

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**  
**Neurologische Klinik des Klinikum rechts der Isar**

**Langzeit-Botulinumtoxin-Therapie bei zervikaler Dystonie:  
eine kernspintomographische und quantitative EMG-Studie**

Nicole H. Draheim

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Ch. Bischoff  
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 12.09.2011 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012 angenommen.

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1. Terminologie und Klassifikation der Dystonie.....	7
1.1.1. Historischer Überblick.....	7
1.1.2. Klassifikation.....	7
1.2. Zervikale Dystonie.....	8
1.3. Epidemiologie.....	9
1.4. Pathophysiologie und Ätiologie.....	10
1.5. Therapie.....	12
1.5.1. Medikamentöse und chirurgische Therapien.....	12
1.5.2. Lokale Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin.....	13
1.5.2.1. Historischer Überblick.....	13
1.5.2.2. Cholinerge Synapse als Angriffspunkt.....	14
1.5.2.3. Pharmakologie.....	14
1.5.2.4. Botulinumtoxin bei zervikaler Dystonie.....	15
1.5.2.5. Dosierung und Applikationstechnik.....	16
1.5.2.6. Nebenwirkungen.....	17
1.5.2.7. Therapieversager.....	18
1.6. Problemstellung.....	19
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1. Untersuchte Personen.....	21
2.1.1. Auswahl der Patienten.....	21
2.1.2. Kontrollprobanden.....	22
2.2. Datenerhebung.....	22
2.2.1. Allgemeine Krankheitsdaten und Daten zur Behandlung.....	22
2.2.2. Schweregrad der Erkrankung.....	23
2.3. Kernspintomographie (MRT).....	24
2.3.1. Allgemeines.....	24
2.3.2. Untersuchungsaufbau.....	25

2.4.	Nadelektromyographie.....	27
2.4.1.	Allgemeines.....	27
2.4.2.	Untersuchungsaufbau.....	27
2.5.	Statistik.....	28
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
3.1.	Auswertung des Erhebungsbogens.....	29
3.1.1.	Demographische Daten.....	29
3.1.2.	Botulinumtoxinbehandlung.....	30
3.1.3.	Andere Therapien.....	30
3.1.4.	Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Botulinumtoxinbehandlung..	31
3.2.	Auswertung des TWSTRS.....	32
3.3.	Ergebnisse der Nadelektromyographie und Muskel-MRT- Untersuchung.....	34
3.3.1.	Muskelvolumina und Signalintensitäten der Patienten im MRT.....	35
3.3.2.	EMG-Ergebnisse der Patienten.....	36
3.3.3.	MRT- und EMG-Ergebnisse der Kontrollprobanden.....	38
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1.	Patienten- und Probandenauswahl.....	40
4.1.1.	Patientenkollektiv.....	40
4.1.2.	Kontrollprobanden.....	41
4.2.	Therapiewirksamkeit und unerwünschte Wirkungen.....	41
4.3.	Ergebnisse der MRT-Untersuchung.....	43
4.4.	Ergebnisse der EMG-Untersuchung.....	45
4.5.	Zusammenschau der MRT- und EMG-Ergebnisse der Patienten.....	48
4.6.	Ergebnisse der Kontrollprobanden.....	49
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang: Patientenprotokoll, TWSTRS.....</b>	<b>63</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bl	bilateral
BTX	Botulinumtoxin
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
EMG	Elektromyographie
ESDE	Epidemiological Study of Dystonia in Europe
FOV	field of view
G	Gauge
HWS	Halswirbelsäule
il	ipsilateral
kl	kontralateral,
M. / Mm.	Musculus / Musculi
m	männlich
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde(n)
MU	mouse unit(s)
mV	Millivolt
NaCl	Natriumchlorid
ns	nicht signifikant
Pat.	Patient(en)
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	pathologische Spontanaktivität
s	Sekunde(n)

SCM	M. sternocleidomastoideus
SI	size index
SNAP-25	synaptosomal-associated protein of 25 Dalton
STIR	short-tau inversion recovery
T	Tesla
TE	time of echo
TR	time of relaxation
turns/sec	turns per second
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
w	weiblich

# **1. Einleitung**

## **1.1. Terminologie und Klassifikation der Dystonien**

### **1.1.1. Historischer Überblick**

Die Dystonie gehört zu den Bewegungsstörungen. Der Begriff steht für „ein Syndrom anhaltender Muskelkontraktionen, das häufig zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen oder abnormalen Haltungen führt“ [Fahn 1988].

Eingeführt wurde der Begriff 1911 von Oppenheim, um ein Syndrom zu bezeichnen, das er von anderen Bewegungsstörungen wie der Paralysis agitans, der Chorea oder der Athetose unterscheiden wollte.

Einen weiteren Versuch, die Klinik der Krankheit in einen Begriff zu fassen, lieferte 1919 Mendel. Er prägte die Bezeichnung „Torsionsdystonie“.

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wurde auch mit einer Subsumierung der verschiedenen lokalisierten Bewegungsstörungen, die heute als fokale Dystonien bezeichnet werden, unter den Oberbegriff Dystonie begonnen.

Heute wird der Begriff zur Beschreibung sowohl einer eigenständigen Krankheitsentität als auch eines Syndroms und von Krankheitszeichen verwendet [Ceballos-Baumann 2005].

### **1.1.2. Klassifikation**

Eine gebräuchliche Klassifikation der Dystonie ist die nach Ätiologie in sporadisch, hereditär und symptomatisch (z. B. medikamentös bedingt) [Markham 1992].

Eine weitere Einteilung erfolgt nach Alter des Auftretens der Erkrankung [Bressman et al.1998, Fahn 1988, Fahn et al.1998]. Hierbei bezeichnet man ein Auftreten im Alter von <12 Jahren als infantil, zwischen 12 und 20 Jahren spricht man von der juvenilen und darüber von der adulten Form der Dystonie.

Gemäß der topischen Verteilung unterscheidet man fokale (z. B. Blepharospasmus, Schreibkrampf), multifokale (mindestens zwei nicht

benachbarte Körperregionen betroffen), segmentale (z. B. oromandibuläre Dystonie), generalisierte (mit Ausdehnung auf mehrere Körperregionen einschließlich der unteren Extremität) und Hemidystonien (nur eine Körperseite betroffen) [Fahn et al.1987, Fahn 1988].

## **1.2. Zervikale Dystonie**

Die häufigste der fokalen Dystonien, zu der unter anderem auch Blepharospasmus, Meige-Syndrom oder Schreibkrampf gehören, ist die zervikale Dystonie.

Hierunter werden Torti-, Latero-, Antero- und Retrocollis sowie deren Mischformen subsumiert [Jankovic et al.1991]. Wie bei allen Dystonieformen ist das klinische Bild auch bei der zervikalen Dystonie zum einen durch eine abnorme Haltung, zum anderen durch repetitive Bewegungen gekennzeichnet [Friedman u. Standaert 2001, Markham 1992]. Die Patienten zeigen tonische (langsame), klonische, phasische (schnelle) und rhythmische Kontraktionen der Muskulatur im Hals-Nacken-Bereich, die drehend und / oder seitwärts, rückwärts oder vorwärts neigend sein können.

Die Krankheit kann sowohl schleichend als auch mit plötzlichem Beginn auftreten. Typisch ist eine Exazerbation der Symptomatik bei Bewegung oder Konzentration. Dieses situations- und stressgebundene Auftreten ist auch die Ursache, weshalb früher eine psychische Genese der Dystonien postuliert wurde [Friedman u. Standaert 2001]. Es gibt jedoch kaum systematisch erhobene Daten zu Psychopathologie der zervikalen Dystonie, in einigen Untersuchungen findet sich allerdings eine erhöhte psychiatrische Komorbidität [Gündel et al. 2001, Gündel u. Ceballos-Baumann 2002, Gündel et al. 2003].

Ein Bestandteil des Krankheitsbildes ist auch, dass die meisten Patienten durch Anlegen eines Fingers an die Wange, die sogenannte „geste antagonistique“, eine vorübergehende Besserung der Symptomatik erreichen können [Ceballos-Baumann 2005, Naumann 1998, Friedman u. Standaert 2001], ähnlich wie bei der spasmodischen Dysphonie die Symptome oft durch Singen überwunden werden können.



Außerdem findet sich bei zervikale Dystonie-Patienten in 20 % eine Vergesellschaftung mit anderen Dystonien [Dauer 1998], ein Schulterhochstand oder Wackelbewegungen des Kopfes [Jankovic et al. 1991]. Da ein Kopftremor häufig einer Dystonie vorausgeht, kann dieser eine wichtige Differentialdiagnose darstellen. Außerdem muss im Rahmen der Diagnostik ein muskulärer Schiefhals ausgeschlossen werden, bei dem der Kopf durch eine Schädigung des M. sternocleidomastoideus in einer seitwärts gedrehten Fehlhaltung fixiert ist.

Als sekundäre Probleme kommen bei vielen Patienten Schmerzen und Verspannungen im Hals- / Nackenbereich bis hin zu HWS-Veränderungen oder Schädigung der langen Bahnen sowie Kopfschmerzen hinzu. Sogar Ulnarisschädigungen durch dauernden Gebrauch der „geste antagonistique“ werden beschrieben [Ceballos-Baumann 2005].

An der betroffenen Muskulatur ist eine oft deutliche Hypertrophie zu beobachten.

Die zervikale Dystonie ist meist idiopathisch und wie auch bei den anderen Dystonieformen spielt das Manifestationsalter der Erkrankung eine wichtige Rolle für die Prognose. Je früher sie auftritt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit eines Übergreifens auf benachbarte Körperregionen (vor allem Gesicht, Arm), und desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Remission, die bei einem Krankheitsverlauf von mehr als zwei Jahren bei der zervikalen Dystonie etwa 10% beträgt [Jahanshahi u. Marsden 1990, Lowenstein u. Aminoff 1988, Dauer 1998, Haussermann et al. 2004].

### **1.3. Epidemiologie**

In einer 2000 erschienenen Studie trägt The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group Daten aus acht europäischen Staaten zusammen. Demnach liegt die Prävalenz für idiopathische Dystonien bei 152 pro Million, wobei fokale Dystonien mit 117 pro Million den größten Anteil ausmachen. Die zervikale Dystonie stellt mit einer Prävalenz von 57 pro Million die größte Gruppe unter den fokalen Dystonien dar. Ähnliche Daten liefert eine epidemiologische Studie im Raum München mit einer Prävalenz von 10,1 pro

100000 für die fokale und 5,4 pro 100000 für die zervikale Dystonie [Castelon Konkiewitz et al. 2002].

In den meisten Studien zeigt sich, dass von der zervikalen, wie auch von den anderen fokalen Dystonien außer dem Schreibkrampf vorwiegend Frauen betroffen sind [Friedmann u. Fahn 1986, Duane 1988, Nutt et al. 1988, Claypool et al. 1995, Soland et al. 1996].

Die zervikale Dystonie tritt überwiegend im Alter zwischen 50 und 70 Jahren auf, während jüngere und ältere Menschen seltener betroffen sind, wobei auch hier geschlechtsspezifische Unterschiede vorhanden sind [The Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group 2000].

Der Verlauf ist meist chronisch, wobei bei einem Drittel der Patienten mit einer Ausbreitung auf benachbarte Regionen zu rechnen ist, während es bei etwa 10% (bei einem Krankheitsverlauf von über zwei Jahren) zu einer spontanen Remission kommt.

#### **1.4. Pathophysiologie und Ätiologie**

Die Pathophysiologie der Dystonien ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass eine Funktionsstörung der Basalganglien vorliegt, so kann z.B. auch eine dystone Symptomatik bei erwiesenen Basalganglienerkrankungen beobachtet werden. Außerdem sind bei einem Großteil der Patienten mit sekundären Hemidystonien Läsionen in den kontralateralen Basalganglien zu finden, und tardive Dystonien können durch Medikamente entstehen, die den Basalganglienstoffwechsel beeinflussen [Marsden et al. 1985, Pettigrew u. Jankovic 1985].

Bei fokalen Dystonien konnten bisher bis auf vereinzelt berichtete histopathologische Veränderungen keine eindeutigen strukturellen Hirnveränderungen festgestellt werden, vielmehr wird von funktionellen Störungen der frontal-subkortikalen Regelkreise ausgegangen [Berardelli et al. 1998].

Eine reduzierte kortiko-kortikale Inhibition des Motokortex für den M. sternocleidomastoideus bei zervikaler Dystonie untersuchten Hanajima et al. 1998.

Eine Beteiligung höherer ZNS-Ebenen legen auch klinische Beobachtungen nahe, da die Symptomatik oft nur in bestimmten Situationen oder bei Willkürbewegungen auftritt, zum Beispiel beim Schreibkrampf nur beim Gebrauch der Hand zum Schreiben, aber nicht zum Essen, bei der zervikalen Dystonie ein Abweichen des Kopfes nur bei konzentrativen Tätigkeiten, aber nicht in Ruhe. Diese aktionsinduzierte Symptomatik war einer der Gründe, weshalb die Dystonie lange Zeit als psychopathologisches Phänomen betrachtet wurde.

Von verschiedenen Gruppen wurden bei Dystonie-Patienten Auffälligkeiten im Katecholaminmetabolismus nachgewiesen [Hornykiewicz et al. 1986, Wolfson et al. 1988]. Nicht klar ist jedoch, ob diese Ursache oder Folge der Dystonie sind.

Ein zufriedenstellendes Tiermodell für die Dystonie zu finden ist schwierig. Modelle mit Nicht-Primaten sind nur schwer auf den Menschen übertragbar. Versuche mit Affen beinhalten zum einen die Schwierigkeit der Abgrenzung einer Dystonie von anderen Bewegungsstörungen, zum anderen ist bei Affen nur sehr schwer eine tardive Dystonie auszulösen.

Nähere Schlüsse über die Pathophysiologie der Erkrankung lassen elektromyographisch erhobene Befunde bei Dystonie-Patienten zu, so fanden Berardelli et al. 1998 als Merkmale von Dystonie-Patienten Kokontraktionen von agonistischen und antagonistischen Muskeln, möglicherweise als Ausdruck eines Mangels an reziproker Hemmung der absteigenden Bahnen, sowie eine Verlängerung der EMG-Aktivität bei schnellstmöglichen Willkürbewegungen, außerdem einen Mangel an Selektivität bei der Muskelrekrutierung bei Einzelbewegungen und eine A- bzw. Bradykinese bei Willkürbewegungen.

Außerdem lassen sich mittels PET-Untersuchungen Aktivitätsveränderungen im Bereich der Regelkreise zwischen Kortex und Basalganglien nachweisen [Stoessl et al. 1986, Leenders et al. 1993, Hierholzer et al. 1994, Eidelberg et al. 1995, Ceballos-Baumann et al. 1995, Galardi et al. 1996, Magyar-Lehmann et al. 1997].

Untersuchungen zur Genetik postulieren bei idiopathischen segmentalen, multifokalen und generalisierten Dystonien eine Erblichkeit von bis zu 85% [Fletcher et al. 1990]. Bei den fokalen Dystonien gibt es einige Fälle mit autosomal-dominantem Erbgang [Jarman et al. 1999], eine Erblichkeit ist aber nur in 25% der Fälle zu finden [Waddy et al. 1991]. Inzwischen wurden Genloci identifiziert, die für einige Dystonieformen relevant zu sein scheinen, zum Beispiel das Gen DYT1 für die klassische idiopathische Torsionsdystonie. In einer

italienischen Familie mit kranial-zervikaler Dystonie und Dystonie der oberen Extremität wurde als krankheitsrelevanter Genlocus DYT13 nachgewiesen [Valente et al. 2001].

