

**Essentieller Blepharospasmus vom Levatorinhibitionstyp**

-

**Patientencharakterisierung und  
Behandlung mit Botulinumtoxin**

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

Mohammad Seleman Bedar  
aus Troisdorf  
2011

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Frau PD Dr. med. B. Wabbels
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. T. Franz

Tag der Mündlichen Prüfung: 10. Februar 2011

Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. F. Holz

## **INHALTSVERZEICHNIS**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>8</b>  |
| 1.1. Definition .....   | 8         |
| 1.2. Ätiologie .....  | 8         |
| 1.3. Klinisches Bild und Diagnostik .....                           | 9         |
| 1.4. Differenzialdiagnosen.....                                     | 10        |
| 1.5. Epidemiologie.....   | 12        |
| 1.6. Therapieoptionen .....   | 13        |
| 1.6.1. Botulinumtoxin .....   | 13        |
| 1.6.1.1. Struktur .....   | 14        |
| 1.6.1.2. Wirkungsmechanismus .....                                  | 14        |
| 1.6.1.3. Zugelassene Präparate.....                                 | 15        |
| 1.6.1.4. Entwicklung der Botulinumtoxin Therapie .....              | 15        |
| 1.6.1.5. Anwendung beim benignen essentiellen Blepharospasmus ..... | 16        |
| 1.6.1.5.1 Wirkungsweise beim BEB .....                              | 17        |
| 1.6.1.5.2. Nebenwirkungsprofil.....                                 | 18        |
| 1.6.1.5.3. Therapieversagen .....                                   | 18        |
| 1.6.2 Andere Therapieverfahren.....                                 | 19        |
| 1.7. Ziele der Arbeit.....  | 21        |
| <b>2. Krankengut und Methode</b>                                    | <b>22</b> |
| 2.1. Retrospektive Analyse.....                                     | 22        |
| 2.1.1. Gesamtpatientengut .....                                     | 22        |
| 2.1.2. Untergruppe.....   | 23        |
| 2.2. Prospektive Analyse.....                                       | 24        |
| 2.2.1. Auswahl der Patienten.....                                   | 24        |
| 2.2.2. Interview .....  | 25        |
| <b>3. Ergebnisse</b>  | <b>29</b> |
| 3.1. Ergebnisse des Gesamtpatientenguts.....                        | 29        |
| 3.1.1. Diagnoseverteilung.....                                      | 29        |
| 3.1.2. Geschlechtsverteilung .....                                  | 29        |

|          |   |    |
|----------|---|----|
| 3.1.3.   | Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung .....                | 29 |
| 3.1.4.   | Alter bei Erstvorstellung in der UAB.....                       | 30 |
| 3.1.5.   | Zeitintervall zwischen ersten Symptomen und Therapie.....       | 31 |
| 3.1.6.   | Behandlungsdauer / Injektionsanzahl .....                       | 32 |
| 3.1.7.   | Wirkungsdauer.....  | 33 |
| 3.1.8.   | Nebenwirkungsspektrum .....                                     | 34 |
| 3.1.9.   | Therapie außerhalb der UAB.....                                 | 35 |
| 3.1.10.  | Letzte Dosis an jedem Auge .....                                | 35 |
| 3.1.11.  | Vergleich der männlichen und weiblichen Patienten.....          | 36 |
| 3.1.12.  | Vergleich der Patienten mit und ohne Suspensions-Operation..... | 37 |
| 3.1.13.  | Vergleich der Patienten mit und ohne Meige-Syndrom.....         | 38 |
| 3.2.     | Ergebnisse der Untergruppe .....                                | 39 |
| 3.2.1.   | Statistische Kenngrößen der Patienten .....                     | 39 |
| 3.2.2.   | Nebenwirkungsprofil .....                                       | 40 |
| 3.2.3.   | Wirkungsdauer im Verlauf .....                                  | 41 |
| 3.2.3.1. | Wirkungsdauer der Injektionen 1-10.....                         | 41 |
| 3.2.3.2. | Wirkungsdauer der Injektionen 1-15.....                         | 42 |
| 3.2.3.3. | Wirkungsdauer der Injektionen 1-20.....                         | 43 |
| 3.2.4.   | Verlauf der Dosierung.....                                      | 44 |
| 3.2.4.1. | Dosierung der Injektionen 1-10 .....                            | 44 |
| 3.2.4.2. | Dosierung der Injektionen 1-15 .....                            | 45 |
| 3.2.4.3. | Dosierung der Injektionen 1-20 .....                            | 46 |
| 3.2.5.   | Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis.....                             | 47 |
| 3.2.5.1. | Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis der Injektionen 1-10.....        | 47 |
| 3.2.5.2. | Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis der Injektionen 1-15.....        | 49 |
| 3.2.5.3. | Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis der Injektionen 1-20.....        | 50 |
| 3.3.     | Ergebnisse des Fragebogens .....                                | 50 |
| 3.3.1.   | Patientencharakteristika .....                                  | 50 |
| 3.3.2.   | Alternative Therapieverfahren .....                             | 52 |
| 3.3.3.   | Diagnostik und Beschwerdeprofil.....                            | 53 |
| 3.3.3.1. | Ort der Erstvorstellung und Diagnosestellung .....              | 53 |
| 3.3.3.2. | Auslöser für den Beginn der Erkrankung.....                     | 53 |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.3.3.3. Stärke- und Häufigkeitsänderung der Symptome seit dem ersten Auftreten..... | 53        |
| 3.3.3.4. Symptomveränderungen bei bestimmten Tätigkeiten.....                        | 54        |
| 3.3.3.5. Berufstätigkeit.....  | 56        |
| 3.3.3.6. Selbsthilfegruppe.....  | 56        |
| 3.3.4. Blepharospasmus Disability Index (BSDI) .....                                 | 57        |
| 3.3.5. Jankovic Rating Scale (JRS) .....   | 58        |
| 3.3.6. Erfolgsbewertung.....   | 58        |
| 3.3.7. Freie Kommentare .....  | 59        |
| 3.3.8. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Suspensions-Operation .....         | 60        |
| 3.3.9. Korrelation der JRS zum BSDI .....  | 61        |
| 3.3.10. Korrelation der JRS und des BSDI zu anderen Parametern .....                 | 62        |
| 3.3.11. Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten .....                 | 62        |
| <b>4. Diskussion</b>   | <b>64</b> |
| 4.1. Patientencharakterisierung und Vergleich zu anderen Studien .....               | 64        |
| 4.1.1. Patientenstammdaten.....  | 64        |
| 4.1.2. Krankheitsursache .....   | 66        |
| 4.1.3. Zeitpunkt und Ort der Diagnosefindung .....                                   | 68        |
| 4.1.4. Berufseinschränkung .....   | 69        |
| 4.1.5. Symptombeeinflussung .....  | 70        |
| 4.1.6. Lebensqualität .....  | 72        |
| 4.2. Behandlungen und Vergleich zu anderen Studien zum LIT und BEB .....             | 74        |
| 4.2.1. Botulinumtoxin .....  | 74        |
| 4.2.1.1. Wirkungsdauer .....   | 74        |
| 4.2.1.2. Dosierung .....   | 76        |
| 4.2.1.3. Nebenwirkungen.....   | 78        |
| 4.2.2. Suspensions-Operation .....   | 81        |
| 4.2.3. Selbsthilfegruppen .....  | 83        |
| 4.2.4. Alternative Therapieverfahren .....   | 84        |
| 4.3. Quintessenz .....   | 85        |
| <b>5. Zusammenfassung</b>  | <b>87</b> |
| <b>6. Tabellenverzeichnis</b>  | <b>89</b> |

|           |                              |            |
|-----------|------------------------------|------------|
| <b>7.</b> | <b>Abbildungsverzeichnis</b> | <b>91</b>  |
| <b>8.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>93</b>  |
| <b>9.</b> | <b>Lebenslauf</b>            | <b>100</b> |

**Abkürzungsverzeichnis**

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| BEB  | Benigner essentieller Blepharospasmus |
| BSDI | Blepharospasmus Disability Index      |
| BTX  | Botulinumtoxin                        |
| DDG  | Deutsche Dystonie Gesellschaft        |
| IU   | International Units                   |
| JRS  | Jankovic Rating Scale                 |
| LIT  | Levatorinhibitionstyp                 |
| SD   | Standardabweichung                    |
| UAB  | Universitäts-Augenklinik Bonn         |

## **1. Einleitung**

### **1.1. Definition**

Beim benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) handelt es sich um eine Bewegungsstörung, die dem Formenkreis der fokalen Dystonien zuzuordnen ist. Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch eine übermäßige unwillkürliche Kontraktion des Musculus orbicularis oculi, die zu einem wiederholten Lidschlag oder einer anhaltenden Schließung der Augenlider führt. In manchen Fällen kann eine solche tonische Augenlidschließung eine funktionelle Erblindung bewirken und eine erhebliche negative Auswirkung auf die Lebensqualität des Patienten haben (Hallett, 2002; Langlois et al., 2003). Der BEB kann isoliert oder in Kombination mit einer Dystonie der unteren Gesichtshälfte und/oder des Kiefers auftreten, was als Meige-Syndrom bezeichnet wird (Hallett, 2002). Beim Blepharospasmus vom Levatorinhibitionstyp handelt es sich um eine spezielle Unterform des Blepharospasmus, bei der die Patienten das Oberlid vorübergehend oder dauerhaft nicht mehr öffnen können. Dieser Subtyp wird ebenfalls als die „Lidöffnungsapraxie“, die „Apraxie der Augenlidöffnung“ oder auch die „apraktische Form des essentiellen Blepharospasmus“ bezeichnet (Ceballos-Baumann, 1996). Vom BEB abzugrenzen ist der reflektorische Blepharospasmus, der durch irritierende Stimuli am Auge ausgelöst wird (Evinger et al., 2002).

### **1.2. Ätiologie**

Der benigne essentielle Blepharospasmus (BEB) zählt zu den fokalen Dystonien. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass sich die Verkrampfung auf einzelne Muskelgruppen beschränkt. Weitere fokale Dystonien sind unter anderem der Torticollis spasmodicus (zervikale Dystonie oder Schiefhals), die spasmodische Dysphonie (laryngeale Dystonie), der Graphospasmus (Schreibkrampf) sowie die Fußdystonie (Jankovic et al., 1990). Derzeit gibt es in der Literatur keine eindeutige Ursache für die Entstehung des BEB, weshalb die Erkrankung häufig auch als idiopathischer Blepharospasmus bezeichnet wird (Hallett, 2002). Vielmehr werden multifaktorielle Ursachen vermutet und

für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich gemacht. So werden unter anderem extrapyramidale, genetische und psychologische Ursachen diskutiert (Grandas et al., 1988; Johnson et al., 2007; Wegner, 2004).

### **1.3. Klinisches Bild und Diagnostik**

Das klinische Bild des BEB ist sehr variabel. Bei relativ schwacher Ausprägung der Symptome zeichnet sich die Erkrankung durch eine erhöhte Blinzelfrequenz mit intermittierendem Spasmus der Augenlider aus. Bei sehr starker Ausprägung der Symptome kann die Erkrankung zu einer funktionellen Erblindung führen (Ben Simon und McCann, 2005). Die Erkrankung manifestiert sich bei der überwiegenden Anzahl der Patienten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, wobei Frauen mehr als doppelt so häufig wie Männer betroffen sind (Anderson et al., 1998). Die Diagnose des Levatorinhibitionstyp des benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) als auch des klassischen BEB ist hauptsächlich eine Ausschlussdiagnose, die nur anhand der Klinik zu stellen ist (Ben Simon und McCann, 2005). Beide Formen des BEB weisen zahlreiche Parallelen auf und kommen häufig kombiniert vor, wobei die Ausprägung der Symptome variiert.

Der klassische BEB äußert sich durch rasche aufeinanderfolgende Muskelzuckungen mit einer erhöhten Lidschlagfrequenz und intermittierendem bilateralem Krampf der Augenlider. Es kommt dabei zum Absinken der Augenbrauen unter den oberen Rand der Orbita (positives Charcot-Zeichen). Ursache für diese Symptome sind vermehrte Kontraktionen der Fasern des Musculus orbicularis oculi.

Im Gegensatz dazu steht beim Levatorinhibitionstyp des BEB eine nicht paralytische Unfähigkeit der Lidöffnung im Vordergrund, jedoch ohne sichtbare Kontraktionen des Musculus orbicularis oculi (Boghen, 1997). Diese kommt durch eine Hemmung der Aktivitäten der Fasern des Musculus levator palpebrae superior zustande. Durch den meist vergeblichen Versuch die Augen zu öffnen, befinden sich die Augenbrauen

oberhalb des oberen Randes der Orbita (umgekehrtes Charcot-Zeichen) (Kerty und Eidal, 2006).

Der „reine“ Levatorinhibitionstyp ist jedoch sehr selten (Georgescu et al., 2008). Stattdessen tritt häufig eine Kombination beider Subtypen auf. So kommt es anfänglich zu einem Krampf der Augenlider, der unwillkürlich zum Lidschluss im Sinne des klassischen BEB führt. Dieser lässt nach einigen Sekunden nach und geht anschließend in eine Phase über, gemäß dem Levatorinhibitionstyp des BEB, in der es dem Patienten nicht mehr möglich ist, die Augen spontan zu öffnen. Gemeinsam ist sowohl dem Levatorinhibitionstyp des BEB als auch dem klassischen BEB der schwankende Verlauf, der häufig situationsabhängig und individuell verschieden auftritt. So führt beispielsweise Stress bei manchen Patienten zu einer Zunahme der Symptome, während es bei anderen Patienten zu einer Beschwerdelinderung kommt. Relativ einheitlich berichten die Patienten über verstärkte Beschwerden beim Verlassen von geschlossenen Räumen und dem damit einhergehenden Wechsel der Lichtverhältnisse (Roggenkämper und Laskawi, 2004). Eine Beschwerdefreiheit oder Verbesserung besteht bei den meisten Patienten sowohl beim Nachtschlaf als auch beim Liegen (Anderson et al., 1998). In einigen Fällen können Patienten durch gewisse Maßnahmen ihre Symptome günstig beeinflussen, wie z.B. durch Singen oder durch Druckausübung an bestimmten Stellen am Kopf, welche auch als „Triggerpunkte“ bezeichnet werden (Ben Simon und McCann, 2005). Da viele Außenstehende die Erkrankung nicht auf organische, sondern meist auf psychische Ursachen zurückführen, begegnen sie den Betroffenen überwiegend mit Unverständnis. So ist es nicht selten, dass zwischen dem ersten Auftreten der Symptome und Ihrer Diagnose Jahre vergehen, welche für den Patienten eine ungemeine Belastung darstellen können (Hallett, 2002; Jankovic und Orman, 1984).

