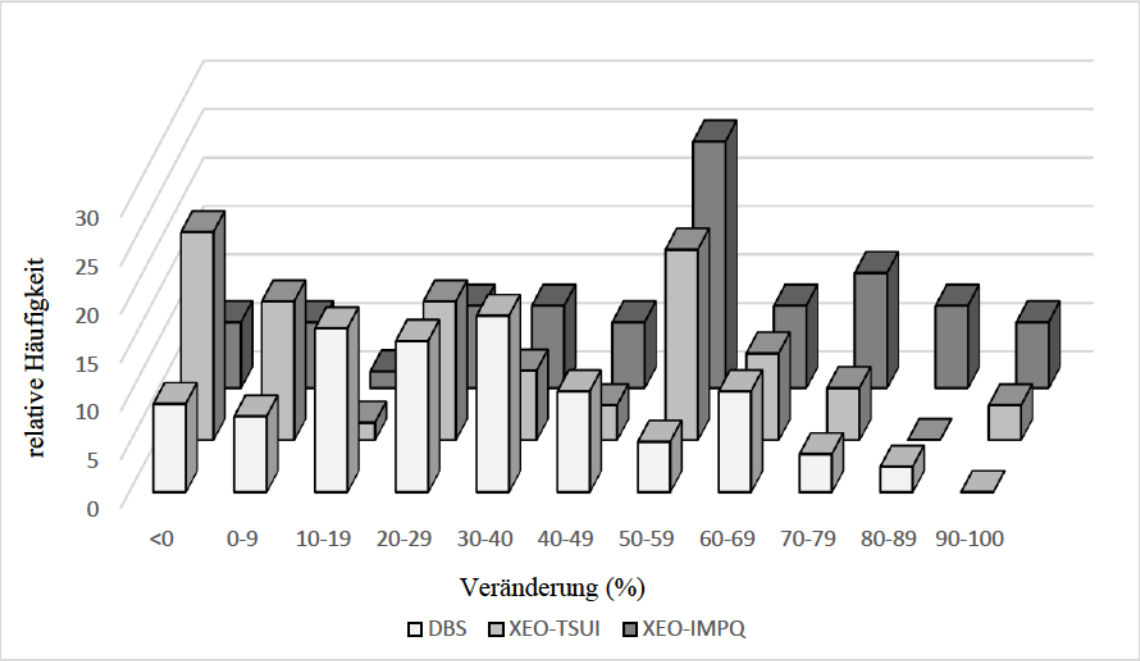


Abb. 20: Es werden die Verteilung der relativen Besserung des TWSTRS nach DBS-OP (DBS) den relativen Besserungen des TSUI-*Scores (*XEO-TSUI) nach Umstellung auf incoBoNT/A und den von den Patienten mit sekundärem Therapieversagen unter einer langjährigen incoBoNT/A-Therapie nach Befragung angegebenen Verbesserungen (XEO-IMPQ) verglichen. Auffällig ist, dass nach Switchen auf Xeomin® 20% der Patienten kein Ansprechen zeigen, dass es aber auch viele Patienten gibt, die sehr gut ansprechen.

4 Diskussion

4.1 Repetitive Injektionen alle 3 Monate

Für das Verständnis der präsentierten Ergebnisse und deren Einordnung in die Literatur ist es wichtig, auf die in der Botulinumtoxin-Ambulanz der Neurologischen Klinik des UKD angewandte Strategie hinzuweisen. Um einen dauerhaften Effekt der Botulinumtoxin-Therapie zu erreichen, muss das BoNT wiederholt appliziert werden (Hefter et al. 2011). Die Dauer der Wirksamkeit einer Standarddosis von BoNT in der Behandlung von CD beträgt ca. 3 Monate (Benecke et al. 2005). Wenn ein CD-Patient nach 3 Monaten reinjiziert wird, ist die CD nicht mehr so ausgeprägt wie vorher, er startet in den nächsten Behandlungszyklus von einer besseren Situation aus als vor der vorherigen Injektion (Hefter et al. 2011). Mit Wiederholungsinjektionen alle 3 Monate, verbessert sich die Symptomatik allmählich und es wird ein stabiles Plateau mit einer ca. 50 bis 60%ige Verbesserung oder ein TSUI-*Scores* um 4 bis 5 erreicht (Hefter et al. 2016;

Samadzadeh et al. 2020; Hefter et al. 2020a). In den meisten Ambulanzen weltweit bemühen sich die Patienten um einen neuen Behandlungstermin, wenn sie den Eindruck haben, dass die Wirkung der vorausgegangenen Injektion nachlässt. Dieses Patientenmanagement erfordert einerseits eine Person, die die Anfragen der Patienten entgegennimmt und Termine vergibt. Andererseits kommt es zu einer Verzögerung bis zur Applikation einer erneuten BoNT-Injektion. In der Düsseldorfer BoNT-Ambulanz wird dagegen unmittelbar nach einer Injektion bereits ein neuer Injektionstermin in 12-13 Wochen vereinbart. Das reduziert einerseits den organisatorischen Aufwand und führt dazu, dass zu einer Restwirkung nach 12-13 Wochen die Wirkung der erneuten Injektion hinzukommt. Dies führt zu einer schrittweisen Verbesserung mit jeder Injektion. Dies ist in Abb. 13 dargestellt. Die Ausprägung dieser Verbesserung ist von Patient zu Patient unterschiedlich und hängt vom individuellen Abbauprozess des BoNT sowie von der verwendeten Dosis ab.

4.2 Reduzierung des Verbesserungseffektes durch Antikörperbildung

Dressler hat gezeigt (Dressler 2004), dass NABs zunächst zu einer Reduktion der Dauer des Wirkungseffektes einer BoNT-Injektion führen. Der maximale Wirkeffekt nach 4 Wochen kann über einen langen Zeitraum, sogar bis zu Jahren erhalten bleiben, auch wenn niedrige Titer von NABs nachweisbar sind. Man spricht dann von einem partiellen sekundären Therapieversagen (pSTF). Erst wenn auch der Peakeffekt nach 4 Wochen nicht mehr eintritt, spricht man von einem kompletten STF (cSTF). Da bei einem pSTF noch eine Restwirkung besteht, ist es im klinischen Alltag ohne Antikörpertestung sehr schwierig zu entscheiden, ob sich der Schweregrad der zervikalen Dystonie im Laufe der Behandlung verschlechtert hat, oder ob eine Abschwächung der Wirkung von BoNT durch NABs aufgetreten ist.

Deshalb haben wir die beste Verbesserung bei unseren Patienten mit einem pSTF unter abo- oder onaBoNT/A mit der besten Verbesserung unter einer incoBoNT/A-Monotherapie verglichen. IncoBoNT/A gilt als sehr gering antigen (Samadzadeh et al. 2020; Hefter et al. 2021a; Hefter et al. 2022). Bisher konnten bei keinem Patienten unter der Monotherapie mit incoBoNT/A NABs nachgewiesen werden (Hefter et al. 2020a; Lee et al. 2021). Der Vergleich des besten TSUI-Wertes (BTSUI) der ABO- und ONA-Gruppe mit dem BTSUI der XEO-Mono-Gruppe zeigt, dass BTSUI in der XEO-Mono-Gruppe signifikant besser als in der ABO-Gruppe war. BTSUI in der ONA-Gruppe war

nahezu gleich mit BTSUI der ABO-Gruppe. Da aber die Anzahl der Patienten in der ONA-Gruppe (n=11) deutlich geringer war als in der ABO-Gruppe (n=48), ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ONA- und der Xeo-Mono-Gruppe.
Damit konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten, die später ein klinisch relevantes STF entwickeln, bereits früh nach Beginn der BoNT-Therapie eine Reduktion der Verbesserung durch die Bestimmung des BTSUI nachweisen lässt. Dies ist in völliger Übereinstimmung mit der Hypothese, dass die Induktion von NABs früh in der BoNT-Behandlung einsetzt, aber im Einzelfall meistens sehr viel später entdeckt wird, wenn das pSTF in ein cSTF übergeht (Hefter et al. 2022).
Daher gibt die Analyse der Zeit bis zur besten Verbesserung (TTB) und dem besten Ergebnis (BTSUI) einen indirekten Hinweis darauf, ob ein Patient NABs entwickelt hat oder nicht (Samadzadeh et al. 2020).

4.3 Welchen Einfluss hat die Vorgeschichte der Patienten ohne BoNT-Therapie auf das Langzeitergebnis unter BoNT

Bei einer analogen Befragung und Untersuchung eines Kollektivs von auf BoNT/A normal reagierenden Patienten stellte sich heraus, dass ein langer Vorlauf von Symptombeginn bis zur Einleitung einer BoNT-Therapie sich negativ hinsichtlich des Langzeitergebnisses auswirkt (Hefter et al. 2021b). Dies ist auch in dem hier untersuchten Kollektiv von Patienten mit STF der Fall. Sowohl die Einschätzung des Schweregrades der CD mit Hilfe des TSUI-*Scores* durch den Behandler als auch die Einschätzung der Besserung der CD durch den Patienten zeigt einen negativen Einfluss einer langen Zeit bis zur BoNT-Therapie. Auch bei der DBS-OP ist das Ergebnis umso schlechter, je länger der Vorlauf der CD vor der OP ist (Isaias et al. 2008; Isaias et al. 2011). Deshalb sollten Patienten mit einer CD möglichst bald nach Symptombeginn einer BoNT-Therapie zugeführt werden. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei einer geringeren Symptomatik nicht zu niedrige Dosen angewendet werden, da offensichtlich niedrige Dosen nicht ausreichen, die Verschlimmerung einer sich entwickelnden zervikalen Dystonie zu verhindern (Details in (Hefter et al. 2022).

