



Der therapeutische Einsatz von Botulinumtoxin

Vor etwa 200 Jahren beobachtete Justinus Kerner schwere Vergiftungen, die er sich anfangs nicht erklären konnte. Nach Untersuchungen der betroffenen Patienten stellte er dabei einen eindeutigen Zusammenhang zum vorausgegangenen Verzehr von Wurstprodukten her. Er nannte diese Vergiftung „Botulismus“, nach dem lateinischen Wort für Wurst.

Seinen Beschreibungen verdanken wir heutigen Mediziner nicht nur das Wissen um den Botulismus, sondern auch die entsprechenden Anregungen für mögliche therapeutische Anwendungen. Der Belgier van Ermengem beschrieb im Jahre 1897 erstmals das Bakterium „Clostridium botulinum“. Erst seit 2006 ist der Rezeptor und damit auch der genaue medizinisch-therapeutische Wirkmechanismus bekannt.

Die Einführung von Botulinumtoxin in die Medizin erfolgte durch Alan Scott, der in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts zuerst das Toxin im Tierversuch und anschließend beim Menschen zur Behandlung des Strabismus (Schielen) einsetzte. Seit über 20 Jahren wird das therapeutische Spektrum immer mehr erweitert. Nach wie vor wird das Medikament vor allem zur effektiven Therapie von Krankheiten eingesetzt – leider wird durch einige Medienberichte oftmals der Eindruck erweckt, dass es sich beim Botulinumtoxin ausschließlich um ein kosmetisch wirksames Produkt handelt.

Wirkweise

Botulinumtoxin wird in extrem hoher Verdünnung eingesetzt. Bei den meisten Indikationen mit weniger als einem Milliardstel Gramm. Nach der Injektion wird das Medikament in der Nervenendigung aufgenommen und hemmt dort die Ausschüttung von Überträgerstoffen. Am Muskel ist dieser Überträgerstoff beispielsweise das „Acetylcholin“. Wenn dieser Überträgerstoff nicht mehr ausgeschüttet werden kann, resultiert eine



Prof. Dr. med. W. JOST

zeitlich begrenzte Lähmung von etwa drei Monaten. Nerv und Muskel bleiben dabei unverändert; die lähmende Wirkung vom Botulinumtoxin bildet sich wieder zurück. Bei sachgemäßer Anwendung ist weder akut, noch chronisch mit relevanten Nebenwirkungen zu rechnen. Die therapeutische Sicherheit ist größer als beispielsweise bei ASS oder Digitalis.

Präparate

Derzeit sind verschiedene Botulinumtoxin-Präparate zugelassen. Die Zulassungs-

situation ist sehr komplex, da sie für jedes Präparat und jedes Land unterschiedlich ist. In Deutschland sind aktuell 3 Botulinumtoxin-A Präparate zugelassen. Die Produkte sind ähnlich, aber nicht gleich. Die Zulassungen auch sehr unterschiedlich. Das einzige zugelassene Botulinumtoxin B-Präparat hat keine große Bedeutung.

Die wichtigsten Indikationen außerhalb des ästhetischen Bereichs sind:

- Torticollis spasmoticus (Schiefhals)
- Blepharospasmus (Lidkrampf)
- Spasmus hemifacialis (Unwillkürliche Verkrampfung der Gesichtsmuskulatur)
- Armspastik nach Schlaganfall
- Chronische Migräne

Torticollis spasmoticus

Beim Torticollis spasmoticus, oder auch Schiefhals, kommt es zu einer unwillkürlichen Fehlhaltung des Kopfes. Ursache ist ein Zuviel der Anspannung einzelner Muskeln – das hat nichts mit der Halswirbelsäule zu tun und ist auch absolut nicht „psychisch“ bedingt. Fachmediziner unterscheiden verschiedene Formen sowie Mischbilder. Bei etwa der Hälfte findet sich ein rein rotatorischer Torticollis, d. h. der Kopf dreht sich zu einer Seite. Seltener sind Laterocollis (Neigung zu einer Seite), Anterocollis (Kopfbeugung) und Retrocollis (Kopfstreckung) (siehe Abbildung auf Seite 39). Weiterhin differenzieren wir Neurologen dahingehend, ob der Kopf allein (d. h. Bewegung in den oberen Gelenken der Halswirbelsäule) oder auch der Hals (Bewegung in den Gelenken der unteren Halswirbelsäule) betroffen sind. Neben der Fehlhaltung beklagen viele Patienten auch lokale Schmerzen. Die Erkrankung hat erhebliche psychosoziale Auswirkungen und kann zur Arbeitsunfähigkeit führen.

