

**Botulinumtoxininjektionen bei Betroffenen
mit essentiellen Blepharospasmus
und Hemispasmus facialis
- Einfluss auf depressive Symptome und die
Lebensqualität**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Rebecca Liebertz

aus Euskirchen

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Bettina Wabbels
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Franziska Geiser

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.06.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. Frank G. Holz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Krankheitsbilder	7
1.1.1 Essentieller Blepharospasmus	7
1.1.2 Hemispasmus facialis	9
1.2 Therapie	11
1.2.1 Botulinumtoxininjektionen	11
1.2.2 Alternative Therapieoptionen	13
1.3 Depressionen und andere Komorbiditäten	14
1.4 Botulinumtoxin bei Depressionen	15
1.5 Zielsetzung	16
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenauswahl	18
2.2 Definition der Patientengruppen	18
2.3 Vorhandene Fragebögen/Befragungen	19
2.4 Analyse der Patientendaten	20
2.5 Ablauf der Befragung	21
2.6 Definition der Zeitpunkte	22
2.7 Die Fragebögen	23
2.7.1 Beck-Depressions-Inventar	23
2.7.2 Blepharospasmus Skala	25
2.7.3 Hemispasmus Facialis Skala	27
2.8 Statistik	28

2.8.1	Gruppenanalyse	28
2.8.2	Explorative Datenanalyse	29
3.	Ergebnisse	31
3.1	Gesamtheit der Patienten	31
3.1.1	Patienten mit essentiellen Blepharospasmus	31
3.1.2	Patienten mit Hemispasmus facialis	34
3.2	Einfluss demographischer und therapiebezogener Faktoren	34
3.3	Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars	35
3.3.1	Patienten mit essentiellen Blepharospasmus	35
3.3.2	Patienten mit Hemispasmus facialis	39
3.4	Ergebnisse der Blepharospasmus-/Hemispasmus Facialis Skala	41
3.4.1	Jankovic Rating Skala bei Patienten mit Blepharospasmus	41
3.4.2	Augen- und Wangenbeteiligung bei Patienten mit Hemispasmus facialis	44
3.4.3	Global Rating Skala	45
3.4.4	Blepharospasm Disability Index (BSDI)	47
3.4.5	HFS-7 Skala	51
3.5	Patienten mit psychischen Vorerkrankungen	55
4.	Diskussion	58
4.1	Demographische Daten	58
4.2	Methoden	59
4.3	Häufigkeit und Schwere der Spasmen (JRS)	60
4.4	Alltagsbewältigung (BSDI)	66
4.5	Einschätzung der Gesamtsituation (Global Rating Skala)	67
4.6	Psychosoziale Aspekte (HFS-7 Items)	67
4.6.1	Stigmatisierung	69
4.7	Einfluss des Botulinumtoxins auf depressive Symptome	70

4.7.1	Prävalenz von depressiven Symptomen in der aktuellen Studie	70
4.7.2	Botulinumtoxininjektionen bei Patienten mit klinischer Depression	72
4.7.3	Botulinumtoxininjektionen bei Blepharospasmus und Hemispasmus facialis Patienten	74
4.7.4	Korrelation der depressiven Symptome mit den Spasmen, der Alltagsbewältigung und den psychosozialen Aspekten	76
4.7.5	Psychiatrische Vorerkrankungen und Depressionen in der Anamnese	79
4.8	Schwächen und Stärken der Studie	81
4.9	Ausblick	83
5.	Zusammenfassung	85
6.	Anhang	87
6.1	Beck-Depressions-Inventar	87
6.2	Blepharospasmus Skala	92
6.3	Hemispasmus facialis Skala	95
7.	Abbildungsverzeichnis	98
8.	Tabellenverzeichnis	101
9.	Literaturverzeichnis	102
10.	Danksagung	113

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BEB	benigner essentieller Blepharospasmus
BoNT	Botulinumneurotoxin
BSDI	Blepharospasm Disability Index
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
EMG	Elektromyografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HFS-7	Health related quality of life questionnaire for patients with hemifacial spasm (7 items)
HFS	Hemispasmus facialis
IE	Internationale Einheit
JRS	Jankovic Rating Scale
KHK	Koronare Herzkrankheit
LIT	Levatorinhibitionstyp
M.	Musculus
N.	Nervus
PEGR	Patient Evaluation of Global Response
VAS	Visuelle Analogskala

1. Einleitung

1.1 Krankheitsbilder

1.1.1 Essentieller Blepharospasmus

Der essentielle Blepharospasmus wird der Gruppe der fokalen Dystonien zugeordnet und gehört mit einer Prävalenz von 36 Betroffenen auf 1 Million Menschen zu den selteneren Erkrankungen. Frauen sind im Verhältnis doppelt so häufig betroffen wie Männer und erkranken meist im mittleren Lebensalter ab der 5. Lebensdekade (Group ESoDiEC, 2000).

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch einen unkontrollierten, schnell aufeinanderfolgenden Lidschluss bis hin zu einem anhaltenden Blinzeln oder Lidschluss beider Augen, welche durch tonisch-klonische Spasmen der periorbitalen Muskulatur hervorgerufen wird. Die Spasmen werden hauptsächlich durch eine verstärkte Innervation des Musculus orbicularis oculi ausgelöst (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

Zu Beginn der Erkrankung werden die Lidkrämpfe häufig zunächst nur durch äußere Einflüsse, wie beispielsweise grelles Licht oder einen Windzug, ausgelöst (Hufschmidt *et al.*, 2020). In der Anfangsphase ist zudem meist nur ein Auge betroffen (Grandas *et al.*, 1988). Später verläuft die Erkrankung jedoch meist progressiv, sodass schließlich beidseitig-symmetrische Spasmen, auch im Ruhezustand, auftreten (Tolosa, 1981). Neben den schnell aufeinanderfolgenden Lidschlägen kann es zudem zu länger andauernden Kontraktionen der periorbitalen Muskulatur kommen, was zeitweise zum Verlust der Sehfähigkeit auf beiden Augen führen kann. Dieser Zustand kommt dem einer funktionellen Blindheit gleich und beeinträchtigt das Leben der Patienten in erheblichem Ausmaße (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Bei 85 % der betroffenen Patienten ist eine Ausbreitung der Dystonie in den ersten fünf Erkrankungsjahren auf benachbarte Muskelpartien im Gesicht, seltener auf die Halsmuskulatur, beschrieben worden (Weiss *et al.*, 2006).

Durch verschiedene auslösende Faktoren, wie Stress und physikalische Reize, beispielsweise beim Verlassen von Gebäuden ins Freie, Fernsehen oder Lesen, verschlechtert sich die Symptomatik (Laskawi und Roggenkämper, 2004; Grandas *et al.*, 1988). Während der Nachtruhe und in liegender Position sistieren die Spasmen jedoch teils vollständig (Blitzer und Phelps, 2020; Wabbels, 2019). Neben den Spasmen leiden die Patienten

an unterschiedlichen Begleitsymptomen, wie etwa an Photophobie oder starker bzw. verminderter Tränenproduktion. Diese Beschwerden können der Erstdiagnose Monate bis Jahre vorangehen (Green *et al.*, 2017). Einige der Patienten wenden während der Lidkrämpfe die sogenannte „geste antagonist“ an. Hierbei handelt es sich um eine absichtlich durchgeführte Bewegung des Patienten, durch welche die Spasmen kurzzeitig gelindert werden können. Beispiele sind die Berührung bestimmter Punkte im Gesicht mit dem Finger, der Kieferschluss oder das Zurückwerfen des Kopfes in den Nacken (Martino *et al.*, 2010).

Die Bezeichnung des „primären“ oder „essentiellen“ Blepharospasmus impliziert die ungeklärte Genese der Erkrankung. Als wahrscheinlichste Ursache wird eine Dysfunktion der dopaminergen Transmission beziehungsweise eine dopaminerge Dysbalance in den Basalganglien des Gehirns angenommen (Horie *et al.*, 2009; Misbahuddin *et al.*, 2002). Ein familiäres Auftreten konnte ebenfalls in seltenen Fällen beobachtet werden. Einige Studien gehen von einem autosomal-dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz aus (Defazio *et al.*, 2006; Titi-Lartey und Patel, 2020). Screeningverfahren auf genetische Assoziationen ergaben ein gehäuftes Vorkommen von den Genen CACNA1B (Cocoş *et al.*, 2020), SYNE1 und CIZ1 (Dong *et al.*, 2019b) bei Patienten mit idiopathischem Blepharospasmus. In einer Studie von Johnson *et al.* (2007) erlebten Patienten mit Blepharospasmus oder Hemispasmus facialis im Durchschnitt drei aufeinanderfolgende belastende Lebensereignisse (Tod einer nahestehenden Person, Scheidung/Trennung, Kündigung etc.), die in signifikant kürzeren Abständen auftraten als bei der Kontrollgruppe.

Ein Blepharospasmus kann hingegen auch sekundär durch Verletzungen bzw. Irritationen der Kornea (z. B. durch Fremdkörper), Entzündungen (z. B. Konjunktivitis), physikalische Reize (z. B. Wind, grelles Licht) oder eine Keratokonjunktivitis sicca ausgelöst werden (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Durch die oben genannten Zustände wird der physiologische Lidschlussreflex ausgelöst, welcher in der Absicht das Auge zu schützen, zu einer erhöhten Blinkfrequenz führt. Iatrogen können die Lidkrämpfe auch als Nebenwirkungen bei der Einnahme von Medikamenten aus der Gruppe der typischen Antipsychotika, im Sinne einer Dyskinesie, auftreten (Hassell und Charles, 2020). Seltenerere Ursachen sind neurologische Erkrankungen, wie beispielsweise Läsionen oder Degeneration

vom Hirnstamm oder den Basalganglien unterschiedlicher Ätiologie (Hufschmidt *et al.*, 2020).

Es werden mehrere Subformen des essentiellen Blepharospasmus unterschieden. Bei der häufigsten Form, dem spastischen Blepharospasmus, entsteht der Lidschluss durch deutlich sichtbare Kontraktionen der periorbitalen Muskulatur. Eine weitere Unterform ist der „Levatorinhibitionstyp“, auch als apraktische Form bezeichnet. Hierbei bleibt die Innervation des Musculus levator palpebrae, welcher für die Augenöffnung zuständig ist, zeitweise aus (Hufschmidt *et al.*, 2020). Folglich können sich die zuvor geschlossenen Augen aufgrund des relaxierten oberen Augenlides entweder nicht mehr öffnen oder fallen plötzlich zu und führen somit zum Augenschluss (Aramideh *et al.*, 1994). Dieser Zustand kann bis zu mehrere Minuten anhalten (Hufschmidt *et al.*, 2020). Zwischen beiden Formen existieren auch spastisch-apraktische Mischformen. Ein Viertel aller Blepharospasmus Patienten leidet an einem Meige-Syndrom (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Bei diesem Syndrom liegt eine Kombination aus Blepharospasmus und oromandibulärer Dystonie vor. Die oromandibuläre Dystonie ist gekennzeichnet durch Krämpfe der Kiefer-, Schlund- und perioralen Muskulatur und kann zu Behinderungen beim Essen, Sprechen, Kauen und Schlucken führen (Gonzalez-Alegre *et al.*, 2014).

Die Diagnostik des essentiellen Blepharospasmus erfolgt klinisch. Um einen sekundären Blepharospasmus auszuschließen, sollte jedoch in jedem Fall eine ophthalmologische Untersuchung mit der Spaltlampe, sowie eine gründliche Anamnese und gegebenenfalls eine neurologische Untersuchung erfolgen. Bei Verdacht auf eine strukturelle, neurologische Erkrankung kann ein cMRT angefertigt werden (Laskawi und Roggenkämper, 2004; Hassell und Charles, 2020).

1.1.2 Hemispasmus facialis

Der Hemispasmus facialis ist die wichtigste Differentialdiagnose des essentiellen Blepharospasmus (Hufschmidt *et al.*, 2020). Er gehört mit einer Prävalenz von 9,8 Betroffenen auf 100.000 Menschen ebenfalls zu den selteneren Erkrankungen und betrifft, wie auch der essentielle Blepharospasmus, häufiger Frauen im mittleren bis hohen Lebensalter (Nilsen *et al.*, 2004).

Die Ursache des Hemispasmus facialis liegt bei der Mehrheit der Patienten in einer druckbedingten Irritation des N. facialis durch die A. cerebelli anterior oder posterior inferior an dessen Ausgang im Kleinhirnbrückenwinkel. Diese führt zur sogenannten ephaptischen Transmission, einem Überspringen von elektrischen Signalen auf benachbarte Nervenfasern mit konsekutiver Fehlinnervation (Rosenstengel *et al.*, 2012; Girard *et al.*, 1997). Eine andere Theorie besagt, dass die Spasmen durch eine peripher-induzierte „Hyperexzitabilität“ des motorischen Facialiskern im Hirnstamm führen (Hufschmidt *et al.*, 2020; Møller und Jannetta, 1984). Wie beim essentiellen Blepharospasmus wurden selten auch familiäre Fälle beobachtet, jedoch tritt die Erkrankung am häufigsten sporadisch auf (Miwa *et al.*, 2002).

Da das Krankheitsbild jedoch auch sekundär durch zerebrale Raumforderungen (z. B. Akustikusneurinom, arteriovenöse Malformation), demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose), Traumata oder Infektionen in der Hirnstammregion entstehen kann, wird neben der ophthalmologischen Untersuchung immer auch eine bildgebende Diagnostik mittels cMRT empfohlen (Chaudhry *et al.*, 2015; Hufschmidt *et al.*, 2020).

Im Gegensatz zum Krankheitsbild des essentiellen Blepharospasmus sind die Spasmen unilateral und betreffen meist die mimische Muskulatur einer kompletten Gesichtshälfte. Sie beginnen in der Regel periorbital und breiten sich im Verlauf auf weitere Muskeln der unteren Gesichtshälfte aus (Rudzińska *et al.*, 2010). So kann es neben Einschränkungen der visuellen Wahrnehmung auch zu Störungen des Sprechens kommen und somit die Lebensqualität der Patienten deutlich herabsetzen (Tan *et al.*, 2004; Rudzińska *et al.*, 2010). Da der essentielle Blepharospasmus zu Beginn auch asymmetrisch verlaufen kann, ist er in dieser Phase teilweise schwer vom Hemispasmus facialis abzugrenzen. Fälle eines bilateralen Hemispasmus facialis wurden ebenfalls beobachtet, sind jedoch sehr selten (Tan und Jankovic, 1999).

Die Spasmen intensivieren sich bei Stress oder Aktivierung der fazialen Muskulatur während des Sprechens oder Kauens. Im Gegensatz zum Blepharospasmus persistiert die Symptomatik während des Schlafens, wenn auch in abgeschwächter Intensität (Incirli *et al.*, 2019; Laskawi und Roggenkämper, 2004). Begleitsymptome des Hemispasmus facialis sind Ohrgeräusche bis hin zum Tinnitus, Tränenlaufen und faziale Parästhesien (Rudzińska *et al.*, 2010).

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose des Hemispasmus facialis ist die Synkinesie. Durch eine periphere Schädigung des Nervus facialis (z. B. nach einer Facialispause) kann es zu einer „fehlerhaften Aussprossung“ von Nervenendigungen an benachbarte Muskelgruppen kommen (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Dies kann dazu führen, dass die Aktivierung einer Muskelgruppe gleichzeitig mit der Aktivierung einer zweiten, normalerweise unabhängigen und unbeteiligten Muskelgruppe, einhergeht. So kann es während der Bewegung des Mundes, beispielsweise beim Essen oder Sprechen, zum gleichseitigen Augenschluss kommen (Wabbels, 2019). Synkinesien betreffen, wie auch der Hemispasmus facialis, immer nur eine Gesichtshälfte. Sie können aber im Gegensatz zum Hemispasmus facialis willkürlich durch verschiedene Gesichtsbewegungen hervorgerufen werden und sind im Ruhezustand nicht sichtbar (Blitzer und Phelps, 2020).

1.2 Therapie

1.2.1 Botulinumtoxininjektionen

Die Therapie mit Botulinumtoxininjektionen gilt sowohl beim essentiellen Blepharospasmus als auch beim Hemispasmus facialis als Erstlinientherapie (Ip C. W. et al., 2021).

Das Neurotoxin stammt von der Bakterienspezies *Clostridium botulinum* und ist an der neuromuskulären Endplatte wirksam. So verhindert das Toxin die Ausschüttung des exzitatorischen Transmitters Acetylcholin in den synaptischen Spalt durch Spaltung der dafür verantwortlichen SNARE-Proteine (englische Abkürzung für soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor). Durch den Mangel des Transmitters Acetylcholin an der postsynaptischen Membran werden Muskelkontraktionen abgeschwächt oder bleiben vollkommen aus (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

Von den insgesamt sieben Toxin Typen (Typ A, B, C, D, E, F, G) werden hauptsächlich Typ A und B zur Therapie des essentiellen Blepharospasmus und Hemispasmus facialis verwendet (Hufschmidt *et al.*, 2020). Es stehen im Wesentlichen drei Präparate vom Typ A für die Behandlung des essentiellen Blepharospasmus zur Auswahl: Xeomin® (Incobotulinumtoxin), Botox® (Onabotulinumtoxin) und Dysport® (Abobotulinumtoxin). Neurobloc® ist der bekannteste Vertreter des Botulinumtoxin Typ B (Wabbels und Roggenkämper, 2012b). In der Praxis werden hauptsächlich die Präparate Xeomin®, Botox® und Dysport®

verwendet, welche sich hinsichtlich des Therapieerfolges und des günstigen Nebenwirkungsprofils nicht unterscheiden (Roggenkämper *et al.*, 2006; Kollwee *et al.*, 2015). Bei Therapieversagern steht das Botulinumtoxin Typ B als Alternative, jedoch im Off-Label-Use, zur Verfügung (Wabbels und Roggenkämper, 2012b).

Die Wirkung des Botulinumtoxins beginnt zwei bis drei Wochen nach Injektion und schwächt in der Regel nach 12 Wochen wieder ab, weshalb die Injektionen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden müssen. Eine Zeitspanne von mindestens sechs Wochen zwischen wiederholten Applikationen des Toxins sollte hierbei eingehalten werden, um die Bildung von Antikörpern gegen das Botulinumtoxins und somit einen sekundären Wirkverlust der Therapie zu verhindern (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Bei Patienten mit Hemispasmus facialis wurde zum Teil eine längere Wirkdauer von über drei Monaten beobachtet (Wabbels, 2019).

Es wird ein individuelles Therapieschema für die Patienten angepasst. Die subkutanen Injektionsstellen liegen in der Regel über dem Musculus orbicularis oculi, M. procerus und M. corrugator (Hassell und Charles, 2020; Kaltenmaier *et al.*, 2019). Zur Therapie des Meige-Syndrom oder des Hemispasmus facialis können, je nach betroffenen Muskeln, zusätzliche Injektionen im Bereich des M. masseter, M. temporalis oder M. pterygoideus lateralis vorgenommen werden (Hassell und Charles, 2020). Injektionen im Bereich der Glabella Region (M. corrugator supercilii/ M. frontalis/ M. procerus) werden folglich als „Frontalisinjektionen“ bezeichnet.

Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen hängt von der Dosierung und der Injektionstechnik ab. Als Nebenwirkungen der Therapie können Ptosis, Lagophthalmus, Diplopie, Hämatome oder Trockenheit des Auges auftreten (Laskawi und Roggenkämper, 2004). Bei Injektionen im Bereich der perioralen Muskulatur kann es zu einem hängendem Mundwinkel oder Einschränkungen des Essens bzw. Trinkens kommen (Hassell und Charles, 2020). Die Nebenwirkungen halten jedoch, wie auch der gewünschte Effekt des Botulinumtoxins, nur für etwa drei Monate an. Kontraindikationen für die Therapie mit Botulinumtoxin sind neuromuskuläre Vorerkrankungen (z. B. Myasthenia gravis), lokale Entzündungen und kürzlich febrile Infekte (Hassell und Charles, 2020).

1.2.2 Alternative Therapieoptionen

Neben der Therapie mit Botulinumtoxininjektionen existieren weitere Therapieoptionen, welche jedoch insgesamt nebenwirkungsreicher sind und einen stark variierenden Erfolg aufweisen.

Der essentielle Blepharospasmus kann oral-medikamentös, beispielsweise mit Neuroleptika (Tiaprid), Anticholinergika (Trihexyphenidyl), Benzodiazepinen oder Antidopaminergika (Tetrabenazinen) behandelt werden (Hirabayashi und Vagefi, 2018). Für den Hemispasmus facialis stehen neben den Medikamenten aus der Gruppe der Neuroleptika und Anticholinergika zusätzlich die Medikamente Gabapentin und Carbamazepin zur Verfügung. Die medikamentöse Therapie wird aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel dem Abhängigkeitspotenzial bei Benzodiazepinen, nur restriktiv und meist in Kombination mit einer Botulinumtoxin-Therapie bei therapierefraktärem Blepharospasmus eingesetzt (Hirabayashi und Vagefi, 2018). Zur Behandlung des Hemispasmus facialis wird die orale Pharmakotherapie erst nach einem Therapieversuch mit Botulinumtoxininjektionen oder einer Operation in Betracht gezogen (Green *et al.*, 2017).

Eine Therapiealternative für Patienten mit Hemispasmus facialis stellt die operative Dekompression des Nervus facialis nach Jannetta *et al.* (1977) dar (Rosenstengel *et al.*, 2012). Die Jannetta-Operation ist die einzige kurative Behandlungsoption des Hemispasmus facialis, birgt jedoch aufgrund der Invasivität ein höheres Risiko dauerhafter Komplikationen, wie zum Beispiel ein einseitiger Hörverlust oder einer postoperative Fazialisparese (Jannetta *et al.*, 1977; Samii *et al.*, 2002).

Im Gegensatz zum Hemispasmus facialis existiert für Patienten mit essentiellen Blepharospasmus keine kurative Therapie. Mit der Methode der Frontalissuspension kann jedoch bei therapierefraktären Patienten mit essentiellen Blepharospasmus zusätzlich zur Botulinumtoxin-Therapie eine Symptomlinderung erreicht werden (Wabbels und Roggenkämper, 2007). Hierbei wird die Aponeurose des Musculus frontalis über Nahtschlingen subkutan mit der oberen Lidkante verbunden, sodass der Patient die Augenlider mechanisch mithilfe seines kontrahierten Stirnmuskels öffnen kann (Laskawi und Roggenkämper, 2004).

Weitere Therapieoptionen sind die Myektomie (Jones *et al.*, 1985), photochromatische Stimulation (Yen, 2018) und die tiefe Hirnstimulation am internen Globus pallidum (Reese *et al.*, 2011; Yen, 2018).

1.3 Depressionen und andere Komorbiditäten

Depressionen betreffen weltweit mehr als 300 Millionen Menschen und gehören somit zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (World Health Organization, 2017).

Mehrere Studien konnten belegen, dass Patienten mit essentiellen Blepharospasmus oder Hemispasmus facialis aufgrund der herabgesetzten Lebensqualität und der sozialen Stigmatisierung im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger an einer Depression leiden (Tan *et al.*, 2005b; Rinnerthaler *et al.*, 2006; Dong *et al.*, 2019a; Müller *et al.*, 2002). So deckte beispielsweise eine Fall-Kontroll-Studie von Fabbrini *et al.* (2010) eine erhöhte Prävalenz (57,3 %) von psychiatrischen, insbesondere depressiven, Erkrankungen bei Patienten mit zervikaler Dystonie und Blepharospasmus auf.

Eine Online-Befragung von 183 Mitgliedern der Deutschen Dystonie Gesellschaft, von denen 22,4 % an einem Blepharospasmus litten, ergab eine starke körperliche und zugleich seelische Belastung der Patienten (Loh und Jost, 2013). Insgesamt berichteten 66,4 % über eine depressive Stimmungslage. Existenzängste, wie zum Beispiel vor der Arbeitsunfähigkeit oder einem Verlust des Arbeitsplatzes, belasteten die Patienten am häufigsten (Loh und Jost, 2013).

Der essentielle Blepharospasmus und auch der Hemispasmus facialis zählen außerdem zum Formenkreis der chronischen Erkrankungen. Eine Studie von Fittig *et al.* (2007) zeigte bei einer Gruppe chronisch Kranker (Diabetes mellitus und KHK) ein verstärktes Vorkommen von Depressionen aufgrund sozialer Rückzugstendenzen und geschwächter Coping-Mechanismen. Zudem ist das Krankheitsbild der Depression auch generell mit Sehbehinderungen oder komplettem Sehverlust vergesellschaftet, da diese Krankheitsbilder starke Einschnitte im alltäglichen Leben der Patienten zur Folge haben (Brunes und Heir, 2020). Eine weitere Studie wies zudem auf eine beträchtliche Stigmatisierung von Menschen mit abnormalen Gesichtszügen oder Deformitäten des Gesichtes hin (Rankin

und Borah, 2003). So sind Patienten mit Blepharospasmus wie auch Hemispasmus facialis nicht in der Lage, die unwillkürlichen Spasmen vor der Außenwelt zu verbergen, weshalb es zu Schamgefühlen und Problemen in der zwischenmenschlichen Kommunikation kommt (Loh und Jost, 2013).

Inzwischen existieren einige Studien zu weiteren Komorbiditäten von Patienten mit essentiellen Blepharospasmus oder Hemispasmus facialis. So konnte eine Studie nach Hall *et al.* (2005) ein zweimal häufigeres Vorkommen von generalisierten Angststörungen bei Patienten mit Blepharospasmus im Vergleich zu Patienten mit Hemispasmus facialis feststellen. In anderen Studien fiel eine erhöhte Prävalenz von Schlafstörungen (Novaretti *et al.*, 2019), dem Restless-Legs-Syndrom (Paus *et al.*, 2011) oder sexueller Dysfunktion (Marek *et al.*, 2018) bei Blepharospasmus Patienten auf.

Eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie nach Defazio *et al.* (2000) deckte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie und einem Hemispasmus facialis auf. Es wird vermutet, dass es bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie häufiger zu Gefäßelongationen im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels kommt und somit die Wahrscheinlichkeit eines Gefäß-Nerven-Kontaktes steigt (Defazio *et al.*, 2000). Patienten mit Hemispasmus facialis litten zusätzlich häufiger an Kopfschmerzen und einem Tinnitus, welche vermutlich Folge der Gesichtsspasmen bzw. Spasmen des M. stapedius sind (Peeraully *et al.*, 2013; Rudzińska *et al.*, 2010). In seltenen Fällen wurde ein gleichzeitiges Auftreten von Hemispasmus facialis und einer Trigeminusneuralgie beobachtet, da beide Erkrankungen durch einen Gefäß-Nerven Kontakt im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels ausgelöst werden (Liu *et al.*, 2020).

1.4 Botulinumtoxin bei Depressionen

In den letzten Jahren ergab sich in mehreren Studien der Hinweis auf einen antidepressiven Effekt von Botulinumtoxininjektionen auf Patienten mit Major Depressionen (Finzi und Wasserman, 2006; Wollmer *et al.*, 2012; Finzi und Rosenthal, 2014). Insbesondere für Injektionen im Bereich der Glabella Region konnte eine stimmungsaufhellende Wirkung des Botulinumtoxins festgestellt werden (Magid *et al.*, 2014; Wollmer *et al.*, 2014; Finzi

und Wasserman, 2006). Bedarf *et al.* (2017) konnten beispielsweise bei männlichen Blepharospasmus Patienten mit zusätzlichen Injektionen im Bereich der Stirnfalten/„Trauerfalten“ (M. procerus, M. frontalis, M. corrugator supercilii), den sogenannten Frontalisinjektionen, einen niedrigeren Score im Beck-Depressions-Inventar (BDI), und somit geringere depressive Symptome, feststellen als bei männlichen Patienten mit alleinigen periorbitalen Injektionen (4,5 vs. 8 Punkte).

Die antidepressive Wirkung des Botulinumtoxins wird im Wesentlichen auf zwei Mechanismen zurückgeführt: Zum einen führen die Botulinumtoxininjektionen durch die Relaxation der Stirnmuskulatur zu einem freundlicheren, äußeren Erscheinungsbild, welches wiederum zu positiveren Reaktionen der Mitmenschen und zu einem verbesserten sozialen Feedback führt (Heckmann *et al.*, 2003; Magid *et al.*, 2014).

Einen anderen Erklärungsansatz bietet die Facial-Feedback-Hypothese. Diese besagt, dass die Verarbeitung beziehungsweise Entstehung von positiven und negativen Gefühlen in der Amygdala durch die Aktivität der mimischen Muskulatur beeinflusst wird (Strack *et al.*, 1988). Es wird angenommen, dass Muskeln wie der M. corrugator, welche hauptsächlich für den Ausdruck von negativen Emotionen zuständig sind, afferente Signale zur Amygdala senden und somit deren Aktivität steigern. Die Hyperaktivität des Muskels und folglich auch der Amygdala führt somit zu einer intensivierten Wahrnehmung von negativen Emotionen (Lewis, 2012). So zeigte beispielsweise der M. corrugator eine stärkere EMG-Aktivität bei der Demonstration negativer Bilder in einer Studie nach Lee *et al.* (2012). In dieser Studie ging eine höhere EMG-Aktivität des Corrugator-Muskels gleichzeitig auch mit einer erhöhten Amygdala Aktivität im fMRT einher. Durch den paralytischen Effekt von Botulinumtoxininjektionen im Glabella Bereich werden die afferenten Signale an die Amygdala abgeschwächt und somit die Wahrnehmung von negativen Emotionen reduziert (Hennenlotter *et al.*, 2009).

1.5 Zielsetzung

Die Studie untersucht kurz- und langfristige Effekte der Botulinumtoxin-Therapie auf die Alltagsfähigkeiten, die Stimmungslage und die daraus resultierende Lebensqualität der Patienten mit essentiellen Blepharospasmus oder Hemispasmus facialis mit dem Ziel,

einer Behandlungsoptimierung und der Identifizierung von Risikofaktoren für einen unzureichenden Therapieerfolg.

Beide Krankheitsbilder gehen mit einer erheblichen psychischen und sozialen Belastung einher, welche oft nicht Bestandteil in der klinischen Diagnostik sind. Ein Schwerpunkt unserer Studie liegt, neben der Erfassung der klinischen Symptomatik, auf krankheitsbedingten Folgen für das emotionale Wohlbefinden und die allgemeine Zufriedenheit der Patienten.

Die Befragungen der Patienten anhand der Blepharospasmus- bzw. Hemispasmus facialis Skala liefert Informationen über die Schwere der Symptomatik, sowie den damit verbundenen Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben der Patienten, über:

1. einen mindestens einjährigen Behandlungszeitraum mit Botulinumtoxin und
2. den unmittelbaren Zeitraum von drei Wochen nach einer Injektion.

Der Fokus der Beck-Depressions-Skala liegt auf der Untersuchung der Stimmungslage im längerfristigen Behandlungsverlauf.

Zusammenfassend sollen die Erkenntnisse der Studie zu einem besseren Verständnis der Erkrankungen und den dadurch verursachten Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens der Patienten führen, sodass zukünftig die Diagnostik wie auch die Therapie mit Botulinumtoxin optimiert werden können. Außerdem wird überprüft, ob eine Symptomlinderung durch die Therapie mit Botulinumtoxin gleichzeitig zu einer Reduktion depressiver Symptome führt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In der Zeit von Januar 2018 bis Dezember 2018 wurden Patienten der Universitäts-Augenklinik in Bonn befragt, die entweder unter einem benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) oder Hemispasmus facialis (HFS) litten.