## **1.5. Therapie**

### **1.5.1. Medikamentöse und chirurgische Therapien**

Das Mittel der ersten Wahl für Patienten mit zervikaler Dystonie ist eine Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin. Die gute Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber medikamentöser Behandlung wurde in etlichen Studien nachgewiesen [Brin et al. 1987, Tsui et al. 1986, Stell et al. 1988, Blackie u. Lees 1990, Jankovic et al. 1990, Jankovic u. Schwartz 1990 Ceballos-Baumann 2001]. Eine medikamentöse Behandlung kam bei diesen Patienten vor allem vor Einführung der Botulinum-Toxin-Therapie zum Einsatz.

Im Gegensatz dazu ist bei generalisierten oder multifokalen Dystonien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter eine Pharmakotherapie auch heute indiziert [Ceballos-Baumann 2005, Friedman u. Standaert 2001, Misbahuddin u. Warner 2001], ebenso wie bei Patienten mit fokalen Dystonien, die mit einer Botulinum-Toxin-Therapie nicht suffizient behandelbar sind.

Zu den verwendeten Medikamenten gehören L-Dopa, Anticholinergika, Antiepileptika, Baclofen, Benzodiazepine, Dopaminspeicherentleerer, Dopaminagonisten und Neuroleptika.

Weitere Verfahren, die vor allem vor der Einführung von Botulinumtoxin angewendet wurden, sind chirurgischer Art wie eine selektive Denervierung der betroffenen Muskulatur oder Thalamotomien.

Als neueres Verfahren wird bei primär generalisierter Dystonie, aber auch bei therapierefraktären Torsionsdystonien die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus und teils auch des Nucleus subthalamicus eingesetzt. [Alterman u. Snyder 2007, Kleiner-Fisman et al. 2007]

## **1.5.2. Lokale Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin**

### **1.5.2.1. Historischer Überblick**

Botulinumtoxin, das Exotoxin von *Clostridium difficile*, ist das stärkste bekannte Gift.

Bekannt ist es als Verursacher der als Botulismus bezeichneten Lebensmittelvergiftung, bei der es durch kontaminierte Wurst- und Fleischwaren sowie Konserven aufgenommen wird.

Der württembergische Arzt Justinus Keller beschrieb bereits Anfang des 19. Jahrhunderts die Symptomatik des Botulismus. Außerdem stellte er Überlegungen zum therapeutischen Einsatz des Giftes zur Behandlung von Hyperkinesien an [Naumann 1998].

Tatsächliche therapeutische Anwendung fand Botulinumtoxin allerdings zum ersten Mal 1980 in San Francisco durch den Ophthalmologen A. Scott zur Behandlung des Strabismus [Scott 1981], später wandte er es auch zur Behandlung des Blepharospasmus an.

1984 wurde in den USA begonnen auch die zervikale Dystonie und andere komplexere Dystonieformen mit Botulinumtoxin zu behandeln [Dressler et al. 1989, Ceballos-Baumann et al. 1990, Jankovic u. Brin 1991]. In Deutschland wurde Botulinumtoxin A zur Therapie der zervikalen Dystonie erstmals 1995 zugelassen.

Heute gilt es für die Behandlung fokaler Dystonien als das Mittel der ersten Wahl. In den letzten Jahren fand in Studien auch Botulinumtoxin B zunehmend Anwendung zur Therapie der zervikalen Dystonie und stellt vor allem bei sekundären Therapieversagern aufgrund von Antikörperbildung eine Alternative der Behandlung dar. [Comella et al. 2005, Brashear 2001]

### **1.5.2.2. Cholinerge Synapse als Angriffspunkt**

Die Verbindung zwischen Nerven- und Muskelzellen stellen motorische Einheiten als cholinerge Synapsen dar. Diese bestehen aus einem Motoneuron und den von diesem versorgten Muskelfasern. Die Erregungsübertragung zwischen Nerv und Muskel findet an der motorischen Endplatte statt, hierbei dient Azetylcholin als Transmitter. [Silbernagl u. Despopoulos 1991, Klinker 1996]

Erreicht ein Aktionspotential den präsynaptischen Bereich, kommt es zu einem Kalziumeinstrom in das Nervenende, der wiederum die Fusion der dort gelagerten Azetylcholin-Vesikel mit der präsynaptischen Membran und somit deren Entleerung in den synaptischen Spalt induziert. Erreicht das Azetylcholin die postynaptische Membran, bindet es an einen nikotinischen Rezeptor, der einen Ionenkanal bildet. Durch die Anlagerung des Liganden Azetylcholin wird der Kanal geöffnet und durchlässig für Natrium und Kalium, ein Aktionspotential am Muskel (Endplattenpotential) wird ausgelöst und es kommt zu einer Muskelzuckung. [Silbernagl u. Despopoulos 1991, Klinker 1996]

Botulinumtoxin verhindert die Verschmelzung der Azetylcholin-Vesikel mit der präsynaptischen Membran. [Klinker 1996, Dressler 2000]

### **1.5.2.3. Pharmakologie**

Das grampositive anaerobe Bakterium *Clostridium difficile* produziert Botulinumtoxin als Exotoxin mit sieben Serotypen (A, B, C, D, E, F, G), wobei zu therapeutischen Zwecken vor allem Botulinumtoxin Typ A (z.B. Botox®, Dysport®) und in den letzten Jahren experimentell auch Typ B (z.B. Myobloc®, Neurobloc®), teilweise auch Typ F Verwendung finden.

Das Neurotoxin Botulinumtoxin A (Molekulargewicht 150 000 D) ist eine zinkbindende Endoprotease und besteht aus einer leichten und einer schweren Kette, die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind.

Die schwere Kette vermittelt die Bindung an spezifische Rezeptoren der Plasmamembran cholinergischer Nervenendigungen [Poulain et al. 1989].

Dies führt zur Internalisierung des Neurotoxins, von dem nun durch zelluläre Reduktionssysteme die intrazellulär aktive leichte Kette abgespalten wird. Diese spaltet spezifisch eine Bindung eines Proteinbestandteiles des Fusionskomplexes, der die Bindung azetylcholinspeichernder Vesikel an die präsynaptische Membran bewirkt. Das Protein, das durch Serotyp A gespalten wird, ist SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 D).

Eine Verschmelzung des Vesikels mit der Plasmamembran und die Ausschüttung von Azetylcholin wird somit also verhindert [Binz et al. 1994]. Im Skelettmuskel kommt es zur schlaffen Lähmung, glatte Muskulatur wird atonisch. Diese Wirkung tritt, je nach Dosierung, nach Stunden bis Tagen ein und ist reversibel, da das Toxin im Laufe der Zeit von zelleigenen Proteasen gespalten wird und wieder neue Fusionsproteine gebildet werden können. Die durchschnittliche Wirkung des Toxins beträgt etwa drei Monate.

#### **1.5.2.4. Botulinumtoxin bei zervikaler Dystonie**

Wie bereits erwähnt können bei der zervikalen Dystonie verschiedene Komponenten der Symptomatik im Vordergrund stehen. Man unterscheidet einen rein rotatorischen Torticollis vom Latero-, Antero- und Retrocollis sowie deren Mischformen.

Botulinumtoxin schwächt die injizierten Muskeln und führt zu einer Verringerung der unwillkürlichen Kopfbewegungen, die Kopfkontrolle wird verbessert und der Bewegungsumfang erweitert [Stell et al. 1988, Anderson et al. 1992, Comella et al. 2000].

Wichtig ist ein eingehendes Beobachten der Symptomatik des einzelnen Patienten und eine individuelle Abstimmung der Behandlung hierauf.

Bei 60-80% der Patienten kann durch die Behandlung mit Botulinumtoxin A eine deutliche Verbesserung der Symptomatik [Tsui et al. 1986, Gelb et al. 1989, Jankovic u. Schwartz 1990, Lorentz et a. 1990, Ceballos-Baumann et al. 1990, Poewe et al. 1992] und auch der assoziierten Beschwerden wie Kopf- und Nackenschmerzen erzielt werden [Dressler 2000, Ceballos-Baumann 2005].

Folgende Tabelle zeigt die bei den jeweiligen Formen hauptsächlich betroffenen Muskeln, die sich somit für eine Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin anbieten:

Tabelle 1: Injizierbare Muskeln bei zervikaler Dystonie

Rotatorischer Torticollis	M. sternocleidomastoideus (kl) M. splenius capitis (il) M. trapezius (kl) Platysma (il)
Laterocollis	M. splenius capitis (il) Mm. scaleni (il) M. trapezius (il) M. sternocleidomastoideus (i) M. levator scapulae (il)
Retrocollis	M. splenius capitis (bl) M. semispinalis capitis (bl) M. levator scapulae (bl)
Anterocollis	M. sternocleidomastoideus (bl) M. longus colli Platysma (bl)
Schulterhochstand	M. trapezius (il) M. levator scapulae (il)

[aus Naumann 1998] (il = ipsilateral, kl = kontralateral, bl = bilateral)

#### **1.5.2.5. Dosierung und Applikationstechnik**

Die biologische Aktivität des Toxins wird in Mäuseeinheiten (mouse units, MU) angegeben, wobei eine MU der Menge entspricht, bei der die Hälfte der vergifteten Tiere einer Mäusepopulation nach intraperitonealer Applikation stirbt [Dressler 2000, Naumann 1998].



Hierbei ist zu beachten, dass bei den verschiedenen in Deutschland auf dem Markt befindlichen Präparaten, die jeweilige Effektivität einer MU nicht der des anderen Präparates entspricht. Z.B. hat die praktische Erfahrung ein Verhältnis von 1 MU Botox® zu etwa 3-5 MU Dysport® der beiden Botulinumtoxin A-Produkte ergeben [Naumann 1998].

Zur Botulinumtoxin-Injektion wird von den meisten Anwendern die jeweilige Menge Dysport® bzw. Botox® in 1,0 ml 0,9%igem NaCl gelöst und mit einer 25 G-Nadel in die betroffenen Muskeln bzw. beim Blepharospasmus subkutan periokulär injiziert [Naumann 1998].

Je nach Erfahrung des Behandlers und Lage des betroffenen Muskels kann eine EMG-kontrollierte Injektion sinnvoll sein. [Comella et al. 1992, Lee et al. 2004] Dies ist vor allem bei schwer abzugrenzenden Muskeln der Fall (z.B. Mm. scaleni, M. levator scapulae, paravertebrale Muskulatur), während hingegen der M. sternocleidomastoideus oder der M. splenius capitis gut palpierbar sind.

Am besten wird die zu injizierende Menge auf mehrere Injektionsstellen pro Muskel verteilt, um eine möglichst große Wirkung bei möglichst geringen Nebenwirkungen zu erreichen [Borodic et al. 1994].

Bei der ersten Injektion sollte stets eine niedrige, möglicherweise auch zu geringe Dosis appliziert werden, sodass das Risiko schwerer Nebenwirkungen minimiert wird. Von Behandlung zu Behandlung kann die Menge dann bis hin zur optimalen Wirkung titriert werden, wobei aber zu beachten ist, dass sogenannte „booster“-Injektionen in den ersten 10-12 Wochen vermieden werden sollten, da dies die Gefahr der Antikörperbildung erhöht [Greene et al. 1994].

Bei der zervikalen Dystonie ist ein Einsetzen der Wirkung nach etwa 10-20 Tagen zu erwarten.

#### **1.5.2.6. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen entstehen meist durch zu starke Beeinträchtigung des injizierten oder eines benachbarten Muskels.

Bei der zervikalen Dystonie ist die häufigste unerwünschte Wirkung das Auftreten von Dysphagien [Gelb et al. 1989, Moore u. Blumhardt 1991, Anderson et al.

1992], besonders bei Injektion des M. sternocleidomastoideus. Meist genügt zur Behandlung eine Anpassung des Essverhaltens des Patienten, z. B. sollte zu langsamem Essen und weicher Nahrung geraten werden. Hiermit kann das Legen einer Magensonde meist vermieden werden.

Eine weitere unerwünschte Wirkung ist eine zu starke Lähmung des behandelten Muskels bzw. der Nackenmuskulatur. Ist die Kopfkontrolle zu stark beeinträchtigt, muss der Patient eine weiche Halskrause tragen.

Außerdem kann es zu Schmerzen im injizierten Bereich oder Heiserkeit kommen [Stell et al 1988, Ceballos-Baumann 2005, Slawek et al. 2005]. Diese Nebenwirkungen sind voll reversibel.

Der Behandler kann außerdem durch Titrierung des Toxins und eine Verteilung der jeweiligen Dosis pro Muskel auf 2-3 Injektionsstellen das Auftreten unerwünschter Wirkungen gering halten [Borodic et al. 1994].

In EMG-Untersuchungen wurden auch Veränderungen an nicht Botulinumtoxin-injizierten Muskeln gesehen, die für eine entfernte Wirkung des Medikamentes sprechen, jedoch ohne dass klinische Beschwerden bestanden [Sanders et al. 1986, Lange et al. 1987 u. 1991, Buchman et al. 1993, Garner et al. 1993, Girlanda et al. 1992 u. 1996, Ansved et al. 1997]. Diese Veränderungen waren denen bei Botulismus vergleichbar [Schiller u. Stålberg 1978, Girlanda et al. 1983, Cruz Martinez et al. 1985, Ehrenreich et al. 1989]. Als Mechanismen der entfernten Botulinumtoxin-Wirkung wurde eine hämatogene Streuung [Garner et al. 1993], eine retrograd axonaler Transport [Wiegand et al. 1976, Black u. Dolly 1987] und Diffusion [Borodic et al. 1990, Shaari et al. 1991] diskutiert.

#### **1.5.2.7. Therapieversager**

Obwohl beim Großteil der mit Botulinumtoxin A behandelten Patienten ein positives Behandlungsergebnis zu sehen ist, sind ca. 20% der Patienten mit zervikaler Dystonie mit der Behandlung nicht zufrieden und brechen diese ab (primäre Therapieversager) [Ceballos-Baumann 2005].

Jankovic u. Schwartz stellten 1991 fest, dass Patienten mit langem Erkrankungsverlauf vor Beginn der Botulinumtoxin-Behandlung ein schlechteres Ansprechen zeigen als solche, bei denen die Symptome erst kurzzeitig bestanden.

Zum anderen gibt es Patienten, die initial gut auf die Injektionen ansprechen, bei denen aber nach einigen Behandlungen ein Nachlassen der Wirkung zu bemerken ist (sekundäre Therapieversager).

Dies ist auf die Bildung neutralisierender Antikörper durch Stimulation des Immunsystems durch das Toxin zurückzuführen. Sie treten bei ca. 3-10% der behandelten zervikale Dystonie-Patienten auf, wobei davon auszugehen ist, dass hohe Dosen (>1500 MU Dysport® bzw. >350 MU Botox®) und kurze Injektionsintervalle (<10-12 Wochen) die Antikörperbildung fördern [Naumann 1998].

In diesen Fällen kann eine Botulinumtoxin-Therapie mit den Serotypen B versucht werden [Comella et al. 2005, Brashear 2001].

## **1.6. Problemstellung**

Die zervikale Dystonie ist die häufigste Form der fokalen Dystonien. Die Erkrankung wird seit 1984 in den USA und seit 1995 in Deutschland durch lokale Botulinumtoxin-Injektionen behandelt. Hierin besteht gegenwärtig die Therapie der Wahl.