#### **1.4. Differenzialdiagnosen**

Die Diagnose des benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) ist eine Ausschlussdiagnose, die rein klinisch gestellt wird (Ben Simon und McCann, 2005). Daher ist für die Diagnosestellung die Kenntnis über die wichtigsten

Differentialdiagnosen von großer Bedeutung. Zu diesen gehören die Ptosis, der reflektorische Blepharospasmus, der Hemispasmus facialis, das Tourette Syndrom sowie die okuläre Myoklonie.

*Ptosis:* Ptosis bezeichnet das Herabhängen eines oder beider Oberlider und kann sowohl altersabhängig vorkommen (senile Ptosis) als auch das Resultat einer anderen Grunderkrankungen sein, wie z.B. einer Okulomotoriusparese, einer progressiven externen Ophthalmoplegia oder einer Hirnstammläsion (Lamberti et al., 2002; Micheli et al., 2004). Dabei kommt es im Unterschied zum Levatorinhibitionstyp nicht zu einem zeitweiligen, sondern ständigen Absinken des Oberlides. Eine Ausnahme stellt die sogenannte myasthenische Ptosis dar, bei der es ebenfalls zu einer temporären Ptosis kommen kann. Aufgrund der fehlenden Verkrampfung kann hierbei eine klinische Ähnlichkeit zum Levatorinhibitionstyp des BEB bestehen. Zur Differenzialdiagnose dieser beiden Erkrankungen stehen klinische, pharmakologische, laborchemische sowie elektrophysiologische Möglichkeiten zur Verfügung (Juel und Massey, 2007).

*Reflektorischer Blepharospasmus:* Beim reflektorischen Blepharospasmus handelt es sich um einen Spasmus der Augenlider ausgelöst durch irritierende Stimuli im Auge, wie z.B. einen Fremdkörper. In einigen Fällen liegt dem reflektorischen Blepharospasmus eine andere Erkrankung zugrunde, wie z.B. eine Blepharitis, Trichiasis oder Uveitis (Evinger et al., 2002). In seltenen Fällen tritt der reflektorische Blepharospasmus als Nebenwirkung von Medikamenten auf. Hierzu gehören unter anderem das Chemotherapeutikum Tegafur (Fluranyl-5-Fluoruracil) sowie manche Dibenzoxazepine (Jankovic J., 1985).

*Hemispasmus facialis:* Der grundlegende Unterschied des Hemispasmus facialis zum essentiellen Blepharospasmus besteht darin, dass die Symptome des Hemispasmus sowohl zu Beginn als auch im Laufe der Erkrankung unilateral bleiben. Ursache des Hemispasmus facialis kann eine Kompression des Nervus facialis sein, die unter anderem durch einen Tumor, eine Zyste oder ein Gefäß (z.B. die A. cerebelli inferior posterior oder die A. cerebelli inferior anterior) hervorgerufen werden kann (Adler et al., 1992; Kemp und Reich, 2004).

*Tourette Syndrome:* Das Tourette Syndrom ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, die durch das Auftreten von multifokalen Tics charakterisiert ist. In seltenen Fällen bleiben diese auf die obere Gesichtshälfte begrenzt und ähneln somit stark einem BEB (Ben Simon und McCann, 2005). In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist die Differenzierung jedoch simpel, da das Tourette Syndrom häufig von Verhaltensauffälligkeiten begleitet wird und überwiegend im Kindesalter erstmalig auftritt, während der BEB eher bei älteren Patienten vorzufinden ist (Olson, 2004; Porta et al., 2004).

*Okuläre Myoklonie:* Die okuläre Myoklonie kann beim Menschen durch wenig Schlaf, starken Stress oder hohen Koffeingenuß hervorgerufen werden. Typisches Kennzeichen ist ein kontinuierliches Zucken der Augenlider. Dabei ist in den meisten Fällen das Unterlid eines Auges betroffen (Boghen, 1996), was in seltenen Fällen mit dem benignen essentiellen Blepharospasmus verwechselt werden kann (Moncayo und Bogousslavsky, 2003).

## **1.5. Epidemiologie**

In der aktuellen Literatur existieren nur wenige Studien, welche die Prävalenz des BEB untersuchten. Die dabei erhobenen Daten geben je nach Studie Werte zwischen 1,4 – 13,3 pro 100.000 Einwohner an (Castelon et al., 2002; Cossu et al., 2006; Defazio und Livrea, 2004; Le et al., 2003; Nakashima et al., 1995). Das weibliche Geschlecht ist dabei zwei- bis dreimal so häufig betroffen, wie das männliche. Das typische Alter der Erstmanifestation liegt bei beiden Geschlechtern im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt (Anderson et al., 1998; Defazio und Livrea, 2002; Hallett, 2002). Die einzige Schätzung des prozentualen Anteil derjenigen BEB Patienten, die dem Levatorinhibitionstyp zugehören, stammt von Jordan et al. und gibt einen Anteil von 7 % an (Jordan et al., 1990).

## **1.6. Therapieoptionen**

Das Ziel der Behandlung des BEB ist die Verringerung oder gänzliche Verhinderung des ungewollten, wiederholten Lidschlusses. Im Vordergrund der Therapie des Levatorinhibitionstypen wie auch des klassischen essentiellen Blepharospasmus steht die Injektion mit Botulinumtoxin (BTX). BTX ist bei vielen Formen der fokalen Dystonien das Mittel der ersten Wahl (Costa et al., 2005; Defazio und Livrea, 2004; Hallett, 2002). Knapp 90 % der Patienten mit BEB verspüren eine Linderung Ihrer Symptome nach Behandlung mit Botulinumtoxininjektionen (Dutton und Buckley, 1988; Roggenkämper und Laskawi, 2004). Jedoch zeigen einige Studien, dass Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp des BEB insgesamt weniger gut auf Botulinumtoxin ansprechen als Patienten mit dem klassischen BEB (Aramideh et al., 1994a; Aramideh et al., 1994b; Forget et al., 2002). Für Patienten, die kaum auf die Botulinumtoxin-Therapie reagieren, besteht ergänzend die Möglichkeit einer Suspensions-Operation (Wabbels und Roggenkamper, 2007). Als zusätzliche Behandlungsmethoden mit weitaus geringerem Erfolg stehen neben Medikamenten noch alternative Therapieverfahren zur Wahl, wie zum Beispiel Akupunktur oder diverse Entspannungstechniken (Nepp et al., 1998).

### **1.6.1. Botulinumtoxin**

Botulinumtoxin ist ein hochwirksames Neurotoxin, das die Freisetzung von Acetylcholin an der Synapse blockiert und somit zu einer schlaffen Parese führt. Das Toxin wird von dem anaeroben sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* produziert und ausgeschieden (Dolly et al., 1987). Als pharmakologisches Mittel in niedrigen Dosen findet das Botulinumtoxin heutzutage ein breites Anwendungsspektrum, welches inzwischen neben der Behandlung von Erkrankungen, wie z.B. fokaler Dystonien, auch kosmetische Anwendungen umfasst (Kreyden et al., 2000).

### 1.6.1.1. Struktur

Die Botulinumtoxine stellen eine Gruppe von hochmolekularen bakteriellen Proteinen dar, die in die Serotypen A, B, C<sub>1-3</sub>, D, E, F, G unterteilt werden (Simpson und Rapport, 1971). Mit Ausnahme der Serotypen C<sub>2</sub> (Grimminger et al., 1991) und C<sub>3</sub> (Aktories et al., 1992), sind alle Serotypen hochspezifische Neurotoxine. Der Serotyp A gilt dabei in der Toxikologie als die giftigste bekannte Substanz, mit einer LD<sub>50</sub> (Letale Dosis die sich auf 50 % der beobachteten Population beziehen) bei Mäusen von  $10 \times 10^{-12}$  g unter parenteraler Applikation (Huang et al., 2000). Die biologisch aktive Form des Botulinumtoxin besteht aus zwei Ketten (dichain-toxin), der leichten (light-chain) und schweren Kette (heavy-chain). Sie entstehen durch Hydrolyse eines primär entstandenen einkettigen Proteins (single-chain-toxin) und sind über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden (Huang et al., 2000).

### 1.6.1.2. Wirkungsmechanismus

Unter Exozytose versteht man das Ausschleusen von Stoffen, z.B. Neurotransmittern, aus Zellen. Der Exozytoseapparat der motorischen Endplatte beinhaltet Vesikel mit Acetylcholin. Im Ruhezustand einer Zelle sind diese Vesikel mit Synapsin in das Aktinskelett eingebunden. Bei einem Aktionspotential kommt es zur Depolarisation der motorischen Endplatte, wodurch die spannungsabhängigen Calcium-Kanäle geöffnet werden und Ca<sup>2+</sup>-Ionen einströmen. Es kommt zur Phosphorylierung von Synapsin mit nachfolgender Konformationsänderung, was zur Lösung der Vesikel aus ihrer Verankerung führt. In der Folge kommt es zu einer Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran und zur Ausschüttung des Acetylcholins in den synaptischen Spalt. Dies führt zur folgenden Muskelkontraktion. Der ganze Prozess spielt sich im Bereich von Millisekunden ab (Burgoyne, 1990).

Die verschiedenen Neurotoxine von Botulinumtoxin spalten an unterschiedlichen Stellen den Exozytoseapparat, um die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt zu verhindern. Dadurch wird die Erregung der postsynaptischen Membran der Muskelfasern verhindert und es kommt zur darauf folgenden Paralyse des Muskels

(Dolly et al., 1987). Erst nach einigen Wochen kehrt die Acetylcholinausschüttung der präsynaptischen Terminale sukzessiv zurück, und sowohl der Muskeltonus als auch die Muskelkraft normalisieren sich wieder (Erdal et al., 1995).

### **1.6.1.3. Zugelassene Präparate**

In Deutschland ist Botulinumtoxin-A in drei verschiedenen Präparaten zugelassen. Das älteste und bekannteste Präparat ist das Botox<sup>®</sup> der Firma Allergan. Die anderen zwei Präparate sind Dysport<sup>®</sup>, das in Deutschland von der Firma Ipsen Pharma vertrieben wird, und Xeomin<sup>®</sup>, welches seit 2005 von der Firma Merz + Co auf dem Markt angeboten wird. Innerhalb dieser 3 Präparate variieren unter anderem die Hilfsstoffe, die Haltbarkeit sowie der Gehalt an Botulinumtoxin-A. Als einziges Medikament mit dem Wirkstoff Botulinumtoxin-B sei noch Neurobloc<sup>®</sup> erwähnt, welches von der Firma Elan Pharma vertrieben wird (Dressler und Benecke, 2004).

### **1.6.1.4. Entwicklung der Botulinumtoxin Therapie**

Bevor man den therapeutischen Nutzen von Botulinumtoxin in der Medizin erkannte, galt Botulinumtoxin nur als hochpotentes Gift, welches beim Verzehr zum schwerwiegenden neurologischen Krankheitsbild des Botulismus führte. Verursacht wird das Krankheitsbild meist durch verdorbene Lebensmittel, insbesondere Fleisch und Fischprodukte, bei unzureichender Konservierung im Rahmen des Nahrungsbotulismus (Korkeala et al., 1998). Dabei kann es, ausgelöst durch die Neurotoxine, im schlimmsten Fall zu einer peripheren Lähmung mit Atemlähmung und Todesfolge kommen (Dembek et al., 2007). Hiervon abzugrenzen sind die selteneren Formen des Säuglingsbotulismus (Bechler-Karsch und Berro, 1994; Midura und Arnon, 1976), ausgelöst insbesondere durch Honig (Hauschild et al., 1978; McMaster et al., 2000) sowie der Wundbotulismus (Kalka-Moll et al., 2007).

Der therapeutische Nutzen von Botulinumtoxin beim Menschen ist seit ungefähr 30 Jahren bekannt. So erfolgte die erstmalige Anwendung am Menschen 1979 im Rahmen

der Therapie von Schielerkrankungen durch den amerikanischen Arzt A.B. Scott (Scott, 1980). 1985 wurde BTX erstmalig beim BEB angewandt, für den bis dahin keine erfolgreiche Therapie zur Verfügung stand (Roggenkämper, 1986; Scott et al., 1985). In den letzten Jahren kam es zu einer beträchtlichen Ausweitung der BTX-Indikation in den verschiedensten Fachbereichen der Medizin, unter anderem in der Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, der Neurologie und der Inneren Medizin. So findet Botulinumtoxin heutzutage Verwendung in der Behandlung aller fokalen Dystonien, bei Störungen des autonomen Nervensystems (z.B. gustatorisches Schwitzen), der Achalasie oder dem Spitzfuß um nur einige Krankheiten zu nennen (Naumann et al., 2008; Neubrand et al., 2002).

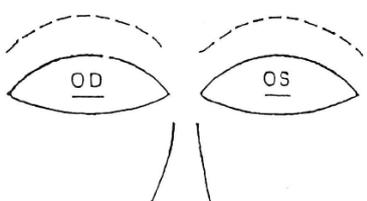
#### **1.6.1.5. Anwendung beim benignen essentiellen Blepharospasmus**

Die Injektionen werden üblicherweise beim liegenden Patienten durchgeführt. In Ausnahmefällen ist die Injektion auch im Sitzen möglich, beispielsweise bei Patienten im Rollstuhl (Roggenkämper und Laskawi, 2004). Vor der Injektion wird die Haut mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel abgerieben, bevor dann der Arzt die Injektionen mit einer feinen Kanüle durchführen kann. Ein an der Universitäts-Augenklinik Bonn (UAB) speziell für die Anwendung von Botulinumtoxin erstelltes Krankenblatt enthält neben einer Zeichnung mit den Injektionsstellen und der Injektionsdosis auch Informationen bezüglich der letzten Wirkungsdauer, der Lidschlusskraft sowie den zuletzt aufgetretenen Nebenwirkungen.

Zur Behandlung des benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) wird den Patienten Botulinumtoxin vor allem in den Musculus orbicularis oculi gespritzt. Obwohl über die Jahre ein breites Spektrum von Injektionsverfahren dokumentiert wurde, gibt es bis heute kein Standard-Behandlungsprotokoll. Stattdessen sind geeignete Injektionsstellen bei jedem Patienten unterschiedlich und können nur durch Erfahrungen vorangehender Injektionen bezüglich Wirkung bzw. Nebenwirkung optimiert werden. Unabhängig von den individuellen Injektionsstellen, hat die Injektion immer streng subkutan zu erfolgen, um eine Mitbeteiligung tiefer liegender Muskeln und somit unerwünschter

Nebenwirkungen zu vermeiden (Roggenkämper und Laskawi, 2004). An den einzelnen Injektionsstellen wird je nach Patient eine Dosis von 0,05 ml bis 0,20 ml in den Muskel injiziert. Dies entspricht umgerechnet 1,25 - 5,00 Einheiten Botox® oder Xeomin®. In Abhängigkeit von der Wirkung bzw. Nebenwirkung wird in den darauf folgenden Sitzungen die Dosierung angepasst (Roggenkämper und Laskawi, 2004).