Die Einschlusskriterien der Patienten wurden wie folgt formuliert:

1. Sichere Diagnose eines BEB oder eines einseitigen HFS.
2. Einen vorangegangenen, mindestens einjährigen Behandlungszeitraum mit Botulinumtoxininjektionen (BoNT-Injektionen) an der Universitäts-Augenklinik Bonn.
3. Das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Fragebögen: Beck-Depressions-Inventar (BDI), Blepharospasmus- oder Hemispasmus facialis Skala. Letztere beiden abhängig vom jeweiligen Krankheitsbild. Diese Fragebögen wurden in der Vergangenheit bei Erstvorstellung bzw. im Rahmen einer Studie im Jahr 2014 (vgl. 2.3) ausgefüllt.
4. Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten für die Teilnahme an der Studie.

Die Befragungen fanden im Rahmen der Botulinumtoxin-Sprechstunde in der orthoptischen Ambulanz statt. Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission für die Befragungen wurde eingeholt (Aktenzeichen 156/07 und 281/13) und die Untersuchungen wurden auf Grundlage der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes von 1983 durchgeführt.

2.2 Definition der Patientengruppen

Die Patienten wurden je nach vorliegender Erkrankung (BEB bzw. HFS) in zwei Krankheitsgruppen eingeteilt.

Unter den Patienten mit HFS befanden sich vier Patienten, die Zeichen einer Fehlgeneration, einer sogenannten Synkinesie, zeigten. Aufgrund der starken Ähnlichkeiten im klinischen Erscheinungsbild und der daraus resultierenden unscharfen Trennung beider

Krankheitsbilder wurden die Patienten mit Synkinesie mit den HFS- Patienten zusammengefasst.

Basierend auf einer eventuellen Vorbehandlung mit BoNT-Injektionen wurden die Patienten jeweils in eine „De-Novo“- und in eine Verlaufsgruppe unterteilt. Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung erstmalig BoNT-Injektionen in der orthoptischen Ambulanz der Augenklinik Bonn erhielten, wurden der „De-Novo“-Gruppe zugeordnet. Patienten, die vor ihrer Behandlung in der orthoptischen Ambulanz bereits in einer anderen medizinischen Einrichtung mit BoNT behandelt wurden und somit die im Rahmen dieser Studie verwendeten Fragebögen zwar zu Beginn ihrer Therapie an der Augenklinik Bonn, jedoch insgesamt im Behandlungsverlauf einer initial extern begonnenen Therapie erhielten, wurden der Verlaufsgruppe zugeordnet.

Die Augenklinik Bonn führt seit 1985 BoNT-Injektionen zur Behandlung des BEB und des HFS durch, weshalb sich viele Patienten in jahrzehntelanger Behandlung befanden. Ein Teil dieser langjährigen Patienten nahm im Jahr 2014 an der Querschnittsstudie „Depression in blepharospasm: a question of facial feedback?“ teil, in welcher der Einfluss von BoNT-Injektionen in den Musculus frontalis, den M. corrugator supercilii und M. procerus (sogenannte Frontalisinjektionen) auf die Gefühlslage untersucht wurde (Bedarf *et al.*, 2017). Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 90 Patienten mit essentiellen Blepharospasmus aus der Augenklinik und der Neurologie an der Universitätsklinik in Bonn mittels des BDI befragt.

28 dieser 90 Patienten befanden sich auch noch im Jahr 2018 in regelmäßiger Behandlung an der Augenklinik Bonn und konnten somit auch für die aktuelle Studie befragt werden. Da die Befragungen mit dem BDI im Jahr 2014 während einer bereits laufenden Therapie mit Botulinumtoxin erfolgten, wurden diese Patienten ebenfalls der Verlaufsgruppe zugeordnet.

2.3 Vorhandene Fragebögen/Befragungen

Alle Patienten, bei welchen seit April 2013 in der orthoptischen Ambulanz eine Botulinumtoxin-Therapie initiiert wurde, bekamen vor ihrer ersten Injektion in Bonn in der Regel zwei Fragebögen ausgeteilt: den BDI und, je nach Krankheitsbild, die Blepharospasmus- oder

Hemispasmus facialis Skala. Da das Krankheitsbild der Synkinesien klinisch kaum von dem des Hemispasmus facialis abzugrenzen ist, konnten die Symptome dieser Patienten ebenfalls mittels der Hemispasmus facialis Skala erhoben werden.

Eine Besonderheit stellte die Untergruppe der BEB-Patienten aus der Studie nach Bedarf *et al.* (2017) dar. Bei diesen 28 Patienten lagen zum Befragungszeitpunkt im Jahr 2018 lediglich die Befragungen mit dem BDI aus dem Jahr 2014 vor, da die Erstvorstellung dieser langjährigen Patienten zeitlich vor der Einführung der Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Skala in der orthoptischen Ambulanz lag.

Durch diese vorangegangenen Fragebogenerhebungen lagen zum Befragungszeitpunkt der aktuellen Studie im Jahr 2018, sowohl bei den „De-Novo“-Patienten als auch in der Verlaufsgruppe mindestens einer, bestenfalls jedoch beide der besagten Fragebögen vor.

2.4 Analyse der Patientendaten

Ergänzend zu den Befragungen wurden folgende Parameter erfasst:

- Alter in Jahren zum Befragungszeitpunkt im Jahr 2018
- Geschlecht
- Diagnose (BEB, HFS, Synkinesie)
- Subtyp (bei BEB-Patienten: spastisch, apraktisch/Levatorinhibitionstyp (LIT), Mischtyp, Meige-Syndrom)
- Lokalisation (bei HFS/Synkinesie: rechts- oder linksseitig)
- Subjektiver, zeitlicher Beginn der Beschwerden
- Behandlungsbeginn an der Augenklinik Bonn
- Vorbehandlungen mit BoNT in anderen Einrichtungen
- Krankheitsdauer in Jahren (Zeitspanne vom erstmaligen Auftreten der Symptome bis zum Befragungszeitpunkt 2018)

- Therapiedauer in Monaten (Zeitspanne vom Behandlungsbeginn an der Augenklinik Bonn bis zum Befragungszeitpunkt 2018)
- Anzahl der Injektionszyklen (vom Behandlungsbeginn bis zum Befragungszeitpunkt 2018)
- Letzte Injektionsdosis (Gesamtdosis des letzten effektiven Zyklus)
- Verwendetes Präparat des letzten effektiven Zyklus (Botox®/Xeomin®)
- Injektionen in den Musculus frontalis/M. corrugator supercilii (sogenannte Frontalisinjektionen)
- stattgefundene Operationen am Augenlid (insbesondere Frontalissuspension bei BEB-Patienten).

2.5 Ablauf der Befragung

Die Befragungen der ausgewählten Patienten wurden in der Wartezeit vor den geplanten BoNT-Injektionen durchgeführt. Nach einer Aufklärung über den Ablauf der Studie, sowie einer kurzen Instruktion zu den beiden Fragebögen wurden die Patienten gebeten, diese selbstständig auszufüllen. Falls eine Hilfestellung, zum Beispiel aufgrund einer Sehbehinderung notwendig war, wurde diese durch den Untersucher gestellt. Hierbei wurden die Fragen mit den entsprechenden Antwortmöglichkeiten laut vorgelesen.

Am Ende des Gespräches wurden die Patienten zusätzlich nach bereits diagnostizierten psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen befragt. Dabei wurden sowohl akute als auch chronische, psychiatrische Krankheitszustände erfasst und insbesondere nach vorbestehenden Depressionen gefragt. Die Antworten wurden zusammen mit einer gegebenenfalls bestehenden, zentralnervös-wirksamen Medikation in der Patientenakte notiert.

Nach den BoNT-Injektionen wurde ein weiteres Exemplar der Blepharospasmus- oder der Hemispasmus facialis Skala an die Patienten ausgehändigt. Die Patienten wurden gebeten, diesen Bogen drei Wochen nach der Injektion selbstständig zu Hause auszufüllen und anschließend an die orthoptische Ambulanz zurückzusenden. Sofern die Patienten

einverstanden waren, wurde ein Termin für ein Telefonat vereinbart, in welchem nach drei Wochen an die Bearbeitung der Fragebögen erinnert und ausstehende Fragen geklärt wurden.

2.6 Definition der Zeitpunkte

Zusammenfassend fanden drei Befragungen mittels der Blepharospasmus- oder Hemispasmus facialis Skala statt (vgl. Abb. 1):

- 1. Befragung: Bereits vorliegende Daten zu Behandlungsbeginn der Patienten in der orthoptischen Ambulanz der Augenklinik Bonn
- 2. Befragung (aktuell): Zum Injektionszeitpunkt in der Ambulanz, unmittelbar vor einer erneuten Injektion (2018)
- 3. Befragung (aktuell): Drei Wochen nach dem Ambulanzbesuch/der letzten Injektion

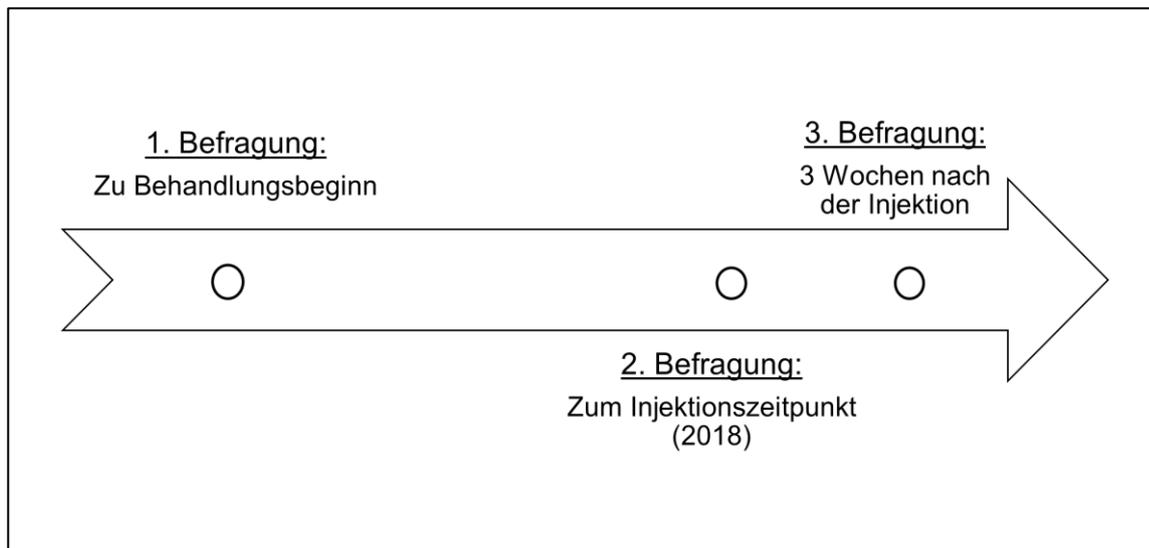


Abb. 1: Befragungen mit der Blepharospasmus-/Hemispasmus facialis Skala.

Die Befragung der Patienten mittels des BDI fand im Gegensatz zu der Blepharospasmus- oder Hemispasmus facialis Skala nur zu zwei verschiedenen Zeitpunkten statt (vgl. Abb. 2).

Bei den Studienpatienten nach Bedarf *et al.* (2017) fand die erste Befragung mit dem BDI, anders als bei den übrigen Patienten, einheitlich im Jahr 2014 statt.

- 1. Befragung: Bereits vorliegende Daten zu Behandlungsbeginn in der orthoptischen Ambulanz bzw. 2014 bei den Studienpatienten
- 2. Befragung: Zum Injektionszeitpunkt in der Ambulanz unmittelbar vor einer erneuten Injektion (2018)

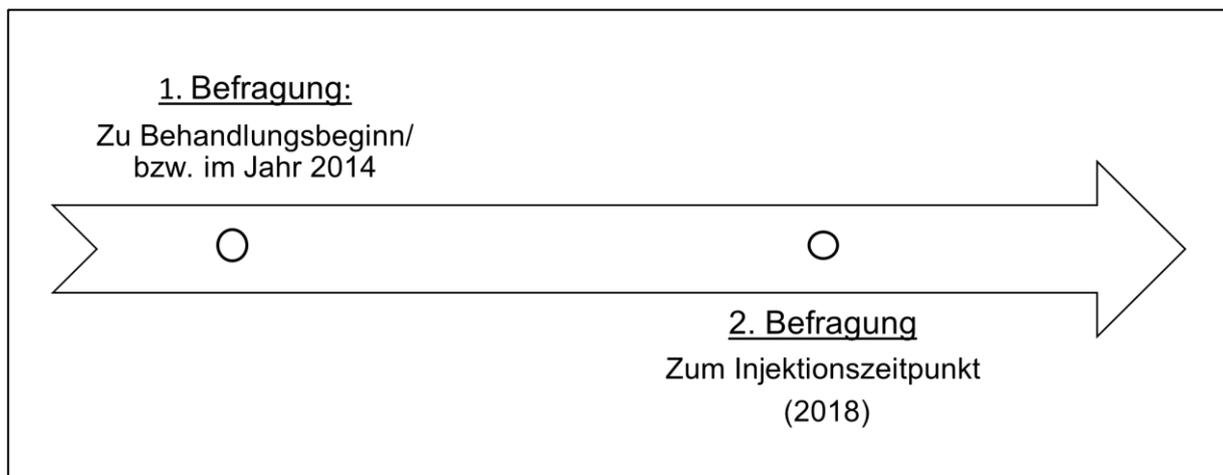


Abb. 2: Befragungen mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI).

2.7 Die Fragebögen

2.7.1 Beck-Depressions-Inventar

Für detaillierte Informationen vgl. 6.1.

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) wurde erstmals im Jahre 1961 von Beck *et al.* entwickelt und ist seitdem ein weltweit anerkanntes Messinstrument zur Quantifizierung von depressiven Symptomen jeglicher Ätiologie (Beck *et al.*, 1961). Bei den Befragungen wurde die Fragebogenversion von 1978 verwendet (vgl. 6.1, Beck und Steer, 1987).

Der Fragebogen beinhaltet 21 Items mit Schilderungen von depressiven Symptomen unterschiedlicher Intensität. Die Antwortmöglichkeiten der einzelnen Items sind in Aussagen formuliert, welche nach dem Ausprägungsgrad beziehungsweise der Intensität der Symptomatik in aufsteigender Reihenfolge sortiert sind. Der Patient kann für jedes Item einen

Punktwert zwischen 0 und 3 Punkten vergeben. Die einzelnen Punktwerte der Items werden am Ende zu einem Summenscore bis maximal 63 Punkten aufaddiert (Hautzinger *et al.*, 1994).

Die 21 Items fragen folgende depressive Symptome ab (Hautzinger *et al.*, 1994):

1. Traurigkeit, 2. Pessimismus, 3. Versagen, 4. Unzufriedenheit, 5. Schuldgefühle, 6. Strafbedürfnis, 7. Selbsthass, 8. Selbstanklagen, 9. Suizidimpulse, 10. Weinen, 11. Reizbarkeit, 12. Soziale Isolation, 13. Entschlussunfähigkeit, 14. Negatives Körperbild, 15. Arbeitsunfähigkeit, 16. Schlafstörung, 17. Ermüdbarkeit, 18. Appetitverlust, 19. Gewichtsverlust, 20. Hypochondrie, 21. Libidoverlust.

Aufgrund der sensitiven Inhalte des BDI wurden die Patienten gebeten, den Fragebogen selbstständig und, wenn möglich, ohne fremde Hilfe zu beantworten. Durch den Fragebogen wurde das Stimmungsbild der Patienten in der Woche vor der jeweiligen Befragung abgefragt (Hautzinger *et al.*, 1994).

Für den Umgang mit fehlenden Items gibt es keine offiziellen Vorgaben. Fragebögen mit mehr als drei unbeantworteten Items wurden aus der Bewertung herausgenommen. Bei Fragebögen mit insgesamt einem bis zu drei fehlenden Items wurden die fehlenden Werte aus dem gemitteltem Antwortwert der übrigen Items ersetzt.

Im Falle einer doppelten Markierung eines Items wurde die Antwort mit der höheren Punktzahl gewertet. Eine Besonderheit stellt Item 19 „Gewichtsverlust“ dar: die Zusatzfrage, ob der Gewichtsverlust willentlich durch eine Reduktion der Kalorienzufuhr herbeigeführt wurde, kann von den Patienten mit den Antwortmöglichkeiten „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Bei einer positiven Antwort wurde das 19. Item trotz des Gewichtsverlustes mit 0 Punkten gewertet (Hautzinger *et al.*, 1994).

Um Verbesserungen oder Verschlechterungen in den Ergebnissen beider Befragungen quantitativ darzustellen, wurde eine BDI-Differenz aus dem Summenscore der ersten und der zweiten BDI-Befragung berechnet. Eine BDI-Differenz $\geq \pm 5$ Punkte wurde als klinisch signifikante Veränderung zwischen zwei Befragungen interpretiert (Hiroe *et al.*, 2005).

Bei einem BDI-Score von ≥ 11 Punkten liegen Hinweise für eine depressive Symptomatik vor (Hautzinger *et al.*, 1994).

2.7.2 Blepharospasmus Skala

Für Einzelheiten vgl. 6.2.

Jankovic Rating Skala (JRS):

Die Jankovic Rating Skala (JRS) ist eine klinische Skala zur Beurteilung der Schwere und der Frequenz des BEB (Jankovic und Orman, 1987).

Die Skala setzt sich aus zwei einzelnen Items bzw. Subscoren zusammen. Der erste Subscore beurteilt die Schwere bzw. die Ausprägung des Spasmus und der zweite die Frequenz in dessen Auftreten. Die Skala kann selbstständig vom Patienten oder auch mit einer Hilfestellung durch den Untersuchenden beantwortet werden. Für jedes Item kann der Patient einen Punktwert zwischen 0 (keine Symptomatik) und 4 Punkten (sehr starker/hoch frequentierter Spasmus) vergeben. Beide Punktwerte werden im Anschluss zu einem Gesamtscore von maximal 8 Punkten aufaddiert (Jankovic und Orman, 1987). Für Patienten, die nur eines der beiden Items korrekt beantwortet haben, wurde kein Gesamtscore errechnet.

Um mögliche Verbesserungen/ Verschlechterungen zwischen den Befragungen mit der JRS zu erfassen, wurde eine JRS-Differenz aus dem Summenscore der ersten und zweiten Befragung bzw. der zweiten und dritten erstellt. Eine klinisch signifikante Veränderung der JRS liegt laut Jankovic *et al.* (2009) ab einer Punktdifferenz von zwei Punkten vor.

Global Rating Skala/Allgemeine Bewertung der Lidkrämpfe:

Im nächsten Schritt des Fragebogens werden die Patienten gebeten, eine allgemeine Bewertung ihrer Lidkrämpfe und ihrer Gesamtsituation abzugeben (Roggenkämper *et al.*, 2006; Wabbels *et al.*, 2011a). Diese Bewertung erfolgt durch eine Markierung auf einer visuellen Analogskala von 0 % (beschwerdefrei) bis 100 % (extremer Leidensdruck).

Bei der Auswertung wurde die Markierung auf der visuellen Analogskala mithilfe eines millimetergenauen Lineals ausgemessen und dann auf einer maßstabsgetreuen Prozentskala in Dezimalschreibweise umcodiert. Dieses Verfahren kam ebenfalls bei den visuellen Analogskalen des Blepharospasm Disability Index und der HFS-7 Skala zur Anwendung.

Um mögliche Verbesserungen/Verschlechterungen zwischen beiden Befragungen mit der Global Rating Skala zu erfassen, wurde ebenfalls eine Differenz aus dem Ergebnis der ersten und zweiten bzw. der zweiten und dritten Befragung berechnet.

Blepharospasm Disability Index (BSDI):

Der Blepharospasmus Disability Index (BSDI) besteht aus insgesamt sechs Items, welche jeweils die Beeinträchtigungen im Alltag durch den Blepharospasmus in Form von visuellen Analogskalen abfragen (Wabbels *et al.*, 2011a; Jankovic *et al.*, 2009; Goertelmeyer S *et al.*, 2002). Die abgefragten Tätigkeiten sind:

Lesen, Auto fahren, Fernsehen, Einkaufen, alltägliche Aktivitäten ausführen und etwas zu Fuß unternehmen/Spazieren gehen.

Die Patienten werden hierbei gebeten, selbstständig eine Markierung auf den visuellen Analogskalen von 0 % (keine Einschränkungen bei der entsprechenden Tätigkeit) bis 100 % (Tätigkeit aufgrund der Erkrankung nicht möglich) vorzunehmen. Falls eine aufgeführte Tätigkeit ohnehin nicht von dem Patienten durchgeführt werden konnte, beispielsweise Auto fahren bei Patienten ohne Führerschein, blieb dem Patienten die Möglichkeit, dies in einem separaten Feld „trifft auf mich nicht zu“ kenntlich zu machen (Jankovic *et al.*, 2009). In dem Fall wurde das Item aus der Bewertung herausgenommen. Ein Item wurde ebenfalls aus der Bewertung genommen, wenn es von dem Patienten nicht oder nur unzureichend beantwortet wurde.

Die sechs Items werden in einem Gesamtscore des BSDI zusammengefasst. Dieser wird als Mittelwert aus dem Quotienten aller addierten Einzelwerte der Items und der Anzahl der verwertbaren Items berechnet.

$$\text{Gesamt – BSDI (\%)}: \frac{\text{Item A} + \text{Item B} + \text{Item C} + \text{Item D} + \text{Item E} + \text{Item F (\%)}}{\text{Anzahl der verwertbaren Items}}$$

Um mögliche Verbesserungen/Verschlechterungen zwischen beiden Befragungen mit dem BSDI zu erfassen, wurde eine BSDI-Differenz aus dem Ergebnis der ersten und zweiten bzw. der zweiten und dritten Befragung erstellt.

HFS-7:

Die HFS-7 Skala ist eine Kurzfassung der HFS-30 Skala, welche eigens für die Erhebung von Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben der HFS-Patienten entwickelt wurde (Tan *et al.*, 2004).

Da die ersten drei Items der HFS-7 Skala („Auto fahren“, „Lesen“, „Fernsehen schauen“) bereits durch den BSDI abgedeckt wurden, verwendeten wir in dieser Studie nur die letzten vier Items der ursprünglichen Skala. In diesen vier Items werden die Patienten nach einer gegebenenfalls bestehenden Depressivität, einer Vermeidung des Augenkontaktes, Schamgefühlen und Sorgen hinsichtlich der Reaktionen ihres Umfeldes befragt (Tan *et al.*, 2005a).

Die Patienten werden gebeten, das Zutreffen der ausformulierten Aussagen auf einer visuellen Analogskala von 0 % (trifft nicht zu) bis 100 % (trifft vollkommen zu) zu markieren. Die vier Items wurden aufgrund der Diversität der abgefragten Inhalte im Gegensatz zu den anderen Fragebogenelementen getrennt voneinander analysiert. Für die einzelnen Items wurden ebenfalls Differenzen zwischen der ersten und zweiten bzw. der zweiten und dritten Befragung berechnet.

2.7.3 Hemispasmus Facialis Skala

Die Hemispasmus Facialis Skala ist ähnlich aufgebaut wie die Blepharospasmus Skala (vgl. 6.3). Die Befragung der Gesamtsituation mittels der Global Rating Skala und die Befragung mit der HFS-7 Skala sind identisch mit dem Blepharospasmus Fragebogen (vgl. 2.7.2). Lediglich die Erhebung des klinischen Schweregrades und die Befragung mittels des Blepharospasm Disability Index (BSDI) wurden geringfügig verändert

Skala für die Augen- und Wangenbeteiligung/ „HFS clinical“:

Die Beurteilung der Augen in der Hemispasmus facialis Skala ist identisch zu der Jankovic Rating Skala bei den Blepharospasmus Patienten (vgl. 2.7.2, Jankovic und Orman (1987)). Da sich die JRS lediglich auf die Augenpartie bezieht, wurde die klinische Schweregradbeurteilung um eine ähnliche Skala für die Wangenbeteiligung erweitert. Diese wurde in Anlehnung an die JRS konstruiert (Wabbels und Roggenkämper, 2012a). Die Auswertung erfolgte analog zur JRS. In Anlehnung an die Arbeit von Wabbels und Yaqubi (2021) wird dieses Fragebogenelement auch als „HFS clinical“ bezeichnet.

Blepharospasm Disability Index (BSDI):

Die Instruktionen des BSDI in der Hemispasmus facialis Skala wurden insofern verändert, dass der Patient zwei der für ihn wichtigsten Items aus den insgesamt sechs vorgeschlagenen Alltagsfähigkeiten (Lesen, Auto fahren, Fernsehen, Einkaufen, alltägliche Aktivitäten ausführen und etwas zu Fuß unternehmen oder Spazieren gehen) auswählen kann (Wabbels und Roggenkämper, 2012a).

Die zwei vom Patienten ausgewählten Alltagsaktivitäten werden auf einer visuellen Analogskala von 0 % (keine Beeinträchtigung) bis 100 % (Tätigkeit aufgrund der Erkrankung nicht möglich) beurteilt.

Aus den Ergebnissen der zwei ausgewählten Items wurde ebenfalls ein Gesamt-BSDI berechnet.

2.8 Statistik

Die Statistik wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 23 vorgenommen. Die Patientendaten wurden durch die Vergabe von Patientennummern pseudonymisiert.

2.8.1 Gruppenanalyse

Die Analysen der Fragebogenergebnisse wurden, je nach vorliegendem Krankheitsbild, in zwei verschiedenen Gruppen analysiert: Die HFS-Patienten wurden mit den Synkinesie

Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst. In einer zweiten Gruppe wurden die Ergebnisse der Patienten mit BEB analysiert.

Innerhalb der BEB-Gruppe wurden die Analysen der Ergebnisse aus der Blepharospasmus Skala, je nachdem, ob eine Vorbehandlung mit BoNT in anderen Einrichtungen stattgefunden hat, nochmals in zwei Untergruppen, der „De-Novo“-Gruppe und der Verlaufsgruppe, analysiert.

Eine Besonderheit stellt die Befragung der Patienten von Bedarf *et al.* (2017) mit dem BDI dar. Diese Patienten gehören grundsätzlich der Verlaufsgruppe der BEB-Patienten an. Lediglich bei den Analysen des BDI fand eine Trennung von den übrigen BEB-Patienten der Verlaufsgruppe statt. Der Grund hierfür sind die unterschiedlichen Befragungszeitpunkte mit dem BDI innerhalb der Verlaufsgruppe: So erhielten die Patienten nach Bedarf *et al.* (2017) den BDI einheitlich im Jahr 2014. Die anderen Patienten der Verlaufsgruppe erhielten den Fragebogen jeweils zu Behandlungsbeginn an der Augenklinik Bonn (variabler Zeitpunkt). Die Ergebnisse der Blepharospasmus Skala aus der zweiten und dritten Befragung dieser Studienpatienten wurden zusammen mit den restlichen Patienten der Verlaufsgruppe analysiert. Die Verlaufsgruppe der HFS-Patienten bestand aus einer kleinen Fallzahl von nur vier Patienten, weshalb mit den Fragebogenergebnissen dieser Gruppe keine Analysen oder graphische Vergleiche vorgenommen wurden. Die Ergebnisse der Verlaufsgruppe wurden stattdessen mit denen der „De-Novo“- Gruppe zusammengefasst.

2.8.2 Explorative Datenanalyse

Im ersten Schritt der Datenanalyse wurden die Fragebogenergebnisse des BDI, der Blepharospasmus Skala und der Hemispasmus facialis Skala zu den verschiedenen Zeitpunkten gegenübergestellt.

Danach wurden die Ergebnisse der einzelnen Fragebogenelemente auf mögliche demographische (Alter, Geschlecht, Lokalisation beim Hemispasmus bzw. Subtyp beim Blepharospasmus, Krankheitsdauer), sowie therapiebezogene Einflussfaktoren (Therapiedauer, Anzahl der Injektionszyklen, letzte Gesamtdosis, verwendetes Präparat, Frontalinjektionen oder eine ggf. stattgefundenene Frontalissuspension) untersucht.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der einzelnen Fragebogenelemente aus der Blepharospasmus Skala bzw. Hemispasmus facialis Skala sowohl untereinander als auch mit den jeweiligen BDI-Ergebnissen auf Zusammenhänge getestet.

Aufgrund der großen Anzahl von Variablen in der Datenanalyse fiel eine hohe Anzahl von Tests an (ca. 400-500 pro Patientengruppe), sodass nach Beratung mit dem Statistischen Institut der Universitätsklinik Bonn (IMBIE) einheitlich die nicht-parametrischen Tests verwendet und lediglich bei hochsignifikanten p-Werten ($0,05: 500 = p < 0.0001$) eine Aussage bezüglich der statistischen Signifikanz getroffen wurde. Ergebnisse mit einem p-Wert über dem Signifikanzniveau wurden zum Teil dennoch im Text im Sinne einer generellen Tendenz beschrieben.

Um Zusammenhänge zwischen den einzelnen Fragebogenergebnissen und den Einflussfaktoren aufzudecken, wurden die Spearman-Korrelation, der Mann-Whitney-U-Test, der Chi-Quadrat-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Die Gegenüberstellung der einzelnen Befragungen wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test vorgenommen. Bei kleinen Fallzahlen wurde zusätzlich die exakte Signifikanz berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Gesamtheit der Patienten

Insgesamt wurden 118 Patienten befragt, von denen 3 Patienten (2,5 %) ihre Einverständniserklärung nachträglich zurückzogen. Somit konnten 115 Patienten unter Beachtung der Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden.

Die Aufteilung der 115 eingeschlossenen Patienten in die Gruppen ist in Tab. 1 dargestellt. Insgesamt nahmen 44 männliche (38,3 %) und 71 weibliche (61,7 %) Patienten mit einem medianen Alter von 69 Jahren teil.

Tab. 1: Demographische und therapiebezogene Daten der eingeschlossenen Patienten aufgeteilt nach Krankheitsbild; n= Anzahl, p¹= Signifikanz des Chi-Quadrat-Test, p²= Signifikanz des Mann-Whitney-U Test, *= signifikante Unterschiede (p<0.0001).

		Essentieller Blepharospasmus (n=86)			Hemispasmus facialis (n=29)			
		n (%)	Median	Bereich	n (%)	Median	Bereich	p
Geschlecht	männlich	29 (33,7)			15 (51,7)			p ¹ =0.085
	weiblich	57 (66,3)			14 (48,3)			
Alter (Jahre)			71	36-88		63	45-85	p ² =0.01
Krankheitsdauer (Jahre)			6,5	1-38		4	1-34	p ² =0.069
Therapiedauer (Monate)			40	12-374		22	12-52	p ² =0.001
Anzahl Injektionszyklen			14*	4-133		8*	2-17	p²<0.0001
Gesamtdosis für beide Augen (IE)			30*	15-80		12,5*	5-32,5	p²<0.0001
Präparat	Xeomin	66* (76,7)			2* (6,9)			p¹<0.0001
	Botox	20 (23,3)			27 (93,1)			
Frontalisinjektionen		36 (41,9)						
Frontalissuspensionen		8 (9,3)						

3.1.1 Patienten mit essentiellen Blepharospasmus

Von den insgesamt 86 BEB-Patienten erhielten acht Patienten (9,3 %) in der Vergangenheit eine Frontalissuspension (Tab. 2). Davon stammten sieben Patienten aus der Verlaufs- und nur ein Patient aus der „De-Novo“-Gruppe. Der „De-Novo“-Patient erhielt die Frontalissuspension drei Monate vor der aktuellen Befragung im Jahr 2018.

In beiden Gruppen war der häufigste Subtyp der des spastischen Blepharospasmus (54,1 % der „De-Novo“-Patienten vs. 30,6 % der Verlaufsguppe). 21,6 % der „De-Novo“-Patienten und 18,4 % der Verlaufsguppe litten an einem apraktischen/bzw. Levatorinhibitivstyp. Das Meige-Syndrom oder Mischformen lagen eher bei den Patienten der Verlaufsguppe vor (Chi-Quadrat-Test= 0.049).

