

Änderung von Dosis und Injektionsmuster der Botulinumtoxin-Langzeittherapiefazialer Dyskinesien

Changes in Dose and Injection Pattern in the Botulinum Toxin Long-term Therapy of Facial Dyskinesia

Autoren

R. Laskawi¹, A. Niemczewska², S. Schneider³, J. Winterhoff¹, C. Beutner⁴, S. Rohrbach⁵

Institute

¹HNO-Klinik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen
²Augenklinik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen
³Institut für Medizinische Statistik, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen
⁴HNO-Klinik, Universitätsmedizin Düsseldorf, Düsseldorf
⁵Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Charité-Universitätsmedizin, Berlin

Schlüsselwörter

- ◉ Blepharospasmus
- ◉ Spasmus facialis
- ◉ Synkinesien nach Fazialisdefektheilung
- ◉ vergleichende Langzeitbeobachtungen
- ◉ Botulinumtoxin

Key words

- ◉ facial dyskinesia
- ◉ long-term results
- ◉ botulinum toxin

Zusammenfassung

Hintergrund: Es gibt nur wenige Daten über vergleichende Langzeitverläufe bei Patienten mit fazialen Dyskinesien. Hier wurden verschiedene Injektionsparameter untersucht. Es wird über die Langzeitdynamik der Botulinumtoxin-Therapie beim Blepharospasmus, Spasmus facialis und bei Synkinesien nach Fazialisdefektheilung vergleichend berichtet.

Methodik: 80 Patienten (Blepharospasmus n=30, Spasmus facialis n=31, Synkinesien n=19) wurden ausgewertet. Alle hatten mindestens 10 Injektionen hinter sich. Die Entwicklung des zeitlichen Verlaufs der mittleren Gesamtdosis sowie bei jeder Indikation der mittleren Dosis, der mittleren Zahl der Injektionspunkte und die Dosisentwicklung pro Injektionspunkt wurde retrospektiv untersucht.

Ergebnisse: Es fand sich eine kontinuierliche mittlere Dosiserhöhung über die Zeit. Dieses ließ sich bei jeder Indikation zeigen. Beim Spasmus

facialis und bei Synkinesien nach einer Fazialisdefektheilung ist über die Zeit auch eine deutliche Steigerung der Injektionspunktezah zu verzeichnen. Die Dosisentwicklung pro Punkt zeigte den höchsten mittleren Anstieg bei Blepharospasmus-Patienten (zwischen der 1. und 25. Injektion). Bei Patienten mit einem Spasmus facialis und Synkinesien war dieses Phänomen nicht gegeben. Somit ist – anders als beim Spasmus facialis und bei Synkinesien nach einer Fazialisdefektheilung – die Dosissteigerung beim Blepharospasmus primär durch eine Dosiserhöhung einzelner konstanter Injektionspunkte zu erklären, während bei Patienten mit einem Spasmus facialis und mit Synkinesien eine Erhöhung der Injektionspunktzahl für die Dosiserhöhung relevant ist.

Schlussfolgerung: Diese neuen Aspekte der Injektions-Parameter versetzen den Therapeuten in die Lage, die Dynamik des jeweiligen Krankheitsbildes besser zu verstehen und Behandlungspläne zu optimieren.

Hintergrund und Fragestellung

Die Behandlung fazialer Dyskinesien mit Botulinumtoxin A (BoNT) ist seit langer Zeit etabliert [1–18]. Zu den am häufigsten behandelten Bewegungsstörungen der mimischen Muskulatur zählen der *Blepharospasmus*, der *Spasmus facialis* und *Synkinesien nach einer Fazialisdefektheilung*. Die BoNT-Behandlung der genannten mimischen Bewegungsstörungen ist hocheffektiv [1–18]. Auch Langzeitbeobachtungen bestätigen die gute Wirksamkeit bei fazialen Dyskinesien [19–25]. Viele Autoren haben sich hierbei in erster Linie mit dem Krankheitsbild des *Blepharospasmus* befasst [3, 4, 19, 21]. Untersuchungen über verschiedene Indikationen liegen ebenso vor [20, 23–25]. Hierbei werden diese aber nicht immer gesondert und vergleichend betrachtet [24, 25]. Es wurde bisher nicht untersucht, ob z.B. einer

BoNT-Dosisänderung über längere Therapiezeiträume, wie sie durchaus beschrieben wurde [23], eine Änderung der Dosis pro Injektionspunkt bei gleichbleibendem Applikationsschema (gleiche Punkteverteilung im Gesicht), eine Änderung der Anzahl der gewählten Injektionspunkte oder ein kombinierter Effekt zugrunde liegt. Diese Gesichtspunkte sind Inhalt dieser retrospektiven Analyse. Kenntnisse über die genannten Aspekte haben klinisch-praktische Relevanz und verbessern das Beratungs- und Behandlungspotenzial des zuständigen Therapeuten.

Material und Methode

Untersucht wurden insgesamt 80 Patienten mit verschiedenen fazialen Dyskinesien mit mindestens 10 erfolgten Behandlungen. Voraussetzung

eingereicht 21. September 2013

akzeptiert 01. Oktober 2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1358481>
 Online-Publikation: 9.12.2013
 Laryngo-Rhino-Otol 2014; 93: 186–192 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0935-8943

Korrespondenzadresse

Prof. Rainer Laskawi
 HNO-Klinik
 Universitätsmedizin Göttingen
 Robert-Koch-Straße 40
 37075 Göttingen
 rlaskaw@gwdg.de

für die Analyse war, dass die eingeschlossenen Patienten von der BoNT-Therapie profitierten (Responder) und eine Langzeitbehandlung erfuhren. Es handelte sich um 30 Patienten mit einem *Blepharospasmus*, 31 Patienten mit einem *Spasmus facialis* und 19 Patienten mit *Synkinesien nach Fazialisdefektheilung*. Insgesamt wurden 1862 Injektionen durchgeführt.