Injection sites



Total units OD \_\_\_\_\_ U

Total units OS \_\_\_\_\_ U

Total units other \_\_\_\_\_ U  
(check etc.)

injected by \_\_\_\_\_

*Physician*

\_\_\_\_\_

*Patient Name*

Injection no. \_\_\_\_\_

## BLEPHAROSPASM Data Sheet and quarterly report

**Units**

∅ = 0,05 ml = 1,25 U

⊗ = 0,10 ml = 2,5 U

⊙ = 0,15 ml = 3,75 U

⊕ = 0,20 ml = 5 U

**Spasm intensity Scale**

0 - none

1 - increased blinking caused by external stimuli

2 - mild, noticeable fluttering; not incapacitating

3 - moderate, very noticeable spasm, mildly incapacitating

4 - severely incapacitating (unable to drive, read etc.)

**Complications**

P - Ptosis

T - Tearing

D - Drye eye

N - None

O - Other (specify): \_\_\_\_\_

**Summary**

Duration of beneficial response to this injection or 'to date' if still effect: \_\_\_\_\_ weeks.

Duration of any complications: \_\_\_\_\_ weeks.

Spasm intensity pre-injection (0-4): \_\_\_\_\_

Spasm intensity at best response (0-4): \_\_\_\_\_

Completely without complaints for: \_\_\_\_\_ weeks

|  | Visit date | Eyelid spasm intensity (scale above) |    | Brow spasm intensity (scale above) |    | Cheek area intensity (scale above) |    | Eyelid force (grams) |    | Complications (scale above) |    | Comments |
|--|------------|--------------------------------------|----|------------------------------------|----|------------------------------------|----|----------------------|----|-----------------------------|----|----------|
|  |            | OD                                   | OS | OD                                 | OS | OD                                 | OS | OD                   | OS | OD                          | OS |          |
|  |            | At injection                         |    |                                    |    |                                    |    |                      |    |                             |    |          |
|  |            |                                      |    |                                    |    |                                    |    |                      |    |                             |    |          |
|  |            |                                      |    |                                    |    |                                    |    |                      |    |                             |    |          |
|  |            |                                      |    |                                    |    |                                    |    |                      |    |                             |    |          |
|  |            |                                      |    |                                    |    |                                    |    |                      |    |                             |    |          |
|  |            |                                      |    |                                    |    |                                    |    |                      |    |                             |    |          |
|  |            |                                      |    |                                    |    |                                    |    |                      |    |                             |    |          |

**Abb. 1: Blepharospasmus Daten- und Behandlungsbogen mit Angabe von unter anderem Patientennamen, Injektionsanzahl, Injektionsstellen, Injektionsdosis, Wirkungsdauer und Arztname**

### 1.6.1.5.1 Wirkungsweise beim BEB

Die bereits zuvor beschriebene Wirkung von Botulinumtoxin beim BEB ist hauptsächlich auf die Muskelentspannung zurückzuführen, die in Folge der Hemmung der

Acetylcholinfreisetzung an der neuromuskulären Synapse auftritt. Dabei nimmt in der Regel die Schwächung des Muskels in den ersten Tagen nach der Injektion zu und erreicht Ihre maximale Wirkung nach ungefähr zwei bis drei Wochen. Nach diesem Zeitpunkt lässt die Wirkung zumeist wieder nach, so dass nach ca. drei Monaten die alte Lidschlusskraft wieder erreicht ist. Die Wirkung von Botulinumtoxin hängt generell, neben dem individuellen Ansprechen des Patientens, auch von der Injektionsdosis und den Injektionspunkten ab (Cakmur et al., 2002).

Zusätzlich zu der muskelschwächenden Wirkung, kommt es auch zu einer Spasmolyse durch Botulinumtoxin, die bei den Patienten völlig unterschiedlich verlaufen kann und von ein paar Wochen bis hin zu einem Jahr andauern kann. Dies führt bei einigen Patienten zu einer Wirkung, völlig unabhängig von der Lidschlusskraft. Die Ursache der Spasmolyse liegt in dem noch nicht ganz verstandenem „Feedback-Mechanismus“. Dabei kommt es durch eine Meldung nach zentral zu den Basalganglien zu einem Sistieren von fehlerhaften und unzureichenden Innervationen (Roggenkämper und Laskawi, 2004).

#### **1.6.1.5.2. Nebenwirkungsprofil**

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen der Botulinumtoxin Behandlung beim BEB gehören die Ptosis, der Lagophthalmus, vermehrter Tränenfluss sowie Diplopie. Des Weiteren kann es zu Hämatomen, lokalen Schmerzen, Lichtempfindlichkeit, verschwommen Sehen oder auch Kopfschmerzen kommen (Nussgens und Roggenkamper, 1995).

#### **1.6.1.5.3. Therapieversagen**

Das Versagen einer BTX-Therapie wird unterteilt in primäres und sekundäres Therapieversagen (Dressler, 2002). Bei einem primären Therapieversagen ist bereits die erste Anwendung von Botulinumtoxin wirkungslos. Dabei liegt in der Regel nicht ein wirklicher BEB vor, sondern es handelt es sich um ein anderes Krankheitsbild, z.B. Myasthenia gravis oder einen vestibulären Torticollis, welches nicht auf BTX anspricht

(Dressler und Benecke, 2004). Beim sekundären Therapieversagen kommt es zunächst zu einer Verbesserung der Symptomatik. Im weiteren Verlauf der Behandlung mit Botulinumtoxin nimmt jedoch diese positive Wirkung immer weiter ab. Der wichtigste Grund ist die Bildung polyklonaler Anti-Botulinumtoxin Typ-A Antikörper (Goschel et al., 1997). In der Behandlung des essentiellen Blepharospasmus tritt das durch die Antikörper vermittelte Therapieversagen jedoch weitaus seltener auf, als bei der Behandlung von zervikalen Dystonien (Kessler et al., 1999).

### **1.6.2       Andere Therapieverfahren**

Vor allem bei Therapieversagern werden ergänzend zur Botulinumtoxin-Therapie auch operative Verfahren angewandt, insbesondere Suspensions-Operationen. Suspensions-Operationen, oftmals auch als Frontalissuspension bezeichnet, werden seit vielen Jahrzehnten bei der Behandlung besonderer Ptosisformen angewandt. Seit einigen Jahren wird dieses Verfahren zusätzlich sowohl beim Levatorinhibitionstyp als auch bei anderen therapieresistenten Formen des BEB durchgeführt (Roggenkämper und Nussgens, 1993; Roggenkämper und Nussgens, 1997; Wabbels und Roggenkamper, 2007). Bei diesem Verfahren wird mithilfe von Fäden, die unter der Haut platziert werden, eine Verbindung zwischen dem Oberlid und der Stirnmuskulatur hergestellt. Dadurch wird beim Anheben der Augenbrauen durch Stirnrunzeln die Lidkante wirksam angehoben. Solange der Frontalimuskel nicht innerviert wird (z.B. auch beim Schlaf), ist der Lidschluß problemlos möglich. Das Verfahren ersetzt jedoch bei den meisten Patienten nicht die Fortführung der Botulinumtoxin-Therapie im Orbicularisbereich (Wabbels und Roggenkamper, 2007).

Die Oberlid Myektomie stellt eine weitere operative Option dar, die jedoch aufgrund ihrer Irreversibilität vergleichsweise seltener angewandt wird (Patel und Anderson, 1995). Hierbei werden die Musculi orbicularis oculi, corrugator superciliaris und procerus komplett entfernt (Anderson, 1982). Studien zufolge führt dieser Eingriff sowohl bei einem Großteil der Patienten mit dem klassischen BEB als auch bei einem Teil der

Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp zu einer subjektiven Linderung der Beschwerden (Anderson et al., 1998; Georgescu et al., 2008).

Seit einigen Jahren werden Studien zur Behandlung des BEB mit Doxorubicin durchgeführt. Doxorubicin ist aus der Chemotherapie bekannt und wirkt antimetabolisch, antimetabolisch und mytotoxisch. Zur Behandlung des BEB wird der Stoff in ein- bis zweijährigen Abständen in den Orbicularis-Muskel injiziert. Mögliche Nebenwirkungen sind neben lokaler Schwellung und Schmerzen, der Verlust des subkutanen Fettgewebes sowie Narbenbildung (Wirtschafter und McLoon, 1998).

Orale Medikamente, wie zum Beispiel Clonazepam, Clozapin, Haloperidol oder Fluphenazin, zeigten in ausgewählten Fällen eine Verbesserung der Symptomatik (Bhatia und Gupta, 2006; Defazio et al., 1989). Die Anwendung dieser Medikamente ist aber aufgrund starker Nebenwirkungen sehr begrenzt (Ben Simon und McCann, 2005). Takahashi et al. berichteten im Jahre 2007 in einem Fallbericht von einem Patienten, der erfolgreich durch die Gabe von Tansospiron behandelt wurde. Dabei handelt es sich um einen partiellen Agonisten am 5-HT<sub>1A</sub> Serotonin Rezeptor (Takahashi et al., 2008). Bislang gibt es jedoch keine größere Studie, die einen solchen positiven Nutzen belegt.

Einige Patienten probierten auch Methoden der Alternativmedizin aus, wie z.B. Akupunktur, Heilschlaf, Neuraltherapie oder Hypnose. Diese Verfahren zeigten jedoch selten eine Wirkung (Nepp et al., 1998).

Neben diesen verschiedenen Therapieverfahren profitieren einige Patienten vom Austausch mit anderen Patienten im Rahmen von Selbsthilfegruppen. Die Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V. wurde 1993 als Selbsthilfeverein für Patienten mit jeder Form von Dystonie gegründet. Dazu gehören neben den Patienten mit Blepharospasmus überwiegend jene mit Torticollis spasmodicus, auch Schiefhals genannt. Über ganz Deutschland verteilt gibt es derzeit 24 Selbsthilfegruppen der DDG. Sie dienen der Information von Betroffenen oder auch Angehörigen, dem Austausch untereinander sowie praktischen Lebenshilfen.

## 1.7. Ziele der Arbeit

In der UAB wurden in der Orthoptischen Abteilung seit dem Jahre 1985 über 2700 Patienten in einer speziellen Lidkrampf-Sprechstunde mit Botulinumtoxin behandelt. Der überwiegende Anteil besteht aus Patienten mit BEB und Hemispasmus facialis.

Trotz einiger wesentlicher Unterschiede des Levatorinhibitionstyp zum klassischen BEB finden sich in der bisherigen Literatur nur relativ wenige Studien über diesen Untertypen. Die meisten Studien zum Levatorinhibitionstyp berufen sich auf ein kleines Kollektiv von Patienten. Angesichts der großen Anzahl an Patienten in der Lidkrampf-Sprechstunde der UAB konnte erstmals eine umfassende Studie über diese Unterform durchgeführt werden.

Die folgende Arbeit gliedert sich in zwei verschiedene Abschnitte. Der erste Abschnitt ist retrospektiv und besteht aus der Analyse und der Auswertung der Daten aller Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp an der UAB. Der zweite Abschnitt ist prospektiv und besteht aus einer Befragung und detaillierten Auswertung eines Teils der Patienten der UAB mit dem Levatorinhibitionstyp.

Folgende Fragen sollten durch Erhebung und Analyse der Daten beantwortet werden:

1. Inwiefern unterscheiden sich die Patientencharakteristika der Patienten mit dem Levatorinhibitionstypen von denen mit dem klassischen BEB?
2. Inwiefern unterscheiden sich die Ergebnisse der Therapie beim Levatorinhibitionstyp von den bekannten Ergebnissen beim klassischen BEB?
3. Inwieweit sind Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp in Ihrem sozialen und beruflichen Leben eingeschränkt?
4. Wie sind diese Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien bezüglich des Levatorinhibitionstyps einzuordnen?

## **2. Krankengut und Methode**

### **2.1. Retrospektive Analyse**

#### **2.1.1. Gesamtpatientengut**

In der Universitäts-Augenklinik Bonn stellen sich wöchentlich ca. 50 Patienten mit Lidkrämpfen in einer speziellen Lidkrampfsprechstunde vor. Dort werden ihnen in regelmäßigen Abständen Botulinumtoxin Injektionen verabreicht.

Das Gesamtpatientengut umfasst 289 Patienten, die zwischen 1985 und November 2006 eine Behandlung mit Botulinumtoxin in der Universitäts-Augenklinik Bonn erhalten haben und vollständig oder teilweise an dem Levatorinhibitionstyp des BEB leiden. Um dieses Patientengut zu erfassen wurden im Archiv der UAB im November 2006 die 2102 Akten von Patienten mit BEB nach Fällen mit dem Subtypen des Levatorinhibitionstyp durchsucht. Zur Filterung dieses Patientenguts mussten alle Patientenakten eingehend studiert werden, da die Information darüber, ob es sich um einen Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp oder mit dem klassischen BEB, an unterschiedlichen Stellen der Akte vermerkt war. Vor allem bei den Akten, die vor dem Jahr 2000 angelegt wurden, tauchte der Begriff des Levatorinhibitionstyp vergleichsweise selten auf. Anstelle dessen wurde das Krankheitsbild häufig als apraktischer Typ bezeichnet.