Die Diagnose erfolgt klinisch, im Einzelfall auch unter Zuhilfenahme der Bildgebung und der Elektromyographie (EMG). Sinnvollerweise erfolgt die Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Ärzten, beispielsweise Neurologen, die mit Bewegungsstörungen vertraut sind.

Therapie der ersten Wahl ist Botulinumtoxin, das bereits seit über 20 Jahren zur Behandlung des Torticollis eingesetzt wird. Die Erfolgsrate liegt in den meisten Studien bei 80 %. Bei unzureichendem Erfolg ist es sinnvoll, sich in einem spezialisierten Zentrum vorzustellen. Mittlerweile wird bei schweren, therapieresistenten Fällen auch eine Operation angeboten, die sogenannte „Tiefe Hirnstimulation“.



© siehe Literaturangabe (Jost)

Dystonie ist eine Bewegungsstörung mit vielfältigen Erscheinungsformen. Neben **A** Lidkrampf (Blepharospasmus) gibt es verschiedene Formen des Schiefhalses, die einzeln oder in Kombination auftreten können: **B**: rotatorischer Torticollis: drehend; **C**: Laterocollis zur Schulter kippend; **D**: Retrocollis: nach hinten überstreckt; **E**: Anterocollis: nach vorn auf die Brust gebeugt.

Blepharospasmus

Beim Blepharospasmus (Lidkrampf) kommt es zu einem unwillkürlichen Lidchluss, der entweder als

- erhöhte Lidschlagrate
- verlängerter Lidschluss
- verstärkter Lidschluss
- oder erschwerte Lidöffnung

imponiert. Diese Symptomatik kann bis zur funktionellen Blindheit führen, d. h. das Auge ist so oft oder lange geschlossen, so dass der Patient normale Tätigkeiten nicht mehr ausüben kann. Auch hier kann die Diagnose meist durch Anamnese und klinischen Befund gestellt werden. Nur selten sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Bis zur Einführung des Botulinumtoxins konnte therapeutisch kaum ein Erfolg erzielt werden und viele der Patienten wurden auch bedauerlicherweise als psychogen eingestuft. Seit Ende der 1980er Jahre wird Botulinumtoxin erfolgreich eingesetzt und gilt mittlerweile als Therapie der Wahl mit sehr guten Erfolgsraten. Auch hier gilt, dass bei unzureichendem Erfolg eine

Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum sinnvoll ist. Bei fehlendem therapeutischen Erfolg sind die Patienten im täglichen Leben schwer behindert.

Tritt parallel zum Blepharospasmus auch eine Dystonie der Mund-Kiefer-Region (oromandibulär) auf, nennt man dies Meige-Syndrom. Die Muskulatur der unteren Gesichtshälfte ist schwieriger zu behandeln. Hier ist Botulinumtoxin auch nicht zugelassen.

Spasmus hemifacialis

Ähnlich gute Erfolge wie beim Blepharospasmus werden auch beim Spasmus hemifacialis erzielt. Hier kommt es zum Zucken einer Gesichtshälfte durch den Kontakt eines Gefäßes mit dem Fazialisnerv. Es ist also keine Dystonie. Diese Nervenreizung kann nur zu einem Zucken des Augenlides, aber auch der ganzen Gesichtshälfte einschließlich der oberflächlichen Halsmuskulatur führen.

Meist handelt es sich um eine Blickdiagnose. Das synchrone Anspannen der Muskulatur einer Gesichtshälfte ist gut

von anderen Erkrankungen zu unterscheiden. Bei allen Patienten sollte mittels MRT eine Ursache ausgeschlossen werden.