In der Blepharospasmus-Gruppe betrug die *Behandlungsdauer* durchschnittlich 8 Jahre (Standardabweichung (SD): 3,86). Die Spasmus-facialis-Gruppe wurde im Durchschnitt 8,8 Jahre (SD: 3,41) behandelt. In der Gruppe der Synkinesien betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 9 Jahre (SD: 4,30).

Die mittleren *Injektionsintervalle* betragen für die Blepharospasmus-Gruppe 4,5 Monate (SD: 2,01), für die Spasmus-facialis-Gruppe 5,5 Monate (SD: 2,32) und für Patienten mit Synkinesien nach Fazialisdefektheilung 5,0 Monate (SD: 4,3), sodass Blepharospasmus-Patienten mit 10 Injektionen im Mittel 45 Monate, Patienten mit einem Spasmus facialis 55 Monate und Patienten mit Synkinesien 50 Monate nachbeobachtet wurden. Für die übrigen Zeiträume (20., 30., 40. Injektion) multiplizieren sich diese Zeitspannen (Verdopplung, Verdreifachung, Vervierfachung).

Bei allen Patienten wurde das Präparat Botox® der Firma Allergan verabreicht (100 Einheiten gelöst in 4ml physiologischer Kochsalzlösung). Zur Injektion wurden 1 ml-Spritzen verwandt, sodass in 1,0 ml 25 Einheiten und in 0,1 ml der Lösung somit 2,5 Einheiten Botox® gelöst waren. Die applizierte Dosis pro Injektionspunkt variierte von 1,25 Einheiten bis maximal 5,0 Einheiten.

Die durchgeführten Injektionen erfolgten bei den Patienten *individuell* angepasst an bestimmten Punkten des Gesichtes bzw. der mimischen Muskulatur (Abb. 1). *Dosisänderungen* (Reduktion oder Eskalation) oder Änderungen der Injektionspunktzahl wurden bei der anstehenden Behandlung dann vorgenommen, wenn Patienten nach ausführlicher Untersuchung angaben, dass in bestimmten Regionen des Gesichtes unter der letzten Dosierung noch zu starke unkontrollierte Bewegungen vorhanden waren oder wenn bestimmte lokale Bereiche des Gesichtes als „nicht genügend behandelt“ oder auch als „zu stark gelähmt“ wahrgenommen und erkannt wurden.

Für diese Auswertung wurden pro Injektionszeitpunkt alle dokumentierten Werte für die applizierte Gesamt-Dosis, die Dosis pro jeweiligem Injektionspunkt und die Anzahl der Injektionspunkte für die Gesamtheit aller Patienten (Dosisentwicklung aller Patienten) und jeweils gruppentrennt gemittelt.

Zunächst wurde die Gesamtdosis über die Behandlungsjahre erfasst und ein Mittelwert aller Patienten pro Injektion errechnet. In diesem Kollektiv befanden sich alle Patienten unabhängig von der Behandlungsanzahl. Bis zu der 10. Injektion befanden sich alle 80 Patienten in der Behandlung. Bei der 20. und 30. Injektion waren es 41 und 25 Patienten. Insgesamt 9 Patienten bekamen 40 Injektionen. Eine genaue Aufteilung der Patienten in die Krankheitsbilder wird in Abb. 2 gezeigt.

Wurden zu bestimmten Zeitpunkten Injektionspunkte nicht mehr gesetzt, wurden diese für die Dosis-Mitteilung nicht berücksichtigt. Um einen möglichst langen Zeitraum tendenziell im Verlauf zu überblicken, wurde bis zur 40. Injektion ausgewertet, obwohl nicht alle Patienten 40 Injektionen erhielten und die Gruppennzahlen nach diesem Zeitraum gering waren (Abb. 2).

Statistische Analyse

In der deskriptiven Analyse wurden Häufigkeiten und Prozente oder Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Zur grafischen Veranschaulichung wurden für diese Untersuchung

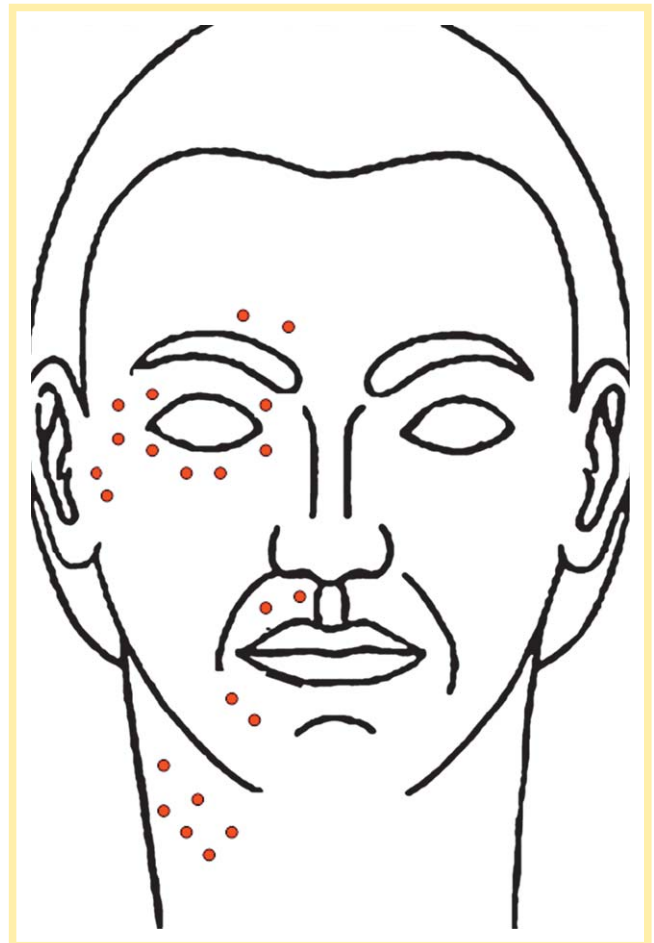


Abb. 1 Typische, von uns gewählte Injektionspunkte im Gesichtsbereich. Die Anpassung der Injektionspunkte erfolgte individuell, orientiert am jeweiligen klinischen Erscheinungsbild.