25,6 % der BEB-Patienten gaben eine psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte, wie beispielsweise Depressionen, Angststörungen, Medikamentenabhängigkeit, schizophrene Erkrankungen, bipolar affektive Störungen oder das posttraumatische Belastungssyndrom an. Bei 18,6 % aller Patienten lag eine Depression als psychiatrische Erkrankung vor. 22,1 % der Blepharospasmus Patienten nahmen zum Zeitpunkt der zweiten Befragung zentralnervös-wirksame Medikamente ein, welche zu den Gruppen der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Benzodiazepinen, atypischen Neuroleptika oder Dopaminagonisten gehörten. Zwischen der „De-Novo“- und Verlaufsguppe lag weder hinsichtlich der Medikamenteneinnahme noch der Prävalenz von Depression oder anderen psychiatrischen Vorerkrankungen ein signifikanter Unterschied vor (Chi-Quadrat-Test).

Tab. 2: Demographische und therapiebezogene Daten der Blepharospasmus Patienten aufgeteilt in die "De-Novo"- und die Verlaufsgruppe; n= Anzahl, p¹= Signifikanz des Chi-Quadrat-Test, p²= Signifikanz des Mann-Whitney-U Test, *= signifikante Unterschiede (p<0.0001).

		Essentieller Blepharospasmus						
		De-Novo Gruppe (n=37)			Verlaufsgruppe (n=49)			p
		n (%)	Median	Bereich	n (%)	Median	Bereich	
Geschlecht	männlich	14 (37,8)			15 (30,6)			p ¹ =0.483
	weiblich	23 (62,2)			34 (69,4)			
Alter (Jahre)			71	38-88		71	36-85	p ² =0.879
Krankheitsdauer (Jahre)			4*	1-18		14*	1-38	p²<0.0001
Therapiedauer (Monate)			33*	12-59		133*	12-374	p²<0.0001
Anzahl Injektionszyklen			11*	4-29		43*	4-133	p²<0.0001
Gesamtdosis für beide Augen (IE)			30*	15-80		35*	20-80	p²<0.0001
Präparat	Xeomin	34 (91,9)			32 (65,3)			p ¹ =0.004
	Botox	3 (8,1)			17 (34,7)			
Frontalisinjektion		12 (32,4)			24 (49)			p ¹ =0.124
Frontalissuspension		1 (2,7)			7 (14,3)			p ¹ =0.130

Von den insgesamt 49 Patienten in der Verlaufsgruppe nahmen 28 Patienten im Jahr 2014 an der Studie nach Bedarf *et al.* (2017) teil (57,1 %).

Vor der zweiten Befragung im Jahr 2018 litten die Patienten aus der Studie nach Bedarf *et al.* (2017) zum einen signifikant länger an deren Erkrankung (17,5 Jahre vs. 6 Jahre; Mann-Whitney- U: p<0.0001), zum anderen wurden sie bereits länger mit BoNT therapiert als die restlichen Patienten der Verlaufsgruppe (170,5 Monate vs. 19 Monate; Mann-Whitney-U: p<0.0001).

Bezüglich Geschlechterverteilung, Alter und Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bzw. Depressionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den restlichen Patienten der Verlaufsgruppe (Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U Test).

3.1.2 Patienten mit Hemispasmus facialis

Für detaillierte Informationen siehe Tab. 1. Die Lokalisation des Hemispasmus facialis war in 44,8 % der Fälle rechtsseitig und in 55,2 % linksseitig.

Insgesamt litten 20,7 % der HFS-Patienten an psychiatrischen Erkrankungen und 17,2 % aller Patienten litten speziell an Depressionen. Es lagen keine relevanten Unterschiede in der Prävalenz psychiatrischer Vorerkrankungen oder Depressionen zu den Blepharospasmus Patienten vor (Chi-Quadrat-Test: $p= 0.596$, $p= 0.869$).

Von den 29 Patienten mit Hemispasmus facialis litten insgesamt vier Patienten an einer Synkinesie (13,8 %).

3.2 Einfluss demographischer und therapiebezogener Faktoren

Die Fragebogenergebnisse des BDI, der Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Skala (JRS, Augen-/Wangenbeteiligung, Global Rating, BSDI, HFS-7) waren während der drei Befragungen von Alter, Geschlecht oder Krankheitsdauer unbeeinflusst. Es zeigten sich ebenso keine Korrelationen zwischen der Therapiedauer, Anzahl der Injektionszyklen, Gesamtdosis, Präparat oder Frontalissuspensionen zu den Ergebnissen der zweiten Befragung (Spearman-Korrelation, Mann-Whitney-U Test).

3.3 Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars

3.3.1 Patienten mit essentiellen Blepharospasmus

Die Ergebnisse der zwei Befragungen mit dem Beck-Depressions-Inventar sind in Abb. 3 dargestellt. Die Analyse aller Blepharospasmus Patienten ergab keine signifikante Änderung des BDI von der ersten auf die zweite Befragung.

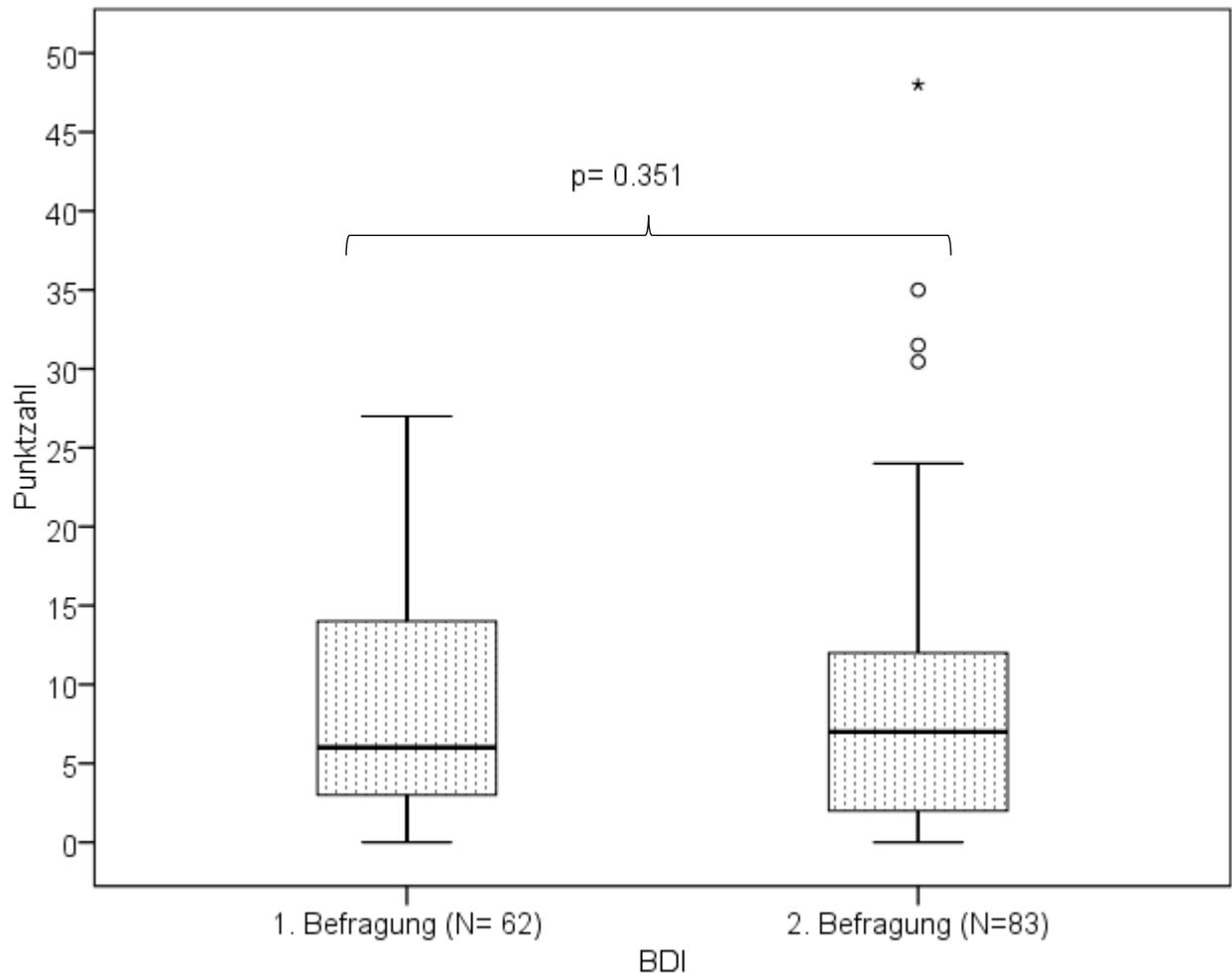


Abb. 3: Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars bei Patienten mit essentiellen Blepharospasmus (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test: listenweiser Fallausschluss mit N= 59); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer; *= extreme Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.

Zwischen den beiden BDI-Befragungen lag eine mediane Zeitspanne von drei Jahren bei den „De-Novo“-Patienten, vier Jahren bei den Patienten nach Bedarf *et al.* (2017) und zwei Jahren bei den restlichen Patienten der Verlaufsgruppe.

Die Ergebnisse der ersten und der zweiten Befragung mit dem BDI unterschieden sich weder zwischen den drei Untergruppen, noch im Vergleich der beiden Befragungszeitpunkte innerhalb der einzelnen Gruppen signifikant voneinander (Abb. 4).

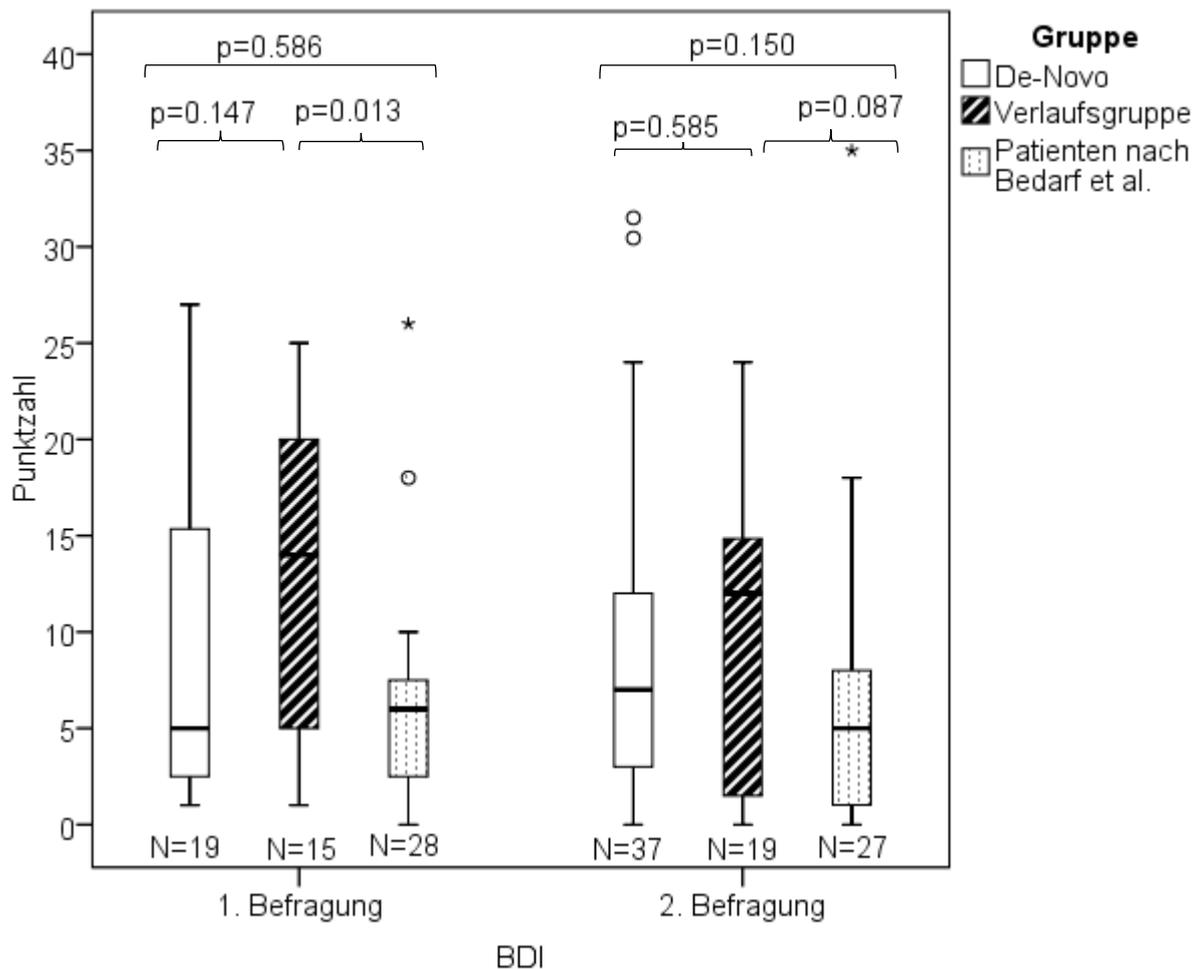


Abb. 4: Vergleich des Beck-Depression-Inventars zwischen den drei Untergruppen (Mann-Whitney-U Test); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.

In der Analyse aller klinisch signifikanter Veränderungen, ergab sich bei 11,6 % eine klinisch signifikante Verbesserung (Differenz ≥ 5 Punkte), jedoch auch bei 10,5 % eine klinisch signifikante Verschlechterung des BDI (Differenz ≤ -5 Punkte). Bei einem Anteil von

46,5 % zeigte sich keine klinisch relevante Veränderung des BDI. Bei 27 Patienten (31,4 %) konnte keine BDI-Differenz berechnet werden, da nicht beide Fragebögen vorlagen.

Bei 18 Patienten (20,9 %) lag zum Zeitpunkt der ersten Befragung und bei 26 (30,2 %) zum Zeitpunkt der zweiten Befragung ein BDI-Score von ≥ 11 Punkten vor. Während der zweiten Befragung war bei nur 9 der 26 Patienten (34,6 %) mit einem BDI ≥ 11 Punkten eine Depression in der Vorgeschichte bekannt.

Weibliche Patientinnen hatten sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten BDI-Befragung höhere BDI-Werte als die männlichen Studienteilnehmer (Abb. 5). Jedoch war dieser Zusammenhang aufgrund der multiplen Testung nicht statistisch signifikant.

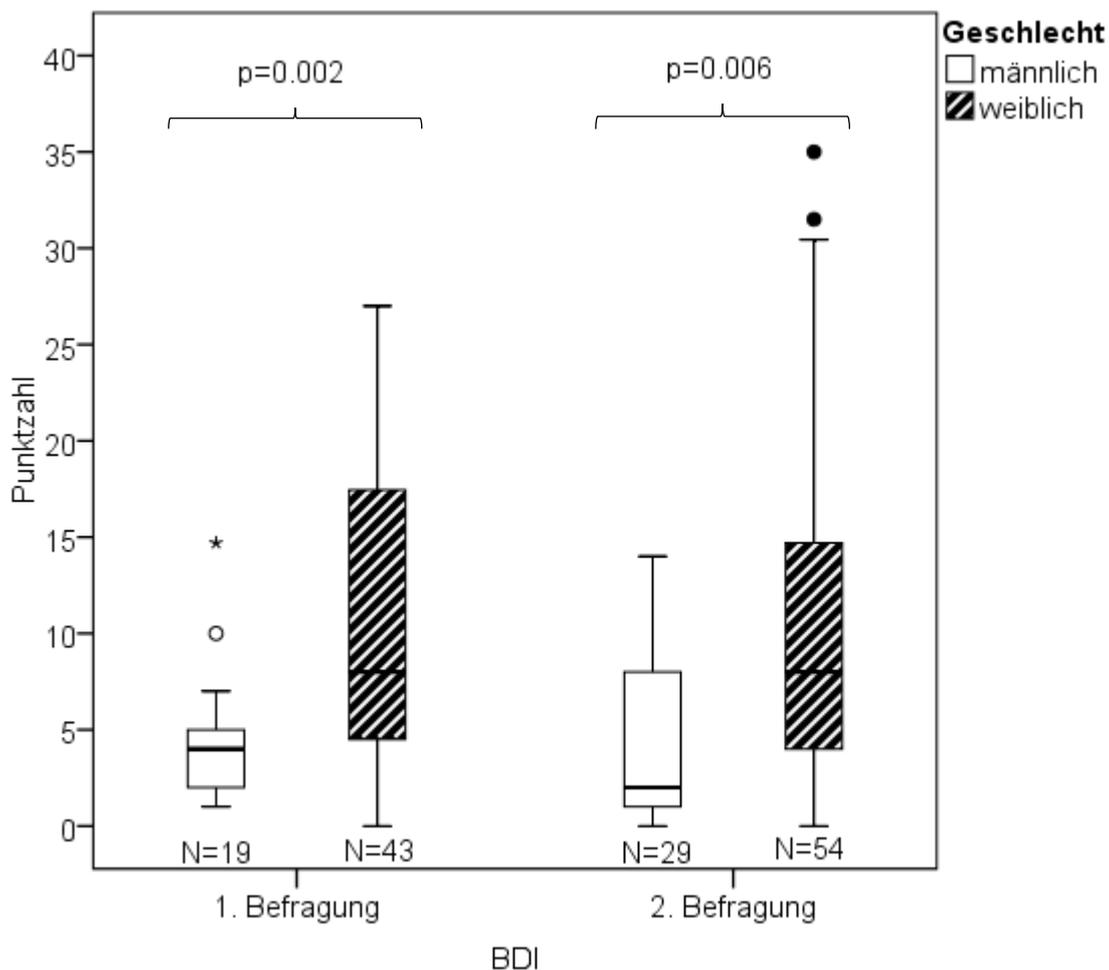


Abb. 5: BDI-Ergebnisse aufgeteilt nach Geschlecht (Mann-Whitney-U Test); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.

Patienten mit Frontalisinjektionen unterschieden sich in ihren BDI-Ergebnissen nicht signifikant von Patienten mit einem Injektionsschema ohne Frontalisinjektionen (Mann-Whitney-U Test: $p= 0.428$).

Die Ergebnisse des BDI korrelierten größtenteils positiv mit den Ergebnissen der JRS, Global Rating Skala, Gesamt-BSDI und den einzelnen HFS-7 Items eines Patienten in der ersten und zweiten Befragung (Tab. 3). Demzufolge war eine depressive Symptomatik mit einer stärkeren klinischen Symptomatik bzw. einer gleichzeitig bestehenden, stärkeren Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen assoziiert. Signifikante Korrelationen fanden sich insbesondere während der zweiten Befragung mit dem BDI und der Blepharospasmus Skala. Die BDI-Differenz, im Sinne einer signifikanten Verbesserung oder Verschlechterung der depressiven Symptomatik zwischen den zwei Befragungen, korrelierte jedoch nicht signifikant mit einer relevanten Veränderung der klinischen Symptomatik (JRS), der Gesamtsituation (Global Rating Skala), der Alltagsfunktionen (Gesamt-BSDI), oder der psychosozialen Aspekte (HFS-7 Skala).

Tab. 3: Spearman-Korrelationen zwischen dem BDI-Score und den Fragebogenelementen der Blepharospasmus Skala bei Patienten mit essentiellen Blepharospasmus; r= Korrelationskoeffizient, p= Signifikanz, *= signifikante Korrelationen ($p < 0.0001$).

	BDI-Score	
	1. Befragung	2. Befragung
JRS-Score	r= 0.352 p= 0.072	r= 0.545 p< 0.0001*
Global Rating	r= 0.541 p= 0.002	r= 0.579 p< 0.0001*
Gesamt-BSDI	r= 0.593 p< 0.0001*	r= 0.642 p< 0.0001*
HFS-7 Items:		
1. Sie fühlen sich depressiv	r= 0.775 p< 0.0001*	r= 0.706 p< 0.0001*
2. Sie vermeiden Augenkontakt	r= 0.546 p= 0.001	r= 0.498 p< 0.0001*
3. Sie schämen sich aufgrund Ihres Zustandes	r= 0.677 p< 0.0001*	r= 0.575 p< 0.0001*
4. Sie sind besorgt über die Reaktionen anderer	r= 0.498 p=0.003	r= 0.584 p< 0.0001*

3.3.2 Patienten mit Hemispasmus facialis

Die Ergebnisse der beiden BDI-Befragungen aller HFS-Patienten sind in Abb. 6 aufgeführt. Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der ersten und zweiten Befragung mit dem BDI.

Da nur zwei Patienten der Verlaufgruppe beide BDI-Fragebögen erhalten hatten, wurden die Ergebnisse der Verlaufgruppe mit denen der „De-Novo“-Gruppe zusammengefasst.

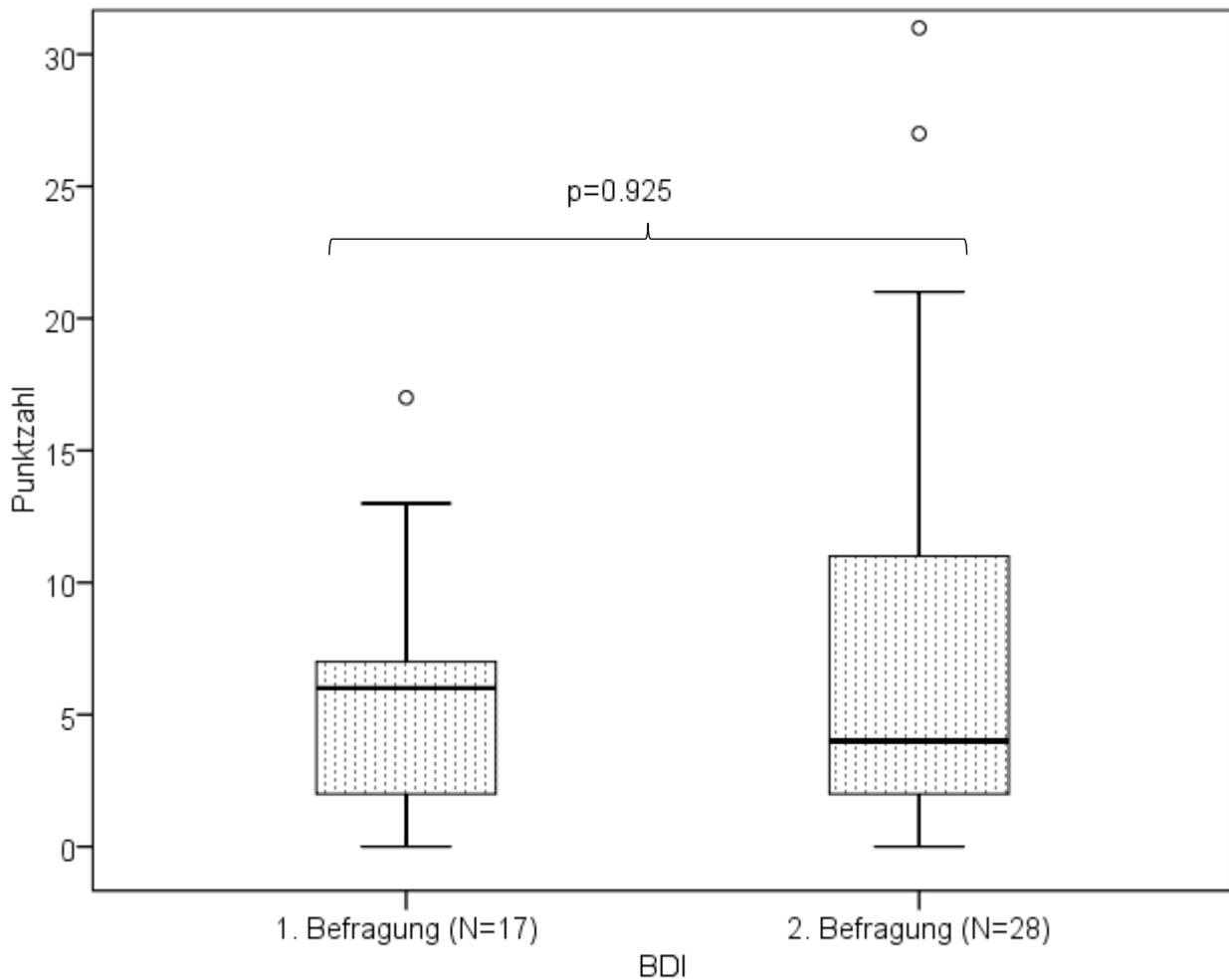


Abb. 6: Ergebnisse der Befragungen mit dem Beck-Depressions-Inventar aller Hemispasmus facialis Patienten (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test: listenweiser Fallausschluss mit N= 16); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.

Bei nur zwei der 29 HFS-Patienten zeigte sich eine klinisch signifikante Verbesserung (Differenz ≥ 5 Punkte) und bei drei Patienten eine signifikante Verschlechterung (Differenz ≤ -5 Punkte) der BDI-Ergebnisse. Der Großteil der Patienten (11/29) zeigte keine signifikante Veränderung in den beiden Fragebögen. Bei 13 Patienten konnte keine BDI-Differenz berechnet werden, da bei diesen Patienten einer der beiden Fragebögen fehlte.

Bei drei Patienten (10,3 %) lag zum Zeitpunkt der ersten Befragung und bei sieben Patienten (24,1 %) zum Zeitpunkt der zweiten Befragung ein BDI-Score von ≥ 11 Punkten und somit mindestens eine leichte depressive Symptomatik vor. Während der zweiten

Befragung war eine Depression bei zwei dieser Patienten mit auffälligem BDI (28,6 %) in der Anamnese vorbekannt.

Im Gegensatz zu den BEB-Patienten zeigten sich nur vereinzelt schwache Korrelationen mit den aus der gleichen Befragung erhobenen Ergebnissen der Hemispasmus facialis Skala, welche allerdings nicht signifikant waren.

Zwischen den HFS-Patienten und den BEB-Patienten bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Beantwortung des BDI-Fragebogens zu den zwei Befragungen. Auch die vier Patienten mit einer Synkinesie unterschieden sich in ihren BDI-Ergebnissen nicht von denen der HFS-Patienten.

3.4 Ergebnisse der Blepharospasmus-/Hemispasmus Facialis Skala

3.4.1 Jankovic Rating Skala bei Patienten mit Blepharospasmus

Die Ergebnisse der Jankovic Rating Skala sind in Abb. 7 dargestellt. Der JRS-Score der ersten Befragung unterschied sich nicht signifikant von dem der zweiten Befragung und blieb somit über einen mindestens einjährigen Behandlungszeitraum mit Botulinumtoxin stabil. Der JRS-Score der dritten Befragung, die drei Wochen nach einer erfolgten Injektion stattfand, lag jedoch signifikant unter dem Score der zweiten Befragung im Sinne eines Erfolges der BoNT-Therapie mit klinischer Symptomverbesserung.

Der Subscore für die Schwere und die Häufigkeit des Blepharospasmus zeigten von der zweiten auf die dritte Befragung ebenfalls eine signifikante Reduktion der Werte (Abb. 7). Zwischen der ersten und der zweiten Befragung blieben die Werte der beiden Subscoren ebenfalls stabil.

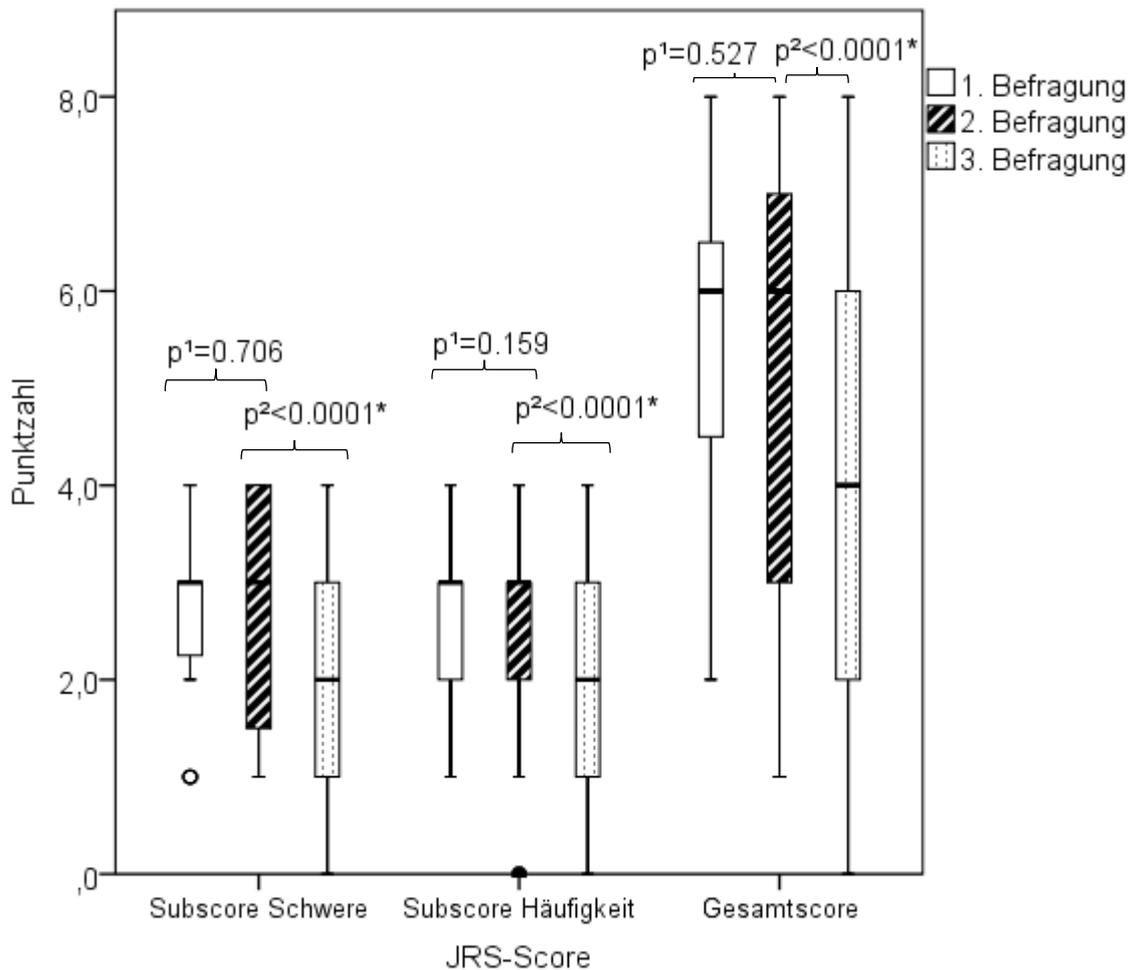


Abb. 7: Ergebnisse der Jankovic Rating Skala aller Befragungen bei Patienten mit essenziellem Blepharospasmus (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test, listenweiser Fallausschluss: Subscore Schwere $N_1=44$ und $N_2=74$, Subscore Häufigkeit $N_1=44$ und $N_2=67$, Gesamtscore $N_1=42$ und $N_2=65$); Boxplot mit Median und Quartilen; N = Anzahl, p = Signifikanz, * = signifikante Korrelationen, ° = milde Ausreißer; Maximaler Subscore = 4 Punkte; Maximaler Gesamtscore = 8 Punkte.

Die fehlenden Werte des Gesamtscore zum Zeitpunkt der ersten Befragung ergaben sich unter anderem aufgrund der Tatsache, dass nicht alle Patienten (44,2 %), insbesondere die Patienten nach Bedarf *et al.* (2017), den ersten Fragebogen erhielten (vgl. 2.3). Dies gilt auch im Folgenden für die fehlenden Werte bei der Global Rating Skala, dem Gesamt-BSDI und der HFS-7 Skala bei den BEB-Patienten. Zum Zeitpunkt der dritten Befragung fehlte bei fünf Patienten die Blepharospasmus Skala, da diese nach drei Wochen nicht an die Ambulanz der Augenklinik Bonn zurückgesendet wurden.