4.4 Welchen Einfluss hat die Umstellung auf incoBoNT/A bezüglich des Symptomenspektrums?

Vergleicht man das Spektrum der angegebenen Symptome in dem vorliegenden Kollektiv von Patienten mit STF hat man zunächst den Eindruck, dass vor der Umstellung auf incoBoNT/A (BS) das Spektrum der Symptome ganz ähnlich ist wie nach der Behandlung mit incoBoNT/A (AS) (vgl. Abb. 6A). Nimmt man aber zu dieser Betrachtung die Abb. 6B hinzu, in der das Verschwinden von Symptomen (DS) und das Neuauftreten von Symptomen (RS) dargestellt ist, zeigt sich doch eine erhebliche Dynamik im Einzelfall. Da in dieser Befragung nicht die Ausprägung eines Symptoms, sondern lediglich das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Symptoms beurteilt worden ist, ist Abb. 6B so zu interpretieren, dass Patienten keine Schmerzen mehr haben, nicht mehr über Verspannungen klagen, keine reduzierte Kopfmobilität mehr beklagen, keine abnorme Kopfposition haben und kein Kopftremor mehr vorhanden ist. Dies erklärt, warum die STF-Patienten im Mittel eine 42%ige Verbesserung nach Umstellung auf incoBoNT/A berichten. Das ist zwar signifikant weniger Besserung als in der Xeo-Mono- Gruppe (>70%), aber die Patienten scheinen doch von der Umstellung zu profitieren. Dies ist erstaunlich, weil es immer wieder publiziert worden ist, dass bei Patienten mit einem STF entweder eine lange (Jahre andauernde) Therapiepause eingelegt oder eine DBS-OP durchgeführt werden sollte (Dressler 2004; Volkmann et al. 2014).

4.5 Welchen Einfluss hat die Umstellung auf incoBoNT/A auf die Einschätzung des Schweregrades durch den Behandler?

Vergleicht man mit Hilfe der ANOVA mit Messwiederholung STSUI mit ATSUI ergibt sich eine hochsignifikante Besserung ($p<0{,}001$) (vgl. Abb. 12A). Der mittlere STSUI-Wert betrug vor der Umstellung auf incoBoNT/A 8,32 und bei der Rekrutierung 5,40. Damit ergibt sich eine relative Verbesserung des TSUI-*Scores* von 35.1% (=2,92/8,32*100). Die Patienten schätzen also die Verbesserung nach Umstellung besser ein (siehe oben) als die Verbesserung des TSUI-*Scores* erwarten lässt. Häufig schätzen CD-Patienten ein Behandlungsergebnis schlechter ein als der Behandler (Moll et al. 2018). Bei der Behandlung mit BoNT beurteilt der Untersucher in erster Linie die Kopfposition und eventuell noch den Kopftremor sowie die Kopfmobilität. Schmerzen und Verspannungen sind subjektive Parameter. Kommen dann noch die Auswirkungen

auf das tägliche Leben und die Lebensqualität hinzu, verwundert es nicht, dass die subjektive Einschätzung des Patienten schlechter ausfällt als die des Behandlers (Moll et al. 2018).

4.6 Welchen Einfluss hat die Umstellung auf incoBoNT/A laut den Zeichnungen der Patienten auf den Verlauf des Schweregrades der CD?

Vor dem Hintergrund der in der Literatur publizierten Meinung, dass bei Patienten mit einem AK vermittelten STF die Umstellung auf ein BoNT/B Präparat nur eine kurzfristige und die Umstellung auf ein anderes BoNT/A-Präparat keine Verbesserung bewirken werde (Hefter et al. 2020b), ist das Ergebnis des Vergleiches von STSUI und ATSUI sowie der Vergleich der Zeichnungen der Patienten des Schweregradverlaufes der CD vor und nach der Umstellung auf incoBoNT/A überraschend positiv.
Nur ein Patient hat eine systematische Verschlechterung des Schweregrades der CD über das Niveau des Schweregrades bei Umstellung auf incoBoNT/A hinaus aufgezeichnet (siehe Abb. 10D). Ansonsten liegen alle eingezeichneten Markierungen des aktuellen Schweregrades (ASCD) unterhalb oder im Bereich des Switch-Schweregrad-Niveaus.
43% der Patienten (n=25) haben nach der Umstellung auf incoBoNT/A eine kontinuierliche Verbesserung (CR-Gruppe) erlebt, wovon 10 eine Verbesserung von mehr als 50% angegeben haben. In der Gruppe von Patienten, die schnell auf die Umstellung ansprechen (RR-Gruppe; n=8), haben 7 (=87,5%) eine Besserung um mehr als 60% beobachtet. Auch bei den Patienten, die zunächst über einen langen Zeitraum wenig Verbesserung nach der Umstellung verspürt haben, haben 6 von 8 (75%) eine Verbesserung um mehr als 50% angegeben. In der Gruppe mit komplizierten, ungewöhnlichen Verläufen (ER-Gruppe; n=3) haben zum Untersuchungszeitpunkt alle eine Besserung um mehr als 50% angegeben (vgl. Abb. 10E). Lediglich in der PSTFAS/STFAS Gruppe war das Ergebnis zum Untersuchungszeitpunkt deutlich schlechter. Alle Patienten in dieser Gruppe haben eine Besserung von weniger als 50% verspürt. Im Gesamtkollektiv haben 26 von 58 Patienten nach der Umstellung eine Besserung von mehr als 50% angegeben.
Die Patienten in der STF-Gruppe haben sehr unterschiedliche Verläufe gezeichnet. Die eine Patientin, die eine kontinuierliche Verschlechterung nach der Umstellung angegeben hatte, haben wir bereits erwähnt. Bei 5 weiteren Patienten wies der CoDA-Graph weniger als 20% Verbesserung über den gesamten Zeitlauf nach der Umstellung auf incoBoNT/A

auf. Damit liegt die Non-responder-Rate für die Umstellung auf incoBoNT/A bei (6/58= 10,3%. Das liegt in der Größenordnung der primären Non-responder-Rate, die auch für andere BoNT/A-Präparate berichtet worden ist (Albrecht et al. 2019).

Bei 5 der STFAS-Patienten findet sich eine klare Verschlechterung nach einer initialen deutlichen Besserung um mehr als 40%. Bei diesen Patienten scheint es erneut zu einer Antikörperbildung nach Umstellung auf incoBoNT/A gekommen zu sein. Hierüber ist in der Literatur bisher nichts berichtet worden. Es gibt bisher nur wenig Daten zu dem Verlauf von Antikörpertitern in der BoNT-Therapie (Walter et al. 2020; Albrecht et al. 2019; Hefter et al. 2016). Insofern kommt auch den hier berichteten 18 Patienten, deren klinischer Verlauf und Antikörperbildung ausführlich dargestellt ist, eine besondere Bedeutung zu (siehe Kapitel 3.7). Es ist auch berichtet worden, dass bei einem Teil von Patienten, die auf incoBoNT/A umgestellt worden sind, die Antikörpertiter noch weiter ansteigen können und danach im Verlauf von 4 Jahren sogar bis unter die Nachweisgrenze fallen können (Hefter et al. 2020a; Hefter et al. 2021a; Hefter et al. 2022). Aber ein Bericht, dass zunächst Antikörper fallen und dann wieder steigen, ist uns nicht bekannt. Bei den hier vorgestellten 5 Patienten mit einer initialen Besserung und dann erneuten Verschlechterung wie das regelmäßig bei Umstellung auf rimaBoNT/B zu beobachten ist (Hefter et al. 2020b), haben wir keine Antikörper im Verlauf vorliegen. Deshalb ist es wichtig, solche Patienten aus dem Gesamtkollektiv auszufiltern und prospektiv die Antikörper im Verlauf zu testen. Die Beziehung zwischen Antikörpertitern und klinischen Parametern ist hochkomplex.

4.7 Welcher Zusammenhang besteht zwischen der Paralysezeit des MHDA und klinischen Parametern?

In der Literatur gehen die Meinungen hierzu völlig auseinander. Zunächst muss erst einmal erwähnt werden, dass mit dem *Mouse-Lethality-Assay* (MLA) keine Titer bestimmt werden können. Dazu müssten zu viele Mäuse getötet werden. Zur Durchführung einer MLA-Test-Bestimmung werden bereits 100 Mäuse benötigt. Deshalb ist die Verwendung des MLA in Deutschland nicht mehr erlaubt. Bei dem *Mouse-Hemidiaphragm-Assay* (MHDA) benötigt man ca. 1 Maus pro Titerbestimmung bei 2 Patienten (Dressler et al. 2005). Aber selbst bei der Verwendung des MHDA ist die Konstanthaltung der Versuchsbedingungen über einen längeren Zeitraum ein erhebliches Problem. Deshalb werden in der Regel Titer-Verläufe nicht durchgeführt.

