

# DIE BOTULINUMTOXIN-THERAPIE

## Therapeutische Wirkung durch gezielte Muskellähmung Behandlung der Wahl bei zervikalen Dystonien und Blepharospasmus Keine Komplikationen, gute Langzeitresultate



Bei Torticollis spasmodicus und anderen zervikalen Dystonien gilt die lokale Injektion von Botulinumtoxin heute als Therapie der Wahl.

Vor zwanzig Jahren wurde erkannt, dass hyperaktive Muskeln mittels lokaler Injektion von Botulinumtoxin, einem Stoffwechselprodukt des Bakteriums Clostridium botulinum, ohne weitere Komplikationen gelähmt werden können. Für die Neurologie begann damit eine therapeutische Erfolgsstory, erwies sich doch dieses Gift als potentes Mittel gegen Störungen, die auf abnormen Muskelkontraktionen oder -

zuckungen beruhen. Seit die Methode in den 80er Jahren erstmals erfolgreich beim Blepharospasmus (Lidkrampf) eingesetzt wurde, erweiterte sich ihr therapeutisches Spektrum rasch. Heute gilt sie bei einer Reihe von Indikationen als Therapie der Wahl.

### Wirkungsmechanismus

Das Botulinumtoxin (BT), früher als Ursache des Botulismus gefürchtet, ist das stärkste aller bekannten biologischen Gifte: Ein einziges Gramm würde ausreichen, die gesamte Bevölkerung der Schweiz zu töten. Von den sieben Varianten des Giftstoffes, die von Clostridium-Bakterien gebildet werden, steht therapeutisch das Botulinumtoxin A im Vordergrund. In Nanogramm-Dosen appliziert, lässt sich dieser potente Hemmer cholinergischer Synapsen einsetzen, um den Informationsfluss an neuromuskulären Verbindungen sowie auch im vegetativen Nervensystem lokal zu unterbinden.

Injiziert man BT in einen Muskel, gelangt es rasch in die Nervenendigungen der neuromuskulären Synapsenregion und blockiert dort die Ausschüttung von Acetylcholin. Als Folge kommt es zu einer Muskellähmung, und die betroffenen Synapsen degenerieren. Die Muskellähmung ist allerdings nur von begrenzter Dauer, da die Nerven später wieder aussprossen und neue neuromuskuläre Verbindungen knüpfen. Die BT-Behandlung muss deshalb periodisch wiederholt werden.

### Therapeutische Anwendungen

#### Etablierte Indikationen

Dystonien  
Zervikale Dystonie (Torticollis)  
Blepharospasmus  
Oromandibuläre/linguale Dystonie  
Spasmodische Dysphonie  
Graphospasmus  
Musikerkrampf  
Bein-/Fussdystonie

Spasmus hemifacialis

Bruxismus

Kopftremor

Spastik

Schmerztherapie

#### Neue Indikationen

Krokodilstränen

Gustatorisches Schwitzen

Prostruses Schwitzen von Händen und Achselhöhlen

Gastroenterologische Störungen

Achalasie

Pylorusspasmus

Anale Druckerhöhungen

Analfissuren

Falten im Gesicht

Tab. 1

### Therapeutische Anwendungen

Tabelle 1 zeigt etablierte Indikationen der lokalen Applikation von BT. Für den Neurologen besonders wichtig sind die guten Resultate, die bei fokalen Dystonien wie Torticollis spasmodicus und Blepharospasmus erzielt werden können. Erfolgreich ist die Therapie auch bei Spasmus hemifacialis (halbseitiger Gesichtskrampf) und Bruxismus (Zähneknirschen), speziellen Tremorformen und bestimmten spastischen Zuständen. Bei einer wachsenden Zahl weiterer Indikationen wird die BT-Behandlung evaluiert, bzw. bereits angewendet.

