

Update Botulinumtoxin in der Nervenheilkunde

A. Ceballos-Baumann

Schön Klinik München-Schwabing, Neurologisches Krankenhaus, Zentrum für Parkinson-Syndrome und Bewegungsstörungen

Schlüsselwörter

Botulinumtoxin, Dystonie, Spastik, autonome Störungen, Schmerz

Zusammenfassung

Es war der Erfolg bei den fokalen Dystonien wie Blepharospasmus und Torticollis spasmodicus, der in den 1990er-Jahren zu einer breiten Akzeptanz von Botulinumtoxin (BTX) als Therapeutikum über die Neurologie hinaus führen sollte. In der Zwischenzeit ist BTX Mittel der ersten Wahl bei den fokalen Dystonien sowie dem Spasmus hemifazialis, stellt ein wichtiger Bestandteil in der multimodalen Spastiktherapie dar und die Zahl an beschriebenen Indikationen wächst weiter. Die Rolle lokalisatorischer Techniken bei der Applikation wird diskutiert. BTX hat einen festen Platz in der Behandlung autonomer Störungen wie der Hyperhidrosis und der Sialorrhoe. Der Einsatz von BTX als Schmerzmittel bei Kopfschmerzsyndromen und neuropathischen Schmerzen wird intensiv erforscht. Dieser Übersichtsartikel fasst den aktuellen Stand von BTX in der Nervenheilkunde zusammen.

Keywords

Botulinum toxin, dystonia, spasticity, vegetative disorders, pain

Summary

The success of botulinum toxin (BTX) in the 1990s as new treatment for focal dystonias such as blepharospasm and spasmodic torticollis led to a broad acceptance of this substance even beyond neurology. BTX is in the meantime treatment of first choice for focal dystonias and hemifacial spasm, has a fundamental role in the management of spasticity and is used in autonomic disturbances such as hyperhidrosis and sialorrhoea. BTX use as analgesic in headache and neuropathic pain is intensively investigated. This article reviews the present role of BTX in neurology.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann
Schön Klinik München-Schwabing, Neurologisches Krankenhaus, Zentrum für Parkinson-Syndrome und Bewegungsstörungen
Parzivalplatz 4, 80804 München
ACeballos-Baumann@schoen-kliniken.de

Update botulinum toxin in neurology

Nervenheilkunde 2010; 29: 509–516
Eingegangen am: 30. Juni 2010;
angenommen am: 30. Juni 2010

Die neben Plutonium giftigste Substanz überhaupt, Botulinumtoxin (BTX), hat sich binnen kürzester Zeit zu einem essenziellen Standardtherapeutikum in der Neurologie und weit darüber hinaus entwickelt. Der Siegeszug der selektiven, temporären Denervierung mittels lokaler Injektionen von Botulinumtoxin fing bei den Dystonien an.

Der klinische Einsatz von Botulinumtoxin wurde von ophthalmologischer Seite

Ende der 1970er-Jahre zunächst nur als eine Alternative zur klassischen muskelschwächenden Schieloperation konzipiert (56). Botulinumtoxin A hatte sich im Tierversuch an Affen im Vergleich zu einer Reihe anderer Substanzen wie Diisopropylfluorophosphat, Alpha-Bungarotoxin und Alkohol als das geeignetste Mittel erwiesen, nach intramuskulärer Injektion in äußere Augenmuskeln eine selektive und langanhaltende Schwäche zu bewirken und da-

bei am wenigsten lokale und systemische Nebenwirkungen hervorzurufen.

BTX vom Serotyp A ist der aktive Bestandteil in den Handelspräparaten Botox®, Dysport® und Xeomin®, BTX vom Typ B findet sich in dem Handelspräparat Neurobloc®. Der Stand der heute zugelassenen Indikation bei den verschiedenen Handelspräparaten ist in ►Tabelle 1 aufgeführt, wobei sein Einsatz weit über diese Indikationen hinaus geht.

Botulinumtoxin gilt schon lange als etabliertes Mittel der ersten Wahl beim Blepharospasmus, Spasmus hemifazialis, bei der zervikalen Dystonie, bei der spasmodischen Dysphonie vom AD-Duktor-Typ und bei der oromandibulären Dystonie vom Kieferschließungstyp. Weitere Indikationen für Botulinumtoxin mit Zulassung sind die Spastik nach Schlaganfall beim Erwachsenen, der Spitzfuß im Rahmen der Zerebralparese bei Kindern, die fokale Hyperhidrose und der kosmetische Einsatz wie hyperfunktionelle Stirnfalten über der Glabella. BTX wird ohne Zulassung bei Sialorrhoe bei Parkinson-Patienten, bei Achalasie, bei Anismus und Bruxismus verwendet und über viele weitere, exotische Indikationen wie Vaginismus, Behandlung des Ohrgeräusches bei palatalen Tremor und motorische Blockaden bei Parkinson-Patienten ist berichtet worden. Massenindikationen, bei denen BTX schon seit einigen Jahren eingesetzt wird und Zulassung angestrebt werden, aber noch nicht bestehen sind myofasziale und andere Schmerzsyndrome, insbesondere der Spannungskopfschmerz sowie die Migräneprophylaxe, Blasenstörungen und die benigne Prostatahypertrophie (►Tab. 2).