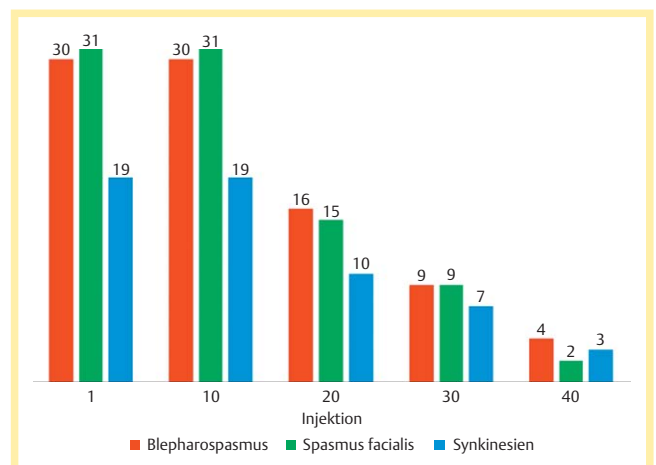


Abb. 2 Anzahl der Patienten nach 10, 20, 30 und 40 Injektionen (aufgeteilt nach den behandelten Indikationen).

Histogramme und Mittelwertabbildungen gewählt. Um die relevanten Endpunkte hinsichtlich eines Gruppen- (Erkrankungsgruppe) Zeiteffektes und deren Wechselwirkung überprüfen zu können, wurden statistische Tests durchgeführt. Hierfür wurde eine 2-faktorielle ANOVA für Messwiederholungen berechnet. Das Signifikanzniveau wird auf $\alpha = 5\%$ festgelegt. Für die weiter-

führenden Paarvergleiche wurde eine Bonferroni-Adjustierung durchgeführt. Für die Paarvergleiche wurde ein abhängiger T-Test verwendet.

Ergebnisse

Auswertung der Dosis-Dynamik bei fazialen Dyskinesien

Die Auswertung der Dosis-Entwicklung *aller* behandelten Bewegungsstörungen der mimischen Muskulatur zeigte über die Zeit bzw. Anzahl der Injektionen eine nahezu kontinuierliche Dosiserhöhung (Abb. 3). Die mittlere Dosis (gegebenenfalls Gesamtdosis rechts und links) bei der ersten Injektion betrug 24,0 Einheiten (SD: 13). Durchschnittlich 42,8 Einheiten (SD: 13,9) wurden bei der letzten Injektion appliziert.

Auch bei der Betrachtung der Indikationen im Einzelnen fand sich für alle Gruppen das Phänomen der Dosissteigerung mit der Zeit (Abb. 4).

Die höchste mittlere Anfangsdosis war bei Patienten mit einem Blepharospasmus gegeben mit 33,3 Einheiten (SD: 13,8). Bei der 40. Behandlung betrug die mittlere Dosis 53,4 Einheiten (SD: 10,6).

Bei Patienten mit einem Spasmus facialis wurde initial eine mittlere Dosis von 20,5 Einheiten appliziert (SD: 9,2). Bei der 40. Behandlung betrug die mittlere Dosis hier 43,4 Einheiten (SD: 4,7).

Bei Patienten mit Synkinesien nach Fazialisdefektheilung wurde initial eine mittlere Dosis von 14,3 Einheiten verabreicht (SD: 9,2). Bei der 40. Behandlung betrug die mittlere Dosis hier 28,3 Einheiten (SD: 7,2).

Der größte Dosisanstieg über die Zeit war in unserem Patienten-gut somit in der Spasmus facialis-Gruppe zu verzeichnen.

Bei allen Gruppen fanden sich teilweise auch Dosisminderungen im Zeitverlauf (Abb. 4). Der Trend ging aber bei allen Indikationen in Richtung Dosiserhöhung.

Auswertung der Dosis-Dynamik der Injektionspunkte bei den verschiedenen fazialen Dyskinesien

In der Gruppe der Patienten mit *Blepharospasmus* zeigte sich eine deutliche Steigerung der mittleren BoNT-Dosis pro

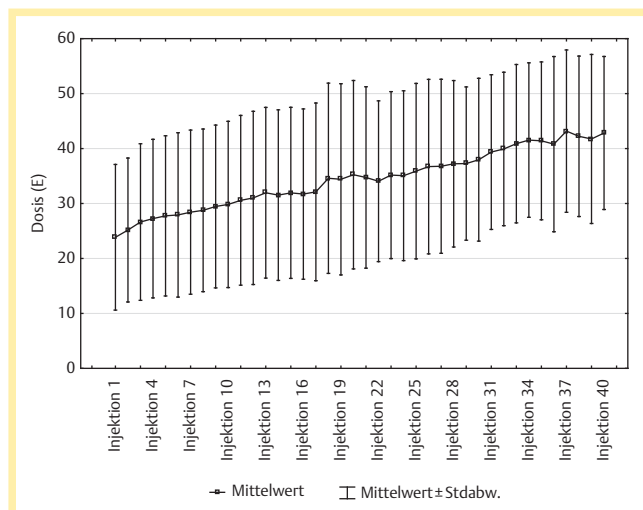


Abb. 3 Mittlere Botulinumtoxin-Dosis mit Standardabweichung *aller* behandelten Bewegungsstörungen der mimischen Muskulatur über die Zeit bzw. Anzahl der erfolgten Injektionen.