Es ist bekannt, dass es im Anschluss an die Injektion zu einer reversiblen Atrophie der behandelten Muskulatur kommt. Mittels EMG können Veränderungen der Muskulatur beobachtet werden und eine Unterscheidung zwischen neurogenen und myopathischen Prozessen vorgenommen werden. Die bisher durchgeführten Untersuchungen während der ersten Wochen nach Botulinumtoxin-Injektion zeigen eine Verringerung der MUAP (motor unit action potentials) -Amplitude und ein Anstieg der turns/sec [Østergaard et al. 1994; Fuglsang-Frederiksen et al. 1998, Erdal et al.1999]. Bisher gibt es jedoch kaum Langzeit-Beobachtungen bezüglich der Veränderungen, die eine langjährige Behandlung mit Botulinumtoxin an den injizierten Muskeln bewirkt.

Mit Hilfe von Muskel-MRT-Untersuchungen wird eine objektive Quantifizierung des Muskelvolumens ermöglicht, außerdem lassen Veränderungen der Signalintensitäten ebenfalls Rückschlüsse auf die Art der Gewebsänderung wie z.B. die Wasser- oder Fettverteilung zu und damit auf die mögliche Genese der Veränderung [Fleckenstein u. Shellock 1991, Conley et al. 1995, Jonas et al. 2000].

Da bisher vor allem akute Veränderungen durch Botulinumtoxin-Therapie untersucht wurden, ist es Ziel dieser Arbeit, mit Hilfe von EMG- und MRT-Untersuchungen diejenigen Muskelveränderungen am Beispiel des M. sternocleidomastoideus aufzuzeigen, die nach langjähriger Therapie auftreten und möglicherweise eine Zuordnung zu einem myopathischen oder neurogenen Muster treffen zu können.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Untersuchte Personen**

Untersucht wurden 18 Patienten (7 m / 11 w) mit der klinischen Diagnose einer zervikalen Dystonie, die in der Ambulanz für Bewegungsstörungen der neurologischen Klinik des Klinikum Rechts der Isar in Behandlung waren und deren Therapie in einer regelmäßigen Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin bestand.

Des Weiteren wurden als Kontrollen 8 Probanden (4 m / 4 w) untersucht, die unauffällig bezüglich Bewegungsstörungen waren.

Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von 18 Monaten (April 2001 bis September 2002).

Die Untersuchung der Patienten und Probanden wurde durch eine Ethikkommission genehmigt.

#### **2.1.1. Auswahl der Patienten**

Alle untersuchten Patienten litten an einer idiopathischen, rein zervikalen Dystonie. Patienten mit weiteren Dystonien in anderen Segmenten und Patienten, die an einer symptomatischen Dystonie litten, wurden nicht einbezogen. Ein weiteres Auswahlkriterium bestand in der nur einseitigen Injektion des untersuchten M. sternocleidomastoideus.

Alle Patienten wurden zu einem Zeitpunkt der maximalen Wirkung der Botulinumtoxin-Injektion untersucht. Die Therapiedauer zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie die Anzahl der bis dahin erfolgten Botulinumtoxin-Behandlungen wurden dokumentiert.

### **2.1.2. Kontrollprobanden**

Als Kontrollen wurden 8 Alters-gematchte Probanden ausgewählt. Hierbei galt als Ausschlusskriterium das Vorhandensein von Bewegungsstörungen.

## **2.2. Datenerhebung**

Die zu untersuchenden Patienten wurden mittels eines standardisierten Erhebungsbogens (Patientenprotokoll, siehe Anhang S. 63) bezüglich ihrer demographischen Daten und den allgemeinen Krankheitsdaten, sowie zur Wirkung und den Nebenwirkungen der Botulinumtoxin-Behandlung befragt.

Der aktuelle Umfang der Dystonie wurde mit Hilfe des Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (siehe Anhang, S. 65) erhoben.

Der nächste Schritt bestand in einer Muskel-MRT-Untersuchung der Mm. sternocleidomastoidei.

Zuletzt wurden die Patienten und Probanden nadelektromyographisch untersucht.

### **2.2.1. Allgemeine Krankheitsdaten und Daten zur Behandlung**

Der Erhebungsbogen beinhaltete die Personalien der Patienten, das Geschlecht, die genaue Diagnose, den Krankheitsbeginn und das Alter der Patienten beim Ausbruch der Dystonie.

Beginn der Behandlung mit Botulinumtoxin, die Dauer der Therapie bis zum Untersuchungstermin sowie die Anzahl der bis dahin erfolgten Behandlungen, der Termin der letzten Injektion und der der Untersuchung wurden erfasst.

Des Weiteren wurden die injizierten Muskeln, das Botulinumtoxin-Präparat sowie die applizierte Menge vermerkt und zusätzliche Behandlungen dokumentiert, die

die Patienten vor bzw. parallel zur Botulinumtoxin-Therapie in Anspruch genommen hatten.

Außerdem wurden die Dauer der Wirksamkeit, Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen, mögliche Veränderungen der Erkrankung und der subjektiv empfundene Erfolg der Behandlung erfragt.

Speziell abgefragt wurde bezüglich der Nebenwirkungen eine Zunahme der Schmerzen nach Behandlung, eine erschwerte Kopfhaltung und eventuelle Nutzung einer Halskrause, Dysphagie für feste oder flüssige Nahrung sowie Aspiration und Pneumonie oder die Notwendigkeit einer temporären Versorgung mit einer Magensonde, Sprech- und Stimmstörungen, eine Beeinträchtigung der Atmung, eine generalisierte Schwäche, eine Kraftminderung im Arm oder andere Nebenwirkungen, die die Patienten im Rahmen ihrer Botulinumtoxin-Behandlungen bemerkt hatten.

Die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen sollten die Patienten von 0-100% der Behandlungen bezogen auf den gesamten Verlauf der Therapie angeben.

Zur Einschätzung des Effekts der Therapie auf die Bewegungsstörung wurde den Patienten eine Skala von +4 bis -4 angeboten, wobei +4 eine vollständige vorübergehende Beschwerdefreiheit, 0 keine Veränderung und -4 eine vorübergehende extreme Verschlechterung bedeutet.

Hatten die Patienten eine Veränderung der Wirksamkeit der Behandlung im Laufe der Zeit festgestellt, wurde diese ebenfalls dokumentiert (in % Verbesserung / Verschlechterung).

### **2.2.2. Schweregrad der Erkrankung**

Um den Schweregrad der Dystonie zum Zeitpunkt der Untersuchung zu ermitteln wurde der standardisierte Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (siehe Anhang S. 65) verwendet. Dieser gliedert sich in verschiedene Abschnitte.

Im ersten Teil wurde die maximale Abweichung des Kopfes beurteilt, d. h. Rotation („keine“ bis „schwere“), Laterocollis („kein“ bis „schwerer“), Anterocollis („kein“ bis

„Kinn nähert sich der Brust“), Retrocollis („kein“ bis „gesamter möglicher Umfang“), Seitenabweichung und sagittale Abweichung („fehlt“ oder „vorhanden“). Hierbei wurde beachtet, dass der Patient die unwillkürliche Bewegung nicht zu unterdrücken versuchte.

Der zweite Teil maß die Dauer der unwillkürlichen Bewegung („keine“ bis „dauerhafte Neigung, meist maximal“).

Im nächsten Abschnitt wurden die Patienten zur Wirkung sensorische Tricks wie der „geste antagonistique“ befragt, wobei die Antwortmöglichkeiten von „vollständiges Verschwinden mit Hilfe von Tricks“ bis „kaum oder keine Besserung durch Tricks“ reichten.

Ein weiteres beurteiltes Kriterium war die Hebung der Schulter („nicht vorhanden“ bis „stark und dauerhaft“).

Der Bewegungsumfang des Kopfes ohne sensorische Tricks wurde ebenso berücksichtigt („Kopfdrehung vollständig zur Gegenseite“ bis „Kopfdrehung kaum über die abnorme Haltung hinaus möglich“).

Zuletzt wurde ein Mittelwert aus zwei Versuchen gebildet, in denen der Patient versuchen sollte, den Kopf ohne die Hilfe sensorischer Tricks solange wie möglich in Neutralstellung (Abweichung  $<10^\circ$ ) zu halten ( $>60$  s bis  $<15$  s).

Für alle Kategorien erhielt der Patient Punkte, aus dem hieraus berechneten Score (0-35 Punkte) wurde der klinische Schweregrad ermittelt.

## **2.3. Kernspintomographie (MRT)**

### **2.3.1. Allgemeines**

Die Kernspintomographie ermöglicht die objektive Quantifizierung des Volumens eines Muskels und damit eine genauere Bestimmung einer Muskelatrophie oder Hypertrophie als die klinische Bestimmung.

Außerdem besteht durch die Untersuchung der Signalintensitäten in einer umschriebenen Region in verschiedenen Sequenzen die Möglichkeit zur Unterscheidung verschiedener Gewebe, da sich zum Beispiel eine unterschiedliche Wasser- oder Fettverteilung verschieden darstellt.



### 2.3.2. Untersuchungsaufbau

Im Rahmen der Studie wurden die beiden Mm. sternocleidomastoidei der Patienten und Kontrollprobanden von Ursprung bis Ansatz mittels Muskel-MRT untersucht. Die Schichtung verlief hierbei in einem 90°-Winkel zu den untersuchten Muskeln.

Angefertigt wurden jeweils transversale T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen sowie transversale T2-gewichtete Sequenzen.

Durchgeführt wurden die Untersuchungen an einem Siemens Magnetom Open 0,2-T MRT.

Tabelle 2: Technische Daten der MRT-Untersuchung

<b>Parameter</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
Relaxationszeit (TR)	6500	432
Echozeit (TE)	135	15
Schichten	25	25
Schichtdicke (in mm)	6,0	6,0
Gap	0,1 (=0,6mm)	0,1 (=0,6mm)
Matrix	330 x 512	289 x 512
Field of view (FOV)	280	280

Die gesamten Mm. sternocleidomastoidei wurden bei der Untersuchung erfasst, um einen volumetrischen Vergleich einerseits des injizierten M. sternocleidomastoideus mit dem unbehandelten der Gegenseite durchführen zu können, sowie andererseits in einer Gruppenanalyse die Patienten den Kontrollprobanden gegenüberstellen zu können.

Die Volumina wurden durch Addition der Muskelflächen der einzelnen Schichten, multipliziert mit der Schichtdicke (6,0mm) plus Gap (0,6mm) errechnet.

Abb. 1

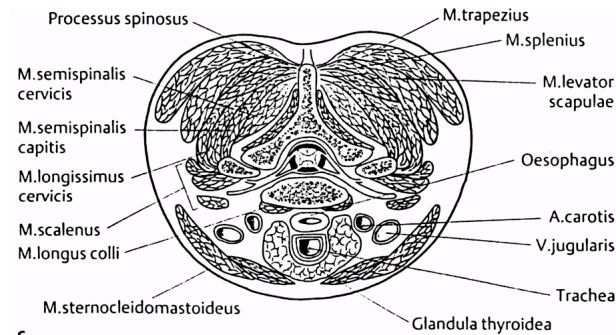


Abb. 1 zeigt die Anatomie der Halsmuskulatur.

Abb. 2

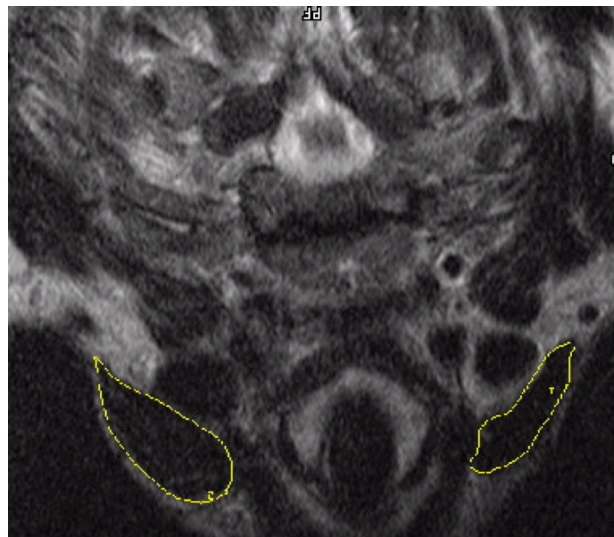


Abb. 2 zeigt beispielhaft eine der 20-30 Schichten der MRT-Untersuchung eines Patienten mit Darstellung beider Mm. sternocleidomastoidei (gelb umrandet)

Des Weiteren wurden in je drei T1- und T2-Schichtungen die Signalintensitäten der beiden Mm. sternocleidomastoidei ermittelt, um eine angenommene fettige Degeneration oder Veränderung der Wasserverteilung im Muskel untersuchen zu können. Da die Botulinumtoxin-Injektionen im oberen Drittel des Muskels appliziert wurden, wurden die zu vermessenden Schichten dort ausgewählt. Zur Standardisierung der Auswahl wurde als anatomische Landmarke das Cricoid aufgesucht und jeweils die erste, dritte und fünfte darüberliegende Schicht vermessen und hieraus ein Mittelwert gebildet.

Bezüglich der Signalintensitäten fand ebenfalls ein intraindividueller Vergleich sowie eine interindividuelle Gruppenanalyse statt.

## **2.4. Nadelelektromyographie**

### **2.4.1. Allgemeines**

Die Elektromyographie (EMG) wird zur Detektion myopathischer und neurogener Prozesse im Muskel verwendet.

Eine wichtige Aussage liefert die Analyse mehrerer MUAPs (motor unit action potentials) eines Muskels. Anhand der MUAP-Dauer kann die Faserdichte der untersuchten motorischen Einheit beurteilt werden, sie wird mit zunehmender Faserdichte länger. Ähnlich verhält es sich mit der Amplitude, je höher die Faserdichte, desto größer die Amplitude. So weisen z. B. MUAPs mit Amplituden > 4mV und langer Dauer auf chronisch neurogene Veränderungen hin, während kurze und kleine MUAPs vor allem bei myopathischen Veränderungen auftreten.

Auch die Analyse des Interferenzmusters und des Rekrutierungsverhaltens liefern wichtige Hinweise, vor allem zur Beurteilung myopathischer Prozesse. So bewirkt der Muskelfasertverlust einzelner motorischer Einheiten bei myopathischen Prozessen eine frühzeitige Rekrutierung weiterer motorischer Einheiten.

### **2.4.2. Untersuchungsaufbau**

Bei den Patienten und Probanden fand eine quantitative MUAP-Analyse statt und eine Beurteilung des Rekrutierungsverhaltens und des Interferenzmusters.

Hierzu lagen die Patienten auf einer Untersuchungsfläche und in jeden der beiden Mm. sternocleidomastoidei wurde mit einer konzentrischen EMG-Nadel dreimal eingestochen, die Insertionen erfolgten jeweils im oberen, mittleren und unteren Drittel des Muskels. Pro Einstich erfolgten mehrere Positionsänderungen der Nadel, sodass jeweils 6-8 MUAPs analysiert werden konnten.

Außerdem wurde das Interferenzmuster in den drei Muskelabschnitten beurteilt. Hierzu wurden die Patienten und Probanden aufgefordert, den Muskel leicht, mittelstark und maximal anzuspannen.

### **2.5. Statistik**

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden nicht-parametrische Verfahren angewendet. Es wurde der U-Test nach Mann und Whitney eingesetzt zur statistischen Bewertung der Gleichheit zweier nicht gepaarter und voneinander unabhängiger Gruppen.