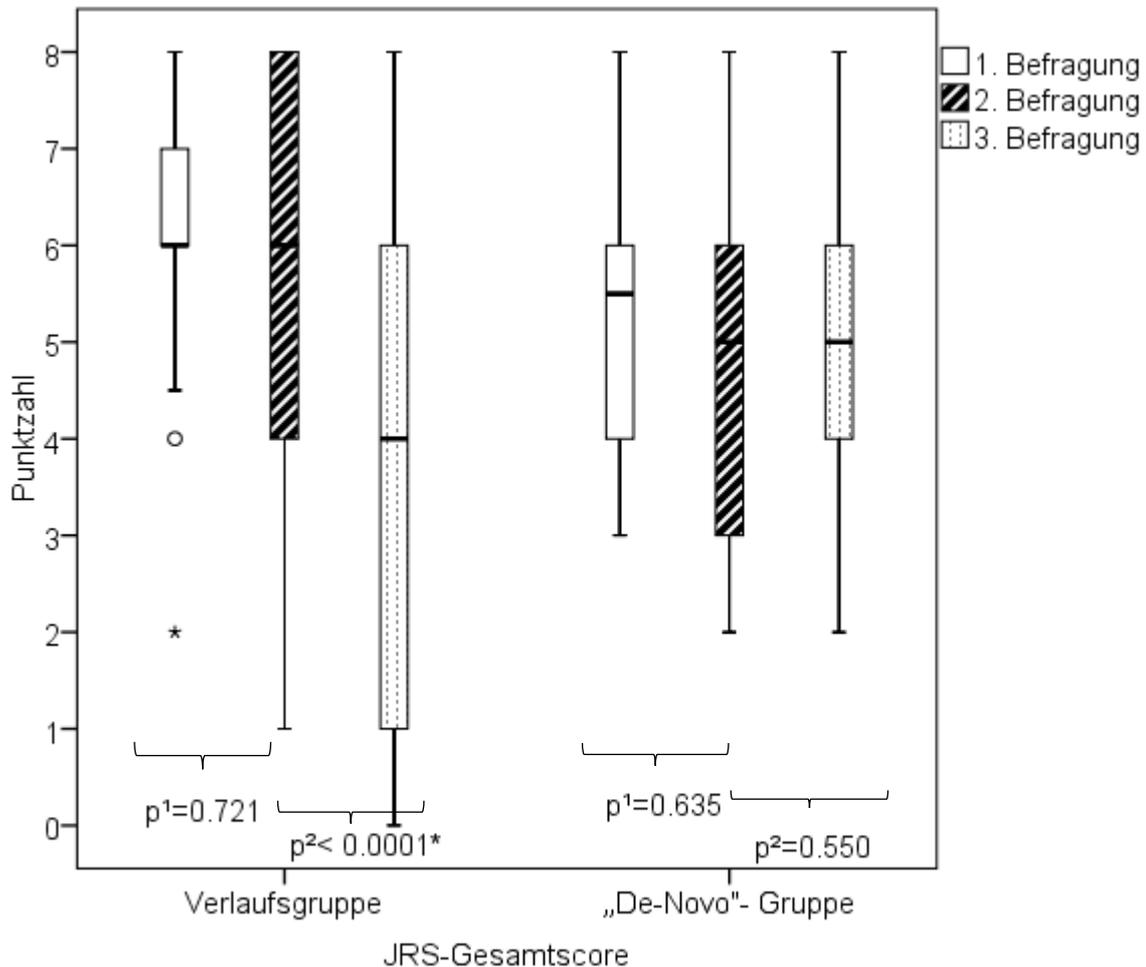


Abb. 8: JRS-Gesamtscore der drei Befragungen aufgeteilt nach „De-Novo“- und Verlaufsgruppe (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test, listenweiser Fallausschluss: Verlaufsgruppe mit $N_1=15$, $N_2=27$, „De-Novo“-Gruppe mit $N_1=41$, $N_2=24$); Boxplot mit Median und Quartilen; N = Anzahl, p = Signifikanz, p^* = signifikante Ergebnisse, $^\circ$ = milde Ausreißer, $*$ = extreme Ausreißer, Maximaler Gesamtscore= 8 Punkte

In der Analyse aufgeteilt nach der „De-Novo“- und Verlaufsgruppe zeigte sich nur bei der Verlaufsgruppe eine signifikante Verbesserung von der zweiten auf die dritte Befragung, wohingegen die Ergebnisse der „De-Novo“-Patienten in dem dreiwöchigen Zeitraum nach einer Injektion unverändert blieben (Abb. 8).

3.4.2 Augen- und Wangenbeteiligung bei Patienten mit Hemispasmus facialis

Der Gesamtscore für die Augen- und Wangenbeteiligung bei Patienten mit Hemispasmus facialis ist in Abb. 9 dargestellt. Weder der Gesamtscore noch die einzelnen Subscoren für die Schwere und die Häufigkeit der Spasmen in der Augen- und Wangenregion veränderten sich signifikant im Verlaufe der drei Befragungen.

Die fehlenden Werte des Gesamtscore ergaben sich unter anderem aufgrund von unvollständig bearbeiteten Skalen oder gänzlich fehlenden Fragebögen.

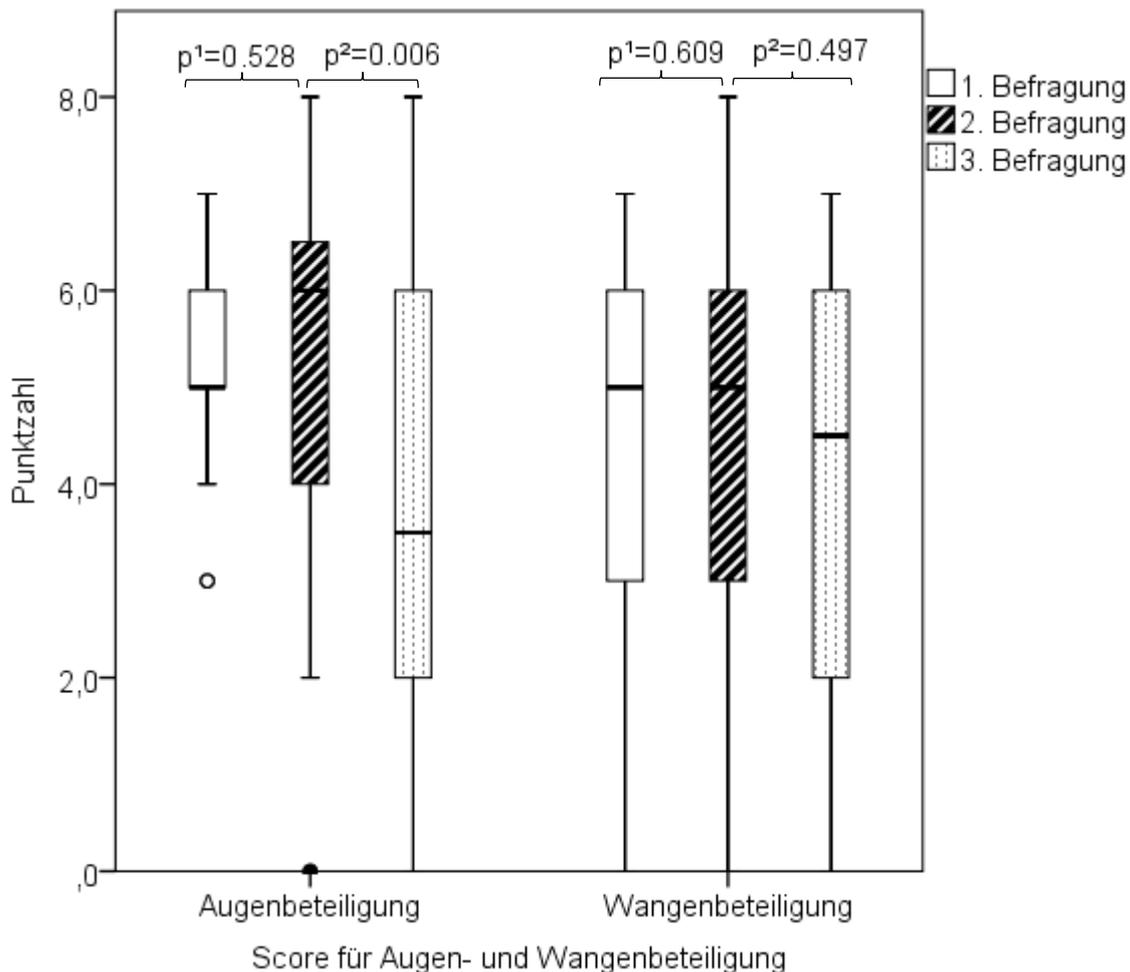


Abb. 9: Gesamtscore für die Augen- und Wangenbeteiligung bei Patienten mit Hemispasmus facialis (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, listenweiser Fallausschluss für Augenbeteiligung mit $N_1=20$ und $N_2=22$, Wangenbeteiligung mit $N_1=18$ und $N_2=21$); Boxplot mit Median und Quartilen; N = Anzahl, p = Signifikanz, °= milde Ausreißer; Maximalscore für die Augen- und Wangenbeteiligung= 8 Punkte. Fehlende Werte Score Augenbeteiligung: $N_1=8$, $N_2=2$, $N_3=7$; fehlende Werte Score Wangenbeteiligung: $N_1=8$, $N_2=4$, $N_3=7$.

3.4.3 Global Rating Skala

Abb. 10 zeigt die Ergebnisse der Befragungen mit der Global Rating Skala bei Patienten mit BEB. Im zeitlichen Verlauf der drei Befragungen ist eine Reduktion der Global Rating Werte im Sinne einer graduellen Verbesserung der Gesamtsituation mit der Erkrankung zu erkennen. Die Verbesserung von der zweiten auf die dritte Befragung war statistisch signifikant.

Die Befragungen der HFS-Patienten mit der Global Rating Skala sind ebenfalls in Abb. 10 aufgeführt, jedoch sind diese, im Gegensatz zu den Ergebnissen der BEB-Patienten, nicht signifikant verschieden.

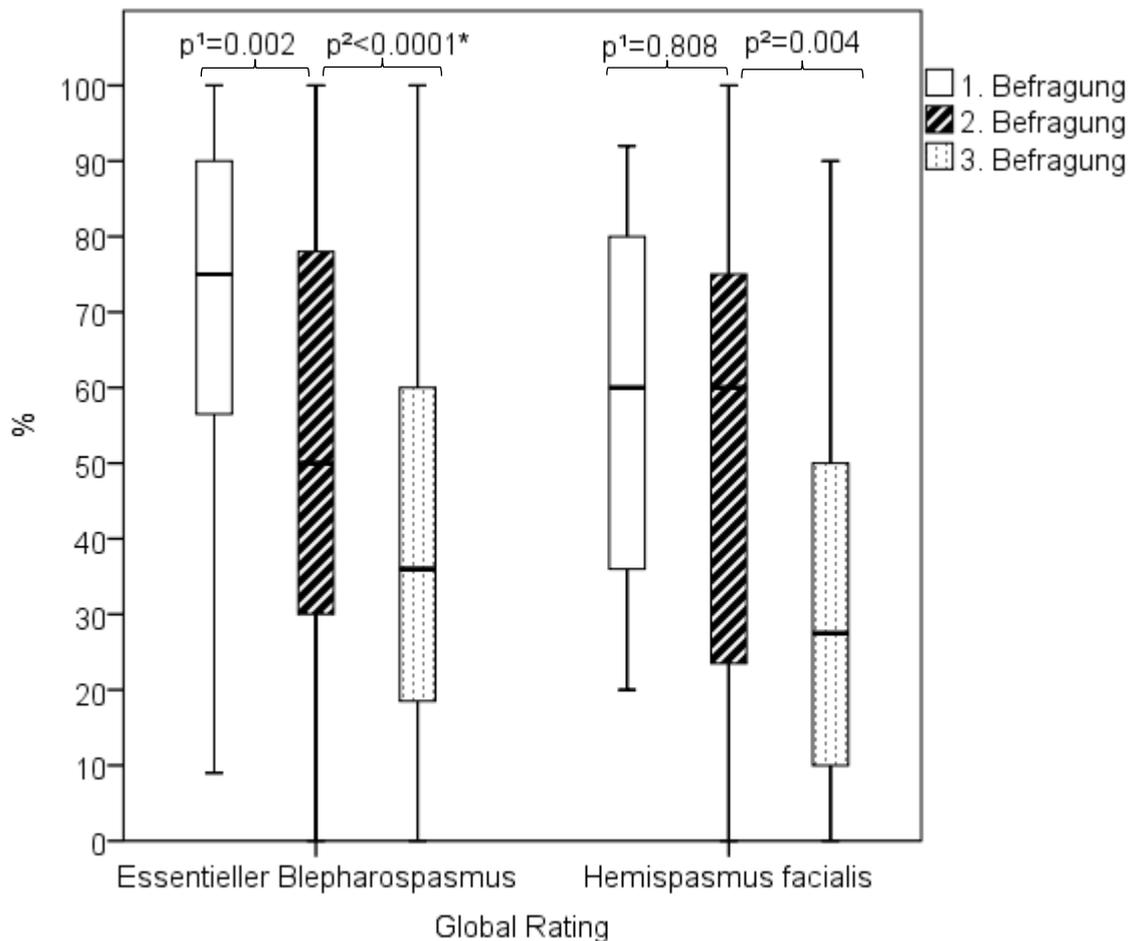


Abb. 10: Ergebnisse der drei Befragungen mit der Global Rating Skala bei Patienten mit essentialem Blepharospasmus und Hemispasmus facialis in % (Wilcoxon-Vorzeichen-

Rang-Test; listenweiser Fallausschluss: Blepharospasmus: $N_1= 48$, $N_2= 73$, Hemispasmus facialis: $N_1= 24$, $N_2= 25$); Boxplot mit Median und Quartilen; $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $p^*=$ signifikante Ergebnisse.

Die Verbesserungen der Global Rating Skala zeigten sich sowohl in der „De-Novo“- als auch in der Verlaufsgruppe der BEB-Patienten (Abb. 11), jedoch waren nur die Werte in der Verlaufsgruppe zwischen der zweiten und dritten Befragung signifikant.

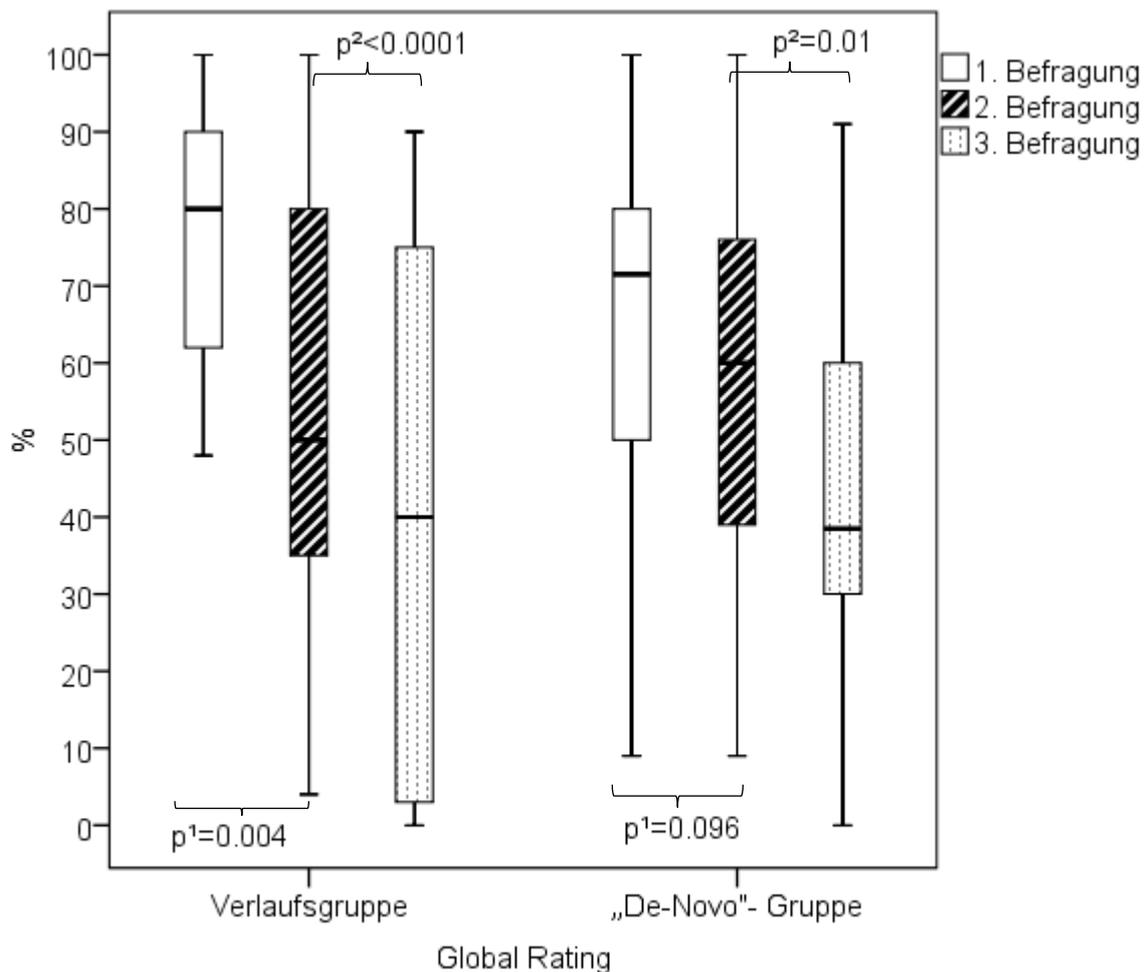


Abb. 11: Ergebnisse der drei Befragungen mit der Global Rating Skala bei den Patienten mit essentialem Blepharospasmus aufgeteilt in die „De-Novo“- und Verlaufsgruppe in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, listenweiser Fallausschluss in der Verlaufsgruppe mit $N_1= 18$, $N_2= 42$; „De-Novo“-Gruppe mit $N_1= 30$, $N_2= 31$); Boxplot mit Median und Quartilen; $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $p^*=$ signifikante Ergebnisse; fehlende Werte: Verlaufsgruppe: $N_1= 30$, $N_2= 3$, $N_3= 6$; „De-Novo“-Gruppe: $N_1= 5$, $N_2= 2$, $N_3= 4$;

Vergleicht man die verschiedenen Befragungen mit der Global Rating Skala zwischen den BEB und den HFS-Patienten, so lag kein signifikanter Unterschied der Global Rating Skala zu den verschiedenen Befragungszeitpunkten vor (Mann-Whitney-U Test: $p_1=0.036$, $p_2=0.604$, $p_3=0.368$).

3.4.4 Blepharospasm Disability Index (BSDI)

Die Befragungen der BEB-Patienten mit dem BSDI zeigten von der ersten bis zur dritten Befragung eine graduelle Verbesserung der Alltagsfähigkeiten (Abb. 12). Bei der dritten Befragung zeigte sich eine signifikante Reduktion der Einschränkungen im Alltag durch die Botulinumtoxin-Therapie bei den BEB-Patienten.

Die Ergebnisse des Gesamt-BSDI während der drei Befragungen bei den BEB-Patienten unterschieden sich in der „De-Novo“- und in der Verlaufsgruppe jeweils nicht signifikant voneinander. Bei den Ergebnissen der HFS-Patienten ist zwar eine tendenzielle Verbesserung des Gesamt-BSDI von der zweiten auf die dritte Befragung zu erkennen, jedoch fehlt auch hier die statistische Signifikanz der Ergebnisse.

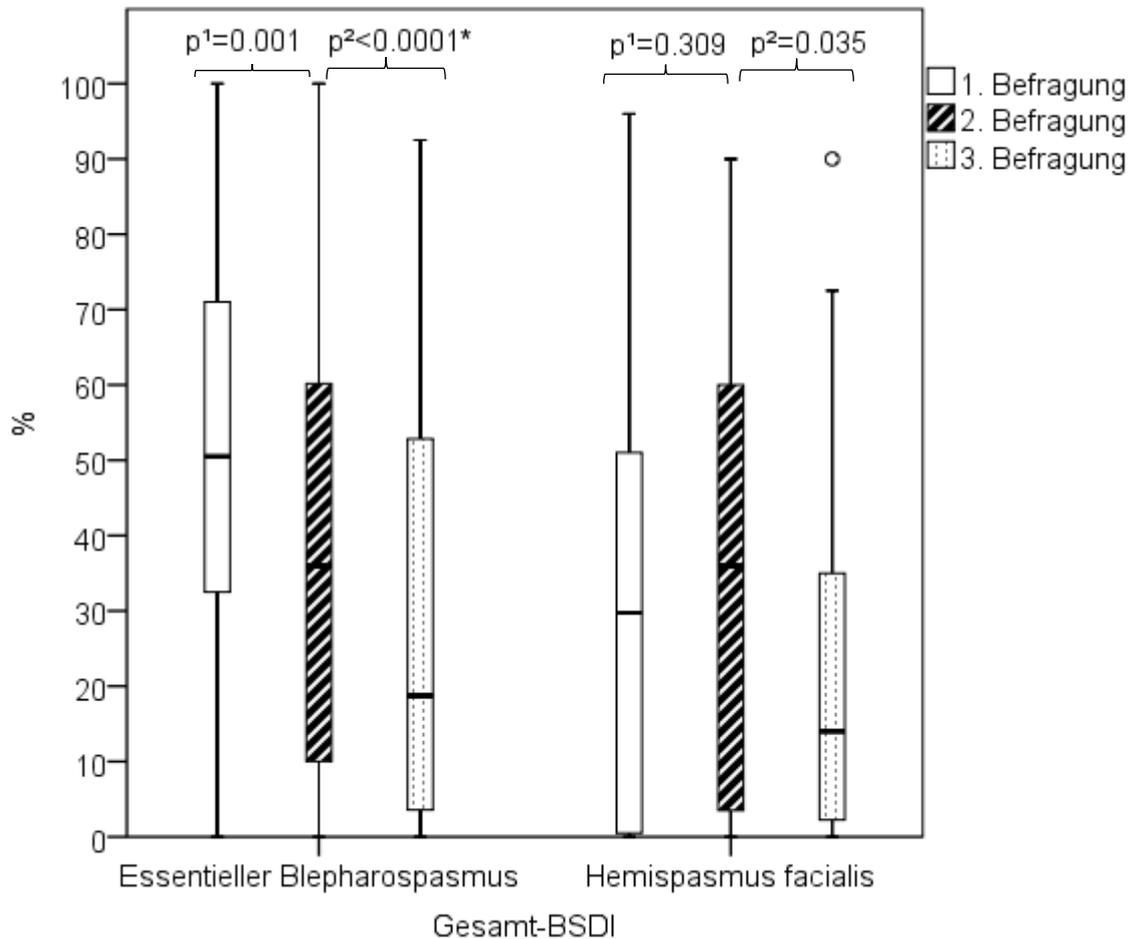


Abb. 12: Ergebnisse des Gesamt-BSDI bei Patienten mit essentiellen Blepharospasmus und Hemispasmus facialis in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, listenweiser Fallabschluss: Blepharospasmus $N_1= 57$, $N_2= 80$, Hemispasmus facialis $N_1= 20$, $N_2= 24$). Boxplot mit Median und Quartilen, $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $p^*=$ signifikante Ergebnisse, $^\circ=$ milde Ausreißer. Fehlende Werte Blepharospasmus: $N_1= 29$, $N_2= 0$, $N_3= 6$; fehlende Werte Hemispasmus facialis: $N_1= 5$, $N_2= 4$, $N_3= 2$.

Die Analyse der einzelnen BSDI-Items für die BEB-Patienten ist in Abb. 13 dargestellt. Die Items „alltägliche Aktivitäten ausführen“, sowie „Spazieren gehen/etwas zu Fuß unternehmen“ zeigten im Langzeitverlauf, von der ersten auf die zweite Befragung, eine signifikante Besserung durch die BoNT-Therapie.

Die BSDI-Items „Lesen“, „Auto fahren“ und „alltägliche Aktivitäten“ wurden durch die HFS-Patienten insgesamt am häufigsten ausgewählt. Aufgrund der kleinen Fallzahlen ergab

die Analyse der einzelnen BSDI-Items bei den HFS-Patienten keine signifikanten Veränderungen. Die Ergebnisse des Gesamt-BSDI während der drei Befragungen unterschieden sich zwischen den Patienten mit BEB und HFS nicht signifikant voneinander (Mann-Whitney- U Test: $p_1 = 0.006$, $p_2 = 0.619$, $p_3 = 0.190$).

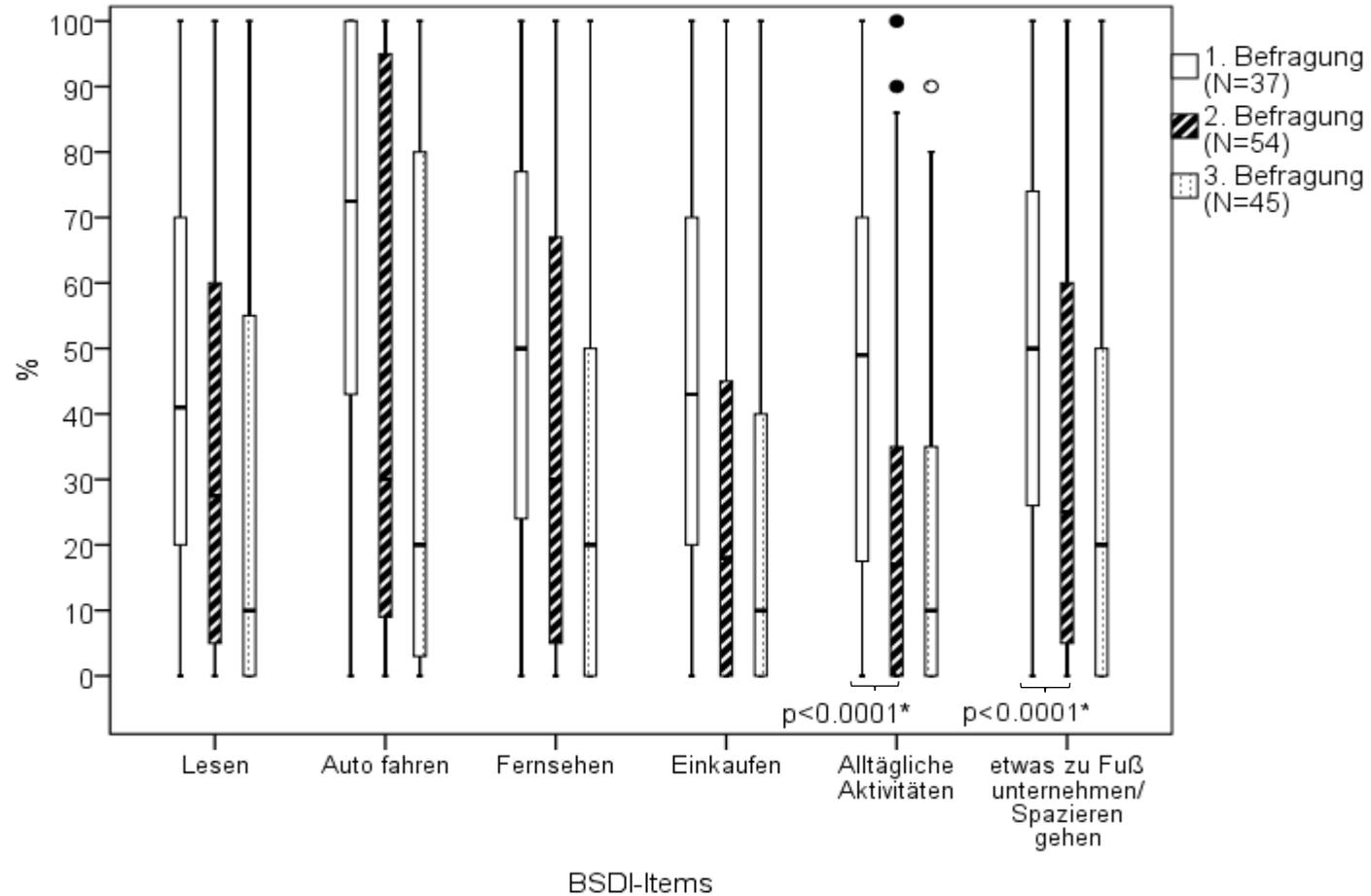


Abb. 13: Auswertung der einzelnen BSDI-Items aller drei Befragungen bei Patienten mit essentialem Blepharospasmus (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: listenweiser Fallausschluss); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, °= milde Ausreißer, nur signifikante Ergebnisse (p^*) sind dargestellt.

3.4.5 HFS-7 Skala

Es lag beinahe bei allen HFS-7 Items aus dem psychosozialen Bereich eine tendenzielle Verbesserung im zeitlichen Verlauf der drei Befragungen bei den BEB-Patienten vor, welche aufgrund des multiplen Testens allerdings nicht das statistische Signifikanzniveau erreichte (Abb. 14). Zwischen der „De-Novo“- und der Verlaufsgruppe lagen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Beantwortung der einzelnen HFS-7 Items vor.

Die Ergebnisse der Befragungen bei den HFS-Patienten hinsichtlich der einzelnen HFS-7 Items ist in Abb. 15 dargestellt. Bei den HFS-Patienten ist ebenfalls keine signifikante Veränderung der einzelnen HFS-7 Items feststellbar, jedoch lässt sich auch hier eine tendenzielle Verbesserung des Items „Sie vermeiden Augenkontakt“ und „Sie sind besorgt über die Reaktionen anderer auf Sie“ in den Diagrammen erkennen.

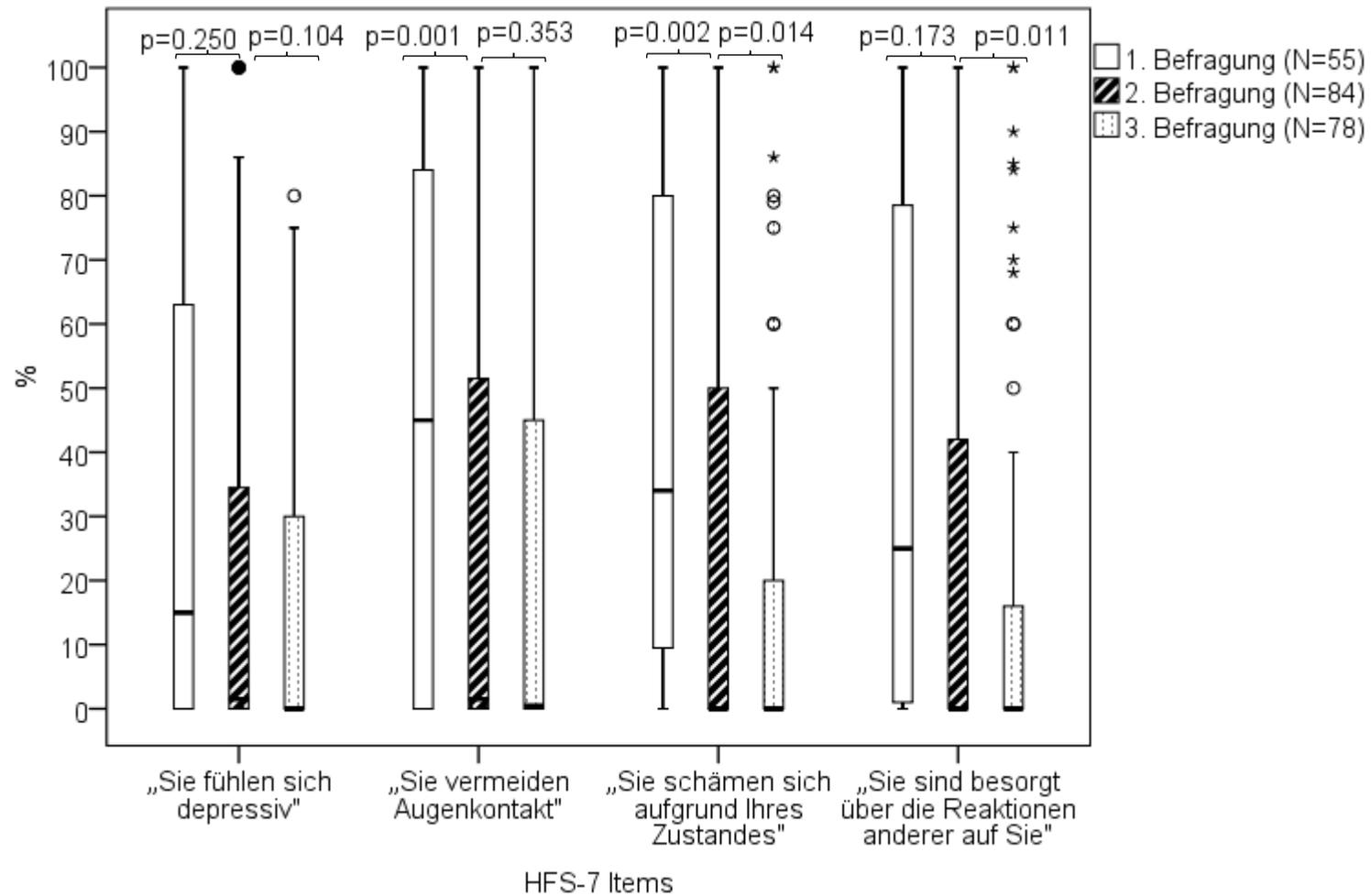


Abb. 14: Ergebnisse der vier HFS-7 Items aller drei Befragungen bei den Patienten mit essentiellenm Blepharospasmus in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: listenweiser Fallausschluss); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, p= Signifikanz, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer.