In einer größeren Untersuchung von mehr als 500 Blutproben von mit BoNT behandelten Patienten und dem Verdacht auf STF war nur die Hälfte MHDA-positiv (Lange et al. 2009). Provokativ wurden diese Daten mit dem Untertitel „*much ado about nothing*“ veröffentlich, indem suggeriert wurde, dass es wesentliche andere Faktoren als Antikörperbildung gibt, die zu einem STF führen (Lange et al. 2009). Allerdings analysiert diese Arbeit nur zugesandte Blutproben mit nur wenig Zusatzinformation, aber keine klinischen Daten, so dass diese Arbeit nur wenig zur Beziehung zwischen Klinik und Antikörpern sagen kann. Dennoch wird diese Arbeit häufig zitiert, wenn es um die Relevanz von Antikörpern geht (Bellows und Jankovic 2019; Ferreira et al. 2013; Bellows und Jankovic 2019). Da in den meisten Botulinumtoxin-Ambulanzen der BoNT-Therapieerfolg nicht mit klinischen Skalen kontrolliert wird, existieren nur wenige Studien, die klinische Parameter mit Antikörpertitern korrelieren (Hefter et al. 2016; Hefter et al. 2019; Samadzadeh et al. 2020). Die Antikörpertiter korrelieren mit der Dosis und dem Schweregrad der CD und dem Schmerzniveau zum Blutabnahmezeitpunkt (Hefter et al. 2016). Die Häufigkeit, MHDA-positiv zu sein, steigt ebenfalls mit dem Schweregrad, der Dosis der Behandlung und der Dauer der Behandlung. Diese Korrelationen finden sich, solange keine Umstellungen des verwendeten BoNT/A Präparates stattfinden. Wie bereits in einer vorausgehenden Studie bei Patienten mit STF nach abo- oder onaBoNT/A konnte keine Korrelation zwischen Schweregrad und Antikörpertitern mehr gefunden werden. Das liegt wahrscheinlich daran, dass nicht sofort eine klinische Verschlechterung eintritt, wenn ein Antikörpertiter steigt und nicht sofort eine Verbesserung eintritt, wenn ein Antikörpertiter fällt. Wegen dieser Verzögerung wird in der vorliegenden Arbeit eine komplexe Hystere-Schleife zwischen Paralysezeit des MHDA und der Veränderung des Schweregrades der CD angenommen (siehe Abb. 17). Das ist aber ziemlich spekulativ, da diese Interpretation auf der Nachverfolgung von nur 18 Patienten über 7 Jahre beruht. Hier würde man sich gerne eine breitere Datenbasis wünschen, die aber schwierig zu erheben ist.

4.8 Welcher Parameter lässt auf das Vorhandensein von Antikörpern schließen?

Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass der Nachweis einer Korrelation zwischen einem klinischen Parameter und dem MHDA-Antikörpertiter oder der Paralysezeit des MHDA nur selten gelingt. Aus diesem Grund haben wir eine ROC-Kurven-Analyse

durchgeführt, um herauszufinden, ob die Sensitivität und Spezifität eines bestimmten Parameters für das Vorliegen von Antikörpern besser ist als die der anderen Parameter (vgl. Abb. 16). Interessanterweise schneiden bei dieser Analyse die Parameter IMPQ und IMPD deutlich besser ab als die vom Untersucher erhobenen Parameter ATSUI und ADOSE. Nachdem der Patient auf das Problem der veränderten Effektivität durch Antikörper aufmerksam geworden ist und die Umstellung auf incoBoNT/A vorgenommen worden ist, ist seine Einschätzung der Effektivität der Behandlung offensichtlich sensitiver als die Beobachtung von außen durch den Behandler. Dies gibt den markanten Sätzen von Behandlern recht, die sagen „Höre auf den Patienten *(listen to the patient)*" und „der Patient kennt sich *(the patient knows himself)*". Dies bedeutet, dass die vom Behandler erhobenen „objektiven Daten" den vom Patienten berichteten „subjektiven Daten" nicht unbedingt überlegen sind.

4.9 Schlussfolgerung

4.9.1 Sollte man in jedem Falle eines STF auf incoBoNT/A umstellen?

Diese Frage wird sich in der klinischen Praxis immer wieder stellen. Die 9 Beispiele von Patienten, bei denen NABs nachgewiesen wurden, die sich aber dennoch dafür entschieden, das alte Präparat beizubehalten, zeigen, dass auch über Jahre ein gewisser Therapieerfolg trotz AKs fortbestehen kann (vgl. Kapitel 3.7). Es scheint ein „Steady-state" einzutreten zwischen AK-Bildung und BoNT-Injektion.
Da aber Patienten, bei denen sich der Schweregrad der CD im Rahmen eines STF deutlich verschlechtert hat, eine ca. 50%ige Verbesserung zeigen, sollten Patienten mit einem deutlichen Schweregrad der CD auf jeden Fall zügig umgestellt werden. Denn länger bestehende Zeiträume ohne eine suffiziente Therapie können sich offensichtlich negativ auf das Langzeitergebnis (siehe Abb. 7A und B) auswirken.

4.9.2 Ist beim Vorliegen eines STF die DBS der Umstellung auf incoBoNT/A überlegen?

Eine befriedigende Antwort dieser Frage, kann nur durch eine entsprechende prospektive Studie beantwortet werden, in der ein ausgesuchtes Kollektiv von Patienten mit sekundärem Therapieversagen randomisiert einer Optimierung der BoNT/A-Therapie

und Umstellung auf incoBoNT/A einerseits und der DBS-OP andererseits zugeführt werden.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass es Untergruppen von CD-Patienten gibt, bei denen die DBS-OP eindeutig der BoNT-Therapie überlegen ist. Dazu zählen Patienten mit einer schweren Antecaput oder Antecollis-Komponente (Hefter et al. 2020a). Die bei diesen Patienten hauptsächlich überaktive Muskulatur liegt leider so nahe an der Kehlkopfmuskulatur, dass eine suffiziente BoNT-Injektionsbehandlung unweigerlich mit schweren Schluckstörungen einhergeht, auch wenn sogar CT-gesteuert injiziert wird (Hefter et al. 2012a). Dagegen sprechen Patienten mit einer Retrocaput oder Retrocollis-Komponente sehr gut auf die BoNT-Therapie an (Hefter et al. 2012c). Unabhängig davon sollte die BoNT/A-Therapie durch Injektion nach dem Cap/Col-Konzept und Einbeziehung der tiefen Nackenmuskulatur in das Injektionsmuster optimiert werden (Hefter et al. 2012a).

Ein direkter Vergleich der hier erhobenen Daten mit Daten von DBS-operierten CD-Patienten ist nicht möglich. Der oben beschriebene Versuch, Unterschiede in den verwendeten Outcome-Parametern durch den Vergleich von relativen Verbesserungen zu umgehen, muss sehr vorsichtig interpretiert werden. Bei der Umstellung auf incoBoNT/A scheint es deutliche Verschlechterungen zu geben (Abb. 20), was bei der DBS-OP nicht der Fall zu sein scheint. Allerdings kann bei der DBS ein Parkinson-Syndrom auftreten, mit Einfrieren des Ganges, Mikrographie und Bradykinesie auftreten, (Reese et al. 2015; Zauber et al. 2009; Mahlknecht et al. 2018), was eine nicht so häufige, aber schwerwiegende Komplikation darstellt.

Außerdem spielt für den klinischen Effekt der DBS-OP die Lage der Elektroden eine nicht zu vernachlässigende Rolle (Schönecker et al. 2015). In der Arbeit von Schönecker et. al. (Schönecker et al. 2015) wurde die anatomische Lokalisation von DBS-Kontakten mit der relativen klinischen Verbesserung im TWSTR Score korreliert (siehe Abb. 21). Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass die klinische Wirkung von DBS bei der CD einen exponentiellen Abfall in Abhängigkeit der anatomischen Distanz der Elektroden zu einer optimalen Ziellokalisation innerhalb einer Subregion des inneren Pallidums erfährt. Das klinische Ergebnis nimmt exponentiell mit der Distanz ab. Es scheint jedoch, dass die optimale Elektrodenlage nur selten gut getroffen wird (siehe Abb. 21).

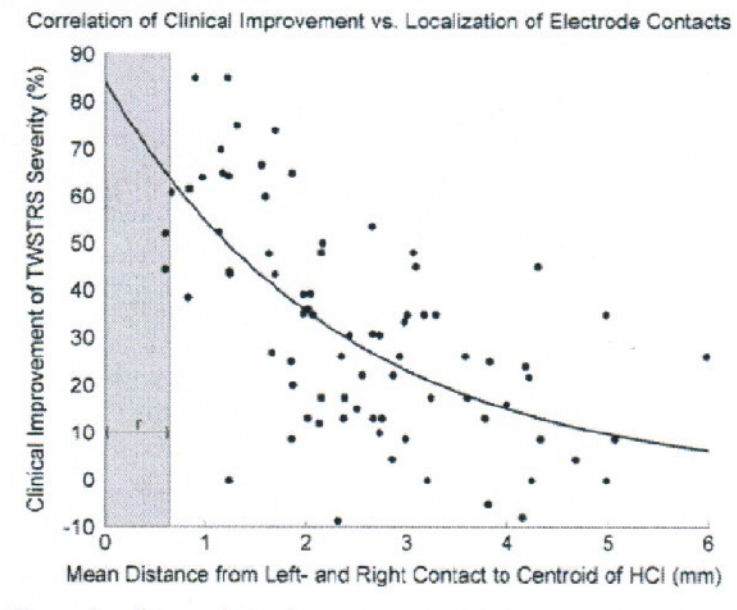


Abb. 21: Korrelation zwischen der klinischen Verbesserung (CI) im TWSTR Score nach DBS an verschiedenen Elektrodenkontakten in % (y-Achse) und dem mittleren anatomischen euklidische Abstand zwischen den aktiven linken und rechten Kontaktelektroden zum geometrischen Zentrum (Centroid) der Kontakte (x-Achse). Der Radius (r) des Elektrodenkontakts selbst (r=0,635 mm) wird dargestellt (grauer Balken), um den verringerten Abstand zwischen dem Centroid und der Oberfläche der Kontakte im Vergleich zum Zentrum der Kontakte zu veranschaulichen. Die exponentielle Regressionskurve spiegelt den Rückgang des klinischen Effekts wider (r^2=0,40). Ein Abstand von durchschnittlich 2 mm ist mit einem CI von etwa 35 % verbunden. Entnommen aus *Postoperative MRI localisation of electrodes and clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia. Schönecker et al. JNNP 86 (2015) 833-839 (Schönecker et al. 2015).*

Deshalb empfiehlt sich folgendes Vorgehen: Zunächst sollte ein Patient mit einem STF unter der BoNT-Therapie und erheblicher Symptomatik für ca. 2 bis 3 Jahre mit der weniger nebenwirkungsbehafteten Umstellung auf incoBoNT/A behandelt werden. Bei einer guten Therapieresponse sollte die Behandlung mit incoBoNT/A fortgeführt werden. Zeichnet sich dabei jedoch ein mangelndes Ansprechen ab, sollte die DBS-OP zügig erwogen werden.

