

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurologische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

**Langzeitverlauf von 200 Patienten
mit kraniofazialen und zervikalen Dystonien
bis zu 12 Jahre nach der ersten Botulinumtoxin Behandlung**

Stefanie Marczoch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Töle

Die Dissertation wurde am 02.07.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 18.03.09 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Allgemeines zu Dystonien.....	1
1.2. Klinik der kraniofazialen Dystonien	1
1.3. Klinik der zervikalen Dystonie	2
1.4. Therapie mit Botulinumtoxin	2
2. Fragestellung.....	4
3. Patienten und Methoden.....	5
3.1. Patienten	5
3.2. BTX-A-Injektion.....	6
3.3. Telefonische Befragung.....	6
3.4. Recherche	7
3.5. Statistik.....	7
4. Ergebnisse	8
4.1. Kraniofaziale Dystonien.....	8
4.1.1. Datenerhebung.....	8
4.1.2. Gesamtpopulation.....	8
4.1.2.1. Charakterisierung bei Therapiebeginn.....	8
4.1.2.2. Therapie im Klinikum rechts der Isar	10
4.1.3. Therapieverlauf.....	12
4.1.3.1. Kontinuierliche Therapie im Klinikum rechts der Isar	13
4.1.3.2. Wechsel der behandelnden Einrichtung	15
4.1.3.3. Therapieabbruch	16
4.1.3.4. Verstorbene Patienten.....	17
4.1.4. Verlauf der Dystonie	19
4.1.4.1. Ausdehnung	19
4.1.4.2. Minderung.....	20
4.1.5. Symptomatische Dystonie	21
4.1.6. Effekt	23
4.1.7. Therapieversagen.....	24
4.1.7.1. Primäres Therapieversagen.....	24
4.1.7.2. Sekundäres Therapieversagen.....	24
4.1.8. Nebenwirkungen.....	24
4.1.9. Pausen.....	24
4.1.10. Andere Therapien	25
4.2. Zervikale Dystonie	26
4.2.1. Datenerhebung.....	26
4.2.2. Gesamtpopulation.....	26

4.2.2.1. Charakterisierung bei Therapiebeginn.....	26
4.2.2.2. Therapie im Klinikum rechts der Isar	27
4.2.3. Therapieverlauf.....	29
4.2.3.1. Kontinuierliche Therapie im Klinikum rechts der Isar	30
4.2.3.2. Wechsel der behandelnden Einrichtung	31
4.2.3.3. Therapieabbruch	32
4.2.3.4. Verstorbene Patienten.....	33
4.2.4. Verlauf der Dystonie	33
4.2.4.1. Ausdehnung	33
4.2.4.2. Minderung.....	34
4.2.5. Symptomatische Dystonie	35
4.2.6. Effekt	36
4.2.7. Therapieversagen.....	37
4.2.7.1. Primäres Therapieversagen.....	37
4.2.7.2. Sekundäres Therapieversagen.....	37
4.2.7.3. Antikörperbestimmungen.....	37
4.2.8. Nebenwirkungen	37
4.2.9. Pausen	38
4.2.10. Andere Therapien	38
4.3. Vergleich der beiden Krankheitsgruppen	39
5. Diskussion.....	42
5.1. Kraniofaziale Dystonien	42
5.1.1. Bisherige Studien.....	42
5.1.2. Gesamtpopulation.....	43
5.1.3. Therapieverlauf.....	44
5.1.4. Verlauf der Dystonie.....	45
5.1.5. Symptomatische Dystonie	46
5.1.6. Effekt	47
5.1.7. Therapieversagen	47
5.1.8. Nebenwirkungen	48
5.1.9. Andere Therapien	48
5.2. Zervikale Dystonie	49
5.2.1. Bisherige Studien.....	49
5.2.2. Gesamtpopulation.....	49
5.2.3. Therapieverlauf.....	50
5.2.4. Verlauf der Dystonie.....	51
5.2.5. Symptomatische Dystonie	53
5.2.6. Effekt	53
5.2.7. Therapieversagen.....	53
5.2.8. Nebenwirkungen	54
5.2.9. Andere Therapien	55
5.3. Vergleich der beiden Krankheitsgruppen	56

6. Zusammenfassung.....	57
7. Anhang.....	59
7.1. Aus den Akten übernommene Daten.....	59
7.2. Telefonisches Interview.....	60
8. Literaturverzeichnis	65
9. Danksagung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
BTX	Botulinumtoxin
BTX-A	Botulinumtoxin Typ A
ESDE	Epidemiologic Study of Dystonia in Europe
LD50	Letale Dosis
MU	mouse unit

1. Einleitung

1.1. Allgemeines zu Dystonien

Dystonien sind durch abnorme Haltungen und/oder repetitive Bewegungen als Folge tonischer oder phasischer unwillkürlicher Muskelkontraktionen charakterisiert. Verursacht werden diese Bewegungsstörungen durch eine zentralnervöse Fehlfunktion der Bewegungskontrolle, welche grob neuroanatomisch den Basalganglien zugeordnet wird. Nur bei 20% der Fälle, den symptomatischen Dystonien, ist eine Ursache bekannt, wohingegen bei den meisten Patienten eine idiopathische Dystonie vorliegt (Ceballos-Baumann, 1999, S. 900).

Nach der topischen Verteilung werden Dystonien in fokale, multifokale, segmentale und generalisierte Dystonien sowie Hemidystonien unterschieden. Angaben zur Krankheitshäufigkeit basieren für den europäischen Raum auf Daten zu idiopathischen Dystonien. Hierfür fand man eine Prävalenz von 152/1.000.000 (0,015%), wovon den Hauptteil fokale Dystonien mit 117:1.000.000 ausmachen (ESDE Collaborative Group, 2000, S. 789). Bei den fokalen Dystonien liegen meist auf den kraniozervikalen Bereich bzw. einen Körperteil begrenzte Bewegungen vor. Kraniofaziale Dystonien sind Manifestationen im Gesichtsbereich, wozu der Blepharospasmus, die oromandibuläre Dystonie und die Kombination von beidem, das Meige-Syndrom, zählen. Weitere fokale Dystonien sind die zervikale Dystonie, die spasmodische Dysphonie bei Beteiligung der Larynxmuskulatur, die Dystonie der Hand oder des Arms wie beim Schreibkrampf oder die Dystonie des Fußes. Die mit Abstand häufigste fokale Manifestation ist die zervikale Dystonie, gefolgt vom Blepharospasmus. Seltener sind die laryngeale Dystonie, der Schreibkrampf und die oromandibuläre Dystonie (ESDE Collaborative Group, 2000, S. 790). Der Erkrankungsbeginn liegt im mittleren Erwachsenenalter, selten schon in der Adoleszenz. Durch das seltene Auftreten von Spontanremissionen liegt bei fast allen Patienten eine das weitere Leben begleitende chronische Erkrankung vor. Die oft aktionsinduzierte, schmerzhaft und funktionell einschränkende Symptomatik führt bei vielen Patienten zu reduzierter Lebensqualität, Depression, und sozialem Rückzug (Müller, 2002, S. 844; Page, 2007, S. 345).

1.2. Klinik der kraniofazialen Dystonien

Drei Formen fokaler Dystonien im Gesicht werden unterschieden: Bei Begrenzung auf den Augenbereich spricht man vom **essentiellen Blepharospasmus**. Durch Spasmen des M. orbicularis oculi, der Mm. corrugatores supercilii und des M. procerus entsteht entweder der klassische intermittierende Lidschluß oder die tonische Lidspaltenverengung, bei Kontraktion des frontalen

Teils des M. occipitofrontalis der Lidöffnungsinhibitions-Typ. Durch die verengte oder geschlossene Lidspalte ist das Sehen bis hin zur funktionellen Blindheit behindert.

Bei der **oromandibulären Dystonie** liegen Muskelkontraktionen am Kiefer und um den Mund vor. Bei der perioralen Form entsteht im entsprechenden Bereich Unruhe und Grimassieren, beim Kieferschließungs- und Kieferöffnungstyp Verharren in der jeweiligen Position. Diese Störungen bereiten Probleme beim Sprechen und der Nahrungsaufnahme.

Die bei über 60% der Patienten mit Blepharospasmus auftretende Kombination mit oromandibulärer Dystonie wird als **Meige-Syndrom** bezeichnet (Ceballos-Baumann, 2005, S. 33-36).

1.3. Klinik der zervikalen Dystonie

Die früher auch als Torticollis spasmodicus bezeichnete zervikale Dystonie wird durch unwillkürliche tonische oder phasische Spasmen der Nacken- und Halsmuskulatur verursacht. Die resultierende, oft schmerzhafte Bewegungsstörung wird je nach Richtung unterschieden in die (häufigste) vorwiegend drehende (Tortikollis), seitwärts neigende (Laterokollis) und nach vorne (Anterokollis) oder hinten (Retrokollis) gerichtete Form. Manche Patienten können die Bewegung mit einem sensorischen Trick, "geste antagonistique" genannt, durchbrechen. Dabei legen sie zum Beispiel einen Finger an die Wange oder lehnen den Kopf an eine Wand (Ceballos-Baumann, 2005, S. 36-37).

1.4. Therapie mit Botulinumtoxin

Die Therapie fokaler Dystonien war lange undankbar. Sie bestand vor allem aus systemischer Medikation oder chirurgischen Eingriffen, oft begleitet von Physiotherapie sowie psychologischer Behandlung. Neben meist unbefriedigender Wirkung entstanden oft unerwünschte Nebenwirkungen.

Ein neuer Therapieansatz war die Injektion von Botulinumtoxin (BTX). Es wurde nach Erfolgen in der Therapie des Strabismus ab 1981 (Scott, 1981, S. 734-770) beim Blepharospasmus ab 1984 angewendet (Frueh, 1984, S. 1464-1468), in Folge auch bei der zervikalen Dystonie (Tsui, 1986, S. 245-246). Dieses vom Anaerobier Clostridium botulinum produzierte Neurotoxin blockiert lokal die neuromuskuläre Transmission. Ein Teil des etwa 140.000 bis 150.000 Dalton schweren Toxins verhindert irreversibel die Verschmelzung der Acetylcholin-haltigen Vesikel mit der präsynaptischen Plasmamembran, sodass der Neurotransmitter nicht mehr ausgeschüttet wird. Daraufhin atrophiert der chemisch denervierte Muskel. Nerv und Muskel reagieren mit einer Latenz von etwa 7 Tagen mit der Synthese neuer Acetylcholin-Rezeptoren und kollateraler Aussprossung

von Axonen, was zur Reinnervation von Muskelfasern führt. Die ersten neuromuskulären Endplatten werden nach 1 bis 2 Wochen mit einem Maximum nach 10-12 Wochen gebildet, womit der Muskel seine Funktion graduell wiedererlangt. Dieses Phänomen entspricht dem Zeitverlauf des allmählichen Nachlassens der Wirkung von BTX nach etwa drei Monaten (Ceballos-Baumann, 2005, S. 43).

Nach anfänglicher Skepsis - BTX verursacht die als Botulismus bekannte Lebensmittelvergiftung und gilt als potentestes natürliches Gift - setzte sich die lokale symptomatische Therapie durch. Inzwischen ist BTX Mittel der Wahl vor allem bei Dystonien im Gesichtsbereich sowie zervikalen und laryngealen Dystonien. 7 immunologische Subtypen von BTX sind bekannt, Typ A, B, C1, C2, D, E und F. Therapeutisch wird fast ausschließlich Botulinumtoxin Typ A (BTX-A) genutzt, welches im europäischen Raum als Dysport® (Vertrieb: Ipsen Pharma GmbH; Hersteller: Speywood Biopharm Ltd, Großbritannien) erhältlich ist. Seit 2005 ist Xeomin® (Merz Pharmaceuticals GmbH) zugelassen, ein "pures Toxin" ohne Komplexproteine. Im amerikanischen Bereich wurde BTX-A erst als Oculinum®, ab 1997 als BOTOX® vermarktet, für den kosmetischen Bereich das auch seit 2006 in Deutschland erhältliche Vistabel® (Vertrieb: Pharm-Allergan GmbH; Hersteller: Allergan BOTOX® Ltd, Irland). Für die Behandlung der zervikalen Dystonie ist das Botulinumtoxin Typ B NeuroBloc® zugelassen (Vertrieb: Eisai GmbH; Hersteller: Solstice Neurosciences).

Im europäischen Bereich wird meist Dysport® verwendet, auf dem amerikanischen Markt BOTOX®. Die Dosis wird aufgrund von Tests zur letalen Dosis (LD50) an Mäusen in "mouse units" (MU) angegeben. Die therapeutische Breite von BTX-A ist groß, wie hier am Beispiel von Dysport® gezeigt werden soll. Versuche an Affen ergaben eine LD50 von 28 ng/kg Körpergewicht. Extrapoliert auf den Menschen erhält man eine LD50 von 38.000 MU. Bei einem Toxingehalt von 500 MU in 2,625 mg Trockensubstanz pro Injektionsflasche entspräche dies dem Inhalt von 75 Injektionsflaschen. Davon sind die gängigen Dosen bei Dystonien im Gesichtsbereich von gut 200 MU und auch bei zervikaler Dystonie von etwa 1000 MU weit entfernt.

Da die "mouse units" von BOTOX® auf einem anderen Testsystem beruhen, dürfen die Dosisangaben nicht äquivalent zu Dyport® verwendet werden (Marchetti, 2005, S. 941). Weiterhin unterscheiden sich die Präparate leicht in Molekülaufbau und Wirkung. 1998 wurde die Formulierung von BOTOX® wegen erhöhter Antikörperbildung verändert, sodaß die Dosisangaben in Langzeitstudien mit Vorbehalt gesehen werden müssen.

2. Fragestellung

Die Therapie fokaler Dystonien mit Botulinumtoxin erfordert regelmäßige Behandlungen alle 3 bis 5 Monate. Durch den chronischen Verlauf der Erkrankung entstehen langfristige Therapieverläufe. Mit der zunehmenden Anwendung von BTX wie bei spastischen Syndromen, einzelnen Tremorformen, Migräne und Spannungskopfschmerz, Hyperhidrosis, Sialorrhoe und kosmetischen Verwendungen ist ein wachsender Personenkreis von regelmäßigen Injektionen betroffen. Während es viele Daten zu den akuten bzw. kurzfristigen Effekten von Botulinumtoxin gibt, finden sich bisher nur drei Verlaufsbeobachtungen über mehr als 5 Jahre, die alle mit der amerikanischen Darreichungsform BOTOX® durchgeführt wurden (Hsiung, 2002, S. 1288-1293; Skogseid, 2005, S. 163-170; Meija, 2005, S. 592-597). Primäres Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, wie der Verlauf der Patienten mit kraniofazialer Dystonie sowie mit zervikaler Dystonie bis zu 12 Jahre nach der ersten Injektion mit der europäischen Darreichungsform Dysport® ist. Hierfür wurden die jeweils ersten 100 am Klinikum rechts der Isar behandelten Patienten mit oromandibulärer Dystonie und Blepharospasmus bzw. zervikaler Dystonie nach einem standardisierten Prozess kontaktiert und in einem strukturierten Interview befragt. Neben dem Verlauf der Therapie wurde die Entwicklung der Erkrankung erhoben. Von speziellem Interesse war der Verlauf nicht mehr in der Klinik vorstelliger Patienten, besonders im Hinblick auf Abbruchgründe, Verringerung der Symptomatik, Therapieversagen oder das Ableben der Patienten. Durch die relativ große Patientenzahl konnten Subgruppen wie kontinuierlich Therapierte, Abbrecher, verstorbene Patienten, Therapieversager, Patienten mit symptomatischer Dystonie oder auch Patienten mit Ausdehnung bzw. Minderung der Symptomatik auf eventuelle Charakteristika untersucht werden. Zu den beiden Patientenkollektiven werden jeweils einzeln die Ergebnisse vorgestellt und anschließend im Kontext bisheriger Veröffentlichungen diskutiert. Im Anschluß werden die beiden Gruppen kraniofaziale und zervikale Dystonie gegenübergestellt.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Daten der jeweils ersten 100 konsekutiv mit BTX-A behandelten Patienten mit Dystonie im Gesichtsbereich bzw. zervikaler Dystonie wurden erhoben. Der Therapiebeginn im Klinikum rechts der Isar reichte bei Dystonie im Gesichtsbereich von Februar 1989 bis Juni 1990, bei zervikaler Dystonie bis November 1992. Im Rahmen einer ambulanten Vorstellung wurden Art und Schweregrad der Bewegungsstörung anamnestisch und klinisch eingeschätzt. Mit Hilfe laborchemischer Untersuchungen (Kreatininkinase, Blutgerinnung, Vitamin B₁₂, Folsäure, Serum- und Immunelektrophorese, Schilddrüsendiagnostik, Antinukleäre Antikörper, Antimitochondriale Antikörper, Treponema pallidum Hämagglutinationstest, Borrelien-Antikörper, Acetylcholinrezeptor-Antikörper, Kupferstoffwechsel), Bildgebung sowie der Spaltlampenuntersuchung wurden eine kausal therapierbare Erkrankung, psychogene Störung, Tic oder Spasmus hemifacialis ausgeschlossen. Der Schweregrad kraniofazialer Dystonien wurde angelehnt an die Jankovic Rating Scale eingeschätzt (Jankovic, 1987, S. 620):

Blepharospasmus:	0	keine Bewegungsstörung
	1	situativ ausgelöster vermehrter Lidschlag
	2	vermehrter Lidschluß ohne Spasmus
	3	offensichtlicher Spasmus, Auge meist offen
	4	mittelschwer, Auge >30% der Zeit geschlossen
	5	schwer, praktisch Blindheit
Meige-Syndrom:	0	keine Bewegungsstörung
	1	situativ ausgelöste unwillkürliche Bewegungen
	2	leicht, etwa beim Essen oder Sprechen
	3	mäßig, Bewegungen >50% der Zeit
	4	mittelschwer, ständig
	5	schwer, Essen und Sprechen erheblich behindert

Da die Krankheitsbilder oromandibuläre Dystonie und Meige-Syndrom oft fließend ineinander übergehen, werden diese Patienten als „Meige-Syndrom“ bezeichnete Gruppe zusammengefasst und den Patienten mit isoliertem Blepharospasmus gegenüber gestellt.

Der Schweregrad der zervikalen Dystonie wurde anhand der Skala nach Tsui et al. eingeschätzt: Der von 0 bis 25 reichende Endwert setzt sich aus Bewegungsamplitude, Zeitverlauf (intermittierend oder ständig), Ausmaß von Schulter elevation und Tremor zusammen. Ein hoher Wert steht für eine schwere Beeinträchtigung (Tsui, 1986, S. 245).

3.2. BTX-A-Injektion

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurde BTX-A initial allen Patienten in Form von Dysport® injiziert. Ab März 1995 erhielten fünf Patienten mit kraniofazialer Dystonie und 17 mit zervikaler Dystonie das Präparat BOTOX®. Wegen der fehlenden Dosisstandardisierung wurden die Daten separat analysiert.

Bei Dystonien im Gesichtsbereich wurde BTX-A subcutan in die betroffenen Bereiche injiziert. Durch Zugabe von 0,9%iger NaCl-Lösung entsprachen 0,1 ml der Dysport®-Lösung 20 MU, der BOTOX®-Lösung 2,5 MU. Bei zervikaler Dystonie wurde intramuskulär injiziert, bei komplexen Aktivierungsmustern oder adipösen Patienten unter simultaner EMG-Kontrolle. Hier entsprachen durch Zugabe von 0,9% NaCl-Lösung 0,1 ml der Dysport®-Lösung 50 MU, der BOTOX®-Lösung 10 MU. Alle Behandlungen wurden von einem entsprechend ausgebildeten Arzt vorgenommen. Eine erneute ambulante Behandlung wurde entsprechend des Verlaufs nach zwei bis sechs Monaten angeboten. Als für diese Studie relevante Daten wurden aus den Ambulanzakten übernommen: Name, Geburtsdatum, Adresse, Telefonnummer, Hausarzt bzw. zuweisender Arzt, Krankenkasse, Erkrankungsalter, Art und Schweregrad der Dystonie, weitere dystone Manifestationen, wahrscheinliche Ätiologie (idiopathisch oder symptomatisch), bisherige Therapie, Beginn und Anzahl der Behandlungen, Pausen, jeweilige Dosis, Wirkung und Nebenwirkungen, Medikation.

3.3. Telefonische Befragung

Zwischen März und Mai 2001 wurden die Patienten angerufen und je nach Verlauf mittels dreier strukturierter Fragebögen befragt. Mit anfangs offenen, anschließend ergänzenden geschlossenen Fragen wurde eingegangen auf: Aktuelle Behandlung; Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen; andere Therapien vor, während und nach der BTX-A-Behandlung; Zeitpunkt eines Therapieabbruchs und Gründe dafür; Wechsel der behandelnden Einrichtung und Gründe dafür; Änderung der dystonen Symptome. Der jeweils vorübergehende beste Effekt bei den meisten Behandlungen sollte auf einer von -4 über 0 bis +4 reichenden Skala eingestuft werden. Hier entsprach -4= extremer Verschlechterung, -3= deutlicher, -2= mäßiger, -1=geringfügiger Verschlechterung, 0= keine Änderung; analog dazu +1=geringfügiger Besserung bis +4=vollständiger Beschwerdefreiheit.

3.4. Recherche

Einige Patienten wurden vom behandelnden Arzt nach der ersten Behandlung telefonisch zu erwünschten und unerwünschten Wirkungen befragt. Diese Daten wurden ebenfalls aufgenommen. Weiterhin in der Ambulanz behandelte Patienten wurden bei der nächsten Vorstellung nach der telefonischen Befragung erneut untersucht.

Daten zu primär nicht erreichbaren Patienten wurden möglichst über Angehörige, Hausärzte, Krankenhäuser, Pflegeheime, Krankenkassen oder lokale Ämter erfragt. Hier wurde teilweise das Internet zu Hilfe gezogen (www.telefonbuch.de, Tele-Auskunft Online GmbH, Frankfurt am Main). Zu verstorbenen Patienten wurden möglichst Todesdatum und -ursache eruiert. Zu Patienten, welche nicht selbst telefonieren konnten, wurden Angehörige befragt, während der Patient nach Möglichkeit das Gespräch verfolgen und beeinflussen konnte.

3.5. Statistik

Die Daten wurden in einer Excel-Datei (Microsoft Corp., Washington, USA) erfasst und statistisch mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Marketing Department, Chicago, USA) ausgewertet. Die Daten werden mit Mittelwert \pm Standardabweichung (standard deviation, SD) angegeben. Als nichtparametrische Tests für unabhängige Werte wurden der X^2 - bzw. Mann-Whitney U-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde eine Obergrenze von 5% festgelegt. Der zeitbezogene Therapieverlauf der Gesamtpopulation wurde mit einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1. Kraniofaziale Dystonien

4.1.1. Datenerhebung

Die Behandlung der 100 Patienten mit Dystonien im Gesichtsbereich kann mittels Akten zu 99 Patienten vollständig, zu einem Patienten nur unvollständig nachvollzogen werden.

Informationen aus der telefonischen Recherche und Befragung liegen zu 94 Patienten vor, sechs konnten nicht befragt werden: Eine Patientin verweigerte die telefonische Befragung, drei Patienten waren nicht auffindbar, eine Rumänin war in ihr Heimatland zurückgezogen, zu der sechsten ist nur das Todesdatum bekannt.

Zu 82 Patienten liegen vollständige Angaben vor, während die Angaben zu zwölf - meist mittlerweile Verstorbenen - unvollständig sind.