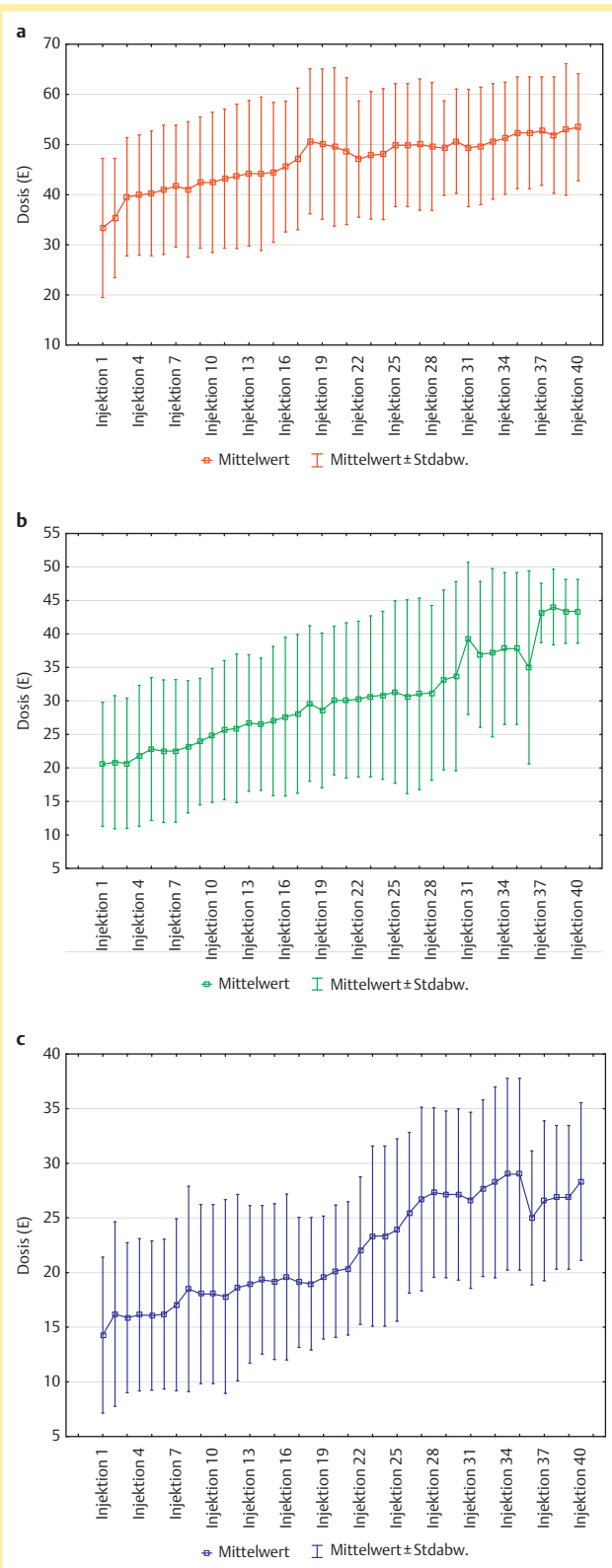


Abb. 4 Mittlere Botulinumtoxin-Dosis mit Standardabweichung der einzelnen Indikationen über die Zeit von Injektion zu Injektion. Es ist für alle untersuchten Indikationen eine mittlere Dosissteigerung zu verzeichnen. Das „Dosisniveau“ ist am höchsten bei Patienten mit einem *Blepharospasmus* (a, obere rote Kurve), gefolgt von Patienten mit einem *Spasmus facialis* (b, mittlere grüne Kurve). Das niedrigste Dosisniveau über die Zeit zeigt sich für Patienten mit *Synkinesien* (c, untere blaue Kurve) nach einer Fazialisdefektheilung.

Injektionspunkt über die Anzahl der Injektionen besonders zwischen der 1. und 25. Injektion (● Abb. 5). Es wurde also ein mittlerer Dosis-Zuwachs pro Punkt über die Zeit deutlich. Bei Patienten mit einem *Spasmus facialis* und mit *Synkinesien* nach Fazialisdefektheilung zeigte sich eine nur sehr geringe Steigerung der mittleren BoNT-Dosis pro Injektionspunkt über die gesamte Zeit (● Abb. 5). Eine fast gleichbleibende Entwicklung war hierbei für den Zeitraum von der 1. bis 25. Injektion, also im Zeitraum der größten Steigerung der Blepharospasmus-Patienten,

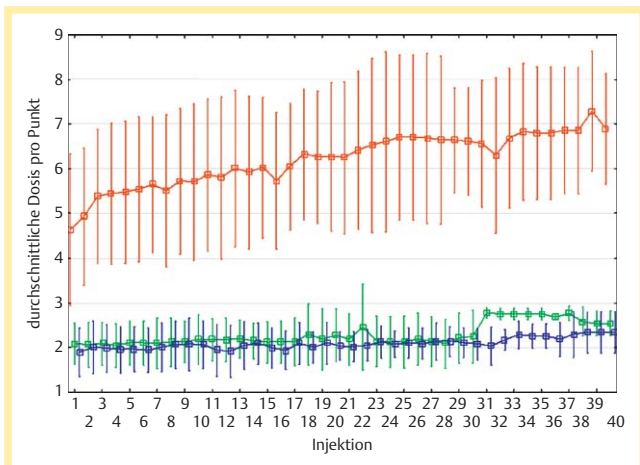


Abb. 5 Mittlere Botulinumtoxin-Dosis mit Standardabweichung pro Injektionspunkt über die Zeit. Eine deutliche Steigerung ist bei den *Blepharospasmus*-Patienten (rote Kurve) zu erkennen. Diese Steigerung findet im Wesentlichen zwischen der 1.- und 25. Injektion statt. Nahezu konstant ist der Kurvenverlauf bei Patienten mit einem *Spasmus facialis* (grüne Kurve) und *Synkinesien* nach Fazialisdefektheilung (blaue Kurve).

Tab. 1 Ergebnisse der 2-faktoriellen ANOVA für Messwiederholungen. Ein p-Wert kleiner als 0,05 zeigt eine statistische Signifikanz an.