Wie bereits oben erwähnt, hat die Zeit ohne eine suffiziente Therapie einen Einfluss auf das Langzeitergebnis der BoNT-Therapie, was sich auch im Outcome der DBS wiederfinden lässt. In jedem Fall sollte der Behandler im Sinne des Patienten, also ohne Verzögerung handeln.

4.10 Stärken und Grenzen der vorliegenden Arbeit

Bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit wurde die bisher größte Kohorte von Patienten mit einem STF rekrutiert, bei denen während der Behandlung ein Wechsel von einem komplexproteinhaltigen BoNT/A-Präparat zu dem komplexproteinfreien incoBoNT/A-Präparat vorgenommen wurde. Außerdem wurden zum ersten Mal Daten über die Nachbeobachtung von NAB-Titern bei noch auf die Therapie ansprechenden Patienten untersucht, bei denen das BoNT/A-Präparat nicht gewechselt wurde. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen NAB-Titern und klinischen Endpunkten festgestellt.
Hierbei folgen NABs und klinische Endpunkt einem komplexen Hysterese-Regulationsprozess (vgl. Kap. 3.7.3), was allerdings spekulativ ist.
Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wären überzeugender gewesen, wenn parallel wiederholt AK getestet worden wären, um zu zeigen, dass die in der klinischen Praxis beobachtete Verbesserung mit einer Verringerung der NAB-Titer einhergeht.
Jedoch hätte dieser Ansatz den Umfang dieser Arbeit bei weitem überschritten.
Daher sollte in Zukunft eine gut konzipierte multizentrische Langzeitstudie mit sorgfältiger klinischer Untersuchung einerseits und kontinuierlicher AK-Testung andererseits durchgeführt werden, was ein anspruchsvolles Studiendesign darstellt. Ziel ist es, die zeitliche Entwicklung des klinischen Ergebnisses sowie AK-Induktion genauer zu analysieren und insgesamt eine bessere Datengrundlage für das Verständnis der Schwierigkeit zu schaffen, einen signifikanten Zusammenhang zwischen AK-Titern und klinischem Ergebnis nachzuweisen.
Darüber hinaus besteht Bedarf an einer randomisierten Studie, in der Art der CD, Nebenwirkungen sowie klinische Ergebnisse sorgfältig kontrolliert werden, um DBS und die incoBoNT/A-Injektionstherapie bei Patienten mit pSTF nach abo- oder onaBoNT/A-Therapie zu vergleichen.

5. Literaturverzeichnis

Aaronson, N. K.; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; Bullinger, M.; Cull, A.; Duez, N. J. et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. In: *Journal of the National Cancer Institute* 85 (5), S. 365–376. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365.

Albanese, A.; Barnes, M. P.; Bhatia, K. P.; Fernandez-Alvarez, E.; Filippini, G.; Gasser, T. et al. (2006): A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. In: *European journal of neurology* 13 (5), S. 433–444. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x.

Albanese, A.; Asmus, F.; Bhatia, K. P.; Elia, A. E.; Elibol, B.; Filippini, G. et al. (2011): EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. In: *European journal of neurology* 18 (1), S. 5–18. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.

Albanese, Alberto; Bhatia, Kailash; Bressman, Susan B.; Delong, Mahlon R.; Fahn, Stanley; Fung, Victor S. C. et al. (2013): Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 28 (7), S. 863–873. DOI: 10.1002/mds.25475.

Albrecht, Philipp; Jansen, Alexander; Lee, John-Ih; Moll, Marek; Ringelstein, Marius; Rosenthal, Dietmar et al. (2019): High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. In: *Neurology* 92 (1), e48-e54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006688.

Albright, A. L.; Barry, M. J.; Shafton, D. H.; Ferson, S. S. (2001): Intrathecal baclofen for generalized dystonia. In: *Developmental medicine and child neurology* 43 (10), S. 652–657. DOI: 10.1017/s0012162201001190.

Aoki, K. R.; Guyer, B. (2001): Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. In: *European journal of neurology* 8 Suppl 5, S. 21–29. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2001.00035.x.

Atassi, M. Zouhair; Jankovic, Joseph; Dolimbek, Behzod Z. (2008): Neutralizing antibodies in dystonic patients who still respond well to botulinum toxin type A. In: *Neurology* 71 (13), 1040; author reply 1040-1. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327865.05877.17.

Balash, Y.; Giladi, N. (2004): Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. In: *European journal of neurology* 11 (6), S. 361–370. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00845.x.

Bellows, Steven; Jankovic, Joseph (2019): Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. In: *Toxins* 11 (9). DOI: 10.3390/toxins11090491.

Benecke, R. (2009): Xeomin in the treatment of cervical dystonia. In: *European journal of neurology* 16 Suppl 2, S. 6–10. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02878.x.

Benecke, R.; Jost, W. H.; Kanovsky, P.; Ruzicka, E.; Comes, G.; Grafe, S. (2005): A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. In: *Neurology* 64 (11), S. 1949–1951. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163767.99354.C3.

Benecke, Reiner; Dressler, Dirk (2007): Botulinum toxin treatment of axial and cervical dystonia. In: *Disability and rehabilitation* 29 (23), S. 1769–1777. DOI: 10.1080/01421590701568262.

Bertrand, Claude M. (1993): Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: Surgical technique, results, and observations in 260 cases. In: *Surgical Neurology* 40 (2), S. 96–103. DOI: 10.1016/0090-3019(93)90118-K.

Berweck, Steffen; Schroeder, A. Sebastian; Lee, Seung-Hee; Bigalke, Hans; Heinen, Florian (2007): Secondary non-response due to antibody formation in a child after three injections of botulinum toxin B into the salivary glands. In: *Developmental medicine and child neurology* 49 (1), S. 62–64. DOI: 10.1017/S0012162207000151.x.

Bigalke, Hans (2009): Properties of Pharmaceutical Products of Botulinum Neurotoxins. In: Botulinum Toxin: Elsevier, S. 389–397.

Boyce, Melani J.; Canning, Colleen G.; Mahant, Neil; Morris, John; Latimer, Jane; Fung, Victor Sc (2013): Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled trial. In: *Clinical rehabilitation* 27 (3), S. 226–235. DOI: 10.1177/0269215512456221.

Brans, J. W.; Lindeboom, R.; Snoek, J. W.; Zwarts, M. J.; van Weerden, T. W.; Brunt, E. R. et al. (1996): Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. In: *Neurology* 46 (4), S. 1066–1072. DOI: 10.1212/WNL.46.4.1066.

Brin, Mitchell F.; Comella, Cynthia L.; Jankovic, Joseph; Lai, Francis; Naumann, Markus (2008): Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23 (10), S. 1353–1360. DOI: 10.1002/mds.22157.

Camfield, Laura; Ben-Shlomo, Yoav; Warner, Thomas T. (2002): Impact of cervical dystonia on quality of life. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 17 (4), S. 838–841. DOI: 10.1002/mds.10127.

Cano, Stefan J.; Hobart, Jeremy C.; Fitzpatrick, Ray; Bhatia, Kailash; Thompson, Alan J.; Warner, Thomas T. (2004): Patient-based outcomes of cervical dystonia: a review of rating scales. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 19 (9), S. 1054–1059. DOI: 10.1002/mds.20055.

Chan, J.; Brin, M. F.; Fahn, S. (1991): Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 6 (2), S. 119–126. DOI: 10.1002/mds.870060206.

Comella, C. L.; Stebbins, G. T.; Goetz, C. G.; Chmura, T. A.; Bressman, S. B.; Lang, A. E. (1997): Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 12 (4), S. 570–575. DOI: 10.1002/mds.870120414.

Comella, Cynthia L.; Leurgans, Sue; Wuu, Joanne; Stebbins, Glenn T.; Chmura, Teresa (2003): Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 18 (3), S. 303–312. DOI: 10.1002/mds.10377.

Comella, C. L.; Jankovic, J.; Shannon, K. M.; Tsui, J.; Swenson, M.; Leurgans, S.; Fan, W. (2005): Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. In: *Neurology* 65 (9), S. 1423–1429. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c.

Contarino, Maria Fiorella; van den Munckhof, Pepijn; Tijssen, Marina A. J.; Bie, Rob M. A. de; Bosch, D. Andries; Schuurman, P. Richard; Speelman, Johannes D. (2014): Selective peripheral denervation: comparison with pallidal stimulation and literature review. In: *Journal of Neurology* 261 (2), S. 300–308. DOI: 10.1007/s00415-013-7188-4.

Contarino, Maria Fiorella; van den Dool, Joost; Balash, Yacov; Bhatia, Kailash; Giladi, Nir; Koelman, Johannes H. et al. (2017): Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. In: *Frontiers in neurology* 8, S. 35. DOI: 10.3389/fneur.2017.00035.

Dressler, Dirk (2004): Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 19 Suppl 8, S92-S100. DOI: 10.1002/mds.20022.

Dressler, Dirk; Bigalke, Hans (2002): Botulinum toxin antibody type A titres after cessation of botulinum toxin therapy. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 17 (1), S. 170–173. DOI: 10.1002/mds.1238.

Dressler, Dirk; Lange, M.; Bigalke, Hans (2005): Mouse diaphragm assay for detection of antibodies against botulinum toxin type B. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 20 (12), S. 1617–1619. DOI: 10.1002/mds.20625.