64 Patienten wurden direkt befragt. Zu den verbleibenden 30 Patienten wurde teilweise ergänzend eine Fremdanamnese eingeholt: Es kam zu je 20 Kontakten mit dem Hausarzt bzw. Verwandten, vier mit Pflegeheimen und drei mit Krankenhäusern. Je zweimal wurden Informationen von der Krankenkasse bzw. lokalen Ämtern einbezogen. Bei sieben Telefonaten mit Verwandten war der jeweilige Patient anwesend und konnte es beeinflussen. Dies waren unter anderem schwerhörige, durch die Dystonie oder eine andere Erkrankung beeinträchtigte Patienten.

Das Auffinden der Patienten war vor allem nach Umzug oder Namenswechsel schwierig. Das Internet wurde zu 22 Patienten genutzt. 27 Patienten wurden mit Hilfe des Hausarztes, sechs über Angaben der Krankenkasse, jeweils vier über Verwandte, ein Pflegeheim, Krankenhaus oder örtliche Ämter erreicht.

4.1.2. Gesamtpopulation

4.1.2.1. Charakterisierung bei Therapiebeginn

Von den 100 Patienten wurden 53 wegen eines Blepharospasmus, 47 wegen eines Meige-Syndroms behandelt. Mit 27 Männern gegenüber 73 Frauen stellten sich signifikant weniger Männer vor. Die Geschlechtsverteilung (m : w) in den Diagnosegruppen war beim Blepharospasmus 1:2,1, beim Meige-Syndrom 1:3,7. Das Alter bei Krankheitsbeginn lag zwischen 35 und 77 Jahren und betrug durchschnittlich 60,3 Jahre (SD 8,8). Während sich die Diagnosegruppen hier nicht deutlich unterschieden, waren die Männer bei Erstmanifestation mit 57,8 Jahren (SD 7,3) signifikant jünger als Frauen mit 61,2 Jahren (SD 9,2; Signifikanzniveau 0,033). Bis zur ersten BTX-A-Behandlung

vergingen um 69,6 Monate (SD 63,0) mit etwas höherem Wert bei den Frauen. Dieser Wert hat jedoch nur geringe Aussagekraft, da 43 Patienten schon vorher in anderen Institutionen BTX-A erhalten hatten (s. u.). Bei Therapiebeginn lag das Durchschnittsalter bei 66,2 Jahren (SD 8,6), die Altersdifferenz zwischen Männern und Frauen betrug dann gut 4,5 Jahre (Signifikanzniveau 0,033). Patienten mit Blepharospasmus wurden mit 64,7 Jahren (SD 8,5) früher therapiert als diejenigen mit Meige-Syndrom mit 68,0 Jahren (SD 8,5; Signifikanzniveau 0,032). Der Schweregrad bei Therapiebeginn betrug bei Blepharospasmus 3,4, bei Meige-Syndrom 3,8 (SD jeweils 0,9). Er wurde bei Männern und Frauen etwa gleich eingeschätzt. Eine symptomatische Dystonie hatten neun Patienten (Tab. 1).

Tabelle 1: Demographie der Gesamtpopulation

	Gesamt		Blepharospasmus		Meige-Syndrom	
	m	w	m	w	m	w
Patienten	100		53		47	
	nicht sig.					
	27	73	17	36	10	37
	sig. 0,000					
Symptomatische Dystonie	9		4		5	
	nicht sig.					
	3	6	2	2	1	4
	nicht sig.					
Schweregrad	3,6 ± 0,9		3,4 ± 0,9		3,8 ± 0,9	
	nicht sig.					
	3,7 ± 0,9	3,6 ± 0,9	3,5 ± 0,9	3,4 ± 0,9	4,1 ± 0,7	3,7 ± 0,9
	nicht sig.					
Alter bei Krankheitsbeginn	60,3 ± 8,8		59,6 ± 8,6		61,0 ± 9,1	
	nicht sig.					
	57,8 ± 7,3	61,2 ± 9,2	57,8 ± 6,9	60,5 ± 9,2	57,8 ± 8,4	61,9 ± 9,2
	sig. 0,033					
Alter bei Therapiebeginn	66,2 ± 8,6		64,7 ± 8,5		68,0 ± 8,5	
	sig. 0,032					
	62,9 ± 8,6	67,5 ± 8,4	61,2 ± 7,9	66,3 ± 8,4	65,8 ± 9,2	68,5 ± 8,3
	sig 0,033					
Mo. bis Therapiebeginn	69,6 ± 63,0		61,6 ± 53,2		78,6 ± 71,8	
	nicht sig.					
	57,7 ± 59,3	73,9 ± 64,1	43,8 ± 36,3	69,4 ± 57,9	80,0 ± 81,7	78,2 ± 70,1
	nicht sig.					

4.1.2.2. Therapie im Klinikum rechts der Isar

Während des Beobachtungszeitraums von maximal 148 Monaten wurden die 100 Patienten durchschnittlich über 76,3 Monate (SD 56,6), gut sechs Jahre, behandelt. 1512 Injektionsbehandlungen fanden insgesamt statt.

Pro Patient waren es durchschnittlich 15,1 Vorstellungen (SD 13,4) mit etwas höherem Wert bei Meige-Syndrom. Pro Jahr stellten sich die Patienten 2,6 mal vor (SD 1,1), umgerechnet alle 4,6 Monate. Männer wurden mit 3,0 Vorstellungen pro Jahr gegenüber 2,4 bei den Frauen signifikant häufiger als Frauen behandelt (SD 1,1 bzw. 1,0; Signifikanzniveau 0,04). Die Diagnosegruppen unterschieden sich hier nicht nennenswert. Entsprechend des ausgedehnteren Krankheitsbildes wurde BTX-A bei Meige-Syndrom signifikant höher dosiert. Diese Patienten erhielten 233 MU (SD 61,3), Patienten mit Blepharospasmus dagegen 205 MU (SD 37,5; Signifikanzniveau 0,036). Entsprechend ist die kumulative Dosis bei Ersteren mit 3637 MU (SD 3286) gegenüber 3156 MU (SD 2885) höher. Männer erhielten etwas (nicht signifikant) mehr Toxin als Frauen (Tab. 2).

Tabelle 2: Therapie der Gesamtpopulation

	Gesamt		Blepharospasmus		Meige-Syndrom	
	m	w	m	w	m	w
Therapiedauer (Mo.)	73,6 ± 56,6		71,2 ± 57,8		76,3 ± 55,8	
	nicht sig.					
	66,8 ± 56,6	76,1 ± 56,8	60,1 ± 58,2	76,5 ± 57,6	78,2 ± 54,6	75,7 ± 56,8
	nicht sig.					
Anzahl Injektionen	15,1 ± 13,4		14,6 ± 13,4		15,7 ± 13,5	
	nicht sig.					
	15,1 ± 14,1	15,1 ± 13,2	12,6 ± 13,0	15,5 ± 13,6	19,3 ± 15,7	14,7 ± 12,9
	nicht sig.					
Injektionen/Jahr	2,6 ± 1,1		2,6 ± 1,0		2,5 ± 1,1	
	nicht sig.					
	3,0 ± 1,1	2,4 ± 1,0	2,8 ± 1,2	2,5 ± 1,0	3,1 ± 1,1	2,4 ± 1,1
	sig 0,04					
Dosis/Injektion (MU)	218 ± 52,0		205 ± 37,5		233 ± 61,3	
	sig. 0,036					
	223 ± 46,0	217 ± 54,3	214 ± 32,9	201 ± 39,2	236 ± 60,7	232 ± 62,2
	nicht sig.					
Kumulative Dosis (MU)	3382 ± 3077		3156 ± 2885		3637 ± 3286	
	nicht sig.					
	3601±3506	3302±2930	2979±3034	3222±2856	4596±4124	3378±3037
	nicht sig.					

9 Patienten zeigten zu Therapiebeginn weitere dystone Manifestationen. Davon erhielten 4 Patienten während des Beobachtungszeitraums wegen einer zervikalen Dystonie bis zu 4 mal BTX-A. Eine Patientin mit spasmodischer Dysphonie bekam begleitend 13 mal laryngeale Injektionen durch eine HNO-Ärztin. Diese zusätzlichen Injektionen wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Nachdem alle Patienten initial BTX-A in Form von Dysport® erhalten hatten, erhielten fünf Patienten im Verlauf BOTOX®. Vier Patienten wurden einmalig 26,25 bis 35 MU injiziert, einer Patientin mit Meige-Syndrom sechsmal jeweils 40 MU. Alle wechselten hinterher wieder zu Dysport® und führten die Therapie langfristig fort.

43 Patienten hatten vor der Behandlung im Klinikum rechts der Isar in anderen Einrichtungen BTX-A erhalten: 39 Patienten waren durch Prof. Dr. P. Roggenkämper et al. im Zentrum für Augenheilkunde der Universität Bonn behandelt worden. Die dann am Klinikum rechts der Isar heimatnah weiterbetreuten Patienten hatten dort ab Herbst 1985 BTX-A erhalten. Meist beidseits perioculär waren 25 bis 200 Einheiten Oculinum® injiziert worden. Drei Patienten waren vorher durch Prof. Dr. A. Huber, Universitäts-Augenklinik Zürich in der Schweiz, behandelt worden, eine Patientin zehn mal an der Universitäts-Augenklinik Freiburg. Durchschnittlich hatten die Patienten in diesen Einrichtungen 3,6 Injektionen erhalten (SD 2,7). Auch diese Daten wurden von den Analysen ausgeschlossen.

4.1.3. Therapieverlauf

Der Verlauf von 94 Patienten ist bekannt, sechs wurden trotz intensiver Nachforschungen nicht erreicht.

Bis zu 12 Jahre nach der ersten BTX-A-Behandlung führten 57 Patienten (60,6%) die Therapie fort, davon 30 im Klinikum rechts der Isar, 20 in anderen Einrichtungen. Sieben dieser Patienten sind mittlerweile verstorben. 37 Patienten (39,4%) brachen die Therapie ab, wovon zehn mittlerweile verstorben waren.

In Abbildung 1 sind die unter Therapie befindlichen Patienten in Blau-Tönen gehalten, Abbrecher in Rot-Tönen. Verstorbene sind in jeweils dunkler Schattierung dargestellt.

Abbildung 1: Therapieverlauf der 100 Patienten

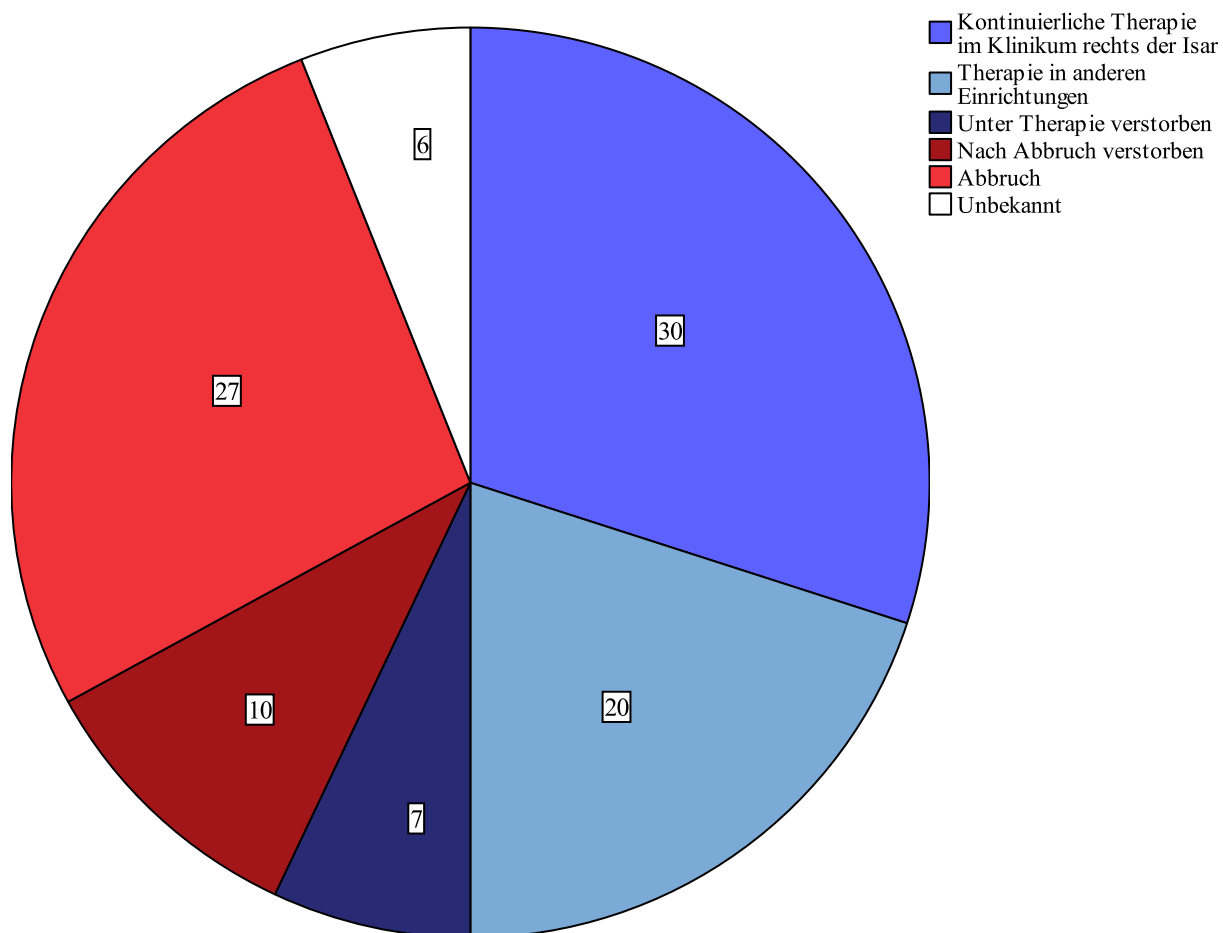
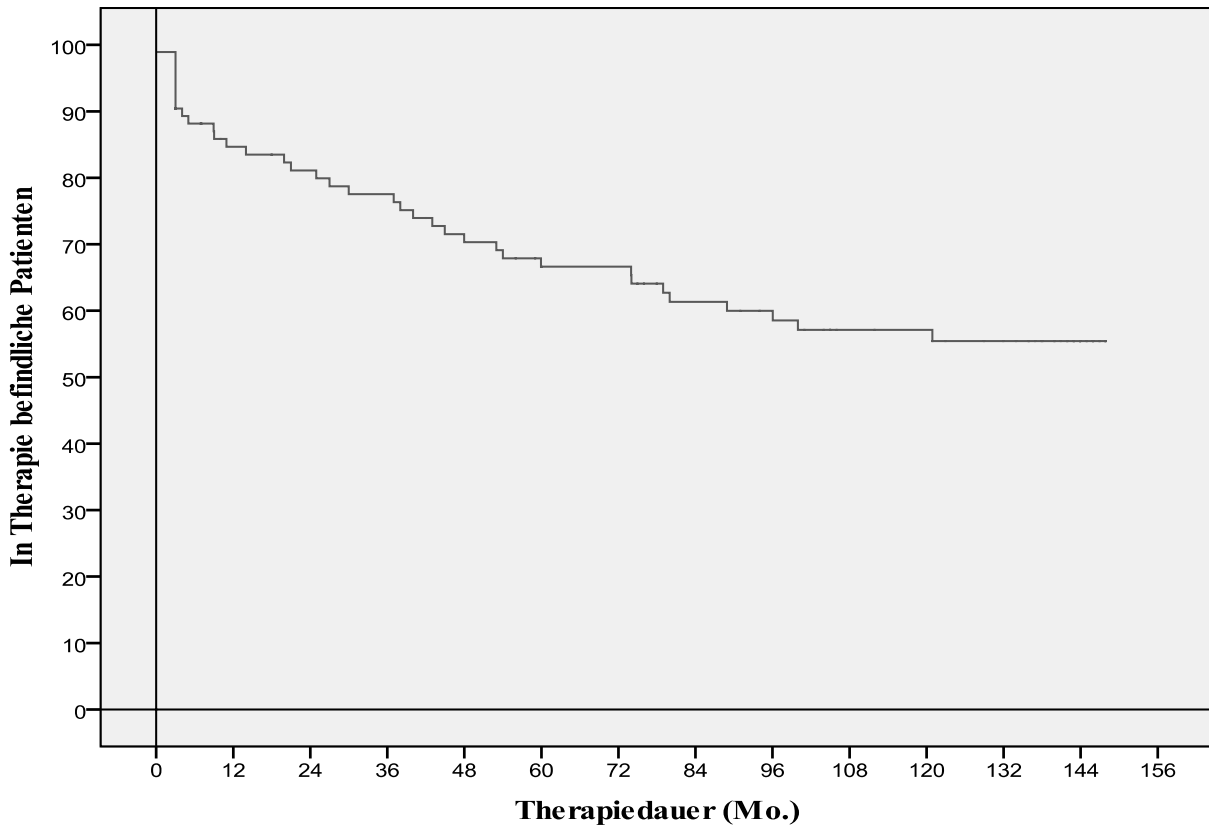


Abbildung 2 stellt die Zeitpunkte der Therapieabbrüche dar. Hier fällt auf, dass die Abbrecherrate nach der ersten Injektion hoch ist und dann relativ konstant bleibt.

Abbildung 2: Verlauf der BTX-A-Therapie der Gesamtpopulation mit Darstellung der Abbrüche



4.1.3.1. Kontinuierliche Therapie im Klinikum rechts der Isar

Anhand der 30 kontinuierlich im Klinikum rechts der Isar behandelten Patienten kann die langfristige Therapie über durchschnittlich 141 Monate (SD 7,9) nachvollzogen werden: Die 16 Patienten mit Blepharospasmus und 14 mit Meige-Syndrom - 8 Männer und 22 Frauen - stellten sich durchschnittlich 28,4 mal vor (SD 10,6), ein Patient sogar 47 mal. Die Dosis pro Injektion betrug bei Blepharospasmus 203 MU (SD 24,2), bei Meige-Syndrom 226 MU (SD 56,7). Bei beiden Krankheitsbildern erhielten Männer etwas mehr Toxin als Frauen. Auch hier zeigen die Männer mit 2,6 (SD 1,1) gegenüber 2,3 (SD 0,9) Injektionen pro Jahr eine höhere Behandlungsfrequenz. Differenziert nach der Diagnose ergibt sich für beide Krankheitsbilder ein Wert von 2,4 (SD Blepharospasmus 1,0; Meige-Syndrom 0,8). Die durchschnittliche kumulative

Dosis betrug 6032 MU (SD 2724) mit höheren Werten bei Patienten mit Meige-Syndrom bzw. den Männern.

Die demographischen Daten dieser Gruppe zeigen kleine Abweichungen zu denen der Gesamtpopulation: Nur ein Patient mit symptomatischer Dystonie führte die Therapie fort.

Der bei Therapiebeginn eingeschätzte Schweregrad liegt hier mit 3,6 bei Blepharospasmus (SD 0,9) bzw. 4,0 bei Meige-Syndrom (SD 1,0) höher. Die Patienten waren bei Krankheitsbeginn mit 55,7 Jahren (SD 9,2) und bei Therapiebeginn mit 63,0 Jahren (SD 7,8) jünger als die Gesamtgruppe. Vom Symptombeginn bis zur ersten BTX-A-Behandlung verging bei ihnen mit 83,3 Monaten (SD 86,9) mehr Zeit (Tab.3).

Tabelle 3: Kontinuierliche Therapie im Klinikum rechts der Isar

	Gesamt		Blepharospasmus		Meige-Syndrom	
	m	w	m	w	m	w
Patienten	30		16		14	
	nicht sig.					
	8	22	5	11	3	11
	sig. 0,011					
Symptomatische Dystonie	1		1		0	
	0	1	0	1		
Schweregrad	3,8 ± 0,9		3,6 ± 0,9		4,0 ± 1,0	
	nicht sig.					
	4,0 ± 1,1	3,7 ± 0,9	3,6 ± 1,1	3,5 ± 0,8	4,7 ± 0,6	3,8 ± 1,0
	nicht sig.					
Alter bei Krankheitsbeginn	55,7 ± 9,2		55,5 ± 8,9		56,0 ± 9,8	
	nicht sig.					
	54,8 ± 7,5	56,1 ± 9,9	54,4 ± 6,6	56,0 ± 10,1	55,3 ± 10,5	56,2 ± 10,1
	nicht sig.					
Alter bei Therapiebeginn	63,0 ± 7,8		61,9 ± 7,7		64,4 ± 7,9	
	nicht sig.					
	62,3 ± 9,2	63,3 ± 7,4	57,0 ± 7,0	64,1 ± 7,2	71,0 ± 3,6	62,5 ± 7,9
	nicht sig.					
Mo. bis Therapiebeginn	83,3 ± 86,9		76,4 ± 69,7		91,1 ± 105,4	
	nicht sig.					
	75,9 ± 89,7	86,0 ± 87,8	32,2 ± 30,7	96,5 ± 74,0	148,7 ± 116,5	75,4 ± 102,3
	nicht sig.					

Fortsetzung von Tab. 3

Therapiedauer (Mo.)	141 ± 7,9		139 ± 9,9		144 ± 3,7	
	nicht sig.					
	139 ± 8,3	142 ± 7,8	137 ± 9,6	140 ± 10,4	143 ± 5,0	144 ± 3,5
Anzahl Injektionen	28,4 ± 10,6		27,7 ± 11,2		29,3 ± 10,2	
	nicht sig.					
	30,4 ± 13	27,7 ± 9,7	27,2 ± 13	27,9 ± 11	35,7 ± 14	27,5 ± 9
Injektionen/Jahr	2,4 ± 0,9		2,4 ± 1,0		2,4 ± 0,8	
	nicht sig.					
	2,6 ± 1,1	2,3 ± 0,9	2,3 ± 1,1	2,4 ± 1,0	3,0 ± 1,1	2,3 ± 0,8
Dosis/Injektion (MU)	214 ± 43,3		203 ± 24,2		226 ± 56,7	
	nicht sig.					
	233 ± 62,0	206 ± 33,2	222 ± 28,0	195 ± 17,6	252 ± 105	218 ± 41,2
Kumulative Dosis (MU)	6032 ± 2724		5617 ± 2468		6506 ± 3012	
	nicht sig.					
	7099 ± 3840	5644 ± 2177	6108 ± 3252	5394 ± 2174	8750 ± 4889	5894 ± 2256
	nicht sig.					

4.1.3.2. Wechsel der behandelnden Einrichtung

Nachdem sie im Klinikum rechts der Isar mit BTX-A behandelt worden waren, wechselten 20 Patienten zu anderen Einrichtungen. Oft lagen mehrere Gründe vor: Für 16 Patienten war die Nähe zum Heimatort wichtig, fünf vorher in Bonn behandelte Patienten wünschten wie gewohnt eine augenärztliche Betreuung und stationären Aufenthalt. Drei Patienten waren auf der Suche nach einer besseren Wirkung, eine Patientin erhoffte weniger Nebenwirkungen, drei wünschten die kontinuierliche Behandlung durch nur einen Arzt. Am Ende des Beobachtungszeitraums wurden je drei Patienten in Augsburg, Günzburg bzw. Regensburg behandelt, zwei in Bonn. Je ein Patient stellte sich in Bayreuth, Dresden, Homburg, Ingolstadt, der Universitätsklinik Großhadern der LMU München, Ravensburg, Ulm, Würzburg sowie bei einer niedergelassenen Ärztin in München vor.