Pharmakologie

BTX A ist das Exotoxin von *Clostridium botulinum*, einem grampositiven anaeroben Sporenbildner, welches nur unter be-

Tab. 1 Zulassungsstatus Botulinumtoxin A und B (Fachinformationen)

Xeomin® (Stand 12/09)	Botox® (Stand 4/09)	Dysport® (Stand 6/09)	Neurobloc® (Stand 2/08)
Blepharospasmus	Blepharospasmus	Blepharospasmus	
	hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien	hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien	
zervikale Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) bei Erwachsenen	zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)	zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)	zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)
Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall mit Handgelenkbeugung und gefausteter Hand bis 400 U pro Sitzung (m. flex. dig. superficiales, m. flex. dig. profundus, m. flex. carpi rad., m. flex. carpi uln., m. brachioradialis, m. biceps, m. brachialis, m. pronator quadratus, m. pronator teres, m. flexor pollicis longus, m. adductor pollicis, m. flexor pollicis brevis/opponens pollicis)	Fokale Spastizität mit <ul style="list-style-type: none"> Spitzfußstellung bei ICP-Patienten > 2 Jahre (-200 U) des Handgelenks und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpat. Bis 240U pro Sitzung (flex.dig.prof., flex.dig.sublimis, flex. carpi rad., flex. carpi uln., add. pollicis, flex. poll. longus) Hyperhidrosis axillaris	Armspastik bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalls insgesamt 1 000U (Biceps brachii, flex. dig. profundus, flex. dig. superficialis, flex. carpi ulnaris, flex. carpi radialis)	
(Bocouture®: Glabellafalte)	(Vistabel®: Glabellafalte)	(Azzalure®: Glabellafalte)	

stimmten Bedingungen gebildet wird (pH 4,5, proteinreiches Nährmedium, Temperatur 40° C). Der Botulismus als Lebensmittelvergiftung durch Aufnahme von BTX A mit kontaminierten Nahrungsmitteln

wie Konserven, Schinken und Fisch ist hinreichend bekannt. Immunologisch kann man sieben Serotypen (A, B, C1, C2, D, E, F) von BTX unterscheiden. Klinisch in Verwendung ist das BTX A, das in Reinform

ein Molekulargewicht von 140 000 bis 150 000 Dalton hat, im Rahmen von Studien wird auch Typ F und B eingesetzt.

BTX besteht aus zwei durch mindestens eine Disulfidbrücke verbundene Proteinketten, wobei die schwere Proteinkette eine hohe Affinität zu präsynaptischen Akzeptoren (Ganglioside) an motorischen Nervenendigungen aufweist (48). Die Bindung an diese Akzeptoren führt zu einer Endozytose, das heißt, Aufnahme des gesamten Moleküls in die motorischen Nervenendigungen. Intrazellulär wirksamer Bestandteil des Moleküls ist die leichte Kette, die durch zelluläre Reduktionssysteme von der schweren Kette getrennt werden muss, um wirksam zu werden. Als zinkbindende Metalloprotease mit hoher Substratspezifität für einen funktionellen Proteinbestandteil (Typ A und E: SNAP-25 – synaptomal associated protein; Typ B Synaptobrevin) der Membran azetylcholin-speichernder Vesikel verhindert die kurze Kette von BTX durch Komplexbildung mit SNAP-25 die Verschmelzung der Vesikel mit der Plasmamembran und damit die Ausschüttung von Azetylcholin (9). SNAP-25 und Synaptobrevin sind Proteinbestandteile des synaptischen Andockungs- und Fusionskomplexes für azetylcholin-speichernde Vesikel. Diese Proteinbestandteile werden durch

etablierte Indikationen als Therapeutikum der ersten Wahl	weitere Indikationen
<i>Blepharospasmus</i>	Strabismus, Nystagmus
<i>Spasmus hemifacialis</i>	Tremor, Tics, Stottern
<i>zervikale Dystonie</i>	Spastik
Kieferschlussdystonie	<i>infantile Zerebralparese</i>
spasmodische Dysphonie	Sphinkterspasmen
Schreibkrampf	Detrusordyssynergie
	Achalasie
	Anismus, Analfissuren
	Vaginismus
	protektive Ptose
	<i>Hyperhidrosen</i>
	Sialorrhoe
	<i>Stirnfalten</i>
	myofasziärer Schmerz
	Migräneprophylaxe?
	Spannungskopfschmerz

Tab. 2

Indikationen für Botulinumtoxin: in kursiv zugelassene Indikationen für Deutschland

die leichte Kette von BTX A bzw. B in der Synapse funktionslos und damit setzt die quantenhafte und kalziumabhängige Freisetzung von Acetylcholin aus.

Die Unterbrechung der neuromuskulären Übertragung bewirkt eine Schwäche der Muskulatur, die je nach Applikationsweise und Dosierung des Toxins nach Stunden oder Tagen eintreten kann. Zunächst kommt es zu einer Muskelatrophie. Nerv und Muskel reagieren mit einer klinisch relevanten Latenz von etwa sieben Tagen auf die funktionelle Denervierung mit Synthese von neuen Acetylcholinrezeptoren. Diese sind zunächst vom embryonalen Typ und mit einer kollateralen Ausprossung von Axonen verbunden (36). Im Tierversuch kommt es zu einer polyneuronalen Reinnervation von Muskelfasern, eine Muskelfaser kann in diesem Fall von mehreren Nervenendigungen innerviert werden. Erste neue neuromuskuläre Endplatten vom embryonalen Typ werden nach ein bis zwei Wochen gefunden (21). Funktionell relevant ist im Verlauf aber die Reetablierung der Acetylcholinausschüttung an der ursprünglich durch Botulinumtoxin blockierten Endplatte durch Abbau der durch BTX blockierten Exozytoseproteine. Nach zehn bis zwölf Wochen erreicht der Muskel seine Funktion graduell wieder. Diese Phänomene entsprechen dem Zeitverlauf des Einsetzens und allmählichen Nachlassens des Effektes bei der klinischen Anwendung von BTX.

Es stehen drei Darreichungsformen vom Serotyp A (Botox® und Xeomin® mit 100 U pro Ampulle, Dysport® mit 500 U pro Ampulle) und eine vom Serotyp B (Neurobloc® 2 500, 5 000 und 10 000 U pro Ampulle) zur Verfügung. Eine Quelle von schon folgenreichen Missverständnissen stellt die fehlende Standardisierung der Einheiten dar, die auf dem Markt befindlichen Präparate dar. Die Einheiten sind klinisch jedoch schwer zu konvertieren. Deswegen muss bei Dosierungsempfehlungen immer darauf geachtet werden, auf welches Toxin sich diese beziehen. Die unterschiedlich gehandhabte Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung der aufzubereitenden Toxine (Botox®, Dysport® und Xeomin®) bringt noch eine weitere Variable ins Spiel, die die klinischen Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Diffusion im Ge-

webe beeinflusst. Es gibt drei größere Studien, bei denen ein direkter Vergleich zwischen den Präparaten durchgeführt wurde.