Dressler, D.; Hallett, M. (2006): Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. In: *European journal of neurology* 13 Suppl 1, S. 11–15. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01439.x.

Dressler, Dirk; Tacik, Pawel; Adib Saberi, Fereshte (2014): Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox (®)) and incobotulinumtoxinA (Xeomin (®)). In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 121 (1), S. 29–31. DOI: 10.1007/s00702-013-1076-z.

Dressler, Dirk; Altenmueller, Eckart; Bhidayasiri, Roongroj; Bohlega, Saeed; Chana, Pedro; Chung, Tae Mo et al. (2016): Strategies for treatment of dystonia. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 123 (3), S. 251–258. DOI: 10.1007/s00702-015-1453-x.

Duarte, Gonçalo S.; Castelão, Mafalda; Rodrigues, Filipe B.; Marques, Raquel E.; Ferreira, Joaquim; Sampaio, Cristina et al. (2016): Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 10, CD004314. DOI: 10.1002/14651858.CD004314.pub3.

Elmas, Cigdem; Ayhan, Suhan; Tuncer, Serhan; Erdogan, Deniz; Calguner, Engin; Basterzï, Yavuz et al. (2007): Effect of fresh and stored botulinum toxin a on muscle and

nerve ultrastructure: an electron microscopic study. In: *Annals of plastic surgery* 59 (3), S. 316–322. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31802e0912.

Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group (1999): Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. In: *Neurology* 53 (8), S. 1871–1873. DOI: 10.1212/WNL.53.8.1871.

Fasano, Alfonso; Bove, Francesco; Lang, Anthony E. (2014): The treatment of dystonic tremor: a systematic review. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85 (7), S. 759–769. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305532.

Ferreira, Joaquim J.; Bhidayasiri, Roongroj; Colosimo, Carlo; Marti, Maria Jose; Zakine, Benjamin; Maisonobe, Pascal (2013): Survey of practices employed by neurologists for the definition and management of secondary non-response to botulinum toxin in cervical dystonia. In: *Functional neurology* 27 (4), S. 225–230.

Fleming, Brandy M.; Schwab, Emiko L.; Nouer, Simonne S.; Wan, Jim Y.; LeDoux, Mark S. (2012): Prevalence, predictors, and perceived effectiveness of complementary, alternative and integrative medicine in adult-onset primary dystonia. In: *Parkinsonism & related disorders* 18 (8), S. 936–940. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.04.027.

Fox, Michael D.; Alterman, Ron L. (2015): Brain Stimulation for Torsion Dystonia. In: *JAMA neurology* 72 (6), S. 713–719. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.51.

Frevert, Jürgen (2010): Content of botulinum neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. In: *Drugs in R&D* 10 (2), S. 67–73. DOI: 10.2165/11584780-000000000-00000.

Frevert, Jürgen (2015): Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. In: *Drugs in R&D* 15 (1), S. 1–9. DOI: 10.1007/s40268-014-0077-1.

Friedman, A. H.; Nashold, B. S.; Sharp, R.; Caputi, F.; Arruda, J. (1993): Treatment of spasmodic torticollis with intradural selective rhizotomies. In: *Journal of neurosurgery* 78 (1), S. 46–53. DOI: 10.3171/jns.1993.78.1.0046.

Gill, Chandler E.; Manus, Neil D.; Pelster, Michael W.; Cook, Jason A.; Title, Wallace; Molinari, Anna L.; Charles, David (2013): Continuation of long-term care for cervical dystonia at an academic movement disorders clinic. In: *Toxins* 5 (4), S. 776–783. DOI: 10.3390/toxins5040776.

Gonzalez-Latapi, Paulina; Marotta, Nicolas; Mencacci, Niccolò E. (2021): Emerging and converging molecular mechanisms in dystonia. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 128 (4), S. 483–498. DOI: 10.1007/s00702-020-02290-z.

Göschel, H.; Wohlfarth, K.; Frevert, J.; Dengler, R.; Bigalke, H. (1997): Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences. In: *Experimental neurology* 147 (1), S. 96–102. DOI: 10.1006/exnr.1997.6580.

Greene, P.; Fahn, S.; Diamond, B. (1994): Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 9 (2), S. 213–217. DOI: 10.1002/mds.870090216.

Grütz, Karen; Klein, Christine (2021): Dystonia updates: definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 128 (4), S. 395–404. DOI: 10.1007/s00702-021-02314-2.

Gu, Shenyan; Rumpel, Sophie; Zhou, Jie; Strotmeier, Jasmin; Bigalke, Hans; Perry, Kay et al. (2012): Botulinum neurotoxin is shielded by NTNHA in an interlocked complex. In: *Science (New York, N.Y.)* 335 (6071), S. 977–981. DOI: 10.1126/science.1214270.

Hamby, W. B. (1970): Schiffer S: Spasmodic torticollis; results after cervical rhizotomy in 80 cases. In: *Clinical neurosurgery* 17, S. 28–37. DOI: 10.1093/neurosurgery/17.cn_suppl_1.28.

Hefter, Harald; Kupsch, Andreas; Müngersdorf, Martina; Paus, Sebastian; Stenner, Andrea; Jost, Wolfgang (2011): A botulinum toxin A treatment algorithm for de novo management of torticollis and laterocollis. In: *BMJ open* 1 (2), e000196. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000196#.

Hefter, H.; Blondin, D.; Kahlen, U.; Moll, M.; Antoch, G.; Schek, J. (2012a): CT-guided intramuscular botulinum toxin A injections into the deep anterior neck muscles in patients with pure antecaput or antecollis. In: *Basal Ganglia* 2 (2), S. 97–101. DOI: 10.1016/j.baga.2012.03.003.

Hefter, Harald; Hartmann, Christian; Kahlen, Ulrike; Moll, Marek; Bigalke, Hans (2012b): Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins--a single cohort 4-year follow-up study. In: *BMJ open* 2 (4). DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000646.

Hefter, Harald; Kahlen, Ulrike; Menge, Till R.; Rosenthal, Dietmar; Moll, Marek (2012c): Impact of posterior deep neck muscle treatment on cervical dystonia: Necessity to differentiate between abnormal positions of head and neck. In: *Basal Ganglia* 2 (2), S. 103–107. DOI: 10.1016/j.baga.2012.04.027.

Hefter, Harald; Spiess, Constanze; Rosenthal, Dietmar (2014): Very early reduction in efficacy of botulinum toxin therapy for cervical dystonia in patients with subsequent secondary treatment failure: a retrospective analysis. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 121 (5), S. 513–519. DOI: 10.1007/s00702-013-1127-5.

Hefter, Harald; Rosenthal, Dietmar; Moll, Marek (2016): High Botulinum Toxin-Neutralizing Antibody Prevalence Under Long-Term Cervical Dystonia Treatment. In: *Movement disorders clinical practice* 3 (5), S. 500–506. DOI: 10.1002/mdc3.12322.

Hefter, Harald; Rosenthal, Dietmar; Bigalke, Hans; Moll, Marek (2019): Clinical relevance of neutralizing antibodies in botulinum toxin long-term treated still-responding patients with cervical dystonia. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 12, 1756286419892078. DOI: 10.1177/1756286419892078.

Hefter, Harald; Brauns, Raphaela; Ürer, Beyza; Rosenthal, Dietmar; Albrecht, Philipp (2020a): Effective long-term treatment with incobotulinumtoxin (Xeomin®) without neutralizing antibody induction: a monocentric, cross-sectional study. In: *Journal of Neurology* 267 (5), S. 1340–1347. DOI: 10.1007/s00415-019-09681-7.

Hefter, Harald; Samadzadeh, Sara; Moll, Marek (2020b): Transient Improvement after Switch to Low Doses of RimabotulinumtoxinB in Patients Resistant to AbobotulinumtoxinA. In: *Toxins* 12 (11). DOI: 10.3390/toxins12110677.

Hefter, Harald; Schomaecker, Isabelle; Schomaecker, Max; Samadzadeh, Sara (2020c): Disease Progression of Idiopathic Cervical Dystonia in Spite of Improvement After Botulinum Toxin Therapy. In: *Frontiers in neurology* 11, S. 588395. DOI: 10.3389/fneur.2020.588395.

Hefter, Harald; Samadzadeh, Sara (2021): Effective Treatment of Neurological Symptoms with Normal Doses of Botulinum Neurotoxin in Wilson's Disease: Six Cases and Literature Review. In: *Toxins* 13 (4). DOI: 10.3390/toxins13040241.

Hefter, Harald; Hartmann, Christian J.; Kahlen, Ulrike; Samadzadeh, Sara; Rosenthal, Dietmar; Moll, Marek (2021a): Clinical Improvement After Treatment With

IncobotulinumtoxinA (XEOMIN®) in Patients With Cervical Dystonia Resistant to Botulinum Toxin Preparations Containing Complexing Proteins. In: *Frontiers in neurology* 12, S. 636590. DOI: 10.3389/fneur.2021.636590.

Hefter, Harald; Samadzazeh, Sara; Rosenthal, Dietmar (2021b): The impact of the initial severity on later outcome: retrospective analysis of a large cohort of botulinum toxin naïve patients with idiopathic cervical dystonia. In: *Journal of Neurology* 268 (1), S. 206–213. DOI: 10.1007/s00415-020-10128-7.

Hefter, Harald; Schomaecker, Isabelle; Schomaecker, Max; Rosenthal, Dietmar; Samadzadeh, Sara (2021c): The Impact of the Course of Disease before Botulinum Toxin Therapy on the Course of Treatment and Long-Term Outcome in Cervical Dystonia. In: *Toxins* 13 (7). DOI: 10.3390/toxins13070493.