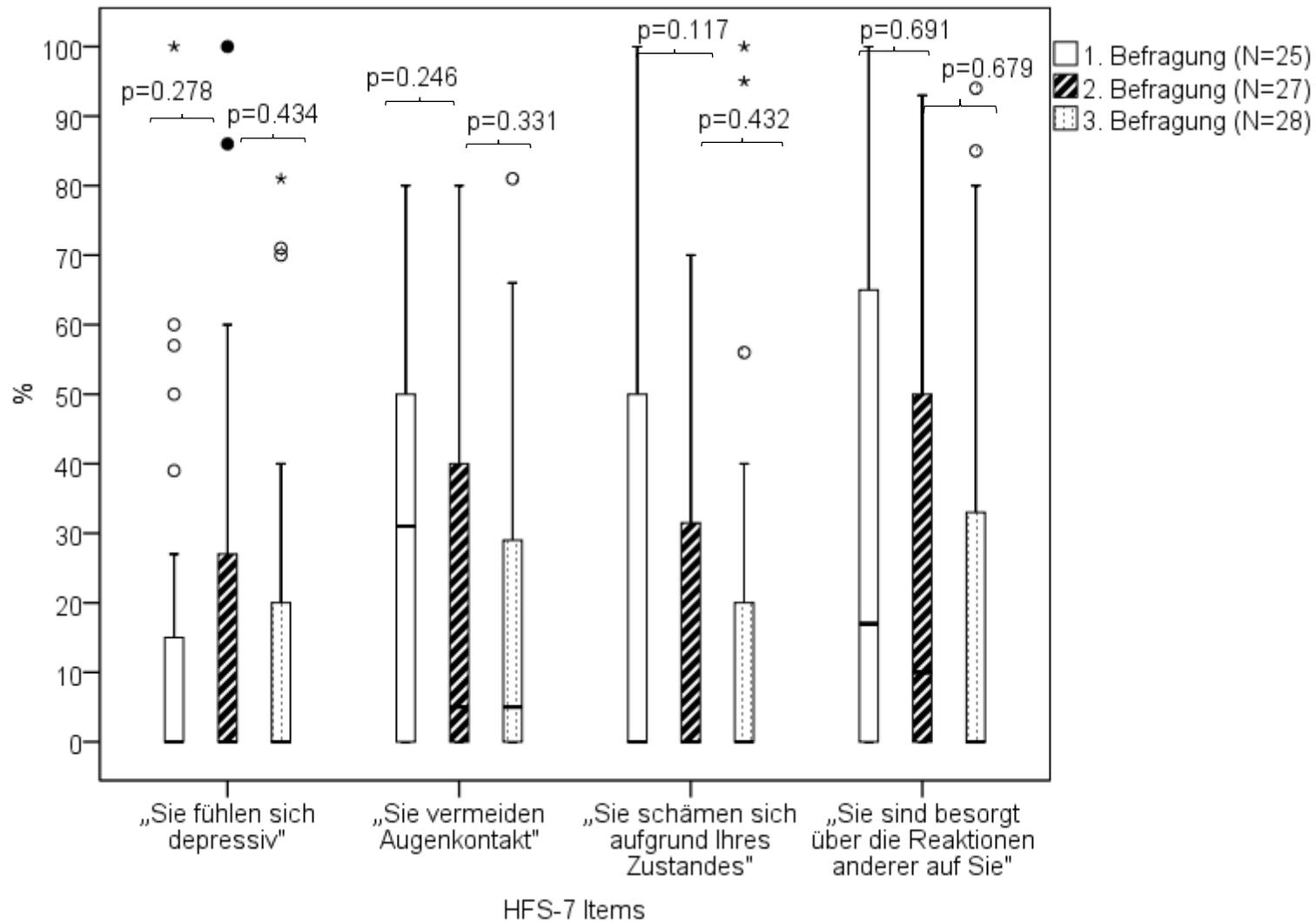


Abb. 15: Ergebnisse der vier HFS-7 Items aller drei Befragungen bei den Patienten mit Hemispasmus facialis in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: listenweiser Fallausschluss); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, p= Signifikanz, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer.

Die Ergebnisse der Befragungen hinsichtlich der vier HFS-7 Items aus dem psychosozialen Bereich korrelierten unter den BEB-Patienten größtenteils positiv mit den Ergebnissen der klinischen Symptomatik (JRS-Score) und den Alltagsfunktionen (Gesamt-BSDI) der jeweiligen Befragung (Tab. 4). Im Gegensatz zu den BEB-Patienten lagen bei den Patienten mit HFS keine signifikanten Korrelationen der einzelnen HFS-7 Items mit dem Score für die Augen- und Wangenbeteiligung oder dem Gesamt-BSDI vor.

Tab. 4: Spearman-Korrelationen zwischen den einzelnen HFS-7 Items und dem JRS-Score bzw. dem Gesamt-BSDI derselben Befragung bei Patienten mit essentialem Blepharospasmus; r= Korrelationskoeffizient, p= Signifikanz, p*= signifikante Korrelationen (p< 0.0001).

HFS-7 Items	JRS-Score		
	1. Befragung	2. Befragung	3. Befragung
1. Sie fühlen sich depressiv	r= 0.234 p= 0.109	r= 0.480 p< 0.0001*	r= 0.546 p< 0.0001*
2. Sie vermeiden Augenkontakt	r= 0.290 p= 0.05	r= 0.518 p< 0.0001*	r= 0.484 p< 0.0001*
3. Sie schämen sich aufgrund Ihres Zustandes	r= 0.206 p= 0.160	r= 0.538 p< 0.0001*	r= 0.354 p=0.003
4. Sie sind besorgt über die Reaktionen anderer auf Sie	r= 0.272 p= 0.061	r= 0.548 p< 0.0001*	r=0.362 p=0.003
	Gesamt-BSDI		
	1. Befragung	2. Befragung	3. Befragung
1. Sie fühlen sich depressiv	r= 0.596 p< 0.0001*	r= 0.478 p< 0.0001*	r= 0.571 p< 0.0001*
2. Sie vermeiden Augenkontakt	r=0.485 p< 0.0001*	r= 0.555 p< 0.0001*	r=0.457 p< 0.0001*
3. Sie schämen sich aufgrund Ihres Zustandes	r= 0.509 p< 0.0001*	r=0.526 p< 0.0001*	r= 0.414 p< 0.0001*
4. Sie sind besorgt über die Reaktionen anderer auf Sie	r= 0.434 p= 0.001	r= 0.521 p< 0.0001*	r= 0.377 p= 0.001

Im Vergleich der einzelnen HFS-7 Items zwischen den beiden Krankheitsbildern ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Beantwortung ermitteln (Mann-Whitney-U

Test). Die Ausgangswerte der einzelnen HFS-7 Items waren bei den Patienten mit HFS tendenziell niedriger als bei den BEB-Patienten.

3.5 Patienten mit psychischen Vorerkrankungen

Bei Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen bzw. Depressionen ließ sich insgesamt eine stärkere Krankheitsausprägung mit einem höheren Grad an Beeinträchtigungen im alltäglichen und sozialen Leben beobachten als bei psychisch gesunden Patienten. Die Unterschiede waren zwar nicht signifikant, jedoch trotzdem auffällig, da sie bei fast allen Fragebogen-Items (BDI, JRS, Global Rating, Gesamt-BSDI, HFS-7) vorlagen.

In den Ergebnissen der BDI-Fragebögen lagen unter den BEB- und HFS-Patienten erwartungsgemäß höhere Ergebnisse, im Sinne einer stärkeren depressiven Symptomatik, bei Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen vor (Abb. 16). Bei den BEB-Patienten, die speziell an Depressionen litten, zeichnete sich diese Tendenz ebenfalls ab.

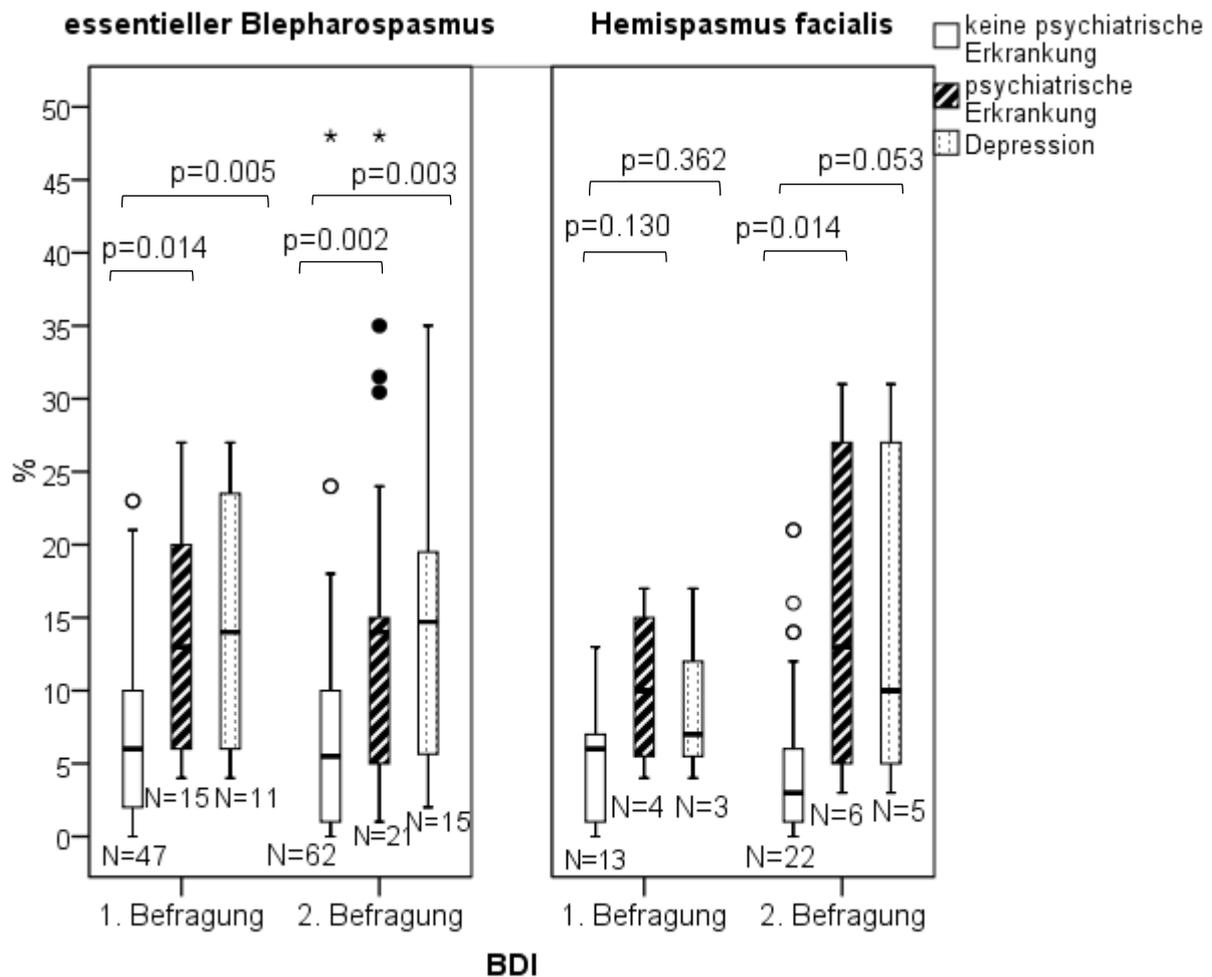


Abb. 16: Vergleich des BDI bei psychisch gesunden Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Patienten, bei Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen und als Subgruppe bei depressiven Patienten (Mann-Whitney-U Test); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, p= Signifikanz, °= milde Ausreißer, * = extreme Ausreißer, Maximalscore BDI= 63 Punkte.

Der JRS-Gesamtscore der zweiten Befragung und somit die klinische Symptomatik war bei Patienten mit BEB und zusätzlichen psychiatrischen Vorerkrankungen ebenfalls höher als bei psychisch Gesunden (Mann-Whitney-U Test: $p= 0.001$). Bei depressiven BEB-Patienten zeigte sich derselbe Zusammenhang in der zweiten Befragung (Mann-Whitney-U Test: $p= 0.009$).

Bei BEB-Patienten mit klinisch signifikanter Verbesserung im JRS-Score (≥ 2 Punkte) von der ersten auf die zweite Befragung war auffällig, dass diese tendenziell weniger häufig an psychiatrischen Vorerkrankungen oder speziell an Depressionen litten (exakter Test nach Fisher: psychiatrische Vorerkrankungen $p= 0.034$, Depressionen $p= 0.016$).

Bei den HFS-Patienten stand die Beantwortung der Skala für die Augen- und Wangenbeteiligung im Gegensatz zum JRS-Score der BEB-Patienten nicht in Zusammenhang mit psychischen Vorerkrankungen.

Die subjektive Einschätzung der Gesamtsituation (Global Rating Skala) fiel jedoch sowohl bei den HFS-Patienten als auch bei den BEB-Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen oder Depressionen in der zweiten Befragung tendenziell schlechter aus.

Es bestand weiterhin eine Assoziation zwischen psychiatrischen Vorerkrankungen oder Depressionen bei BEB-Patienten mit schlechteren Alltagsfunktionen (Gesamt-BSDI) in der zweiten Befragung (Mann-Whitney-U Test, psychische Vorerkrankungen: $p= 0.004$; Depressionen: $p= 0.001$).

Bei HFS-7 Item 3 („Sie schämen sich aufgrund Ihres Zustandes“) und 4 („Sie sind besorgt über die Reaktionen anderer auf sich“) der BEB-Patienten ließen sich sogar signifikant höhere Werte während der zweiten Befragung bei gleichzeitigem Vorliegen von psychiatrischen Vorerkrankungen feststellen (Mann-Whitney-U Test: $p < 0.0001$).

Die Einnahme einer zentralnervös-wirksamen Medikation bei BEB-Patienten mit psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen war ebenfalls mit höheren, jedoch statistisch nicht signifikanten, BDI-, JRS- und Global Rating Werten während der zweiten Befragung assoziiert.

4. Diskussion

Diese Studie belegt eine signifikante Verbesserung der klinischen Beschwerden, der Alltagsfunktionen und auch der subjektiven Einschätzung der Gesamtsituation von Patienten mit essentiellen Blepharospasmus durch periorbitale Botulinumtoxininjektionen (vgl. 3.4). Zudem war das Ausmaß der psychosozialen Belastung der Blepharospasmus Patienten mit einer stärkeren Ausprägung der Spasmen und der damit einhergehenden Beeinträchtigung im Alltag assoziiert.

Bei den Patienten mit Hemispasmus facialis lagen drei Wochen nach Botulinumtoxin-Therapie lediglich Verbesserungstendenzen in den oben genannten Bereichen, jedoch keine signifikanten Ergebnisse, vor (vgl. 3.4).

Eine gegebenenfalls bestehende depressive Symptomatik veränderte sich sowohl bei den Blepharospasmus- als auch bei den Hemispasmus facialis Patienten über einem mindestens einjährigen Behandlungszeitraum mit Botulinumtoxin nicht signifikant (vgl. 3.3). Es ist dementsprechend davon auszugehen, dass die Stimmung der Patienten über ein längeres Therapieintervall mit Botulinumtoxininjektionen hinweg stabil bleibt. Bei der Mehrheit der Patienten lagen insgesamt allerdings nur leichte depressive Symptome vor, so dass ohnehin kein großer Verbesserungsspielraum durch eine Botulinumtoxin-Therapie gegeben war.

Die Stärke der depressiven Symptomatik bei Patienten mit Blepharospasmus, gemessen mittels des BDI, stand im Zusammenhang mit einer stärkeren Ausprägung und funktionellen Beeinträchtigung der Spasmen. Zudem zeigte sich bei gleichzeitigem Vorliegen von depressiven Symptomen eine schlechtere Bewertung der Gesamtsituation durch die Patienten.

4.1 Demographische Daten

Die Geschlechterverteilung bei den Blepharospasmus Patienten der aktuellen Studie entsprach mit einem Verhältnis von 2:1 (Frauen: Männer) den Angaben aus der Literatur (Group ESoDiEC, 2000; Defazio *et al.*, 2000). Der Hemispasmus facialis lag bei beiden

Geschlechtern gleich häufig vor. In anderen Studien ließ sich beim Hemispasmus facialis, wie auch beim Blepharospasmus, ein zweimal häufigeres Vorkommen beim weiblichen Geschlecht feststellen (Nilsen *et al.*, 2004; Miwa *et al.*, 2002).

Die Patienten mit Hemispasmus facialis waren mit einem medianen Alter von 63 Jahren jünger als die Patienten mit Blepharospasmus mit 71 Jahren, was ebenfalls repräsentativ für beide Krankheitsbilder ist (Group ESoDiEC, 2000; Nilsen *et al.*, 2004; Miwa *et al.*, 2002). Die Krankheitsdauer lag mit einem Median von 6,5 Jahren bei den Blepharospasmus Patienten und 4 Jahren bei den Hemispasmus facialis Patienten unter der medianen Krankheitsdauer aus anderen Studien (Fabbrini *et al.*, 2010; Müller *et al.*, 2002; Bedarf *et al.*, 2017; Rudzińska *et al.*, 2010). Dies lässt sich dadurch erklären, dass in der aktuellen Studie auch viele „De-Novo“-Patienten eingeschlossen wurden, die erst seit kurzer Zeit (mindestens einjähriger Behandlungszeitraum) in der Augenklinik Bonn mit Botulinumtoxin behandelt wurden.

In dieser Studie zeigte sich ein leicht gehäuftes Auftreten des linksseitigen Hemispasmus facialis im Vergleich zum rechtsseitigen (55,2% vs. 44,8%), was die Ergebnisse mehrerer Studien bestätigt (Defazio *et al.*, 2000; Miwa *et al.*, 2002; Tan *et al.*, 2004).

Die vier Synkinesie Patienten unterschieden sich in ihren demographischen Daten oder der Krankheitsdauer nicht von den Hemispasmus facialis Patienten. Bei der Auswertung der Fragebögen-Ergebnisse fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Symptomatik oder in der psychosozialen Beeinträchtigung. Ebenso verhielt es sich mit den verschiedenen Subtypen des Blepharospasmus.

4.2 Methoden

Der Grad der klinischen Beschwerden, sowie die sich dadurch ergebenden Beeinträchtigungen im Alltag und im psychosozialen Bereich wurden mithilfe der Blepharospasmus- bzw. Hemispasmus facialis Skala gemessen (vgl. 2.7.2 und 2.7.3). Die Validität der Skalen wurde bereits in mehreren Studien bestätigt (Wabbels *et al.*, 2011a; Wabbels und Roggenkämper, 2012a; Wabbels und Yaqubi, 2021). Die Skalen thematisieren neben den reinen körperlichen Erscheinungen auch weitere wesentliche Aspekte der Erkrankung, wie z. B. den Einfluss auf die Funktionalität des Patienten in grundlegenden, alltäglichen

Aufgaben und eine psychosoziale Belastung durch Stigmatisierung, soziale Isolation oder Schamgefühle des Patienten. Diese Aspekte sind entscheidend für die Erfassung der Lebensqualität und der allgemeinen Zufriedenheit bei den Erkrankten.

Die Gemütslage der Patienten wurde mithilfe des Beck-Depressions-Inventars gemessen, welcher unabhängig von der Grunderkrankung verschiedenste depressive Symptome abfragt (vgl. 2.7.1). Der Fragebogen kommt international zur Anwendung und ist insbesondere für die Schweregradeinteilung einer Depression ausgelegt (Hautzinger *et al.*, 1994). Für die Befragungen in der aktuellen Studie wurde eine ältere Fassung des BDI von 1978 verwendet (vgl. 6.1, Beck und Steer (1987)). Diese kam bereits bei den Befragungen der Querschnittsstudie nach Bedarf *et al.* (2017) der Augenklinik Bonn zum Einsatz und wurde aufgrund der guten Erfahrungswerte und der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der aktuellen Studie ebenfalls verwendet. Im klinischen Alltag wird jedoch häufig die revidierte Fassung des BDI von 1994 verwendet, welche in vier Fragen an die DSM-IV-Kriterien angepasst wurde (Hautzinger *et al.*, 2009). So wurden die Items zum Schlafbedürfnis und Appetit in der revidierten Fassung von 1994 auf eine bipolare Struktur, welche Veränderungen in beide Richtungen erfasst, umgeändert. Außerdem wurden die Items „Gewichtsverlust“, „Veränderungen des Körperbildes“, „Beschäftigung mit körperlichen Symptomen“ und „Arbeitsschwierigkeiten“ durch die Items „Unruhe“, „Gefühl der Wertlosigkeit“, „Konzentrationsschwierigkeiten“ und „Energieverlust“ ersetzt (Hautzinger *et al.*, 2009).

4.3 Häufigkeit und Schwere der Spasmen (JRS)

In der aktuellen Studie konnte eine signifikante Reduktion der Spasmen in Bezug auf Häufigkeit und Schwere drei Wochen nach einer erfolgten Botulinumtoxininjektion bei den Blepharospasmus Patienten festgestellt werden (vgl.3.4.1). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass diese Verbesserung nur bei den Patienten der Verlaufsgruppe signifikant war. Diese befanden sich insgesamt signifikant länger in Behandlung mit Botulinumtoxin als die Patienten der „De-Novo“-Gruppe (133 Monate vs. 33 Monate). Eine mögliche Ursache für dieses Ergebnis könnte sein, dass die Therapie bei den „De-Novo“-Patienten erst „ausbalanciert“ werden muss. Es benötigt etwas Zeit, bis ein für den Patienten pas-

sendes Therapieschema gefunden wurde, welches auf seine Symptomatik, beziehungsweise die betroffenen Muskelpartien, abgestimmt wurde und somit der optimale Behandlungserfolg erzielt werden kann. Im Langzeitverlauf zwischen der ersten und zweiten Befragung ergaben sich stabile Werte für die JRS.

Einer der „De-Novo“-Patienten mit Blepharospasmus erhielt drei Monate vor der zweiten Befragung zusätzlich zu seiner Botulinumtoxin-Therapie eine Frontalissuspension. 77,3 % der Blepharospasmus Patienten gaben in einer Studie nach Wabbels und Roggenkämper (2007) eine Verbesserung der Beschwerden nach der Frontalissuspension an, sodass ein positiver Effekt auf die Ergebnisse der zweiten Befragung dieses Patienten wahrscheinlich ist.

Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie nach Mitsikostas *et al.* (2020) untersuchte den Einfluss von Botulinumtoxininjektionen auf den JRS, BSDI und des „Patient Evaluation of Global Response (PEGR)“ bei toxin-naiven Blepharospasmus Patienten (> 12 Monate Therapiepause). Mitsikostas *et al.* (2020) konnten ebenfalls eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik in den Wochen nach der Injektion feststellen (vgl. Tabelle 5). Bei den Patienten mit einer Gesamtdosis von 50 IE lag eine signifikante Verbesserung des JRS-Subscore für die Schwere im Vergleich zu den Baseline-Werten und zur Placebogruppe vor. Die Ergebnisse der 25 IE-Gruppe verbesserten sich ebenfalls im Vergleich zu den Ausgangswerten, erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Ebenso verhielt es sich mit den BSDI und PEGR-Ergebnissen der beiden Botulinumtoxin Gruppen, verglichen mit einer Placebogruppe ohne Verbesserung.

In der aktuellen Studie konnte drei Wochen nach einer Injektion eine signifikante Reduktion des JRS-Gesamtscore einschließlich seiner beiden Subscoren, trotz einer geringen medianen Gesamtdosis von 30 IE für beide Augen, erreicht werden. Jedoch waren alle Patienten, zum Zeitpunkt der zweiten Befragung, für mindestens ein Jahr mit Botulinumtoxin vorbehandelt, wohingegen Mitsikostas *et al.* (2020) nur toxin-naive Patienten befragte und eine Placebogruppe zum Vergleich heranzog.

Tabelle 5: Vergleichende Tabelle zu Studien mit Verwendung von Elementen der Blepharospasmus Skala. n= Fallzahl, RCT= randomisierte Kontroll-Studie, BoNT= Botulinumtoxin, BEB= Blepharospasmus, CD= cervikale Dystonie, JRS= Jankovic Rating Skala, BSDI= Blepharospasm Disability Index, GA= Global Assessment, GI= Global Impression, PEGR= Patient Evaluation of Global Response, GCI= Global clinical improvement scale, SF-36= Gesundheitsfragebogen für Lebensqualität, IE= Dosisseinheiten, BDI= Beck-Depressions-Inventar.

Blepharospasmus Skala:					
Studie:	Fallzahlen:	Studiendesign/ Besonderheiten:	Skalen:	Zeitpunkte:	Ergebnisse:
Mitsikostas et al. 2020	n= 61 (BEB, Main period) n= 39 (BEB, open-label)	- Placebo - RCT - toxin-naiv	- JRS - BSDI - PEGR	- Baseline - 6. Woche - 20. Woche	- Signifikante Verbesserung JRS-Subscore „Schwere“ (50 IE Gruppe) nach 6 Wochen - 25 IE und 50 IE Gruppe Verbesserung BSDI 6 Wochen nach Injektion
Truong et al. 2013	n= 102 (BEB)	- unverblindet - multizentrisch - BoNT-vorbehandelt - mehrere Zyklen	- JRS - BSDI - PEGR	- Baseline - je 6 Wochen nach Injektion	- signifikante Besserung JRS und BSDI nach 6 Wochen - stetige Reduktion JRS Score und BSDI bis zur finalen Befragung
Müller et al. 2002	n= 89 (BEB) n= 131 (CD)	- multizentrisch - BoNT-Vorbehandelte vs. Toxin-naive	- BDI - Tsui-Scale - GI-Scale - SF-36	- Baseline - 4. Woche	- nach 4 Wochen Reduktion der GI-Scale bei BEB - keine Reduktion BDI/ SF-36 bei BEB - SF-36 signifikant schlechter bei BEB/CD
Kollewe et al. 2015	n= 288 (BEB)	- langfristiger Vergleich Botox, Xeomin und Dysport	- GCI	- nach jedem Injektionszyklus (insgesamt 11)	- Kein signifikanter Unterschied in Effizienz, Nebenwirkungsrate, Wirkeintritt, Symptomverbesserung zwischen den drei Präparaten - kein kumulativer Effekt BoNT
Wabbels et al. 2011	n= 65 (BEB)	- RCT-Studie - Vergleich Botox und Xeomin	- JRS - BSDI - GA	- Baseline - 4. Woche - 8. Woche - 11. Woche - 14. Woche	- In beiden Gruppen Verbesserungen BSDI, JRS und GA nach 4 und 8 Wochen - kein Unterschied in Nebenwirkungsrate
Hemispasmus Facialis Skala					
Yuksel et al. 2018	n= 40 (HFS)	BoNT-Vorbehandelte	- BDI - HFS-7 - SF-36 - 5-Punkte-Skala (Schwere)	- Baseline - 4. Woche	- Alle HFS-7 Items besserten sich signifikant nach 4 Wochen - Lebensqualität (SF-36) und BDI verbesserten sich ebenfalls nach der Injektion
Wabbels und Yaqubi 2021	n= 62 (HFS) n= 81 (KG)	- Querschnittsstudie - gesunde Kontrollgruppe	- modifizierter JRS - HFS-8 - SF-12	- Baseline - 3. Woche	- signifikante Verbesserung des modifizierten JRS 3 Wochen nach Injektion - Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe nur moderat beeinträchtigt - HFS-Item "Sie schämen sich aufgrund Ihrer Situation" und "Sie sind besorgt über die Reaktion anderer" besserten sich signifikant

Eine weitere multizentrische Langzeitstudie mit Blepharospasmus Patienten konnte jeweils sechs Wochen nach jedem von fünf Injektionszyklen eine signifikante Reduktion des JRS-Score feststellen (vgl. Tabelle 5, Truong *et al.*, 2013). Neben der kurzfristigen Verbesserung der klinischen Symptomatik ließ sich auch eine langfristige Verbesserung des JRS-Scores über mehrere Injektionszyklen hinweg feststellen. Zur terminalen Befragung, welche ungefähr 20 Wochen nach der letzten Injektion stattfand, lag der JRS-Score signifikant unter den Werten der ersten Injektion, sodass Truong *et al.* (2013) zusätzlich von einem kumulativen Effekt der Botulinumtoxininjektionen ausgehen.

In der aktuellen Studie konnte keine kumulative Verbesserung der Spasmen (JRS-Score) zwischen der ersten und zweiten Befragung und somit über einen mindestens einjährigen Behandlungszeitraum bzw. mehrere Injektionszyklen hinweg festgestellt werden. Im Gegensatz zu der aktuellen Studie wurden die Einschätzung mit der Jankovic-Rating-Skala in der Studie nach Truong *et al.* (2013) allerdings durch den Untersucher und nicht durch den Patienten selbst vorgenommen. Zudem fanden die einzelnen Befragungen jeweils sechs statt drei Wochen nach der letzten Injektion statt.

Kollewe *et al.* (2015) konnte ebenfalls die Beobachtung machen, dass die klinische Symptomatik im Langzeitverlauf unter der Botulinumtoxin-Therapie stabil bleibt (vgl. Tabelle 5). Der untersuchte Zeitraum umfasste ungefähr elf Injektionszyklen und schloss 288 Patienten mit essentiellm Blepharospasmus ein. Die Schwere der Spasmen bzw. deren Verbesserung wurde mit der Global Clinical Improvement Scale, einer 4-Punkte-Skala, gemessen.