In einer Studie mit 122 zervikalen Dystonie-Patienten wurde das Typ A mit Typ B formal verglichen (18). Die Besserung war in beiden Gruppen vergleichbar, aber die Wirkdauer war bei dem Typ B um zwei Wochen kürzer: Schluckstörungen traten bei nur 5% der Patienten unter Typ A auf, hingegen bei 37% unter Typ B. Trockener Mund wurde nur von 5% der mit Typ A behandelten Patienten angegeben, aber bei 43% der mit Typ B therapierten. Botulinumtoxin Typ B ist damit nur noch für Patienten vorbehalten, die nach einem zunächst guten Ansprechen auf Typ A plötzlich keine Besserung mehr erleben, weil bei ihnen das seltene Problem (< 5%) der Antikörperbildung gegen Botulinumtoxin Typ A aufgetreten ist. In großen doppelblinden randomisierten Nichtunterlegenheitsstudien von Xeomin® gegen Botox® kam bei Verwendung der gleichen Dosis in Einheiten von Xeomin® und Botox® für die Indikationen zervikale Dystonie und Blepharospasmus eine gleiche Effektivität und Sicherheit für beide Präparate heraus (3, 51).

Klinisch zeichnen sich alle BTX-Darreichungsformen durch eine hohe Handhabungssicherheit aus. Die Angaben der Hersteller von Botox® und Dysport® empfehlen einen Verbrauch innerhalb von vier bis sechs Stunden nach Zubereitung der Injektionslösung. Xeomin® soll seine biologische Wirksamkeit nach Rekonstituierung erst nach 24 Stunden verlieren. Eine Untersuchung brasilianischer Ärzte im Bereich der kosmetischen Indikation legt in einer prospektiven kontrollierten Untersuchung nahe, dass Botox® nach Rekonstituierung bei Aufbewahrung im Kühlschrank bis zu vier Wochen seine klinische Wirksamkeit ohne Verlust behält (32).

Lokalisationstechniken

Ein Gegenstand der Diskussion ist die geeignetste Lokalisation für die BTX-Injektion. Neben der Inspektion und Palpation, die sich an den Angaben des Patienten orientieren, können das EMG, die Elektrostimulation oder bildgebende Verfahren, insbesondere Sonografie oder Computertomografie (CT) bzw. Magnetresonanztomografie (MRT) verwendet werden, um die Injektion in die gewollte Lokalisation zu führen (40). Die Injektionssteuerung wird mehrheitlich als wesentlich bei der Therapie von Unterarmmuskeln bei Beschäftigungskrämpfen, komplizierter Formen der zervikalen Dystonie wie Antecollis, der Kieferöffnungsdystonie und der spasmodischen Dystonie bei perkutaner Injektion angesehen, obwohl eine klinisch relevante Verteilung mittels Diffusion von BTX über Fascien- und Muskelgrenzen hinweg auch bei präzisester Lokalisation der dystonen Muskeln unvermeidbar ist (13).

Die bei zervikalen Dystonien am häufigsten genutzte Lokalisationstechnik ist die bipolare EMG-Steuerung mit teflonisierten Injektionsnadeln (2, 34). In der überwiegenden Mehrzahl der publizierten Untersuchungen wurde ohne EMG-Steuerung injiziert. Dass dennoch 60 bis 80% der Patienten mit zervikaler Dystonie BTX auch noch nach Jahren für eine wirkungsvolle Therapie halten, wird als Hinweis dafür angenommen, dass eine Behandlung ohne EMG ausreichend ist. In den zum Blepharospasmus oder zum Spasmus hemifacialis publizierten Studien wurde keine EMG-Steuerung verwendet.

Bipolare EMG-Steuerung mit teflonisierten Injektionsnadeln

Bei BTX-Injektionen des Schreib-, Musiker- oder Golferkrampf („Yips“) wird das EMG zur Injektionssteuerung von allen Behandlern empfohlen. Bei diesen Indikationen sowie bei weiteren Beschäftigungskrämpfen, der Kieferöffnungsdystonie und Anterocollishaltung bei zervikaler Dystonie ist das EMG meist Voraussetzung für eine sinnvolle Applikation.

Für die Lokalisation der Muskeln bei der perkutanen Behandlung der spasmodischen Dysphonie und der oromandibulären Dystonie vom Kieferöffnungstyp ist die EMG-Steuerung eine zwingende Voraussetzung. Inwieweit sich durch das EMG tatsächlich Toxininjektionen außerhalb von Muskelgewebe oder in nicht beteiligte Muskeln vermeiden lassen, ist experimentell schwer nachzuweisen. Eine kon-

te

trollierte Studie, die Injektionen ohne EMG-Kontrolle mit EMG-kontrollierten Injektionen verglich, zeigte bessere Ergebnisse in dem EMG-kontrollierten Studienarm (19). Bisher ist die EMG-Kontrolle mit der Elektrostimulation verglichen worden, ohne eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren zeigen zu können (26).

Die Schwächung benachbarter Muskulatur konnte mit den zur lokalisatorischen Präzision eingesetzten Methoden (EMG-Kontrolle der der Injektion und vorangegangener Muskelstimulation) und Injektion von BTX durch die gleiche Injektionsnadel bei 63% der 29 Patienten in einer Studie nicht verhindert werden (52). Andererseits wird die Rationale der EMG-Kontrolle bei Schreibkrampfpatienten deutlich in einer Studie zur Präzision von Nadelplatzierungen mit und ohne EMG-Kontrolle (40). Nur 37% der durch erfahrene Anwender durchgeführten Nadelplatzierungen nach Anatomie und Palpation der Zielmuskeln am Unterarm (Flexoren) waren korrekt, 47% lagen in falschen Muskeln und 16% außerhalb von Muskelgewebe.