Hefter, Harald; Ürer, Beyza; Brauns, Raphaela; Rosenthal, Dietmar; Meuth, Sven G.; Lee, John-Ih et al. (2022): Significant Long-Lasting Improvement after Switch to Incobotulinum Toxin in Cervical Dystonia Patients with Secondary Treatment Failure. In: *Toxins* 14 (1). DOI: 10.3390/toxins14010044.

Houser, M. K.; Sheean, G. L.; Lees, A. J. (1998): Further studies using higher doses of botulinum toxin type F for torticollis resistant to botulinum toxin type A. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 64 (5), S. 577–580. DOI: 10.1136/jnnp.64.5.577.

Hsiung, G-Y R.; Das, S. K.; Ranawaya, R.; Lafontaine, A-L; Suchowersky, O. (2002): Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 17 (6), S. 1288–1293. DOI: 10.1002/mds.10252.

Hung, S. W.; Hamani, C.; Lozano, A. M.; Poon, Y-Y W.; Piboolnurak, P.; Miyasaki, J. M. et al. (2007): Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. In: *Neurology* 68 (6), S. 457–459. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252932.71306.89.

Isaias, Ioannis U.; Alterman, Ron L.; Tagliati, Michele (2008): Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. In: *Brain: a journal of neurology* 131 (Pt 7), S. 1895–1902. DOI: 10.1093/brain/awn120.

Isaias, Ioannis U.; Volkmann, Jens; Kupsch, Andreas; Burgunder, Jean-Marc; Ostrem, Jill L.; Alterman, Ron L. et al. (2011): Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. In: *Journal of Neurology* 258 (8), S. 1469–1476. DOI: 10.1007/s00415-011-5961-9.

Jahanshahi, M.; Marion, M. H.; Marsden, C. D. (1990): Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. In: *Archives of Neurology* 47 (5), S. 548–552. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530050070014.

Jankovic, J. (1998): Medical therapy and botulinum toxin in dystonia. In: *Advances in neurology* 78, S. 169–183.

Jankovic, Joseph (2004): Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 19 Suppl 8, S109-15. DOI: 10.1002/mds.20024.

Jankovic, Joseph (2006): Treatment of dystonia. In: *The Lancet Neurology* 5 (10), S. 864–872. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70574-9.

Jankovic, Joseph (2013): Medical treatment of dystonia. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 28 (7), S. 1001–1012. DOI: 10.1002/mds.25552.

Jankovic, J.; Schwartz, K. S. (1991): Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. In: *Archives of Neurology* 48 (12), S. 1253–1256. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530240057020.

Jankovic, J.; Schwartz, K. (1995): Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. In: *Neurology* 45 (9), S. 1743–1746. DOI: 10.1212/WNL.45.9.1743.

Jankovic, J.; Vuong, K. D.; Ahsan, J. (2003): Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. In: *Neurology* 60 (7), S. 1186–1188. DOI: 10.1212/01.WNL.0000055087.96356.BB.

Jinnah, H. A. (2020): Medical and Surgical Treatments for Dystonia. In: *Neurologic clinics* 38 (2), S. 325–348. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.01.003.

Jinnah, H. A.; Factor, Stewart A. (2015): Diagnosis and treatment of dystonia. In: *Neurologic clinics* 33 (1), S. 77–100. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.09.002.

Jinnah, H. A.; Comella, Cynthia L.; Perlmutter, Joel; Lungu, Codrin; Hallett, Mark (2018): Longitudinal studies of botulinum toxin in cervical dystonia: Why do patients discontinue therapy? In: *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology* 147, S. 89–95. DOI: 10.1016/j.toxicon.2017.09.004.

Jost, Wolfgang H.; Hefter, Harald; Stenner, Andrea; Reichel, Gerhard (2013): Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 120 (3), S. 487–496. DOI: 10.1007/s00702-012-0887-7.

Kessler, K. R.; Skutta, M.; Benecke, R. (1999): Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. In: *Journal of Neurology* 246 (4), S. 265–274. DOI: 10.1007/s004150050345.

Klein, Christine; Lohmann, Katja; Marras, Connie; Münchau, Alexander (2003): Hereditary Dystonia Overview. Hg. v. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA), University of Washington, Seattle, 1993-2022. PMID: 20301334

Klein, Christine; Fahn, Stanley (2013): Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 28 (7), S. 851–862. DOI: 10.1002/mds.25546.

Kleiner-Fisman, Galit; Herzog, Jan; Fisman, David N.; Tamma, Filippo; Lyons, Kelly E.; Pahwa, Rajesh et al. (2006): Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 21 Suppl 14, S290-304. DOI: 10.1002/mds.20962.

Kutvonen, O.; Dastidar, P.; Nurmikko, T. (1997): Pain in spasmodic torticollis. In: *Pain* 69 (3), S. 279–286. DOI: 10.1016/s0304-3959(96)03296-4.

Lam, Samuel M. (2003): The basic science of botulinum toxin. In: *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 11 (4), S. 431–438. DOI: 10.1016/S1064-7406(03)00073-7.

Lange, Oliver; Bigalke, Hans; Dengler, Reinhard; Wegner, Florian; deGroot, Michael; Wohlfarth, Kai (2009): Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? In: *Clinical neuropharmacology* 32 (4), S. 213–218. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181914d0a.

Lee, John-Ih; Jansen, Alexander; Samadzadeh, Sara; Kahlen, Ulrike; Moll, Marek; Ringelstein, Marius et al. (2021): Long-term adherence and response to botulinum toxin in different indications. In: *Annals of clinical and translational neurology* 8 (1), S. 15–28. DOI: 10.1002/acn3.51225.

Lee, Kwangkook; Zhong, Xiaofen; Gu, Shenyan; Kruel, Anna Magdalena; Dorner, Martin B.; Perry, Kay et al. (2014): Molecular basis for disruption of E-cadherin adhesion by botulinum neurotoxin A complex. In: *Science (New York, N.Y.)* 344 (6190), S. 1405–1410. DOI: 10.1126/science.1253823.

Leinweber, Barbara; Möller, J. Carsten; Scherag, Andre; Reuner, Ulrike; Günther, Peter; Lang, Christoph J. G. et al. (2008): Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23 (1), S. 54–62. DOI: 10.1002/mds.21761.

Lencer, R.; Steinlechner, S.; Stahlberg, J.; Rehling, H.; Orth, M.; Baeumer, T. et al. (2009): Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80 (10), S. 1176–1179. DOI: 10.1136/jnnp.2008.170191.

Leplow, B.; Böttcher, M.; Schönfeld, R. (2013): Botulinum-Toxin-Therapie bei Torticollis spasmodicus: Medizinische und nichtmedizinische Begleitbehandlungen. In: *Der Nervenarzt* 84 (4), S. 493–497. DOI: 10.1007/s00115-012-3708-1.

Lizarraga, Karlo J.; Al-Shorafat, Duha; Fox, Susan (2019): Update on current and emerging therapies for dystonia. In: *Neurodegenerative disease management* 9 (3), S. 135–147. DOI: 10.2217/nmt-2018-0047.

Loher, Thomas J.; Pohle, Thomas; Krauss, Joachim K. (2004): Functional stereotactic surgery for treatment of cervical dystonia: review of the experience from the lesional era. In: *Stereotactic and functional neurosurgery* 82 (1), S. 1–13. DOI: 10.1159/000076654.

Lowenstein, D. H.; Aminoff, M. J. (1988): The clinical course of spasmodic torticollis. In: *Neurology* 38 (4), S. 530–532. DOI: 10.1212/WNL.38.4.530.

Lozano, Andres M.; Gildenberg, Philip L.; Tasker, Ronald R. (Hg.) (2009): Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Mahlknecht, Philipp; Georgiev, Dejan; Akram, Harith; Brugger, Florian; Vinke, Saman; Zrinzo, Ludvic et al. (2018): Parkinsonian signs in patients with cervical dystonia treated with pallidal deep brain stimulation. In: *Brain: a journal of neurology* 141 (10), S. 3023–3034. DOI: 10.1093/brain/awy217.

Meares, Russell (1971): Natural history of spasmodic torticollis, and effect of surgery. In: *The Lancet* 298 (7716), S. 149–151. DOI: 10.1016/S0140-6736(71)92318-X.

Mejia, Nicte I.; Vuong, Kevin Dat; Jankovic, Joseph (2005): Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 20 (5), S. 592–597. DOI: 10.1002/mds.20376.

Miyazaki, Yoshimichi; Sato, Kenta; Koizumi, Hidetaka; Sako, Wataru; Asanuma, Koutaro; Kaji, Ryuji (2012): New medications for dystonia. In: *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 52 (11), S. 1074–1076. DOI: 10.5692/clinicalneurol.52.1074.

Moll, Marek; Rosenthal, Dietmar; Hefter, Harald (2018): Quality of life in long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia: Results of a cross sectional study. In: *Parkinsonism & related disorders* 57, S. 63–67. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.019.

Moore Peter, Naumann Markus (2003): Handbook of botulinum toxin treatment. 2. Aufl.: Wiley-Blackwell.

Moro, E.; LeReun, C.; Krauss, J. K.; Albanese, A.; Lin, J.-P.; Walleser Autiero, S. et al. (2017): Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. In: *European journal of neurology* 24 (4), S. 552–560. DOI: 10.1111/ene.13255.

Müller, J.; Wissel, J.; Kemmler, G.; Voller, B.; Bodner, T.; Schneider, A. et al. (2004): Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75 (5), S. 749–753. DOI: 10.1136/jnnp.2003.013441.

Münchau, A.; Palmer, J. D.; Dressler, D.; O'Sullivan, J. D.; Tsang, K. L.; Jahanshahi, M. et al. (2001): Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. In: *Brain: a journal of neurology* 124 (Pt 4), S. 769–783. DOI: 10.1093/brain/124.4.769.