Endpunkt	Faktor (Einflussgröße)	p-Wert
Dosis (E)	Indikation (Erkrankungsgruppe)	<0,01
	Zeitpunkt (der Injektion)	<0,01
	Interaktion (Indikation-Zeitpunkt)	0,66
Injektionspunktezah	Indikation (Erkrankungsgruppe)	<0,01
	Zeitpunkt (der Injektion)	<0,01
	Interaktion (Indikation-Zeitpunkt)	<0,01

zu erkennen. Ab Injektion 31 und bis zur Injektion 37 war bei den *Spasmus facialis*-Patienten eine geringe, „sprunghafte“ Erhöhung der mittleren Dosis pro Punkt mit dann gleichbleibender Höhe (bis Injektion 37) zu erkennen (● Abb. 5).

Auswertung der Entwicklung der Anzahl der Injektionspunkte bei den verschiedenen fazialen Dyskinesien

Bei der Analyse der Dosisentwicklung pro Injektionspunkt (s.o.) zeigte sich, dass die gefundene Steigerung bei den *Blepharospasmus*-Patienten im Wesentlichen zwischen der 1. und 25. Injektion passiert und dann mit nur geringerer Kurven-Steigung fortgeschreitet (● Abb. 5). Betrachtet man in Anlehnung an dieses interessante Intervall diejenige Gruppe der Patienten, die bei der 20. Injektion noch in Behandlung waren (n=41, n für alle Gruppen ≥ 10, ● Abb. 2), isoliert, dann ist zu erkennen, dass die mittlere verabreichte Dosis für alle 3 Erkrankungsgruppen ansteigt (Haupteffekt Zeitpunkt: p-Wert < 0,01 in ● Tab. 1, ● Abb. 6a, ● Abb. 4).

Die Anstiege für die Injektions-Dosis war signifikant im jeweiligen Paarvergleich der *Blepharospasmus*-Patienten mit der Gruppe der Patienten mit einem *Spasmus facialis* und *Synkinesien* (p-Werte < 0,01 für beide Paarvergleiche). Eine Interaktion zwischen der Indikation (Erkrankungsgruppe) und dem Zeitpunkt der Injektion konnte nicht gesehen werden (p-Wert = 0,66, ● Tab. 1).

Eine Interaktion zwischen Anzahl der Injektionspunkte und dem Zeitpunkt der Injektion konnte hingegen nachgewiesen werden (p-Wert < 0,01, ● Tab. 1). Die mittlere Anzahl der *Injektionspunkte* stieg aber nur bei Patienten mit einem *Spasmus facialis* und mit *Synkinesien* (● Abb. 6b). In anschließenden Paarvergleichen zeigte sich, dass bei den Patienten mit einem *Blepharospasmus* die mittlere Anzahl der Injektionspunkte beim Vergleich der 1. mit der 20. Injektion konstant blieb (● Abb. 6b, p-Wert > 0,05).

Im Einzelnen wurden bei dieser gesonderten Gruppen-Betrachtung bei den *Blepharospasmus*-Patienten bei der ersten Behandlung im Mittel an 7,4 Punkten (SD: 1) injiziert, bei der 20. Behandlung an 7,5 (SD: 0,6) Punkten.

Bei den *Spasmus facialis*-Patienten wurden bei der ersten Behandlung im Mittel an 10,2 Punkten (SD: 2,5) injiziert, bei der 20. Behandlung an 13,2 (SD: 4,3).

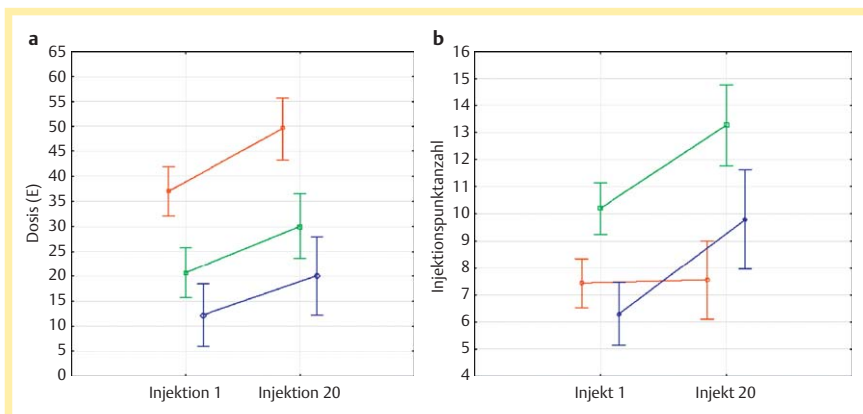


Abb. 6 Vergleich der mittleren Dosis und der mittleren Injektionspunktezah bei der 1. und 20. Injektion (n=41 Patienten, ● Abb. 2). **a** Mittlere Botulinumtoxin-Dosis bei der 1. und 20. Injektion. Bei allen Indikationen findet sich von der ersten bis zur 20. Injektion eine Dosissteigerung (rote Kurve: *Blepharospasmus*; grüne Kurve: *Spasmus facialis*; blaue Kurve: *Synkinesien*). **b** Mittlere Anzahl der *Injektionspunkte* bei der 1. und 20. Injektion. Bei den *Blepharospasmus*-Patienten (rote Kurve) bleibt die mittlere Anzahl der *Injektionspunkte* konstant, eine Steigerung von der 1. zur 20. Injektion ist für die Patienten mit einem *Spasmus facialis* (grüne Kurve) und mit *Synkinesien* nach Fazialisdefektheilung (blaue Kurve) gegeben.

Bei den Synkinesie-Patienten wurden bei der ersten Behandlung im Mittel an 6,3 Punkten (SD: 1,2) injiziert, bei der 20. Behandlung an 9,8 (SD: 2).

Der größte Anstieg der Injektionspunktezahlfand sich somit bei den Patienten mit Synkinesien.