Mit Hilfe des Spearmanschen Korrelationskoeffizienten  $r_s$  wurden die statistischen Zusammenhänge der gemessenen Parameter überprüft.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt und durch den p-Wert ausgedrückt.

Die Ergebnisse wurden unter Verwendung der statistischen Kenngrößen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

### 3. Ergebnisse

Tabelle 3: Demographische und Behandlungsdaten der Patienten

Geschlecht (Männer : Frauen)	7 : 11
Alter bei Untersuchung (Jahre)	53,33 ± 8,50
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	42 ± 9,12
Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	46,55 ± 8,64
Schweregrad bei Untersuchung (TWSTRS-Score)	15,55 ± 4,84
Therapiedauer (Monate)	94,22 ± 44,19
Zahl der Behandlungen	21,5 ± 8,58
BTX- (Dysport®) Dosis pro Behandlung (MU)	700 ± 210,55
BTX- (Botox®) Dosis pro Behandlung (MU)	200 ± 0
Anteil der BTX-Dosis in SCM (%)	16,28 ± 5,40
Dauer der BTX-Wirkung (Wochen)	12,16 ± 4,52
Auftreten von Nebenwirkungen (% der Behandlungen)	11,94 ± 21,08

(BTX = Botulinumtoxin A, MU = mouse units, SCM = M. sternocleidomastoideus  
Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung)

#### 3.1. Auswertung des Erhebungsbogens

##### 3.1.1. Demographische Daten

Es wurden insgesamt 18 Patienten mit zervikaler Dystonie und Botulinumtoxin-Behandlung untersucht und befragt, 11 Frauen (61,11 %) und 7 Männer (38,89 %). Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug 1,6.

Alle Patienten waren in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar in Behandlung.

Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 53,33 (37-71) Jahren, das bei Erkrankungsbeginn bei 42 (25-53) Jahren.

Die Dauer der Erkrankung betrug im Schnitt 11,33 (3-25) Jahre, die der Behandlung mit Botulinumtoxin 94,22 (18-162) Monate.

Zusätzlich zu den zervikale Dystonie-Patienten wurden noch acht bezüglich Bewegungstörungen unauffällige Kontrollprobanden untersucht, vier Frauen (50 %) und vier Männer (50 %). Dies entspricht einem Verhältnis Frauen zu Männer von 1 : 1.

Das durchschnittliche Alter dieser Kontrollgruppe betrug 50,63 (31-65) Jahre.

### **3.1.2. Botulinumtoxinbehandlung**

Im Durchschnitt hatten die Patienten bis zum Untersuchungszeitpunkt 22,24 (8-35) Injektionsbehandlungen bekommen, 16 Patienten (88,89 %) mit dem Präparat Dysport®, zwei (11,11 %) mit Botox®.

Verwendet wurden 700 MU (450-1000 MU) Dysport® oder 200 MU Botox®, hiervon wurden 109 MU (50-250 MU) Dysport® oder 40 MU (30-50 MU) Botox® in den M. sternocleidomastoideus der erkrankten Seite injiziert, was 16,69 % (5,26-25,0 %) der Gesamtdosis entspricht.

Die Patienten wurden zu einem Zeitpunkt mit maximaler Botulinumtoxin-Wirkung untersucht, im Mittel 7,77 (4-19) Wochen nach der letzten Injektionsbehandlung.

### **3.1.3. Andere Therapien**

Bei 15 Patienten (83,33 %) wurde vor dem Beginn der Botulinumtoxin-Behandlung ein anderer Behandlungsversuch unternommen.

Dieser war bei 14 Patienten (77,78 %) medikamentös, teils mit Anticholinergika (Akineton®, Artane®, Tremarit®) (12 Pat., 66,67 %), teils mit Benzodiazepinen (Diazepam®) (1 Pat., 5,56 %), Neuroleptika (Decentan®) (1 Pat., 5,56 %) oder Antiparkinsonmitteln (Madopar®, Tiapridex®) (5 Pat., 27,78 %).

Bei 4 Patienten (22,22 %) wurden teils mehrere andere Behandlungsversuche unternommen, hierzu zählten Krankengymnastik (3 Pat., 16,67 %), Fango (1 Pat., 5,56 %), Infiltrationen (1 Pat., 5,56 %), Massagen (1 Pat., 5,56 %), Akupunktur (2 Pat., 11,11 %), Chiropraxis (2 Pat., 11,11 %), Kinesiologie (1 Pat., 5,56 %),

Hypnose (1 Pat., 5,56 %), Heilpraktiker-Behandlung (1 Pat., 5,56 %), Psychotherapie (1 Pat., 5,56 %) oder eine psychosomatische Behandlung (1 Pat., 5,56 %).

Während der Botulinumtoxin-Therapie nahmen 3 Patienten (16,67 %) mindestens eine zusätzliche Behandlung in Anspruch, 2 Massagen (11,11 %), 1 Fango (5,56 %), 1 Krankengymnastik (5,56 %) und 1 Moorbäder (5,56 %).

#### **3.1.4. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Botulinumtoxinbehandlung**

Die durchschnittliche Wirkdauer der Botulinumtoxinbehandlung betrug nach subjektiver Einschätzung der Patienten 12,17 (7-22) Wochen.

Des Weiteren wurden Nebenwirkungen der Behandlung sowie deren Häufigkeit erfragt.

14 Patienten (77,78 %) gaben an, gelegentlich an Nebenwirkungen der Injektionen zu leiden.

Die häufigste unerwünschte Wirkung war eine erschwerte Kopfhaltung (10 Pat., 55,56 %), gefolgt von einer Dysphagie für feste Speisen (6 Pat., 33,33 %). Eine Dysphagie für flüssige Speisen oder gar eine Aspiration oder die Notwendigkeit einer Magensonde bestand bei keinem der untersuchten Patienten während des gesamten Behandlungszeitraumes.

2 Patienten (11,11 %) berichteten über eine Zunahme der Schmerzen im Hals-Nacken-Bereich im Anschluss an die Injektionen, je 1 Patient (5,56 %) empfand eine Beeinträchtigung der Atmung bzw. eine generalisierte Schwäche. Kein Patient verspürte eine Kraftminderung im Arm.

Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen im gesamten Behandlungszeitraum lag bei 11,94 % (0-90 %), wobei 4 Patienten keine Nebenwirkungen angaben und 13 der 18 Patienten die Häufigkeit mit 10-30 % einschätzten. Nur eine Patientin gab an, in 90 % der Injektionen unerwünschte Wirkungen zu bekommen.

Insgesamt bewerteten alle untersuchten Patienten den Effekt der Therapie auf die Bewegungsstörung als positiv.

Auf einer Skala von -4 („vorübergehende extreme Verschlechterung“) bis +4 („vorübergehende vollständige Beschwerdefreiheit“) siedelten alle 18 Patienten den subjektiv empfundenen Effekt der Therapie im positiven Bereich der Skala an. 12 Patienten (66,67 %) beschrieben die Wirkung als „vorübergehende deutliche Besserung“ (+3), 4 Patienten (22,22 %) als „vorübergehende mäßige Besserung“ (+2) und 2 Patienten (11,11 %) als „vorübergehende geringfügige Verbesserung“ (+1).

Eine Veränderung der Therapie im Laufe der Zeit bemerkten 4 der 18 Patienten (22,22%), 2 (11,11%) eine Verbesserung um 20 bzw. 30 %, 1 (5,56%) eine Verschlechterung um 30 % und ein Patient machte keine Angaben zur Art der Veränderung.

### **3.2. Auswertung des Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)**

Der Grad der klinischen Ausprägung der zervikalen Dystonie unter der Botulinumtoxin-Behandlung wurde mit Hilfe des standartisierten Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) bewertet. Die erhobenen Befunde ergaben bei einer maximal zu erreichenden Punktzahl von 35 einen durchschnittlichen Wert von 15,56 (7-24), was einem mittleren Schweregrad entspricht.

Dieser setzte sich aus folgenden Werten zusammen:

Bei Betrachtung der Rotation des Kopfes fand sich bei den meisten Patienten eine geringfügige bis leichte Abweichung.

Bei 14 Patienten (77,78 %) wich der Kopf geringfügig ( $< \frac{1}{4}$  des Umfangs) ab, bei 3 Patienten (16,67 %) leicht ( $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  des Umfangs) und bei 1 Patienten (5,56 %) mäßig ( $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  des Umfangs).

Überwiegend (11 Pat., 61,11 %) wurde nur ein leichter Laterocollis (1-15°) festgestellt, während bei 2 Patienten (11,11 %) ein mäßiger (16-35°) zu erkennen war. Die restlichen 5 Patienten zeigten keine Laterocollis-Komponente .



Eine Abweichung des Kopfes nach vorne oder hinten fand sich bei 5 Patienten (27,78 %). 3 Patienten (16,67 %) zeigten einen leichten, 1 Patient (5,56 %) einen mäßigen Anterocollis bei 1 Patienten (5,56 %) bestand ein leichter Retrocollis.

Eine Seitenabweichung war bei 12 Patienten (66,67 %) vorhanden, ebenso fand sich eine sagittale Abweichung bei 12 Patienten (66,67 %).

Als weiteres Kriterium des TWSTRS befragten wir die Patienten, wie lange pro Tag sich der Kopf in einer abnormen Position befindet.

Bei 3 Patienten (16,67 %) war dies gelegentlich, meist submaximal der Fall.

5 Patienten (27,78 %) hatten gelegentlich maximal / intermittierend submaximal eine abnorme Kopfposition.

Intermittierend maximal / häufig submaximal befand sich der Kopf bei 1 Patienten (5,56 %) in Fehllhaltung, bei 7 Patienten (38,89 %) sogar häufig maximal / dauerhaft submaximal.

Eine dauerhafte, oft maximale Abweichung des Kopfes als Maximalausprägung fand sich bei 2 Patienten (11,11 %).

Einige Patienten konnten durch sensorische Tricks wie die „geste antagonistique“ die Abweichung ihres Kopfes abmildern.

12 Patienten (66,67 %) erreichten damit ein teilweises oder zeitlich begrenztes Verschwinden der abnormen Position, bei 2 Patienten (11,11 %) verschwand die Fehllhaltung durch Anlegen eines Fingers sogar völlig. Bei 4 Patienten (22,22 %) konnte durch Tricks keine Veränderung bewirkt werden.

Eine zusätzliche Hebung der Schulter war bei 15 Patienten (83,33 %) vorhanden, bei 13 Patienten (72,22 %) in leichtem Maße (1/3 des möglichen Umfangs), bei 2 Patienten (11,11 %) mäßiggradig dauerhaft (1/3 – 2/3 des Umfangs) bzw. stark intermittierend (> 2/3 des Umfangs).

Außerdem wurde mittels des TWSTRS beurteilt, wie groß der Bewegungsumfang des Kopfes der Patienten war.

Nur 2 Patienten (11,11 %) war eine vollständige Kopfdrehung zur Gegenseite möglich. Der Großteil (14 Pat., 77,78 %) schaffte eine Drehung über die Mittellinie,

aber nicht vollständig bis zur Gegenseite, während 2 Patienten (11,11 %) als schlechtestes Ergebnis kaum über die Mittellinie kamen.

Es befand sich kein Patient in der untersuchten Gruppe, der eine Kopfdrehung nur bis zur Mittellinie oder kaum über die abnorme Haltung hinaus erreichte.

Zum Abschluss untersuchten wir, wie lange es den Patienten möglich war, ihren Kopf ohne die Hilfe sensorischer Tricks in Neutralstellung (mit einer Abweichung  $<10^\circ$ ) zu halten. Berechnet wurde der Mittelwert aus zwei 60-sekundigen Versuchen.

Nur 2 Patienten (11,11 %) gelang es, ihren Kopf für die Versuchsdauer in Neutralstellung zu halten, 2 weitere Patienten (11,11 %) erreichten 46-60 s. 6 Patienten konnten die Anforderung 16-30 s erfüllen, bei 8 Patienten nahm der Kopf bereits nach weniger als 15 s wieder eine abnorme Position ein.

### 3.3. Ergebnisse der Nadelektromyographie und der Muskel-MRT-Untersuchung

Tabelle 4: Übersicht der MRT- und EMG-Ergebnisse der Patienten

	SCM injizierte Seite	SCM nicht-injizierte Seite	p-Wert
<b>Volumen SCM (cm<sup>3</sup>)</b>	34.50±14.56	36.92±15.09	ns
<b>Volumen oberes Drittel SCM (cm<sup>3</sup>)</b>	12.21±6.41	14.54±7.28	<b>0.007</b>
<b>T1-Signalintensität</b>	244.88±104.57	249.00±107.56	ns
<b>T2-Signalintensität</b>	84.45±27.04	74.15±21.07	<b>0.024</b>
<b>MUAP-Amplitude (mV)</b>	502.53±521.90	626.51±471.90	<b>&lt;0.001</b>
<b>MUAP-Dauer (ms)</b>	5.23±2.69	7.05±2.93	<b>&lt;0.001</b>

(SCM = M. sternocleidomastoideus, MUAP = motor unit action potential, ns = nicht signifikant. Alle Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung)

### 3.3.1. Muskelvolumina und Signalintensitäten der Patienten im MRT

Das durchschnittliche Gesamtvolumen der injizierten Sternocleidomastoidei der Patienten lag mit  $34,50 \pm 14,56 \text{ cm}^3$  niedriger als das der nicht-injizierten Muskeln der Gegenseite mit  $36,92 \pm 15,09 \text{ cm}^3$ . Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Betrachtet man allerdings nur das obere Drittel der Sternocleidomastoidei, also den Bereich, in den die Botulinumtoxin-Injektion zur Behandlung der zervikalen Dystonie vorgenommen wird, so unterschieden sich die gemessenen Bereiche mit  $12,21 \pm 6,41 \text{ cm}^3$  auf der injizierten und  $14,54 \pm 7,28 \text{ cm}^3$  auf der nicht-injizierten Seite signifikant ( $p=0,007$ ).

Beim Vergleich der T1-Signalintensitäten der behandelten Muskeln war kein signifikanter Unterschied zu finden. Auf der injizierten Seite wurde im Mittel  $244,88 \pm 104,57$ , auf der nicht-injizierten  $249,00 \pm 107,56$  gemessen.

Anders verhält es sich bei den T2-gewichteten Messungen, mit durchschnittlichen Werten von  $84,45 \pm 27,04$  auf der injizierten Seite und  $74,15 \pm 21,07$  auf der nicht-injizierten unterschieden sich die beiden Muskeln signifikant ( $p=0,024$ ).