Elektrostimulation

Bei der elektrostimulationsgesteuerten Kontrolle von BTX-Injektionen wird bei einem bipolaren Stimulationsmodus (Oberflächenelektrode über dem Zielmuskel) mit einer teflonisierten Injektionsnadel (isoliert bis auf die Nadelspitze) und einem mit dieser Nadel und der Oberflächenelektrode verbundenen Elektrostimulator mittels repetitiver Impulsen der Zielmuskel nach dem Einstich durch die Nadelspitze gereizt. So wird an der Bewegung des Zielgelenkes bzw. Muskels erkennbar, ob die Nadelspitze am gewollten Ort innerhalb des Zielmuskels zum Liegen gekommen ist. Je geringer die Stimulationsstärke, die zu einer Muskelkontraktion führt, desto näher liegt die Nadelspitze im Bereich der Nervenenden bzw. den motorischen Endplattenregionen.

Computer- und Magnetresonanztomografie

Eine CT- und MRT-Untersuchung der Zielregion wird für die Identifikation von

dystonhypertrophen Muskeln bei einzelnen schwierig zu behandelnden Patienten mit zervikaler Dystonie vorgeschlagen worden (z. B. M. longus colli, 30). Bei den hohen Kosten und der Strahlenbelastung beim CT ist diese Technik nur in Ausnahmefällen indiziert.

Sonografie

Bei der BTX-Behandlung von Kindern mit Zerebralparese hat sich die ultraschallunterstützte Injektion von BTX in Arm- und Beinmuskeln zu einer zeitsparenden und aus dem Behandlungsablauf nicht mehr wegzudenkenden Methode entwickelt, die auch die Effektivität der Behandlung nachhaltig positiv beeinflusst hat (4). Auch in der Behandlung der Arm- und Beinspastizität im Erwachsenenalter gewinnt diese Methode immer mehr an Bedeutung. Bei eingesetzten Dosen pro Sitzung von bis zu 600 U Botox®, 1 500 U Dysport® und 400 U Xeomin® ist die präzise und sichere Injektion von BTX mittels Sonografiekontrolle besonders bei der Platzierung großer Toxinmengen hilfreich. Dies erlaubt auch in diesen Indikationen funktionelle Aspekte stärker in den Vordergrund der Behandlung zu rücken, da eine stärkere Abgrenzung der Behandlung auch benachbarter Muskeln möglich wird.

Anwendungsgebiete

Dystonien

Die Optimierung der Therapieeffekte von BTX bei jedem einzelnen Patienten und bei jeder Wiederholungsbehandlung bleibt weiterhin eine Herausforderung. Im Folgenden werden Aspekte der Anwendung von BTX zu den einzelnen fokalen Dystonien beleuchtet, zu denen es größten Teils keine formalen Studien gibt. Beim Blepharospasmus (Lidkrampf) sowie bei der spasmodischen Dysphonie (Dystonie des Larynx mit gepresster Stimme und Abbrüchen in der Stimmbildung) berichten viele Patienten über eine komplette Beschwerdefreiheit über zwei Monate und länger nach lokalen Injektionen von Botulinumtoxin. Über zwei Drittel der Patienten mit zervikaler Dystonie (Tortikol-

is, „spastischer Schiefhals“) hält BTX noch nach mehr als zwölf Jahren regelmäßiger Injektionsbehandlung für eine lohnenswerte Therapie (28).

Blepharospasmus, Spasmus hemifacialis, Fazialis-Synkinesien, dystone Tics

Ein variables, dem Patienten, der spezifischen Störung und vor allem dem Verlauf der Erkrankung angepasstes Procedere mit multiplen Injektionspunkten von BTX bei relativ geringem Volumen pro Injektionsstelle ist intuitiv günstiger als ein fixes Injektionsschema mit höheren Injektionsvolumina und wenigen Injektionspunkten. Die unerwünschten Wirkungen wie Ptosis (10%), periorbitale Flüssigkeitsansammlung bis über 90% (viele Autoren führen diese Nebenwirkung gar nicht auf), Tränenfluss, Keratitis und Diplopie, Ektropium, Entropium und Lagophthalmus sind im Allgemeinen tolerabel, immer passager und werden von den Patienten oft gar nicht als solche erlebt. Patienten sollten auf jeden Fall über das Risiko einer vorübergehenden Ptosis aufgeklärt werden, da es in sehr seltenen Fällen auch zu einer kompletten Ptosis kommt. Eine Pseudo-Ptosis bei Levatoraponeurosendisinsertion (oder Dehiszenz) ist häufig schon vor der Botulinumbehandlung zu finden, ein Befund, der ausreichend dokumentiert werden sollte. Präarsaler Blepharospasmus wird häufig erst nach Behandlung der klassischen M. orbicularis oris Spasmen demaskiert, kommt aber auch isoliert vor. Typisch ist die Kontraktion des M. frontalis spontan oder bei Aufforderung die Augen zu öffnen. Die Behandlung des präarsalen oder palpebralen Blepharospasmus bereitet häufig Probleme. Hier müssen unter Umständen Injektionen lidrandnah und in den präarsalen Anteil des M. orbicularis oculi auch über den mittleren Teil des Lides gesetzt werden (►Abb. 1).

Oromandibuläre Dystonie

Kieferschlussdystonie

Man ist sich zwar darüber einig, dass BTX das Mittel der Wahl für den Kieferschlie-

lungstyp der oromandibulären Dystonie (OMD) darstellt, es gibt aber keine einheitlichen Empfehlungen hinsichtlich der zu verwendenden Dosis, Verdünnung und Verteilung der Injektionspunkte. Trockener Mund, selten Schluckstörungen. Kaustörungen sind, solange der M. pterygoideus medialis nicht mitbehandelt wird, kein Problem. Beim aktiven oder reflektorisches Kieferschluss sind die Zielmuskel, der M. masseter und M. temporalis leicht zu finden. Analog dem Spasmus hemifacialis kann der Spasmus hemimasticatorius einfach mit BTX-Injektionen in die Mm. masseter und temporalis behandelt werden.

Kieferöffnungsdystonie

Die Behandlung der Kieferöffnungsdystonie ist schwierig. Wegen aufgetretenen Schluckstörungen nach Injektionen in die submentale Muskulatur (Zielmuskel venter anterior M. digastricus) injizieren manche Anwender bei der Kieferöffnungsdystonie nur den M. pterygoideus lateralis perkutan unter EMG-Kontrolle. Hiermit lassen sich Besserungen mit Symptomkontrolle erreichen, wie auch bei der habituellen Kieferluxation.