Bei einigen Patienten entstand während des Beobachtungszeitraums eine eindrucksvolle Liste visitierter Kliniken. Hier sei ein extremes Beispiel vorgestellt: Ein Patient wurde nach einer Injektion im Klinikum rechts der Isar in Erlangen ebenfalls einmal behandelt. Später stellte er sich in Würzburg vor, wo allerdings keine BTX-Behandlung erfolgte. Dann erhielt er vier Injektionen in der Universitätsklinik der LMU München, anschließend acht Injektionen im Klinikum rechts der Isar, danach fünf Behandlungen in der Unklinik Dresden. Als Gründe für die Wechsel nannte er eine verminderte Mimik mit „maskenartigem Gesicht“ sowie gelegentlich nicht ausreichenden Effekt.

4.1.3.3. Therapieabbruch

37 Patienten (39,4%) hatten die Therapie abgebrochen, in Relation etwas mehr Patienten mit Blepharospasmus als mit Meige-Syndrom. Sie hatten sich im Schnitt 7,3 mal (SD 7,4) in 36,0 Monaten (SD 33,7) behandeln lassen. Im Vergleich zu den 30 kontinuierlich Therapierten zeigt sich bei ihnen eine niedrigere Dosis pro Injektion, dagegen eine etwas höhere Behandlungsfrequenz. Sie waren bei Krankheitsbeginn mit 64,0 Jahren (SD 7,4) und bei Therapiebeginn mit 69,0 Jahren etwa sechs Jahre älter (SD 9,0; Signifikanzniveau 0,001 bzw. 0,012). Auffällig sind der geringere Schweregrad und die kürzere Latenz zwischen Erstmanifestation und Therapiebeginn. Zur Geschlechtsverteilung und Erkrankungsgenese liegen keine deutlichen Unterschiede vor (Tab.4).

Tabelle 4: Therapieabbrecher versus kontinuierlich im Klinikum rechts der Isar therapierte Patienten

	Abbruch	Kontinuierliche Therapie	Signifikanzniveau
Patienten	37	30	nicht sinnvoll
m : w	12 : 25	8 : 22	nicht sig.
Bleph.: Meige-S.	24 : 13	16 : 14	nicht sig.
Symptomatische Dystonie	3	1	nicht sig.
Schweregrad	3,5 ± 0,7	3,8 ± 0,9	nicht sig.
Alter bei Krankheitsbeginn	64,0 ± 7,4	55,7 ± 9,2	sig. 0,001
Alter bei Therapiebeginn	69,0 ± 9,0	63,0 ± 7,8	sig. 0,012
Mo. bis Therapiebeginn	58,2 ± 49,0	83,3 ± 86,9	nicht sig.
Therapiedauer (Mo.)	36,0 ± 33,7	141,2 ± 7,9	nicht sinnvoll
Anzahl Injektionen	7,3 ± 7,4	28,4 ± 10,6	nicht sinnvoll
Injektionen/Jahr	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,9	nicht sig.
Dosis/Injektion (MU)	203 ± 42,9	214 ± 43,3	nicht sig.
Kumulative Dosis (MU)	1651 ± 1869	6032 ± 2724	nicht sinnvoll

Häufig wurden mehrere Abbruchgründe genannt. Der häufigste Grund war mit zwölf Nennungen eine spontane Besserung der Symptomatik. Zwei Patienten erlebten eine vollständige Remission, acht einen partiellen Rückgang der Beschwerden. Ein weiterer Patient war nach einem Apoplex in unbekanntem Hirnareal beschwerdefrei, einer Patientin ging es nach einer Glaskörperersatz-Operation etwas besser.

Acht Patienten gaben Nebenwirkungen als Abbruchgrund an: Drei berichteten über eine bilaterale Ptose, zwei über einseitige Gesichtslähmung, für je einen Patienten waren einseitige Ptose, Injektionsschmerz, Hämatome, Kopfschmerz bzw. Veränderung der Mimik ausschlaggebend. Ein Patient mit Parkinson-Syndrom brachte optische Verknüpfungen oder Halluzinationen mit der elften Behandlung in Zusammenhang. Bei neun meist pflegebedürftigen Patienten standen andere medizinische Probleme wie reduzierter Allgemeinzustand, Lähmung nach Apoplex oder Verwirrtheit im Vordergrund.

Vier Patienten profitierten von anderen Therapien: Drei Patienten mit Blepharospasmus hatten nach einer Nervdurchtrennung im Gesicht keine bzw. deutlich weniger Beschwerden, ein Patient profitierte vom wegen eines Morbus Parkinson verschriebenen L-Dopa.

Bei einem Patienten wurde nach zwei Behandlungsversuchen primäres Therapieversagen vermerkt, bei einer Patientin zeigte sich durch einen über sieben Termine langsam nachlassenden Effekt sekundäres Therapieversagen. Ein Patient hatte eine länger anhaltende, stärkere Wirkung erhofft. Zwei Patientinnen ängstigten sich vor dem Gift. Bei sechs Patienten lagen mehrere Befindlichkeiten und Abneigungen vor. Zu zwei Verstorbenen ist der Abbruchgrund unbekannt.

4.1.3.4. Verstorbene Patienten

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 17 Patienten verstorben. Hiervon hatten sieben die Therapie bis kurz vor den Tod fortgeführt, zehn vorher abgebrochen. Diese Patienten waren bei Therapiebeginn deutlich älter, insbesondere diejenigen, welche die Therapie vor dem Tod abbrachen. Nur bei einem Patienten - er verstarb wenige Tage nach einer Behandlung an einem Apoplex - bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen letzter Injektion und Todesdatum: Bei den unter Therapie Verstorbenen betrug der Zeitraum durchschnittlich 5,7 Monate (SD 4,2). Die Patienten waren mit 221 E (SD 34,0) behandelt worden. Das Todesalter lag um 82,2 Jahre mit geringerem Alter bei den unter Therapie Verstorbenen.

Todesursache der sieben unter Therapie Verstorbenen war für je einen Patienten ein Apoplex bzw. (dritter) Myocardinfarkt. Drei Patienten hatten ein Malignom, im Einzelnen ein Cervix-Carcinom, Morbus Bowen bzw. eine Peritonealcarcinose bei unbekanntem Primum. Ein Patient habe laut Angehörigen an „Altersschwäche“ gelitten. Ein Patient verstarb während eines aus unbekanntem

Grund durchgeführten Pankreas-Eingriffes. Von den zehn Patienten, welche die Therapie deutlich vor dem Tod beendet hatten, verstarben drei an einem Apoplex, einer an Herzinsuffizienz bei Koronarer Herzkrankheit, bei einem bestand Verdacht auf arteriellen Mesenterialinfarkt. Einer hatte ein metastasiertes Bronchial-Carcinom. Drei seien „altersschwach“ gewesen, ein Patient verstarb an den Folgen einer Leberzirrhose unbekannter Ätiologie. Kein Patient verstarb an oder den Folgen einer Störung im Gesicht (Tab. 5).

Tabelle 5: Unter Therapie Verstorbene versus Patienten, welche die Therapie deutlich vor dem Tod abgebrochen hatten

		Therapie bis Tod	Abbruch vor Tod
Patienten		7	10
Alter bei Krankheitsbeginn		66,1 ± 5,2	71,1 ± 6,7
Alter bei Therapiebeginn		73,0 ± 7,0	78,0 ± 7,2
Therapiedauer (Mo.)		54,1 ± 49,1	30,9 ± 32,4
Anzahl Injektionen		14,3 ± 14,5	7,1 ± 8,7
Dosis/Injektion (MU)		221 ± 34,0	215 ± 32,6
Monate zwischen letzter Therapie und Tod		5,7 ± 4,2	57,7 ± 32,2
Todesalter		78,0 ± 7,5	85,1 ± 8,9
Todesursache	Vaskuläres Ereignis	2	5
	Malignom	3	1
	"Altersschwäche"	1	3
	Weiteres	1	1

4.1.4. Verlauf der Dystonie

4.1.4.1. Ausdehnung

Zwölf der 94 Patienten (12,8%) bemerkten während des Beobachtungszeitraums eine Ausdehnung der dystonen Symptome außerhalb des initial betroffenen Gesichtsbereichs. Jeweils sechs von ihnen waren wegen eines Blepharospasmus bzw. Meige-Syndroms behandelt worden. Einer hatte eine symptomatische Dystonie bei Morbus Parkinson. Bei vier Patienten dehnte sich der isolierte Blepharospasmus zu einem Meige-Syndrom aus, bei sieben Patienten entwickelte sich durch eine zusätzliche zervikale Dystonie, teilweise begleitet vom Meige-Syndrom, ein segmentales Muster. Bei einem Patienten trat eine spasmodische Dysphonie hinzu.

Der Vergleich mit der Gesamtpopulation zeigt bei den betroffenen Patienten einen höheren Schweregrad von 3,8 (SD 1,1). Sie waren bei Krankheitsbeginn mit 56,7 Jahren (SD 6,7) jünger, bis zum Therapiebeginn wurde mit 76,6 Monaten (SD 81,2) länger gewartet. Sie erhielten das Toxin mit 2,7 Injektionen pro Jahr (SD 1,3) etwas häufiger und mit 243 MU (SD 74,1) etwas höher dosiert (Tab. 6).

Wegen der zusätzlichen Manifestation wurden vier Patienten mit zervikaler Dystonie bis zu viermal mit BTX-A behandelt. Eine Patientin bekam parallel zur Behandlung im Klinikum rechts der Isar 13 mal ambulant HNO-ärztlich laryngeale Injektionen. Diese Injektionen wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Tabelle 6: Ausdehnung der Dystonie während des Beobachtungszeitraums

Patienten	12
m : w	5 : 7
Bleph. : Meige-Syndrom	6 : 6
Symptomatische Dystonie	1
Schweregrad	3,8 ± 1,1
Alter bei Krankheitsbeginn	56,7 ± 6,7
Alter bei Therapiebeginn	64,1 ± 6,2
Mo. bis Therapiebeginn	76,6 ± 81,2
Therapiedauer (Mo.)	98,0 ± 52,0
Anzahl Injektionen	21,6 ± 15,3
Injektionen/Jahr	2,7 ± 1,3
Dosis/Injektion (MU)	243 ± 74,1
Kumulative Dosis (MU)	5413 ± 4203

4.1.4.2. Minderung

Zwölf der 94 Patienten (12,8%), davon acht mit Blepharospasmus und vier mit Meige-Syndrom, berichteten über einen spontanen Rückgang der dystonen Symptome. Eine vollständige Remission erfuhren drei Patienten mit Blepharospasmus, davon einer bei tardiver Dystonie, zwei bis fünf Jahre nach Krankheitsbeginn und nach der ersten bzw. 17 Injektionen. Einer dieser Patienten sah einen Zusammenhang mit der Entlastung nach dem Tod eines von ihm gepflegten Angehörigen. Die drei Patienten waren bisher über acht bis zwölf Jahre beschwerdefrei. Über einen deutlichen Rückgang der Bewegungsstörung auf 5 - 20% der vorherigen Beschwerden berichteten fünf Patienten. Sie erlebten dies nach 3 bis 28 Behandlungen. Vier Patienten empfanden ihre initial zur Behandlung führende Dystonie als mäßig geringer und gaben ihre Beschwerden auf 30 bis 80 % der vorherigen Beschwerden gemindert an. Eine spätere Zunahme der Symptome während des Beobachtungszeitraums wurde nicht berichtet. Im Vergleich zur Gesamtpopulation und vor allem zu den Patienten mit Ausdehnung der Dystonie fallen das deutlich kürzere Intervall zwischen Krankheitsbeginn bis zur ersten BTX-A-Therapie von 34,2 Monaten (SD 29,3) sowie der mit 3,5 (SD 0,7) geringere Schweregrad auf. Die Patienten waren bei Krankheitsbeginn mit 62,7 Jahren (SD 7,6) etwas älter. Sie stellten sich mit 2,6 (SD 1,5) Injektionen pro Jahr so häufig vor wie die anderen Patienten auch, erhielten aber mit 191 E (SD 51,7) weniger Toxin (Tab. 7). Aufgrund der Besserung verzichteten elf Patienten auf BTX-A, nur ein Patient ließ sich weiter behandeln. Vier Patienten profitierten von äußeren Einflüssen: Zwei Patienten mit Blepharospasmus waren nach einer Neurektomie, einer nach einem Apoplex in leider nicht bekanntem Hirnareal beschwerdefrei. Deutlich weniger Beschwerden hatte ein Patient unter der mittlerweile verordneten Parkinsonmedikation.

Tabelle 7: Spontaner kompletter bzw. partieller Rückgang der Dystonie während des Beobachtungszeitraums

Patienten	12
m : w	4 : 8
Bleph. : Meige-Syndrom	8 : 4
Symptomatische Dystonie	1
Schweregrad	3,5 ± 0,7
Alter bei Krankheitsbeginn	62,7 ± 7,6
Alter bei Therapiebeginn	65,6 ± 9,1
Mo. bis Therapiebeginn	34,2 ± 29,3
Therapiedauer (Mo.)	52,1 ± 47,3
Anzahl Injektionen	9,4 ± 8,7
Injektionen/Jahr	2,6 ± 1,5
Dosis/Injektion (MU)	191 ± 51,7
Kumulative Dosis (MU)	1895 ± 1829

4.1.5. Symptomatische Dystonie

Bei neun der 100 Patienten lag eine Dystonie sekundärer Genese vor. Wahrscheinliche Ursache war bei vier Patienten Neurodegeneration bei Morbus Parkinson, bei drei Patienten hatte wohl die Einnahme von Neuroleptika zu einer tardiven Dystonie geführt. Bei zwei Patienten war die Bewegungsstörung nach einem zerebrovaskulären Ereignis aufgetreten.

Vergleiche zu den Patienten mit idiopathischer Dystonie sind aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt aussagekräftig: Das Alter bei Krankheitsbeginn ähnelt sich in beiden Gruppen mit 60,5 Jahren (SD 12,4) gegenüber 60,3 Jahren (SD 8,6). Dagegen ist die Zeit bis zur BTX-A-Therapie bei symptomatischer Dystonie mit 87,6 (SD 53,6) gegenüber 68,0 Monaten (SD 64,1) länger. Der Schweregrad von 3,7 (SD 1,0) liegt dem von 3,6 (SD 0,9) bei idiopathischer Dystonie nahe. Die Patienten erhielten mit 243 MU (SD 109,0) gegenüber 216 MU (SD 13,0) eine höhere Dosis pro Injektion und stellten sich mit 3,5 Injektionen pro Jahr (SD 1,3) signifikant häufiger vor als Patienten mit idiopathischer Dystonie mit 2,5 Behandlungen (SD 1,0; Signifikanzniveau 0,049). Sechs dieser Patienten konnten befragt werden. Sie schätzten den Effekt mit 3,60 gegenüber 2,71 bei Patienten mit idiopathischer Dystonie höher ein (SD 0,55 bzw. 1,2; Tab. 8).

Tabelle 8: Idiopathische versus symptomatische Dystonie

	Idiopathische Dystonie	Symptomatische Dystonie	Signifikanzniveau
Patienten	91	9	
m : w	24 : 67	3 : 6	nicht sig.
Bleph. : Meige-Syndrom	49 : 42	4 : 5	nicht sig.
Schweregrad	3,6 ± 0,9	3,7 ± 1,0	nicht sig.
Alter bei Krankheitsbeginn	60,3 ± 8,6	60,5 ± 12,4	nicht sig.
Alter bei Therapiebeginn	66,1 ± 8,4	68,0 ± 11,9	nicht sig.
Mo. bis Therapiebeginn	68,0 ± 64,1	87,6 ± 53,6	nicht sig.
Therapiedauer (Mo.)	77,5 ± 56,7	47,4 ± 44,7	Trend 0,08
Anzahl Injektionen	15,7 ± 13,4	12,0 ± 13,0	nicht sig.
Injektionen/Jahr	2,5 ± 1,0	3,5 ± 1,3	sig. 0,049
Dosis/Injektion (MU)	216 ± 13,0	243 ± 109,0	nicht sig.
Kumulative Dosis (MU)	3454 ± 3137	2568 ± 2299	nicht sig.

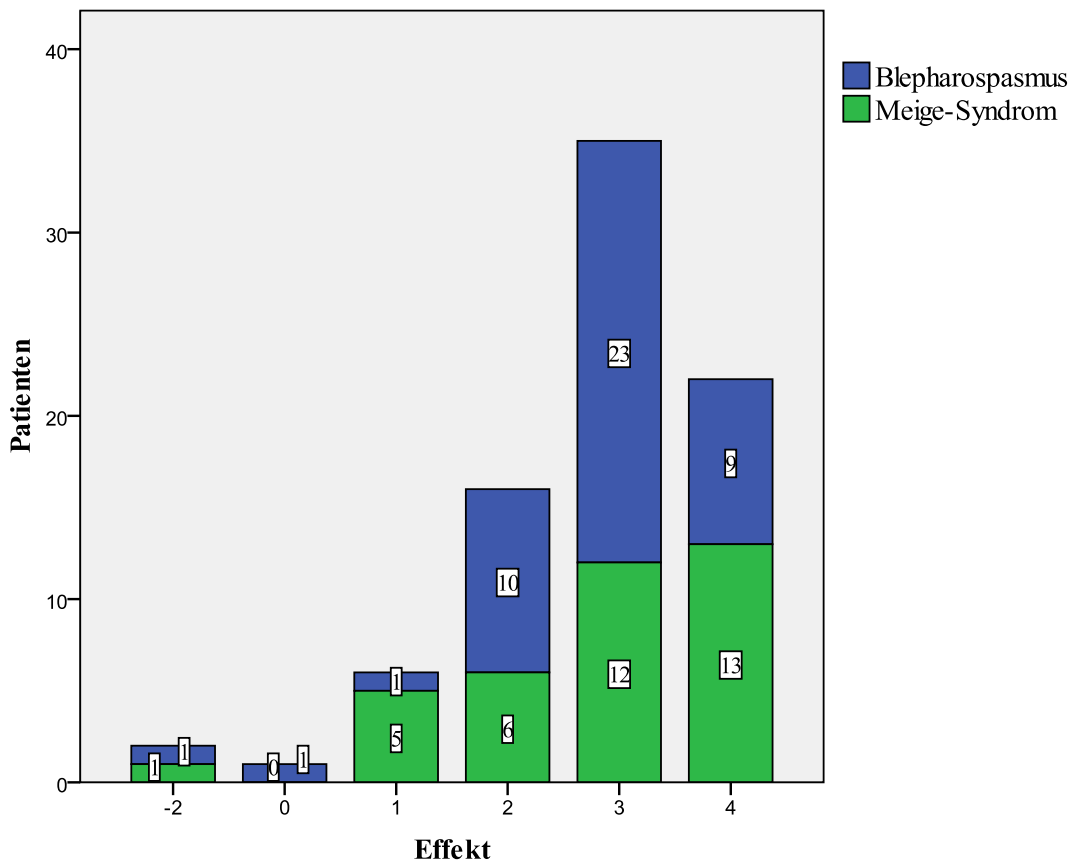
Der Therapieverlauf bei symptomatischer Dystonie unterscheidet sich nicht wesentlich von der Gesamtpopulation: Drei Patienten führten die Therapie fort, drei brachen sie ab. Eine Patientin mit

tardivem Blepharospasmus vom Schweregrad 4, welcher wenige Monate vor dem Therapiebeginn mit BTX-A aufgetreten war, berichtete über einen langsamen Rückgang der Dystonie über 17 Behandlungen in vier Jahren hinweg, sodass sie diese bei Beschwerdefreiheit aufgeben konnte. Bei einer Patientin mit langjährig bekanntem Morbus Parkinson waren unter der BTX-A-Therapie eine Zunahme des Meige-Syndroms und ein Kopftremor aufgetreten.

4.1.6. Effekt

Den jeweils maximalen Effekt der meisten BTX-A-Behandlungen über den gesamten Therapiezeitraum sollten die Patienten auf einer von -4 (extreme Verschlechterung) bis +4 (vollständige Beschwerdefreiheit) reichenden Skala angeben. Die 82 Antworten waren bis auf drei positiv: Der Mittelwert von +2,77 (SD 1,2) steht für eine mäßige bis deutliche Besserung. Dieser Wert unterscheidet sich zwischen den beiden Diagnosegruppen kaum. Dennoch zeigt sich in Abbildung 3, dass ein großer Teil der Patienten mit Blepharospasmus über eine deutliche Besserung berichtet (+3), während der Effekt bei Patienten mit Meige-Syndrom breiter gestreut ist. Die geschlechtsdifferenzierte Verteilung zeigt keine deutlichen Unterschiede. Patienten mit symptomatischer Dystonie berichteten ausschließlich über eine deutliche Verbesserung bzw. Beschwerdefreiheit (+3 und +4). Zwei Patienten gaben eine mäßige Verschlechterung des Zustands (-2) durch die Nebenwirkungen Kopfschmerz bzw. unilaterale Gesichtslähmung und Ptose an. Bei einem Patienten, der weder Effekt noch Nebenwirkungen verspürt hatte, lag primäres Therapieversagen vor. Bei einem Patienten entwickelte sich sekundäres Therapieversagen (s.u.).

Abbildung 3: Jeweils vorübergehender maximaler Effekt



4.1.7. Therapieversagen

4.1.7.1. Primäres Therapieversagen

Ein Patient mit idiopathischem Blepharospasmus hatte nach zwei Behandlungen mit 160 bzw. 220 MU weder Effekt noch Nebenwirkungen bemerkt.

4.1.7.2. Sekundäres Therapieversagen

Bei einer Patientin mit idiopathischem Blepharospasmus lag sekundäres Therapieversagen vor. Der initial deutliche Effekt von BTX-A hatte über sieben Behandlungen langsam auf 10 % der vorherigen Wirkung nachgelassen. Antikörperbestimmungen wurden nicht durchgeführt.

4.1.8. Nebenwirkungen

Bei 42 Patienten (43,8%) waren Nebenwirkungen aufgetreten. Mit 74% überwog das weibliche Geschlecht. 57,1% der Patienten hatten eine, 35,7% zwei und 7,1% drei unterschiedliche unerwünschte Wirkungen erlebt.

Am häufigsten war eine Schwächung des M. levator palpebrae mit resultierender unilateraler Ptose bei 13 und bilateraler Ptose bei 15 Patienten. Über Doppelbilder durch Lähmung der Augenmuskulatur klagten 14 Patienten. Bei zehn Patienten war die Gesichtsmuskulatur gelähmt, wodurch fünf beim Essen und Trinken beeinträchtigt waren.

Die jeweils betroffenen Patienten wurden nach der Häufigkeit des Auftretens befragt: Hier gaben sie mit 62,4% der Therapiezyklen (SD 43,6) als häufigstes eine gelähmte Gesichtsmuskulatur an, gefolgt von bilateraler Ptose mit 34,5% (SD 36,8) und unilateraler Ptose mit 22,5% (SD 25,2).

Doppelbilder wurden nach 19,3% der Vorstellungen bemerkt (SD 26,4).

Trotz regelmäßig auftretender Nebenwirkungen führten einige Patienten die Behandlung fort: So sei bei einem Patienten nach allen 26 Behandlungen eine drei Tage anhaltende „Schwäche des gesamten Körpers“ aufgetreten, ein Patient habe nach jeder der 37 Behandlungen nach drei Tagen „schmerzhafte Verspannungen am Kopf“ gehabt, eine Patientin litt jeweils unter Gesichtsschmerz. Alle Nebenwirkungen waren reversibel.