Von den 289 Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp wurden folgende Daten erfasst:

1. Geburtsdatum
2. Geschlecht
3. durchgeführte Suspensions-Operationen
4. Symptombeginn
5. Datum der ersten und letzten Injektion mit Botulinumtoxin
6. Gesamtinjektionsanzahl
7. Dosierung der letzten Injektion mit Botulinumtoxin an jedem Auge  
(Zur besseren Auswertung wurde das Ergebnis des rechten Auges genommen)
8. Wirkungsdauer der vorletzten Injektion mit Botulinumtoxin

(Die Wirkungsdauer beschreibt den Zeitraum in dem der Patient subjektiv das Gefühl hatte, eine Linderung der Beschwerden durch die Botulinumtoxin Injektion verspürt zu haben. Dieser Zeitraum wurde in Wochen erfasst. Da die Wirkungsdauer der letzten Injektion unklar ist, wurde die Wirkungsdauer der vorletzten Injektion genommen)

9. vorhandenes Meige-Syndrom
10. auswärts durchgeführte Botulinumtoxin Injektionen
11. eventuell dokumentierte Details über auswärts durchgeführte Injektionen
12. Nebenwirkungen

Aus der Grundlage dieser Daten ließen sich folgende Parameter errechnen:

1. Patientenalter bei Erkrankungsbeginn
2. Patientenalter bei Datenerhebung
3. Patientenalter bei erster Botulinumtoxin Therapie an der UAB
4. Behandlungsdauer in Monaten
5. Zeitintervall zwischen dem Symptombeginn und dem Therapiebeginn an der UAB

Bei einer Normalverteilung der Daten wurden der Mittelwert sowie die Standardabweichung angegeben. Die erhobenen Parameter wurden unabhängig voneinander mit Hilfe des t-Testes auf das eventuelle Vorhandensein von signifikanten Zusammenhängen geprüft. Als Statistikprogramm wurde in den komplexeren Fragestellungen SPSS und in den einfacheren Microsoft Excel verwendet.

### **2.1.2. Untergruppe**

Aus den Akten der 289 Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp wurde eine Untergruppe genauer untersucht. Insgesamt 48 Patienten erfüllten die folgenden Auswahlkriterien und bildeten die Untergruppe:

1. Mindestens 11 Behandlungen mit Botulinumtoxin an der UAB (um somit mindestens 10 auswertbare Behandlungen zu haben)

2. Behandlungen ausschließlich an der UAB
3. Behandlungen ausschließlich mit Botulinumtoxin Typ A.

Zusätzlich zu den bereits erhobenen Daten aus dem Gesamtpatientengut wurden folgende Daten erfasst:

- Daten aller Behandlungen mit Botulinumtoxin
- Dosierung an beiden Augen bei allen Behandlungen
- Wirkungsdauer jeder einzelnen Behandlung
- Nebenwirkungen jeder einzelnen Behandlung
- Lidschlusskraft an beiden Auge vor jeder Behandlung
- Zeitpunkt einer eventuell stattgefundenen Suspensions-Operation

Aus der Wirkungsdauer und der Dosierung wurde der Wirkungsdauer-Dosis Quotient errechnet, welcher Aufschluss darüber geben soll, inwieweit diese beide Parameter miteinander zusammen hängen. Um eine globale Aussage zu treffen, inwiefern die Wirkungsdauer, die Dosierung und der Wirkungsdauer-Dosis Quotient signifikant steigen bzw. sinken, wurde die Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt. Für die Einzelwertvergleiche wurde der Post-Hoc Test nach Bonferroni Korrektur hinzugezogen, jeweils mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

## **2. 2. Prospektive Analyse**

### **2.2.1. Auswahl der Patienten**

Das Patientengut umfasst 61 Patienten mit LIT, die sich im Zeitraum zwischen September 2006 und Januar 2008 zu einer Behandlung mit BTX in der UAB vorstellten und mindestens einmal zuvor an der UAB mit Botulinumtoxin behandelt wurden. Die Befragungen erfolgten in der UAB vor der jeweiligen Behandlung mit Botulinumtoxin. Alle 61 angesprochenen Patienten erklärten sich bereit, an der Befragung teilzunehmen. Zunächst erfolgte ein ca.10- bis 15-minütiges standardisiertes Interview, anschließend erfolgte eine Bewertung aller befragten Patienten nach der Jankovic Rating Scale durch

den Interviewer. Sowohl die Befragung als auch die Bewertung erfolgte bei allen 61 Patienten durch dieselbe Person.

Ziel der Studie war es ungefähr 60 Patienten mit LIT zu befragen, die sich möglichst gleichmäßig auf folgende drei Gruppen verteilen:

1. Patienten mit einer Gesamtinjektionszahl von 2-10 und ohne Suspensions-Operation (Gruppe 1)     => Insgesamt 18 Patienten
2. Patienten mit einer Gesamtinjektionszahl von über 10 und ohne Suspensions-Operation (Gruppe 2)     => Insgesamt 26 Patienten
3. Patienten die eine Suspensions-Operation an der UAB erhalten haben.  
(Gruppe 3)                     => Insgesamt 17 Patienten

Insgesamt war es schwieriger, Patienten mit Suspensions-Operation zu sammeln als Patienten ohne, so dass für die letzten Patientenbefragungen ausschließlich Patienten mit Suspensions-Operation gesucht wurden, um eine möglichst gleichmäßige Verteilung zu erreichen.

### **2.2.2. Interview**

Das standardisierte Interview bestand aus folgenden vier Themenbereichen:

1. Therapieprofil
2. Beschwerdeprofil
3. Blepharospasmus Disability Index (BSDI)
4. Jankovic Rating Scale

#### **Therapieprofil:**

Alle Patienten wurden gefragt, ob sie alternativ zu der Botulinumtoxin Therapie andere Therapieformen ausprobierten. Patienten bei denen dies der Fall war, wurden spezifisch nach der Therapieform, -dauer und -wirkung gefragt. Die Patienten wurden außerdem gefragt, wie sie erstmalig auf die Botulinumtoxin Therapie aufmerksam geworden sind.

**Beschwerdeprofil:**

Im Beschwerdeprofil waren zum einen das Fachgebiet des Arztes zu nennen, der die Diagnose stellte und zum anderen das Fachgebiet des Arztes, der die Patienten an die UAB verwies. Des Weiteren wurden die Patienten gefragt, ob sie einen spezifischen Auslöser für die Symptomatik vermuten und falls ja welchen.

Das subjektive Empfinden der Patienten hinsichtlich der Stärke der Symptome vom Beginn der Erkrankung bis zum Therapiebeginn wurde mit Hilfe der drei Antwortmöglichkeiten „verschlechtert“, „verbessert“ oder „gleich bleibend“ kategorisiert. Die Häufigkeit der Symptome mit Beginn der Erkrankung bis zum Therapiebeginn wurde in ähnlicher Weise mit den Antwortmöglichkeiten vermehrt, vermindert oder gleich bleibend bewertet.

Mithilfe der Antwortmöglichkeiten „Verbesserung“, „Verschlechterung“ und „gleich bleibend“ wurde das subjektive Empfinden der Patienten auf die Symptomatik hinsichtlich des Einflusses folgender Faktoren eingestuft:

- Schlafen
- Stress
- Singen
- Reden
- Blick nach unten
- Verlassen eines Raumes
- Liegen

Die Patienten wurden auch nach Verhaltensweisen und Druckpunkten befragt, mit deren Hilfe sie Ihre Beschwerden lindern können. Es wurde zusätzlich nach Familienmitgliedern gefragt, die ebenfalls an BEB leiden. Außerdem wurde gefragt ob die Patienten noch berufstätig seien und wenn nicht, ob der BEB die Ursache für das Berufsende sei. Weitere Fragen waren, ob sie die Selbsthilfegruppe Deutsche Dystonie Gesellschaft kennen, wenn ja, woher und ob sie diese besuchen. Die Patienten wurden gebeten ihre gesamte Therapie in der UAB subjektiv in Prozentangabe zu bewerten. Dabei sollte neben der Botulinumtoxin Therapie auch eine ggf. durchgeführte Suspension Operation in die Wertung mit einfließen. 100 Prozent stellte die bestmögliche Wertung und null Prozent die schlechteste mögliche Wertung dar. Zuletzt

wurde nach Anmerkungen und Anregungen von Seiten des Patienten gefragt, mit denen die Therapie evtl. optimiert werden könnte.

### **Blepharospasmus Disability Index (BSDI):**

Der BSDI beschreibt die Einschränkungen des Patienten im sozialen Leben (Goertelmeyer et al., 2002). Die Patienten wurden nach dem Grad der Einschränkung für folgende Tätigkeiten befragt:

- Lesen
- Auto fahren
- Fernsehen
- Einkaufen
- Fortbewegung zu Fuß
- Erledigen täglicher Arbeiten

Folgende Antwortmöglichkeiten standen den Patienten zur Auswahl:

- keine Beeinträchtigung
- leichte Beeinträchtigung
- mäßige Beeinträchtigung
- starke Beeinträchtigung
- Tätigkeit nicht mehr möglich
- Trifft für mich nicht zu

Die zutreffende Antwort wurde mit einer Punktzahl zwischen null (keine Beeinträchtigung) und vier (Tätigkeit nicht mehr möglich) bewertet. Die Gesamtpunktzahl wurde dann durch die Anzahl der zutreffenden Tätigkeiten geteilt und so ein entsprechender Mittelwert bestimmt.

### **Jankovic Rating Scale:**

Alle Patienten wurden durch den Interviewer nach der Jankovic Rating Scale (JRS) bewertet. Diese von Jankovic entwickelte Skala bewertet den Schweregrad und die Häufigkeit der Symptome. Die Bewertung erfolgt in beiden Fällen auf einer Skala von null bis vier, in der vier die stärkste Ausprägung darstellt. In der Summe konnte also jeder Patient bei starker Ausprägung der Erkrankung als Wert acht erreichen (Jankovic

und Orman, 1987). Bei 58 der 61 Patienten war die Bewertung auf beiden Augen die gleiche, während bei 3 Patienten die Bewertung an beiden Augen nicht übereinstimmte. In diesen Fällen wurde der Mittelwert für beide Augen genommen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Ergebnisse des Gesamtpatientenguts**

##### **3.1.1. Diagnoseverteilung**

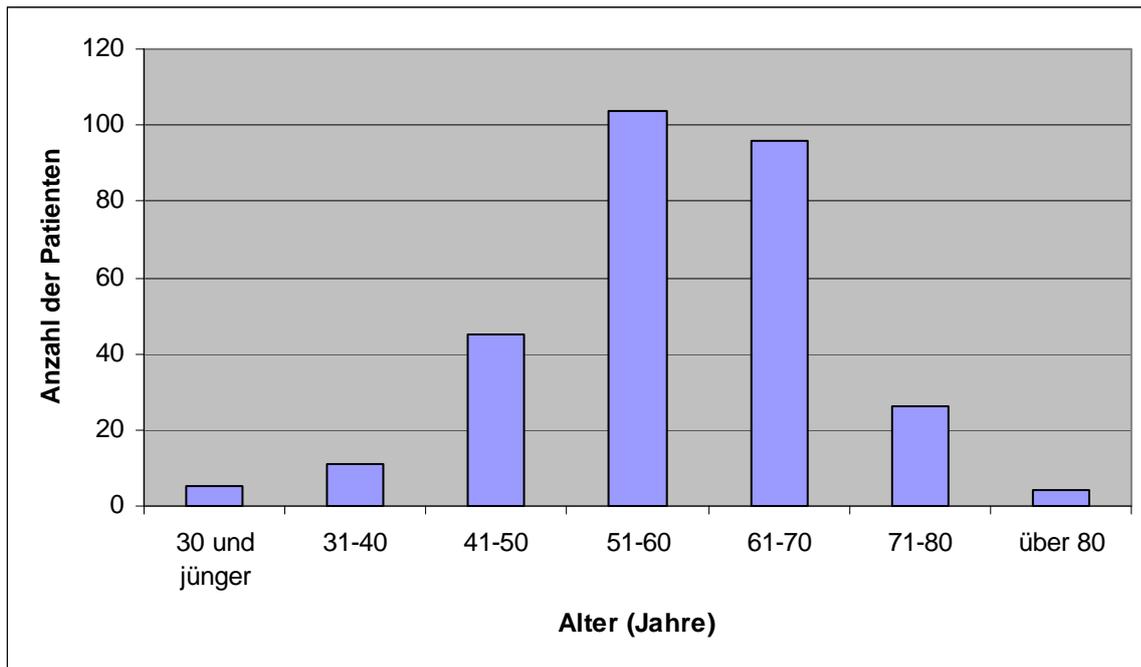
Von den insgesamt 2102 Patienten mit benignem essentiellen Blepharospasmus (BEB) im Archiv der Universitäts-Augenklinik Bonn (UAB) litten insgesamt 289 an dem LIT. Dies entspricht einem Anteil von 13,7 %. Von diesen 289 Patienten litten 61 Patienten (22,6 %) zusätzlich an einer oromandibulären Dystonie, und wurden als Patienten mit Meige-Syndrom bezeichnet. Bei 62 Patienten (21 %) mit dem Levatorinhibitionstyp wurde im Laufe der Behandlung an der UAB eine Suspensionsoperation durchgeführt.

##### **3.1.2. Geschlechtsverteilung**

Unter den 289 Patienten des Gesamtpatientengutes waren 206 weiblich (71,3 %) und 75 männlich (28,7 %).

##### **3.1.3. Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung**

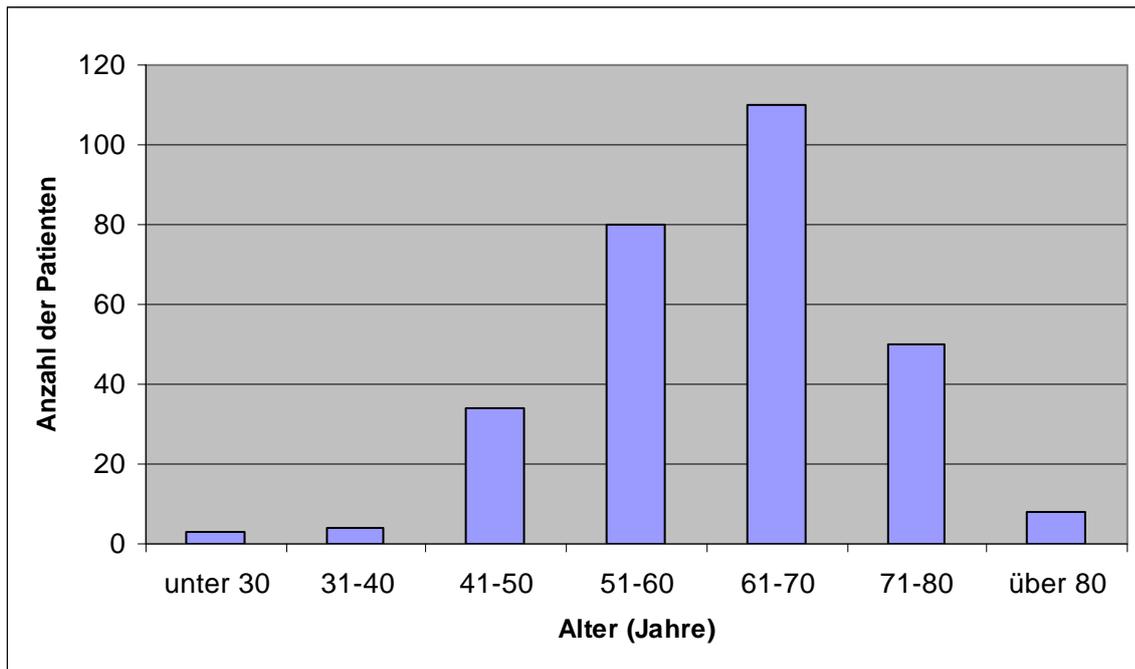
Bei einer Verteilung von 23 bis 84 Jahren, lag das durchschnittliche Alter für das erstmalige Auftreten von Symptomen bei 58,3 Jahren (SD: 10,7 Jahre). Mit 200 Patienten (69 %) lag beim überwiegenden Teil des Gesamtpatientenguts der Beginn der Erkrankung zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr.