## Praktische Erfahrungen

Als erste Anwender der BT-Therapie in Kontinentaleuropa verfügen wir in Zürich bereits über 15 Jahre Erfahrung. Wie sich gezeigt hat, lassen sich ungewollte Muskelkontraktionen meistens relativ gut und ohne behindernde Schwäche behandeln. Nennenswerte allgemeine Nebenwirkungen sind bisher nicht aufgetreten. Entscheidend für den Therapieerfolg ist nicht nur die angepasste Dosierung des Toxins, sondern auch die präzise Lokalisation der Infiltration. Letztere gelingt vor allem bei anatomisch schwierigen Verhältnissen im Bereich von Gesicht, Nacken und Vorderarm oft nur mit Hilfe spezieller Injektionsnadeln, mit denen gleichzeitig das Elektromyogramm abgeleitet werden kann.



Abb. 2  
a: Hyperaktivität der periorbikulären Muskulatur (Blepharospasmus) führte bei diesem Patienten zu funktioneller Blindheit.  
b: Der gleiche Patient nach einer BT-Behandlung.



Abb. 3  
a: Patientin mit extremen Gesichtsdystonien (Meige-Syndrom).  
b: Die weitgehende Lähmung der mimischen Muskulatur mittels BT ermöglichte eine deutliche Besserung.



Abb. 4  
a: Patient mit halbseitigem Gesichtskampf (Spasmus hemifacialis).  
b: Zustand nach BT-Behandlung.

Die Wirkung einer BT-Behandlung tritt je nach Grösse der Muskeln zwei bis zehn Tage nach der Injektion ein und hält durchschnittlich drei bis sechs Monate an. Die begrenzte Wirkungs-dauer erweist sich einerseits als Nachteil, da nach diesen Intervallen immer wieder infiltriert werden muss, andererseits entsteht bei ungeeigneter Reaktion des Patienten oder bei ungünstiger Auswahl der zu behandelnden Muskeln auch keine Katastrophe. Die BT-Therapie erfordert grosse Erfahrung und sollte deshalb nur an spezialisierten Zentren vorgenommen werden.

Die vielseitigen Einsatzmöglichkeiten der BT-Behandlung seien anhand von Beispielen aus unserem Krankengut illustriert. Die lokale BT-Infiltration bewährt sich besonders gut bei zervikalen Dystonieformen wie Torticollis (Abb. 1, Laterocollis und Retrocollis. Bei diesen häufigen Dystonieformen und beim Blepharospasmus gilt sie heute als Therapie der Wahl. Abbildung 3 zeigt die Wirkung auf extreme Gesichtsdystonien. Es handelt sich um ein Meige-Syndrom, das die betroffene Patientin sozial vollständig isolierte. Die weitgehende Lähmung der mimischen Muskulatur beidseits erzielte in diesem Fall eine deutliche Besserung. Gute Behandlungsergebnisse sehen wir auch bei Aktionsdystonien, die wie der Graphospasmus nur bei bestimmten Tätigkeiten auftreten. Eine gezielte Abschwächung der involvierten Muskeln führt hier zur Normalisierung von Schreibhaltung und Schrift.

Regelrechte Wunderheilungen lassen sich bei der spasmodischen Dysphonie erzielen, die sich durch gravierende Schwierigkeiten beim Phonieren auszeichnet («spastische Press-Stimme»). Bei dieser Erkrankung, die ebenso wie andere Dystonien lange als psychogen galt, kann die Injektion einer einzigen BT-Einheit in jeden M. vocalis in vielen Fällen eine Normalisierung der Stimme bewirken. Sehr gute Resultate bringt die BT-Behandlung auch beim Spasmus hemifacialis (Abb. 4), einer Erkrankung des N. facialis, die durch chronischen Druck auf den Nerven entsteht. Sie kann vor allem bei älteren Patienten eine Operation ersetzen und damit das Risiko einer operationsbedingten vaskulären Innenohrschädigung ausschalten. Ein zunehmend wichtiges Kapitel der BT-Anwendung bilden gewisse Formen spasti-

scher Tonuserhöhungen. Bei quälenden Kontrakturen mit Schmerzen, aber auch in Situationen, in denen die Pflege des Patienten massiv erschwert wird – z.B. durch Adduktorensasmus, Finger- und Handbeugekontrakturen oder Kniekontrakturen – lassen sich mit BT oft Verbesserungen erzielen.