### 3.3.2 EMG-Ergebnisse der Patienten

Abb.3

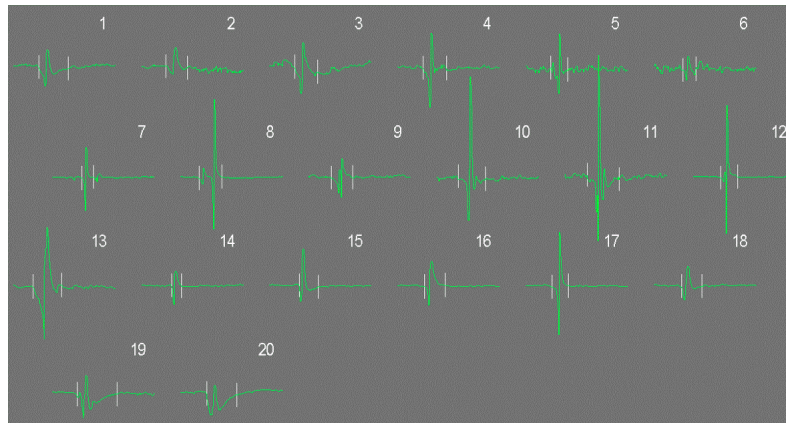


Abb. 4

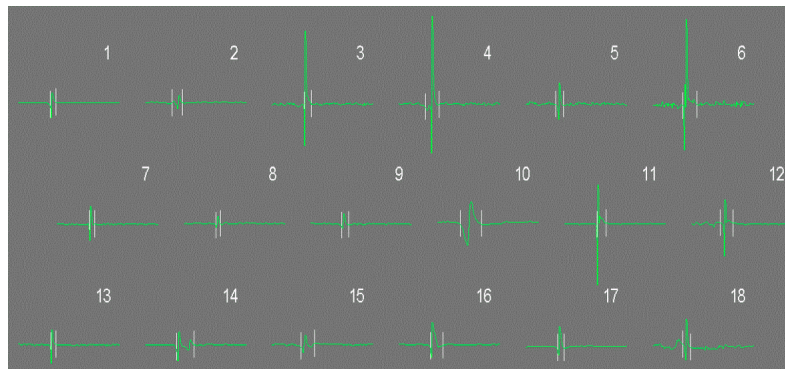


Abb. 3 zeigt 20 MUAPs eines nicht Botulinumtoxin-behandelten M. sternocleidomastoideus. Es zeigen sich normale MUAP-Amplitude und Dauer.

Abb. 4 zeigt kleine, Myopathie-ähnliche MUAPs eines chronisch Botulinumtoxin-behandelten M. sternocleidomastoideus.

Mit Hilfe der EMG-Untersuchung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Botulinumtoxin-behandelten und den unbehandelten M. sternocleidomastoidei festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der Amplituden der einzelnen MUAPs fand sich auf der injizierten Seite ein Mittelwert von  $502,53 \pm 521,90$  mV. Auf der nicht-injizierten Seite hatte die Amplitude einen durchschnittlichen Wert von  $626,51 \pm 471,90$  mV ( $p < 0.001$ ).

Auch bezüglich der Dauer der MUAPs unterschieden sich die beiden M. sternocleidomastoidei der Patienten signifikant. Auf der injizierten Seite betrug der Mittelwert  $5,23 \pm 2,69$  ms, auf der Gegenseite  $7,05 \pm 2,93$  ms ( $p < 0.001$ ).

Diesen Unterschied verdeutlicht Abb. 5.

Abb. 5

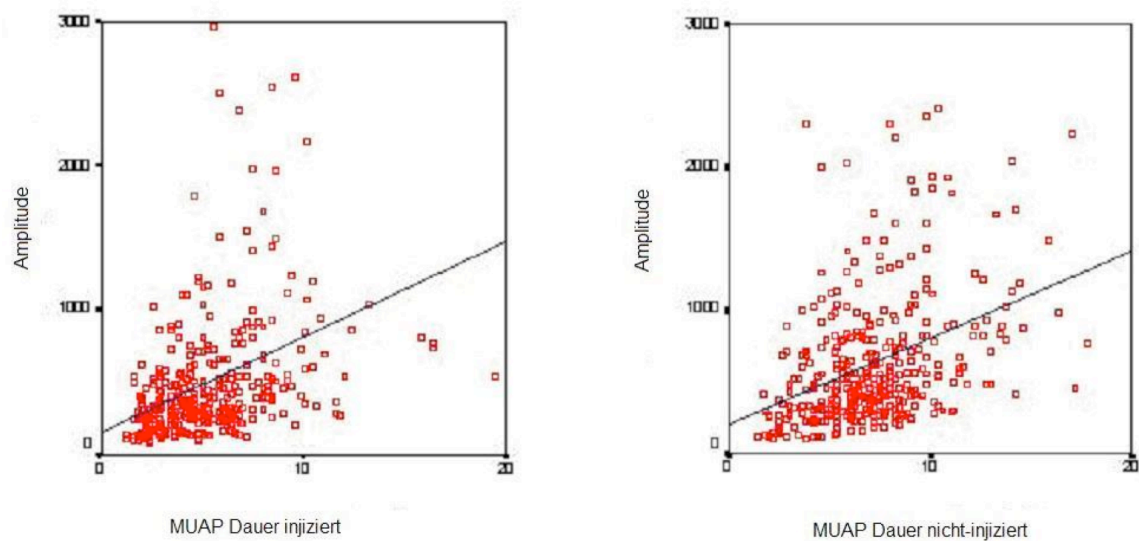


Abb. 5: Darstellung der MUAP-Amplitude (mV) gegen die MUAP-Dauer (ms).

Gegenüberstellung der injizierten (linke Graphik) und der nicht-injizierten M. sternocleidomastoidei (rechte Graphik).

### 3.3.3. MRT- und EMG-Ergebnisse der Kontrollprobanden

Tabelle 4: Übersicht der MRT- und EMG-Ergebnisse der Kontrollprobanden

	rechter SCM	linker SCM	p-Wert
<b>Volumen SCM (cm<sup>3</sup>)</b>	45.99±9.33	47.72±9.92	ns
<b>Volumen oberes Drittel SCM (cm<sup>3</sup>)</b>	16.81±4.41	18.89±4.09	<b>0,03</b>
<b>T1-Signalintensität</b>	261.66±86.20	226.34±54.05	ns
<b>T2-Signalintensität</b>	72.80±10.02	72.55±20.83	ns
<b>MUAP-Amplitude (mV)</b>	536.82±333.09	594.31±332,43	ns
<b>MUAP-Dauer (ms)</b>	7.17±2,53	7.10±2.77	ns

(SCM = M. sternocleidomastoideus, MUAP = motor unit action potential, ns = nicht signifikant. Alle Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung)

Der Vergleich des Gesamt-Muskelvolumens des linken und rechten M. sternocleidomastoideus der Kontrollprobanden im MRT erbrachte keinen signifikanten Unterschied (47,7±9,9 cm<sup>3</sup> links im Vergleich zu 46,0±9,3 cm<sup>3</sup> rechts). Allerdings fand sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der linken und rechten oberen Drittel-Volumina mit 18,9±4,1 cm<sup>3</sup> im Vergleich zu 16,8±4,4 cm<sup>3</sup> (p=0,03).

Die Betrachtung der T1- und T2-Signalintensitäten zeigte bei den Kontrollprobanden keinen signifikanten Unterschied zwischen linkem und rechtem M. sternocleidomastoideus (T1: 226,3±54,1 links im Vergleich zu 261,7±86,2 rechts, T2: 72,6±20,8 links im Vergleich zu 72,8±10,0 rechts).

Auch bei der Betrachtung der EMG-Daten war kein signifikanter Unterschied im Seitenvergleich der Kontrollprobanden zwischen links und rechts zu finden. Die Amplitude der MUAPs lag auf der linken Seite bei 594,3±332,4 mV, auf der rechten bei 536,8±333,1 mV, die MUAP-Dauer betrug links 7,1±2,8 ms, rechts 7,2±2,5 ms.

Der Vergleich der MUAP-Amplitude und -Dauer zwischen rechtem oder linkem Muskel der Kontrollprobanden und dem nicht-injizierten Muskel der Patienten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Im Gegensatz dazu unterschieden sich sowohl MUAP-Amplitude als auch -Dauer im Vergleich des rechten oder linken M. sternocleidomastoideus der Kontrollen oder des nicht-injizierten Muskels der Patienten mit dem injizierten Sternocleidomastoideus signifikant. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Vergleich der EMG-Daten der Patienten und Kontrollprobanden

	Patienten		Kontrollen	Kontrollen+Patienten	p-Wert
	Injizierter SCM	Nicht-injizierter SCM	Rechter / linker SCM	Rechter / linker / nicht-injizierter SCM	
<b>MUAP-Amplitude (mV)</b>	502.53±521.90			612.89±459.72	<b>0.001</b>
		626.51±471.90	599.31±435.41		ns
<b>Dauer (ms)</b>	5.23±2.69			7.07±2.80	<b>0.001</b>
		7.05±2.93	7.08±2.63		ns

(SCM = M. sternocleidomastoideus, MUAP = motor unit action potential, ns = nicht signifikant. Alle Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung)

## **4. Diskussion**

### **4.1. Patienten- und Probandenauswahl**

#### **4.1.1. Patientenkollektiv**

Untersucht wurden 18 Patienten, 11 Frauen (61,11 %) und 7 Männer (38,89 %). Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug 1,6. Diese Verteilung spiegelt das gehäufte Auftreten der zervikalen Dystonie bei Frauen wieder, wenn auch die Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten von der der Erkrankten von Frauen / Männer = 2,9 [Nutt et al. 1988] etwas abweicht.

Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 53,33 (37-71) Jahren, das bei Erkrankungsbeginn bei 42 (25-53) Jahren, damit repräsentiert das untersuchte Kollektiv gut die Gruppe der Patienten mit zervikaler Dystonie mit einem mittleren Erkrankungsalter von 45 (19-76) Jahren. [Nutt et al. 1988]

Die untersuchten Patienten waren im Mittel 11,33 (3-25) Jahre erkrankt und 94,22 (18-162) Monate mit Botulinumtoxin therapiert, sie hatten zum Untersuchungszeitpunkt 22,24 (8-35) Injektionsbehandlungen erhalten, sodass die Prämisse der langjährigen Behandlung erfüllt ist.

Ein Auswahlkriterium für die untersuchten Patienten war die Erkrankung an einer rein zervikalen Dystonie ohne Befall weiterer Körperbereiche, sowie eine idiopathische Genese der Dystonie. Hierdurch wurde ein sehr spezielles Patientenkollektiv ausgewählt und so die Gefahr der Verfälschung der Ergebnisse durch andere krankheitsrelevante Faktoren vermindert. Durch die Auswahl von Patienten, die nur eine einseitige Botulinumtoxin-Injektion des M. sternocleidomastoideus erhielten, stand ein unbehandelter Vergleichsmuskel zur Verfügung.

Die Patienten wurden im Mittel 7,77 (4-19) Wochen nach der letzten Injektionsbehandlung untersucht, also zu einem Zeitpunkt der vollen Wirkung der Botulinumtoxin-Injektion. [vgl. Truong et al. 2005] Hiermit ist eine gute interindividuelle Vergleichbarkeit gewährleistet und es kann von einem ähnlichen Grad der akuten Muskelveränderungen durch die Behandlung ausgegangen werden.



Als Kritikpunkt muss die geringe Zahl der untersuchten Patienten angeführt werden, wobei anzumerken ist, dass es sich bei der zervikalen Dystonie mit einer Prävalenz von 5-6 pro 100 000 um eine nicht sehr häufige Erkrankung handelt. Außerdem konnten nur Patienten mit bereits langjähriger Erkrankung eingeschlossen werden. Nicht zuletzt waren einige Patienten auch aus Abneigung vor der zeitaufwändigen und teils auch Angst besetzten MRT-Untersuchung und / oder der schmerzhaften EMG-Untersuchung des M. sternocleidomastoideus nicht für eine Teilnahme an der Studie zu gewinnen. Dafür ist das ausgewählte Kollektiv sehr spezifisch und gewährleistet so eine hohe Validität der Ergebnisse.

#### **4.1.2. Kontrollprobanden**

Zusätzlich zu den zervikale Dystonie-Patienten wurden noch 8 bezüglich Bewegungsstörungen unauffällige Kontrollprobanden untersucht. Auch hier kann ebenso wie beim Patientenkollektiv die geringe Größe der Gruppe bemängelt werden. Ähnlich wie bei den Patienten bestand auch bei den Kontrollprobanden die Schwierigkeit, sie für als unangenehm empfundene Untersuchungen zu gewinnen. Trotzdem erschien uns der Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wichtig.

Mit einer Verteilung von vier Frauen und vier Männer entspricht die Gruppe nicht ganz dem Patientenkollektiv, kann aber zum Vergleich herangezogen werden.

Das durchschnittliche Alter der Kontrollgruppe ist mit 50,63 (31-65) Jahren nur gering niedriger als das der untersuchten Patienten mit 53,33 (37-71) Jahren.

#### **4.2. Therapiewirksamkeit und unerwünschte Wirkungen**

Im Durchschnitt hatten die Patienten bis zum Untersuchungszeitpunkt 22,24 (8-35) Injektionsbehandlungen bekommen, 16 Patienten (88,89 %) mit dem Präparat Dysport®, zwei (11,11 %) mit Botox®.

Verwendet wurden 700 MU (450-1000 MU) Dysport® oder 200 MU Botox®, hiervon wurden 109 MU (50-250 MU) Dysport® oder 40 MU (30-50 MU) Botox® in den M. sternocleidomastoideus der erkrankten Seite injiziert. Dies entspricht einer gängigen Dosierung bei zervikaler Dystonie, in der Literatur werden Gesamtdosen von 400-1000 MU Dysport® bzw. 80-250 MU Botox® angegeben, wobei der Anteil der für den M. sternocleidomastoideus verwendeten Dosis bei 100-250(300) MU Dysport® oder 25(30)-80 MU Botox® liegt. [Ceballos-Baumann 2005, Naumann 1998]

Die durchschnittliche Wirkdauer der Botulinumtoxinbehandlung betrug nach subjektiver Einschätzung der Patienten 12,17 (7-22) Wochen, in der Literatur wird eine durchschnittliche Wirkdauer zwischen 10-12 Wochen [Naumann 1998] und 18,5 Wochen für Dysport® [Truong et al. 2005] angegeben.

Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten zeigten eine gute Wirksamkeit der Botulinumtoxin-Behandlung. Subjektiv verspürten alle eine (geringfügige bis deutliche) Besserung der Symptomatik, zur Objektivierung des Behandlungseffekts wurde der standardisierte Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) herangezogen, der in der Beurteilung des Schweregrades einer zervikalen Dystonie im klinischen Alltag und im Rahmen von Studien regelmäßig Anwendung findet [vgl. z.B. Naumann 1998, Truong et al. 2005, Slawek et al. 2007]. Hier ergab sich für die Patienten mit einer mittleren Punktzahl von 15,56 (7-24) von 35 Punkten ein mittlerer Schweregrad der Symptomatik nach Behandlung.

14 Patienten (77,78 %) gaben an, gelegentlich an unerwünschten Wirkungen der Injektionen zu leiden. Als Hauptnebenwirkungen wurden eine erschwerte Kopfhaltung und eine Dysphagie für feste Speisen, vereinzelt auch eine Zunahme der Schmerzen im Hals-Nacken-Bereich genannt, dies entspricht den in der Literatur angegebenen hauptsächlich auftretenden Nebenwirkungen [Naumann 1998, Dressler 2000, Ceballos-Baumann 2005].

### 4.3. Ergebnisse der MRT-Untersuchung

Das durchschnittliche Gesamtvolumen der injizierten Mm. sternocleidomastoidei der Patienten lag mit  $34,50 \pm 14,56 \text{ cm}^3$  niedriger als das der nicht-injizierten Muskeln der Gegenseite mit  $36,92 \pm 15,09 \text{ cm}^3$ . Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Hingegen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Muskelvolumina bei der isolierten Betrachtung des oberen Drittel der Mm. sternocleidomastoidei, also des Bereiches, in den die Botulinumtoxin-Injektion zur Behandlung der zervikalen Dystonie hauptsächlich vorgenommen wird, hier wurden  $12,21 \pm 6,41 \text{ cm}^3$  auf der injizierten und  $14,54 \pm 7,28 \text{ cm}^3$  auf der nicht-injizierten Seite gemessen ( $p=0,007$ ).