**Abb. 2: Graphische Darstellung der Altersverteilung bei Erstmanifestation der Erkrankung innerhalb des Gesamtpatientenguts**

#### **3.1.4. Alter bei Erstvorstellung in der UAB**

Bei einer Altersverteilung von 24 bis 86 Jahren, betrug das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Erstvorstellung in der UAB 62,0 Jahre (SD: 10,5 Jahre). Mit 190 Patienten (66 %) lag auch hier das Alter der meisten Patienten zwischen 50 und 70 Jahren.



**Abb. 3: Graphische Darstellung der Altersverteilung bei Erstvorstellung in der UAB innerhalb des Gesamtpatientenguts**

### 3.1.5. Zeitintervall zwischen ersten Symptomen und Therapie

Von den insgesamt 289 Patienten mit LIT wurden 99 erstmalig an einer auswärtigen Klinik mit Botulinumtoxin behandelt, so dass für diese Auswertung nur die 190 Patienten in Frage kamen, bei denen die Erstbehandlung an der UAB stattfand. Hierbei lag das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Therapie bei 3,4 Jahren, bei einer Verteilung von weniger als einem Jahr bis zu 29 Jahren. 24 Patienten (13 %) wurden innerhalb des ersten Jahres nach Symptombeginn mit Botulinumtoxin behandelt. Bei 110 Patienten (58 %) dauerte es ein bis drei Jahre bis zur erstmaligen Therapie mit Botulinumtoxin. Bei 46 Patienten (24 %) dauerte es 4 bis 10 Jahre, während es bei 10 Patienten (5 %) über 10 Jahre dauerte, bis es zur ersten Therapie mit Botulinumtoxin kam.

Von den 190 Patienten wurden 151 vor 1999 erstmals mit Botulinumtoxin behandelt. Das durchschnittliche Zeitintervall vom Beginn der Symptome bis zur erstmaligen

Therapie mit Botulinumtoxin lag hier bei 3,9 Jahren. Dabei lag die Zeitspanne bei 16 Patienten (11 %) bei weniger als einem Jahr, bei 83 Patienten (56 %) bei ein bis drei Jahren, bei 42 Patienten (28 %) bei 4 bis 10 Jahren und bei 10 Patienten (7 %) bei über 10 Jahren.

Bei den 39 Patienten die sich ab 1999 vorstellten lag die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Therapiebeginn mit Botulinumtoxin bei 1,6 Jahren. Bei 8 Patienten (21 %) dauerte es weniger als ein Jahr, bei 27 Patienten (69 %) dauerte es ein bis drei Jahre und bei 4 Patienten (11 %) mehr als drei Jahre bis zur Erstbehandlung.

### 3.1.6. Behandlungsdauer / Injektionsanzahl

Die 289 erfassten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 1 und 98 Mal mit Botulinumtoxin an der UAB behandelt. Der Durchschnitt aller Patienten lag bei 12,23 Injektionen.

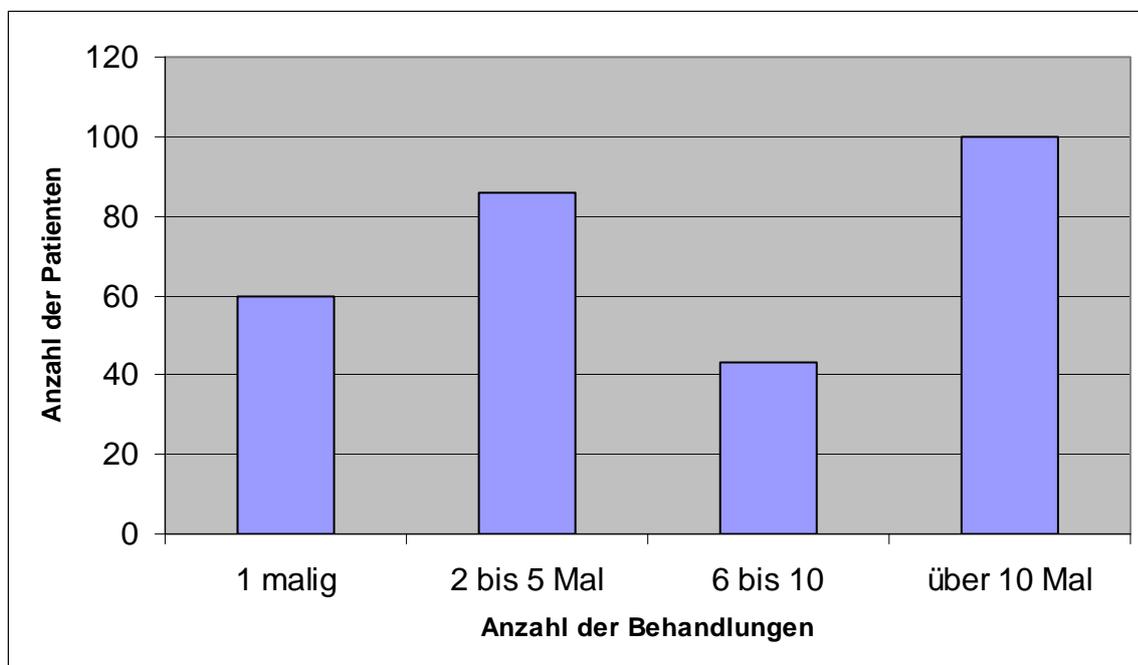
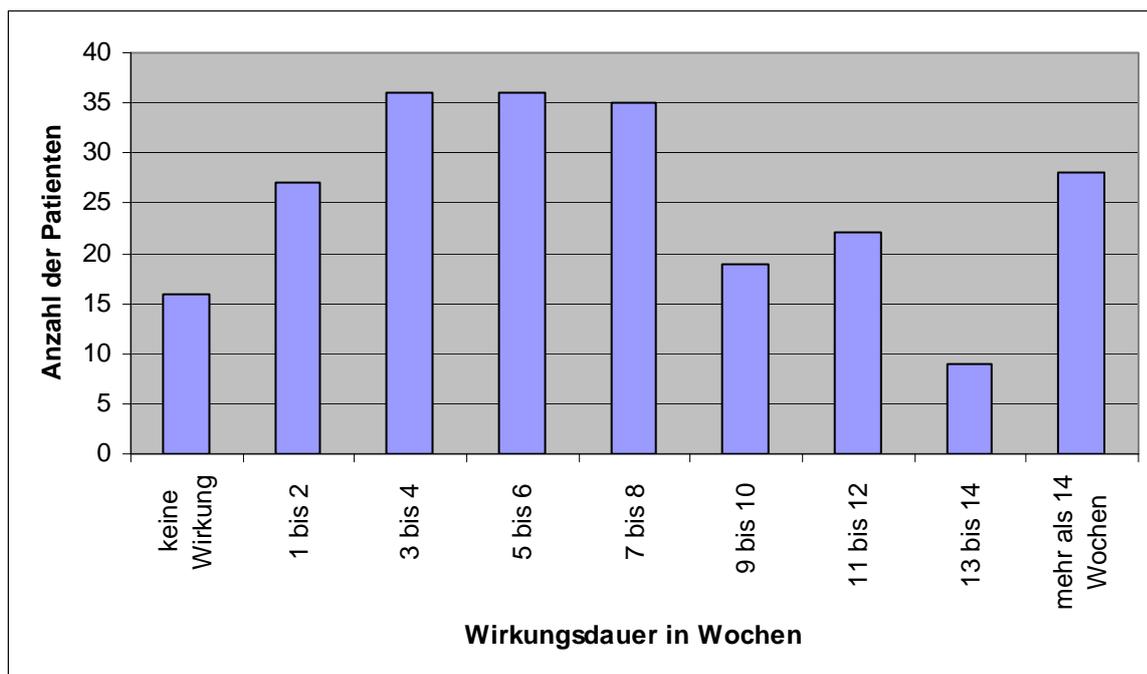


Abb. 4: Gesamtzahl an Behandlungen des Gesamtpatientengutes mit Botulinumtoxin an der UAB

### 3.1.7. Wirkungsdauer

Von den 289 Patienten wurden 228 mehr als einmal an der UAB behandelt, und gaben jedes Mal die Wirkungsdauer der vorherigen Sitzung an. Die übrigen 61 Patienten waren ein einziges Mal in der UAB, so dass von diesen Patienten keine Angaben zur Wirkungsdauer bestehen. Bei einer Verteilung von null bis 59 Wochen betrug die durchschnittliche Wirkungsdauer der letzten Behandlung mit Botulinumtoxin unter den 228 Patienten 8,4 Wochen (SD: 8,1 Wochen). Dabei gaben 16 Patienten (7 %) keine Wirkung der letzten Behandlung an, während 107 Patienten (47 %) eine Wirkung von 3 bis 8 Wochen nannten und 28 Patienten (10 %) eine Wirkung von über 14 Wochen angaben (siehe folgende Abbildung).



**Abb. 5: Wirkungsdauer der letzten Botulinumtoxin Behandlung an der UAB innerhalb des Gesamtpatientengutes**

### 3.1.8. Nebenwirkungsspektrum

Vor jeder Injektion mit Botulinumtoxin wurden die Patienten in der UAB nach Nebenwirkungen der vorherigen Behandlung mit Botulinumtoxin befragt. Diese Informationen wurden regelmäßig in die Patientenakten eingetragen. Dabei ergab sich im Gesamtpatientengut folgendes Spektrum an Nebenwirkungen, die mindestens einmal bei dem jeweiligen Patienten dokumentiert wurden. Erfasst wurde dabei das Spektrum der Nebenwirkungen, unabhängig von ihrer jeweiligen Frequenz bei jedem Patienten.

| <b><u>Nebenwirkungen</u></b> |        |
|------------------------------|--------|
|                              |        |
| Hämatom                      | 21,3 % |
| Lagophthalmus                | 20,6 % |
| Ptosis                       | 19,9 % |
| Tränen                       | 17,6 % |
| Kopfschmerzen                | 14,3 % |
| Verschwommen sehen           | 11,8 % |
| Brennen                      | 11,0 % |
| Doppelbilder                 | 9,9 %  |
| Fremdkörper-Gefühl           | 8,8 %  |
| Schmerzen                    | 7,4 %  |
| Lidschwellung                | 6,6 %  |
| Lichtempfindlichkeit         | 4,0 %  |
| Taubheitsgefühl              | 3,3 %  |

**Tab. 1: Prozentueller Anteil der Patienten des Gesamtpatientengutes, die die entsprechende Nebenwirkung, mindestens einmal angegeben haben (Mehrfachnennungen möglich)**

### **3.1.9. Therapie außerhalb der UAB**

Von den 289 Patienten, erhielten 190 Patienten Ihre Therapie mit Botulinumtoxin ausschließlich an der UAB. Von den restlichen 99 Patienten wurden 87 vorher und 12 Patienten zwischendurch an einer anderen Klinik mit Botulinumtoxin behandelt. Als Ursache für den Wechsel bzw. die Rückkehr ihrer Therapie in die UAB nannten 46 Patienten (46 %) die ausbleibende Wirkung auswärts. 7 Patienten (7 %) gaben an aufgrund zu starker Nebenwirkungen in die UAB gewechselt zu sein. Ein Patient (1 %) bezeichnete sowohl zu starke Nebenwirkungen als auch eine Wirkungslosigkeit der Botulinumtoxin Injektion als Grund für seinen Wechsel. 11 Patienten (11 %) teilten mit, auswärts eine nachlassende Wirkung verspürt zu haben. 3 Patienten (3 %) gaben an auswärts gute Wirkungen erzielt zu haben. Bei den restlichen 31 Patienten (31 %) existierte in der Akte kein Vermerk über den Erfolg oder Misserfolg der Botulinumtoxin Therapie an einer anderen Klinik. Aus den Akten liess sich nicht entnehmen, wieviele der Patienten die nicht mehr zur Behandlung an die UAB gekommen waren, eine Fortführung ihrer Behandlung an einer auswärtigen Klinik erhielten.

### **3.1.10. Letzte Dosis an jedem Auge**

Zur besseren Auswertbarkeit der Daten wurde repräsentativ für beide Augen die Dosierung des rechten Auges gewählt. Bei 9 Patienten war die Dosierung an beiden Augen um mehr als 5 Einheiten unterschiedlich, so dass diese Patienten nicht berücksichtigt wurden. 3 Patienten erhielten bei der letzten Injektion Botulinumtoxin B, das in einer anderen Einheit als Botulinumtoxin-A angegeben wird, so dass diese Patienten ebenfalls nicht berücksichtigt werden konnten. Bei den restlichen 277 Patienten war die Dosierung rechts und links gleich bzw. die Differenz zwischen den beiden Augen kleiner als 5 Einheiten. Bei einer Verteilung von 3,75 bis 42,5 IU betrug die durchschnittliche Dosis pro Auge 19,4 Einheiten (SD: 7,9 IU).