4.1.9. Pausen

Neun Patienten - sieben Frauen und zwei Männer - unterbrachen die BTX-A-Therapie. Davon hatten vier einen Blepharospasmus, fünf ein Meige-Syndrom. Im Mittel pausierten sie 47,7 Monate (SD 26,7). Unterbrechungsgründe (Mehrfachnennungen waren möglich) waren für je zwei

Patienten Nebenwirkungen, Angst bzw. Abneigung gegenüber den Injektionen, für je einen Patienten ungenügender Effekt, Kostengründe und andere im Vordergrund stehende medizinische Probleme. Ein Patient konnte im Nachhinein keinen Grund nennen. Zum Befragungszeitpunkt führten sieben Patienten die Therapie fort, zwei hatten abgebrochen.

4.1.10. Andere Therapien

Vor den BTX-A-Injektionen hatte etwa die Hälfte der Patienten Erfahrungen mit teils mehreren anderen Therapieansätzen gemacht. 19 Patienten hatten Medikamente genommen. Häufig waren dies die aus der Therapie extrapyramidalmotorischer Störungen bekannten Anticholinergika Trihexyphenidyl und Biperiden oder auch Tiaprid, welches keiner klassischen Medikamentengruppe zugeordnet werden kann. Hauptanwendungsgebiete sind neben dystonen Syndromen Neuroleptika-induzierte Spätdyskinesien, Dopa-induzierte Bewegungsstörungen und die Chorea Huntington. Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Doxepin, Clomipramin oder Maprotilin waren verschrieben worden, ebenso Benzodiazepine wie Bromazepam, Oxazepam, Lorazepam und Clonazepam. Auch Neuroleptika wie Clozapin oder Haloperidol wurden eingenommen. 14 Patienten hatten sich operieren lassen. Dies war bei 13 Patienten eine meist beidseitige Blepharochalasis-Operation, teilweise mit kosmetischem Ziel, aber oft auch mit der Absicht, die Bewegungsstörung in den Griff zu bekommen. Bei einem Patienten mit Meige-Syndrom war eine beidseitige Jannetta-Operation mit zusätzlicher Durchtrennung der die Lider und die orolabiale Muskulatur versorgenden Nerven durchgeführt worden. In psychiatrischer oder psychotherapeutischer Behandlung waren elf Patienten gewesen. Mit 27 Patienten suchte ein großer Teil bei alternativen Methoden Hilfe. Am häufigsten war hier Akupunktur, gefolgt von Bachblüten-Therapie, Tees und Pendeln. Zwei Patienten waren für eine Woche zu Personen mit „heilenden Händen“ in die Schweiz bzw. Spanien gefahren.

Während der BTX-A-Therapie nutzten nur noch elf Patienten weitere Therapien wie autogenes Training, Akupunktur, Parkinsonmedikation und Sedativa zu speziellen Anlässen wie z.B. Feiern.

4.2. Zervikale Dystonie

4.2.1. Datenerhebung

Entgegen der Einschätzung beim ersten Kontakt zeigte sich bei vier Patienten im Verlauf, dass keine ZD vorlag: Zwei Patienten hatten ein Gilles de la Tourette-Syndrom, je einer Kopftremor bzw. einen benignen essentiellen Myoklonus. Um die Daten nicht zu verfälschen, wurden diese von den Analysen ausgeschlossen und die verbleibenden 96 Patienten als Gesamtpopulation bezeichnet. Die Behandlung im Klinikum rechts der Isar war aus den Akten zu allen Patienten vollständig nachvollziehbar.

Informationen aus der telefonischen Recherche und Befragung liegen zu 91 Patienten vor, fünf konnten nicht befragt werden: Vier Patienten waren nicht auffindbar. Davon waren zwei im Verlauf in psychiatrischer Behandlung, eine Studentin aus New York war während eines Studienaufenthaltes in München im Klinikum rechts der Isar behandelt worden. Ein Mann verweigerte die telefonische Auskunft.

80 Patienten wurden persönlich befragt. War dies nicht möglich, wurden zu acht Patienten zum Teil ergänzend Angaben Verwandter, bei zwei Patienten des Hausarztes und zu je einem Patienten Informationen der Krankenkasse, eines Heims bzw. eines Krankenhauses aufgenommen. Bei zwei Telefonaten mit Verwandten war der Patient anwesend und konnte es beeinflussen.

Das Auffinden der Patienten war vor allem nach Umzug oder Namenswechsel schwierig.

Das Internet wurde zu 31 Patienten genutzt. 30 Patienten wurden mit Hilfe des Hausarztes, fünf über Angaben der Krankenkasse, vier über Verwandte gleichen Namens, je zwei über Heime bzw. Krankenhäuser und ein Patient über die Heimatgemeinde ausfindig gemacht.

4.2.2. Gesamtpopulation

4.2.2.1. Charakterisierung bei Therapiebeginn

Die Gesamtpopulation von 96 Patienten setzt sich aus 40 Männern und 56 Frauen zusammen, es ergibt sich ein Geschlechtsverhältnis von 1 : 1,4. An einer symptomatischen Dystonie litten 19 Patienten (19,8%). Das Alter bei Krankheitsbeginn lag zwischen 16 und 69 Jahren und betrug durchschnittlich 42,0 Jahre (SD 13,2). Bei drei Patienten lag mit Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr eine juvenile Dystonie vor. Für die Männer zeigt sich mit 38,9 Jahren (SD 13,2) eine signifikant frühere Manifestation als für Frauen mit 44,2 Jahren (SD 12,9, Signifikanzniveau 0,047). Besonders deutlich war diese Differenz bei Patienten mit idiopathischer Dystonie: Die Männer waren im Alter von 38,4 Jahren (SD 12,9), die Frauen im Alter von 46,1 Jahren (SD 12,9,

Signifikanzniveau 0,011) erkrankt. Vom Krankheits- bis zum Therapiebeginn vergingen 69,0 Monate (SD 74,1). Bei Therapiebeginn waren die Männer durchschnittlich 45,1 (SD 14,7), die Frauen 49,6 (SD 13,3) Jahre alt. Neben der früheren Manifestation war die Erkrankung bei den Männern wohl etwas stärker ausgeprägt, was sich an dem Schweregrad von 9,2 (SD 4,0) gegenüber 8,9 (SD 3,5) der Frauen zeigt (Tab.9).

Tabelle 9: Demographie der Gesamtpopulation

	Gesamt	m	w	Signifikanzniveau
Patienten	96	40	56	nicht sig.
Symptomatische Dystonie	19	10	9	nicht sig.
Schweregrad	9,0 ± 3,7	9,2 ± 4,0	8,9 ± 3,5	nicht sig.
Alter bei Krankheitsbeginn	42,0 ± 13,2	38,9 ± 13,2	44,2 ± 12,9	sig. 0,047
Alter bei Therapiebeginn	47,7 ± 14,0	45,1 ± 14,7	49,6 ± 13,3	nicht sig.
Mo. bis Therapiebeginn	69,0 ± 74,1	75,2 ± 79,2	64,7 ± 70,6	nicht sig.

4.2.2.2. Therapie im Klinikum rechts der Isar

Während des Beobachtungszeitraums von maximal 146 Monaten wurden die 96 Patienten durchschnittlich 63,2 Monate (SD 52,0), gut 5 Jahre, behandelt. 1285 Therapiesitzungen fanden statt. Durchschnittlich wurde jeder Patient 12,6 mal behandelt (SD 11,5), wobei der Wert bei den Männern mit 14,0 Injektionen (SD 12,3) gegenüber 11,7 (SD 10,9) bei den Frauen etwas höher ist. Die Patienten stellten sich 2,6 mal pro Jahr (SD 1,0) vor, umgerechnet alle 4,6 Monate, mit etwas höherem Wert bei den Männern. Bei einer durchschnittlichen Dosis pro Injektion von 833 MU (SD 275) erhielten Männer mit 950 MU (SD 323) signifikant mehr BTX-A als Frauen mit 749 MU (SD 199, Signifikanzniveau 0,000). Die kumulative Dosis beträgt 10534 MU (SD 10239) mit entsprechend höherem Wert bei den Männern (Tab. 10).

Bei 13 Patienten lag neben der zervikalen Dystonie noch eine weitere dystone Manifestation vor, welche ebenfalls mit BTX-A behandelt wurde. Dies war bei sieben Patienten ein Meige-Syndrom, bei zwei ein Blepharospasmus, bei je einem Patienten eine oromandibuläre Dystonie bzw. spasmodische Dysphonie und einmal die Kombination von beidem. Diese Injektionen wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Neben dem Präparat Dysport®, welches initial allen Patienten injiziert wurde, erhielten im Verlauf 17 Patienten BTX-A in Form von BOTOX®. Zwölf Patienten wechselten nach kurzer Zeit wieder

zurück zu Dysport®, fünf Patienten führten die Therapie damit kontinuierlich fort. Die neun Männer und acht Frauen erhielten BOTOX® durchschnittlich 4,4 mal (SD 4,1) mit einer Dosis von 166 MU (SD 63). Es zeigte sich ein signifikant höherer Wert für Männer mit 185 MU (SD 82) als für Frauen mit 145 MU (SD 19, Signifikanzniveau 0,006). Für genaue Analysen ist die Gruppe der fünf damit weiterbehandelten Patienten zu klein. Kein Patient hatte vorher in anderen Einrichtungen BTX-A erhalten.

Tabelle 10: Therapie der Gesamtpopulation

	Gesamt	m	w	Signifikanzniveau
Therapiedauer (Mo.)	63,2 ± 52,0	66,8 ± 53,9	60,6 ± 50,9	nicht sig.
Anzahl Injektionen	12,6 ± 11,5	14,0 ± 12,3	11,7 ± 10,9	nicht sig.
Injektionen/Jahr	2,6 ± 1,0	2,7 ± 1,0	2,5 ± 1,0	nicht sig.
Dosis/Injektion (MU)	833 ± 275	950 ± 323	749 ± 199	sig. 0,000
Kumulative Dosis (MU)	10534 ± 10239	13319 ± 11993	8546 ± 8332	nicht sig.

4.2.3. Therapieverlauf

Der Verlauf konnte zu 91 der 96 Patienten nachvollzogen werden. 57 Patienten (62,6%) führten die BTX-A-Therapie fort. Davon wurden 32 Patienten durchgehend im Klinikum rechts der Isar behandelt, 25 wechselten zu einer anderen, meist heimatnahen Einrichtung. Ein Patient war unter Therapie verstorben. 33 Patienten brachen die Therapie ab (36,3%), wovon drei mittlerweile verstorben sind.

In Abbildung 4 sind die unter Therapie befindlichen Patienten in Blau-Tönen dargestellt. Patienten, welche die BTX-Therapie abgebrochen haben, sind in Rot-Tönen gehalten, Verstorbene in jeweils dunkler Schattierung.

Abbildung 4: Therapieverlauf der 96 Patienten

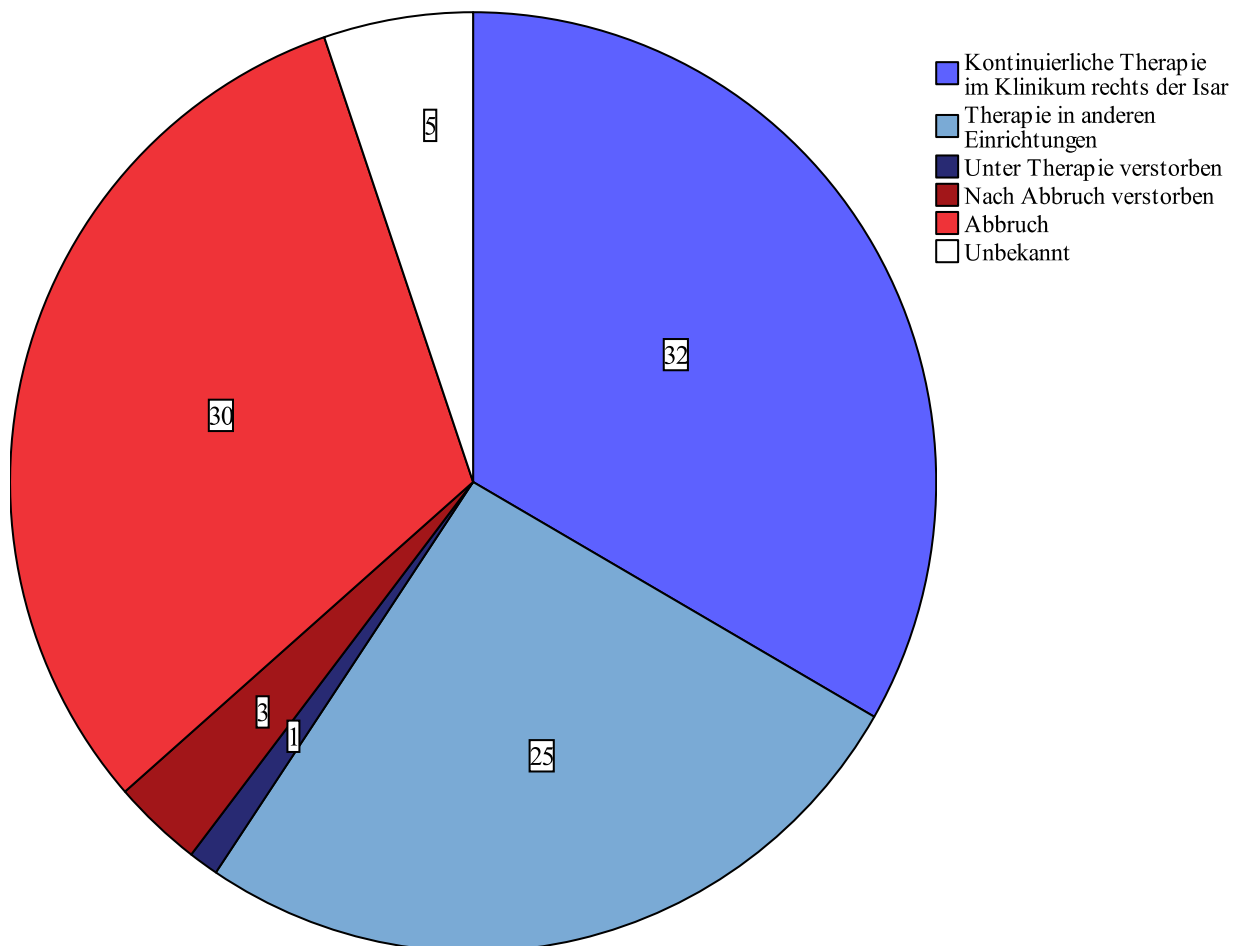
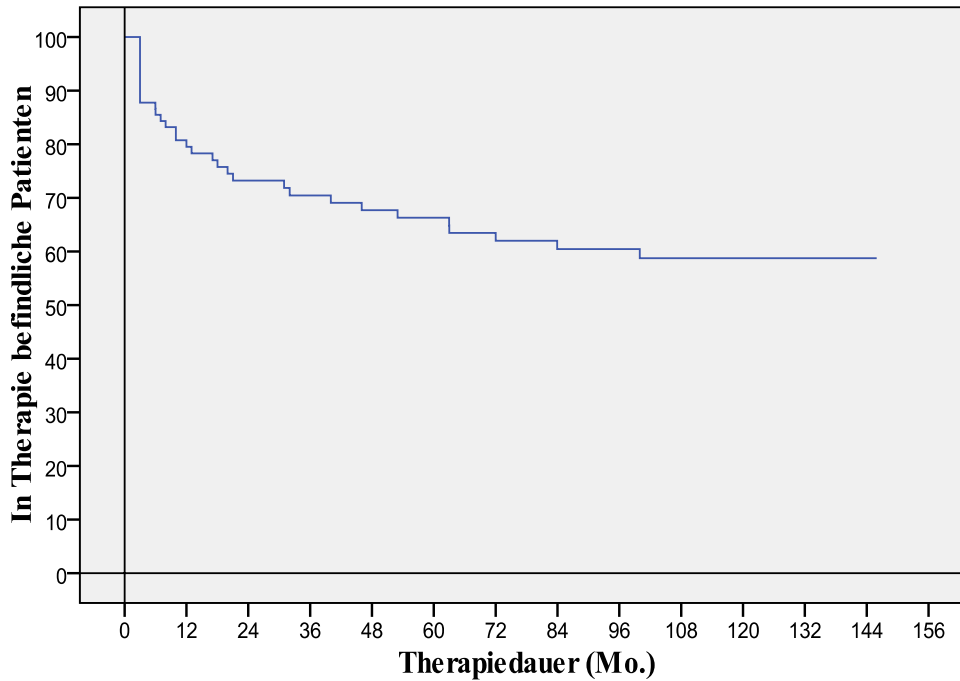


Abbildung 5 stellt die Zeitpunkte der Therapieabbrüche dar. Hier fällt eine hohe Abbrecherquote vor allem in den ersten 24 Monaten auf, wohingegen sie im weiteren Verlauf konstant bleibt.

Abbildung 5: Verlauf der BTX-A-Therapie der Gesamtpopulation mit Darstellung der Abbrüche



4.2.3.1. Kontinuierliche Therapie im Klinikum rechts der Isar

32 Patienten erhielten die Injektionen kontinuierlich im Klinikum rechts der Isar, sodaß ein Zeitraum von durchschnittlich 123 Monaten, also gut zehn Jahren, nachvollziehbar wird. Von den 15 Männern und 17 Frauen hatten sieben Patienten (21,9%) eine symptomatische Dystonie, was der Relation in der Gesamtpopulation nahekommt. Bei Krankheitsbeginn waren die Patienten mit 40,8 Jahren (SD 11,9) etwas jünger als die Gesamtpopulation, ebenso bei Therapiebeginn mit 45,6 Jahren (SD 12,6). Auffällig ist auch die kürzere Latenz zwischen Auftreten der Erkrankung und erster Injektion von 58,4 Monaten (SD 52,5). Der Schweregrad war bei ihnen mit 9,7 (SD 2,7) höher. Die Patienten stellten sich jeweils etwa 25,1 mal vor (SD 8,6), pro Jahr wurden Männer 2,6 mal (SD 0,9) und Frauen 2,3 mal (SD 0,7) behandelt. Die jeweils injizierte Dosis betrug durchschnittlich 849 MU (SD 308) und war bei den Männern mit 983 MU (SD 387) gegenüber den Frauen mit 731 MU (SD 143) signifikant höher (Signifikanzniveau 0,003). Folglich ist die kumulative Dosis bei den Männern mit 24861 MU (SD 9769) gegenüber 17630 MU (SD 6632) höher (Signifikanzniveau 0,049; Tab. 11).

Tabelle 11: Kontinuierliche Therapie im Klinikum rechts der Isar

	Gesamt	m	w	Signifikanzniveau
Patienten	32	15	17	nicht sig.
Symptomatische Dystonie	7	3	4	nicht sig.
Schweregrad	9,7 ± 2,7	8,9 ± 2,7	10,4 ± 2,6	nicht sig.
Alter bei Krankheitsbeginn	40,8 ± 11,9	40,4 ± 12,0	41,1 ± 12,2	nicht sig.
Alter bei Therapiebeginn	45,6 ± 12,6	45,7 ± 13,7	45,5 ± 12,0	nicht sig.
Mo. bis Therapiebeginn	58,4 ± 52,5	63,3 ± 59,6	54,1 ± 46,8	nicht sig.
Therapiedauer (Mo.)	123,0 ± 12,2	122,2 ± 13,6	123,8 ± 11,2	nicht sig.
Anzahl Injektionen	25,1 ± 8,6	26,0 ± 9,0	24,2 ± 8,3	nicht sig.
Injektionen/Jahr	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,9	2,3 ± 0,7	nicht sig.
Dosis/Injektion (MU)	849 ± 308	983 ± 387	731 ± 143	sig. 0,003
Kumulative Dosis (MU)	21020 ± 8902	24861 ± 9769	17630 ± 6632	sig. 0,049

4.2.3.2. Wechsel der behandelnden Einrichtung

Nachdem sie die BTX-A-Therapie im Klinikum rechts der Isar begonnen hatten, stellten sich 25 Patienten zum Befragungszeitpunkt in anderen Einrichtungen vor. Oft lagen mehrere Gründe für den Wechsel vor: Fast für alle - 23 Patienten - war die Nähe zum Heimatort ausschlaggebend, bei einem Patienten initiierte die Krankenkasse den Wechsel. Drei Patienten wünschten einen jeweiligen stationären Aufenthalt, zwei eine konstante Personalbesetzung statt wechselnder Ärzte, ein Patient hatte persönliche Differenzen mit dem Behandlungsteam, ein Patient erhoffte sich geringere Nebenwirkungen bei der neuen Einrichtung. Für fünf Patienten lag Augsburg näher, für je zwei Bayreuth, Freiburg, Gabersee bzw. Regensburg, für je einen Patienten Bochum, Erlangen, das Klinikum Großhadern der LMU München, Kassel, Landshut, Lüdenscheid, Villingen-Schwenningen, Sulzbach bei Stuttgart, Trier, Tübingen, Ulm bzw. Zwickau.

4.2.3.3. Therapieabbruch

33 Patienten (36,3 %) brachen die Therapie ab. Sie waren durchschnittlich 4,2 mal (SD 4,2) über 23,2 Monate (SD 26,9) behandelt worden. Der Vergleich mit den kontinuierlich Therapierten zeigt, dass sie bei einem niedrigeren Schweregrad von 8,8 (SD 3,7) eine etwas geringere Dosis pro Injektion bei gleicher Behandlungsfrequenz erhielten. Das Alter bei Krankheitsbeginn ist höher und bei längerer Dauer bis zur ersten Behandlung ergibt sich mit 51,8 Jahren ein signifikant höheres Alter bei Therapiebeginn (SD 14,2, Signifikanzniveau 0,045; Tab. 12).

Tabelle 12: Therapieabbrecher versus kontinuierlich im Klinikum rechts der Isar therapierte Patienten

	Abbruch	Kontinuierliche Therapie	Signifikanzniveau
Patienten	33	32	
m : w	12 : 21	15 : 17	nicht sig.
Symptomatische Dystonie	6	7	nicht sig.
Schweregrad	8,8 ± 3,7	9,7 ± 2,7	nicht sig.
Alter bei Krankheitsbeginn	45,2 ± 12,6	40,8 ± 11,9	nicht sig.
Alter bei Therapiebeginn	51,8 ± 14,2	45,6 ± 12,6	sig. 0,045
Mo. bis Therapiebeginn	78,4 ± 80,1	58,4 ± 52,5	nicht sig.
Therapiedauer (Mo.)	23,2 ± 26,9	123,0 ± 12,2	nicht sinnvoll
Anzahl Injektionen	4,2 ± 4,2	25,1 ± 8,6	nicht sinnvoll
Injektionen/Jahr	2,5 ± 1,1	2,5 ± 0,8	nicht sig.
Dosis/Injektion (MU)	769 ± 250	849 ± 308	nicht sig.
Kumulative Dosis (MU)	3386 ± 3836	21020 ± 8902	nicht sinnvoll

Oft gaben die Patienten mehrere Abbruchsgründe an. Für zwölf Patienten waren Nebenwirkungen auslösend: Vier Patienten klagten über eine Kopfheberschwäche, weshalb ein Patient eine Halskrause getragen hatte. Bei je einem Patienten waren Schmerzen während der Injektionen, Zunahme der Schmerzen nach der Behandlung, Kraftminderung in einem Arm, Atemprobleme mit Erstickungsangst bzw. Dysphagie für feste Nahrung aufgetreten. Neun Patienten konnten wegen einer spontanen teilweisen, zwei wegen einer vollständigen Rückbildung der Symptomatik auf die Therapie verzichten. Zehn Patienten empfanden das Injizieren unangenehm oder ängstigten sich davor. Sieben Patienten hatten eine stärkere bzw. länger anhaltende Wirkung erhofft. Bei drei Patienten lag primäres Therapieversagen vor, bei drei sekundäres Therapieversagen. Bei einem Patienten stellten sich andere medizinische Probleme in den Vordergrund.