Diskussion

Die Wirksamkeit von BoNT bei fazialen Dyskinesien ist hinreichend bekannt [1–18]. In der hier vorliegenden Analyse stellen wir unsere Resultate bezogen auf die Injektionsdynamik bei Patienten mit einem Blepharospasmus, Spasmus facialis und mit Synkinesien nach Fazialisdefektheilung vor.

Wir fanden in unserem Patientengut eine kontinuierliche mittlere Dosissteigerung über die Zeit für alle Indikationen. Diese Beobachtung, aber auch eine Dosis-Konstanz über die Zeit ist von verschiedenen Autoren bereits beschrieben [1–3, 6, 7, 23].

Ein Vergleich der hier untersuchten 3 Indikationen ist aber nur selten zu finden. Gil Polo et al. [20] konnten in Übereinstimmung mit unseren Daten ebenso eine Dosissteigerung über die Zeit bei den von ihnen untersuchten Indikationen feststellen. Interessanterweise war das Dosis-Niveau ihrer Dosis/Zeit-Kurve für Patienten mit Synkinesien nach 5 Jahren höher als für Patienten mit einem Spasmus facialis und einem Blepharospasmus, wohingegen in unserer Untersuchung beim Blepharospasmus der größte Anstieg zu verzeichnen war.

Gründe dafür können letztendlich nur spekuliert werden. Eine Möglichkeit wäre die unterschiedliche Ausprägung der Synkinesien in beiden untersuchten Kollektiven hinsichtlich der betroffenen Muskelareale der mimischen Muskulatur. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass bei Synkinesien zur Korrektur der Fehlbewegungen im Vergleich zu den anderen Indikationen geringere Dosen notwendig sind, da der basale „Innervationslevel“ der fehlbewegten Muskulatur ja praktisch dem der normal bewegten Muskulatur entspricht. In der Gruppe der Patienten von Gil Polo et al. [20] könnten mehr Patienten mit gravierenderen Defektheilungen nach Fazialisparese zu finden sein.

Als Folge der letztendlich nicht vollständig ausgeheilten Fazialisparese ist die Lidschlusskraft bei diesen Patienten sehr oft vermindert, die Gefahr einer Hornhautentzündung durch eine offene Lidspalte im Schlaf (Lagophthalmus) dadurch deutlich erhöht. Es ist in diesem Zusammenhang dankenswert, dass nach unseren Erfahrungen (auch langfristig) die Injektionsdosis bei Patienten mit Synkinesien der Lidmuskulatur niedrig gehalten werden kann (übrigens ebenso wie es dankenswert ist, dass die Botulinumtoxin-Injektion offenbar selektiv die fehlerhaften Lidbewegungen gut beeinflusst, der Lidschluss aber im Allgemeinen durch die Injektion kaum verschlechtert wird).

Cillino et al. [23] fanden ähnliche Unterschiede, allerdings verglichen diese Autoren Patienten mit einem Blepharospasmus, Spasmus facialis und einem spastischen Entropium. Für diese Indikationen waren auch Dosissteigerungen über die Zeit gegeben. Die Dosen für die Behandlungen von Blepharospasmus-Patienten waren die höchsten, darunter lag die Dosierung für Spasmus facialis-Patienten. Patienten mit einem spastischen Entropium erhielten die geringsten Dosen. Diese Autoren fanden zudem eine höhere Dosis-Eskalation bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patienten.

Vergleichbare Daten für mögliche Ursachen für die durch uns und andere Autoren gefundene Dosis-Erhöpfung, die sich mit der Analyse der „Dosisentwicklung pro Punkt“ und der „Anzahl der

gesetzten Injektions-Punkte“ befassen, haben wir in der Literatur nicht finden können. Dieser Aspekt ist neu und scheint deshalb interessant zu sein, da für die genannten Indikationen eventuell „krankheitsbezogene“ Rückschlüsse über die Notwendigkeit einer Therapieänderung durch „Steigerung der Wirkung am bereits behandelten Ort“ oder „Optimierung der Wirkung durch Behandlung größerer/anderer Areale“ oder einer Kombination aus beiden gezogen werden können.

In der Gruppe der *Blepharospasmus*-Patienten findet sich keine Erhöhung der Anzahl der Injektionspunkte. Sicherlich sind die Areale der sich fehlbewegenden Muskulatur bei dieser Erkrankung im Vergleich zu den anderen Indikationen konstanter. Prinzipiell besteht aber auch hier für die Anzahl der Injektionspunkte ein Variabilitätspotenzial in dem von uns in Anlehnung an Nüßgens und Roggenkämper [19] gewählten Schema, z.B. durch mögliches Hinzufügen vorher nicht gesetzter Punkte (Punkte kaudal des Musculus orbicularis oculi oder Punkte im Musculus frontalis). Diese Punkte können einerseits dadurch notwendig werden, dass an diesen Stellen auch vorher nicht beachtete Spasmen vorhanden waren, andererseits hat Giladi [5] nachgewiesen, dass Injektionen in diesen Bereichen auch dann einen günstigen Effekt auf den essentiellen Blepharospasmus haben können, wenn dort selbst keine Spasmen anzutreffen sind (in dem hier beschriebenen Krankengut ist dieser Gesichtspunkt allerdings nicht berücksichtigt worden).

Praktisch umgekehrt war die Situation bei Patienten mit einem *Spasmus facialis* und mit *Synkinesien* nach einer Fazialisdefektheilung. Hier fanden wir eine nur äußerst geringe mittlere Dosissteigerung pro Injektionspunkt über die Zeit kombiniert mit einer vorwiegenden Steigerung der Anzahl der Injektionspunkte. Hier scheint also die Vergrößerung der behandelten Muskelfläche entscheidender für die Dosiserhöhung und das optimale Injektionsschema zu sein.