Die Schwere der Spasmen bei den Hemispasmus facialis Patienten der aktuellen Studie, gemessen mit dem Score für die Augen- und Wangenbeteiligung, zeigte eine tendenzielle Besserung drei Wochen nach einer Botulinumtoxininjektion. Das Ergebnis erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die ausbleibende Verbesserung der Augen- und Wangenbeteiligung bei den Hemispasmus facialis Patienten steht im Kontrast zu den Ergebnissen einer Querschnittsstudie nach Wabbels und Yaqubi (2021), in welcher 62 Hemispasmus facialis Patienten drei Wochen nach den Injektionen mit der Hemispasmus facialis Skala und dem SF-12 Fragebogen befragt wurden (vgl. Tabelle 6). Bei den Hemispasmus facialis Patienten der Studie von Wabbels und Yaqubi (2021) zeigte sich eine

signifikante Verbesserung der Skala für die Augen- und Wangenbeteiligung durch die Botulinumtoxin-Therapie im Vergleich zu den Ausgangswerten vor den Injektionen. Ein Unterschied, zwischen den mit Botulinumtoxin vorbehandelten und toxin-naiven Patienten, lag dabei nicht vor. Anders als in der aktuellen Studie wurde jedoch statt der gekürzten HFS-7 Skala mit vier Items die längere Version (HFS-8) verwendet und die Studie schloss eine Kontrollgruppe aus 81 gesunden Probanden ein. Die Fallzahl an Patienten war zudem doppelt so hoch wie in der aktuellen Studie ($n= 62$ vs. $n= 29$). Die unveränderten Werte für die Wangenbeteiligung während aller drei Befragungen in der aktuellen Studie könnte zudem an einer komplexeren Muskelbeteiligung in der Mundregion und einer zurückhaltenden Injektionstechnik aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei fehlplatzierten Injektionen (hängender Mundwinkel) liegen.

Tabelle 6: Vergleichende Tabelle zu Studien mit Verwendung von Elementen der Hemispasmus facialis Skala. n= Fallzahl, BoNT= Botulinumtoxin, HFS= Hemispasmus facialis, KG= Kontrollgruppe, JRS= Jankovic Rating Skala, SF-36 und SF-12= Gesundheitsfragebögen bezüglich der Lebensqualität, BDI= Beck-Depressions-Inventar

Yuksel et al. 2018	n= 40 (HFS)	BoNT-Vorbehandelte	- BDI - HFS-7 - SF-36 - 5-Punkte-Skala (Schwere)	- Baseline - 4. Woche	- Alle HFS-7 Items besserten sich signifikant nach 4 Wochen - Lebensqualität (SF-36) und BDI verbesserten sich ebenfalls nach der Injektion
Wabbels und Yaqubi 2021	n= 62 (HFS) n= 81 (KG)	- Querschnittsstudie - gesunde Kontrollgruppe	- modifizierter JRS - HFS-8 - SF-12	- Baseline - 3. Woche	- signifikante Verbesserung des modifizierten JRS 3 Wochen nach Injektion - Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe nur moderat beeinträchtigt - HFS-Item "Sie schämen sich aufgrund Ihrer Situation" und "Sie sind besorgt über die Reaktion anderer" besserten sich signifikant

4.4 Alltagsbewältigung (BSDI)

Die, durch den Gesamt-BSDI gemessenen, Beeinträchtigungen der Blepharospasmus Patienten im Alltag waren drei Wochen nach einer Botulinumtoxininjektion signifikant geringer, verglichen mit dem Zustand vor der jeweiligen Injektion (vgl. 3.4.4). Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verlaufs- und der „De-Novo“-Gruppe. Die Fähigkeiten „alltägliche Aktivitäten auszuführen“, sowie „etwas zu Fuß unternehmen“ verbesserten sich im Langzeitverlauf über einen mindestens einjährigen Behandlungszeitraum sogar signifikant. Alle anderen Items, mit Ausnahme des Items „Lesen“, zeigten zwar eine Verbesserungstendenz, erreichten jedoch nicht das statistische Signifikanzniveau (vgl. 3.4.4).

In der Langzeitstudie von Truong *et al.* (2013) ließ sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung des BSDI-Mittelwertes sechs Wochen nach jeder von insgesamt fünf Botulinumtoxininjektionen feststellen (vgl. Tabelle 5). Die Therapie ermöglicht es dem Patienten somit über eine effektive Symptomreduktion grundlegende Fähigkeiten wiederzuerlangen und somit seine Selbstständigkeit zu erhalten.

Obwohl die Patienten der „De-Novo“-Gruppe in der aktuellen Studie keine signifikante Verbesserung der Spasmen (JRS-Score) in der dritten Woche nach einer Injektion verspürten, konnte bei ihnen eine signifikante Verbesserung bei grundlegenden Alltagsfunktionen durch die Therapie beobachtet werden. Dieses Ergebnis könnte bedeuten, dass die alleinige Erhebung mit der Jankovic-Rating-Skala somit zu grob ist, um die für die Lebensqualität des Patienten relevanten Unterschiede durch eine Botulinumtoxin-Therapie zu erfassen. Wabbels *et al.* (2011a) postulierten bereits, dass die Jankovic-Rating-Skala möglicherweise nicht geeignet ist, um kleine, aber für den Patienten relevante Veränderungen durch die Botulinumtoxin-Therapie zu erfassen.

Auch bei den Hemispasmus facialis Patienten der aktuellen Studie lag eine tendenziell geringere Beeinträchtigung im Alltag (Gesamt-BSDI) drei Wochen nach den Injektionen vor, jedoch erreichten die Unterschiede aufgrund des multiplen Testens keine statistische Signifikanz. In der Studie von Wabbels und Yaqubi (2021) wurden die Verbesserung von Botulinumtoxininjektionen auf drei Alltagsfähigkeiten (Lesen, Auto fahren, Fernsehen

schauen) im Fragebogenelement „HFS subjective“ untersucht. Hier zeigte sich auch eine tendenzielle Verbesserung aller drei Fähigkeiten in der dritten Woche nach einer Injektion mit signifikantem Ergebnis in der Kategorie „Lesen“.

4.5 Einschätzung der Gesamtsituation (Global Rating Skala)

Die Analysen ergaben bei Patienten mit Blepharospasmus zusätzlich eine signifikante Verbesserung der subjektiven Gesamteinschätzung, gemessen mittels der Global Rating Skala, im Vergleich vor und drei Wochen nach einer Injektion (vgl. 3.4.3). In vielen Studien wurden ähnliche Selbstbeurteilungsskalen für die allgemeine Bewertung der Situation angewendet, welche sich größtenteils durch die Botulinumtoxin-Therapie verbesserten (Mitsikostas *et al.*, 2020; Truong *et al.*, 2013; Kollwe *et al.*, 2015; Wabbels *et al.*, 2011b).

In der Subgruppenanalyse erreichten nur die Ergebnisse der Verlaufsgruppe eine statistische Signifikanz. Im Gegensatz zu den „De-Novo“-Patienten litten die Patienten der Verlaufsgruppe signifikant länger an der Erkrankung und hatten dadurch bereits mehr Zeit, um Strategien und Coping-Mechanismen für eine Krankheitsbewältigung zu entwickeln (Müller *et al.*, 2002). Zusätzlich ist anzunehmen, dass sich nach längerer Krankheitsdauer eine gewisse Akzeptanz für die Erkrankung, deren Einschränkungen und das Fehlen von kurativen Behandlungsoptionen einstellt. Zudem profitieren langjährige Patienten nach mehreren Injektionszyklen auch von den bereits erwähnten, ausgefeilten und auf sie angepassten Therapieschemata.

Auch bei den Patienten mit Hemispasmus facialis war eine verbesserte subjektive Einschätzung der Gesamtsituation drei Wochen nach der Injektion zu beobachten, jedoch erreichten die Unterschiede in dieser Gruppe nicht das Signifikanzniveau.

4.6 Psychosoziale Aspekte (HFS-7 Items)

Im Verlaufe der drei Befragungen zeigte sich bei den Blepharospasmus Patienten eine tendenzielle Verbesserung von psychosozialen Faktoren (HFS-7 Items), welche jedoch aufgrund des multiplen Testens keine statistische Signifikanz erreichten (vgl. 3.4.5). Im Gegensatz zu den Patienten mit Blepharospasmus lagen bei den Hemispasmus facialis

Patienten nur vereinzelt Verbesserungstendenzen der psychosozialen Belastung durch die Therapie vor.

Das erste HFS-Item, welches eine gegebenenfalls bestehende Depressivität der Patienten abfragt, blieb in den drei Befragungen bei nur geringen Ausgangswerten unbeeinflusst durch die Botulinumtoxininjektionen. Die Ursache könnte darin liegen, dass das erste HFS-7 Item eine Erkrankung verbalisiert („Ich fühle mich depressiv“) und sich Patienten mit einer bisher unbekanntem Depression oder nur geringfügigen depressiven Symptomen (noch) nicht mit diesem Item identifizieren können. Das Item setzt eine starke Selbstreflexion des Patienten über die eigenen Gefühle voraus. Zudem ist die Furcht vor einer Stigmatisierung durch die Diagnose einer Depression weiterhin stark verbreitet (Lasalvia *et al.*, 2013). Es ist daher fraglich, ob das erste HFS-7 Item geeignet ist, um eine milde depressive Symptomatik der Patienten zu erfassen. Ebenso wie beim BDI war jedoch das Verbesserungspotenzial durch die Botulinumtoxin-Therapie bei nur geringen Ausgangswerten dieses Items klein. Eine Korrelation des ersten HFS-7 Items „Ich fühle mich depressiv“ und den BDI-Ergebnissen lag, entgegen der Erwartungen, jedoch nicht vor. Die HFS-7 Items 2-4 fragen, im Gegensatz dazu, Gefühle bzw. Vermeidungsverhalten ab, die einen ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung des Blepharospasmus/ Hemispasmus facialis implizieren.

Eine Studie nach Yuksel *et al.* (2019) konnte beispielsweise bei 40 Hemispasmus facialis Patienten vier Wochen nach einer erfolgten Botulinumtoxininjektion eine signifikante Verbesserung aller HFS-7 Items feststellen (vgl. Tabelle 6). Die Ausgangswerte der Patienten waren wie auch in der aktuellen Studie insgesamt niedrig. Der BDI sowie der SF-36 Fragebogen für die Lebensqualität besserten sich ebenfalls signifikant durch die Injektionen. Die Fallzahl an Hemispasmus facialis Patienten war in der aktuellen Studie jedoch geringer und das Signifikanzniveau lag aufgrund der Vielzahl an Tests deutlich niedriger als das in der Studie nach Yuksel *et al.* (2019).

Insgesamt waren die Ausgangswerte der psychosozialen Belastung (HFS-7 Items) bei den Hemispasmus facialis Patienten der aktuellen Studie tendenziell geringer als bei den Blepharospasmus Patienten (vgl. 3.4.5). In der Literatur gibt es Hinweise für eine geringere funktionelle Beeinträchtigung beim Hemispasmus facialis aufgrund der nur einseitig vorhandenen Spasmen und einem weiterhin funktionsfähigen Auge, was wiederum eine

geringere psychosoziale Belastung erklären könnte (Wabbels & Roggenkämper, 2012a). In der aktuellen Studie lag jedoch kein signifikanter Unterschied in der, mit dem BSDI gemessenen, alltäglichen Funktionalität der Hemispasmus facialis und Blepharospasmus Patienten im Alltag vor (vgl. 3.4.4). Zudem gibt es genügend Hinweise in der Literatur, dass trotz der geringeren funktionellen Beeinträchtigung dennoch eine hohe psychosoziale und emotionale Belastung bei den Hemispasmus Patienten vorliegt (Tan & Lum et al., 2005; Peeraully et al., 2013; Wabbels & Yaqubi, 2021).

Die psychosozialen Aspekte (HFS-7 Items) der Blepharospasmus Patienten korrelierten signifikant positiv mit der klinischen Schwere (JRS-Score) und der Alltagsbewältigung (Gesamt-BSDI) der gleichen Befragung (vgl.3.4.5). Die Ausprägung der Spasmen, sowie stärkere Beeinträchtigungen im Alltag der Patienten sind folglich mit der Höhe der psychosozialen Belastung, beispielsweise in Form von Schamgefühlen oder einer Vermeidung des Augenkontaktes, assoziiert. Dieser Zusammenhang zwischen körperlicher bzw. funktioneller, und der psychosozialen Komponente konnte bei den Hemispasmus facialis Patienten nicht beobachtet werden.

4.6.1 Stigmatisierung

Schamgefühle und Ängste vor einer Stigmatisierung entstehen bei den Patienten durch die vor der Öffentlichkeit nicht zu verbergenden Spasmen. Sie können längerfristig jedoch auch zu einer gehemmten zwischenmenschlichen Interaktion führen und somit ein Hindernis bei alltäglichen Aufgaben im öffentlichen Raum, wie z.B. Einkaufen, darstellen (Lalsavia *et al.*, 2013; Wittchen und Hoyer, 2011; Loh und Jost, 2013). Durch die Injektionen erhalten die Patienten insgesamt einen entspannteren Gesichtsausdruck und eine Stärkung des Selbstvertrauens, was möglicherweise auch gleichzeitig zu positiveren Gegenreaktionen des Umfeldes und zur Reduktion der Stigmatisierung führt (Hexsel *et al.*, 2013; Sommer *et al.*, 2003; Magid *et al.*, 2014).

Eine Studie nach Rankin und Borah (2003) fand heraus, dass Menschen mit entstellenden Krankheiten/Deformitäten im Gesicht von der Gesellschaft tatsächlich stigmatisiert werden und ihnen negativere Charaktereigenschaften zuschreiben, als der gesunden Kon-

trollgruppe. Durch die Verkrampfung der mimischen Muskulatur beim essentiellen Blepharospasmus oder Hemispasmus facialis können ebenfalls abnorme Gesichtsausdrücke/Gesichtszüge entstehen, die zu einer sozialen Ausgrenzung führen können.

Auch Rinnerthaler *et al.* (2006) fanden in einer Studie heraus, dass Patienten mit kranialer und cervikaler Dystonie schlechtere Charaktereigenschaften zugesprochen werden, als gesunden Kontrollprobanden. Dystonie Patienten werden beispielsweise von ihren Mitmenschen als besonders „unzurechnungsfähig“ angesehen. Das zeigt, dass die Sorge der Patienten vor einer sozialen Benachteiligung und Verurteilung oftmals nicht unbegründet ist.

4.7 Einfluss des Botulinumtoxins auf depressive Symptome

In der aktuellen Studie konnte über einen längeren Therapieabschnitt kein antidepressiver Effekt des Botulinumtoxins, mittels des BDI-Fragebogens, bei Blepharospasmus und Hemispasmus facialis Patienten, festgestellt werden (vgl. 3.3).

In der Literatur findet man viele Hinweise, dass neben der paralytischen auch eine stimmungverbessernde Wirkung des Botulinumtoxins besteht, jedoch litten die Probanden dieser Studien im Gegensatz zur aktuellen Studie unter klinisch manifesten Depressionen (Finzi und Wasserman, 2006; Wollmer *et al.*, 2014; Wollmer *et al.*, 2012; Magid *et al.*, 2014). In der aktuellen Studie wurden die Patienten primär aufgrund des Blepharospasmus bzw. Hemispasmus facialis mit Botulinumtoxin behandelt und es lagen bei dem Großteil der Patienten nur leichte bis allenfalls mittelschwere depressive Symptome vor, weshalb ein Vergleich der Studien nur bedingt möglich ist. Aufgrund der kaum vorhandenen oder vergleichsweise geringen depressiven Symptomatik der Patienten während dieser Studie bestand somit auch kein großes Verbesserungspotenzial durch die Botulinumtoxin-Therapie.

4.7.1 Prävalenz von depressiven Symptomen in der aktuellen Studie

In der aktuellen Studie gaben 18,6 % der Blepharospasmus Patienten und 17,2 % der Hemispasmus facialis Patienten in der Anamnese an, zusätzlich an einer Depression zu

leiden (vgl. 3.5). Vergleicht man diese Prävalenz mit der, der Allgemeinbevölkerung in Deutschland von 9,3 %, so fällt die deutlich erhöhte Prävalenz von depressiven Verstimmungen bei den Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Patienten um fast das Zweifache in der aktuellen Studie auf (Jacobi *et al.*, 2014). Die Prävalenz psychischer Erkrankungen unter allen eingeschlossenen Patienten dieser Studie war mit 24,3 % geringfügig niedriger, als die Prävalenz in der Normalbevölkerung von 27,7 % (Jacobi *et al.*, 2014). Bei der Befragung der Blepharospasmus Patienten mittels des BDI ergab sich sogar bei einem erheblichen Anteil von 20,9 % (vs. 10,3 % Hemispasmus facialis) während der ersten Befragung und bei 30,2 % (vs. 24,1 % Hemispasmus facialis) während der zweiten Befragung ein BDI-Score ≥ 11 Punkte, und somit eine klinisch relevante, depressive Symptomatik. Bei dem Großteil dieser Patienten mit einem BDI ≥ 11 Punkten war bisher keine Depression in der Anamnese vorbekannt. So gaben während der zweiten Befragung nur 34,6 % der Blepharospasmus Patienten und 28,5 % der Hemispasmus facialis Patienten mit einem BDI-Ergebnis ≥ 11 Punkten eine Depression in der Vorgeschichte an (vgl. 3.3). Wie auch in der Normalbevölkerung besteht in der aktuellen Studie somit ein hoher Anteil an nicht-diagnostizierten und somit auch unbehandelten Depressionen (Wittchen und Hoyer, 2011).

Eine Onlinestudie von Loh und Jost (2013) ergab bei 66,4 % aller befragten Dystonie Patienten eine depressive Verstimmung. Ohnehin war die subjektive Belastung der Patienten in der Studie von Loh und Jost (2013) insgesamt hoch. So gaben beispielsweise 74,4 % der Patienten an, dass Sie unter Einschränkungen im Kontaktverhalten leiden und 77 % hatten Angst vor einem progressiven Verlauf der Erkrankung. Die Anonymität einer Onlinebefragung gegenüber einem persönlichen Interview könnte die hohe Prävalenz von depressiven Symptomen der Patienten in der Studie nach Loh und Jost (2013) erklären. Demzufolge läge ebenfalls eine hohe Dunkelziffer an betroffenen Patienten vor, welche in vielen Präsenzstudien nicht abgebildet werden. In der Studie nach Loh und Jost (2013) wurden jedoch Patienten mit verschiedenen Dystonie-Formen befragt, unter anderem auch mit cervikaler Dystonie, welche häufiger an schweren depressiven Verstimmungen leiden, als Patienten mit essentiellen Blepharospasmus (Marek *et al.*, 2018). Zusätzlich handelte es sich um Mitglieder einer Selbsthilfegruppe unter denen sich ein bisher, mit dem Botulinumtoxin, unbehandelter Anteil von 33,3 % aller Patienten befand (Loh und

Jost, 2013). Das wiederum zeigt, dass depressive Begleitsymptome bei Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Patienten einen hohen Stellenwert besitzen und ein nicht zu unterschätzendes Problem darstellen.

4.7.2 Botulinumtoxininjektionen bei Patienten mit klinischer Depression

Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie von Wollmer *et al.* (2012) untersuchte den Einfluss von Botulinumtoxininjektionen auf Major Depressionen bei 30 Patienten mit moderaten bis schweren Glabellafalten mittels der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und des BDI. Die Befragungen mit beiden Skalen fanden in der 2., 4., 6., 8., 12. und 16. Woche nach den Injektionen mit Botulinumtoxin bzw. Placebo statt. Im Vergleich zur Placebogruppe verbesserten sich die HDRS sowie der BDI bei den Patienten mit Botulinumtoxininjektionen signifikant im Verlauf der Befragungen. So war sechs Wochen nach den Injektionen bei 60 % der Botulinumtoxin Gruppe eine signifikante Reduktion des HDRS um > 50% zu beobachten, verglichen mit 13,3 % in der Placebogruppe. In dieser Studie wurden die Botulinumtoxininjektionen bei toxin-naiven Patienten mit klinischen Depressionen und ausgeprägten Glabellafalten durchgeführt. Somit unterscheidet sich das Patientengut grundsätzlich von der aktuellen Studie, in welcher primär Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Patienten mit oder ohne begleitende depressive Symptome untersucht wurden. Zusätzlich wurden die BDI-Messungen in der Studie nach Wollmer *et al.* (2012) kurz vor bzw. 2, 4, 6, 8, 12 und 16 Wochen nach den Botulinumtoxininjektionen durchgeführt, während in der aktuellen Studie ein Zeitraum von mindestens einem und bis zu fünf Jahren zwischen beiden BDI-Befragungen lag. Außerdem fanden die beiden BDI-Befragungen der aktuellen Studie jeweils unmittelbar vor einer erneuten Botulinumtoxininjektion statt und somit zu einem Zeitpunkt, in dem der kurzfristige paralytische Effekt der vorherigen Injektion bereits abgeklungen war.

Magid *et al.* (2014) konnte in einer randomisierten, doppel-verblindeten und placebo-kontrollierten Studie jedoch einen langanhaltenden antidepressiven Effekt des Botulinumtoxins bei insgesamt 30 toxin-naiven Patienten mit diagnostizierter Major Depression und ausgeprägten Glabellafalten von bis zu 24 Wochen nach einer erfolgten Injektion feststellen.

Untersucht wurden die Patienten in einem Abstand von 3, 6, 12, 15, 18 und 24 Wochen nach Botulinumtoxininjektionen. Die Patienten, die Onabotulinumtoxin A (Botox®) in der Glabella Region erhielten, zeigten signifikante Verbesserungen des BDI, des HDRS und des Patient Health Questionnaire-9 im Vergleich zur Placebogruppe. Obwohl die Botulinumtoxin-Patienten in der 12. Woche ein Placebo erhielten und die Glabellafalten infolgedessen mit der Zeit wieder erstarkten, blieben die Werte für den BDI und HDRS in dieser Gruppe bis zur 24. Woche weiterhin niedrig. Magid *et al.* (2014) gingen deshalb von einem langanhaltenden antidepressiven Effekt des Botulinumtoxins aus, welcher über die eigentlich bezweckte Paralyse der Stirnfalten hinaus andauert. Daraus schlussfolgerten Magid *et al.* (2014), dass der antidepressive Effekt nicht nur auf eine Verbesserung des äußerlichen Erscheinungsbildes, sondern zusätzlich auf die Facial-Feedback-Hypothese, beziehungsweise eine Modifikation der propriozeptiven Afferenzen, zurückgeführt werden kann.

In einer Studie nach Hexsel *et al.* (2013) wurde der Einfluss von Botulinumtoxininjektionen im Bereich der Glabellafalten auf Patienten mit Major Depressionen und deren Selbstbewusstsein überprüft. Als Vergleichsgruppe wurden gesunde Probanden ohne Depression herangezogen. 4, 8, und 12 Wochen nach der erfolgten Injektion verbesserte sich der Beck-Depressions-Inventar der depressiven Patienten stetig, wohingegen die BDI-Werte der gesunden Probanden unverändert blieben. Gleichzeitig verbesserten sich bei den depressiven Patienten auch die Werte der Rosenberg-Self-Esteem-Scale (RSES), mit welcher das Selbstbewusstsein der Teilnehmer gemessen wurde. Bei der Gruppe der psychisch gesunden Probanden blieb die Befragung mit dem RSES im Laufe der verschiedenen Befragungszeitpunkte stabil. In beiden Gruppen wurden die Stirnfalten durch die Injektionen effektiv geglättet, sodass ein Zusammenhang zwischen einem positiveren äußeren Erscheinungsbild durch eine entspanntere mimische Muskulatur und eine Steigerung des Selbstwertgefühles nahe liegt (Sommer *et al.*, 2003). Hexsel *et al.* (2013) gehen jedoch davon aus, dass die Stimmungsverbesserung der depressiven Patienten nicht allein auf ein gesteigertes Selbstbewusstsein, sondern ebenfalls auf den Facial-Feedback-Mechanismus zurückzuführen ist.

Im Gegensatz zur aktuellen Studie untersuchte die Studie nach Hexsel *et al.* (2013) kurzfristige antidepressive Effekte (nach 4, 8 und 12 Wochen) der Botulinumtoxininjektionen mithilfe des BDI. Zusätzlich war ein Einschlusskriterium der Studie von Hexsel *et al.*

(2013), dass neben der Botulinumtoxin-Therapie nur ein weiteres antidepressiv-wirksames Medikament in stabiler Dosierung (> 2 Monate) eingenommen werden durfte, um mögliche Effekte auf eine Stimmungsveränderung im BDI weitestgehend auszuschließen. In der aktuellen Studie wurde die antidepressive Medikation zwar erfasst, jedoch wurde nicht berücksichtigt, wie lange und in welcher Dosierung diese eingenommen wurde. Aufgrund dessen lässt sich der Effekt der antidepressiven Medikation auf die Stimmung der Patienten kaum einschätzen.

4.7.3 Botulinumtoxininjektionen bei Blepharospasmus und Hemispasmus facialis Patienten

Die retrospektive Vorstudie nach Bedarf *et al.* (2017) an der Universitätsklinik Bonn konnte in einer Subgruppenanalyse von Blepharospasmus Patienten niedrigere BDI-Werte bei männlichen Probanden mit zusätzlichen Botulinumtoxininjektionen in der Glabella Region und einem BDI-Ausgangswert ≥ 10 Punkten feststellen. Verglichen wurden zwei Gruppen von Blepharospasmus Patienten, die entweder ein Injektionsschema mit oder ohne Injektionen im Bereich der Glabella Region erhielten. Die totalen BDI-Werte unterschieden sich in beiden Gruppen jedoch nicht voneinander und lagen, ähnlich wie in der aktuellen Studie, bei insgesamt niedrigen Ausgangswerten (Median 6 Punkte vs. 7 Punkte).

Ein Effekt von Frontalisinjektionen auf die BDI-Ergebnisse wurde auch in der aktuellen Studie untersucht, welcher sich allerdings nicht bestätigte (vgl. 3.3.1). Auch eine Subgruppenanalyse, getrennt nach Geschlecht, konnte keinen antidepressiven Effekt von Botulinumtoxininjektionen im Bereich der Glabellafalten während der aktuellen Befragungen feststellen. Die Reduktion der BDI-Werte durch die Frontalisinjektionen lagen in der Studie nach Bedarf *et al.* (2017) jedoch auch nur bei den männlichen Patienten vor, deren Fallzahl und Anzahl an Injektionszyklen insgesamt geringer war, als die der weiblichen Patientinnen. Als eine mögliche Ursache für das Ergebnis vermuten die Autoren bei weiblichen Patienten ein geringeres Ansprechen nach mehreren Therapiezyklen mit Botulinumtoxin auf den Facial-Feedback-Mechanismus.

Eine Studie von Dong *et al.* (2019a) konnte bei 90 Hemispasmus facialis Patienten und 90 Blepharospasmus Patienten eine signifikante Reduktion von depressiven Symptomen zwei Monate nach einer Botulinumtoxininjektion feststellen. Die depressiven Symptome

wurden jedoch nicht mit dem Beck-Depressions-Inventar, sondern mit der Selbstbeurteilungsskala für Depressionen (SDS) gemessen. Die Prävalenz von Depressionen lag jedoch in dieser Studie mit 60 % bei den Blepharospasmus- und 30 % bei Hemispasmus facialis Patienten höher als in der aktuellen Studie. Zudem konnte in der Studie von Dong *et al.* (2019a) eine erhöhte Prävalenz von Angststörungen mit der self rating anxiety scale (SAS) in beiden Krankheitsgruppen festgestellt werden, welche ebenfalls signifikant durch die Therapie mit dem Botulinumtoxin gelindert werden konnten.

Die wahrscheinlichste Ursache des fehlenden antidepressiven Effektes in der aktuellen Studie ist, neben den kleinen Fallzahlen der BDI-Befragungen, die niedrigen Ausgangswerte bei überwiegend klinisch nicht depressiven Patienten (jeweils BDI-Median 6 Punkte). Der BDI-Fragebogen gilt erst ab Werten ≥ 11 Punkten als auffällig, sodass bei der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Befragungen keine ausgeprägte depressive Symptomatik vorlag (Hautzinger *et al.*, 1994).

Die meisten Studien überprüften hingegen den antidepressiven Effekt von Botulinumtoxininjektionen an einem Patientengut mit manifester, mittlerer bis schwerer Depression. Bei einem solchen Patientengut besteht aufgrund der hohen Ausgangswerte ein größerer Verbesserungsspielraum durch die Injektionen.

Die niedrigen BDI-Ausgangswerte könnten darauf zurückgeführt werden, dass heutzutage eine zügigere Diagnosestellung des Blepharospasmus bzw. Hemispasmus facialis mit anschließender Therapieeinleitung erfolgt. Die Patienten sind aus diesem Grund nicht schon vor dem eigentlichen Therapiestart deprimiert, weil sie zahlreiche, frustrane Arztbesuche durchlaufen mussten. Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen zudem, dass die Therapie mit Botulinumtoxin offensichtlich effektiv ist, was ebenfalls zu einer besseren Stimmungslage der Patienten beiträgt.

In einer Studie nach Müller *et al.* (2002) litt zwar der Großteil der Blepharospasmus Patienten (63 %) nicht an depressiven Verstimmungen, jedoch lag auch bei 37 % der Patienten ein BDI ≥ 10 Punkte und somit mindestens eine leichte depressive Symptomatik vor. Frauen beantworteten dabei, wie auch in der aktuellen Studie, den BDI insgesamt höher als die männlichen Teilnehmer. Eine Befragung vier Wochen nach den Botulinumtoxininjektionen ergab jedoch auch in der Studie von Müller *et al.* (2002) keine signifikante Veränderung des Beck-Depressions-Inventars. Dabei lag kein Unterschied zwischen bereits mit Botulinumtoxin vorbehandelten Patienten und den „De-Novo“-Patienten vor.

Auch in der aktuellen Studie lag kein signifikanter Unterschied der einzelnen BDI-Werte zwischen den drei Gruppen („De-Novo“-, Verlaufsgruppe, Studienpatienten nach Bedarf *et al.* (2017)) vor (vgl. 3.1.1). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass auch eine zuvor stattgefundene, langjährige Vorbehandlung mit Botulinumtoxin in externen Einrichtungen keinen Einfluss auf eine gegebenenfalls bestehende depressive Symptomatik hat. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass selbst eine effektive Therapie der somatischen Symptome (Spasmen) über einen längeren Zeitraum nur bedingt gleichzeitig bestehende depressive Symptome verbessern kann. Müller *et al.* (2002) vermuteten ebenfalls, dass eine klinisch effektive Botulinumtoxin-Therapie die Lebensqualität der Blepharospasmus Patienten nur teilweise beeinflussen kann. Anders als in der aktuellen Studie lagen jedoch keine Korrelationen der klinischen Symptomatik und der depressiven bzw. der Lebensqualität, gemessen mittels BDI und SF-36, vor.

Zu beachten ist in der aktuellen Studie außerdem, dass bei den Studienpatienten, sowie auch bei den anderen Patienten der Verlaufsgruppe mit essentiellen Blepharospasmus, die BDI-Ergebnisse der ersten Befragung keine Baseline-Werte darstellen, sodass die Ergebnisse nur vorsichtige Rückschlüsse auf die zeitliche Entwicklung depressiver Symptome in einem Therapieabschnitt von zwei bis vier Jahren zulassen.

4.7.4 Korrelation der depressiven Symptome mit den Spasmen, der Alltagsbewältigung und den psychosozialen Aspekten

Die depressive Symptomatik der Blepharospasmus Patienten, gemessen mit dem BDI, korrelierten signifikant positiv mit der Ausprägung der Spasmen (JRS-Scores) und der subjektiven Einschätzung der Gesamtsituation (Global Rating Skala) durch die Patienten, weshalb ein Zusammenhang zwischen dem emotionalen Wohlbefinden und dem klinischen Erscheinungsbild anzunehmen ist (vgl. 3.3.1).

So konnten beispielweise auch Ochudlo *et al.* (2007) eine positive Korrelation zwischen den depressiven Symptomen, gemessen mit der Montgomery-Åsberg-Depressions-Rating-Skala (MADRS), und der Schwere der Spasmen von 33 Blepharospasmus Patienten feststellen. Vor der Botulinumtoxin-Therapie litten die Patienten, ähnlich wie in der aktuellen Studie, hauptsächlich unter leichten depressiven Symptomen. Ein Monat nach den

Injektionen sanken die depressiven Symptome, bei gleichzeitiger Verbesserung der Spasmen, im MADRS um 55,68 %. Die Schwere der Spasmen wurde mit Hilfe des UDRS (Unified Dystonia Rating Scale) gemessen.