4.2.3.4. Verstorbene Patienten

Vier Patienten waren zum Befragungszeitpunkt verstorben. Davon war ein Patient das letzte Mal drei Monate vor dem Tod an einer postoperativen Blutung bei gastrointestinaler Neoplasie mit BTX-A behandelt worden. Drei Patienten hatten die Therapie schon deutlich vor dem Tod abgebrochen. Sie verstarben alle an "Herzversagen". Bei bis maximal fünf Injektionen hatten sie eine Gesamtdosis von 6500 MU erhalten.

4.2.4. Verlauf der Dystonie

4.2.4.1. Ausdehnung

Während des Beobachtungszeitraums traten bei 20 der 91 Patienten (22,0%) neben der zervikalen Dystonie weitere dystone Symptome auf. Zwei dieser Patienten hatten eine symptomatische Dystonie. Bei elf Patienten entstand ein segmentales Muster, meist mit zusätzlichem Blepharospasmus, oromandibulärer Dystonie bzw. Meige-Syndrom oder Arm- und Handbeteiligung. Sieben Patienten entwickelten, meist bei zusätzlichem Schreibkrampf, eine multifokale Dystonie. Bei zwei Patienten mit Fußbeteiligung entstand eine generalisierte Dystonie. Sieben Patienten berichteten über einen Kopftremor. Wegen der neu aufgetretenen Manifestationen wurde kein BTX-A injiziert. In dieser Gruppe fällt im Vergleich zur Gesamt-population der zu Therapiebeginn mit 10,1 (SD 3,7) höhere Schweregrad der zervikalen Dystonie auf. Die Werte für das Alter bei Krankheits- und Therapiebeginn und das Intervall dazwischen zeigen nur geringe Abweichungen. Die Dosis pro Injektion lag bei ihnen mit 887 MU (SD 251) höher, die Behandlungsfrequenz war mit 2,5 (SD 1,0) Vorstellungen pro Jahr jedoch niedriger (Tab. 13).

Tabelle 13: Ausdehnung der Dystonie während des Beobachtungszeitraums

Patienten	20
m : w	7 : 13
Symptomatische Dystonie	2
Schweregrad	10,1 ± 3,7
Alter bei Krankheitsbeginn	41,9 ± 12,4
Alter bei Therapiebeginn	47,3 ± 14,5
Mo. bis Therapiebeginn	64,5 ± 68,5
Therapiedauer (Mo.)	72,8 ± 53,6
Anzahl Injektionen	14,0 ± 12,3
Injektionen/Jahr	2,5 ± 1,0
Dosis/Injektion (MU)	887 ± 251
Kumulative Dosis (MU)	11736 ± 10420

4.2.4.2. Minderung

21 der 91 Patienten (23,1%) berichteten über eine spontane anhaltende Minderung der dystonen Symptome. Zwei davon erfuhren eine langsame vollständige Remission innerhalb von zwei bis vier Wochen nach der ersten Behandlung. Eine deutliche Minderung auf 5 bis 20% der vorherigen Beschwerden war bei sechs Patienten aufgetreten, eine mäßige Minderung auf 30 bis 80% bei 13 Patienten. Eine erneute Zunahme der Symptome während des Beobachtungszeitraums wurde nicht berichtet.

In dieser Gruppe fällt der hohe Anteil von sechs Patienten mit symptomatischer Dystonie auf (28,6%). Bei Krankheits- und Therapiebeginn waren die 21 Patienten mit 40,7 Jahren (SD 13,5) jünger als die Gesamtpopulation, weiterhin war die Zeit dazwischen mit 41,1 Monaten (SD 50,0) kürzer. Der Schweregrad war mit 8,4 niedriger (SD 3,3). BTX-A wurde bei ihnen mit 2,3 Behandlungen pro Jahr (SD 0,8) seltener injiziert und mit 816 MU (SD 260) geringer dosiert (Tab. 14).

Tabelle 14: Spontaner kompletter bzw. partieller Rückgang der Dystonie während des Beobachtungszeitraums

Patienten	21
m : w	10 : 11
Symptomatische Dystonie	6
Schweregrad	8,4 ± 3,3
Alter bei Krankheitsbeginn	40,7 ± 13,5
Alter bei Therapiebeginn	44,2 ± 14,0
Mo. bis Therapiebeginn	41,1 ± 50,0
Anzahl Injektionen	10,6 ± 9,9
Injektionen pro Jahr	2,3 ± 0,8
Dosis/Injektion (MU)	816 ± 260
Kumulative Dosis (MU)	9093 ± 9316

4.2.5. Symptomatische Dystonie

Bei 19 der 96 Patienten (19,8%) lag eine symptomatische Dystonie vor. Der Hauptanteil von zwölf Patienten hatte eine tardive Dystonie nach Neuroleptika-Einnahme. Weitere unspezifische Ursachen waren bei vier Patienten eine perinatale Hirnschädigung, bei je einem Patienten eine Encephalomyelitis disseminata bzw. ein zerebrovaskuläres Geschehen. Bei einem Patienten lag die zur Neurodegeneration führende Multiple Systematrophie vor.

Vergleiche zu Patienten mit idiopathischer Dystonie sind aufgrund der relativ kleinen Gruppe nur begrenzt aussagekräftig. Es fällt aber das mit 37,2 Jahren (SD 11,7) gegenüber 43,1 Jahren (SD 13,3) geringere Alter bei Krankheitsbeginn auf. Trotz eines längeren Intervalls zwischen Krankheits- und Therapiebeginn von 76,6 Monaten (SD 82,6) gegenüber 67,2 (SD 52,1) sind diese Patienten auch bei Therapiebeginn jünger. Der Schweregrad wurde mit 8,6 (SD 3,3) gegenüber 9,1 (SD 3,8) etwas geringer eingeschätzt. Bei niedrigerer Behandlungsfrequenz von 2,3 (SD 0,7) Behandlungen pro Jahr gegenüber 2,7 (SD 1,1) wurde BTX-A bei ihnen mit 853 MU (SD 416) gegenüber 828 MU (SD 231) höher dosiert (Tab. 15). Sie gaben genau den gleichen positiven Effekt an wie Patienten mit idiopathischer Dystonie.

Auch der Therapieverlauf bestätigt die Wirkung: 46 der 73 Patienten (63,0 %) mit idiopathischer Dystonie führten die Therapie fort, elf der befragten 18 Patienten (61,1%) mit symptomatischer Erkrankung.

Tabelle 15: Idiopathische versus symptomatische Dystonie

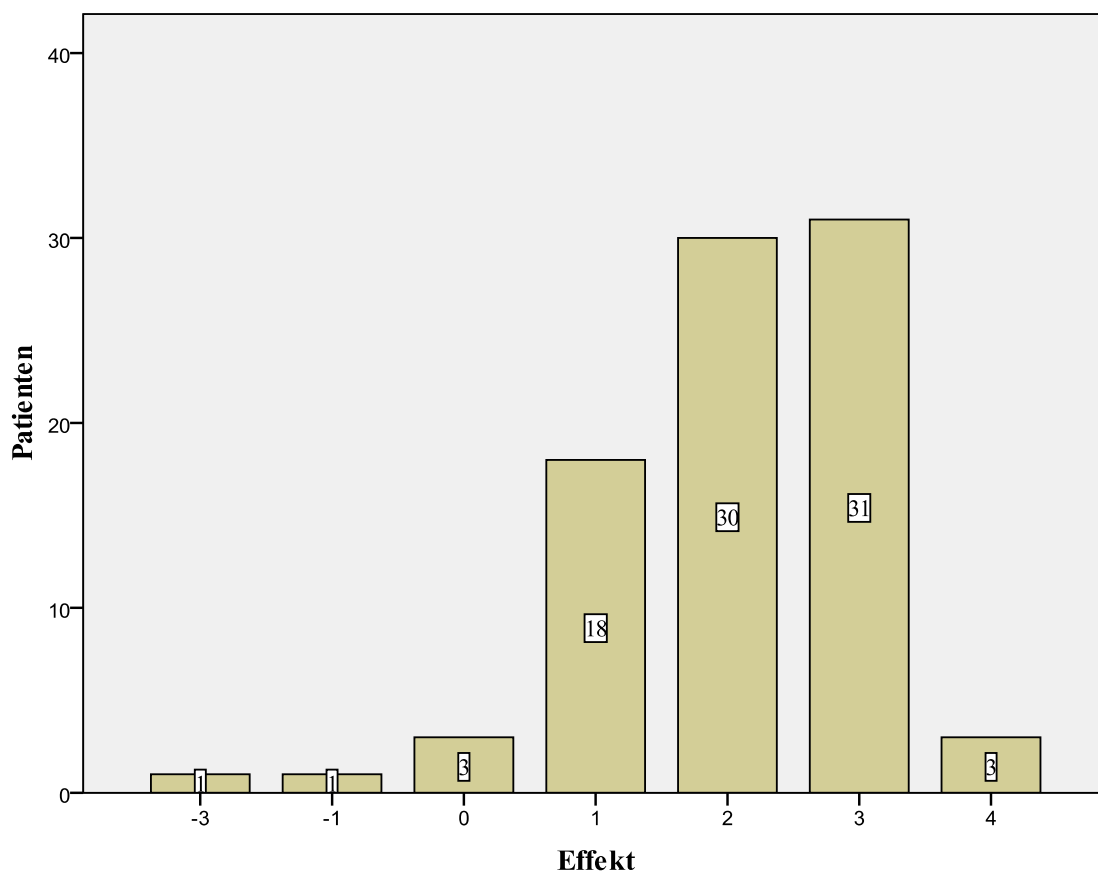
	Idiopathische Dystonie	Symptomatische Dystonie	Signifikanzniveau
Patienten	77	19	nicht sinnvoll
m : w	30 : 47	10 : 9	nicht sinnvoll
Schweregrad	9,1 ± 3,8	8,6 ± 3,3	nicht sig.
Alter bei Krankheitsbeginn	43,1 ± 13,4	37,2 ± 11,7	nicht sig.
Alter bei Therapiebeginn	48,7 ± 14,3	43,7 ± 12,3	nicht sig.
Mo. bis Therapiebeginn	67,2 ± 72,3	76,6 ± 82,6	nicht sig.
Therapiedauer (Mo.)	62,2 ± 52,1	67,4 ± 52,6	nicht sig.
Anzahl Injektionen	12,6 ± 11,8	12,5 ± 10,6	nicht sig.
Injektionen/Jahr	2,7 ± 1,1	2,3 ± 0,7	nicht sig.
Dosis/Injektion (MU)	828 ± 231	853 ± 416	nicht sig.
Kumulative Dosis (MU)	10632 ± 10264	10137 ± 10404	nicht sig.

4.2.6. Effekt

Den jeweils vorübergehenden maximalen Effekt der meisten BTX-Behandlungen gaben die Patienten auf der von -4 (extreme Verschlechterung) bis +4 (vollständige Beschwerdefreiheit) reichenden Skala bis auf sechs Patienten als positiv an: Der Mittelwert von 2,05 (SD 1,13) spricht für eine mäßige Besserung (Abb.6). Differenziert nach Geschlecht und Ätiologie ähneln sich die Werte.

Fünf Patienten profitierten nicht von BTX-A: Ein Patient klagte über geringfügige Verschlechterung durch eine Kopfeberschwäche, eine Patientin empfand eine deutliche Verschlechterung durch verstärkte Schmerzen nach der Behandlung. Bei drei Patienten trat primäres Therapieversagen auf. Bei weiteren drei Patienten zeigte sich nach initial gutem Effekt, welcher zu einer positiven Einschätzung in dieser Frage führte, im Verlauf sekundäres Therapieversagen.

Abbildung 6: Jeweils vorübergehender maximaler Effekt



4.2.7. Therapieversagen

4.2.7.1. Primäres Therapieversagen

Bei drei Patienten, welche weder Wirkung noch Nebenwirkungen nach den Injektionen bemerkt hatten, lag primäres Therapieversagen vor: Bei einem Mann mit idiopathischer Dystonie war vor der Behandlung mittels EMG ein chaotisches Bewegungsmuster gesehen worden, was einen Behandlungserfolg unwahrscheinlich werden ließ. Ein Mann mit tardiver Dystonie hatte nach fünf Behandlungen im Klinikum rechts der Isar keinen Effekt verspürt, ebenso erging es ihm nach Injektionen in Hannover und Kassel, sodaß er resignierte. Ein weiterer Patient mit tardiver Dystonie war zweimal erfolglos behandelt worden.

4.2.7.2. Sekundäres Therapieversagen

Bei drei Personen trat sekundäres Therapieversagen auf: Bei einem Patienten mit idiopathischer Dystonie war nach 25 erfolgreichen Behandlungen kein Effekt mehr aufgetreten. Bei einer Patientin mit idiopathischer Dystonie waren nach zwei erfolgreichen Behandlungen drei ohne Effekt geblieben. Ähnlich verhielt es sich bei einem Mann mit symptomatischer Dystonie nach 21 Behandlungen. Eine Patientin mit idiopathischer Dystonie berichtete nach 19 Vorstellungen über einen nachlassenden, aber noch erkennbaren Effekt. Sie führte die Therapie fort.

4.2.7.3. Antikörperbestimmungen

Die Therapieverläufe wurden auch im Hinblick auf das eventuelle Vorliegen von Antikörpern gegen BTX-A analysiert: Die drei Patienten mit primärem Therapieversagen lehnten die Bestimmung von Antikörpern (AK) ab. Auch von den drei sekundären Therapieversagern lehnten zwei die Diagnostik ab. Der dritte Patient war AK-negativ. Die Patientin, welche trotz nachlassenden Effekts die Therapie fortführte, war AK-positiv. Zwei weitere Patientinnen wurden ohne im Nachhinein erkennbaren Grund getestet - beide Ergebnisse waren negativ.

4.2.8. Nebenwirkungen

Bei 63 der 96 Patienten (65,6%) waren Nebenwirkungen aufgetreten. Mit 62% überwogen die Frauen. 46% der Patienten hatten im gesamten Therapieverlauf eine Nebenwirkung erlebt. 25,4% der Patienten hatten zwei, 19% drei und 9,5% vier unterschiedliche unerwünschte Wirkungen erlebt. 35 Patienten berichteten über eine Kopfschmerzen, wovon jeder fünfte zeitweise eine Halskrämpfe getragen hatte. Bei 33 Patienten war eine Dysphagie für feste Nahrung aufgetreten, bei

13 von ihnen auch für Flüssiges. Einem Patienten war deshalb überbrückend während eines stationären Aufenthaltes eine nasogastrale Sonde gelegt worden. Zwölf Patienten klagten über zunehmende Schmerzen nach den Behandlungen, neun über geminderte Kraft im Arm, sechs über generalisierte Schwäche, vier über Atemprobleme und drei über Dysarthrie.

Die jeweils betroffenen Patienten wurden nach der Häufigkeit des Auftretens befragt: Hier gaben sie mit 47,3% der Therapiezyklen als häufigstes eine Zunahme der Schmerzen an, gefolgt von generalisierter Schwäche mit 41,8% und Kopfeberschwäche mit 41%. Dysphagie für Festes sei nach 25%, für Flüssiges nach 26,4% der Behandlungen aufgetreten, eine Kraftminderung eines Armes nach 17,4%, Dysarthrie nach 16,3% und Atemprobleme nach 14,5%. Einmalig wurde genannt von zwei Patienten eine pelzige Zunge, von je einem Patienten ein trockener Mund, einseitige Gesichtslähmung, Kopfschmerz, grippeähnliche Symptome bzw. Inkontinenz mit Diarrhoe. Alle Nebenwirkungen waren reversibel.

4.2.9. Pausen

21 Patienten - mit 66,7% überwiegend Frauen - unterbrachen die Therapie. Der Schweregrad war bei ihnen mit 8,1 (SD 3,1) etwas geringer als in der Gesamtpopulation. Durchschnittlich pausierten sie 53 Monate (SD 33,6). Gründe waren für neun Patienten Nebenwirkungen, für vier ungenügender Effekt, für drei Abneigung gegen die Injektionen, für je zwei eine Schwangerschaft bzw. umständliche Fahrt, für je einen Patienten fehlender Effekt, Kostenübernahmeprobleme mit der Krankenkasse bzw. eine vollständige Remission. Bei zwei Patienten bleibt der Grund unklar. Zum Befragungszeitpunkt führten 17 Patienten die Therapie fort, drei hatten abgebrochen, zu einem ist der Verlauf unbekannt.

4.2.10. Andere Therapien

Vor den BTX-A-Injektionen hatten 85 der 96 Patienten (88,5%) Erfahrungen mit meist mehreren Therapien gemacht. 62 Patienten waren medikamentös behandelt worden, 58 physiotherapeutisch, 35 hatten alternative Heilmethoden angewendet, 27 waren psychiatrisch oder psychotherapeutisch betreut worden. Fünf Patienten waren chirurgisch behandelt worden. Dies war bei drei Patienten eine Myektomie des M. sternocleidomastoideus mit Durchtrennung des N. accessorius und bei zwei Patienten eine stereotaktische Thalamotomie.

Während der BTX-A-Behandlung zogen nur noch 49/96 (51%) Patienten weitere Therapien hinzu: 29 Patienten wurden zusätzlich physiotherapeutisch behandelt, 17 medikamentös, zwei psychiatrisch oder psychotherapeutisch. Acht Patienten nutzten Methoden wie Akupunktur, Massage, Hippotherapie und Chirotherapie.

4.3. Vergleich der beiden Krankheitsgruppen

Ein Vergleich beider Populationen - kraniofaziale versus zervikale Dystonie - ist naheliegend, aber wegen der Besonderheiten der beiden Patientengruppen nur eingeschränkt möglich.

Folgende Unterschiede fallen auf: Bei den Patienten mit kraniofazialer Dystonie ist der Frauenanteil mit einem Geschlechtsverhältnis von 1 : 2,7 gegenüber 1 : 1,4 bei zervikaler Dystonie höher.

Weiterhin ist das Alter Ersterer bei Therapiebeginn mit 66,2 Jahren gegenüber 47,7 Jahren (SD 8,6 bzw. 14,0) höher. Der Anteil symptomatischer Dystonien ist bei kraniofazialen Dystonien niedriger. Entsprechend des früheren Therapiebeginns im Klinikum rechts der Isar konnte bei kraniofazialen Dystonien eine längere durchschnittliche Therapiedauer von gut sechs Jahren gegenüber gut fünf Jahren bei zervikaler Dystonie verfolgt werden. Dies führt bei gleicher Injektionsfrequenz zu mehr Behandlungen. Sonst sind die Unterschiede zwischen den Gruppen gering: Der Erkrankungsbeginn lag bei beiden Krankheitsbildern knapp sechs Jahre vor dem Therapiebeginn. Bei den Männern war der Erkrankungsbeginn signifikant früher - bei kraniofazialer Dystonie etwa 3,4 Jahre, bei zervikaler Dystonie 5,3 Jahre vor demjenigen der Frauen.

Die Therapie wurde in den Krankheitsgruppen von 60,6% bzw. 62,6% fortgeführt. Diese nur geringe Abweichung ist angesichts der unterschiedlichen Krankheitsbilder und der Altersdifferenz der Gruppen erstaunlich. Der Zeitverlauf der Abbrüche zeigt bei der zervikalen Dystonie mehr Abbrüche in den ersten Monaten, während dies bei kraniofazialer Dystonie nicht so deutlich ist. Die kontinuierlich im Klinikum rechts der Isar Behandelten waren in beiden Gruppen bei Krankheits- und Therapiebeginn jünger und stärker von der Symptomatik betroffen als die Gesamtpopulation. Mit einer jährlichen Injektionsfrequenz von 2,4 bzw. 2,5 (SD 0,9 bzw. 0,8) ähneln sie sich sehr - auch im Trend zu häufigeren Injektionen bei Männern. Das Toxin wurde in dieser Gruppe bei zervikaler Dystonie knapp um den Faktor vier höher dosiert.

Der Anteil von Patienten, welche die Einrichtung wechselten, ähnelt sich in beiden Gruppen. Auch die Untersuchung der Abbrecher zeigt Übereinstimmungen der Krankheitsbilder. Der Anteil ist in beiden Gruppen mit 39,4% versus 36,3% der Patienten ähnlich. In Relation zu den die Therapie fortführenden Patienten sind die Abbrecher bei Krankheits- und Therapiebeginn älter und die Symptomatik ist klinisch nicht so stark ausgeprägt. Sie erhielten jeweils weniger Toxin. Patienten mit zervikaler Dystonie brachen die Therapie im Schnitt ein Jahr früher ab als Patienten mit kraniofazialer Dystonie. Als häufigster Abbruchgrund wurde bei kraniofazialer Dystonie eine spontane Besserung der Beschwerden genannt, gefolgt von Nebenwirkungen. Die Reihenfolge auf den ersten beiden Plätzen war bei zervikaler Dystonie genau umgekehrt. Durch das höhere Alter der Patienten mit kraniofazialer Dystonie traten bei ihnen öfter andere medizinische Problem in den Vordergrund. Dagegen brach bei zervikaler Dystonie ein größerer Anteil aus Angst oder Abneigung

die Therapie ab. Weiterhin traten bei zervikaler Dystonie primäres und sekundäres Therapieversagen mit jeweils drei gegenüber einem Patienten häufiger auf. AK-Bestimmungen wurden nur bei sekundären Therapieversagern mit zervikaler Dystonie vorgenommen. Eine schlüssige Erklärung für das Therapieversagen wurde dabei nicht gefunden.

Entsprechend des höheren Altersdurchschnitts verstarben mehr Patienten mit kraniofazialer Dystonie während des Beobachtungszeitraums. Bei ihnen und auch bei Patienten mit zervikaler Dystonie, welche höhere Dosierungen bekommen hatten, ist kein Zusammenhang mit den BTX-A-Injektionen erkennbar.

Eine Ausdehnung der Dystonie war bei zervikaler Dystonie mit 22,0% gegenüber 12,8% häufiger. Während bei zervikaler Dystonie segmentale Muster, aber auch multifokale und generalisierte Beschwerden auftraten, blieb die Symptomatik bei Patienten mit Dystonie im Gesicht auf diesen Bereich beschränkt bzw. dehnte sich maximal zu einem segmentalen Muster aus. Auch hier bestehen Gemeinsamkeiten zwischen beiden Kollektiven: Bei Patienten mit Ausdehnung der Dystonie war die Latenz von der Erstmanifestation bis zum Therapiebeginn etwas länger, der Schweregrad war höher eingeschätzt worden. Das Alter bei Krankheitsbeginn zeigt keine wesentliche Abweichung zu den anderen Patienten.

Auch ein Rückgang der Dystonie war bei zervikaler Dystonie mit 23,1% gegenüber 12,8% bei kraniofazialer Dystonie häufiger. Während sich die Werte für vollständige Remissionen (drei bzw. zwei Patienten) und deutlichen Rückgang (fünf bzw. sechs Patienten) ähneln, war ein mäßiger Rückgang bei zervikaler Dystonie häufiger. Während diese Patienten mit zervikaler Dystonie bei Krankheitsbeginn jünger waren als die Vergleichsgruppen, liegt bei Dystonie im Gesicht keine Differenz vor. Bei beiden Krankheitsbildern war das Intervall zwischen Krankheits- und Therapiebeginn kürzer und der Schweregrad niedriger.