Früher wurden oft Medikamente eingesetzt, welche die Nervenzellen stabilisieren. Heute ist Botulinumtoxin unbestritten die beste Therapie. Dabei ist jedoch anzumerken, dass vor allem die Symptomatik in der oberen Gesichtshälfte gut zu behandeln ist. Im Mundbereich kann die Therapie schwierig sein. In schweren Fällen, die nicht gut ansprechen, kann auch eine Operation nach Janetta erwogen werden, bei der man den pathologischen Nerv-Gefäßkontakt beseitigt.

Spastik

Neben den Dystonien ist die Datenlage für die Behandlung der fokalen Spastik sehr gut, so dass in vielen Ländern auch eine entsprechende Zulassung vorliegt. In Deutschland ist aktuell nur die Behandlung der Armspastik infolge eines Schlaganfalls zugelassen. Mittelfristig erwarten wir eine Erweiterung der Zulassung, unter anderem auch auf die untere Extre-

Wirksame Botulinumtoxin-Therapie gegen Spastik, Dystonie und Blepharospasmus

Botulinumtoxin ist eine natürlich vorkommende Substanz, die von dem Bakterium Clostridium botulinum gebildet wird und therapeutisch bei vielen Krankheiten wirksam ist. Gegenwärtig sind zur Behandlung von bestimmten Bewegungsstörungen, wie etwa dem Schiefhals (Torticollis spasmodicus) und dem Lidkrampf (Blepharospasmus), sowie einer Spastik nach einem Schlaganfall in Deutschland drei Botulinumtoxin-Präparate zugelassen, die Botulinumtoxin vom Typ A beinhalten. Eines von ihnen wird in Deutschland in einem aufwendigen Reinigungsverfahren hergestellt und ist von sogenannten Komplexproteinen

befreit. Das Medikament wird gezielt in den betroffenen Muskel gespritzt. Dort blockiert es vorübergehend die Übertragung der Nervenimpulse auf die überaktiven Muskeln und bewirkt damit eine Muskelentspannung. Eine Injektion lockert so die Verkrampfung für drei bis sechs Monate. Die Behandlung wird in den zugelassenen Anwendungsgebieten von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Die Botulinumtoxin-Therapie wird von besonders geschulten Ärzten vorgenommen. Interessierte können unter www.botulinumtoxin.de/zertifizierte_mitglieder.html nach Ärzten suchen, die diese Therapie anbieten.

Kostenlose Patientenbroschüren
Mehr Informationen zum Thema Spastik und Dystonie können Betroffene und Angehörige kostenfrei im Internet unter www.spastikinfo.de und www.dystonieinfo.de anfordern oder die Patientenratgeber herunterladen.



mität. Therapieziele sind unter anderem Tonusreduktion, Schmerzreduktion, Vermeidung von Kontrakturen und funktionelle Verbesserungen. Das Therapieziel muss vor der Maßnahme diskutiert und die Behandlung in ein multimodales Konzept eingepasst werden. Die Therapie sollte möglichst frühzeitig erfolgen. Mittlerweile hat sich die Injektion unter Ultraschallkontrolle bewährt. Hiermit kann das Botulinumtoxin sicher in die betroffene Muskulatur appliziert werden.

Eine weitere Zulassung besteht zur Therapie der Spastik bei Kindern mit infantiler Zerebralparese. Auch hier werden sehr gute Erfolge erzielt

Weitere, bisher nicht zugelassene Anwendungen

Es gibt eine große Anzahl möglicher Einsatzgebiete, die aber nicht von der Kasse erstattet werden, da bisher keine zulassungsrelevanten Studien vorliegen.

Die erste Anwendung des Botulinumtoxins erfolgte durch Alan Scott beim Strabismus. Diese Therapie hat nie Eingang in die Routine gefunden, obwohl in den USA sogar eine Zulassung besteht. Bei vielen anderen Indikationen liegen nur Fallbeschreibungen und keine kontrollierten Studien vor.

Bei der spasmodischen Dysphonie unterscheiden wir zwischen 2 Haupttypen, dem Abduktor und dem viel häufigeren Adduktor-Typ. Bei einer Form klingt die Stimme gepresst, bei der anderen gehaucht. Beim Adduktor-Typ kann durch geringe Dosen Botulinumtoxin in die Stimmlippe eine gute Wirkung erzielt werden. Diese Therapie hat zwar keine Zulassung, wird aber mittlerweile von den Kassen erstattet.