Zusätzlich besteht in der aktuellen Studie eine positive Korrelation zwischen den depressiven Symptomen (BDI) und den Beeinträchtigungen durch die Spasmen im alltäglichen Leben (Gesamt-BSDI) der Blepharospasmus Patienten. Für Sehbehinderungen fand eine Studie von Brunet und Heir (2020) ähnliches heraus. Laut dieser Studie ist eine funktionelle Beeinträchtigung in Form von Sehbehinderungen, insbesondere mit Auftreten im jungen bis mittleren Lebensalter (36.-50. Lebensjahr), mit einer erhöhten Prävalenz von Major Depressionen assoziiert. Risikofaktoren waren unter anderem das Auftreten der Sehbehinderung im Erwachsenenalter, sowie ein progressiver Verlauf (Brunet und Heir, 2020). Auch beim Blepharospasmus und beim Hemispasmus facialis liegt der Erkrankungsbeginn im mittleren Erwachsenenalter und die Symptome können zu Beginn der Erkrankung über mehrere Jahre hinweg zunächst zunehmen (Group ESoDiEC, 2000; Toluosa, 1981).

So gaben sogar 60,7 % der Hemispasmus facialis Patienten als häufigste Begleitbeschwerden Einschränkungen der Sehfähigkeit durch die Erkrankung an, welche nach der Botulinumtoxin-Therapie signifikant reduziert werden konnten (Rudzińska *et al.*, 2010). Einige Blepharospasmus Patienten berichteten darüber, dass Sie sich in der Öffentlichkeit und im Straßenverkehr aufgrund der zeitweise einsetzenden, funktionellen Blindheit nicht mehr sicher fühlen und somit an Mobilität und Eigenständigkeit verlieren (Wabbels und Roggenkämper, 2012b). Die körperlichen Beeinträchtigungen durch, z. B. eine passagere funktionelle Blindheit beim Blepharospasmus, können zu einer enormen Unsicherheit der Patienten führen, da diese durch den plötzlich eintretenden Sehverlust oftmals auf die Hilfe der Öffentlichkeit angewiesen sind. Insbesondere bei der Teilnahme am Straßenverkehr besteht dadurch eine nicht unerhebliche Gefährdung der Patienten. Die Analyse der einzelnen BSDI-Items in der aktuellen Studie zeigte jedoch nach der Botulinumtoxin-Therapie eine signifikante Verbesserung des Items „Spazieren gehen/ etwas zu Fuß unternehmen“, was darauf schließen lässt, dass die Botulinumtoxin-Therapie die Funktionalität der Patienten in diesem Bereich des alltäglichen Lebens verbessert (vgl.3.4.4). Die funktionellen Einschränkungen können in manchen Fällen sogar bis hin zu Existenzängsten, wie beispielsweise vor dem Verlust der Berufsfähigkeit, führen (Loh und Jost, 2013).

Das Ausmaß der psychosozialen Belastung der Patienten, abgefragt durch die einzelnen HFS-7 Items, ging ebenfalls mit stärkeren depressiven Symptomen im BDI einher. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da beide Messinstrumente ähnliche Inhalte, wie zum Beispiel ein negatives Körperbild und soziale Isolation, abfragen. Es zeigt jedoch auch, dass der Aspekt einer sozialen Interaktion eine wichtige Rolle für die Zufriedenheit und die Lebensqualität eines Menschen spielt. Außerdem erscheint plausibel, dass die direkten Auswirkungen der Erkrankung auf das soziale Leben der Patienten durch Stigmatisierung, ein herabgesetztes Selbstwertgefühl und soziale Benachteiligung im Verlauf auch reaktiv zu depressiven Symptomen führen kann. Durch Botulinumtoxininjektionen konnte in einer Studie von Hexsel *et al.* (2013) beispielsweise eine Steigerung des Selbstwertgefühles bei gleichzeitiger Reduktion der depressiven Symptome festgestellt werden.

Der in der aktuellen Studie verwendete BDI-Fragebogen ist jedoch als Messinstrument nicht geeignet, um eine primäre von einer reaktiven Depression zu unterscheiden (Hautzinger *et al.*, 1994). Des Weiteren wurde der Beginn der psychiatrischen Symptome nicht erfasst, weshalb keine Aussage darüber gemacht werden kann, inwieweit die depressiven Symptome und die Spasmen zeitlich korrelieren. In der Studie nach Fabbrini *et al.* (2010) litten beispielsweise 31/51 Patienten mit fokaler Dystonie bereits vor der Diagnose an Depressionen, sodass eine reaktive Depression als unwahrscheinlich angesehen wurde. Zusätzlich wird die Ursache des Blepharospasmus in einem Dopaminungleichgewicht im Bereich der Basalganglien vermutet (Misbahuddin *et al.*, 2002; Horie *et al.*, 2009). Pathophysiologisch entstehen Depressionen unter anderem durch einen Mangel der Transmitter Dopamin, Noradrenalin und Sertralin, weshalb auch eine endogene Depression der Blepharospasmus Patienten durch diesen Pathomechanismus und unabhängig von den Spasmen denkbar ist (Kasper und Volz, 2014). Da das Botulinumtoxin jedoch keinen Einfluss auf die oben genannten Neurotransmitter hat, könnte dadurch auch der ausbleibende Erfolg auf depressive Symptome erklärt werden.

Bei den Hemispasmus facialis Patienten zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den depressiven Symptomen, gemessen mittels BDI, und der klinischen Symptomatik (Augen- und Wangenbeteiligungs-Score), der Gesamtsituation (Global Rating Skala) oder der Alltagsbewältigung (Gesamt-BSDI, vgl.3.1.2). Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu anderen Studien, welche auch bei Hemispasmus facialis Patienten einen

positiven Zusammenhang zwischen den somatischen und psychischen Beschwerden bei Hemispasmus facialis Patienten festgestellt haben (Tan *et al.*, 2005b; Rudzińska *et al.*, 2010). Eine Ursache für die fehlenden Korrelationen könnte die vergleichsweise kleine Fallzahl an Hemispasmus facialis Patienten in der aktuellen Studie sein. Ein weiterer Grund könnte die Tatsache des einseitigen Auftretens und somit geringerer funktioneller Behinderung im Alltag gegenüber den Blepharospasmus Patienten mit beidseitiger Beeinträchtigung sein (Dong *et al.*, 2019a). Zudem liegt anders als beim Blepharospasmus, keine zentralnervöse Erkrankung vor, sodass eine endogene depressive Verstimmung der Patienten aufgrund der rein mechanischen Ursache des Krankheitsbildes (Gefäß-Nerven-Kontakt) eher unwahrscheinlich ist. Zwischen den beiden Krankheitsbildern ließen sich in der aktuellen Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der depressiven Symptomatik feststellen, was dieser These jedoch widerspricht (vgl.3.1.2).

Die Studie von Dias *et al.* (2010) konnte ebenfalls keinen wesentlichen Unterschied in der Prävalenz von psychiatrischen Vorerkrankungen, wie beispielsweise Angststörungen oder Depressionen zwischen Hemispasmus facialis und Blepharospasmus Patienten, feststellen. Die BDI-Werte der Studie nach Dias *et al.* (2010) lagen jedoch im Durchschnitt höher (14 Punkte Blepharospasmus; 11,5 Punkte Hemispasmus facialis), als die Werte in der aktuellen Studie. Auch in dieser Studie waren die Patienten mit Botulinumtoxin vorbehandelt, jedoch hatte die Studie mit insgesamt 22 Blepharospasmus und 29 Hemispasmus facialis Patienten kleinere Fallzahlen.

Eine relevante Verbesserung der depressiven Symptome korrelierte in der aktuellen Studie nicht gleichzeitig mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, der Alltagsfunktionen oder der psychosozialen Aspekte durch die Injektionen. Dies könnte erneut darauf hinweisen, dass eine alleinige, effektive Therapie der somatischen Beschwerden nicht ausreichend ist, um die psychische Situation des Patienten zu verbessern (vgl. 3.3).

4.7.5 Psychiatrische Vorerkrankungen und Depressionen in der Anamnese

Bei allen Fragebogenitems der aktuellen Studie war auffällig, wenn auch nicht signifikant, dass Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen oder speziell mit Depressionen in der Vorgeschichte im Vergleich zu psychisch Gesunden eine stärkere klinische Symptomatik

aufwiesen. Zudem litten sie unter einer ausgeprägteren funktionellen oder psychosozialen Beeinträchtigung (vgl. 3.5). Erwartungsgemäß lagen bei Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten stärkere depressive Symptome im BDI vor als bei psychisch gesunden Patienten. Die psychiatrisch vorerkrankten Patienten litten in den Befragungen zudem unter intensiveren Spasmen (JRS-Score), stärkeren Einschränkungen im Alltag (Gesamt-BSDI), sowie einer ausgeprägteren psychosozialen Belastung (HFS-7 Items). Folglich schätzten diese Patienten auch ihre subjektive Gesamtsituation (Global Rating) in der Befragung schlechter ein. Die beiden HFS-7 Items „Sie schämen sich aufgrund Ihres Zustandes“ und „Sie sind besorgt über die Reaktionen anderer auf Sie“ wurden während der zweiten Befragung sogar signifikant schlechter bei Patienten mit vorbekannten Depressionen beantwortet.

Depressive leiden ohnehin häufiger an einem negativen Selbstbild und neigen dazu, sich selbst als unzulänglich oder mangelhaft zu bewerten (Hautzinger, 1999; Wittchen und Hoyer, 2011). Durch die, vor der Öffentlichkeit nicht zu verbergenden Spasmen, werden diese Emotionen vermutlich zusätzlich verstärkt und die Angst vor einer sozialen Ablehnung steigt. Diese Patientengruppe erscheint somit insgesamt prädispositioniert für eine unzureichende Krankheitsbewältigung. Zudem wäre es möglich, dass bereits bestehende depressive Symptome bei den Betroffenen dazu führen, dass diese eine effektive Therapie der klinischen Symptome als unzureichender empfinden als psychisch gesunde Patienten. Depressive haben aufgrund negativer Verhaltensmuster bezüglich der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft (kognitive Triade nach Aaron T. Beck) den Hang zu einer pessimistischen Grundeinstellung und einem überwiegend negativ gestimmten Erleben der eigenen Erfahrungen/ Situation (Hautzinger, 1999).

Bei depressiven oder psychiatrisch vorerkrankten Hemispasmus facialis Patienten lagen diese Zusammenhänge, im Gegensatz zu den Blepharospasmus Patienten, nicht vor. Weder die Schwere der Spasmen (Skala für die Augen- und Wangenbeteiligung) noch die funktionelle Beeinträchtigung (Gesamt-BSDI) war zwischen Depressiven und Nicht-Depressiven unterschiedlich. Zu beachten ist jedoch, dass die Subgruppen aus depressiven (n= 5) bzw. psychisch kranken Hemispasmus facialis Patienten (n= 6) sehr klein waren und die Ergebnisse somit nur bedingt übertragbar sind. Wie bereits in Abschnitt 4.6

thematisiert, gibt es hingegen Studien mit höheren Fallzahlen, welche einen Zusammenhang zwischen der klinischen Schwere des Hemispasmus facialis und depressiven Symptomen aufzeigen (Tan *et al.*, 2005b; Wabbels und Yaqubi, 2021; Yuksel *et al.*, 2019).

4.8 Schwächen und Stärken der Studie

Es bestand, insbesondere während der ersten Befragung mit dem BDI, eine lückenhafte Datenlage, da nicht alle Patienten den Fragebogen zu Beginn ihrer Behandlung an der Augenklinik Bonn erhalten hatten (fehlende Werte BDI 31,3 %). Ein Langzeitvergleich der BDI-Fragebögen über einen mindestens einjährigen Behandlungszeitraum war, aufgrund der fehlenden Werte, folglich nur bei einem Teil der Patienten möglich.

Die Unterteilung der Blepharospasmus Patienten in „De-Novo“- , Verlaufsgruppen- und Studienpatienten führte außerdem zu verhältnismäßig kleinen Gruppengrößen. Diese kleinen Patientenzahlen schränken die Aussagekraft der vergleichenden Analysen zwischen den drei Gruppen zusätzlich ein. Bei den Hemispasmus facialis Patienten konnte aufgrund der kleinen Anzahl an mit Botulinumtoxin vorbehandelten Patienten (n= 4) keine Einteilung in eine „De-Novo“- oder Verlaufsgruppe stattfinden.

Aufgrund des explorativen Studiendesign fiel eine hohe Anzahl an statistischen Tests an, welche wiederum zu einem insgesamt niedrigen Signifikanzniveau führte ($p < 0.0001$). Somit fehlte bei vielen Ergebnissen die statistische Signifikanz und es konnte nur eine generelle Tendenz beschrieben werden. Zudem fehlte in der aktuellen Studie eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden für die bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Einige Patienten (27 %) benötigten zudem Hilfe bei der Bearbeitung der Fragebögen aufgrund von Sehschwächen, altersbedingter kognitiver Defizite oder Sprachbarrieren. In diesen Fällen wurden die Items innerhalb des persönlichen Gespräches laut vorgelesen, sodass der Patient seine Auswahl treffen konnte. Obwohl diese persönlichen Gespräche in einem separaten Raum stattfanden, kann ein Einfluss auf die Fragebögen Ergebnisse durch die fehlende Selbstbearbeitung nicht ausgeschlossen werden. Sensible Inhalte der Fragebögen, insbesondere des Beck-Depressions-Inventar, wurden gegebenenfalls nicht wahrheitsgemäß beantwortet.

Die dritte Befragung der Patienten fand selbstständig im häuslichen Umfeld oder, falls gewünscht, über Telefoninterviews statt. Laut einer Studie von Wabbels und Yaqubi (2021) zeigten Telefoninterviews vergleichbare Ergebnisse, wie die persönlichen Befragungen der Patienten. Ein Anteil von 3 % der Patienten konnte drei Wochen nach den Injektionen (dritte Befragung) telefonisch nicht erreicht werden und fünf Patienten (5,8 %) versäumten das Zurücksenden der Fragebögen an das Institut.

Im persönlichen Gespräch mit den Patienten wurden vorbestehende, psychiatrische Vorerkrankungen und speziell Depressionen erfragt. Es fand dabei keine Einteilung der Depressionen in Schweregrade (leicht/mittel/schwer) oder Krankheitsphasen (akut/chronisch/episodisch) statt. Die im Ergebnisteil beschriebenen Zusammenhänge lassen somit auch keine differenzierteren Aussagen zu den obengenannten Aspekten zu. Insgesamt waren die Fallzahlen der depressiven bzw. psychiatrischen erkrankten Patienten klein, was zur Folge hatte, dass oftmals keine statistische Signifikanz der Ergebnisse erreicht werden konnte.

Zu den Stärken der Studie gehört eine hohe Patientenzahl unter jahrzehntelanger Behandlung mit Botulinumtoxininjektionen, sowie die Durchführung von erfahrenen Ophthalmologen. Durch dieses langjährige Behandlungsverhältnis profitieren die Patienten von bereits ausgefeilten individuellen Injektionsschemen und Behandlungsintervallen. Zusätzlich verfolgten die Befragungen einen ganzheitlichen Ansatz, der neben den somatischen Beschwerden das psychische Wohlbefinden der Patienten, welches wesentlich für deren allgemeine Zufriedenheit ist, abfragt. Neben der Befragung über ein mindestens einjähriges Therapieintervall (erste und zweite Befragung) wurde gleichzeitig der kurzfristige Effekt von Botulinumtoxininjektionen (zweite und dritte Befragung) untersucht. Durch die Befragungen vor Ort konnten direkt ausstehende Fragen bezüglich der Fragebögen geklärt werden. Es fielen keine zusätzlichen Interviewtermine vor Ort für die Patienten an, da die Befragungen vor bereits geplanten Injektionsterminen bzw. im häuslichen Umfeld nach drei Wochen stattfanden. Der geringe Mehraufwand für die Patienten führte zu einer hohen Kontinuität der Befragungen.

4.9 Ausblick

Zusammenfassend muss psychiatrischen Komorbiditäten und insbesondere depressiven Verstimmungen bei Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Patienten mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden. Die Behandlung dieser Begleiterkrankungen ist entscheidend für die Lebensqualität der Patienten und sollte somit neben den Botulinumtoxininjektionen fester Bestandteil in der Therapie des essentiellen Blepharospasmus, sowie des Hemispasmus facialis sein.

In der aktuellen Studie lag eine doppelt so hohe Prävalenz an Depressionen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung vor. Trotz dem überwiegenden Anteil an leichten- bis mittelgradigen Depressionen handelt es sich somit um einen nicht unerheblichen Anteil an betroffenen Patienten. Von allen Patienten dieser Studie mit einem BDI \geq 11 Punkten war bei 66,7 % bisher keine Depression in der Anamnese vorbekannt.

Die Ergebnisse der Blepharospasmus- bzw. Hemispasmus facialis Skala spiegeln wider, dass die Schwere der Spasmen und die damit verbundenen funktionellen und psychosozialen Beeinträchtigungen eng mit dem psychischen Wohlbefinden der Patienten verknüpft sind. Eine alleinige Verbesserung der Spasmen und dieser Beeinträchtigungen durch die Injektionen führte jedoch nicht gleichzeitig zu einer Verbesserung der psychischen Situation der Patienten. So erreichten nur 11,6 % der Blepharospasmus Patienten und zwei Hemispasmus facialis Patienten unter längerfristigen Botulinumtoxin-Therapie eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome im BDI.

Die depressiven Symptome bei Blepharospasmus und Hemispasmus facialis Patienten können zum einen reaktiv durch die erheblichen funktionellen Behinderungen im Alltag oder soziale Benachteiligung entstehen. Beim Blepharospasmus, als Erkrankung aus dem Formenkreis der Dystonien, ist jedoch zum anderen auch eine endogene Genese aufgrund der zentralnervösen Pathomechanismen in Betracht zu ziehen. Es ist anzunehmen, dass depressive Verstimmungen den Krankheitsverlauf und die Therapie zusätzlich erschweren können. So liegt die Vermutung nahe, dass depressive Symptome den Therapieerfolg mit Botulinumtoxin schmälern können, da Patienten ihre eigenen körperlichen Defizite als schwerwiegender wahrnehmen und negative Erwartungen gegenüber der Botulinumtoxin-Therapie haben können. Eine effektive Reduktion der Spasmen könnte somit bei den Betroffenen als unzureichend empfunden werden. Unklar bleibt in dieser Studie

zudem, welchen Einfluss patientenbezogene Faktoren (Lebenssituation, soziales Umfeld, Arbeit...) auf den Therapieerfolg mit dem Botulinumtoxin haben.

Eine gezielte und frühzeitige Abfrage von depressiven Symptomen in der Anamnese, sowie eine zügige Vermittlung an Fachärzte bei Verdacht auf eine begleitende psychiatrische Erkrankung ist somit neben der eigentlichen Botulinumtoxin-Therapie in der Behandlung des Blepharospasmus/ Hemispasmus facialis erforderlich. Die Messung der depressiven Symptome sollte nicht nur mit dem BDI, sondern ggf. gleichzeitig auch mit anderen Messinstrumenten, wie beispielsweise dem WHO-5-Wohlbefindens-Index (WHO-5) oder dem Gesundheitsfragebogen mit Depressionsmodul (PHQ-D), welche für ein Screening auf Depressionen geeignet sind, durchgeführt werden. Grundsätzlich sollte bei einem BDI-Ergebnis ≥ 11 Punkten, sowie einer Symptombdauer > 2 Wochen eine Empfehlung zur psychiatrischen Mitbehandlung, gegebenenfalls mittels Psychotherapie, ausgesprochen werden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde *et al.*, 2015).

Zusätzlich sollten mehr Langzeitstudien über einen mehrjährigen Behandlungszeitraum mit dem Botulinumtoxin zu depressiven Verstimmungen bei Patienten mit essentiellen Blepharospasmus und Hemispasmus facialis durchgeführt werden. Es sollten auch gezielt Studien an größeren Patientengruppen mit bekannten, moderaten bis schweren Depressionen und gleichzeitigem Blepharospasmus/Hemispasmus facialis durchgeführt werden, da in der Literatur bereits einige Hinweise für einen antidepressiven Effekt von Botulinumtoxininjektionen bei manifesten, depressiven Patienten bestehen. Die Hinzunahme einer psychiatrischen Begutachtung (Erstgespräch durch einen Facharzt für Psychiatrie) und einer gesunden Kontrollgruppe wäre dabei ebenfalls ratsam.

Zuletzt sind ergänzende Studien zur Lebensqualität, unter Einbeziehung von patientenbezogenen Faktoren wie z.B. der sozialen und beruflichen Situation, ebenfalls sinnvoll, um zudem Risikofaktoren für ein schlechtes Ansprechen der Botulinumtoxin-Therapie zu erfassen, die ärztlicherseits nicht direkt zu beeinflussen sind.

5. Zusammenfassung

Insgesamt wurden 86 Blepharospasmus und 29 Hemispasmus facialis Patienten aus der Universitäts-Augenklinik in Bonn zur Schwere der Spasmen, funktionellen und psychosozialen Beeinträchtigungen durch die Erkrankung (Blepharospasmus-/ bzw. Hemispasmus facialis Skala), sowie depressiven Symptomen (Beck-Depressions-Inventar) während einer Botulinumtoxin-Therapie befragt.

Im Rahmen einer explorativen Studie erfolgte ein Vergleich der depressiven Symptome im Langzeitverlauf über einen mindestens einjährigen Behandlungszeitraum. Die Schwere der Spasmen, die funktionellen Beeinträchtigungen im Alltag, sowie die psychosoziale Belastung wurden sowohl im Langzeitverlauf als auch im Kurzzeitverlauf (drei Wochen nach einer Injektion) verglichen.

Die Zielsetzung war eine Optimierung der Botulinumtoxin-Therapie durch die Erfassung relevanter Einflussfaktoren auf die Lebensqualität und die Identifizierung möglicher Risikofaktoren für einen unzureichenden Therapieerfolg. Zusätzlich wurde die Prävalenz von depressiven Symptomen erhoben und überprüft, ob eine Verbesserung der Spasmen gleichzeitig zu einer Verbesserung der depressiven Symptome führt.

Diese Studie belegt eine effektive Reduktion der Spasmen drei Wochen nach einer erfolgten Botulinumtoxininjektion bei Patienten mit essentiellen Blepharospasmus. Neben der Reduktion der Spasmen kommt es zu einer verbesserten Funktionalität der Patienten im Alltag und einer geringeren, psychosozialen Belastung.

Die Prävalenz von psychischen Erkrankungen und Depressionen ist sowohl unter den Blepharospasmus- als auch unter den Hemispasmus facialis Patienten höher als in der Normalbevölkerung. Die Mehrzahl dieser Patienten leidet jedoch unter leichten depressiven Symptomen. Eine gegebenenfalls bestehende depressive Symptomatik stand jedoch im engen Zusammenhang mit intensiveren Spasmen und stärkeren funktionalen bzw. psychosozialen Einschränkungen im Alltag. Patienten mit vorbekannten Depressionen oder psychiatrischen Vorerkrankungen wiesen zudem ausgeprägtere Spasmen und obengenannte Beeinträchtigungen auf als psychisch gesunde Patienten dieser Studie.

Eine vorbestehende Depression könnte durch die negative Einstellung des Patienten bezüglich der eigenen Situation ein Risikofaktor für einen unzureichenden Therapieerfolg darstellen. Gleichzeitig ist es möglich, dass sich eine reaktive Depression als Folge der Erkrankung und ihrer vielfältigen Einschränkungen entwickelt.

Eine effektive Therapie der Spasmen mit Botulinumtoxin konnte im Langzeitverlauf nicht gleichzeitig zu einer Verbesserung depressiver Symptome führen, sodass bei Patienten mit relevanten depressiven Beschwerden (Beck-Depressions-Inventar ≥ 11 Punkten) über mehrere Wochen zusätzlich ein psychotherapeutischer oder medikamentöser Ansatz mit Antidepressiva verfolgt werden sollte.

Zusammenfassend soll ein stärkerer Fokus auf depressive Symptome bei Patienten mit Blepharospasmus und Hemispasmus facialis gelegt werden, da diese einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und die allgemeine Zufriedenheit unter der Botulinumtoxin-Therapie haben.

6. Anhang

6.1 Beck-Depressions-Inventar

Becks Depressions Inventar

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe (von A bis U) sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

-
- [0] Ich bin nicht traurig.
 - [1] Ich bin traurig.
 - [2] Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
 - [3] Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

-
- [0] Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
 - [1] Ich sehe mutlos in die Zukunft
 - [2] Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
 - [3] Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

-
- [0] Ich fühle mich nicht als Versager.
 - [1] Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
 - [2] Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
 - [3] Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

-
- [0] Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
 - [1] Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
 - [2] Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
 - [3] Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- [0] Ich habe keine Schuldgefühle.
- [1] Ich habe häufig Schuldgefühle.
- [2] Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- [3] Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- [0] Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- [1] Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- [2] Ich erwarte, bestraft zu werden.
- [3] Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- [0] Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- [1] Ich bin von mir enttäuscht.
- [2] Ich finde mich fürchterlich.
- [3] Ich hasse mich.

H

- [0] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- [1] Ich kritisiere mich wegen kleiner Fehler und Schwächen.
- [2] Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- [3] Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- [0] Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- [1] Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- [2] Ich möchte mich am liebsten umbringen.

[3] Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.

J

[0] Ich weine nicht öfter als früher.

[1] Ich weine jetzt mehr als früher.

[2] Ich weine jetzt die ganze Zeit.

[3] Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

[0] Ich bin nicht reizbarer als sonst.

[1] Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.

[2] Ich fühle mich dauernd gereizt.

[3] Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich jetzt nicht mehr.

L

[0] Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.

[1] Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.

[2] Ich habe mein Interessen an anderen Menschen zum größten Teil verloren.

[3] Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

[0] Ich bin so entschlossen wie immer.

[1] Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.

[2] Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.

[3] Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

[0] Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.

[1] Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.

[2] Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen auftreten, die mich hässlich machen.

[3] Ich finde mich hässlich.

O

- [0] Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- [1] Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- [2] Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- [3] Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- [0] Ich schlafe so gut wie sonst.
- [1] Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- [2] Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- [3] Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- [0] Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- [1] Ich ermüde schneller als früher.
- [2] Fast alles ermüdet mich.
- [3] Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- [0] Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- [1] Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- [2] Mein Appetit hat stark nachgelassen.
- [3] Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- [0] Ich habe in der letzten Zeit kaum abgenommen.
- [1] Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- [2] Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- [3] Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: Ja ____ Nein ____

T

- [0] Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- [1] Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- [2] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- [3] Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- [0] Ich habe in der letzten Zeit keine Veränderungen meines Interesses an Sex bemerkt.
- [1] Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- [2] Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- [3] Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Subtotal Seite 4

_____ Subtotal Seite 3

_____ Subtotal Seite 2

_____ Subtotal Seite 1

_____ **Summenwert**

6.2 Blepharospasmus Skala

Blepharospasmus

1. Jankovic-Score

Schwere		Häufigkeit	
0	Keine Symptome	0	Keine Symptome
1	Vermehrtes Blinzeln nur durch Wirkung externer Reize (z.B. grelles Licht, Wind, Lesen, Auto fahren etc.)	1	Leicht erhöhte Blinkfrequenz
2	Leichtes spontanes Blinzeln (ohne Spasmen), gut sichtbar, zeitweise störend, aber ohne funktionelle Beeinträchtigung	2	Augenflattern mit einer Blinkdauer unter einer Sekunde
3	Mittlere, deutlich sichtbare Spasmen der Augenlider, mittlere Beeinträchtigung	3	Spasmen der Augenlider länger als eine Sekunde; Augen sind in der Wachzeit länger als 50 % offen
4	Starke beeinträchtigende Spasmen der Augenlider mit wahrscheinlicher Beteiligung der Gesichtsmuskeln	4	Funktionelle Blindheit durch dauerhaftes Schließen der Augen in mehr als 50 % der Wachzeit

Score: _____

2. Allgemeine Bewertung (Lidkrämpfe)

Beschwerdefrei

Leide extrem

|-----|

0%

100%

3. BSDI

Lesen: trifft für mich nicht zu

keine Einschränkung

aufgrund der Erkrankung nicht möglich



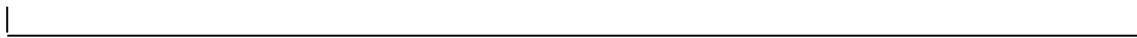
0%

100%

Auto fahren: trifft für mich nicht zu

keine Einschränkung

aufgrund der Erkrankung nicht möglich



0%

100%

Fernsehen: trifft für mich nicht zu

keine Einschränkung

aufgrund der Erkrankung nicht möglich



0%

100%

Einkaufen: trifft für mich nicht zu

keine Einschränkung

aufgrund der Erkrankung nicht möglich



0%

100%

Alltägliche Aktivitäten ausführen:

keine Einschränkung

aufgrund der Erkrankung nicht möglich



0%

100%

Etwas zu Fuß unternehmen (Spazieren gehen): trifft für mich nicht zu

keine Einschränkung

aufgrund der Erkrankung nicht möglich

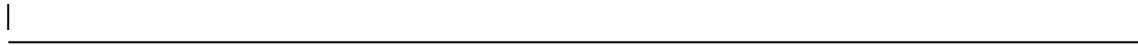


0%

100%

4. HFS-7 Items (Items 4-7 nach Tan et al. 2002)

Sie fühlen sich depressiv



0%

100%

Sie vermeiden Augenkontakt



0%

100%

Sie schämen sich aufgrund ihres Zustandes



0%

100%

Sie sind besorgt über die Reaktion anderer auf Sie



0%

100%

6.3 Hemispasmus facialis Skala

Hemispasmus Facialis

1. Augenbeteiligung, Seite: _____

Schwere		Häufigkeit	
0	Keine Symptome	0	Keine Symptome
1	Vermehrtes Blinzeln nur durch Wirkung externer Reize (z.B. grelles Licht, Wind, Lesen, Auto fahren etc.)	1	Leicht erhöhte Blinkfrequenz
2	Leichtes spontanes Blinzeln (ohne Spasmen), gut sichtbar, zeitweise störend, aber ohne funktionelle Beeinträchtigung	2	Augenflattern mit einer Blinkdauer unter einer Sekunde
3	Mittlere, deutlich sichtbare Spasmen der Augenlider, mittlere Beeinträchtigung	3	Spasmen der Augenlider länger als eine Sekunde; Augen sind in der Wachzeit länger als 50 % offen
4	Starke beeinträchtigende Spasmen der Augenlider mit wahrscheinlicher Beteiligung der Gesichtsmuskeln	4	Funktionelle Blindheit durch dauerhaftes Schließen der Augen in mehr als 50 % der Wachzeit

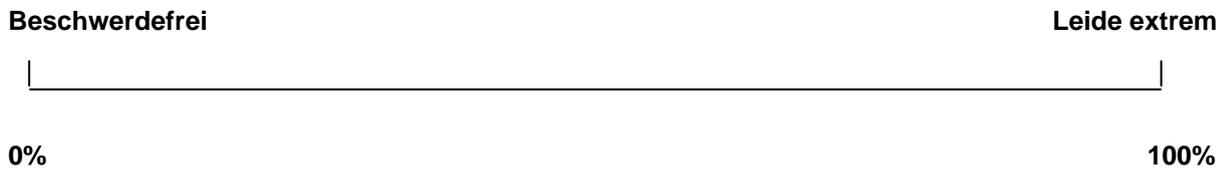
Score: _____

2. Beteiligung der Wange

Schwere		Häufigkeit	
0	Keine Symptome	0	Keine Symptome
1	Leicht, kaum erkennbarer Spasmus, nur vom Patienten ausmachbar	1	Leicht erhöhte Frequenz der Krämpfe
2	Leicht, aber erkennbarer Spasmus	2	Krämpfe mit einer Dauer unter einer Sekunde
3	Mäßig erkennbarer Spasmus mit Beteiligung der Mundwinkel	3	Krämpfe mit einer Dauer über 1 Sekunde
4	Schwerer Spasmus mit Beteiligung der gesamten Wange	4	Krämpfe über mehr als 50 % der Wachzeit

Score: _____

3. Allgemeine Bewertung (Lidkrampf)



4. BSDI (modifiziert nach Goertelmeyer et al. 2002)

Bitte wählen Sie Zwei der Sechs Aktivitäten aus, die für Sie am wichtigsten sind.