Patienten mit symptomatischer Dystonie - ob im Gesicht oder als zervikale Dystonie - berichteten von einem ebenso guten Effekt der BTX-A-Therapie wie diejenigen mit idiopathischer Dystonie. Dafür erhielten Patienten mit symptomatischer Dystonie höhere Dosierungen. Sie erhielten das Toxin bei kraniofazialer Dystonie häufiger, dagegen bei zervikaler Dystonie seltener als bei idiopathischer Dystonie. In beiden Krankheitsgruppen ist bei ihnen das Intervall vom Krankheits- zum Therapiebeginn länger.

Der auf der gleichen Skala eingeschätzte jeweils vorübergehende maximale Effekt der meisten Behandlungen zeigt einen höheren Durchschnittswert für kraniofaziale Dystonien (2,77 gegenüber 2,05; SD 1,2 bzw. 1,1). Auffällig ist, dass der maximale Wert +4, welcher für vorübergehende Beschwerdefreiheit spricht, bei ihnen mit 22 Patienten die zweithäufigste Antwort ausmacht, während dies nur 3 Patienten mit zervikaler Dystonie angaben.

Von Nebenwirkungen waren bei zervikaler Dystonie mit 65,6% gegenüber 43,8% bei kraniofazialer Dystonie mehr Patienten, jeweils überwiegend Frauen, betroffen. Patienten mit zervikaler Dystonie hatten auch mehrere unterschiedliche unerwünschte Wirkungen erlebt. Entsprechend des ausgeprägteren Krankheitsbildes mit größeren Muskeln, höherer Dosierung und dadurch bedingter Diffusion des Toxins in benachbarte Muskeln kam es zu lokalen Problemen wie Kopfheberschwäche, Dysphagie, Dysarthrie oder Kraftminderung in einem Arm. Dagegen berichteten Patienten mit kraniofazialer Dystonie über Ptose, gelähmte Gesichtsmuskulatur oder Doppelbilder. Die durch systemische Ausbreitung verursachte generalisierte Schwäche wurde von einem Patienten mit kraniofazialer Dystonie genannt, dagegen von sechs Patienten mit zervikaler Dystonie.

Unterbrechungen der Therapie waren bei zervikaler Dystonie mit 21 gegenüber neun Patienten mit kraniofazialer Dystonie häufiger. In beiden Populationen pausierten jeweils überwiegend die Frauen. Die Hauptgründe Nebenwirkungen, Angst oder Abneigung gegenüber den Injektionen und ungenügender Effekt waren bei beiden Gruppen ähnlich.

Die Nutzung anderer Therapien war vor den BTX-A-Injektionen bei zervikaler Dystonie mit 88,5% der Patienten gegenüber etwa 50% bei kraniofazialer Dystonie verbreiteter. Am häufigsten war bei beiden Krankheitsgruppen die medikamentöse Therapie. Während sich bei zervikaler Therapie die Physiotherapie anbot, wurde bei kraniofazialer Dystonie häufiger chirurgisch vorgegangen. Der Anteil psychiatrischer bzw. psychotherapeutischer Behandlungsversuche ist in den Populationen ähnlich hoch. Durch die BTX-A-Injektionen waren nur noch elf Patienten mit kraniofazialer Dystonie auf andere Therapien angewiesen. Dies war meist autogenes Training, Akupunktur und medikamentöse Therapie. Dagegen nutzten noch 51% der Patienten mit zervikaler Dystonie zusätzliche Maßnahmen, meist Physiotherapie, Medikation und alternative Methoden.

5. Diskussion

Diese Studie zeigt differenziert für die beiden häufigsten fokalen Dystonien langfristige Verläufe bis zu zwölf Jahre. Durch die relativ großen Patientenkollektive sind aussagekräftige Analysen von Subgruppen möglich. Auf einen langen Verlauf ausgelegte Untersuchungen greifen - wie auch diese Studie - zwangsläufig auf Patienten zurück, welche Ende der 80er Jahre mit der Therapie begonnen haben. Im Anschluß an die isolierte Diskussion der Dystonien im Gesichtsbereich und der zervikalen Dystonie werden die Krankheitsbilder gegenübergestellt.

5.1. Kraniofaziale Dystonien

5.1.1. Bisherige Studien

Folgende Studien zu Dystonien im Gesichtsbereich wurden zum Vergleich herangezogen:

1991 verfolgten Mauriello und Aljian 33 Patienten mit Blepharospasmus und vier mit Meige-Syndrom über durchschnittlich 10,4 Behandlungen in bis zu sieben Jahren (Mauriello, 1991, S. 737-739).

1999 konzentrierten sich Tan und Jankovic auf Patienten mit oromandibulärer Dystonie. 162 Patienten wurden durchschnittlich über 4,4 Jahre (SD 3,8) mit einem Maximum von zehn Jahren behandelt (Tan, 1999, S. 2102-2107).

2002 veröffentlichten Hsiung et al. in einem Kollektiv unterschiedlicher Dystonien die Therapie von 36 Patienten mit Blepharospasmus, fünf mit Meige-Syndrom und zwei mit oromandibulärer Dystonie. Angaben zu Effekt, Nebenwirkungen etc. liegen wegen der geringen Anzahl von Patienten mit Meige-Syndrom und oromandibulärer Dystonie nur für den Blepharospasmus vor. Leider ist die Dauer des follow-up nicht genau angegeben. Die Patienten wurden bis zu zehn Jahre verfolgt (Hsiung, 2002, S. 1288-1293).

2003 beschrieben Calace et al. 178 Patienten mit idiopathischem Blepharospasmus, welche in einem Zeitraum von bis zu elf Jahren maximal 41 mal behandelt worden waren. Die durchschnittliche Behandlungsdauer bleibt unklar, ebenso das BTX-A-Präparat (Calace, 2003, S. 331-336).

Eine vergleichbare Studie mit Dysport® über einen längeren Zeitraum liegt nicht vor. Nur Mauriello und Aljian injizierten erst Oculinum®, später Dysport®. Die Gruppen um Tan und Jankovic bzw. Hsiung et al. verwendeten die Darreichungsform BOTOX®, welches nur eingeschränkt verglichen werden kann.

5.1.2. Gesamtpopulation

Die zufällig durch die Vorstellung im Klinikum rechts der Isar entstandene Population entspricht weitgehend den bekannten Charakteristika fokaler Dystonien im Gesicht. Der höhere Frauenanteil ist für den idiopathischen Blepharospasmus typisch und wird je nach Untersuchungsort und -methode mit einem Faktor von 2,3:1 bis 8:1 angegeben (ESDE Collaborative Group 2000, S. 789; Defazio et al., 2002, S. 8). Mit einem Faktor von 2,1:1 war der Frauenanteil somit etwas niedriger als erwartet. Für die oromandibuläre Dystonie bzw. das Meige-Syndrom liegen weniger Daten vor, aber auch hier ist ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts typisch. Der mehrmals berichtete etwas spätere Krankheitsbeginn des Meige-Syndroms im Vergleich zum Blepharospasmus (Dutton, 1988, S. 1530; Mauriello, 1991, S. 737) deutet sich in der hier beschriebenen Population nur an. Der um drei Jahre signifikant frühere Krankheitsbeginn bei den Männern bestätigt die Ergebnisse der ESDE Collaborative Group, welche dies erstmals beschrieben hatte (ESDE Collaborative Group, 1999, S. 1872). Dies wird als Hinweis für eine Beteiligung des Geschlechts bei der Entstehung fazialer fokaler Dystonien gewertet. Der Anteil von Patienten mit symptomatischer Dystonie liegt in bisherigen Untersuchungen bei etwa 20% (Ceballos-Baumann, 1999, S. 900). In der vorliegenden Studie ist diese Gruppe mit 9% unterrepräsentiert. Ein wichtiges Charakteristikum der beschriebenen Population ist das bei Therapiebeginn mit 66,2 Jahren (SD 8,6) recht hohe Alter. Vergleichbare Untersuchungen nennen für Patienten mit Blepharospasmus 60 Jahre, zu den Patienten mit Meige-Syndrom liegen keine Angaben vor (Hsiung, 2002, S. S. 1289). Zu oromandibulärer Dystonie wurde ein Durchschnittsalter von 57,9 Jahren (SD 15,3) genannt (Tan, 1999, S. 2103).

Die 94 in die Studie eingeschlossenen Patienten stellten sich durchschnittlich 15,1 mal in gut sechs Jahren vor. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 148 Monate, gut 12 Jahre. Patienten mit Blepharospasmus erhielten durchschnittlich 205 MU (SD 37,5), mit Meige-Syndrom 233 MU (SD 61,3). Ein Dosisvergleich ist aufgrund fehlender ähnlich aufgebauter Studien mit Dysport® kaum möglich. Van den Bergh et al. beschrieben 17 Patienten mit Blepharospasmus und 12 mit Meige-Syndrom bzw. oromandibulärer Dystonie über durchschnittlich 20 Monate. Ihr Ziel war eine Dosisreduktion. Bei Blepharospasmus gaben sie 55 MU Dysport® (SD 21, 16-112), bei Meige-Syndrom 241 MU (SD 128, 66-420; Van den Bergh, 1995, S. 723). Mauriello und Aljian verwendeten erst Oculinum®, später Dysport® nach einem festgelegten Schema, gaben aber leider keine genaue Dosis an.

Die fünf kurzzeitig mit BOTOX® behandelten Patienten erhielten 26,25 bis 40 MU. Im Vergleich zu den Dosierungen von Hsiung et al., welche bei Blepharospasmus 25-100 MU und bei Meige-Syndrom 70-200 MU gaben, ist dies wenig (Hsiung, 2002, S. 1290).

5.1.3. Therapieverlauf

60,6% der Patienten führten die Therapie langfristig fort. Die Abbrecherquote von 39,4% ist höher als in anderen Studien: Hsiung et al. gaben 27,8% nach bis zu zehn Jahren an, wobei sie die unbekanntenen Therapieverläufe einbezogen und die durchschnittliche Therapiedauer unklar bleibt. Calace et al. fanden nach bis zu elf Jahren wohl mindestens 30% Abbrecher (Calace, 2003, S. 331), Mauriello und Aljian berichteten nach bis zu sieben Jahren über 27% (Mauriello, 1991, S. 738). Der höhere Anteil von Abbrechern in der hier untersuchten Population wird sicherlich auch durch die längere durchschnittliche Beobachtungszeit verursacht. Auch das höhere Alter der Patienten führt durch die oft eingeschränkten Lebensumstände zu einer höheren Abbrecherrate.

30 Patienten wurden kontinuierlich über durchschnittlich 141 Monate mit einem Maximum von 148 Monaten behandelt. Der Vergleich mit der Gesamtpopulation zeigt, dass eher jüngere Patienten mit höherem Schweregrad und damit Leidensdruck die Therapie fortführen.

Die durchschnittliche Injektionsdosis betrug bei Blepharospasmus 203 MU, bei Meige-Syndrom 226 MU. Frauen stellten sich jährlich 2,3 mal (SD 0,9), Männer 2,6 mal (SD 1,1) vor. Die damit höhere Dosierung und Behandlungsfrequenz bei den Männern ist bisher nicht beschrieben worden. Über einen solch langen Zeitraum liegt keine vergleichbare Studie mit Dysport® vor.

Der hohe Anteil von 20 Patienten, welche die Therapie in einer anderen Einrichtung fortführten, ist auf den ersten Blick irritierend. Die Ursache ist, dass das Klinikum rechts der Isar 1989 nach dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität Bonn eine der ersten Einrichtungen in Deutschland war, welche BTX-A bei kraniofazialen Dyonien einsetzte. Mit der Etablierung und Verbreitung dieser Therapieform konnten die Patienten später zu heimatnahen Einrichtungen wechseln. Einigen aus Bonn zum Klinikum rechts der Isar gewechselten Patienten war der gewohnte Ablauf wichtig, sodass sie sich dort weiter behandeln liessen. Die Übernahme der vorbehandelten Patienten stellt eine Selektion therapieerfahrener Patienten dar. Dies ist der Grund dafür, dass die Verlaufskurve der Abbrüche nicht die zu erwartende Häufung in den ersten Monaten zeigt.

39,4% der Patienten hatten die Therapie abgebrochen, etwas häufiger waren dies Patienten mit Blepharospasmus. Im Mittel war die Therapie nach 7,3 Behandlungen (SD 7,4) in 36 Monaten (SD 33,7) beendet worden. Die Kombination von höherem Alter bei Krankheits- und Therapiebeginn und geringerem Schweregrad scheint die Bereitschaft zur langfristigen Therapie zu senken.

Die drei häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in absteigender Häufigkeit Besserung bzw. Remission der Symptomatik sowie andere im Vordergrund stehende medizinische Probleme und Nebenwirkungen. Darauf folgen Bevorzugung anderer Therapien, Angst vor den Injektionen und dann primäres und sekundäres Therapieversagen und höher erwarteter Effekt.

Der hohe Anteil von Remissionen erstaunt, wird aber bestätigt von zwei Veröffentlichungen: Mauriello und Aljian sahen als häufigstes Abbrechen wegen Remission und sekundären

Therapieversagens und auch Hsiung et al. nannten primäres Therapieversagen und Remission (Mauriello, 1991, S. 738; Hsiung, 2002, S. 1292).

In beiden Studien werden Nebenwirkungen als Abbruchgrund nicht erwähnt. Ebenfalls beschreiben sie die in dieser Population häufigen anderen im Vordergrund stehenden medizinischen Probleme nicht. Dies wird sicherlich durch den höheren Altersdurchschnitt bei Therapiebeginn mit resultierender Komorbidität verursacht.

Die relativ detaillierten Angaben zu den verstorbenen Patienten - speziell zu den sieben unter Therapie Verstorbenen - zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Todesursache und der teilweise langfristigen BTX-A-Therapie. Eher ist die Tatsache, dass die Betroffenen die Therapie trotz eines Malignoms oder einer "Altersschwäche" bis zum Tod fortführten, ein Zeichen für die Therapiezufriedenheit und auch Therapienotwendigkeit. Der Aspekt des Versterbens unter der Therapie wurde bisher in Veröffentlichungen nicht erwähnt.

5.1.4. Verlauf der Dystonie

Eine Ausdehnung fokaler Dystonien tritt je nach Lokalisation der Erstsymptomatik unterschiedlich häufig auf: Meist wird sie bei Patienten mit Blepharospasmus beobachtet, wovon gut 30% vor allem in den ersten fünf Jahren nach Krankheitsbeginn betroffen sind (Svetel, 2007, S. 880; Defazio, 2002, S. 11). Diese Kollektive waren nicht mit BTX-A behandelt worden. Leider liegen keine vergleichbaren Daten für das Meige-Syndrom und die oromandibuläre Dystonie vor.

In der hier beschriebenen mit BTX-A behandelten Population dehnte sich die Symptomatik bei zwölf der 94 Patienten (12,8%) aus. Meist entstand ein segmentales Muster, nie eine generalisierte Dystonie. Dass der Wert niedriger ist als in der Literatur beschrieben, liegt wahrscheinlich auch daran, dass bei einigen Patienten die Ausdehnung vor der BTX-A-Therapie auftrat und daher nicht in die Analyse einfluss. Möglich wäre auch eine Beeinflussung der fokalen Dystonie durch die BTX-A-Injektionen. Die von Defazio et al. genannten prädiktiven Faktoren späterer Krankheitsbeginn und weibliches Geschlecht bestätigen die hier beschriebene Population mit früherem Krankheitsbeginn und ausgewogenem Geschlechtsverhältnis nicht. Es fallen bei ihnen vielmehr ein längeres Intervall bis zur BTX-A-Therapie, höherer Schweregrad und häufigere, höher dosierte Behandlungen auf.

Zwölf Patienten (12,8%) berichteten über eine spontane anhaltende Minderung der Dystonie, drei davon wurden sogar beschwerdefrei, bisher über acht bis zwölf Jahre.

Über spontane vollständige Remissionen bei Blepharospasmus oder Meige-Syndrom bei nicht mit BTX-A behandelten Patienten wird in der Literatur bei 2 bis 5 % der Patienten berichtet. Nachdem die Remission meist in den ersten fünf Krankheitsjahren eintrete, kehre die Symptomatik meist

nach durchschnittlich sechs Jahren wieder (Jankovic, 1984, S. 375; Grandas, 1988, S. 768). Castelbuono fand bei 132 Patienten dagegen eine hohe Remissionsrate von 11,3% (Castelbuono, 1998, S.433). Bei neun der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten waren die Beschwerden weniger stark. Da acht von ihnen die Therapie beenden konnten, kann eine Verfälschung des Zustands durch BTX-A ausgeschlossen werden. Leider liegen keine Erfahrungsberichte zu geminderten Beschwerden - weder mit noch ohne BTX-A-Therapie - vor. Aus den Daten der zwölf Patienten könnte abgeleitet werden, dass ein relativ später Krankheitsbeginn mit geringerem Schweregrad und eine schnell einsetzende BTX-A-Therapie die Wahrscheinlichkeit für eine Remission oder Minderung erhöhen. Bestätigt wird diese Vermutung von Giladi et al., welche sechs Patienten mit zervikaler Dystonie untersuchten, die nach ein bis drei Injektionen mindestens zwei Jahre beschwerdefrei wurden. In dieser kleinen Gruppe fand man als einzigen positiven Prädiktor ein kurzes Intervall zwischen Erstmanifestation und BTX-A-Therapie, sodaß vermutet wird, dass BTX-A in einem frühen Stadium der Erkrankung bei einer Untergruppe den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann. Es könnte zu einer " Reorganisation" in den Basalganglien durch veränderte Afferenzen aus dem behandeltem Bereich kommen (Giladi, 2000, S. 145). Vorstellbar ist, dass ein geringer Schweregrad, welcher zusätzlich in der hier untersuchten Population auffiel, dies begünstigt.

5.1.5. Symptomatische Dystonie

Die Behandlung symptomatischer Dystonien im Gesichtsbereich führt zu ähnlich guten Ergebnissen wie bei idiopathischen Dystonien. Mit höherer Dosierung und Behandlungsfrequenz wurde ein guter Effekt erzielt. Ähnliche Beobachtungen machten Brashear et al. bei Patienten mit Neuroleptika-induzierter zervikaler Dystonie. Sie vermuteten als Grund für die höhere Dosis das oft kompliziertere Bewegungsmuster (Brashear, 1998, S. 160). Die Therapiezufriedenheit am Klinikum rechts der Isar zeigt sich auch daran, dass drei der sechs befragbaren Patienten die Therapie kontinuierlich fortführten. Interessant ist der Verlauf einer Patientin mit tardivem Blepharospasmus, welcher wenige Monate nach dem Auftreten mit BTX-A- behandelt wurde und sich nach 17 Behandlungen unter beibehaltener Medikation mit Neuroleptika vollständig zurückbildete. Dies ist erstaunlich, da Remissionen bei tardiven Dystonien selten sind und meist nach Absetzen der Neuroleptika auftreten. Ein positiver Einfluß von BTX-A auf den Verlauf von tardiven Dystonien wurde bisher nicht gefunden (Kiriakakis, 1998, S. 2058).

5.1.6. Effekt

Der jeweils maximale Effekt des Großteils der Behandlungen wurde auf einer von -4 über 0 bis +4 reichenden Skala bei 2,77 angegeben (SD 1,2) und entspricht einer mäßigen bis deutlichen Verbesserung. Die gleichmäßigere Verteilung der Bewertungen beim Meige-Syndrom entgegen der Spitze des Blepharospasmus bei + 3 könnte für eine nicht so einfache und so gut reproduzierbare Behandlung des Meige-Syndroms sprechen. Diese auf Selbsteinschätzung der Patienten basierenden Daten sind wegen der unterschiedlichen Skalen nur schwer mit anderen Untersuchungen vergleichbar. Pongvarin et al. (Pongvarin, 1997, S.4) berichteten über 91 Patienten mit Blepharospasmus, welche durchschnittlich gut 3 Jahre behandelt worden waren (6 Monate bis 6 Jahre), dass bei 83,5% ein exzellenter Effekt aufgetreten sei, bei 13,2% ein guter, bei 2,2 % ein mäßiger und kein Effekt bei 1,1%. Unklar ist, auf wessen Sicht diese Daten beruhen. Tan und Jankovic berichteten über 162 Patienten mit oromandibulärer Dystonie, welche sich über durchschnittlich 4,4 Jahre (SD 3,8) vorstellten. Sie gaben den maximalen Effekt auf einer von 0 bis 4 reichenden Skala selbst bei 3,1 (SD 1,0) an (Tan, 1999, S. 2104).

5.1.7. Therapieversagen

Nur bei einem der 94 Patienten trat primäres Therapieversagen auf. Dies entspricht wohl auch den Erfahrungen anderer Zentren, da dieses Phänomen selten beschrieben wird. Mauriello und Aljian machten unter 37 Patienten mit Blepharospasmus bzw. Meige-Syndrom einen primären Therapieversager aus (Mauriello, 1991, S. 738). Bei Hsiung et al. fielen unter 36 Patienten mit Blepharospasmus drei primäre Therapieversager auf (Hsiung, 2002, S. 1290). Einen erstaunlich hohen Wert (bei geringer Fallzahl) zeigt die Arbeit von Van den Bergh et al., welche bei zwei von sieben Patienten mit Meige-Syndrom primäres Therapieversagen vermerkten (Van den Bergh, 1995, S. 723). Eine zu niedrige Dosis, welche Fokus der Arbeit gewesen war, ist als Ursache unwahrscheinlich, da die Gruppe diesen Patienten im Schnitt etwas mehr Toxin gab, als im Klinikum rechts der Isar üblich war.

Ebenso war in der vorliegenden Untersuchung sekundäres Therapieversagen selten, welches nur bei einem Patienten auftrat. Mauriello und Aljian verzeichneten es bei einem von 37 Patienten (Mauriello, 1991, S. 738). Auch andere Studien machen keine höheren Angaben bzw. erwähnen dies Phänomen nicht. Somit scheint das vor allem bei der zervikalen Dystonie befürchtete sekundäre Therapieversagen durch Antikörperbildung, begünstigt durch höhere Toxindosen, bei kraniofazialer Dystonie kaum eine Rolle zu spielen.

5.1.8. Nebenwirkungen

Über den Beobachtungszeitraum hatten 43,8% der Patienten mindestens einmal Nebenwirkungen bemerkt. Am häufigsten war die ein- bzw. beidseitige Ptose bei 28/94 Patienten (30%), welche bei diesen nach 22,5% bzw. 34,5% der Behandlungen entstand. Doppelbilder traten bei 14/94 Patienten (14,9%) nach etwa jeder fünften Behandlung auf. Über gelähmte Gesichtsmuskulatur, welche teilweise das Essen oder Trinken beeinträchtigte, klagten 10/94 Patienten (10,6%) nach knapp jeder dritten Behandlung. Ein Vergleich mit anderen Gruppen ist nur eingeschränkt möglich, da diese meist BOTOX® verwendeten, und in dieser Studie Patienten mit Blepharospasmus, oromandibulärer Dystonie und Meige-Syndrom zusammengefasst wurden.