Bereits 1994 beschrieben Borodic et al., dass das Ausmaß der chemischen Denervation durch Botulinumtoxin und daraus resultierend der Muskelfaserdurchmesser abhängig von der Botulinumtoxin-Dosis ist.

Da alle von uns untersuchten Patienten bereits über einen langen Zeitraum (94,22 (18-162) Monate) mit Botulinumtoxin behandelt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass individuell sehr genau die Dosis herausgefunden werden konnte, die eine ausreichende Wirkung bei möglichst geringen Nebenwirkungen hat. Dies wird durch die durchweg positive Einschätzung der Therapieeffektivität durch die Patienten und die nur geringe Angabe von Nebenwirkungen unterstrichen. Möglicherweise kommt es durch diese gut abgestimmte Dosierung, vorwiegend in den für die zervikale Dystonie relevanten oberen Anteil des Sternocleidomastoideus, nur zu einer leichten Atrophie des Muskels, die keinen statistisch relevanten Unterschied des Gesamtmuskelvolumens zur Gegenseite zur Folge hat, sondern nur bei der isolierten Betrachtung des oberen Muskeldrittels statistisch zum Tragen kommt.

In der Betrachtung des oberen Muskeldrittels scheinen sich die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen einer Muskelatrophie nach einmaliger oder kurzfristiger Botulinumtoxininjektion [Duchen u. Strich 1968, Borodic et al. 1991] auch im langjährigen Behandlungsverlauf zu bestätigen.

Beim Vergleich der T1-Signalintensitäten der behandelten Muskeln ist kein signifikanter Unterschied zu finden. Auf der injizierten Seite wurde im Mittel  $244,88 \pm 104,57$ , auf der nicht-injizierten  $249,00 \pm 107,56$  gemessen.

Anders verhält es sich bei den T2-gewichteten Messungen, mit durchschnittlichen Werten von  $84,45 \pm 27,04$  auf der injizierten Seite und  $74,15 \pm 21,07$  auf der Nicht-injizierten unterscheiden sich die beiden Muskeln signifikant ( $p=0,024$ ).

Von Jonas et al. wurde 2000 ein Anstieg der T1-Signalintensitäten als Ausdruck einer fettigen Degeneration gewertet, die sowohl bei chronischer Degeneration als auch bei Myopathie gesehen werden kann. Ein Anstieg der T2-Signalintensität wurde hingegen bei einer Veränderung der Wasserverteilung gesehen, wie sie bei peripherer Nervenläsion auftritt.

Die Darstellbarkeit peripherer Nervenschädigung mittels erhöhter T2-Signalintensitäten wurde in zahlreichen Studien an Tieren und Menschen bestätigt. So untersuchten Shabas et al. 1987 Patienten mit lumbaler Radikulopathie, axonaler peronealer Neuropathie und hypoglossaler Neuropathie und beschrieben erhöhte Signalintensitäten im MRT aufgrund einer Alteration der Wasserverteilung, ebenso wie 1993 Uetani et al. T2-Signalerhöhungen bei denervierten Muskeln fanden. Küllmer et al. wiesen 1998 in korrelierenden sonographischen, kernspintomographischen, elektrophysiologischen und histologischen Daten nach, dass es bei denervierten Muskeln des Kaninchens zu Muskelatrophie, Anstieg der T2-Signalintensität und Auftreten von pathologischer Spontanaktivität (PSA) im EMG kommt. Bestätigt wird der Zusammenhang zwischen Muskeldeneration, erhöhter T2-Signalintensität und Zunahme der PSA im EMG auch von Bendszus et al. 2004. Ebenso beschrieben Kikuchi et al. 2003 an denervierten und anschließend reinnervierten Muskeln von Ratten die Korrelation zwischen T2-Signalintensitätsanstieg und extrazellulärem Wassergehalt.

Bereits 1988 (a u. b) hatten Polak et al. denervierte Rattenmuskeln untersucht und einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der T1- und T2-Relaxationszeiten mit der Zunahme des extrazellulären Wassergehaltes des Muskels gefunden. Fleckenstein et al. bemühten sich 1993 um eine Unterscheidung bzw. um die Darstellung subakuter, akuter und chronischer Denervierungsprozesse mit Hilfe des MRTs. Hierbei fanden sich keine sicheren Veränderungen bei akuter Denervation, verlängerte T1- und T2-Signalintensitäten sowie auffällige Befunde in

der STIR-Sequenz bei subakuter Denervation (definiert als 1-12 Monate nach Läsion), während bei chronisch denervierten Muskeln neben einer Atrophie und variablen Veränderungen in der STIR-Sequenz eine fettige Infiltration in T1 auffiel.

Ein erhöhter Wassergehalt ist jedoch nicht spezifisch für eine Denervation, sondern kann auch bei Myositiden [Reimers et al. 1994, Fraser et al. 1991], Muskelzerrung [Fleckenstein et al. 1989], Muskelnekrosen [Mattila et al. 1995] oder bei Muskelkontraktionen z.B. beim Sport [Fleckenstein et al. 1988 und 1989, Price et al. 2003, Rump et al. 2006] auftreten.

In der Zusammenschau mit den in den erwähnten Studien gefundenen Ergebnissen kann die von uns nachgewiesene Erhöhung der T2-Signalintensität der Botulinumtoxin-injizierten Muskulatur im Vergleich zur Gegenseite bei unveränderter Signalintensität in T1 als Zeichen der chemischen Denervation durch Botulinumtoxin gesehen werden, die offenbar als subakut einzustufen ist. Die Daten legen nahe, dass auch nach langjähriger Behandlung an den betroffenen Muskeln kein chronischer Umbauprozess im Sinne einer fettigen Degeneration mit Erhöhung der Signalintensität in T1 [Fleckenstein et al. 1993, Jonas et al. 2000] stattfindet. Vielmehr scheinen die kernspintomographischen Befunde die jeweils aktuelle Denervation durch die zuletzt durchgeführte Injektion abzubilden, was mit der Reversibilität der Botulinumtoxin-Wirkung vereinbar ist. Die von uns untersuchten Patienten wurden im Mittel 7,77 (4-19) Wochen nach der letzten Botulinumtoxin-Behandlung untersucht, dies deckt sich weitgehend mit den Daten der als subakute beschriebenen Denervation von Fleckenstein et al. 1993, wobei bei unseren Patienten keine signifikanten Signalunterschiede in T1 gefunden wurden.

#### **4.4. Ergebnisse der EMG-Untersuchung**

Bei der EMG-Untersuchung unserer Patienten zeigte sich eine signifikant verminderte Amplitude der MUAPs des Botulinumtoxin-injizierten im Vergleich zum nicht injizierten M. sternocleidomastoideus ( $502,53 \pm 521,90$  mV versus  $626,51 \pm 471,90$  mV). Ebenso wiesen die MUAPs auf der behandelten Seite im

Vergleich zur nicht behandelten eine signifikant verminderte Dauer auf ( $5,23 \pm 2,69$  ms versus  $7,05 \pm 2,93$  ms). Beides sind Zeichen einer verminderten Faserdichte, wie sie bei akuter Myopathie oder früher Reinnervation beobachtet werden können [Bischoff et al. 2009].

Vergleicht man mittels EMG-Untersuchungen unbehandelte dystonische Muskeln, zeigt sich eine erhöhte Aktivität [Østergaard et al. 1996]. Ähnliche Veränderungen werden auch beim Botulismus beschrieben [Schiller u. Stålberg 1978].

Die von uns nachgewiesene verminderte MUAP-Dauer und -Amplitude nach Botulinumtoxininjektion spiegelt die zu erwartende Abnahme der Muskelaktivität wider, wie sie auch nach einmaliger oder kurzzeitiger Botulinumtoxin-Behandlung beschrieben wird. So fanden Østergaard et al. 1994 und Fuglsang-Frederiksen et al. 1998 eine Reduktion der turns/s und der Amplitude nach Botulinumtoxin-Behandlung, ebenso zeigten Gelb et al. 1991 und Buchman et al. 1993 eine Veränderung der Muskelaktivität im EMG. Erdal et al. führten 1999 eine Langzeit-Untersuchung Botulinumtoxin-behandelter Patienten durch, auch hier zeigte sich initial eine Abnahme der turns/s und der MUAP-Amplitude, im weiteren Verlauf jedoch keine wesentliche weitere Reduktion der Aktivität, was von den Autoren als fehlende kumulative Wirkung von Botulinumtoxin gewertet wurde.

Dressler und Rothwell untersuchten 2000 die Botulinumtoxin-Dosis-korrelierte Reduktion der MUAP-Amplitude bei Patienten mit cervikaler Dystonie, je nach Dosis fand sich eine Reduktion um 70-83%.

Als Ursache der im EMG nachweisbaren Veränderungen wird in diversen Studien ein Verlust von Muskelfasern einer motorischen Einheit durch die chemische Denervation durch Botulinumtoxin angenommen. Bereits Odergren et al. wiesen 1994 eine Verminderung von Größe und Anzahl aktiver Muskelfasern innerhalb einer motorischen Einheit durch wiederholte Botulinumtoxin-Injektionen nach. Auch Fuglsang-Frederiksen vermutete 1981 die Ursache der Reduktion der Muskelaktivität nach Botulinumtoxin-Injektion in einer Verminderung der Anzahl der beteiligten motorischen Einheiten bzw. in einer Verminderung der Feuerungsrate. Østergaard et al. gehen 1994 von einem zufälligen Funktionsverlust von Muskelfasern mit Verlust von motorischen Einheiten durch Botulinumtoxin aus.

Am Tiermodell wurde eine Atrophie der Muskelfasern und Veränderungen der myofibrillären Strukturen nach Botulinumtoxin-Injektion histologisch bestätigt [Hassan et al. 1995]. Auch bei Myopathie, anderen Krankheiten der terminalen Muskelfasern oder Störungen der neuromuskulären Übertragung wird eine verminderte MUAP-Dauer beobachtet [Liguori et al. 1997].

In der Zusammenschau decken sich unsere EMG-Daten der Langzeit-behandelten Patienten mit den Beobachtungen, die nach einmaliger oder kurzfristiger Therapie gemacht wurden, eine elektromyographische Veränderung im Laufe der Zeit im Sinne einer Kumulation des Botulinumtoxins sind nicht erkennbar. Somit findet sich in den EMG-Untersuchungen kein Hinweis für chronische Umbauprozesse im Muskel.

Dies bestätigen auch die Untersuchungen von de Groot et al., die sich 2004 mit der Frage auseinandersetzten, welche Mechanismen beim Regenerationsprozess nach Botulinumtoxininjektion eine Rolle spielen. Sie fanden in einer elektromyographischen und neurographischen Untersuchung ein Myopathie-ähnliches Bild, das nahelegt, dass dem axonalen Aussprossen eine untergeordnete Rolle im Vergleich zur Restitution der neuromuskulären Synapse zukommt, da hierbei neurogene Veränderungen zu erwarten wären.

Die von uns erhobenen, mit den Veränderungen bei Kurzzeitbehandlung vergleichbaren Befunde zeigen, dass von einem unverändert gutem Ansprechen auf die Therapie auch nach langjähriger Behandlung ausgegangen werden kann. Dies wird durch verschiedene Studien unterstützt, die einen weitgehend konstanten Botulinumtoxin-Effekt im Laufe der Zeit zeigen [Dubinsky et al. 1991, Lees et al. 1992, Poewe et al. 1992, Jankovic u. Schwartz 1993, Haussermann et al. 2004].

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Echeverria Urabayen et al. 2004, in deren Untersuchung zur Botulinumtoxin-Dosis langjährig behandelter zervikale Dystonie-Patienten sich ein signifikanter Anstieg der Dosis im Laufe der Behandlung fand, was eine Verminderung der Wirkung nahelegen würde. Einschränkend muss hierzu festgestellt werden, dass der Dosis-Verlauf der Behandlung unserer Patienten nicht untersucht wurde.

#### **4.5. Zusammenschau der MRT- und EMG-Ergebnisse der Patienten**

Es existieren zahlreiche Studien, die die Korrelation von MRT- und EMG-Daten bei peripherer Denervation nachweisen.

Dabei verglichen einige Autoren EMG-Daten mit STIR-Sequenzen [West et al. 1994, Carter et al. 1995, Britz et al. 1995, Carter und Fritz 1997, McDonald et al. 2000].

Wessig et al. untersuchten 2004 die T2-Relaxationszeit bei de- und reinnervierten Rattenmuskeln und fanden eine Verlängerung korrelierend zu PSA (pathologische Spontanaktivität) im EMG.

Auch am Tiermodell wurden Vergleiche von T2-Signalintensitäten mit EMG-Daten durchgeführt, so fanden Küllmer et al. 1998 bei denervierten Kaninchenmuskeln parallel zu den Denervationszeichen im EMG einen Anstieg der T2-Signalintensität.

Patienten mit axonaler Polyneuropathie untersuchten 2000 Jonas et al. mittels quantitativem EMG und Untersuchung der PSA und verglichen diese Daten mit T1- und T2-Signalintensitäten, wie bereits weiter oben beschrieben korrelierten MUAP size index (SI) und PSA mit der T1-Signalintensität, während sich in der T2-Sequenz ebenfalls eine hohe Korrelation zwischen Signalintensität und PSA fand.

Unseres Wissens wurden bisher keine vergleichenden MRT- und EMG-Studien an langfristig Botulinumtoxin-behandelten zervikale Dystonie-Patienten durchgeführt. In unserer Untersuchung fanden wir kernspintomographisch eine leichte Atrophie des oberen Muskeldrittels des behandelten M. sternocleidomastoideus und eine Erhöhung der Signalintensität in der T2-Sequenz, was als Zeichen einer subakuten peripheren Denervation durch Botulinumtoxin gewertet werden kann. Elektromyographisch korrelierte dies mit einer verminderter MUAP-Amplitude und -Dauer, Zeichen für eine verminderte Faserdichte, wie sie aus der Untersuchung akut Botulinumtoxin-behandelter Muskeln bekannt sind.



#### 4.6. Ergebnisse der Kontrollprobanden

Wie zu erwarten war, erbrachte der Vergleich der Gesamt-Muskelvolumina des linken und rechten Sternocleidomastoidei der unbehandelten, gesunden Kontrollprobanden im MRT keinen signifikanten Unterschied ( $47,7 \pm 9,9 \text{ cm}^3$  links im Vergleich zu  $46,0 \pm 9,3 \text{ cm}^3$  rechts). Allerdings fand sich überraschend ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der linken und rechten oberen Drittel-Volumina mit  $18,9 \pm 4,1 \text{ cm}^3$  im Vergleich zu  $16,8 \pm 4,4 \text{ cm}^3$  ( $p=0,03$ ), für den keine klare Erklärung gefunden werden konnte. Möglicherweise handelt es sich um einen zufälligen Befund, der aufgrund der geringen Größe der Kontrollgruppe statistisch signifikant geworden ist.

Bei der Betrachtung der T1- und T2-Signalintensitäten fand sich bei den Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied zwischen linkem und rechtem Sternocleidomastoideus (T1:  $226,3 \pm 54,1$  links im Vergleich zu  $261,7 \pm 86,2$  rechts, T2:  $72,6 \pm 20,8$  links im Vergleich zu  $72,8 \pm 10,0$  rechts). Dies entspricht wiederum den erwarteten Ergebnissen.