### **Langzeiteffekte**

Die gezeigten Beispiele illustrieren die Kurzzeiteffekte nach einmaliger Applikation des Medikaments. Um die Langzeitwirkungen der BT-Therapie systematisch zu untersuchen, haben wir Patienten mit zervikaler Dystonie während zwei bis acht Jahren beobachtet. Vor einer neuen Behandlung wurde die Dystonie jeweils nach einer speziellen Punkteskala gewertet. Abbildung 5 (online nicht vorhanden) zeigt die Verlaufskurve, die aufgrund von 750 Untersuchungen und videographischen Quantifizierungen an 39 Patienten errechnet wurde. Die Trend-Kurve zeigt in den ersten zwei Jahren eine Verbesserung der zervikalen Dystonie von über 50 Prozent. Bei langjähriger Behandlung flacht die Trend-Kurve zwar ab, doch lässt sie auch in den späteren Jahren noch einen leichten Fortschritt erkennen.

### **Neue Indikationen**

Die alte Beobachtung, dass das Botulinumtoxin über das vegetative Nervensystem die Produktion von Tränen und Schweiß dämpft, hat uns dazu bewogen, die Tränenproduktion durch gezielte BT-Injektion in die Glandula lacrimalis zu beeinflussen. In der Tat können wir auf diese Weise z.B. bei Krokodilstränen, einer pathologischen Tränenproduktion nach peripherer Facialisparesie, eine ausgeprägte, bis zu einem Jahr anhaltende Dämpfung der Drüsentätigkeit erzielen. Sehr gute Ergebnisse bringt auch die Behandlung des gustatorischen Schwitzens nach Parotidektomie. Die extrem starke Schweißproduktion am Ohr während des Essens beruht auf einer Fehlinnervation der Schweißdrüsen durch vegetative Nervenfasern, die zuvor die Speicheldrüse versorgten. In solchen Fällen erzielten wir mit einer einmaligen intra- und subdermalen BT-Infiltration eine Blockade des Schwitzens, die nach vierjähriger Beobachtungsdauer immer noch anhält. Für die beiden eben genannten Indikationen gibt es bisher keine medikamentösen Alternativen. Das gilt auch für exzessives

Schwitzen der Hände und Achselhöhlen sowie an anderen Körperstellen. Mit einer BT-Therapie können wir das Schwitzen für ca. sechs Monate unterbinden.

Auch in der Gastroenterologie ist die lokale BT-Behandlung in den letzten Jahren aktuell geworden. Erhöhungen des analen Druckes, oft kombiniert mit Fissuren, lassen sich durch eine Schwächung des Sphincter ani externus oder des Sphincter ani internus mittels BT sehr gut beheben. Für Analfissuren ist diese Methode nahezu die Behandlung der Wahl geworden. Eine weitere Anwendung bietet sich bei der Behandlung der Achalasie. Anstelle von komplizierten Operationen wird hier durch eine endoskopische Injektion von BT in den distalen Ösophagus die durch Muskelkontraktion bedingte Ösophagusobstruktion eliminiert.

Zu erwähnen ist schliesslich der erfolgreiche Einsatz von BT gegen Falten im Gesicht. Eine entsprechende Wirkung konnten wir bei Patienten mit Gesichtsdystonien, Spasmus hemifacialis oder kosmetisch störender übermässiger Faltenbildung schon vor vielen Jahren beobachten. Da sich die partiell gelähmte mimische Muskulatur weniger und seltener kontrahiert, erzielt die Behandlung nicht nur einen kurzzeitigen Effekt, sondern kann allmählich auch frontal, supranasal und neben den Augen gelegene Falten (Krähenfüsse) zum Verschwinden bringen.

### **Zusammenfassung**

Die komplikationslose Behandlung von krankhaften Zuständen mit Spannungserhöhung in der quergestreiften und glatten Muskulatur, aber auch die Möglichkeit, glanduläre Hyperfunktionen zu dämpfen sowie neuerdings die kosmetischen Erfolge, haben in den letzten Jahren zu einer ausserordentlichen Zunahme von Botulinumtoxin-Anwendungen geführt. Damit steigt auch die Gefahr unsachgemässer Applikationen mit entsprechend enttäuschenden Resultaten. Es sei deshalb nochmals betont, dass die BT-Therapie in erfahrene Hände gehört.

PD Dr. med. Manuel Meyer  
Facharzt FMH für Neurologie  
Klinik Hirslanden, Zürich