Beim Blepharospasmus sahen Hsiung et al. über bis zu zehn Jahre eine Nebenwirkungsrate von 61% der Therapiezyklen, am häufigsten Ptose, trockene Augen und Hämatome, gefolgt von Doppelbildern (Hsiung, 2002, S. 1291). Pongvarin et al. berichteten über Nebenwirkungen bei nur 12,1%. Während der durchschnittlich dreijährigen Therapie mit Oculinum® und später BOTOX® waren Ptose, Doppelbilder und gesteigerter Tränenfluß aufgetreten (Pongvarin, 1997, S. 4). Bei den von Tan und Jankovic beschriebenen Patienten mit oromandibulärer Dystonie waren während der durchschnittlich 4,4 Jahre dauernden Behandlung bei 31,5 % Nebenwirkungen aufgetreten, meist Dysarthrie, gefolgt von Dysphagie (Tan, 1999, S. 2104).

5.1.9. Andere Therapien

Während etwa die Hälfte der Patienten vor den BTX-A-Injektionen andere Therapien in Anspruch genommen hatte, war dies während der Behandlung nur bei 11 Patienten nötig. Auch dies ist ein Zeichen für den positiven Einfluss auf die klinischen Symptome. Dagegen scheinen die Veränderungen der Lebensqualität durch BTX-A nur gering zu sein. Während MacAndie und Kemp auf der von -100 über 0 bis +100 reichenden Skala des Glasgow Benefit Inventory eine Verbesserung des Zustands von +29,2 (16,7-38,9) angaben (Mac Andie, 2004, S. 208), fanden Müller et al. bei Patienten mit Blepharospasmus keine positive Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der depressiven Symptome. Als Ursache dieser Diskrepanz vermuten sie einerseits die nur transiente Wirkung von BTX-A. Andererseits schienen die verwendeten Testsysteme die Probleme beim Blepharospasmus nicht genau erfasst zu haben (Müller, 2002, S. 845).

5.2. Zervikale Dystonie

5.2.1. Bisherige Studien

Folgende Studien wurden zum Vergleich herangezogen:

1992 berichteten Lees et al. über 89 Patienten, welche bis zu vier Jahre behandelt worden waren.

Genaue Angaben zur durchschnittlichen Behandlungsdauer liegen nicht vor (Lees, 1992, S. 1-4).

1993 zeigten Jankovic et al. Erfahrungen mit 115 Patienten, welche sich 5-17 mal vorgestellt hatten (Mittelwert 21,4 Monate, SD 6,6; Jankovic, 1993, S. 834-836).

1995 veröffentlichten Van den Bergh et al. den Verlauf von 28 Patienten über durchschnittlich 19 Monate (SD 14) mit maximal zehn Behandlungszyklen (Van den Bergh, 1995, S. 720-729).

1999 beobachteten Kessler et al. 303 Patienten mit idiopathischer Dystonie, welche in durchschnittlich 3,2 Jahren mindestens sechsmal behandelt worden waren (1,5-5,9; Kessler, 1999, S. 265-274).

Mittels schriftlicher Befragung bemühten sich Brashear et al. 2000 um den Verlauf von 155 Patienten mit idiopathischer Dystonie. Die 133 Patienten, zu denen Daten erhoben werden konnten, waren durchschnittlich 3,2 Jahre behandelt worden (Brashear, 2000, S. 150-153).

2002 verfolgten Hsiung et al. die Therapie von 106 Patienten über bis zu zehn Jahre. Genaue Angaben zur durchschnittlichen Therapiedauer liegen nicht vor (Hsiung, 2002, S. 1288-1293).

2005 untersuchten Skogseid und Kerty den Verlauf von 78 unter Therapie stehenden Patienten. Sie konzentrierten sich bei den durchschnittlich 5,5 Jahre (1,5-10) behandelten Patienten auf den Therapieeffekt und mögliche Einflussgrößen (Skogseid, 2005, S. 163-170).

Im gleichen Jahr beschrieben Meija et al. 16 über mindestens zwölf Jahre (Mittelwert 15,8, SD 1,5) therapierte Patienten (Meija, 2005, S. 592-597).

Auch hier muß das verwendete Präparat beachtet werden: Von den obigen Studien verwendeten Dysport® nur Lees et al., Van den Bergh et al. und Kessler et al.. Die maximale Beobachtungszeit beträgt hier 5,9 Jahre.

5.2.2. Gesamtpopulation

Die Zusammensetzung der 96 Patienten, welche konsekutiv durch die Vorstellung im Klinikum rechts der Isar entstanden war, entspricht etwa den gängigen Angaben zur Epidemiologie dieser fokalen Dystonie. Sie basierten lange auf den Untersuchungen von Nutt et al. in Rochester, USA, (Nutt, 1988, S. 191) mit jedoch geringen Fallzahlen. Für Europa liegen Angaben über größere Populationen der ESDE Collaborative Group vor. Der in der hier untersuchten Gruppe um den Faktor 1,4 erhöhte Frauenanteil entspricht etwa deren Geschlechtsverhältnis von 1:1,2 (ESDE

Collaborative Group, 2000, S. 789). Das gleiche gilt für den Anteil von 19,8% sekundären Dystonien (Ceballos-Baumann, 1999, S. 900). Der Erkrankungsbeginn von 42,0 Jahren (SD 13,2) lag wie erwartet im mittleren Erwachsenenalter. Mit dem knapp acht Jahre früheren Erkrankungsbeginn der Männer besteht eine deutliche Geschlechtsdifferenz. Diese ist noch deutlicher als in der Studie der ESDE Collaborative Group, welche 3,7 Jahre Differenz feststellte (ESDE Collaborative Group, 1999, S. 1872). Die Ergebnisse zeigen, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die Entstehung fokaler idiopathischer Dystonien hat. Dafür kann auch der in in dieser Population etwas höher eingeschätzte Schweregrad bei den Männern sprechen.

Die 96 Patienten stellten sich durchschnittlich 12,6 mal in gut fünf Jahren vor. Die maximale Behandlungsdauer betrug 143 Monate, knapp zwölf Jahre.

Die oben genannten Gruppen, welche Dysport® verwendeten, gaben niedrigere Dosierungen. Während am Klinikum rechts der Isar durchschnittlich 833 MU (SD 275) injiziert wurden, gaben sie 666 MU (160-1280) bzw. 778 MU (SD 253; Lees, 1992, S. 2; Kessler, 1999, S. 268), während Van den Bergh et al. in ihrer auf Dosisreduktion fokussierten Studie nur 384 MU injizierten (SD 188; Van den Bergh, 1995, S.723). Die in allen (Sub-)Populationen der vorliegenden Untersuchung signifikant höhere Dosierung und etwas häufigere Vorstellung bei Männern wurden bisher in Veröffentlichungen nicht erwähnt.

Die im Klinikum rechts der Isar verwendete durchschnittliche BOTOX®-Dosis von 166 MU liegt zwischen den Werten von Hsiung et al. mit 222 MU und Skogseit et al., welche 111 MU gaben (Hsiung, 2002, S. 1290; Skogseit, 2005, S. 165).

5.2.3. Therapieverlauf

62,6% der Patienten führten die BTX-A-Therapie über bis zu zwölf Jahre fort. Die Abbrecherquote von 36,3% ähnelt derjenigen von Hsiung et al., welche nach bis zu zehn Jahren über 46% berichteten, wobei sie Patienten mit unklarem Verlauf einschlossen (Hsiung, 2002, S. 1292). Kessler et al. sahen 19,3% Abbrecher nach durchschnittlich 3,2 Jahren (Kessler, 1999, S: 270). Die Befragung von Brashear et al. ergab 21,8%, wobei durch den hohen Anteil unklarer Verläufe (22 von 155 Patienten) ein höherer Wert wahrscheinlich ist (Brashear, 2000, S. 151).

32 Patienten wurden im Klinikum rechts der Isar kontinuierlich über durchschnittlich 123 Monate mit einem Maximum von 143 Monaten behandelt. Es wird deutlich, dass eher die bei Krankheits- und Therapiebeginn jüngeren, mobileren Patienten mit höherem Schweregrad die Therapie langfristig fortführen. Die sich in der Gesamtpopulation abzeichnende relativ hohe Dosierung wird in dieser Subpopulation mit 849 MU (SD 308) noch deutlicher. Auch ist die Differenz zwischen

Männern und Frauen bezüglich Dosierung und Behandlungsfrequenz größer. Über einen solch langen Zeitraum liegt keine Studie über Dysport® vor.

Der hohe Anteil von 25 Patienten, welche die Therapie in einer anderen Einrichtung fortführten, ist auffällig und wird in der Literatur nicht in diesem Ausmass beschrieben. Entstanden ist dies dadurch, dass das Klinikum rechts der Isar 1989 eine der ersten in Deutschland war, welche BTX-A bei zervikaler Dystonie einsetzte. Mit der Etablierung und Verbreitung dieser Therapieform konnten die Patienten später zu heimatnahen Einrichtungen wechseln.

36,3% der Patienten brachen die Therapie ab, im Mittel nach 4,2 Behandlungen (SD 4,2) in 23,2 Monaten (SD 26,9). Die Daten dieser Gruppe zeigen, dass ein hohes Alter bei Krankheits- und Therapiebeginn, ein langes Intervall dazwischen und ein niedrigerer Schweregrad die Bereitschaft zur langfristigen Therapie senken.

Die drei häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in absteigender Häufigkeit Nebenwirkungen, Besserung bzw. Remission der Symptomatik und Angst vor den Injektionen. Darauf folgen Enttäuschung über für den Patienten ungenügenden Effekt und dann primäres bzw. sekundäres Therapieversagen. Ähnliche Daten erhoben Kessler et al. bei 303 Patienten nach durchschnittlich 3,2 Jahren (Kessler, 1999, S. 270). Auch Brashear et al. gaben Nebenwirkungen als häufigsten Grund an, erwähnten jedoch einen Rückgang der Symptomatik als Abbruchsgrund nicht. Auch primäres oder sekundäres Therapieversagen werden nicht explizit erwähnt. Deren Daten sind leider nur eingeschränkt vergleichbar, da BOTOX® verwendet wurde, das Studiendesign deutlich vom vorliegenden abweicht und das US-amerikanische Gesundheitssystem anders struktuiert ist (Brashear, 2000, S. 151). Auffällig viele der Patienten des Klinikum rechts der Isar gaben Angst bzw. Abneigung gegenüber den Injektionen an, was bei den anderen Gruppen seltener war. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass BTX-A zu Beginn experimentell verwendet wurde und keine Langzeiterfahrungen in der therapeutischen Anwendung vorlagen, was die Unsicherheit der Patienten sicherlich verstärkte.

Die Daten der vier verstorbenen Patienten zeigen keinen Zusammenhang mit der BTX-A-Therapie. Die drei an "Herzversagen" verstorbenen Patienten hatten mit maximal fünf Injektionen und einer Gesamtdosis von 6500 MU nur wenig Toxin erhalten und die Therapie mehrere Jahre vor dem Tod abgebrochen.

5.2.4. Verlauf der Dystonie

Bei 20 der 91 Patienten (22,0%) dehnte sich die dystone Symptomatik aus. Meist entstand durch zusätzliche faziale oder brachiale Dystonie ein segmentales Muster, gefolgt von multifokaler und generalisierter Dystonie. Etwa jeder dritte Patient berichtete über zusätzlichen Kopftremor. Bei

diesen 20 Patienten fielen im Vergleich zur Gesamtpopulation der höhere Schweregrad und die höhere Dosierung auf. Leider liegen von anderen Gruppen keine Beobachtungen des Krankheitsverlaufs unter langfristiger BTX-A-Therapie vor. Zwei Studien beschreiben nicht mit BTX-A behandelte Kollektive mit idiopathischer zervikaler Dystonie: Jahanshahi et al. beobachteten bei 32% von 72 Patienten weitere dystone Manifestationen nach durchschnittlich 7,7 Jahren (Jahanshahi, 1990, S. 550). Greene et al. berichteten über weitere Symptome bei 26 % von 212 Patienten über einen nicht genau nennbaren Zeitraum (Greene, 1995, S. 149). Die Ausdehnungsrate ist in der hier untersuchten Gruppe also etwas niedriger, ist jedoch wegen der geringen Fallzahl zu dieser Fragestellung nur bedingt aussagekräftig. Beide Studien nannten - wie es auch in dieser Studie zu beobachten ist - als häufigstes Symptome im Gesicht und an der oberen Extremität. Prädiktive Faktoren für eine Ausdehnung der Dystonie fanden sie nicht. Interessant ist der relativ hohe Anteil von 21 Patienten (23,1%), welche eine spontane anhaltende Minderung der Dystonie erfuhren. Zwei dieser Patienten wurden anhaltend beschwerdefrei. Ob BTX-A den Verlauf einer zervikalen Dystonie beeinflusst, kann bisher nur vermutet werden. Aus der Zeit vor der Verwendung von BTX-A liegen nur eingeschränkt verwertbare Angaben zu Spontanremissionen vor, da die Dystoniekranke damals meist nur kurzfristig an medizinische Institutionen gebunden waren, deshalb nicht regelmäßig nachuntersucht wurden bzw. wechselnde Medikamente den Verlauf beeinflussten: Werte für partielle und vollständige Remissionen reichen (zusammengenommen) von 9% bis 46% (Lowenstein, 1988, S. 530; Greene, 1995, S. 149; Jahanshahi, 1990, S. 549). Einig sind sich die Autoren, dass Remissionen eher bei den in jüngeren Jahren erkrankten Patienten auftreten, häufig in den ersten fünf Krankheitsjahren beobachtet werden und fast immer nur Monate bis wenige Jahre währen.

Unter Dysport® sahen Lees et al. und Kessler et al. Remissionen bei 4,5% bzw. 8,6% der Patienten über eine Beobachtungszeit von etwa drei Jahren (Lees, 1992, S. 2, Kessler, 1999, S. 270). Hsiung et al. gaben unter BOTOX® 3,8% Remissionen an (Hsiung, 2002, S. 1292). Da sich diese Studien auf andere Inhalte konzentrierten, liegen keine detaillierten Angaben zu den Patienten vor. Es scheint sich aber um dauerhafte Remissionen zu handeln.

Die auf Remissionen fokussierte Studie von Giladi et al. beschreibt Beschwerdefreiheit nach Behandlung mit BOTOX® bei sechs Patienten über mindestens 51 Monate. Wie bei den in dieser Studie beschriebenen zwei Patienten trat der Beschwerderückgang nach ein bis drei Behandlungen auf. Als einziger Prädiktor wurde eine kurze Krankheitsdauer bis zum Therapiebeginn gefunden. Giladi stellt zur Diskussion, ob BTX-A einen Beschwerderückgang bei manchen Patienten mit idiopathischer zervikaler Dystonie induzieren kann. Es könne eine Analogie zum "Sensorischen Trick" der "geste antagonistique" vorliegen, bei welchem Berühren der Gesichts oder auch Anlehnen an eine Wand die Bewegung verhindert. Über eine Blockade des Alpha- und Gamma-

Motoneurons werde nicht nur der Muskel gelähmt, sondern auch die Afferenz aus diesem Muskel zum ZNS verändert. Dies könnte über eine "Reorganisation" in den Basalganglien die Pathologie der Dystonie beeinflussen. Gut vorstellbar ist, dass eine kurze Krankheitsdauer diesen Prozess begünstigt, wie es die Daten von Giladi und auch dieser Studie beschreiben (Giladi, 1999, S. 145). Weiterhin fielen in der vorliegenden Studie ein geringeres Alter bei Krankheitsbeginn und ein niedrigerer Schweregrad auf.

5.2.5. Symptomatische Dystonie

Zu Beginn der BTX-A-Behandlung fokaler Dystonien war befürchtet worden, dass Patienten mit symptomatischer Dystonie nicht davon profitieren würden. Dass davon nicht die Rede sein kann, zeigen die Ergebnisse dieser 19 Patienten. 66,7% von ihnen führten die Therapie bei gutem Effekt langfristig fort.

Brashear et al. berichteten über sieben Patienten mit Neuroleptika-induzierter Dystonie, welche mindestens viermal BOTOX® erhalten hatten, und verglich sie mit 149 Patienten mit idiopathischer Dystonie. Die hier vorgestellte Population zeigt nun ähnliche Ergebnisse: Auch hier lag ein geringeres Alter bei Therapiebeginn vor, was durch den typischerweise früheren Beginn der psychiatrischen Erkrankung bedingt ist. Entgegen des bei Brashear gleich hoch eingeschätzten Schweregrades war er in der vorliegenden Studie etwas geringer. Brashear et al. beobachteten ebenfalls die höhere Dosis und vermuteten als Ursache die oft komplizierteren Bewegungsmuster (Brashear, 1998, S: 159-160).

5.2.6. Effekt

Der jeweils maximale Effekt des Großteils der Behandlungen wurde auf einer von -4 bis + 4 reichenden Skala bei 2,05 angegeben und entspricht einer mäßigen Besserung. Diese Selbsteinschätzung ist wegen der unterschiedlichen Skalen nur schwer mit anderen Untersuchungen vergleichbar. Die Analyse von Skogseid et al., welche Fremd- und Selbsteinschätzung kombinierten, ergab einen guten Effekt bei 67% und einen unbefriedigenden Effekt bei 33% der Patienten über durchschnittlich 5,5 Jahre (Skogseid, 2005, S. 166).

5.2.7. Therapieversagen

Während bei einem der drei primären Therapieversager (3,3%) das chaotische Aktivierungsmuster den Therapieerfolg verhinderte, bleibt die Ursache bei den beiden Patienten mit tardiver Dystonie

unklar. Leider liegen für Dysport® keine vergleichbaren Daten vor, da Kessler et al. Patienten mit unbefriedigendem oder fehlendem Effekt zusammenfassten (Kessler, 1999, S. 270).

Unter BOTOX® fanden Skogseid et al. bei Patienten mit idiopathischer Dystonie keinen Patienten ohne Effekt, Hsiung et al. dagegen 10,4% primäre Therapieversager (Skogseid, 2005, S. 166; Hsiung, 2002, S. 1292).

Sekundäres Therapieversagen trat bei drei Patienten auf (3,3%). Dieser Wert ist geringer als in den Studien von Kessler et al., welche 5,6% nach durchschnittlich 3,2 Jahren nannten, sowie von Hsiung et al., welche nach bis zu 10 Jahren 8,6% angaben (Kessler, 1999, S. 270, Hsiung, 2002, S. 1292).

Die Bildung von Antikörpern ist wegen der hohen Dosierung bei der zervikalen Dystonie gefürchtet. Vor allem häufige Nachinjektionen (Booster), hohe Anfangsdosis, geringeres Alter, niedriges Körpergewicht und weibliches Geschlecht gelten als Risikofaktoren (Zuber, 1993, S. 1716, Ceballos-Baumann, 1999, S. 902). Leider konnten nur vier Personen auf neutralisierende Antikörper getestet werden: Von den drei sekundären Therapieversager wurde einer getestet, er war AK-negativ. Eine über nachlassenden, aber noch vorhandenen Effekt berichtende Patientin war AK-positiv. Zwei von BTX-A profitierende Patienten waren AK-negativ.

Ginge man von einem positiven Antikörperstatus bei den jeweils zwei nicht getesteten primären und sekundären Therapieversagern aus und schliesse die positiv getestete Patientin mit ein, käme man auf eine Rate von 5,5%. Verglichen mit den Dysport® verwendenden Gruppen um Zuber bzw. Kessler et al., welche 3% bzw. 2,5% nach deutlich kürzeren Zeiträumen fanden, ist dieser Wert auch angesichts der relativ hohen Dosierung in der vorliegenden Studie erstaunlich (Zuber, 1993, S. 1716; Kessler, 1999, S. 271). Dass Antikörper nicht jedes Therapieversagen erklären, zeigt auch der Bericht von Jankovic, der bei 60 sekundären Therapieversagern nur bei jedem dritten Antikörper fand (Jankovic, 1995, S. 1744). Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb die Serokonversion von sieben antikörperpositiven Patienten zu einem negativen Antikörperstatus innerhalb von durchschnittlich 30 Monaten, wonach diese jedoch nicht alle wieder von BTX-A profitierten (Sankhla, 1998, S. 152).

5.2.8. Nebenwirkungen

Etwa 2/3 der Patienten erlebten während des Beobachtungszeitraums Nebenwirkungen. Am häufigsten war die Kopfhewerschwäche bei 36,5% der Patienten, welche diese nach 41% aller Behandlungen hatten. Eine Dysphagie für feste Nahrung trat bei 34,4% der Patienten bei etwa jeder vierten Behandlung auf. 13,5% hatten zusätzlich Probleme mit flüssiger Nahrung, bei einem Patienten war überbrückend eine nasogastrale Sonde nötig. Schmerzen an den Injektionsstellen

beklagten 12,5% nach fast jeder zweiten Behandlung. Es folgen in abnehmender Häufigkeit Kraftminderung eines Arms und generalisierte Schwäche. Kessler et al. erhoben eine ähnliche Nebenwirkungsrate von 75%. Am häufigsten seien Dysphagie und Kopfheberschwäche gewesen, wobei leider keine Angaben zum Ausmaß der Einschränkung vorliegen. Die dann folgende Mundtrockenheit wurde von den Patienten des Klinikum rechts der Isar nicht erwähnt (Kessler, 1999, S. 269). Hsiung et al. berichteten unter BOTOX® über eine Nebenwirkungsrate von 16 %. Auch hier führten Dysphagie und Kopfheberschwäche, gefolgt von generalisierter Schwäche. Er nannte als häufige Nebenwirkung eine Muskelatrophie, welche aufgrund des Wirkmechanismus zu den Begleiterscheinungen der Therapie gehört und daher in dieser Studie nicht aufgeführt wird (Hsiung, 2002, S. 1291).

Nebenwirkungen führten bei zwölf Patienten (12,5%) zum Therapieabbruch. Die relativ hohe Rate und teilweise Schwere der Nebenwirkungen ist sicherlich auch durch die hohe Dosierung verursacht. Van den Bergh zeigte, dass eine auf durchschnittlich 384 MU reduzierte Dosis zu deutlich weniger Nebenwirkungen führt (Van den Bergh, 1995, S. 724).

Während die Entstehung von Kopfheberschwäche, Dysphagie, Kraftminderung im Arm, Dysarthrie und einseitiger Gesichtslähmung durch Diffusion des Toxins in benachbarte Muskeln bzw. versorgende Nerven erklärt wird, werden eine generalisierte Schwäche und Atemprobleme wohl durch die hämatogene Verteilung des Toxins verursacht. Die anticholinerge Wirkung auf das vegetative Nervensystem führt zum trockenen Mund und könnte auch zur genannten Inkontinenz mit Diarrhoe geführt haben (Dutton, 1996, S. 59).

5.2.9. Andere Therapien

88,5% der Patienten nutzten vor der BTX-A-Behandlung andere Therapien zur Linderung der Beschwerden, dagegen nur 51% der Patienten während der Injektionsbehandlung. Der deutliche Rückgang von Medikation, Physiotherapie, psychiatrischer bzw. psychotherapeutischer Behandlung oder alternativen Heilmethoden nach begonnener BTX-A Therapie zeigt den positiven Effekt. Vor allem der Rückgang von 62 auf 17 Patienten, welche wegen der Dystonie Medikamente einnahmen, ist angesichts der ersparten unerwünschten Wirkungen erfreulich. Auch die geringeren Aufwände für Physiotherapie, Psychotherapie sowie alternative Heilmethoden sind ein Zeichen für die Veränderung im Leben der Patienten. Wie deutlich BTX-A vor allem den klinischen Zustand verbessern kann, zeigen die Studien von Skogseid et al. und Slawek et al.. Jedoch betonen sie, dass viele Patienten auch unter der Injektionsbehandlung unter Depressionen und Nackenschmerz leiden und dies die Lebensqualität einschränke (Skogseid, 2007, S. 1131-1132; Slawek, 2007, S. 98).