Untere mimische Muskulatur bei Meige-Syndrom und isoliert

Hier wird nur bei subjektiver Beeinträchtigung durch eine OMD und erst wenn der Behandlungserfolg der Injektionen im Bereich des M. orbicularis oculi im oromandibulären Bereich beurteilt worden ist, im kaudalen Gesichtsbereich gezielt injiziert. Bei der Mehrzahl der Patienten erreicht man eine objektive Besserung der kaudalen fazialen Hyperkinesen und oromandibulären dystonen Symptome schon nach alleiniger Behandlung des Blepharospasmus mit BTX. Bei Injektionen in die mimische Muskulatur um den Mund kommt es schnell zu relevanten Asymmetrien aufgrund von seitendifferenten Paresen, die nicht nur kosmetisch unangenehm sein können, sondern auch zu Sprechstörungen (Verschluß- und Reibelaute) führen können.



Abb. 1 Prätärsale (über dem Tarsus) lidrandnahe Injektionen bei prätärsalen oder palpebralen Blepharospasmus

Rezidivierende Kiefergelenksköpfchenluxation

Dieses Syndrom kann unter anderem auch bei schweren Kieferöffnungsdystonien auftreten. Das Phänomen findet sich bei schweren Dyskinesien bei Patienten mit Parkinson-Syndromen und bei Dystonien nach frühkindlichem Hirnschaden. Bei entsprechendem Leidensdruck konnten bisher nur operative Maßnahmen angeboten werden. Zur Vermeidung einer Luxation über mindestens vier Monaten reichte bei vielen Patienten die isolierte Ruhigstellung des M. pterygoideus lateralis mittels BTX aus (20, 25).

Spasmodische Dysphonie

Adduktor Dysphonie

Die typische spasmodische Dysphonie vom Adduktor-Typ ist eine der dankbarsten Indikationen für BTX. Patienten, die vor der Behandlung praktisch verbal inkommuniziert waren, können Wochen bis Monate einer vollkommenen vorübergehenden Symptombefreiheit erleben. Bei der spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ erfolgen die Injektionen unter simultaner EMG-Kontrolle perkutan durch die Membrana cricothyroidea oder peroral unter Sicht mit Oberflächenanästhesie in den Vocalis-thyroarytenoideus-Muskelkomplex (7). Durch die resultierende Schwächung des Stimmlippenmuskels kommt es zu einer oft dramatischen Symptomlinderung (bis zu 100%), wobei bei Nachlassen der Wirkung nach etwa drei Monaten die Injektionen wiederholt werden können. In

der größten Serie wurde eine durchschnittliche Stimmfunktion von 90% mit einem über vier Monate anhaltenden Effekt erzielt (5). Ein erhöhter Luftverbrauch beim Sprechen sowie eine heisere und hauchende Stimme stellen Nebenwirkungen dar, die vorübergehend bei fast allen Patienten bis zu einem gewissen Grad auftreten.

Abduktor Dysphonie

Bei der seltenen spasmodischen Dysphonie vom Abduktor-Typ werden Injektionen unter EMG-Kontrolle in die Stimmlippen-schließfer (M. cricoarytaenoideus posterior) vorgeschlagen (6). Diese sollen initial wegen der Stridorproblematik nur einseitig erfolgen.

Zervikale Dystonie

Zur BTX-Behandlung der zervikalen Dystonie liegt die meiste positive Evidenz in der Literatur vor, sodass diese Indikation als erste Zulassungsindikation bei neuen Präparaten herangezogen wird (14). Häufigstes im Vordergrund stehendes Muster bei der BTX-Behandlung der zervikalen Dystonie ist die rotatorische Komponente (Torticollis). Meist kommt der Torticollis allerdings nicht in Reinform vor, sondern mit einer Komponente wie Antero-, Laterocollisbeschriebenen Hauptformen. Als wesentliche vorübergehende unerwünschte Wirkungen der BTX-Behandlung sind Schwäche der behandelten Muskeln mit erschwerter Kopfhaltung (ca. 10%) und Schluckstörungen (ca. 10%) sowie Heiserkeit und ein grippeähnliches Syndrom zu nennen. Schluckstörung treten vermutlich vor allem bei Behandlung mit höheren Dosen des M. sternocleidomastoideus auf und lassen sich selbst da bei guter Verteilung auf mehrere Injektionspunkte minimalisieren (►Abb. 2).

Schreibkrampf

Die Schwächung benachbarter Muskulatur konnte mit den zur lokalisatorischen Präzision eingesetzten Methoden (EMG-Kontrolle der Injektion und vorangegangener Muskelstimulation) und Injektion von BTX durch die gleiche Injektionsnadel



Abb. 2
M. sternocleidomastoideus vor und nach der Injektion mit BTX. Man beachte die BTX-bedingte Atrophie (Foto von Videoaufnahme)

selbst in Studien in über 60% der Fälle nicht verhindert werden (52). Das war auch das Fazit der zweiten und letzten doppelblinden placebokontrollierten Studie (37). Deshalb bleibt beim Schreibkrampf entsprechend den meisten Leitlinien die BTX-Behandlung erst Mittel der zweiten Wahl, wenn man mit ergotherapeutischen Trainingsansätzen keine Besserung erzielt hat. In der ersten doppelblinden placebokontrollierten Studie (59) kam es bei zwölf der 20 Patienten zu einer Verbesserung in Schreibutensilkontrolle unter Verum, aber nur bei 20% zu einer Besserung in der relevanten Schreibfunktion, am lohnenswertesten bei Patienten mit ausgeprägter Haltungsanomalie im Handgelenk. Langfristig bleiben nur etwa ein Drittel der Patienten bei der BTX-Therapie (35, 38, 61).