Bei Patienten mit einem *Spasmus facialis* fanden wir einen ähnlichen Effekt. Jenseits der 25. Injektion war bei Patienten mit einem Spasmus facialis phasenweise eine sprunghafte diskrete Dosissteigerung pro Punkt auf dann stabilem Niveau bis zur 31. Injektion bleibend zu erkennen. Also war in dieser Phase für den Behandlungserfolg die Kombination aus beiden Parametern (Dosiserhöhung pro Punkt, Erhöhung der Injektionspunktezahlf) relevanter.

Gründe für die Gesamtheit der gefundenen dynamischen Veränderungen und Unterschiede könnten in einem sich ändernden klinischen Verlauf der Erkrankung selbst, in einem veränderten Erleben ihrer Erkrankung seitens der Patienten mit „Optimierungswunsch“, in der Bildung von Antikörpern oder auch in einer Lernkurve der behandelnden Ärzte liegen. Sicherlich kann dieses mit den vorliegenden Daten nicht exakt geklärt werden. In Einklang mit unseren Daten ist aber bekannt, dass bei Patienten mit einem Blepharospasmus der Aspekt einer sich im Verlauf topisch ändernden Erkrankung weniger relevant ist als z.B. bei Patienten mit einem Spasmus facialis, da hier eine „Ausweitung“ der mimischen Fehlbewegungen von kranial nach kaudal relativ häufig auftritt [9, 10, 26]. Ein Grund, die Zahl der Injektionspunkte zu verändern, könnte (gerade bei Behandlung des Spasmus facialis) auch im Wangenbereich eine Rolle spielen: Zur Vermeidung des Herunterhängens des Mundwinkels der betroffenen Seite hat sich bewährt, die Dosis eines Injektionspunktes auf 2 oder mehrere benachbarte Injektionspunkte zu verteilen und somit pro Punkt zu minimieren.

Synkinesien zeigen nicht selten eine gewisse „Variabilität der klinischen Ausprägung“, sodass die Dosissteigerung und auch pha-

senweise Minderung durch die vorwiegende Veränderung der Injektionsloci nachvollziehbar scheint.

Es ist ergänzend festzuhalten, dass die gezeigten Daten wegen der über die Zeit abnehmenden absoluten Zahlen in den untersuchten Gruppen vorsichtig interpretiert werden sollten und in erster Linie „Tendenzen“ aufzeigen. Jedoch liegen – selbst nur z.B. bis zur 20. Injektion betrachtet – hier relativ lange Beobachtungszeiträume (7–9 Jahre bei der 20. Injektion; $n \geq 10$ Patienten pro Indikation bei der 20. Injektion!) zugrunde, was die aufgezeigten Trends wiederum untermauert.

Die von uns erhobenen Daten stehen in gutem Einklang mit der von Nüssgens und Roggenkämper [19] beschriebenen langfristigen zeitlichen Konstanz der BoNT-Wirkung, gezeigt durch den von ihnen aufgezeigten Dosis-Wirkungs-Quotienten. Es wurde hier eine Gruppe von „Respondern“ und „Nonrespondern“ mit kürzeren Behandlungsintervallen definiert. Da in unserem Patientengut eine wirkungsangepasste *Variation des Zeitintervalls* zwischen den Behandlungen nicht praktiziert wurde, ist die gefundene Dosiserhöhung bei konstantem Intervall zwischen den Injektionen eventuell auch durch die Gruppe derjenigen Patienten zu erklären, die nur eine kürzere Wirkdauer erfuhren und somit Anlass für eine Dosiserhöhung für die folgende Injektion bei gleichem Zeitintervall zwischen den Injektionen waren. In diesem Zusammenhang sind auch die Beobachtungen von Gill und Kraft [24] interessant, die in ihrem Patientengut bei Blepharospasmus-Patienten eine Tendenz zur verminderten Dauer der Symptombesserungen über die Zeit fanden im Gegensatz zu den Spasmus facialis-Patienten.

Die hier gezeigten Daten untermauern den *individuellen Charakter* der einzelnen Erkrankungen und die Notwendigkeit einer individuell angepassten BoNT-Therapie. Die hier beobachteten Entwicklungen versetzen den Therapeuten in die Lage, die Dynamik des Krankheitsbildes besser zu verstehen und betroffene Patienten kompetenter als bisher zu beraten.

Fazit für die Praxis/Schlussfolgerung

Die Anwendung von BoNT bei verschiedenen Bewegungsstörungen der mimischen Muskulatur ist effektiv über lange Zeiträume. Bei der *Gesamtgruppe* der untersuchten fazialen Dyskinesien war in unserem Patientengut über die Beobachtungszeit bzw. mit der Anzahl der Injektionen eine kontinuierliche Dosissteigerung zu erkennen. Bei allen einzeln betrachteten Indikationen war über die Beobachtungszeit bzw. mit der Anzahl der Injektionen ebenso eine Dosissteigerung zu erkennen. Es zeigten sich jedoch tendenziell unterschiedliche „Veränderungspotenziale“ für die gefundene Gesamtdosis-Erhöhung. Bei der Anpassung der Therapie-Schemata zur Erreichung einer optimalen Einstellung der Topik und der Dosis sind verschiedene Optionen möglich: (1) Die Veränderung der Dosis oder des Zeitintervalls der Injektionen, (2) die Veränderung der Topik (Muskelfläche) der Injektionspunkte und (3) die Kombination aus beiden Ansätzen. Nach den uns vorliegenden Daten scheint für Patienten mit einem *Blepharospasmus* diesbezüglich tendenziell entweder eine nahezu ausschließliche Dosiserhöhung pro Injektionspunkt oder eine Verkürzung des Zeitintervalls [19,21] relevant zu sein. Bei Patienten mit einem *Spasmus facialis* und mit *Synkinesien* nach Fazialisdefektheilung scheint die Optimierung der Injektionsorte im Vordergrund zu stehen.