Auch der Schreibkrampf ist eine sehr sinnvolle Indikation. Beim Schreiben bemerken die Patienten eine Verkrampfung der Muskulatur des Arms. Die Behandlung ist schwierig und bedarf guter klinischer Kenntnisse sowie häufig der Unterstützung durch die EMG-Ableitung oder des Ultraschall. Die Ergebnisse sind durch funktionelle Paresen belastet, wobei wir von einem Ansprechen in etwa zwei Drittel der Fälle ausgehen.

Botulinumtoxin kann auch bei anderen aktionsinduzierten Dystonien eingesetzt werden, d. h. Fehlbewegungen, die bei bestimmten Tätigkeiten auftreten. Neben dem Schreibkrampf ist besonders der Musikerkrampf hervorzuheben, der jedoch schwierig zu behandeln ist. Die Erkrankung ist insgesamt selten und kann bei etlichen Instrumenten



Das Atrium der Parkinson-Klinik Wolfach.

aufzutreten. Diese Therapie sollte nur von erfahrenen Anwendern durchgeführt werden.

Ein Bruxismus (Zähneknirschen) kann relativ einfach und sehr erfolgreich mit Botulinumtoxin behandelt werden. Klinisch ergibt sich eine Überlegenheit gegenüber der Knirscherschiene, eine Zulassung gibt es nicht und ist auch nicht zu erwarten.

Gleiches gilt auch für die Behandlung der Rhinitis (Schnupfen), z. B. allergischen Ursprungs. Das ständige Nasenlaufen kann gut unterdrückt werden. Der Erfolg wurde auch in kontrollierten Studien belegt.

Zukünftig könnte die Injektion von Botulinumtoxin auch zur Therapie der Wahl bei vermehrtem Speichelfluss (Sialorrhoe) werden. Die klinischen Erfolge sind gut, eine Zulassung wird mittelfristig erwartet. In Frage kommen beispielsweise Patienten mit M. Parkinson, Amyotropher Lateralsklerose, Querschnittslähmungen

und frühkindlichen Hirnschädigungen. In der Gastroenterologie sind vor allem der Einsatz bei der Achalasie (Schlundkrampf) und der Analfissur zu betonen.

Fazit

Zusammenfassend hat sich Botulinumtoxin in der Therapie unterschiedlicher Erkrankungen bewährt und ist bei vielen Indikationen die Therapie der Wahl. Dazu gehören z. B. Torticollis spasmodicus, Blepharospasmus und die Armspastik nach Schlaganfall. Die Erfolgsgeschichte hält seit über 20 Jahren an und ein Ende ist nicht absehbar. Das Medikament ist gut verträglich, bleibende Nebenwirkungen treten nicht auf.

- Informationen
- ■ Parkinson-Klinik Wolfach
- Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Chefarzt
- Kreuzbergstr. 12-24
- 77709 Wolfach
- Tel. 07834.971-0 (Zentrale)
- www.parkinson-klinik.de
- ■ Zertifizierte Zentren:
- www.botulinumtoxin.de
- ■ Deutsche Dystonie
- Gesellschaft e. V.
- Theodorstr. 41 P
- 22761 Hamburg
- Tel. 040.875602
- Fax 040.87082804
- info@dystonie.de
- www.dystonie.de
- Weiterführende Literatur
- ■ Jost W.: Bildatlas der Botulinumtoxin-Injektion. 2. Auflage.
- KVM-Verlag, Marburg 2009
- ■ Reichel G, Jost W, Wissel J.: Therapieleitfaden Spastik – Dystonien.
- Uni-med Verlag, Bremen 2012

Zugelassene Indikationen für Botulinumtoxin (eines od. mehrere Botulinumtoxin A-Präparate)

- Torticollis spasmodicus
- Blepharospasmus
- Spasmus hemifacialis
- Spastischer Spitzfuß bei infantiler Zerebralparese
- Armspastik nach Schlaganfall
- Axilläre Hyperhidrosis
- Korrigatorfalten
- Chronische Migräne
- Neurogene/idiopathische Detrusor-Überaktivität