Musikerkrämpfe

Die Ergebnisse sind von unterschiedlichen Erfolgen sowie inkonstanten Wiederholungsbehandlungen gekennzeichnet. Bei der geringen Anzahl der Patienten wird es vermutlich nie große prospektive Studien auf dem Gebiet geben. Sicherlich setzt die Therapie bei dieser Indikation viel Erfahrung voraus und erfordert die sonografische oder simultane stimulations- oder EMG-Kontrolle bei BTX-Injektionen (33, 54). Einem Konzertpianisten mit einer Handdystonie sollte man jedenfalls nicht versprechen, dass durch BTX wieder eine Solokonzertkarriere möglich werden wird.

Striärer Zeh, Zehenflexions-spasmen, Pes equino varus

Diese Phänomene kommen vor als pharmakologisch schwer zu beeinflussende Dystonie bei idiopathischem Parkinson-

Syndromen, in Kombination mit Spastik, z. B. Sprunggelenks- und Zehenfehlstellungen der Zehen II-V in Kombination mit flektierten Zehen II-V und stellen eine dankbare Indikation für BTX dar.

Kamptokormie

Beugebewegungen oder -haltungen des Rumpfes werden als Kamptokormie bezeichnet (gr. kamptô beuge, kormos Rumpf, Synonym Emprosthotonus, engl. Camptocormia). Bauchdeckenspasmen können mit oder ohne Bewegungseffekt auftreten. Drei Studien zur Injektion von BTX in die Bauchwandmuskulatur bzw. in den M. iliopsoas bei Kamptokormie insbesondere im Rahmen eines Parkinson-Syndroms verliefen negativ (17, 23, 62). Nur in Einzelfällen kann bei eindeutig nachgewiesener Aktivierung der ventralen Rumpfmuskulatur BTX erwogen werden.

Kopf-, Stimm- und Extremitätentremor

Wahrscheinlich gibt es derzeit bessere Therapieoptionen für die meisten Problempatienten mit essenziellen und Parkinson-Händetremor (differenzierte Pharmakotherapie, tiefe Hirnstimulation), zumal 2001 eine große Doppelblindstudie mit 133 Patienten keinen funktionellen Gewinn bei essenziellen Handtremor bei signifikanter Schwächung der Handmuskulatur zeigte (10). Bei den dystonen Tremores am Kopf und im Larynx können allerdings die lokalen Injektionen wie bei den fokalen Dystonien zu einer vorübergehenden Symptombefreiung führen (1, 63).

Spastik und Zerebralparese

BTX kann zur Spastikbehandlung nur im Rahmen eines multimodalen Behandlungsansatzes sinnvoll zur Geltung kommen. BTX dient der Senkung des spastischen Muskeltonus und der begleitenden dystonen Fehllhaltung. Durch Verlängerung einzelner spastischer Muskeln ist theoretisch ein Funktionsgewinn des ansonsten durch die Spastik arretierten Antagonisten denkbar. BTX sollte zusammen in einem Team eingesetzt werden, wo auf folgende Ressourcen zurückgegriffen werden kann:

- Redression
- physikalische Therapie (z. B. Dehnung, Lagerung, thermische Reize)
- klassische Bewegungstherapie (z. B. Bobath-Konzept, PNF)
- neuromodulatorische Therapien (z. B. forced-use-Therapie)
- repetitives motorisches Üben (z. B. Laufbandtraining)
- systemische Pharmakotherapie (z. B. Baclofen, Tetrazepam und Tizanidin)

Eine BTX-Therapie kann ein „therapeutisches Fenster“ für Verfahren der Physio- und Ergotherapie öffnen. So können neben tonussenkenden Anwendungen auch vermehrt Verfahren zur Verbesserung der aktiven Bewegungskontrolle und Selbsthilfekompetenz zum Einsatz kommen. Um das „therapeutische Fenster“ optimal nutzen zu können, sollte über mindestens sechs bis zwölf Wochen nach BTX-Therapie eine mehrmals wöchentlich stattfindende Physio- und/oder Ergotherapie eventuell in Kombination mit Redressionsbehandlung zur Verfügung stehen. Direkt nach einer Injektion oder einigen Tagen nach BTX-Injektion sollten aktivierende Therapiemaßnahmen zur Muskelaktivierung in engem zeitlichem Abstand zur BTX-Behandlung eingesetzt werden. Sowohl eine 30-minütige Willküraktivierung (15, 27) direkt nach BTX-Injektion als auch eine elektrische Muskelstimulation mit repetitiven Muskelkontraktionen über mehrere Tage für etwa eine halbe Stunde pro Tag (31) zeigten eine höhere Effektivität des injizierten BTX (höhere lokale Parese bzw. Tonussenkung) im Vergleich zur nicht „muskelaktivierten“ Kontrollgruppe.

Kontrollierte, randomisierte doppelblinde Studien mit BTX bei Spastik taten sich immer schwer, einen klaren Funktionszugewinn über die tonussenkende Wirkung hinaus festzustellen. Das liegt vermutlich daran, dass eine Individualisierung des Injektionsvorgehens bei der Spastikbehandlung mit BTX als wesentlich gilt und sich die Zielvariable Funktionsverbesserung schwer bei randomisierten multizentrischen Studien operationalisieren lässt.

Zur Veranschaulichung was mit BTX bei Spastik im Rahmen von kontrollierten Studien erreicht werden kann, werden exemplarisch zwei Studien vorgestellt. In einer placebokontrollierten doppelblinden Studie bei neun Patienten mit Multipler Sklerose mit schwerer assoziierter Adduktoren-Spastik zeigte BTX signifikante Wirkung nicht nur auf den Muskeltonus, sondern auch auf einen Pflegeleichterungs-Score (57). Das hieß, dass nach BTX zur Gewährleistung der perianalen Hygiene und Blasenkatheterisierung eine Pflegekraft ausreichte anstatt zwei. In einer anderen placebokontrollierten doppelblinden Studie mit 126 Patienten, die über einen signifikanten funktionellen Effekt berichtete (8), war die primäre Zielvariable eine subjektive Veränderung in einem Behinderungsbereich, den die Patienten aus vier vorgegebenen Bereichen (Schmerzen, Hygiene, Anziehen und Haltungsanomalie des Arms) selbst aussuchen mussten. Dabei konnte eine subjektive Verbesserung in der Haltungsanomalie des Arms nachgewiesen werden.