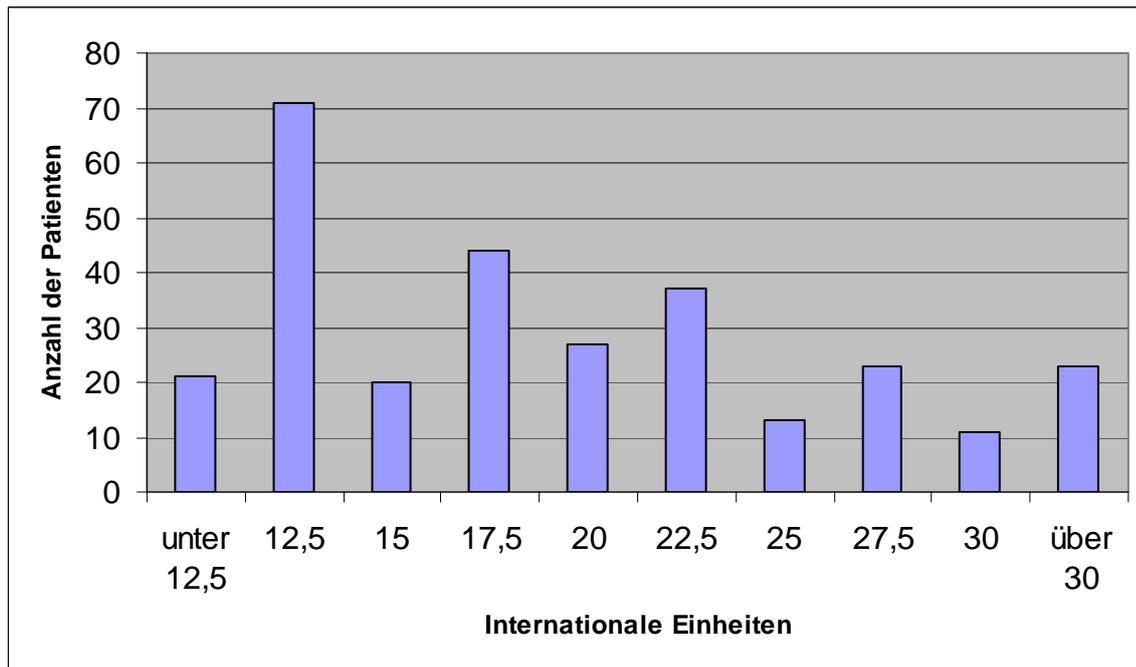


Abb. 6: Letzte Dosierung Botulinumtoxin am rechten Auge innerhalb des Gesamtpatientengutes

### 3.1.11. Vergleich der männlichen und weiblichen Patienten

|  | Weibliche Patienten | Männliche Patienten |
|--|---------------------|---------------------|
| Anzahl                                       | 206 (71 %)          | 83 (29 %)           |
| Anteil mit Suspensions-OP %                  | 21,4                | 21,7                |
| Anteil mit Meige-Syndrom %                   | 24,3                | 19,3                |
| Alter bei Erkrankungsbeginn $\bar{x}$        | 58,1 (SD: 10,9)     | 58,8 (SD: 10,0)     |
| Alter bei erster Vorstellung $\bar{x}$       | 61,8 (SD: 10,6)     | 62,3 (SD: 10,3)     |
| Behandlungsdauer in Monaten $\bar{x}$        | 45,7 (SD: 55,6)     | 44,9 (SD: 53,8)     |
| Zeitintervall: Symptome - Therapie $\bar{x}$ | 3,7 (SD: 4,3)       | 3,5 (SD: 4,7)       |
| Gesamtanzahl an Injektionen $\bar{x}$        | 12,9 (SD: 16,9)     | 11,7 (SD: 16,4)     |
| Letzte Dosis in IU $\bar{x}$                 | 19,1 (SD: 7,7)      | 19,7 (SD: 8,6)      |
| Wirkdauer in Wochen $\bar{x}$                | 8,4 (SD: 8,2)       | 9,3 (SD: 12,6)      |

Tab. 2: Vergleich diverser Parameter hinsichtlich des Geschlechts im Gesamtpatientengut

$\bar{x}$  = Durchschnitt

In der subjektiven Wirkungsdauer der letzten Behandlung gaben die männlichen Patienten im Durchschnitt knapp eine Woche mehr an als die weiblichen Patienten. Dieser Unterschied war jedoch, genauso wie der Vergleich aller anderen Parameter, nicht statistisch signifikant. Es ergaben sich somit keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (t-Test).

### **3.1.12. Vergleich der Patienten mit und ohne Suspensions-Operation**

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des t-Testes auf Unterschiede hinsichtlich einer zusätzlichen Suspensions-Operation geprüft. Die Wirkungsdauer der letzten Behandlung mit Botulinumtoxin war bei den Patienten mit Suspensions-Operation mit 5,5 Wochen signifikant kürzer als die Wirkung bei den Patienten ohne Suspensions-Operation mit 9,3 Wochen ( $p = 0,005$ ). Sowohl die Gesamtzahl der Injektionen ( $p < 0,0001$ ) als auch die Behandlungsdauer ( $p = 0,02$ ) waren bei den Patienten mit Z.n. Operation signifikant größer. In allen anderen Parametern (Geschlechtsverteilung, Anteil Meige-Syndrom, Alter bei Erkrankungsbeginn, Alter bei Erstvorstellung, Zeitintervall zwischen ersten Symptomen und Therapiebeginn und letzte Dosierung) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

|  | Mit Suspensions-OP | Ohne Suspensions-OP |
|--|--------------------|---------------------|
| Anzahl                                     | 62 (21 %)          | 227 (79 %)          |
| Anteil der weiblichen Patienten %          | 71                 | 71                  |
| Anteil mit Meige-Syndrom %                 | 29                 | 21                  |
| Alter bei Erkrankungsbeginn $\bar{x}$      | 57,7 (SD: 8,0)     | 58,4 (SD: 11,7)     |
| Alter bei erster Vorstellung $\bar{x}$     | 61,0 (SD: 8,4)     | 62,2 (SD: 11,0)     |
| Behandlungsdauer in Monaten $\bar{x}$      | 55,5 (SD: 60,4)    | 42,8 (SD: 53,2)     |
| Zeitintervall: Symptome-Therapie $\bar{x}$ | 3,2 (SD: 3,4)      | 3,9 (SD: 5,3)       |
| Gesamtanzahl an Injektionen $\bar{x}$      | 17,2 (SD: 21,4)    | 11,3 (SD: 15,1)     |
| Letzte Dosis in IU $\bar{x}$               | 18,8 (SD: 17,9)    | 19,4 (SD: 8,0)      |
| Wirkungsdauer in Wochen $\bar{x}$          | 5,5 (SD: 6,3)      | 9,2 (SD: 8,9)       |

**Tab. 3: Vergleich diverser Parameter zwischen Patienten mit und ohne Suspensions-OP im Gesamtpatientengut**

### 3.1.13. Vergleich der Patienten mit und ohne Meige-Syndrom

Mit 23 % litten knapp ein Viertel aller Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp des BEB zusätzlich an einer oromandibulären Dystonie und wurden als Patienten mit Meige-Syndrom bezeichnet. Diese erhielten in der Regel zusätzliche Injektionen im Bereich der Wange. Ein statistisch signifikanter Unterschied liess sich in der Dosierung der letzten Behandlung nachweisen: So erhielten Patienten mit Meige-Syndrom im Durchschnitt 4,6 Einheiten Botulinumtoxin mehr pro Seite als die ohne Meige-Syndrom ( $p < 0,0001$ ). Es zeigte sich eine Tendenz zu einer längeren Wirkungsdauer der Patienten mit Meige-Syndrom und zu einer höheren Gesamtzahl an Injektionen, dies war allerdings nicht statistisch signifikant ( $p = 0,1$ ). Für alle anderen Parameter liessen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen.

|  | Meige-Syndrom   | ohne Meige-Syndrom |
|--|-----------------|--------------------|
| Anzahl                                       | 66 (23 %)       | 223 (77 %)         |
| Anteil der weiblichen Patienten              | 24 %            | 30 %               |
| Anteil mit Suspensions-Operation             | 27 %            | 20 %               |
| Alter bei Erkrankungsbeginn $\bar{x}$        | 57,0 (SD: 10,8) | 58,7 (SD: 10,6)    |
| Alter bei erster Vorstellung $\bar{x}$       | 60,8 (SD: 10,6) | 62,3 (SD: 10,4)    |
| Behandlungsdauer in Monaten $\bar{x}$        | 49,5 (SD: 61,0) | 44,3 (SD: 53,2)    |
| Zeitintervall: Symptome - Therapie $\bar{x}$ | 3,7 (SD: 4,1)   | 3,6 (SD: 4,5)      |
| Gesamtanzahl an Injektionen $\bar{x}$        | 14,3 (SD: 20,5) | 12,1 (SD: 15,5)    |
| Letzte Dosis in IU $\bar{x}$                 | 22,6 (SD: 8,6)  | 18,2 (SD: 7,4)     |
| Wirkungsdauer in Wochen $\bar{x}$            | 10,0 (SD: 10,3) | 7,9 (SD: 7,9)      |

**Tab. 4: Vergleich diverser Parameter zwischen Patienten mit und ohne Meige-Syndrom im Gesamtpatientengut**

### 3.2. Ergebnisse der Untergruppe

#### 3.2.1. Statistische Kenngrößen der Patienten

Von den insgesamt 48 Patienten waren 36 weiblich (75,0 %) und 12 männlich (25,0 %). 13 Patienten (28,3 %) litten zusätzlich an einer oromandibuläre Dystonie, d.h. sie wurden als Patienten mit Meige-Syndrom bezeichnet.

Bei insgesamt 6 Patienten (13,0 %) wurde eine Suspensions-Operation durchgeführt. Die Altersverteilung bei Symptombeginn lag zwischen 34 und 75 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 55,8 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung betrug 59,5 Jahre, bei einer Altersverteilung zwischen 36 und 80 Jahren.

Die Patienten wurden bei einer Verteilung von 11 bis 89 Injektionen im Durchschnitt 21,9 Mal mit Botulinumtoxin behandelt. Die durchschnittliche Dosis pro Auge betrug 22 IU (von 7,5 bis 42,5 IU).

Die durchschnittliche Wirkungsdauer aller 1198 Injektionen betrug 7,6 Wochen (SD: 6,0) bei einer Verteilung von null bis 80 Wochen. Die weiblichen Patienten gaben bei

insgesamt 890 ausgewerteten Behandlungen eine mittlere subjektive Wirkungsdauer von 7,4 Wochen (SD: 5,4) an, während bei den männlichen Patienten die mittlere subjektive Wirkungsdauer 8,3 Wochen (SD: 8,0) betrug (306 auswertbare Behandlungen). Dieser Unterschied in der Wirkungsdauer von Botulinumtoxin ließ sich auch statistisch mit Hilfe des t-Testes belegen ( $p = 0,03$ ).

Aufgrund des Auswahlkriteriums von mindestens 11 Behandlungen mit Botulinumtoxin an der UAB, unterschieden sich die Untergruppe im Vergleich zum Gesamtpatientenkollektiv statistisch signifikant (t-Test) in den Parametern Gesamtinjektionszahl (26,1 zu 12,6) sowie hinsichtlich der Behandlungsdauer in Monaten (94,5 zu 45,5). In allen anderen Parametern ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied, so dass die Untergruppe abgesehen von der längeren Betreuungszeit an der UAB als ein repräsentativer Teil des Gesamtpatientenkollektivs bezeichnet werden konnte.

### **3.2.2. Nebenwirkungsprofil**

Die 48 Patienten erhielten zusammengerechnet 1198 Injektionen mit Botulinumtoxin-A. In 159 Fällen wurden Nebenwirkungen der Behandlung angegeben. Somit betrug die Nebenwirkungsinzidenz in der Untergruppe 13,3 %. Dabei waren ein vermehrter Tränenfluss, Lagophthalmus (inkompletter Lidschluss mit nachfolgenden trockenen Augen) und Ptosis die häufigsten angegebenen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 5). Hämatome wurden in dieser Erhebung weitaus seltener angegeben als klinisch zu erwarten war. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass Patienten diese Nebenwirkung nur bei größerem Ausmass vor der nächsten Injektion angaben, während kleinere Hämatome, häufig nicht erwähnt werden.

| <b><u>Nebenwirkungen</u></b> |       |
|------------------------------|-------|
| Tränen                       | 2,5 % |
| Lagophthalmus                | 2,3 % |
| Ptosie                       | 1,8 % |
| Zephalgien                   | 1,7 % |
| Brennen                      | 1,1 % |
| Fremdkörper-Gefühl           | 0,9 % |
| Hämatom                      | 0,8 % |
| Verschwommensehen            | 0,6 % |
| Schmerzen                    | 0,6 % |
| erhöhte Blendempfindlichkeit | 0,5 % |
| Doppelbildangaben            | 0,3 % |
| Taubheitsgefühl              | 0,3 % |

**Tab. 5: Häufigkeit von Nebenwirkungen als Prozentsatz aller Injektionen der Patienten der Untergruppe**

### **3.2.3. Wirkungsdauer im Verlauf**

#### **3.2.3.1. Wirkungsdauer der Injektionen 1-10**

Von den 48 Patienten der Untergruppe, konnte ein Patient aufgrund einer fehlenden Wirkungsdauerangabe einer Injektion in der Akte für die Analyse nicht berücksichtigt werden. Bei den verbliebenen 47 Patienten zeigte sich im Laufe der ersten 10 Injektionen eine relativ konstante subjektive Dauer der Wirkung. In der folgenden Abbildung ist eine vergleichsweise längere Wirkungsdauer während der ersten beiden Injektionen zu erkennen, welche vor allem auf der Angabe eines Patienten basiert, der für die beiden ersten Injektionen eine subjektive Wirkungsdauer von jeweils 80 bzw. 56 Wochen angab. Eine statistisch signifikante Änderung der Wirkungsdauer innerhalb der ersten 10 Injektionen liess sich nicht finden (Varianzanalyse). Die subjektive

Wirkungsdauer lag im Laufe der ersten zehn Injektionen durchschnittlich im Bereich von 8 Wochen.