Bei der Betrachtung der EMG-Daten der Kontrollen war ebenfalls, wie zu erwarten, kein signifikanter Unterschied im Seitenvergleich zwischen links und rechts zu finden. Die Amplitude der MUAPs lag auf der linken Seite bei  $594,3 \pm 332,4 \text{ mV}$ , auf der rechten bei  $536,8 \pm 333,1 \text{ mV}$ , die MUAP-Dauer betrug links  $7,1 \pm 2,8 \text{ msec}$ , rechts  $7,2 \pm 2,5 \text{ msec}$ .

Der Vergleich der MUAP-Amplitude und -Dauer zwischen rechtem oder linkem Muskel der Kontrollprobanden und dem nicht-injizierten Muskel der Patienten zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In zahlreichen Studien wurde eine vom Injektionsort entfernte Botulinumtoxin-Wirkung diskutiert [Sanders et al. 1986, Lange et al. 1987, Olney et al. 1988, Buchman et al. 1993, Garner et al. 1993, Girlanda et al. 1992 u.1996, Ansved et al. 1997]. In unserer Untersuchung war in der elektromyographischen Untersuchung kein relevanter Unterschied zwischen den nicht behandelten Muskeln der Patienten und denen der gesunden Kontrollprobanden erkennbar, was gegen eine morphologische Veränderung durch die Langzeit-Botulinumtoxin-Behandlung am kontralateralen M. sternocleidomastoideus spricht.

Im Gegensatz dazu unterschieden sich sowohl MUAP-Amplitude als auch -Dauer im Vergleich des rechten oder linken Sternocleidomastoideus der Kontrollen oder des nicht-injizierten Muskels der Patienten mit dem injizierten M. sternocleidomastoideus signifikant, womit erneut die Wirkung der Therapie unterstrichen wird.

## 5. Zusammenfassung

Die zervikale Dystonie ist mit einer Prävalenz von 5-6 pro 100 000 die häufigste Form einer fokalen Dystonie.

Nachdem in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts das Nervengift Botulinumtoxin aufgrund seiner reversiblen, chemisch denervierenden Wirkung erstmalig therapeutische Anwendung gefunden hat, besteht heute die Therapie der Wahl der zervikalen Dystonie in lokalen Botulinumtoxin-Injektionen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Muskelveränderungen von Langzeit-Botulinumtoxin-behandelten zervikale Dystonie-Patienten mittels kernspintomographischer und elektromyographischer Untersuchungen am Beispiel des M. sternocleidomastoideus untersucht und mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen. Die Patienten zeigten alle ein anhaltend gutes Ansprechen auf die Behandlung.

Mittels MRT erfolgte eine volumetrische Analyse der gesamten Sternocleidomastoidei sowie deren oberer Drittel (wo die Injektionsbehandlung gewöhnlich stattfindet), die keinen signifikanten Unterschied im Gesamtmuskelvolumen, aber sehr wohl im oberen Drittel-Volumen erbrachte, was auf eine sehr genau und individuell dosierte Injektion hinweist. Beim Seitenvergleich der Muskeln bezüglich der Signalintensitäten fand sich kein signifikanter Unterschied in T1, dieser bestand jedoch in T2, was als eine Veränderung der Wasserverteilung im Sinne einer peripheren Nervenläsion gewertet werden kann.

Elektromyographisch wurden Dauer und Amplitude von jeweils ca. 20 MUAPs des injizierten und nicht-injizierten M. sternocleidomastoideus untersucht. Beide Parameter waren auf der Botulinumtoxin-behandelten Seite signifikant reduziert, ein Zeichen verminderter Faserdichte. Diese Ergebnisse ähneln denen nach akuter Denervation durch Botulinumtoxin.

Insgesamt zeigen sich sowohl kernspintomographisch als auch elektromyographisch Veränderungen, die denen nach einmaliger oder kurzfristiger Botulinumtoxin-Behandlung vergleichbar sind, was mit der reversiblen Wirkung des Medikamentes vereinbar ist. Zeichen für einen chronischen Umbau des Muskels durch langjährige Behandlung fanden sich nicht.

## 6. Literaturverzeichnis

Alterman RL, Snyder BJ: Deep brain stimulation for torsion dystonia. *Acta Neurochir Suppl* (2007), 97: 191-199

Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, Marsden CD : Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J R Soc Med* (1992), 85 : 524-529

Ansved T, Odergren T, Borg K: Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. *Neurology* (1997), 48: 1440-1466

Bendszus M, Wessig C, Solymosi L, Reiners K, Koltzenburg M: MRI of peripheral nerve degeneration and regeneration: correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol* (2004), 188: 171-177

Berardelli A, Rothwell JC, Hallet M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD: The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* (1998), 121: 1195-1212

Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, Südhof TC, Jahn R, Niemann H: Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biol Chem* (1994), 269: 1617-1620

Bischoff C, Schulte-Mattler WJ, Conrad B: *Das EMG-Buch. EMG und periphere Neurologie in Frage und Antwort.* 2. Aufl. Georg Thieme Verl.; Stuttgart, New York; (2009): 22

Black JD, Dolly JO: Selective location of acceptors for botulinum neurotoxin A in the central and peripheral nervous system. *Neuroscience* (1987), 23: 767-779

Blackie JD, Lees AJ: Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1990), 53: 640-643

Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K: Histologic Assessment of Dose-Related Diffusion and Muscle Fiber Response After Therapeutic Botulinum A Toxin Injections. *Mov Disord* (1994), 9: 31-39

Borodic GE, Joseph M, Fay L, Cozzolino B, Ferrante RJ: Botulinum A toxin for the treatment of spasmodic torticollis: dysphagia and regional toxin spread. *Head Neck* (1990), 12: 392-399

Borodic GE, Mills L, Joseph M: Botulinum A toxin for the treatment of adult-onset spasmodic torticollis. *Plast Reconstr Surg* (1991), 87: 285-289

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

Bressman SB, de Leon D, Raymond D, Ozelius LJ, Breakefield XO, Nygaard TG, Almasy L, Risch NJ, Kramer PL: Clinical-genetic spectrum of primary dystonia. *Adv Neurol* (1998), 78: 79-91

Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE: Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* (1987), 2: 237-254

Britz GW, Haynor DR, Kuntz C, Goodkin R, Gitter A, Kliot M: Carpal tunnel syndrome: correlation of magnetic resonance imaging, clinical, electrodiagnostic and intraoperative findings. *Neurosurgery* (1995), 37: 1097-1103

Buchman AS, Comella CL, Stebbins GT, Tanner CM, Goetz CG: Quantitative Electromyographic Analysis of Changes in Muscle Activity Following Botulinum Toxin Therapy for Cervical Dystonia. *Clin Neuropharmacol* (1993), 16: 205-210

Carter GT, Fritz RC: Electromyographic and lower extremity short time to inversion recovery magnetic resonance imaging findings in lumbar radiculopathy. *Muscle Nerve* (1997), 20: 1191-1193

Carter GT, McDonald CM, Chan TT, Margherita AJ: Isolated femoral mononeuropathy to the vastus lateralis: EMG and MRI findings. *Muscle Nerve* (1995), 18: 341-344

Castelon Konkiewitz E, Trender-Gerhard I, Kamm C, Warner T, Ben-Shlomo Y, Gasser T, Conrad B, Ceballos-Baumann AO: Service-based Survey of Dystonia in Munich. *Neuroepidemiology* (2002), 21: 202-206

Ceballos-Baumann AO: Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *J Neurol* (2001), 248 [Suppl. 1]: 1/14-1/20

Ceballos-Baumann AO: Dystonien. In: Ceballos-Baumann A, Conrad B (Hrsg.): *Bewegungsstörungen*. 2. Aufl. Georg Thieme Verl.; Stuttgart, New York; (2005): 128-180

Ceballos-Baumann AO, Gasser T, Dengler R, Oertel WH: Local injection treatment with botulinum toxin A in blepharospasm, Meige syndrome and hemifacial spasms. Observations in 106 patients. *Nervenarzt* (1990), 61: 604-610

Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ: Motor reorganization in acquired hemidystonia. *Ann Neurol* (1995), 37: 746-757

Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd: Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* (1995), 10: 608-614

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

Comella CL, Jankovic J, Brin FM: Use of botulinum toxin type A in treatment of cervical dystonia. *Neurology* (2000), 55: 15-21

Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, Tsui J, Swenson M, Leurgans S, Fan W; Dystonia Study Group: Comparison of botulinum toxin serotypes A und B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* (2005), 65: 1423-1429

Conley KE, Cress ME, Jubrias SA, Esselman PC, Odderson IR: From muscle properties to human performance, using magnetic resonance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (1995), 50: 35-40

Cruz Martinez A, Anciones B, Ferrer MT, Diez Tejedor E, Perez Conde MC, Bescansa E. Electrophysiologic study in benign human botulism type B. *Muscle Nerve* (1985), 8: 580-585

Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S: Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* (1998), 121: 547-560

Dressler D: Botulinum toxin therapy. Georg Thieme Verl.; Stuttgart, New York; (2000)

Dressler D, Benecke R, Conrad B: Botulinum toxin in therapy of craniocervical dystonia. *Nervenarzt* (1989), 60: 386-393

Dressler D, Rothwell JC: Electromyographic Quantification of the Paralysing Effect of Botulinum Toxin in the Sternocleidomastoid Muscle. *Eur Neurol* (2000), 43: 13-16

Duane DD: Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for focal dystonia. *Adv Neurol* (1988), 50: 473-492

Dubinsky RM, Gray CS, Vetere-Overfield B, Koller WC: Electromyographic guidance of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* (1991), 14: 262-267

Duchen LW, Strich SJ: The effects of botulinum toxin on the pattern of innervation of skeletal muscle in the mouse. *Q Jl Exp Physiol Cogn Med Sci* (1968), 53: 84-89

Echeverría Urabayen A, Fanjul S, Meseguer E, García Ruiz Espiga PJ: Progression of botulinum toxin type A dosage in craniocervical dystonias. An eight year comparative study. *Rev Neurol* (2004), 38: 511-513

Ehrenreich H, Garner CG, Witt TN: Complete bilateral internal ophthalmoplegia as sole clinical sign of botulism: confirmation of diagnosis by single fibre electromyography. *J Neurol* (1989), 236: 243-245

Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Przedborski S, Fahn S: The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* (1995), 118: 1473-1484

Erdal J, Østergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, Werdelin L, Dalager T, Sjö O, Regeur L: Long-term botulinum toxin treatment of cervical dystonia – EMG changes in injected and noninjected muscles. *Clin Neurophysiol* (1999), 110: 1650-1654

Fahn S: Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* (1988), 50: 1-8

Fahn S, Bressman SB, Marsden CD: Classification of dystonia. *Adv Neurol* (1998), 78: 1-10

Fahn S, Marsden CD, Calne DB: Classification and investigation of dystonia. In: Fahn S, Marsden CD (eds) *Neurology 7: movement disorders 2*. Butterworths, London; (1987) 332-355

Fleckenstein JL, Canby RC, Parkey RW, Peshock RM: Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle in normal volunteers. *AJR Am J Roentgenol* (1988), 151: 231-237

Fleckenstein JL, Shellock FG: Exertional muscle injuries: magnetic resonance imaging evaluation. *Top Magn Reson Imaging* (1991), 3: 50-70

Fleckenstein JL, Watumull D, Conner KE, Ezaki M, Greenlee RG, Bryan WW, Chason DP, Parkey RW, Peshock RM, Purdy PD: Denervated Human Skeletal Muscle: MR Imaging Evaluation. *Radiology* (1993), 187: 213-218

Fleckenstein JL, Weatherall PT, Parkey RW, Payne JA, Peshock RM: Sports-related muscle injuries: evaluation with MR imaging. *Radiology* (1989), 172: 793-798

Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD: A genetic study of idiopathic torsion dystonia in United Kingdom. *Brain* (1990), 113: 379-395

Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, Miller FW, Hicks JE, Plotz P: Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* (1991), 18: 1693-1700

Friedman A, Fahn S: Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology* (1986), 36: 398-400

Friedman J, Standaert DG: Dystonia and its disorders. *Mov Disord* (2001), 19: 681-705

Fuglsang-Frederiksen A: Electrical activity and force during voluntary contraction of normal and diseased muscle. *Acta Neurol Scand Suppl* (1981), 83: 1-60

Fuglsang-Frederiksen A, Østergaard L, Sjö O, Werdelin L, Winkel H: Quantitative electromyographical changes in cervical dystonia after treatment with botulinum toxin. *Electromyogr Clin Neurophysiol* (1998), 38: 75-79

Galardi G, Perani D, Grassi F, Bressi S, Amadio S, Antoni M, Comi GC, Canal N, Fazio F: Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand* (1996), 94: 172-176

Garner CG, Straube A, Witt TN, Gasser T, Oertel WH: Time Course of Distant Effects of Local Injections of Botulinum Toxin. *Mov Disord* (1993), 8: 33-37

Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ: Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* (1989), 39: 1403-1404

Gelb DJ, Yoshimura DM, Olney RK, Lowenstein DH, Aminoff MJ: Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. *Ann Neurol* (1991), 29: 370-376

Girlanda P, Dattola R, Messina C: Single fibre EMG in 6 cases of botulism. *Acta Neurol Scand* (1983), 67: 118-123

Girlanda P, Quartarone A, Sinicropi S, Nicolosi C, Messina C: Unilateral injection of botulinum toxin in blepharospasm: single fiber electromyography and blink reflex study. *Mov Disord* (1996), 11: 27-33

Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C: Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1992), 55: 844-845

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

De Groot M, Schulte-Mattler W, Wagner A, Wohlfahrt K: Charakterisierung neurophysiologischer Veränderungen nach intramuskulärer Injektion von Botulinumtoxin Typ A. *Klin Neurophysiol* (2004), 35: 113-119

Gündel H, Ceballos-Baumann A: Psychosomatische Aspekte in der Diagnostik und Therapie dystoner Störungen am Beispiel des Torticollis spasmodicus. *Psychotherapeut* (2002), 47: 316-330



Gündel, H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann AO: Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2001), 71: 499-504

Gündel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ladwig KH, Jacobi F, von Rad M, Ceballos-Baumann AO: High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis* (2003), 191 : 465-473

Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Uesugi H, Mochizuki H, Kanazawa I: Cortico-cortical inhibition of the motor cortical area projecting to sternocleidomastoid muscle in normals and patients with spasmodic torticollis or essential tremor. *Neurophysiol* (1998), 109: 391-396

Hassan SM, Jennekens FG, Veldman H: Botulinum toxin-induced myopathy in the rat. *Brain* (1995), 118: 533-545

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

Hierholzer J, Cordes M, Schelosky L, Richter W, Keske U, Venz S, Semmler W, Poewe W, Felix R: Dopamine D2 Receptor Imaging with Iodine-123-Iodobenzamide SPECT in Idiopathic Rotational Torticollis. *J Nucl Med* (1994), 35: 1921-1927

Hornykiewicz O, Kish SJ, Becker LE, Farley I, Shannak K: Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. *N Engl J Med* (1986), 315: 347-353

Jahanshahi M, Marsden CD: A longitudinal follow-up study of depression, disability and body concept in torticollis. *Behav Neurol* (1990), 3: 233-246

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

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

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

Jankovic J, Schwartz KS: Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* (1991), 48: 1253-1256

Jankovic J, Schwartz KS: Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology* (1993), 43: 834-836

Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT: Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1990), 53: 633-639

Jarman PR, del Grosso N, Valente EM, Leube B, Cassetta E, Bentivoglio AR, Waddy HM, Uitti RJ, Maraganore DM, Albanese A, Frontali M, Auburger G, Bressman SB, Wood NW, Nygaard TG: Primary torsion dystonia: the search for genes is not over. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1999), 67: 395-397