A Lesen	B Auto fahren
C Fernsehen	D Einkaufen
E alltägliche Aktivitäten ausführen	F Etwas zu Fuß unternehmen (Spazieren gehen)

Aktivität ____



Aktivität ____



5. HFS-7 Items (Items 4-7 nach Tan et al. 2002)

Sie fühlen sich depressiv

**0%****100%**

Sie vermeiden Augenkontakt

**0%****100%**

Sie schämen sich aufgrund ihres Zustandes

**0%****100%**

Sie sind besorgt über die Reaktion anderer auf Sie

**0%****100%**

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Befragungen mit der Blepharospasmus-/Hemispasmus facialis Skala.	22
Abb. 2: Befragungen mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI).	23
Abb. 3: Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars bei Patienten mit essentiellm Blepharospasmus (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test: listenweiser Fallausschluss mit N= 59); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer; *= extreme Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.	35
Abb. 4: Vergleich des Beck-Depression-Inventars zwischen den drei Untergruppen (Mann-Whitney-U Test); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.	36
Abb. 5: BDI-Ergebnisse aufgeteilt nach Geschlecht (Mann-Whitney-U Test); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.	37
Abb. 6: Ergebnisse der Befragungen mit dem Beck-Depressions-Inventar aller Hemispasmus facialis Patienten (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test: listenweiser Fallausschluss mit N= 16); Boxplot mit Median und Quartilen; p= Signifikanz, N= Anzahl, °= milde Ausreißer; Maximalscore BDI= 63 Punkte.	40
Abb. 7: Ergebnisse der Jankovic Rating Skala aller Befragungen bei Patienten mit essentiellm Blepharospasmus (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test, listenweiser Fallausschluss: Subscore Schwere N ₁ = 44 und N ₂ = 74, Subscore Häufigkeit N ₁ = 44 und N ₂ = 67, Gesamtscore N ₁ = 42 und N ₂ = 65); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, p= Signifikanz, *= signifikante Korrelationen, °= milde Ausreißer; Maximaler Subscore= 4 Punkte; Maximaler Gesamtscore= 8 Punkte.	42
Abb. 8: JRS-Gesamtscore der drei Befragungen aufgeteilt nach „De-Novo“- und Verlaufsguppe (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test, listenweiser Fallausschluss: Verlaufsguppe mit N ₁ = 15, N ₂ = 27, „De-Novo“-Gruppe mit N ₁ = 41, N ₂ = 24); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, p= Signifikanz, p*= signifikante Ergebnisse, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer, Maximaler Gesamtscore= 8 Punkte.	43
Abb. 9: Gesamtscore für die Augen- und Wangenbeteiligung bei Patienten mit Hemispasmus facialis (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, listenweiser Fallausschluss für	

Augenbeteiligung mit $N_1= 20$ und $N_2= 22$, Wangenbeteiligung mit $N_1= 18$ und $N_2= 21$); Boxplot mit Median und Quartilen; $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $^{\circ}=$ milde Ausreißer; Maximalscore für die Augen- und Wangenbeteiligung= 8 Punkte. Fehlende Werte Score Augenbeteiligung: $N_1= 8$, $N_2= 2$, $N_3= 7$; fehlende Werte Score Wangenbeteiligung: $N_1= 8$, $N_2= 4$, $N_3= 7$ 44

Abb. 10: Ergebnisse der drei Befragungen mit der Global Rating Skala bei Patienten mit essentiellm Blepharospasmus und Hemispasmus facialis in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test; listenweiser Fallausschluss: Blepharospasmus: $N_1= 48$, $N_2= 73$, Hemispasmus facialis: $N_1= 24$, $N_2= 25$); Boxplot mit Median und Quartilen; $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $p^*=$ signifikante Ergebnisse. 45

Abb. 11: Ergebnisse der drei Befragungen mit der Global Rating Skala bei den Patienten mit essentiellm Blepharospasmus aufgeteilt in die „De-Novo“- und Verlaufsgruppe in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, listenweiser Fallausschluss in der Verlaufsgruppe mit $N_1= 18$, $N_2= 42$; „De-Novo“-Gruppe mit $N_1= 30$, $N_2= 31$); Boxplot mit Median und Quartilen; $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $p^*=$ signifikante Ergebnisse; fehlende Werte: Verlaufsgruppe: $N_1= 30$, $N_2= 3$, $N_3= 6$; „De-Novo“-Gruppe: $N_1= 5$, $N_2= 2$, $N_3= 4$;..... 46

Abb. 12: Ergebnisse des Gesamt-BSDI bei Patienten mit essentiellm Blepharospasmus und Hemispasmus facialis in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, listenweiser Fallausschluss: Blepharospasmus $N_1= 57$, $N_2= 80$, Hemispasmus facialis $N_1= 20$, $N_2= 24$). Boxplot mit Median und Quartilen, $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $p^*=$ signifikante Ergebnisse, $^{\circ}=$ milde Ausreißer. Fehlende Werte Blepharospasmus: $N_1= 29$, $N_2= 0$, $N_3= 6$; fehlende Werte Hemispasmus facialis: $N_1= 5$, $N_2= 4$, $N_3= 2$ 48

Abb. 13: Auswertung der einzelnen BSDI-Items aller drei Befragungen bei Patienten mit essentiellm Blepharospasmus (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: listenweiser Fallausschluss); Boxplot mit Median und Quartilen; $N=$ Anzahl, $^{\circ}=$ milde Ausreißer, nur signifikante Ergebnisse (p^*) sind dargestellt. 50

Abb. 14: Ergebnisse der vier HFS-7 Items aller drei Befragungen bei den Patienten mit essentiellm Blepharospasmus in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: listenweiser Fallausschluss); Boxplot mit Median und Quartilen; $N=$ Anzahl, $p=$ Signifikanz, $^{\circ}=$ milde Ausreißer, $*$ = extreme Ausreißer..... 52

Abb. 15: Ergebnisse der vier HFS-7 Items aller drei Befragungen bei den Patienten mit Hemispasmus facialis in % (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: listenweiser

Fallausschluss); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, p= Signifikanz, °= milde Ausreißer, *= extreme Ausreißer.....	53
Abb. 16: Vergleich des BDI bei psychisch gesunden Blepharospasmus- und Hemispasmus facialis Patienten, bei Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen und als Subgruppe bei depressiven Patienten (Mann-Whitney-U Test); Boxplot mit Median und Quartilen; N= Anzahl, p= Signifikanz, °= milde Ausreißer, * = extreme Ausreißer, Maximalscore BDI= 63 Punkte.....	56

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Demographische und therapiebezogene Daten der eingeschlossenen Patienten aufgeteilt nach Krankheitsbild; n= Anzahl, p ¹ = Signifikanz des Chi-Quadrat-Test, p ² = Signifikanz des Mann-Whitney-U Test, *= signifikante Unterschiede (p<0.0001).	31
Tab. 2: Demographische und therapiebezogene Daten der Blepharospasmus Patienten aufgeteilt in die "De-Novo"- und die Verlaufsguppe; n= Anzahl, p ¹ = Signifikanz des Chi-Quadrat-Test, p ² = Signifikanz des Mann-Whitney-U Test, *= signifikante Unterschiede (p<0.0001).....	33
Tab. 3: Spearman-Korrelationen zwischen dem BDI-Score und den Fragebogenelementen der Blepharospasmus Skala bei Patienten mit essentiellm Blepharospasmus; r= Korrelationskoeffizient, p= Signifikanz, *= signifikante Korrelationen (p<0.0001).....	39
Tab. 4: Spearman-Korrelationen zwischen den einzelnen HFS-7 Items und dem JRS-Score bzw. dem Gesamt-BSDI derselben Befragung bei Patienten mit essentiellm Blepharospasmus; r= Korrelationskoeffizient, p= Signifikanz, p*= signifikante Korrelationen (p< 0.0001).	54
Tabelle 5: Vergleichende Tabelle zu Studien mit Verwendung von Elementen der Blepharospasmus Skala. n= Fallzahl, RCT= randomisierte Kontroll-Studie, BoNT= Botulinumtoxin, BEB= Blepharospasmus, CD= cervikale Dystonie, JRS= Jankovic Rating Skala, BSDI= Blepharospasm Disability Index, GA= Global Assessment, GI= Global Impression, PEGR= Patient Evaluation of Global Response, GCI= Global clinical improvement scale, SF-36= Gesundheitsfragebogen für Lebensqualität, IE= Dosisseinheiten, BDI= Beck-Depressions-Inventar.	62
Tabelle 6: Vergleichende Tabelle zu Studien mit Verwendung von Elementen der Hemispasmus facialis Skala. n= Fallzahl, BoNT= Botulinumtoxin, HFS= Hemispasmus facialis, KG= Kontrollgruppe, JRS= Jankovic Rating Skala, SF-36 und SF-12= Gesundheitsfragebögen bezüglich der Lebensqualität, BDI= Beck-Depressions-Inventar	65

9. Literaturverzeichnis

Aramideh, M., Ongerboer de Visser, B. W., Devriese, P. P., Bour, L. J. und Speelman, J. D. (1994), „Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm“, *Brain a journal of neurology*, 117 (Pt 1), S. 27–38.

Beck, A. und Steer, R. (1987), „Manual for the Beck Depression Inventory“, *The Psychological Corporation*.

Beck, A. T., Ward C.H., Mendelson, M., Mock, J. und Erbauch, J. (1961), „An Inventory for Measuring Depression“, *Arch Gen Psychiatry*, 4. Jg., Nr. 6, S. 561–571.

Bedarf, J. R., Kebir, S., Michelis, J. P., Wabbels, B. und Paus, S. (2017), „Depression in blepharospasm: a question of facial feedback?“, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 13, S. 1861–1865.

Blitzer, A. L. und Phelps, P. O. (2020), „Facial spasms“, *Disease-a-month DM*, 66. Jg., Nr. 10, S. 101041.

Brunes, A. und Heir, T. (2020), „Visual impairment and depression: Age-specific prevalence, associations with vision loss, and relation to life satisfaction“, *World journal of psychiatry*, 10. Jg., Nr. 6, S. 139–149.

Chaudhry, N., Srivastava, A. und Joshi, L. (2015), „Hemifacial spasm: The past, present and future“, *Journal of the neurological sciences*, 356. Jg., Nr. 1-2, S. 27–31.

Cocoş, R., Raicu, F., Băjenaru, O. L., Olaru, I., Dumitrescu, L. und Popescu, B. O. (2020), „CACNA1B gene variants in adult-onset isolated focal dystonia“, *Neurological sciences official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*.

Defazio, G., Berardelli, A., Abbruzzese, G., Coviello, V., Salvia, R. de, Federico, F., Marchese, R., Vacca, L., Assennato, G. und Livrea, P. (2000), „Primary hemifacial spasm and arterial hypertension: a multicenter case-control study“, *Neurology*, 54. Jg., Nr. 5, S. 1198–1200.

Defazio, G., Martino, D., Aniello, M. S., Masi, G., Abbruzzese, G., Lamberti, S., Valente, E. M., Brancati, F., Livrea, P. und Berardelli, A. (2006), „A family study on primary blepharospasm“, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77. Jg., Nr. 2, S. 252–254.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (2015), *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage*, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Dias, F. M., Doyle, F., Kummer, A., Cardoso, F., Fontenelle, L. F. und Teixeira, A. L. (2010), „Frequency of psychiatric disorders in blepharospasm does not differ from hemifacial spasm“, *Acta neuropsychiatrica*, 22. Jg., Nr. 5, S. 223–227.

Dong, H., Fan, S., Luo, Y. und Peng, B. (2019a), „Botulinum toxin relieves anxiety and depression in patients with hemifacial spasm and blepharospasm“, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15. Jg., S. 33–36.

Dong, H., Luo, Y., Fan, S., Yin, B., Weng, C. und Peng, B. (2019b), „Screening Gene Mutations in Chinese Patients With Benign Essential Blepharospasm“, *Frontiers in neurology*, 10. Jg., S. 1387.

Fabbrini, G., Berardelli, I., Moretti, G., Pasquini, M., Bloise, M., Colosimo, C., Biondi, M. und Berardelli, A. (2010), „Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 25. Jg., Nr. 4, S. 459–465.

Finzi, E. und Rosenthal, N. E. (2014), „Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial“, *Journal of psychiatric research*, 52. Jg., S. 1–6.

- Finzi, E. und Wasserman, E. (2006), „Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series“, *Dermatologic surgery official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 32. Jg., Nr. 5, 645-9; discussion 649-50.
- Fittig, E., Schweizer, J. und Rudolph, U. (2007), „Lebenszufriedenheit bei chronischen Erkrankungen“, *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, 15. Jg., Nr. 1, S. 23–31.
- Girard, N., Poncet, M., Caces, F., Tallon, Y., Chays, A., Martin-Bouyer, P., Magnan, J. und Raybaud, C. (1997), „Three-dimensional MRI of hemifacial spasm with surgical correlation“, *Neuroradiology*, 39. Jg., Nr. 1, S. 46–51.
- Goertelmeyer S, Brinkmann G, Comes A und Delcker A (2002), „The Blepharospasm Disability Index (BSDI) for the assessment of functional health in focal dystonia“, *Clin Neurophysiol*, Nr. 113, 77–78.
- Gonzalez-Alegre, P., Schneider, R. L. und Hoffman, H. (2014), „Clinical, Etiological, and Therapeutic Features of Jaw-opening and Jaw-closing Oromandibular Dystonias: A Decade of Experience at a Single Treatment Center“, *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 4. Jg., S. 231.
- Grandas, F., Elston, J., Quinn, N. und Marsden, C. D. (1988), „Blepharospasm: a review of 264 patients“, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51. Jg., Nr. 6, S. 767–772.
- Green, K. E., Rastall, D. und Eggenberger, E. (2017), „Treatment of Blepharospasm/Hemifacial Spasm“, *Current treatment options in neurology*, 19. Jg., Nr. 11, S. 41.
- Group ESoDiEC (2000), „A prevalence study of primary dystonia in eight European countries“, *Journal of neurology*, 247. Jg., Nr. 10, S. 787–792.
- Hall, T. A., McGwin, G., Searcey, K., Xie, A., Hupp, S. L., Owsley, C. und Kline, L. B. (2005), „Benign essential blepharospasm: risk factors with reference to hemifacial spasm“, *Journal of neuro-ophthalmology the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 25. Jg., Nr. 4, S. 280–285.
- Hassell, T. J. W. und Charles, D. (2020), „Treatment of Blepharospasm and Oromandibular Dystonia with Botulinum Toxins“, *Toxins*, 12. Jg., Nr. 4.

- Hautzinger, M. (Hg.) (1999), *Kognitive Therapie der Depression, Beltz-Taschenbuch Psychologie*, Bd. 23, Beltz, Weinheim, Basel.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. und Keller, F. (1994), *Beck-Depressions-Inventar (BDI): Bearbeitung der deutschen Ausgabe, Testhandbuch*, Hans Huber, Bern.
- Hautzinger, M., Keller, F., Kühner, C., Beck, A., Steer, R. und Brown, G. K. (2009), *BDI-II: Beck-Depressions-Inventar Revision*, 2. Aufl., Pearson.
- Heckmann, M., Teichmann, B., Schröder, U., Sprengelmeyer, R. und Ceballos-Baumann, A. O. (2003), „Pharmacologic denervation of frown muscles enhances baseline expression of happiness and decreases baseline expression of anger, sadness, and fear“, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49. Jg., Nr. 2, S. 213–216.
- Hennenlotter, A., Dresel, C., Castrop, F., Ceballos-Baumann, A. O., Baumann, A. O. C., Wohlschläger, A. M. und Haslinger, B. (2009), „The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion--new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles“, *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*, 19. Jg., Nr. 3, S. 537–542.
- Hexsel, D., Brum, C., Siega, C., Schilling-Souza, J., Dal'Forno, T., Heckmann, M. und Rodrigues, T. C. (2013), „Evaluation of self-esteem and depression symptoms in depressed and nondepressed subjects treated with onabotulinumtoxinA for glabellar lines“, *Dermatologic surgery official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 39. Jg., Nr. 7, S. 1088–1096.
- Hirabayashi, K. E. und Vagefi, M. R. (2018), „Oral Pharmacotherapy for Benign Essential Blepharospasm“, *International ophthalmology clinics*, 58. Jg., Nr. 1, S. 33–47.
- Hiroe, T., Kojima, M., Yamamoto, I., Nojima, S., Kinoshita, Y., Hashimoto, N., Watanabe, N., Maeda, T. und Furukawa, T. A. (2005), „Gradations of clinical severity and sensitivity to change assessed with the Beck Depression Inventory-II in Japanese patients with depression“, *Psychiatry Research*, 135. Jg., Nr. 3, S. 229–235.
- Horie, C., Suzuki, Y., Kiyosawa, M., Mochizuki, M., Wakakura, M., Oda, K., Ishiwata, K. und Ishii, K. (2009), „Decreased dopamine D receptor binding in essential blepharospasm“, *Acta neurologica Scandinavica*, 119. Jg., Nr. 1, S. 49–54.

Hufschmidt, A., Rauer, S. und Glocker, F. X. (2020), *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*, 8. unveränderte Auflage.

Incirli, S. U., Yilmaz, R. und Akbostanci, M. C. (2019), „Hemifacial spasm in sleep - A polysomnographic study“, *Journal of clinical neuroscience official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 64. Jg., S. 160–162.

Ip C. W. et al. (2021), „Dystonie, S1-Leitlinie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.“, verfügbar unter https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030039_LL_Dystonie_2021.pdf (Zugriff am 11. Mai 2022).

Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J. und Wittchen, H.-U. (2014), „Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH)“, *Der Nervenarzt*, 85. Jg., Nr. 1, S. 77–87.

Jankovic, J., Kenney, C., Grafe, S., Goertelmeyer, R. und Comes, G. (2009), „Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 24. Jg., Nr. 3, S. 407–413.

Jankovic, J. und Orman, J. (1987), „Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study“, *Neurology*, 37. Jg., Nr. 4, S. 616–623.

Jannetta, P. J., Abbasy, M., Maroon, J. C., Ramos, F. M. und Albin, M. S. (1977), „Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative technique and results in 47 patients“.

Johnson, L. N., Lapour, R. W., Johnson, G. M., Johnson, P. J., Madsen, R. W. und Hackley, S. A. (2007), „Closely spaced stressful life events precede the onset of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm“, *Journal of neuro-ophthalmology the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 27. Jg., Nr. 4, S. 275–280.

Jones, T. W., Waller, R. R. und Samples, J. R. (1985), „Myectomy for essential blepharospasm“, *Mayo Clinic proceedings*, 60. Jg., Nr. 10, S. 663–666.

- Kaltenmaier, M., Vanselow, K., Rollnik, J. und Maschke, M. (2019), „Therapie des essentiellen Blepharospasmus mit Botulinumtoxin“, *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 87. Jg., Nr. 7, S. 355–360.
- Kasper, S. und Volz, H.-P. (2014), *Psychiatrie und Psychotherapie compact*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kollewe, K., Mohammadi, B., Köhler, S., Pickenbrock, H., Dengler, R. und Dressler, D. (2015), „Blepharospasm: long-term treatment with either Botox®, Xeomin® or Dysport®“, *Journal of Neural Transmission*, 122. Jg., Nr. 3, S. 427–431.
- Lasalvia, A., Zoppei, S., van Bortel, T., Bonetto, C., Cristofalo, D., Wahlbeck, K., Bacle, S. V., van Audenhove, C., van Weeghel, J., Reneses, B., Germanavicius, A., Economou, M., Lanfredi, M., Ando, S., Sartorius, N., Lopez-Ibor, J. J. und Thornicroft, G. (2013), „Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey“, *The Lancet*, 381. Jg., Nr. 9860, S. 55–62.
- Laskawi, R. und Roggenkämper, P. (Hg.) (2004), *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*, 2., aktualisierte und erw. Aufl., Urban & Vogel, München.
- Lee, H., Heller, A. S., van Reekum, C. M., Nelson, B. und Davidson, R. J. (2012), „Amygdala-prefrontal coupling underlies individual differences in emotion regulation“, *NeuroImage*, 62. Jg., Nr. 3, S. 1575–1581.
- Lewis, M. B. (2012), „Exploring the positive and negative implications of facial feedback“, *Emotion (Washington, D.C.)*, 12. Jg., Nr. 4, S. 852–859.
- Liu, J., Zhu, C., Liu, R., Liu, B., Zhou, J., Fan, C., Jiao, F., Wang, D., Wu, G. und Jiang, Y. (2020), „Clinical Analysis of Patients with Ipsilateral Coexistence of Hemifacial Spasm and Trigeminal Neuralgia“, *World neurosurgery*, 138. Jg., e652-e658.
- Loh, A. und Jost, W. H. (2013), „Dystonie-Patienten unter der Behandlung mit Botulinumtoxin. Ergebnisse einer Online-Patientenbefragung“, *Nervenheilkunde* 2013.
- Magid, M., Reichenberg, J. S., Poth, P. E., Robertson, H. T., LaViolette, A. K., Kruger, T. H. C. und Wollmer, M. A. (2014), „Treatment of major depressive disorder using botulinum

toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study“, *The Journal of clinical psychiatry*, 75. Jg., Nr. 8, S. 837–844.

Marek, M., Grobe-Einsler, M., Bedarf, J. R., Wabbels, B. und Paus, S. (2018), „Sexual dysfunction in cervical dystonia and blepharospasm“, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14. Jg., S. 2847–2852.

Martino, D., Liuzzi, D., Macerollo, A., Aniello, M. S., Livrea, P. und Defazio, G. (2010), „The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 25. Jg., Nr. 4, S. 407–412.

Misbahuddin, A., Placzek, M. R., Chaudhuri, K. R., Wood, N. W., Bhatia, K. P. und Warner, T. T. (2002), „A polymorphism in the dopamine receptor DRD5 is associated with blepharospasm“, *Neurology*, 58. Jg., Nr. 1, S. 124–126.

Mitsikostas, D. D., Dekundy, A., Sternberg, K., Althaus, M. und Pagan, F. (2020), „IncobotulinumtoxinA for the Treatment of Blepharospasm in Toxin-Naïve Subjects: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial“, *Advances in therapy*, 37. Jg., Nr. 10, S. 4249–4265.

Miwa, H., Mizuno, Y. und Kondo, T. (2002), „Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature“, *Journal of the neurological sciences*, 193. Jg., Nr. 2, S. 97–102.

Møller, A. R. und Jannetta, P. J. (1984), „On the origin of synkinesis in hemifacial spasm: results of intracranial recordings“, *Journal of neurosurgery*, 61. Jg., Nr. 3, S. 569–576.

Müller, J., Kemmler, G., Wissel, J., Schneider, A., Voller, B., Grossmann, J., Diez, J., Homann, N., Wenning, G. K., Schnider, P. und Poewe, W. (2002), „The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression“, *Journal of neurology*, 249. Jg., Nr. 7, S. 842–846.

Nilsen, B., Le, K.-D. und Dietrichs, E. (2004), „Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway“, *Neurology*, 63. Jg., Nr. 8, S. 1532–1533.

Novaretti, N., Cunha, A. L. N., Bezerra, T. C., Pena Pereira, M. A., Oliveira, D. S. de, Macruz Brito, M. M. C., Pimentel, A. V., Brozinga, T. R., Foss, M. P. und Tumas, V. (2019), „The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic

Focal or Segmental Dystonia“, *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 9. Jg., S. 596.

Ochudlo, S., Bryniarski, P. und Opala, G. (2007), „Botulinum toxin improves the quality of life and reduces the intensification of depressive symptoms in patients with blepharospasm“, *Parkinsonism & Related Disorders*, 13. Jg., Nr. 8, S. 505–508.

Paus, S., Gross, J., Moll-Müller, M., Hentschel, F., Spottke, A., Wabbels, B., Klockgether, T. und Abele, M. (2011), „Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: a controlled study“, *Journal of neurology*, 258. Jg., Nr. 10, S. 1835–1840.

Peeraully, T., Tan, S.-F., Fook-Chong, S. M. C., Prakash, K. M. und Tan, E.-K. (2013), „Headache in hemifacial spasm patients“, *Acta neurologica Scandinavica*, 127. Jg., Nr. 5, e24-7.

Rankin, M. und Borah, G. L. (2003), „Perceived functional impact of abnormal facial appearance“, *Plastic and reconstructive surgery*, 111. Jg., Nr. 7, 2140-6; discussion 2147-8.

Reese, R., Gruber, D., Schoenecker, T., Bätzner, H., Blahak, C., Capelle, H. H., Falk, D., Herzog, J., Pinsker, M. O., Schneider, G. H., Schrader, C., Deuschl, G., Mehdorn, H. M., Kupsch, A., Volkmann, J. und Krauss, J. K. (2011), „Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 26. Jg., Nr. 4, S. 691–698.

Rinnerthaler, M., Mueller, J., Weichbold, V., Wenning, G. K. und Poewe, W. (2006), „Social stigmatization in patients with cranial and cervical dystonia“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 21. Jg., Nr. 10, S. 1636–1640.

Roggenkämper, P., Jost, W. H., Bihari, K., Comes, G. und Grafe, S. (2006), „Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm“, *Journal of neural transmission (Vienna, Austria 1996)*, 113. Jg., Nr. 3, S. 303–312.

Rosenstengel, C., Matthes, M., Baldauf, J., Fleck, S. und Schroeder, H. (2012), „Hemifacial spasm: conservative and surgical treatment options“, *Deutsches Ärzteblatt International*, 109. Jg., Nr. 41, S. 667–673.

- Rudzińska, M., Wójcik, M. und Szczudlik, A. (2010), „Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy“, *Journal of Neural Transmission*, 117. Jg., Nr. 6, S. 765–772.
- Samii, M., Günther, T., Iaconetta, G., Muehling, M., Vorkapic, P. und Samii, A. (2002), „Microvascular decompression to treat hemifacial spasm: long-term results for a consecutive series of 143 patients“, *Neurosurgery*, 50. Jg., Nr. 4, 712-8; discussion 718-9.
- Sommer, B., Zschocke, I., Bergfeld, D., Sattler, G. und Augustin, M. (2003), „Satisfaction of patients after treatment with botulinum toxin for dynamic facial lines“, *Dermatologic surgery official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 29. Jg., Nr. 5, S. 456–460.
- Strack, F., Martin, L. L. und Stepper, S. (1988), „Inhibiting and facilitating conditions of the human smile: A nonobtrusive test of the facial feedback hypothesis“, *Journal of Personality and Social Psychology*, 54. Jg., Nr. 5, S. 768–777.
- Tan, E., Fook-Chong, S., Lum, S. und Thumboo, J. (2005a), „Validation of a short disease specific quality of life scale for hemifacial spasm: correlation with SF-36“, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76. Jg., Nr. 12, S. 1707–1710.
- Tan, E.-K., Fook-Chong, S., Lum, S.-Y. und Lim, E. (2004), „Botulinum toxin improves quality of life in hemifacial spasm: validation of a questionnaire (HFS-30)“, *Journal of the neurological sciences*, 219. Jg., Nr. 1-2, S. 151–155.
- Tan, E.-K., Lum, S.-Y., Fook-Chong, S., Chan, L.-L., Gabriel, C. und Lim, L. (2005b), „Behind the facial twitch: depressive symptoms in hemifacial spasm“, *Parkinsonism & Related Disorders*, 11. Jg., Nr. 4, S. 241–245.
- Titi-Lartey, O. A. und Patel, B. C. (2020), *StatPearls: Benign Essential Blepharospasm*, Treasure Island (FL).
- Tolosa, E. S. (1981), „Clinical features of Meige's disease (idiopathic orofacial dystonia): a report of 17 cases“, *Archives of neurology*, 38. Jg., Nr. 3, S. 147–151.
- Truong, D. D., Gollomp, S. M., Jankovic, J., LeWitt, P. A., Marx, M., Hanschmann, A. und Fernandez, H. H. (2013), „Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA

(Xeomin®) injections in blepharospasm“, *Journal of Neural Transmission*, 120. Jg., Nr. 9, S. 1345–1353.

Wabbels, B. (2019), „Botulinumtoxin in der Augenheilkunde“, *Augenheilkunde up2date*, 9. Jg., Nr. 02, S. 183–194.

Wabbels, B., Jost, W. H. und Roggenkämper, P. (2011a), „Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm“, *Journal of Neural Transmission*, 118. Jg., Nr. 6, S. 925–943.

Wabbels, B., Reichel, G., Fulford-Smith, A., Wright, N. und Roggenkämper, P. (2011b), „Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm“, *Journal of Neural Transmission*, 118. Jg., Nr. 2, S. 233–239.

Wabbels, B. und Roggenkämper, P. (2007), „Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy“, *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 245. Jg., Nr. 1, S. 45–50.

Wabbels, B. und Roggenkämper, P. (2012a), „Botulinum toxin in hemifacial spasm: the challenge to assess the effect of treatment“, *Journal of Neural Transmission*, 119. Jg., Nr. 8, S. 963–980.

Wabbels, B. und Roggenkämper, P. (2012b), „Essenzieller Blepharospasmus“, *Der Ophthalmologe*, 109. Jg., Nr. 1, S. 45–53.

Wabbels, B. und Yaqubi, A. (2021), „Validation of a new hemifacial spasm grading questionnaire (HFS score) assessing clinical and quality of life parameters“, *Journal of Neural Transmission*.

Weiss, E. M., Hershey, T., Karimi, M., Racette, B., Tabbal, S. D., Mink, J. W., Paniello, R. C. und Perlmutter, J. S. (2006), „Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 21. Jg., Nr. 8, S. 1175–1181.

Wittchen, H.-U. und Hoyer, J. (Hg.) (2011), *Klinische Psychologie & Psychotherapie, Springer-Lehrbuch, 2.*, überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.

Wollmer, M. A., Boer, C. de, Kalak, N., Beck, J., Götz, T., Schmidt, T., Hodzic, M., Bayer, U., Kollmann, T., Kollwe, K., Sönmez, D., Duntsch, K., Haug, M. D., Schedlowski, M., Hatzinger, M., Dressler, D., Brand, S., Holsboer-Trachsler, E. und Kruger, T. H. C. (2012), „Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial“, *Journal of psychiatric research*, 46. Jg., Nr. 5, S. 574–581.

Wollmer, M. A., Kalak, N., Jung, S., Boer, C. de, Magid, M., Reichenberg, J. S., Brand, S., Holsboer-Trachsler, E. und Kruger, T. H. C. (2014), „Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial“, *Frontiers in psychiatry*, 5. Jg., S. 36.

World Health Organization (2017), *Depression and other common mental disorders: global health estimates*, Geneva.

Yen, M. T. (2018), „Developments in the treatment of benign essential blepharospasm“, *Current opinion in ophthalmology*, 29. Jg., Nr. 5, S. 440–444.

Yuksel, B., Genc, F., Yaman, A., Goksu, E. O., Ak, P. D. und Gomceli, Y. B. (2019), „Evaluation of stigmatization in hemifacial spasm and quality of life before and after botulinum toxin treatment“, *Acta Neurologica Belgica*, 119. Jg., Nr. 1, S. 55–60.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und Tino Merl für die vielen Ratschläge, ermutigenden Gespräche, sowie den emotionalen Rückhalt während dieser Zeit.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Bettina Wabbels für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit und ihre ausführlichen Korrekturen bedanken.