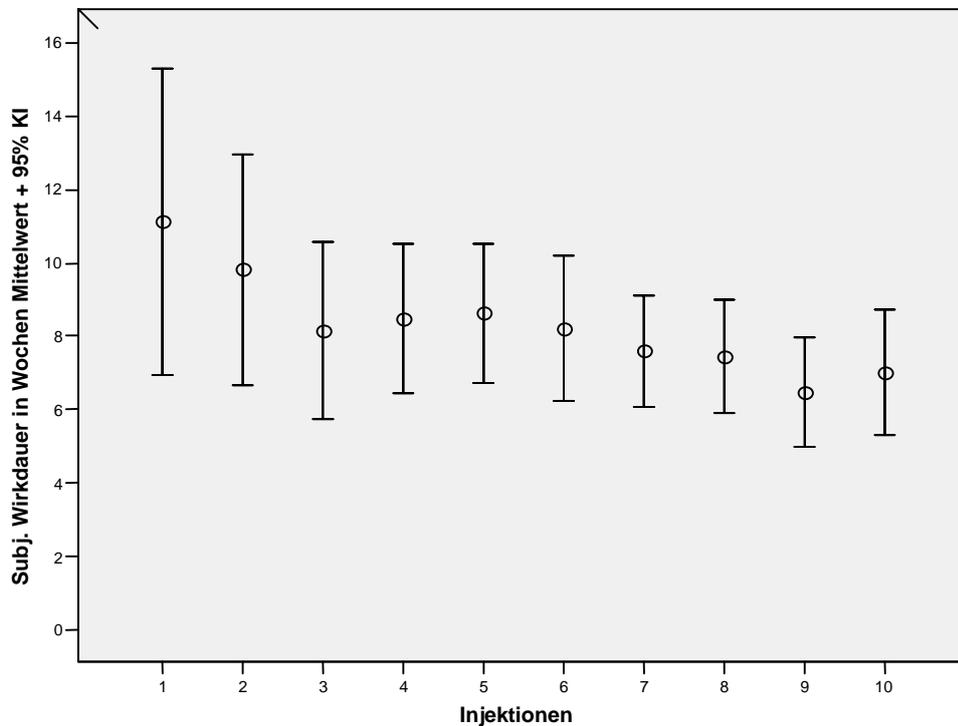
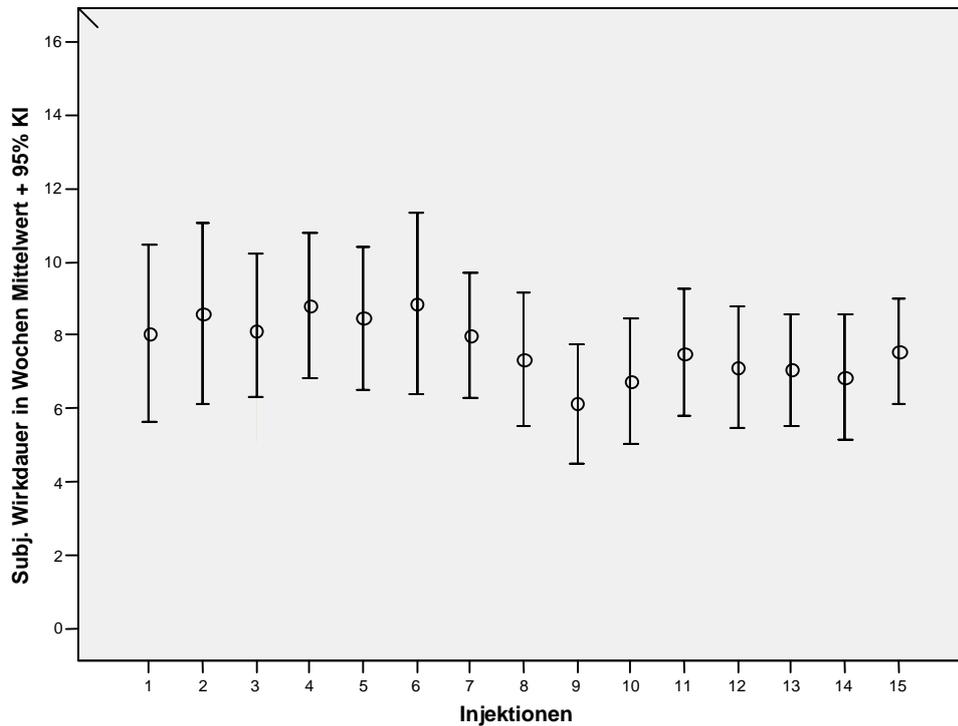


Abb. 7: Verlaufsdarstellung der subjektiven Wirkungsdauer der Injektionen 1-10 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe

### 3.2.3.2. Wirkungsdauer der Injektionen 1-15

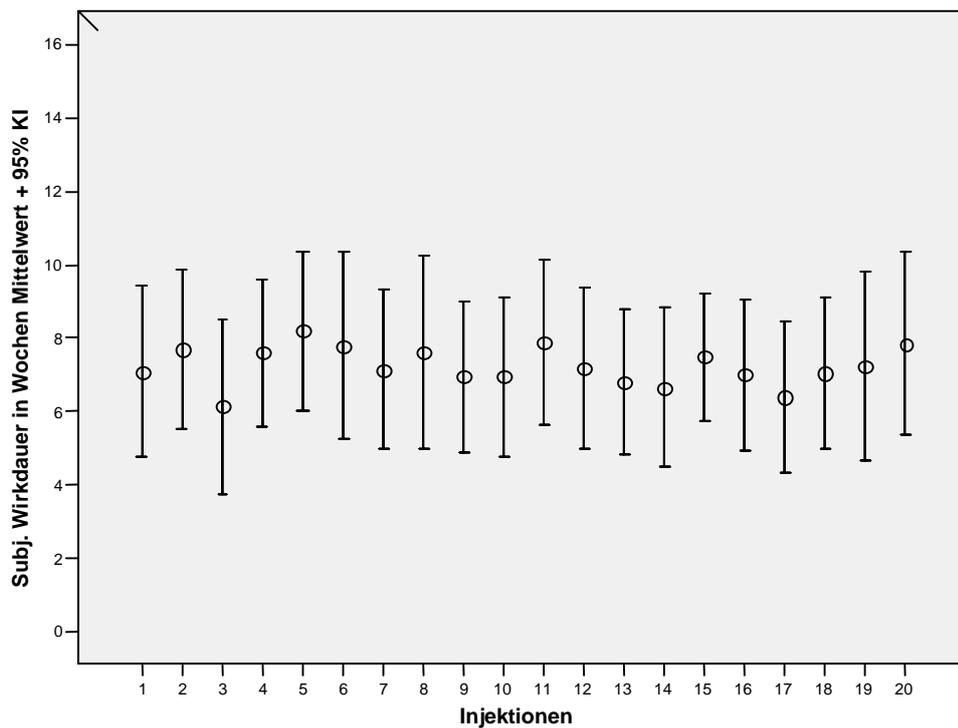
30 der 48 Patienten der Untergruppe erfüllten das Kriterium mindestens 15 Mal mit Botulinumtoxin behandelt worden sein. Ebenso wie im Laufe der ersten zehn Injektionen, liess sich auch im Laufe der ersten 15 Injektionen keine statistisch signifikante Änderung der subjektiven Wirkungsdauer feststellen (Varianzanalyse). Die Mittelwerte der subjektiven Wirkungsdauer lagen zwischen 6,1 und 8,9 Wochen (siehe Abbildung 8). Die vergleichsweise niedrigeren Werte bezüglich der ersten beiden Injektionen im Gegensatz zur Wirkungsdauer der Injektionen 1-10, ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass der zuvor erwähnte Patient mit anfänglichen Wirkungsdauern von über einem Jahr, aufgrund von weniger als 15 Behandlungen in dieser Statistik nicht berücksichtigt wurde.



**Abb. 8: Verlaufsdarstellung der subjektiven Wirkungsdauer der Injektionen 1-15 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe**

### 3.2.3.3. Wirkungsdauer der Injektionen 1-20

20 Patienten der Untergruppe erhielten mindestens 20 Behandlungen mit Botulinumtoxin. Vergleicht man die mittlere subjektive Wirkungsdauer der Patienten über die 20 Injektionen, so findet man keine statistisch signifikante Veränderung (Varianzanalyse). Die folgende Abbildung verdeutlicht den relativ konstanten Verlauf über die Zeit. Die mittlere subjektive Wirkungsdauer lag von 6,2 bis 7,9 Wochen.



**Abb. 9: Verlaufsdarstellung der subjektiven Wirkungsdauer der Injektionen 1-20 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe**

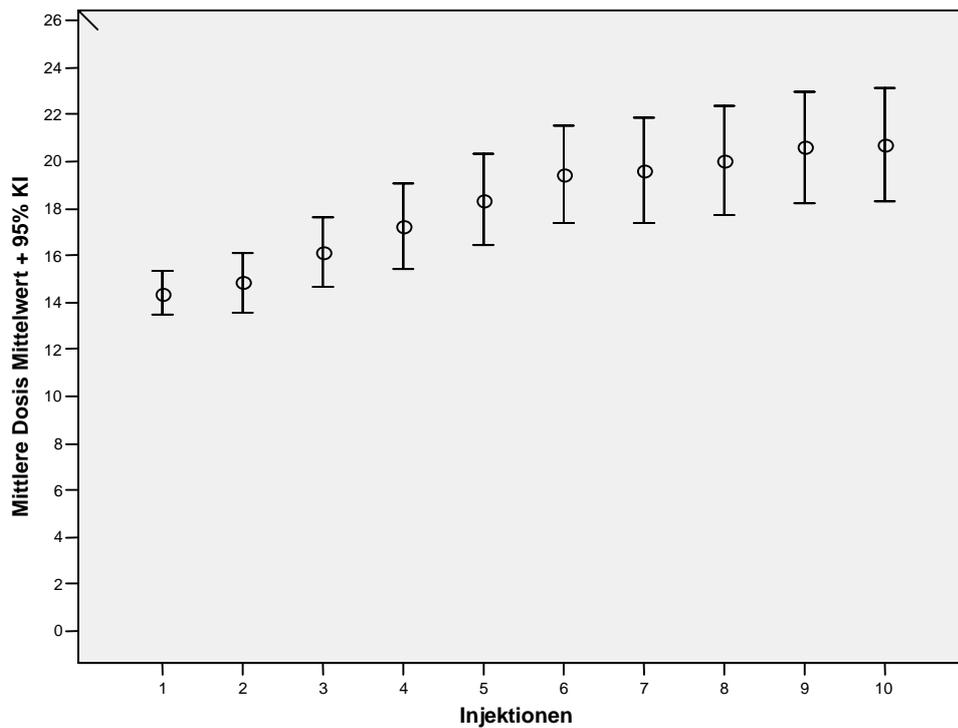
### 3.2.4. Verlauf der Dosierung

#### 3.2.4.1. Dosierung der Injektionen 1-10

Die mittlere Dosis pro Auge lag für die erste Injektion bei 14 internationalen Einheiten (IU) und stieg im Laufe der Behandlung auf 21 IU bei der zehnten Injektion (siehe Abbildung 10). Im Laufe der ersten zehn Injektionen stieg die Dosis an (Varianzanalyse). Eine statistisch signifikante Erhöhung der Dosierung findet sich zwischen folgenden Injektionen (Post-Hoc-Test):

- 4. Injektion im Vergleich zur 1. und 2. Injektion
- 5. Injektion im Vergleich zu den Injektionen 1 bis 3
- 6-8. Injektion im Vergleich zu den Injektionen 1 bis 4
- 9. und 10. Injektion im Vergleich zu den Injektionen 1 bis 5

Die Dosis stieg demnach vor allem zwischen der zweiten und fünften Injektion vergleichsweise stark an, während der Dosisanstieg ab der sechsten Injektion nur noch leicht ausfiel und nicht statistisch signifikant belegbar ist.



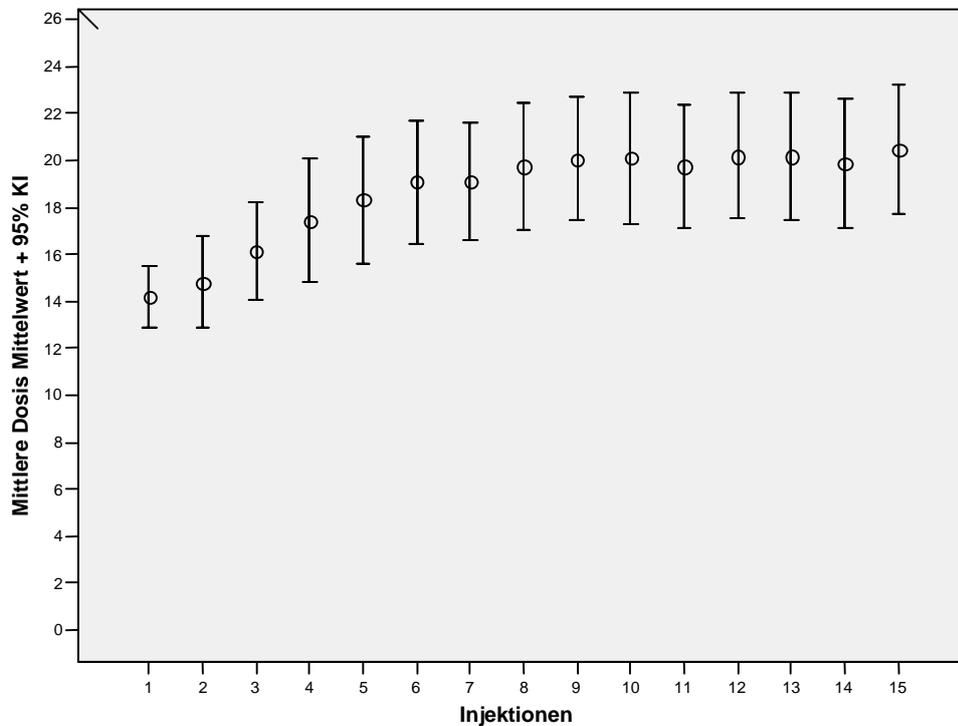
**Abb. 10:** Verlaufsdarstellung der Dosierung der Injektionen 1-10 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe

### 3.2.4.2. Dosierung der Injektionen 1-15

31 der 48 Patienten erfüllten die notwendigen Kriterien zur Auswertung der Dosierung im Laufe der ersten 15 Injektionen. Wie in Abbildung 13 zu erkennen ist, stieg die Dosis vor allem zwischen der zweiten und sechsten Injektion von im Mittel 15 IU auf 19 IU vergleichsweise stark an. Ab der achten Injektion pendelte sich die Dosierung bei knapp 20 IU ein und blieb bis zum Ende weitestgehend konstant. Eine statistisch signifikante Erhöhung der Dosierung fand sich bei folgenden Injektionen:

- 5. Injektion im Vergleich zur 1. und 2. Injektion

- 6-8. Injektion im Vergleich zu den Injektionen 1 bis 3
- 9-15. Injektion im Vergleich zu den Injektionen 1 bis 4 (Post-Hoc-Test)