5.3. Vergleich der beiden Krankheitsgruppen

In der internationalen Literatur liegen - wie oben berichtet - einige Analysen des Therapie- und Krankheitsverlaufs der fokalen Dystonien im Gesichtsbereich bzw. der zervikalen Dystonie unter BTX-A-Therapie vor. Einen Vergleich beider Gruppen in einem Studiendesign nahmen jedoch nur Jankovic und Schwartz im Jahr 1993 vor (Jankovic, 1993, S. 834-836). Sie untersuchten 42 Patienten mit Blepharospasmus und 115 mit zervikaler Dystonie, welche mindestens fünfmal mit BOTOX® behandelt worden waren. Das Beobachtungsintervall betrug durchschnittlich knapp zwei Jahre mit einem Maximum von vier Jahren, war also deutlich kürzer als in der vorliegenden Studie. Das Studiendesign konzentrierte sich auf die Therapiemodalitäten in diesem Zeitraum, sodaß nur diese Daten mit den vorliegenden verglichen werden können. Übereinstimmend mit der vorliegenden Studie fanden sie vor allem in der Blepharospasmus-Gruppe einen überwiegenden Frauenanteil. Ebenfalls war das Durchschnittsalter bei Patienten mit Blepharospasmus höher als bei zervikaler Dystonie, jedoch nicht so ausgeprägt wie in der hier beschriebenen Population. Bei zervikaler Dystonie gaben sie knapp fünfmal mehr BOTOX® als bei Blepharospasmus. Bedenkt man, dass am Klinikum rechts der Isar Patienten mit oromandibulärer Dystonie und Meige-Syndrom eingeschlossen wurden, ähneln sich hier die Ergebnisse. Da Jankovic und Schwartz genau auf die Dauer der Wirkung eingehen, in der vorliegenden Studie aber die Injektionsfrequenz angegeben wird, können die Werte leider nicht verglichen werden. Den Effekt gaben sie auf einer Skala von 0 bis 4 an, wobei der Wert durch Nebenwirkungen beeinflusst wird, sodaß wiederum kein direkter Vergleich möglich ist. Sie fanden aber, ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung, einen besseren Effekt bei der Behandlung des Blepharospasmus als bei zervikaler Dystonie. Abweichend von dieser Untersuchung traten Nebenwirkungen in der amerikanischen Studie häufiger bei Patienten mit Blepharospasmus auf. Von sekundärem Therapieversagen waren bei ihnen fünf Patienten mit zervikaler Dystonie betroffen, niemand mit Blepharospasmus. Dies passt zu der Häufung sekundären Therapieversagens bei den Patienten mit zervikaler Dystonie, wie sie in dieser Studie beobachtet wurde.

Zu einer längerfristigen BTX-A-Therapie beider Patientengruppen bzw. Beobachtungen des Krankheitsverlaufs liegen keine vergleichbaren Studien vor.

6. Zusammenfassung

Die Injektion von Botulinumtoxin ist Mittel der Wahl bei der Behandlung fokaler Dystonien. Am Klinikum rechts der Isar wurden ab 1989 Patienten mit den kraniofazialen Dystonien Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie bzw. Meige-Syndrom und zervikalen Dystonien mit der europäischen Darreichungsform Dysport® behandelt. Primäres Ziel dieser Studie ist, herauszufinden, wie der Verlauf der jeweils ersten 100 Patienten mit kraniofazialer bzw. zervikaler Dystonie ist. Hierfür wurden die Patienten nach Analyse der Therapie im Klinikum rechts der Isar nach einem standardisierten Prozess kontaktiert und in einem strukturierten Interview zum Verlauf der Therapie und der Erkrankung befragt. Von speziellem Interesse waren die Gründe für einen Therapieabbruch wie Nebenwirkungen, Veränderung der Symptomatik, Therapieversagen oder das Ableben der Patienten. Weiterhin wurden Subgruppen gebildet. Die beiden Krankheitsgruppen wurden separat analysiert und anschließend gegenübergestellt.

Die durchschnittliche Therapiedauer betrug knapp 6 Jahre mit einem Maximum von gut 12 Jahren, 2797 Injektionssitzungen fanden statt. Bei den 53 Patienten mit Blepharospasmus und 47 mit oromandibulärer Dystonie bzw. Meige-Syndrom wurden durchschnittlich 218 MU (SD 52) injiziert, bei zervikaler Dystonie 833 MU (SD 275). Es entstanden Kumulativedosen von 3382 (SD 3077) respektive 10534 MU (SD 10239). Männer erhielten bei kraniofazialer sowie zervikaler Dystonie mehr Toxin.

Zu 185 Patienten konnte der weitere Verlauf erhoben werden. Gut 60% der Patienten beider Krankheitsgruppen führten die Therapie langfristig fort, knapp 40 % brachen sie ab.

Die Population der späteren Abbrecher war bei Krankheits- und Therapiebeginn älter und hatte einen geringeren Schweregrad. Die häufigsten Abbruchgründe waren (transiente) Nebenwirkungen und Rückgang der Dystonie. Während 12,8% der Patienten mit kraniofazialer Dystonie eine teilweise oder komplette Rückbildung der Beschwerden erlebten, war dies bei 23,1% der Patienten mit zervikaler Dystonie der Fall. In dieser Gruppe fielen das geringere Intervall zwischen Krankheits- und Therapiebeginn und der geringere Schweregrad auf. Entgegen bisheriger Veröffentlichungen berichtete kein Patient über erneut zugenommene Beschwerden. Auch eine Ausdehnung der Dystonie war bei zervikaler Dystonie mit 22,0% gegenüber 12,8% der Patienten mit kraniofazialer Dystonie häufiger. Bei Ersteren entstanden schwerwiegendere Muster als bei primär kraniofazialer Dystonie. Bei den betroffenen Patienten fiel einzig ein höherer Schweregrad bei Therapiebeginn auf. Der jeweils vorübergehende maximale Effekt war bei kraniofazialer Dystonie besser als bei zervikaler Dystonie. Hier fielen auch die guten Werte von Patienten mit symptomatischer Dystonie auf. Primäres und sekundäres Therapieversagen war selten. Die oft

befürchtete Bildung neutralisierender Antikörper gegen das Toxin scheint bei den untersuchten Patienten eine untergeordnete Rolle zu spielen. Patienten mit kraniofazialer Dystonie waren mit einem Durchschnittsalter von 60,3 Jahren (SD 8,8) bei Therapiebeginn gut 5 Jahre älter als Patienten mit zervikaler Dystonie, sodaß in dieser Gruppe zum Befragungszeitpunkt mit 17 gegenüber vier Patienten mehr verstorben waren. Es zeigte sich, dass BTX-A auch im fortgeschrittenen Alter eine sichere Therapie ermöglicht. Hinweise auf die Beteiligung von BTX-A am Versterben fanden sich nicht. Während vor der BTX-A-Therapie andere Ansätze wie Medikation, Physiotherapie, chirurgische Eingriffe und Psychotherapie weit verbreitet waren, konnten vor allem Patienten mit kraniofazialer Dystonie darauf verzichten. Bei zervikaler Dystonie nahm etwa die Hälfte der Patienten begleitend zur BTX-A-Therapie medikamentöse und physiotherapeutische Unterstützung in Anspruch.

Die Ergebnisse dieser Studie zu den einzelnen Aspekten der BTX-A-Therapie zeigen in der Zusammenschau, dass kraniofaziale und zervikale Dystonien auch langfristig über bis zu 12 Jahre mit BTX-A sicher und wirksam therapiert werden können.

7. Anhang

7.1. Aus den Akten übernommene Daten

Laufende Nummer:

Bleph.

Meige-S.

Zervikale
Dystonie

Datum der Befragung:

m

w

Name:

geb.:

Tel.:

Angehörige:

Hausarzt:

Erkrankungsbeginn:

Schweregrad vor Ther.:

idiopathisch

symptomatisch

Genese:

unspezifisch

neurodegenerativ
metabolisch

Therapiebeginn (Mo/J):

Alter bei Therapiebeginn:

Letzte Injektion:

Therapiedauer (Mo):

Pausen (Mo):

Anzahl Injektionen:

Kumulative Dosis (MU):

Dysport®

BOTOX®

Mittlere Dosis:

Nebenwirkungen: Bleph./Meige:

Diplopie
unilaterale /bilaterale Ptose
generalisierte Schwäche

Zervikale Dystonie:

Zunahme der Schmerzen
Erschwerte Kopfhaltung/Nutzung einer Halskrause
Dysphagie für feste/flüssige Nahrung
Dysarthrie
Beeinträchtigung der Atmung
generalisierte Schwäche
Kraftminderung Arm

7.2. Telefonisches Interview

Fragebogen 1

1. **Erhalten Sie momentan Botulinumtoxin zur Therapie Ihrer Bewegungsstörung oder haben Sie die Therapie abgebrochen?**

Weiter in Therapie

Therapie wurde abgebrochen → *weiter mit Fragebogen 2*

2. **Wann war die letzte Injektion von Botulinumtoxin (Mo./J.)?**

In welcher Einrichtung wurde diese Injektion vorgenommen?

Im Klinikum rechts der Isar

In einer anderen Einrichtung

Seit wann?:

Grund/Gründe für den Wechsel:

3. **Haben Sie zwischenzeitlich Botulinumtoxin in einer anderen Einrichtung erhalten?**

ja Wo?:

Von wann bis wann?:

Warum dorthin gewechselt?:

nein

4. **Wurde die Therapie unterbrochen?**

ja Warum?:

Von wann bis wann?:

nein

5. **Bezogen auf die gesamte Therapie mit Botulinumtoxin: Welchen jeweils vorübergehenden maximalen Effekt hatte es?**

+4 vollständige Beschwerdefreiheit

+3 deutliche Verbesserung

+2 mäßige Verbesserung

+1 geringfügige Verbesserung

0 keine Veränderung

-1 geringfügige Verschlechterung

-2 mäßige Verschlechterung

-3 deutliche Verschlechterung

-4 extreme Verschlechterung

6. Haben Sie den Eindruck, daß sich der Effekt über die Jahre verringert hat?

ja Wie stark (sek. Therapieversagen?):
Wurden AK-Bestimmungen durchgeführt?:
Wären Sie jetzt zu einer Bestimmung des AK-Titers bereit?
nein

7. Haben Sie den Eindruck, daß sich die Dystonie verändert hat?

ja Zunahme/Minderung; Um wieviel Prozent, bezogen auf die zu Therapiebeginn bestehende Symptomatik?
nein

8. Haben Sie im Laufe der Therapie eine oder mehrere der folgenden (schweren) Nebenwirkungen nach Injektion von Botulinumtoxin erlebt?

Bleph./Meige: Diplopie
unilaterale /bilaterale Ptose
generalisierte Schwäche

Zervikale Dystonie: Zunahme der Schmerzen
Erschwerte Kopfhaltung/Nutzung einer Halskrause
Dysphagie für feste/flüssige Nahrung
Dysarthrie
Beeinträchtigung der Atmung
generalisierte Schwäche
Kraftminderung Arm

Sind Ihnen noch andere Nebenwirkungen aufgefallen? Welche?

Wie oft traten diese Nebenwirkungen im gesamten Verlauf der Therapie mit Botulinumtoxin auf? Bei wieviel Prozent der Behandlungen?

9. Welche Therapieansätze nutzten Sie vor der Therapie mit Botulinumtoxin?

Keine
Medikamente, welche:
Psychotherapie
Physiotherapie
chirurgische Verfahren, welche:
alternative Heilverfahren
Weiteres:

Welche Therapieansätze nutzten Sie zusätzlich zur Therapie mit Botulinumtoxin?

Fragebogen 2 (Zu Patienten, welche die BTX-Therapie abgebrochen haben)

1. **Wann erhielten Sie die letzte Injektion von Botulinumtoxin zur Therapie Ihrer Bewegungsstörung (Mo./J.)?**

In welcher Einrichtung wurde die letzte Injektion vorgenommen?

Im Klinikum rechts der Isar

In einer anderen Einrichtung

Seit wann?:

Grund/Gründe für den Wechsel:

2. **Warum wurde die Therapie beendet?**

Nebenwirkungen, welche?:

Besserung/vollständige Remission der Symptomatik

Kein Effekt bei allen Injektionen (= primärer Therapieversager)

Nachlassender Effekt (= sekundärer Therapieversager)

Den Erwartungen nicht genügender Effekt

Übergang zu einer anderen Therapie, welche?

Weiteres (Anfahrt, soziale Situation, Angst):

Gab es noch weitere Gründe?

3. **Haben Sie zwischenzeitlich Botulinumtoxin in einer anderen Einrichtung erhalten?**

ja Wo?:

Von wann bis wann?:

Warum dorthin gewechselt?:

nein

4. **Wurde die Therapie unterbrochen?**

ja Warum?:

Von wann bis wann?:

nein

5. **Bezogen auf die gesamte Therapie mit Botulinumtoxin: Welchen jeweils vorübergehenden maximalen Effekt hatte es?**

+4 vollständige Beschwerdefreiheit

+3 deutliche Verbesserung

+2 mäßige Verbesserung

+1 geringfügige Verbesserung

0 keine Veränderung

-1 geringfügige Verschlechterung

-2 mäßige Verschlechterung

-3 deutliche Verschlechterung

-4 extreme Verschlechterung

6. Haben Sie den Eindruck, daß sich der Effekt über die Jahre verringert hatte?

ja Wie stark (sek. Therapieversagen?):
Wurden AK-Bestimmungen durchgeführt?:
Wären Sie jetzt zu einer Bestimmung des AK-Titers bereit?
nein

7. Haben Sie den Eindruck, daß sich die Dystonie verändert hat?

ja Zunahme/Minderung; Um wieviel Prozent, bezogen auf die zu Therapiebeginn bestehende Symptomatik?
nein

8. Haben Sie im Laufe der Therapie eine oder mehrere der folgenden (schweren) Nebenwirkungen nach Injektion von Botulinumtoxin erlebt?

Bleph./Meige: Diplopie
unilaterale /bilaterale Ptose
generalisierte Schwäche

Zervikale Dystonie: Zunahme der Schmerzen
Erschwerte Kopfhaltung/Nutzung einer Halskrause
Dysphagie für feste/flüssige Nahrung
Dysarthrie
Beeinträchtigung der Atmung
generalisierte Schwäche
Kraftminderung Arm

Sind Ihnen noch andere Nebenwirkungen aufgefallen? Welche?

Wie oft traten diese Nebenwirkungen im gesamten Verlauf der Therapie mit Botulinumtoxin auf? Bei wieviel Prozent der Behandlungen?

9. Welche Therapieansätze nutzten Sie vor der Therapie mit Botulinumtoxin?

Keine
Medikamente, welche:
Psychotherapie
Physiotherapie
chirurgische Verfahren, welche:
alternative Heilverfahren
Weiteres:

Welche Therapieansätze nutzten Sie zusätzlich zur Therapie mit Botulinumtoxin?

Welche Therapiansätze nutzen Sie jetzt nach Abbruch der Therapie?

Fragebogen 3 (Fremdanamnese zu verstorbenen Patienten)

1. **Wann ist der Patient verstorben (Mo/J)?**
2. **Woran ist der Patient verstorben?**
3. **Wurde die Therapie mit Botulinumtoxin bis zum Tode fortgeführt?**
ja
nein warum wurde die Therapie abgebrochen?
4. **Wann war die letzte Behandlung mit Botulinumtoxin (Mo./J.)?**
5. **In welcher Einrichtung wurde der Patient zuletzt mit Botulinumtoxin behandelt?**
Klinikum rechts der Isar
In einer anderen Einrichtung Seit wann?:
Grund/Gründe für den Wechsel:

Nach Möglichkeit wurden die Inhalte des Fragebogen 1 mit erfasst.

8. Literaturverzeichnis

- Brashear, A., Ambrosius, W.T., Eckert, G.J., Siemers, E.R.
Comparison of treatment of tardive dystonia and idiopathic cervical dystonia with botulinum toxin type A.
Mov Disord 13 (1998) 158-161
- Brashear, A., Bergan, K., Wojcieszek, J., Siemers, E.R., Ambrosius, W.
Patients' perception of stopping or continuing treatment of cervical dystonia with botulinum toxin type A.
Mov Disord 15 (2000) 150-153
- Calace, P., Cortese, G., Psicopo, R., Della Volpe, G., Gagliardi, V., Magli, A., De Berardinis, T.
Treatment of blepharospasm with botulinum neurotoxin type A: long-term results.
Eur J Ophthalmol 13 (2003) 331-336
- Castelbuono, A., Miller, N.R.
Spontaneous remission in patients with essential blepharospasm and Meige-Syndrome.
Am J Ophthalmol 126 (1998) 432-435
- Ceballos-Baumann, A.O.
Blue Book Botulinumtoxin - Dystonie
Child & Brain Verlag, Bonn, Berlin, 2005
- Ceballos-Baumann, A.O., Schwarz, M., Wessel, K., Meyring, S.
Bewegungsstörungen.
In: "Klinische Neurologie", Berlitz, P. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1999, 857-953
- Defazio, G., Livrea, P.
Epidemiology of primary blepharospasm.
Mov Disord 17 (2002) 7-12
- Dutton, J.J.
Botulinum-A toxin in the treatment of craniocervical muscle spasms: short- and long-term, local and systemic effects.
Surv Ophthalmol 41 (1996) 51-65
- Dutton, J.J., Buckley, E.G.
Long term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm.
Ophthalmology 95 (1988) 1529-1534
- Epidemiologic study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group
Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia.
Neurology 53 (1999) 1871-1873
- Epidemiologic study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group
A prevalence study of primary dystonia in eight European countries.
J Neurol 247 (2000) 787-792

- Frueh, B.R., Felt, D.P., Wojno, T.H., Musch, D.C.
Treatment of blepharospasm with botulinum toxin.
Arch Ophthalmol 102 (1984) 1464-1468
- Giladi, N., Meer, J., Kidan, H., Honigman, S.
Long-term remission of idiopathic cervical dystonia after treatment with botulinum toxin.
Eur Neurol 44 (2000) 144-146
- Grandas, F., Elston, J., Quinn, N., Marsden, C.D.
Blepharospasm: a review of 264 patients.
J Neurol Neurosurg. Psychiatry 51 (1988) 767-772
- Greene, P., Kang, U.J., Fahn, S.
Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia.
Mov Disord 10 (1995) 143-152
- Hsiung, G.Y., Das, S.K., Ranawaya, R., Lafontaine, A.L., Suchowersky, O.
Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period.
Mov Disord 17 (2002) 1288-1293
- Jahanshahi, M., Marion, M.H., Marsden, C.D.
Natural history of adult-onset idiopathic torticollis.
Arch Neurol 5 (1990) 548-552
- Jankovic, J., Orman, J.
Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study.
Neurology 237 (1987) 616-623
- Jankovic, J., Schwartz, K.
Response and immunoresistance to botulinum toxin injections.
Neurology 45 (1995) 1743-1746
- Jankovic, J., Schwartz, K.S.
Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia.
Neurology 43 (1993) 834-836
- Kessler, K.R., Skutta, M., Benecke, R., German Dystonia Study Group
Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency.
J Neurol 246 (1999) 265-274
- Kiriakakis, V., Bhatia, K.P., Quinn, N.P., Marsden, C.D.
The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases.
Brain 121 (1998) 2053-2066
- Lees, A.J., Turjanski, N., Rivest, J., Whurr, R., Lorch, M., Brookes, G.
Treatment of cervical dystonia hand spasms and laryngeal dystonia with botulinum toxin.
J Neurology 239 (1992) 1-4

- Lowenstein, D.H., Aminoff, M.J.
The clinical course of spasmodic torticollis.
Neurology 38 (1988) 530-532
- MacAndie, K., Kemp, E.
Impact on quality of life of botulinum toxin treatments for essential blepharospasm.
Orbit 23 (2004) 207-210
- Marchetti, A., Magar, R., Findley, L., Larsen, J.P., Pirtosek, Z., Ruzicka, E., Jech, R., Slawek, J., Ahmed, F.
Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study.
Mov Disord 20 (2005) 937-944
- Mauriello, J.A., Aljian, J.
Natural history of treatment of facial dyskinesias with botulinum toxin: a study of 50 consecutive patients over seven years.
Br J Ophthalmol 75 (1991) 737-739
- Mejia, N.I., Vuong, K.D., Jankovic, J.
Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity.
Mov Disord 20 (2005) 592-597
- Müller, J., Kemmler, G., Wissel, J., Schneider, A., Voller, B., Grossmann, J., Diez, J., Homann, N., Wenning, G.K., Schnider, P., Poewe, W.; Austrian Botulinum Toxin and Dystonia Study Group
The impact of blepharospasm and dervical dystonia on health-related quality of life and depression.
J Neurol 249 (2002) 842-846
- Nutt, J.G.
Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota.
Mov Disord 3 (1988) 188-194
- Page, D., Butler, A., Jahanshahi, M.
Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia.
Mov Disord 22 (2007) 341-347
- Poungvarin, N., Devahastin, V., Chaisevikul, R., Prayoonwiwat, N., Viriyavejakul, A.
Botulinum A toxin treatment for blepharospasm and Meige syndrome: report of 100 patients.
J Med Assoc Thai 80 (1997) 1-8
- Sankhla, C., Jankovic, J., Duane, D.
Variability of the immunologic and clinical response in dystonic patients immunoresistant to botulinum toxin injections.
Mov Disord 13 (1998) 150-154
- Scott, A.B.
Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus.
Trans Am Ophthalmol Soc 79 (1981) 734-770

- Skogseid, I.M., Kerty, E.
The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment.
Eur J Neurol 12 (2005) 163-170
- Skogseid, I.M., Malt, U.F., Roislien, J., Kerty, E.
Determinants and status of quality of life after long-term botulinum toxin therapy for cervical dystonia.
Eur J Neurol 14 (2007) 1129-1137
- Slawek, J., Friedman, A., Potulska, A., Krystkowiak, P., Gervais, C., Banach, M., Ochudlo, S., Budrewicz, S., Reclawowicz, D., Rynkowski, M., Opala, G.
Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections.
Funct Neurol 22 (2007) 95-100
- Svetel, M., Pekmezovic, T., Jovic, J., Ivanovic, N., Dragasevic, N., Maric, J., Kostic, V.S.
Spread of primary dystonia in relation to initially affected region.
J Neurol 254 (2007) 879-883
- Tan, E.K., Jankovic, J.
Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: Long-term follow-up.
Neurology 53 (1999) 2102-2107
- Tsui, J.K.C., Eisen, A., Stoessl, A.J., Calne, S., Calne, D.B.
Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis.
Lancet (1986) 245-246
- Van den Bergh, P., Francart, J., Mourin, S., Kollmann, P., Laterre, E.C.
Five-Year experience in the treatment of focal movement disorders with lowdose Dysport Botulinum toxin.
Muscle Nerve 18 (1995) 720-729
- Zuber, M., Sebald, M., Bathien, N., de Recondo, J., Rondot, P.
Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin.
Neurology 43 (1993) 1715-1718

9. Danksagung

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. A.O. Ceballos-Baumann

für die Bereitstellung des Themas und die geduldige Betreuung sowie

meiner Familie

für die ausdauernde Unterstützung.