Botulinumtoxin bei autonomen Störungen

Hyperhidrosis

Erste Kasuistiken zur Anwendung von intrakutanen Injektionen beim Frey-Syndrom Mitte der 1990er-Jahre bei fehlerhafter Regeneration des Nervus facialis mit massiver Schweißabsonderung beim Essen oder Kauen waren vielversprechend (11). Der Leidensdruck von Hyperhidrosis-Patienten wurde bislang unterschätzt. Viele dieser Patienten nehmen destruirende Operationen wie Sympathektomien in Kauf. BTX-Studien zur Behandlung der palmaren und axillären Hyperhidrose wa-

ren sehr erfolgreich (29, 53, 55). Die Behandlung der axillären Hyperhidrose ist einfach und schnell durchzuführen, zumal die Achseln für die Iontophorese nicht zugängliche Regionen darstellen. Botox® ist in der Zwischenzeit für die axilläre Hyperhidrose zugelassen.

Sialorrhoe

Speichelfluss, der nicht abgeschluckt werden kann, stellt häufig ein vernachlässigtes therapeutisches Problem dar. Im neurologischen Bereich betrifft das insbesondere Parkinson- und ALS-Patienten. Kontrollierte, doppelblinde Studien haben bei diesen Patienten gute Effekte von BTX-A-Injektionen in die Parotis und Glandula submandibularis zeigen können, die anders medikamentös nur unbefriedigend behandelt werden konnten (41).

Sphinkterspasmen, Detrusordys-synergie, Achalasie, Anismus, Analfissuren, Vaginismus

Während die Behandlung der Achalasie (16, 22, 42–45) sich nach den anfänglichen positiven Publikationen Mitte der 1990er-Jahre sich nicht durchsetzt, ist mit einer weiteren Verbreitung der Anwendung von BTX im urologischen Bereich für die überaktive Blase (idiopathische Detrusorüberaktivität) zu rechnen.

Schmerzsyndrome

Die erste Doppelblindstudie zur Anwendung von BTX überhaupt 1986 zeigte bei der zervikalen Dystonie, dass die Schmerzlinderung signifikanter war als die Wirkung auf die Kopfhaltungsanomalie (60). Bei der Therapie von Dystonien wurde damit neben der rein muskelrelaxierenden Wirkung auch ein assoziierter analgetischer Effekt von BTX-A festgestellt. Die beobachteten analgetischen Effekte führten dann zunächst zum kasuistischen Einsatz von BTX-A bei der Behandlung myofascieller Schmerzsyndrome. Einzelfallbeobachtungen und eine Doppelblindstudie zeigte gute Ergebnisse von BTX-A in der Behandlung von chronischen Rückenschmerzen mit Muskelhartspann der paravertebralen Muskulatur (24). Während Studien zu Rü-

ckenschmerzen nicht weiter verfolgt wurden, sind seit 2000 viele Studien zu Spannungskopfschmerzen veröffentlicht worden, die eher negativ waren (58). Die eher zufällig beobachtete massive Reduktion von Migräneattacken bei Migränikern, die wegen Falten BTX-Injektionen in die Mm. corrugatores und proceri erhielten, sowie retrospektive Analyse von Patienten mit Migräne, die wegen Dystonien mit BTX behandelt wurden, führte zu der Erforschung von perikraniellen BTX-Injektionen als Migräneprophylaktikum (46). Derzeitiger Konsens ist, dass allenfalls bei ausgewählten Patienten chronischem Kopfschmerz (chronic daily headache) unter Berücksichtigung bestimmter Prädiktoren dieser Therapieansatz in Einzelfällen erwogen werden kann (39). Inwieweit lokale Injektionen von BTX einen Platz in der Therapie der Trigeminusneuralgie (47), der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (64), bei anderen lokalisierten neuropathischen Schmerzen (50) und als Medikament zur Sympathikusblockade bei komplexen regionalen Schmerzsyndrom „CRPS“ (12) finden werden, ist zur Zeit noch unklar. Diese positiven Ergebnisse sollten zunächst in weiteren größeren Studien repliziert werden. Eine methodisch anerkannte Studie zu myofaszialem Schmerz bei Patienten mit Triggerpunkten im M. infraspinatus war negativ (49).

Literatur

1. Adler CH et al. Botulinum toxin type A for treating voice tremor. Arch Neurol 2004; 61(9): 1416–20.
2. Barbano RL. Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. Needle EMG guidance is useful. Muscle Nerve 2001; 24(11): 1567–8.
3. Benecke R et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology 2005; 64(11): 1949–51.
4. Berweck S, Schroeder AS, Fietzek UM, Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. Lancet 2004; 363(9404): 249–50.
5. Blitzer A, Brin MF. Laryngeal dystonia: a series with botulinum toxin therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991; 100(2): 85–9.
6. Blitzer A, Brin MF, Stewart C, Aviv JE, Fahn S. Abductor laryngeal dystonia: a series treated with botulinum toxin. Laryngoscope 1992; 102(2): 163–7.
7. Blitzer A, Lovelace RE, Brin MF, Fahn S, Fink ME. Electromyographic findings in focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia). Ann Otol Rhinol Laryngol 1985; 94: 591–594.