Abstract

Changes in Dose and Injection Pattern in the Botulinum Toxin Long-term Therapy of Facial Dyskinesia

Background: Rare information exists about comparative long-term observations of patients with facial movement disorders. This retrospective analysis deals with the course of different parameters of injection over the time.

Methods: In this study we compared the development of long-term botulinum toxin treatments of patients with blepharospasm, hemifacial spasm and synkinesis. 80 patients ($n=30$ blepharospasm, $n=31$ hemifacial spasm, $n=19$ synkinesis), who had at least 10 consultations for BTA-injections, were included in the retrospective analysis. The development for each entity in total dosage, increase in the number of injection points and change in dosages for each point were evaluated.

Results: The over-all dosage in all 3 clinical disorders and for each single disease itself increased continuously over the time. The amount of injection points increased in the treatment of hemifacial spasm and synkinesis. The dosage per point increased most in blepharospasm between the 1. and 25. injection, but was distinctly lower in patients with hemifacial spasm and synkinesis. The increase in dosage in blepharospasm is therefore, in contrast to the other indications, mostly caused by an increase in dosage per point. In patients with hemifacial spasm and synkinesis the escalation of dosage is mainly caused by an increase of the number of injection points.

Conclusion: These new aspects of the dynamic in the treatment with botulinum toxin enable the physician to understand better the dynamic of these diseases, to optimize treatment protocols.

Interessenkonflikt: Der Erstautor hat Drittmittel und Honorare für Vorträge von der Firma Allergan erhalten.

Literatur

- 1 Ainsworth JR, Kraft SP. Long-term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology* 1995; 102: 2036–2040
- 2 Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Vacca L, Currà A, De Salvia R, Marchese R, Raineri R, Roselli F, Livrea P, Berardelli A. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm: a 10-year multicenter study. *Arch Neurol* 2002; 59: 418–420
- 3 Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988; 95: 1529–1534
- 4 Frueh BR, Felt DP, Wojno TD, Musch DC. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1464–1468
- 5 Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *Journal of Neurological Science* 1997; 152: 132–135
- 6 Gill HS, Kraft SP. Long-term efficacy of botulinum A toxin for blepharospasm and hemifacial spasm. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 631–636
- 7 Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord* 2002; 17: 1288–1293
- 8 Laskawi R. Die therapeutische Anwendung von Botulinumtoxin in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Teil 1: Bewegungsstörungen der mimischen Muskulatur. *HNO* 1998; 46: 281–287
- 9 Laskawi R, Roggenkämper P. Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich. München: Urban und Vogel, 2004; 1–368
- 10 Laskawi R. Spasmus facialis. In: Laskawi R, Roggenkämper P, Hrsg. Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich. 2. Aufl. München: Urban & Vogel, 2004; 90–101

- 11 Laskawi R, Roggenkämper P. Synkinesien. In: Laskawi R, Roggenkämper P, Hrsg. Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich. 2. Aufl. München: Urban & Vogel, 102–113
- 12 Laskawi R, Ellies M, Drobik C, Bätz A. Botulinum toxin treatment in patients with hemifacial spasm. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 271–274
- 13 Roggenkämper P. Blepharospasmus-Behandlung mit Botulinus-Toxin (Verlaufsbeobachtungen). *Klin Mbl Augenheilk* 1986; 198: 268–270
- 14 Roggenkämper P, Laskawi R, Damenz W, Schröder M, Nüssgens Z. Botulinum-Toxin-Behandlung bei Synkinesien nach Fazialisparese. *HNO* 1990; 38: 295–297
- 15 Roggenkämper P, Laskawi R. Essenzieller Blepharospasmus. In: Laskawi R, Roggenkämper P, Hrsg. Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich. 2. Aufl. München: Urban & Vogel, 73–89
- 16 Scott ABMD, Kennedy RAMD, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for Blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347–350
- 17 Torres-Suarez E. Botulinumtoxin bei okulären Folgen nach Fazialisparese. *Ophthalmologe* 2012; 109: 292–296
- 18 Winterhoff J, Laskawi R. Anwendung von Botulinumtoxin beim Blepharospasmus, Spasmus facialis und bei Synkinesien nach Fazialisdefektheilung. *HNO* 2012; 60: 479–483
- 19 Nüssgens Z, Roggenkämper P. Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin type A. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4: 363–367
- 20 Gil Polo CG, Rodríguez Sanz MF, Berrocal Izquierdo N, Castrillo Sanz A, Gutiérrez Ríos R, Zamora García I, Mendoza Rodríguez A, Duarte García-Luis J. Blefarospasmo y espasmo hemifacial: tratamiento a largo plazo con toxina botulínica. *Neurologia* 2013; 28: 131–136
- 21 Wabbels B, Roggenkämper P. Essenzieller Blepharospasmus. Praxisnahe Therapie mit Botulinumtoxin unter Verwendung verkürzter Behandlungsintervalle. *Ophthalmologe* 2012; 109: 45–53
- 22 Kollwe K, Mohammadi B, Dengler R, Dressler D. Hemifacial spasm and reinnervation synkinesias: long-term treatment with either Botox® or Dysport®. *J Neural Transmiss* 2010; 117: 759763
- 23 Cillino S, Raimondi G, Guepratte N, Damiani S, Cillino M, Di Pace F, Casuccio A. Long-term efficacy of botulinum toxin A for treatment of blepharospasm, hemifacial spasm and spastic entropion: a multi-centre study using two drug-dose escalation indexes. *Eye* 2010; 24: 600–607
- 24 Ababneh OH, Cetinkaya A, Kulwin DR. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin a injections to treat blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013, doi:10111/ceo.12165 [Epub ahead of print]
- 25 Czyn CN, Burns JA, Petrie TP, Watkins JR, Cahill KV, Foster JA. Long-term botulinum toxin treatment of benign essential blepharospasm, hemifacial spasm, and Meige syndrome. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 173–177
- 26 Ehni G, Woltmann HW. Hemifacial spasm. *Arch Neurol Psych* 1945; 53: 205–211