Naumann, M.; Toyka, K. V.; Mansouri Taleghani, B.; Ahmadpour, J.; Reiners, K.; Bigalke, H. (1998): Depletion of neutralising antibodies resensitises a secondary non-

responder to botulinum A neurotoxin. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 65 (6), S. 924–927. DOI: 10.1136/jnnp.65.6.924.

Naumann, Markus; Boo, Lee Ming; Ackerman, Alan H.; Gallagher, Conor J. (2013): Immunogenicity of botulinum toxins. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 120 (2), S. 275–290. DOI: 10.1007/s00702-012-0893-9.

Novak, I.; Campbell, L.; Boyce, M.; Fung, V. S. C. (2010): Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. In: *European journal of neurology* 17 Suppl 2, S. 94–108. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03130.x.

Nutt, J. G.; Muenter, M. D.; Aronson, A.; Kurland, L. T.; Melton, L. J. (1988): Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 3 (3), S. 188–194. DOI: 10.1002/mds.870030302.

O'Brien, C.; Brashear, A.; Cullis, P.; Truong, D.; Molho, E.; Jenkins, S. et al. (2001): Cervical dystonia severity scale reliability study. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 16 (6), S. 1086–1090. DOI: 10.1002/mds.1226.

Oppenheim (1911): About a rare spasm disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). In: *Neurol Centralblatt* (30), S. 1090–1107.

Pagan, Fernando L.; Harrison, Andrew (2012): A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin®: a new botulinum neurotoxin A. In: *Parkinsonism & related disorders* 18 (5), S. 441–445. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.008.

Pahwa, R.; Factor, S. A.; Lyons, K. E.; Ondo, W. G.; Gronseth, G.; Bronte-Stewart, H. et al. (2006): 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. In: *Neurology* 66 (7), S. 983–995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87.

Pappert, Eric J.; Germanson, Terry (2008): Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. In:

Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 23 (4), S. 510–517. DOI: 10.1002/mds.21724.

Pauw, Joke de; van der Velden, Kevin; Meirte, Jill; van Daele, Ulrike; Truijen, Steven; Cras, Patrick et al. (2014): The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: a systematic literature review. In: *Journal of Neurology* 261 (10), S. 1857–1865. DOI: 10.1007/s00415-013-7220-8.

Phukan, Julie; Albanese, Alberto; Gasser, Thomas; Warner, Thomas (2011): Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. In: *The Lancet Neurology* 10 (12), S. 1074–1085. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70232-0.

Pirio Richardson, Sarah; Wegele, Ashley R.; Skipper, Betty; Deligtisch, Amanda; Jinnah, H. A. (2017): Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. In: *Neurology* 88 (6), S. 543–550. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003596.

Prudente, Cecília N.; Zetterberg, Lena; Bring, Annika; Bradnam, Lynley; Kimberley, Teresa J. (2018): Systematic Review of Rehabilitation in Focal Dystonias: Classification and Recommendations. In: *Movement disorders clinical practice* 5 (3), S. 237–245. DOI: 10.1002/mdc3.12574.

Queiroz, Mariana Araujo Ribeiro; Chien, Hsin Fen; Sekeff-Sallem, Flávio Augusto; Barbosa, Egberto Reis (2013): Physical therapy program for cervical dystonia: a study of 20 cases. In: *Functional neurology* 27 (3), S. 187–192.

Reese, René; Fasano, Alfonso; Knudsen, Karina; Herzog, Jan; Falk, Daniela; Mehdorn, Hubertus Maximilian et al. (2015): Full Parkinsonian Triad Induced by Pallidal High-Frequency Stimulation in Cervical Dystonia. In: *Movement disorders clinical practice* 2 (1), S. 99–101. DOI: 10.1002/mdc3.12105.

Rodrigues, Filipe B.; Duarte, Gonçalo S.; Prescott, David; Ferreira, Joaquim; Costa, João (2019): Deep brain stimulation for dystonia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 1, CD012405. DOI: 10.1002/14651858.CD012405.pub2.

Rossetto, Ornella; Pirazzini, Marco; Montecucco, Cesare (2014): Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. In: *Nature reviews. Microbiology* 12 (8), S. 535–549. DOI: 10.1038/nrmicro3295.

Samadzadeh, Sara; Ürer, Beyza; Brauns, Raphaela; Rosenthal, Dietmar; Lee, John-Ih; Albrecht, Philipp; Hefter, Harald (2020): Clinical Implications of Difference in Antigenicity of Different Botulinum Neurotoxin Type A Preparations: Clinical Take-Home Messages from Our Research Pool and Literature. In: *Toxins* 12 (8). DOI: 10.3390/toxins12080499.

Schönecker, Thomas; Gruber, Doreen; Kivi, Anatol; Müller, Bianca; Lobsien, Elmar; Schneider, Gerd-Helge et al. (2015): Postoperative MRI localisation of electrodes and clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 86 (8), S. 833–839. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308159.

Schulte-Baukloh, Heinrich; Bigalke, Hans; Miller, Kurt; Heine, Gert; Pape, Daniela; Lehmann, Jan; Knispel, Helmut H. (2008): Botulinum neurotoxin type A in urology: antibodies as a cause of therapy failure. In: *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association* 15 (5), 407-15; discussion 415. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02016.x.

Segawa, Masaya (2009): Autosomal dominant GTP cyclohydrolase I (AD GCH 1) deficiency (Segawa disease, dystonia 5; DYT 5). In: *Chang Gung medical journal* 32 (1), S. 1–11.

Segawa, Masaya; Nomura, Yoshiko; Nishiyama, Nobuyoshi (2003): Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). In: *Annals of neurology* 54 Suppl 6, S32-45. DOI: 10.1002/ana.10630.

Sesardic, Dorothea; Jones, Russell G. A.; Leung, Tong; Alsop, Toni; Tierney, Robert (2004): Detection of antibodies against botulinum toxins. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19 Suppl 8, S85-91. DOI: 10.1002/mds.20021.

Sethi, Kapil D.; Rodriguez, Ramon; Olayinka, Babajide (2012): Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. In: *Journal of medical economics* 15 (3), S. 419–423. DOI: 10.3111/13696998.2011.653726.

Shanker, Vicki; Bressman, Susan B. (2009): What's new in dystonia? In: *Current neurology and neuroscience reports* 9 (4), S. 278–284. DOI: 10.1007/s11910-009-0042-5.

Simpson, David M.; Hallett, Mark; Ashman, Eric J.; Comella, Cynthia L.; Green, Mark W.; Gronseth, Gary S. et al. (2016): 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. In: *Neurology* 86 (19), S. 1818–1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.

Skogseid, I. M.; Kerty, E. (2005): The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. In: *European journal of neurology* 12 (3), S. 163–170. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.01053.x.

Skogseid, I. M.; Ramm-Pettersen, J.; Volkmann, J.; Kerty, E.; Dietrichs, E.; Røste, G. K. (2012): Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. In: *European journal of neurology* 19 (4), S. 610–615. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03591.x.

Slawek, Jaroslaw; Friedman, Andrzej; Potulska, Anna; Krystkowiak, Pierre; Gervais, Claire; Banach, Marta et al. (2007): Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. In: *Functional neurology* 22 (2), S. 95–100.

Stacy, M. (2000): Idiopathic cervical dystonia: an overview. In: *Neurology* 55 (12 Suppl 5), S2-8.

Steeves, Thomas D.; Day, Lundy; Dykeman, Jonathan; Jette, Nathalie; Pringsheim, Tamara (2012): The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 27 (14), S. 1789–1796. DOI: 10.1002/mds.25244.

Sy, Michelle Ann C.; Fernandez, Hubert H. (2021): Dystonia and leveraging oral pharmacotherapy. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)* 128 (4), S. 521–529. DOI: 10.1007/s00702-021-02339-7.

Taira, Takaomi (2015): Peripheral Nerve Surgical Procedures for Cervical Dystonia. In: Nerves and Nerve Injuries: Elsevier, S. 413–430.

Tarsy, D. (1997): Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. In: *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 12 (1), S. 100–102. DOI: 10.1002/mds.870120117.

Tarsy, Daniel; Simon, David K. (2006): Dystonia. In: *The New England journal of medicine* 355 (8), S. 818–829. DOI: 10.1056/NEJMra055549.

Thenganatt, Mary Ann; Jankovic, Joseph (2014): Treatment of dystonia. In: *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 11 (1), S. 139–152. DOI: 10.1007/s13311-013-0231-4.

Tintner, R.; Gross, R.; Winzer, U. F.; Smalky, K. A.; Jankovic, J. (2005): Autonomic function after botulinum toxin type A or B: a double-blind, randomized trial. In: *Neurology* 65 (5), S. 765–767. DOI: 10.1212/01.wnl.0000174433.76707.8c.

Tsui, J. K.; Eisen, A.; Mak, E.; Carruthers, J.; Scott, A.; Calne, D. B. (1985): A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. In: *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 12 (4), S. 314–316. DOI: 10.1017/s031716710003540x.

van Kooyk, Yvette (2008): C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses. In: *Biochemical Society transactions* 36 (Pt 6), S. 1478–1481. DOI: 10.1042/BST0361478.

van Zandijcke, M. (1995): Cervical dystonia (spasmodic torticollis). Some aspects of the natural history. In: *Acta neurologica Belgica* 95 (4), S. 210–215.

Velickovic, M.; Benabou, R.; Brin, M. F. (2001): Cervical dystonia pathophysiology and treatment options. In: *Drugs* 61 (13), S. 1921–1943. DOI: 10.2165/00003495-200161130-00004.

Vidailhet, Marie; Vercueil, Laurent; Houeto, Jean-Luc; Krystkowiak, Pierre; Lagrange, Christelle; Yelnik, Jerôme et al. (2007): Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. In: *The Lancet Neurology* 6 (3), S. 223–229. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70035-2.