8. Brashear A et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 395–400.
9. Breidenbach MA, Brunger AT. Substrate recognition strategy for botulinum neurotoxin serotype A. *Nature* 2004; 432(7019): 925–9.
10. Brin MF et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56(11): 1523–8.
11. Bushara KO, Park DM. Botulinum toxin and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(11): 1437–8.
12. Carroll I, Clark JD, Mackey S. Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome. *Ann Neurol* 2009; 65(3): 348–51.
13. Ceballos-Baumann A. Die Rolle der EMG-Steuerung bei der Botulinumtoxin-Therapie. *Klin Neurophysiol* 2003; 34: 1–7.
14. Ceballos-Baumann AO. Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *J Neurol* 2001; 248 Suppl 1: 14–20.
15. Chen R, Karp BI, Goldstein SR, Bara-Jimenez W, Yaseen Z, Hallett M. Effect of muscle activity immediately after botulinum toxin injection for writer's cramp. *Mov Disord* 1999; 14(2): 307–12.
16. Cohen S, Parkman HP. Treatment of achalasia-whalebone to botulinum toxin. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 815–6.
17. Colosimo C, Salvatori FM. Injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 2009; 24(2): 316–7.
18. Comella C, Jankovic J, Leurgans S, Fan W, Chmura T, Group DS. Botulinum serotype A compared to B in cervical dystonia: Randomized, double-blind, parallel study. *Ann Neurol* 2004; 56(Suppl.): 25.
19. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown TN, Goetz CG. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992; 42(4): 878–82.
20. Daelen B, Thorwirth V, Koch A. [Neurogenic temporomandibular joint dislocation. Definition and therapy with botulinum toxin]. *Nervenarzt* 1997; 68(4): 346–50.
21. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6): 3200–5.
22. Ferrari AP, Jr., Siqueira ES, Brant CQ. Treatment of achalasia in Chagas' disease with botulinum toxin. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 824–5.
23. Fietzek UM, Schroeteler FE, Ceballos-Baumann AO. Goal attainment after treatment of parkinsonian camptocormia with botulinum toxin. *Mov Disord* 2009; 24(13): 2027–8.
24. Foster L et al. Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2001; 56(10): 1290–3.
25. Fu KY, Chen HM, Sun ZP, Zhang ZK, Ma XC. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 48(4): 281–4.
26. Geenen C, Consky E, Ashby P. Localizing muscles for botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Can J Neurol Sci* 1996; 23(3): 194–7.
27. Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007; 21(4): 331–7.
28. Haussermann P, Marczych 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(3): 303–8.
29. Heckmann M, Ceballos-Baumann AO, Plewig G. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *N Engl J Med* 2001; 344(7): 488–93.
30. Herting B, Wunderlich S, Glockler T, Bendszus M, Mucha D, Reichmann H, et al. Computed tomographically-controlled injection of botulinum toxin into the longus colli muscle in severe anterocollis. *Mov Disord* 2004; 19(5): 588–90.
31. Hesse S, Jahnke MT, Luecke D, Mauritz KH. Short-term electrical stimulation enhances the effectiveness of Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity in hemiparetic patients. *Neurosci Lett* 1995; 201(1): 37–40.
32. Hessel DM, De Almeida AT, Rutowitsch M, De Castro IA, Silveira VL, Gobatto DO et al. Multicenter, double-blind study of the efficacy of injections with botulinum toxin type A reconstituted up to six consecutive weeks before application. *Dermatol Surg* 2003; 29(5): 523–9.
33. Jabusch HC, Vauth H, Altenmuller E. Quantification of focal dystonia in pianists using scale analysis. *Mov Disord* 2004; 19(2): 171–80.
34. Jankovic J. Needle EMG guidance for injection of botulinum toxin. Needle EMG guidance is rarely required. *Muscle Nerve* 2001; 24(11): 1568–70.
35. Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology* 1994; 44(1): 70–6.
36. Koltgen D, Ceballos-Baumann AO, Franke C. Botulinum toxin converts muscle acetylcholine receptors from adult to embryonic type. *Muscle Nerve* 1994; 17(7): 779–84.
37. Kruisdijk JJ et al. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(3): 264–70.
38. Marion MH, Afors K, Sheehy MP. [Problems of treating writer's cramp with botulinum toxin injections: results from 10 years of experience]. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159(10 Pt 1): 923–7.
39. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Predictors of response to botulinum toxin type A (BoNTA) in chronic daily headache. *Headache* 2008; 48(2): 194–200.
40. Molloy FM et al. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 2002; 58(5): 805–7.
41. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62(1): 37–40.
42. Pasricha PJ, Miskovsky EP, Kalloo AN. Intrasphincteric injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 1994; 35(9): 1319–21.
43. Pasricha PJ et al. Treatment of achalasia with intrasphincteric injection of botulinum toxin. A pilot trial. *Ann Intern Med* 1994; 121(8): 590–1.
44. Pasricha PJ et al. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 774–8.
45. Pasricha PJ, Ravich WJ, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia. *Lancet* 1993; 341(8839): 244–5.
46. Petri S et al. Botulinum toxin as preventive treatment for migraine: a randomized double-blind study. *Eur Neurol* 2009; 62(4): 204–11.
47. Piovesan EJ et al. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005; 65(8): 1306–8.
48. Poulain B et al. Neurotransmitter release is blocked intracellularly by botulinum neurotoxin, and this requires uptake of both toxin polypeptides by a process mediated by the larger chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(11): 4090–4.
49. Qerama E et al. A double-blind, controlled study of botulinum toxin A in chronic myofascial pain. *Neurology* 2006; 67(2): 241–5.
50. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008; 64(3): 274–83.
51. Roggenkamper P et al. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303–331.
52. Ross MH, Charness ME, Sudarsky L, Logigian EL. Treatment of occupational cramp with botulinum toxin: diffusion of toxin to adjacent noninjected muscles. *Muscle Nerve* 1997; 20(5): 593–8.
53. Schneider P, Binder M, Berger T, Auff E. Botulinum A toxin injection in focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 1996; 134(6): 1160–1.
54. Schuele S, Jabusch HC, Lederman RJ, Altenmuller E. Botulinum toxin injections in the treatment of musician's dystonia. *Neurology* 2005; 64(2): 341–3.
55. Schulze-Bonhage A, Schroder M, Ferbert A. Botulinum toxin in the therapy of gustatory sweating. *J Neurol* 1996; 243(2): 143–6.
56. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87(10): 1044–9.
57. Snow BJ et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28(4): 512–5.
58. Straube A et al. Pericranial injection of botulinum toxin type A (Dysport) for tension-type headache – a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2008; 15(3): 205–13.
59. Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double-blind study. *Neurology* 1993; 43(1): 183–5.
60. Tsui JKC, Eisen A, Stoessel AJ, Calne DB. Double blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2: 245–185.
61. Turjanski N et al. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19(4): 314–20.
62. von Coelln R, Raible A, Gasser T, Asmus F. Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 2008; 23(6): 889–92.
63. Wissel J et al. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 1997; 12(5): 722–6.
64. Yuan RY et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009; 72(17): 1473–8.