Jonas D, Conrad B, von Einsiedel H, Bischoff C: Correlation between quantitative EMG and muscle MRI in patients with axonal neuropathy. *Muscle Nerve* (2000), 23: 1265-1269

Kikuchi Y, Nakamura T, Takayama S, Horiuchi Y, Toyama Y: MR imaging in the diagnosis of denervated and reinnervated skeletal muscles: experimental study in rats. *Radiology* (2003), 229: 861-867

Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neurophysiological status, and quality of life. *J Neurosurg* (2007), 107: 29-36

Klinke R: Erregungsübertragung in Zellverbänden. In: Klinke R, Silbernagl S (Hrsg.): *Lehrbuch der Physiologie*; 2. Aufl.; Georg Thieme Verl.; Stuttgart, New York; (1996); 59-78

Küllmer K, Sievers KW, Reimers CD, Rompe JD, Müller-Felber W, Nägele M, Harland U: Changes of sonographic, magnetic resonance tomographic, electromyographic, and histopathologic findings within a 2-month period of examinations after experimental muscle denervation. *Arch Orthop Trauma Surg* (1998), 117: 228-234

Lange DJ, Brin MF, Warner CL, Fahn S, Lovelace RE: Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Muscle Nerve* (1987), 10: 552-555

Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S: Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* (1991), 14: 672-675

Lee LH, Chang WN, Chang CS: The finding and evaluation of EMG-guided BOTOX injection in cervical dystonia. *Acta Neurol Taiwan* (2004), 13: 71-76

Leenders K, Hartvig P, Forsgren L, Holmgren G, Almay B, Eckernäs SA, Lundqvist H, Langström B: Striatal [<sup>11</sup>C]-N-methyl-spiperone binding in patients with focal dystonia (torticollis) using positron emission tomography. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* (1993), 5: 79-87

- Lees AJ, Turjanski N, Rivest J, Whurr R, Lorch M, Brookes G : Treatment of cervical dystonia hand spasms and laryngeal dystonia with botulinum toxin. *J Neurol* (1992), 239: 1-4
- Liguori R, Fuglsang-Frederiksen A, Nix W, Fawcett PR, Andersen K: Electromyography in myopathy. *Neurophysiol Clin* (1997), 27: 200-203
- Lowenstein DH, Aminoff MJ: The clinical course of spasmodic torticollis. *Neurology* (1988), 38: 530-32
- Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C: Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum-A toxin: a pilot study of 19 patients. *Med J Aust* (1990), 152: 528-530
- Magyar-Lehmann S, Antonini A, Roelcke U, Maguire RP, Missimer J, Meyer M, Leenders KL: Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord* (1997), 12: 704-708
- Markham CH: The dystonias. *Curr Opin Neurol Neurosurg* (1992), 5: 301-307
- Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE: The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* (1985), 108: 463-483
- Mattila KT, Lukka R, Hurme T, Komu M, Alanen A, Kalimo H: Magnetic resonance imaging and magnetization transfer in experimental myonecrosis in the rat. *Magn Reson Med* (1995), 33: 185-192
- McDonald CM, Carter GT, Fritz RC, Anderson MW, Abresch RT, Kilmer DD: Magnetic resonance imaging of denervated muscle: comparison to electromyography. *Muscle Nerve* (2000), 23: 1431-1434
- Mendel K: Torsionsdystonie. *Monatsschr Psychiatr Neurologie* (1919), 75
- Misbahuddin A, Warner TT: Dystonia: an update on genetics and treatment. *Curr Opin Neurol* (2001), 14: 471-475
- Moore AP, Blumhardt LD: A double blind trial of botulinum toxin "A" in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1991), 54: 813-816
- Naumann M: Botulinumtoxin. Wirkprinzip und klinische Anwendung. 1. Aufl. Uni-Med-Verl.; Bremen; (1998)
- Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ: Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* (1988), 3: 188-194
- Odergren T, Tollbäck A, Borg J: Electromyographic single motor unit potentials after repeated botulinum toxin treatments in cervical dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1994), 93:325-329

Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH: Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* (1988), 38: 1780-1783

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

Østergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, Werdelin L, Sjö O, Winkel H: Quantitative EMG in botulinum toxin treatment of cervical dystonia. A double-blind, placebo-controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1994), 93: 434-439

Østergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, Sjö O, Werdelin L, Winkel H: Quantitative EMG in cervical dystonia. *Electromyogr Clin Neurophysiol* (1996), 36: 179-185

Pettigrew LC, Jankovic J: Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1985), 48: 650-657

Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, Heinen F, Wagner M, Deuschl G: Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. One-year follow-up in 37 patients. *J Neurol* (1992), 239: 21-25

Polak JF, Jolesz FA, Adams DF: NMR of skeletal muscle. Differences in relaxation parameters related to extracellular / intracellular fluid spaces. *Invest Radiol* (1988(a)), 23: 107-112

Polak JF, Jolesz FA, Adams DF: Magnetic resonance imaging of skeletal muscle. Prolongation of T1 and T2 subsequent to denervation. *Invest Radiol* (1988(b)), 23: 365-369

Poulain B, Wadsworth JD, Maisey EA, Shone CC, Melling J, Tauc L, Dolly JO: Inhibition of transmitter release by botulinum neurotoxin A. Contribution of various fragments to the intoxication process. *Eur J Biochem* (1989), 185: 197-203

Price TB, Kamen G, Damon BM, Knight CA, Applegate B, Gore JC, Eward K, Signorile JF: Comparison of MRI with EMG to study muscle activity associated with dynamic plantar flexion. *Magn Reson Imaging* (2003) 21: 853-861

Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL, Nägele M, Witt TN, Pongratz DE, Vogl TJ: Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* (1994), 241: 306-314

Rump J, Braun J, Papazoglou S, Taupitz M, Sack I: Alterations of the proton-T2 time in relaxed skeletal muscle induced by passive extremity flexions. *J Magn Reson Imaging* (2006), 23: 541-546

- Sanders DB, Massey EW, Buckley EG: Botulinum toxin for blepharospasm: Single fiber EMG studies. *Neurology* (1986), 36: 545-547
- Schiller HH, Stålberg E: Human botulism studied with single-fibre electromyography. *Arch Neurol* (1978), 35: 346-349
- Scott AB: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* (1981), 79: 734-770
- Shaari CM, George E, Wu BL, Biller HF, Sanders I: Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope* (1991), 101: 960-964
- Shabas D, Gerard G, Rossi D: Magnetic resonance imaging examination of denervated muscle. *Comput Radiol* (1987), 11: 9-13
- Sillbernagl S, Despopoulos A: *Taschenatlas der Physiologie*. 4. Aufl.; Georg Thieme Verl.; Stuttgart, New York; (1991): 32
- 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* (2007), 22: 95-100
- Slawek J, Madalinski MH, Maciag-Tymecka I, Duzynski W: Frequency of side effects after botulinum toxin A injections in neurology, rehabilitation and gastroenterology. *Pol Merkur Lekarski* (2005), 18: 298-302
- Soland VL, Bhatia KP, Marsden CD: Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1996), 60: 204-205
- Stell R, Thompson PD, Marsden CD: Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1988), 51: 920-923
- Stoessl AJ, Martin WR, Clark C, Adam MJ, Ammann W, Beckman JH, Bergstrom M, Harrop R, Rogers JG, Ruth TJ: PET studies of cerebral glucose metabolism in idiopathic torticollis. *Neurology* (1986), 36, 653-657
- The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group: A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* (2000), 247: 787-792

Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, Lew MF, Rodnitzky RL, Danisi FO, Sutton JP, Charles PD, Hauser RA, Sheean GL: Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* (2005); 20: 783-791

Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB: Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* (1986), 2: 245-247

Uetani M, Hayashi K, Matsunaga N, Imamura K, Ito N: Denervated Skeletal Muscle: MR Imaging. *Radiology* (1993), 189: 511-515

Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E, Dixon PH, Davis MB, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Wood NW, Albanese A: Identification of a novel primary torsion dystonia locus (DYT13) on chromosome 1p36 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset. *Neurol Sci* (2001), 22: 95-96

Waddy HM, Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD: A genetic study of idiopathic focal dystonia. *Ann Neurol* (1991), 29: 320-324

Wessig C, Koltzenburg M, Reiners K, Solymosi L, Bendszus M: Muscle magnetic resonance imaging of denervation and reinnervation: correlation with electrophysiology and histology. *Exp Neurol* (2004), 185: 254-261

West GA, Haynor DR, Goodkin R, Tsuruda JS, Bronstein AD, Kraft G, Winter T, Kliot M: Magnetic resonance imaging signal changes in denervated muscles after peripheral nerve injury. *Neurosurgery* (1994), 35: 1077-1085

Wiegand H, Erdmann G, Wellhörner HH: 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (1976), 292: 161-165

Wolfson LI, Sharpless NS, Thai LJ: Diminished levels of ventricular fluid norepinephrine metabolite and somatostatin in childhood-onset dystonia. *Adv Neurol* (1988), 50: 177-181

## 7. Anhang

### Patientenprotokoll

**Name:** \_\_\_\_\_

**Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_

**Datum der Untersuchung:** \_\_\_\_\_

**Diagnose:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Letzte Botox-Injektion:** \_\_\_\_\_

**Beginn der Erkrankung / Alter bei Beginn:** \_\_\_\_\_

**Beginn der Botox-Behandlung:** \_\_\_\_\_

**Injizierte Muskeln:** \_\_\_\_\_

**Anzahl der Injektionen / Menge pro Injektion:** \_\_\_\_\_

**Dauer der Wirksamkeit:** \_\_\_\_\_

**(Schwere) Nebenwirkungen (ja / nein):**

- \_\_\_ Zunahme der Schmerzen
- \_\_\_ Erschwerte Kopfhaltung / Nutzung einer Halskrause
- \_\_\_ Dysphagie - für feste Nahrung
- \_\_\_ - auch für flüssige Nahrung
- \_\_\_ - Aspiration und Pneumonie / Magensonde
- \_\_\_ Sprech- / Stimmstörungen
- \_\_\_ Beeinträchtigung der Atmung
- \_\_\_ Generalisierte Schwäche
- \_\_\_ Kraftminderung Arm

**Häufigkeit des Auftretens der genannten Nebenwirkungen im gesamten Verlauf der Therapie (% der Injektionen):**

0    10    20    30    40    50    60    70    80    90    100

**Effekt der Therapie auf Bewegungsstörungen (bezogen auf Gesamttherapie):**

- +4** vorübergehende vollständige Beschwerdefreiheit
- +3** vorübergehende deutliche Besserung
- +2** vorübergehende mäßige Besserung
- +1** vorübergehende geringfügige Verbesserung
- 0** keine Veränderung
- 1** vorübergehende geringfügige Verschlechterung
- 2** vorübergehende mäßige Verschlechterung
- 3** vorübergehende deutliche Verschlechterung
- 4** vorübergehende extreme Verschlechterung

**Veränderung der Erkrankung über die Jahre:**

**Ja / Nein:** \_\_\_\_\_

**Wie:** \_\_\_\_\_

**Veränderung der Wirksamkeit:**

**Ja / Nein:** \_\_\_\_\_

**Um wieviel % (+/-):** \_\_\_\_\_

Marcumar?

ASS?

Allergien?

Platzangst?

Herzschrittmacher?



# The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

## Einteilung des Torticollis-Schweregrades

### A. Maximale Abweichung

<b>1. Rotation</b>	keine .....	0
	geringfügige (<1/4 Umfang) (1-22°) .....	1
	leichte (1/4-1/2 Umfang) ( 23-45°) ..	2
	mäßige (1/2-3/4 Umfang) (46-67°) .....	3
	starke (>3/4 Umfang) (68-90°) .....	4

<b>2. Laterocollis</b>	kein .....	0
	leichter (1-15°) .....	1
	mäßiger (16-35°) .....	2
	starker (>35°) .....	3

### **3. Anterocollis / Retrocollis**

a) <u>Anterocollis</u>		b) <u>Retrocollis</u>	
kein .....	0	kein .....	0
leichter Vorneigung des Kinns ....	1	leichter Rückneigung des Scheitels ... mit Anhebung des Kinns	1
mäßiger Vorneigung des Kinns .. (bis ½ möglicher Umfang)	2	mäßiger Rückneigung des Scheitels .. (bis ½ möglicher Umfang)	2
starker Kinn nähert sich Brust .....	3	starker bis Gesamtumfang .....	3

<b>4. Seitenabweichung</b>	fehlt .....	0
	vorhanden .....	1

<b>5. Sagittale Abweichung</b>	fehlt .....	0
	vorhanden .....	1

### B. Dauer

keine .....	0
gelegentliche Neigung (<25% der Zeit), meistens submaximal .....	1
gelegentliche Neigung (<25% der Zeit), oft maximal oder intermittierende Neigung (25-50% der Zeit), meistens submaximal .....	2
intermittierende Neigung (25-50% der Zeit), oft maximal oder häufige Neigung (50-75% der Zeit), meistens submaximal .....	3
häufige Neigung (50-75% der Zeit), oft maximal oder dauerhafte Neigung (>75% der Zeit), meistens submaximal .....	4
dauerhafte Neigung (>75% der Zeit), oft maximal .....	5

**Wertung (x2)(maximal 10)**

### **C. Wirkung sensorischer Tricks**

vollständiges Verschwinden mit Hilfe von Tricks .....	0
teilweises oder zeitlich begrenztes Verschwinden .....	1
kaum oder keine Besserung durch Tricks .....	2

### **D. Hebung der Schulter**

nicht vorhanden .....	0
leicht (1/3 des möglichen Umfangs), intermittierend oder dauerhaft .....	1
mäßig (1/3-2/3 des möglichen Umfangs) und dauerhaft (>75% der Zeit) oder stark (>2/3 des möglichen Umfangs) und intermittierend .....	2
stark und dauerhaft .....	3

### **E. Bewegungsumfang**

Kopfdrehung vollständig zur Gegenseite .....	0
Kopfdrehung über die Mittellinie, aber nicht vollständig zur Gegenseite .....	1
Kopfdrehung kaum über die Mittellinie .....	2
Kopfdrehung bis zur Mittellinie, nicht darüber hinaus .....	3
Kopfdrehung kaum über die abnorme Haltung hinaus möglich .....	4

### **F. Zeit**

(bis zu 60sec), die der Patient den Kopf ohne sensorische Tricks in Neutralstellung (bis 10° Abweichung) halten kann (Mittelwert zweier Versuche)

>60 sec .....	0
46-60 sec .....	1
31-45 sec .....	2
16-30 sec .....	3
<15 sec .....	4

**Gesamtwertung** (maximal 35)

## Danksagungen

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. C. Bischoff und Herrn Prof. Dr. med. A. Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas,

Herrn Prof. Dr. med. C. Bischoff insbesondere für die Durchführung der EMG-Untersuchungen und nicht zuletzt für die lang währende Betreuung,

Herrn Dr. med. P. Häussermann für die wertvollen Anregung und die Unterstützung bei der praktischen Durchführung,

Frau Dr. med. H. Gräfin von Einsiedel für die Beratung bei den kernspintomographischen Untersuchungen,

den Ärzten der Ambulanz für Bewegungsstörungen an der neurologischen Klinik des Klinikum Rechts der Isar für die Hilfe bei der Auswahl geeigneter Patienten,

den technischen Assistentinnen für die geduldige Durchführung der MRT-Untersuchungen

und ganz besonders den Patienten und Probanden, die bereit waren sich den Untersuchungen zu unterziehen.