Volkmann, Jens; Wolters, Alexander; Kupsch, Andreas; Müller, Jörg; Kühn, Andrea A.; Schneider, Gerd-Helge et al. (2012): Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. In: *The Lancet. Neurology* 11 (12), S. 1029–1038. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70257-0.

Volkmann, Jens; Mueller, Joerg; Deuschl, Günther; Kühn, Andrea A.; Krauss, Joachim K.; Poewe, Werner et al. (2014): Pallidal neurostimulation in patients with medication-

refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. In: *The Lancet Neurology* 13 (9), S. 875–884. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70143-7.

Walter, Uwe; Mühlenhoff, Christopher; Benecke, Reiner; Dressler, Dirk; Mix, Eilhard; Alt, Janes et al. (2020): Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy. In: *Neurology* 94 (20), e2109-e2120. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009444.

Zauber, S. Elizabeth; Watson, Nidhi; Comella, Cynthia L.; Bakay, Roy A. E.; Metman, Leo Verhagen (2009): Stimulation-induced parkinsonism after posteroventral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for craniocervical dystonia. In: *Journal of neurosurgery* 110 (2), S. 229–233. DOI: 10.3171/2008.6.17621.

6 Anhang

6.1 Patientenspezifischer Fragebogen

Fragebogen zur Studie:

Studie zur Prävalenz und zum Verlauf von Antikörpern gegen Botulinumtoxin A bei Patienten mit Antikörperbildung und sekundärem Therapieversagen (AKPOSV) und Patienten mit Xeomin-Monotherapie sowie zur Patientenzufriedenheit (AKPOSV/XEOMON)

Name:
Geschlecht:
Geburtsdatum:
Untersuchungstermin:

Diagnose:
TSUI- Score:

1. Wie schätzen Sie Ihren Gesundheitszustand ein? Bitte Zutreffendes ankreuzen:

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht	schlecht	eher schlecht	normal	eher gut	gut	sehr gut

2. Wie schätzen Sie ihre Lebensqualität ein? Bitte Zutreffendes ankreuzen:

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht	schlecht	eher schlecht	normal	eher gut	gut	sehr gut

3. Im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung mit Botulinumtoxin

haben sich meine Beschwerden, um _____ % verbessert
haben sich meine Beschwerden, um _____ % verschlechtert

4. Wann haben Sie Ihre Krankheit / die Symptome das erste Mal bemerkt? (Monat/Jahr)

_____

1/2

5. Welche Symptome/ Beschwerden standen bei der Therapieumstellung im Vordergrund? **(Mehrfachauswahl möglich!)**

   - Schmerzen
   - Verspannung
   - Reduzierte Beweglichkeit des Kopfes
   - Abnorme Kopfposition
   - Kopfzittern
   - Sonstiges:

     _____

6. Welche Symptome/Beschwerden stehen aktuell bei Ihnen im Vordergrund / sind Ihre Hauptbeschwerden? (Mehrfachauswahl möglich!)

   - Schmerzen
   - Verspannung
   - Reduzierte Beweglichkeit des Kopfes
   - Abnorme Kopfposition
   - Kopfzittern
   - Sonstiges:

     _____

7. Wann haben Sie mit der Botulinumtoxintherapie begonnen?

   _____

8. Sonstige Bemerkung:

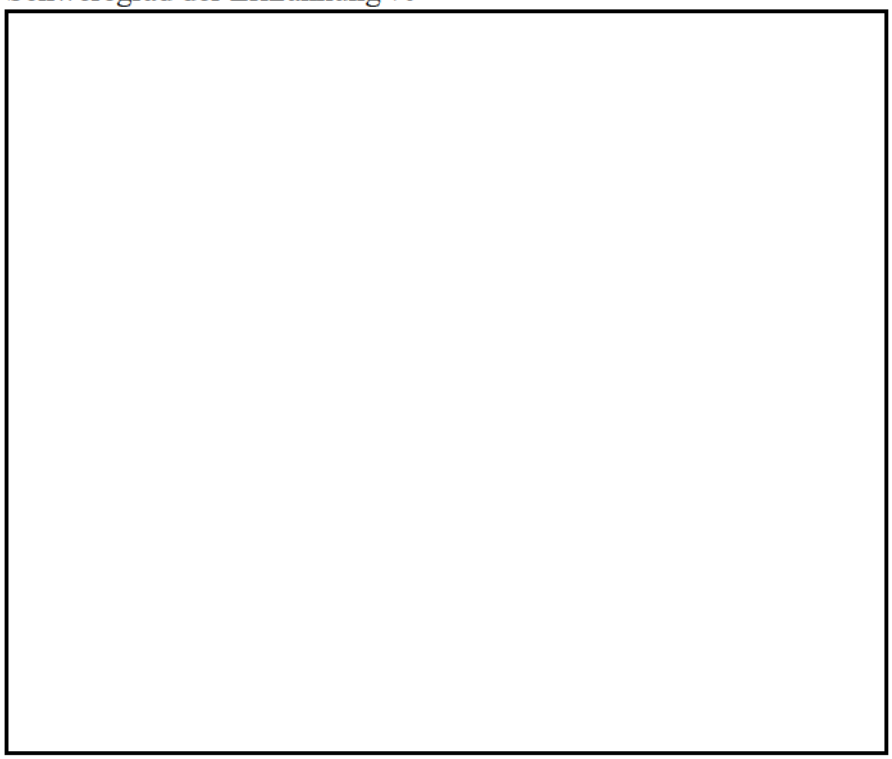
   _____

2/2

6.2 Vorlage zum Zeichnen des Erkrankungsverlaufs

1. Zeichnen Sie bitte Ihren Beschwerdeverlauf vor Beginn der Botulinumtoxintherapie:

Schweregrad der Erkrankung %

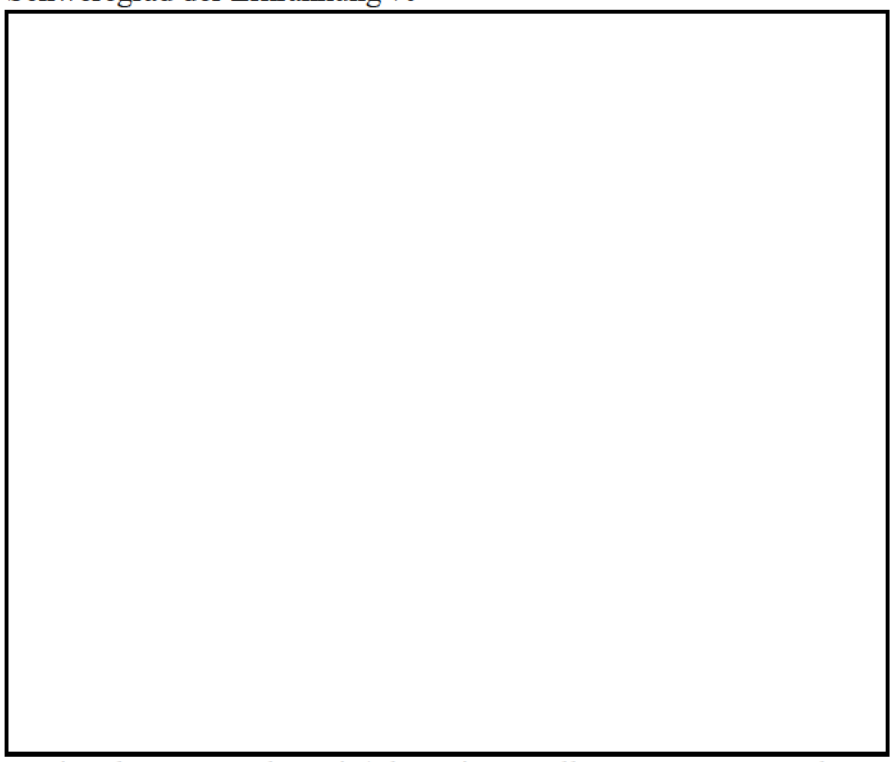


Beginn der Symptomatik Beginn der BoNT-Therapie

1/2

2. Zeichnen Sie bitte Ihren Beschwerdeverlauf nach Beginn der Botulinumtoxintherapie/nach Umstellung auf Xeomin:

Schweregrad der Erkrankung %



Beginn der BoNT-Therapie/Therapieumstellung heute

2/2

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Harald Hefter für die Überlassung des Themas bedanken, denn ohne Ihn wäre die Anfertigung der Dissertation nicht möglich gewesen. Ich schätze sein Vertrauen und seine allgegenwertige Unterstützung seit dem ersten Tag unserer Begegnung bis zur Fertigstellung der Dissertation. Die Zusammenarbeit war mir eine große Ehre und Freude, seine kompetenten Anregungen eröffneten mir immer neue Sichtweisen. Der Austausch wird mir fehlen!

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Philipp Albrecht, welcher sich freundlicherweise dazu bereit erklärt hat, meine Betreuung im letzten Jahr meines Promotionsvorhaben zu übernehmen.

Auch gilt ein Dank an Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Germing für seinen Beistand als Co-Betreuer.

Ein großer Dank gilt außerdem Frau Raphaela Brauns und dem gesamten Team der Botulinum-Neurotoxin Ambulanz des UKD für ihre Unterstützung während der Phase der Datenerhebung.

Meinen lieben Eltern und Schwestern möchte ich einen besonderen Dank aussprechen. Sie haben immer an mich geglaubt und mich während meiner gesamten akademischen Laufbahn in jeder Hinsicht unterstützt und motiviert. Ohne sie hätte ich meinen heutigen Standpunkt nicht erreichen können. Ich schätze mich glücklich und bin dankbar, ein Teiler dieser großartigen Familie zu sein, welche stetig wächst. Ich liebe euch.

Zuletzt möchte ich meiner Schwester Eda für Ihren omnipräsenten Rat und Beistand auf meinem Weg bedanken.