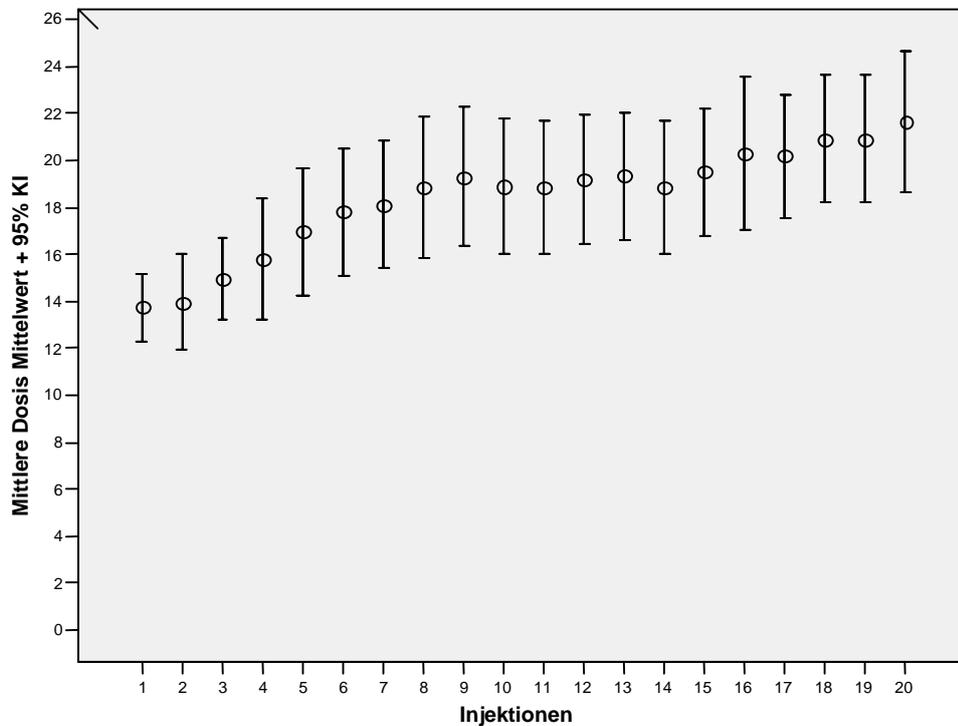
**Abb. 11: Verlaufsdarstellung der Dosierung der Injektionen 1-15 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe**

### 3.2.4.3. Dosierung der Injektionen 1-20

Für den Vergleich des Dosisverlaufs über die ersten 20 Injektionen konnten noch 20 Patienten berücksichtigt werden. Im selben Maße, wie in der Auswertung der Dosierungen 1 bis 10 und 1 bis 15, stieg auch hier die Dosis an Botulinumtoxin zwischen der zweiten und sechsten Injektion um im Mittel ca. 4 IU an (in diesem Fall von 14 IU auf 18 IU). Bis hin zur 20. Injektion waren daraufhin keine relevanten Anstiege bezüglich der Dosierung zu verzeichnen. Eine statistisch signifikante Erhöhung der Dosierung fand sich bei folgenden Injektionen:

- 6-14. Injektion im Vergleich zur 1. und 2. Injektion

- 15-17. Injektion im Vergleich zu den Injektionen 1-3
- 18-20. Injektion im Vergleich zu den Injektionen 1-4 (Post-Hoc Test nach Bonferroni Korrektur)



**Abb. 12: Verlaufsdarstellung der Dosierung der Injektionen 1-20 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe**

### 3.2.5. Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis

#### 3.2.5.1. Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis der Injektionen 1-10

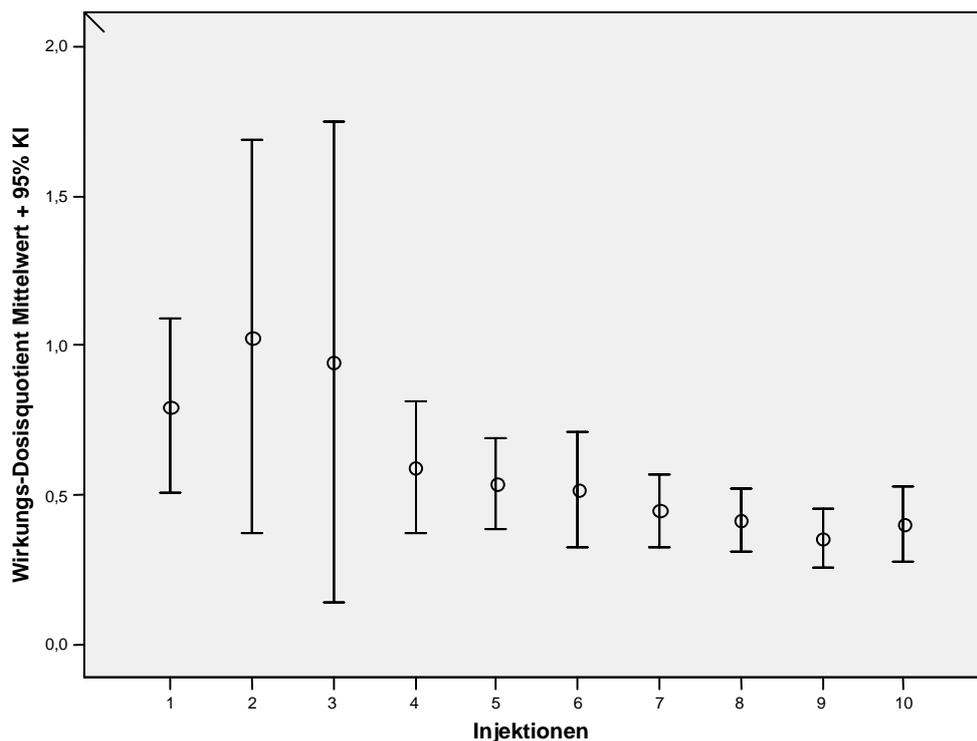
Aufgrund der fehlenden Angabe bei einem Patienten bezüglich einer Wirkungsdauer wurden 47 Patienten berücksichtigt. Die mittleren Werte des Quotienten aus subjektiver Wirkungsdauer in Wochen und Dosierung von Botulinumtoxin in IU lagen zwischen 1,03 bei der 2. Injektion und 0,36 bei der 9. Injektion.

Betrachtet man die Abbildung 15, so ist zu erkennen, dass der Quotient während der zweiten und dritten Injektion mit 1,0 vergleichsweise groß ist. Aufgrund der großen

interindividuellen Unterschiede zeigte sich jedoch keine statistisch relevante Erhöhung des Quotienten im Vergleich zur ersten Injektion. Lässt man die zweite und dritte Injektion außen vor, so ist tendenziell eine Verringerung des Quotienten im Verlauf der ersten zehn Injektionen festzustellen.

Eine statistisch signifikante Verringerung des Quotienten fand sich während der folgenden Injektionen:

- 5. Injektion im Vergleich zur 1. Injektion
- 6. und 7. Injektion im Vergleich zur 1. und 4. Injektion
- 8. Injektion im Vergleich zur 1., 4. und 5. Injektion
- 9. und 10. Injektion im Vergleich zur 1., 2., 4. und 5. Injektion  
(Post-Hoc Test nach Bonferroni Korrektur)



**Abb. 13: Verlaufsdarstellung des Wirkungs-Dosis Quotienten der Injektionen 1-10 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe**

### 3.2.5.2. Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis der Injektionen 1-15

30 der 48 Patienten erfüllten die notwendigen Kriterien zur Auswertung des Verhältnisses aus Wirkungsdauer und Dosierung im Laufe der ersten 15 Injektionen. Die Mittelwerte des Quotienten lagen zwischen 0,70 bei der 2. Injektion und 0,33 bei der 9. Injektion. Nach den ersten beiden Injektionen kam es zu einem geringen Abfall des Quotienten. Ansonsten blieb der Quotient weitestgehend konstant.

Eine statistisch signifikante Erniedrigung des Quotienten fand sich während der folgenden Injektionen:

- 6-15. Injektion im Vergleich zur 1. und 2. Injektion  
(Post-Hoc Test nach Bonferroni Korrektur)

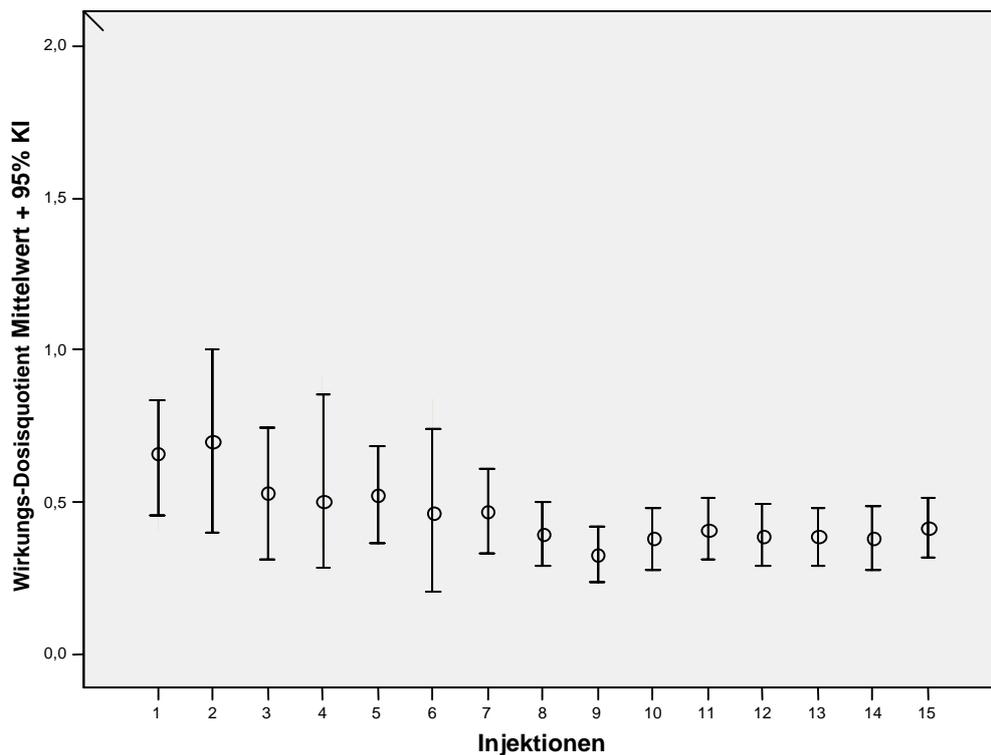


Abb. 14: Verlaufsdarstellung des Wirkungsdauer/Dosis Quotienten der Injektionen 1-15 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe

### 3.2.5.3. Wirkungsdauer-Dosis Verhältnis der Injektionen 1-20

Für die Analyse des Quotienten aus Wirkung und Dosierung konnten die Daten von 20 der 48 Patienten verwendet werden. Die Werte lagen zwischen 0,57 bei der 2. Injektion und 0,35 bei der 17. Injektion. In diesem Fall blieb der Quotient im Mittel weitgehend konstant. Es fand sich keine statistisch signifikanten Veränderungen (Varianzanalyse).

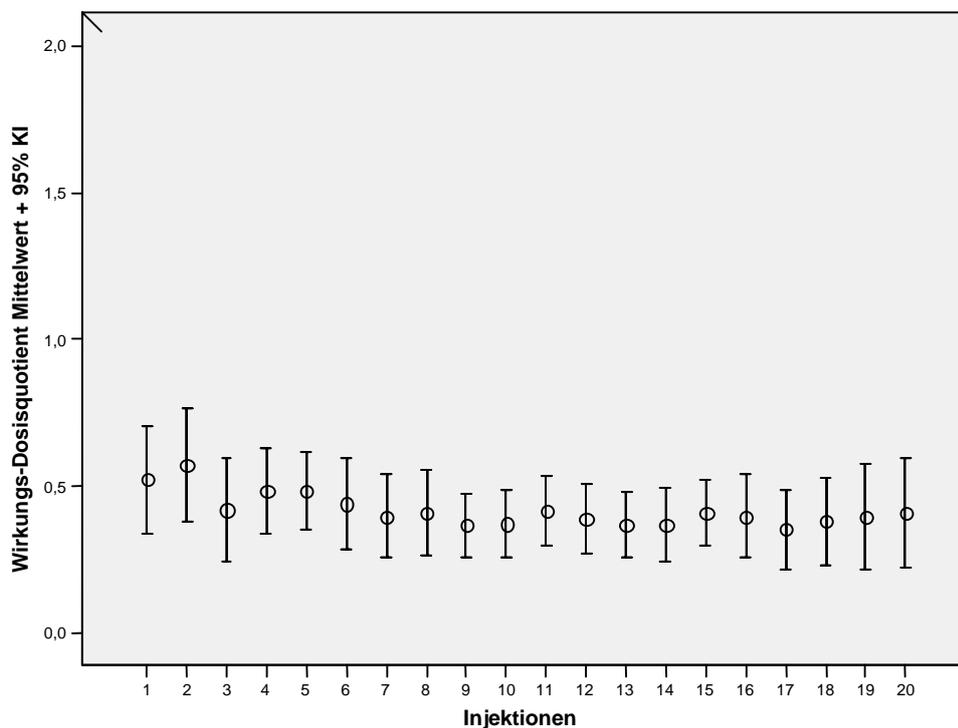


Abb. 15: Verlaufsdarstellung des Wirkungsdauer/Dosis Quotienten der Injektionen 1-20 mit Botulinumtoxin A innerhalb der Untergruppe

## 3.3. Ergebnisse des Fragebogens

### 3.3.1. Patientencharakteristika

Die befragten Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 47 und 90 Jahre alt, bei einem Durchschnittsalter von 67,6 Jahren (SD: 9,60) und einem Median von 67

Jahren. Dabei lag das Durchschnittsalter der Frauen bei 66,3 Jahren und der Männer bei 70,2 Jahren, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied. 42 Patienten (69 %) waren zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 60 und 80 Jahre alt und stellten somit den größten Altersanteil dar. Vergleicht man die objektiv erhobenen Parameter der 61 befragten Patienten mit denen des Gesamtpatientengutes, so liess sich in fast keinem Punkt ein statistisch signifikanter Unterschied erheben. Einzig die Gesamtinjektionszahl und die Behandlungsdauer liessen einen statistisch signifikanten Unterschied erkennen ( $p < 0,05$ ), was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass in der prospektiven Studie Patienten mit nur einer Behandlungssitzung ausgeschlossen wurden. Folglich ist davon auszugehen, dass das Patientengut der prospektiven Studie einen - ähnlich der oben vorgestellten Untergruppe im Vergleich nur länger betreuten - repräsentativen Anteil des Gesamtpatientengutes darstellte.

|  | Befragte Patienten<br>n = 61 | Gesamtpatientengut<br>n = 289 |
|--|------------------------------|-------------------------------|
| Anteil der Frauen                              | 67 %                         | 71 %                          |
| Anteil mit Suspensions-OP                      | 28 %                         | 21 %                          |
| Anteil mit Meige-Syndrom                       | 31 %                         | 23 %                          |
| Alter bei Erkrankungsbeginn $\bar{x}$          | 58,4 (SD: 9,6)               | 58,3 (SD: 10,1)               |
| Alter bei erster Vorstellung $\bar{x}$         | 61,4 (SD: 8,9)               | 62,0 (SD: 10,5)               |
| Behandlungsdauer in Monaten $\bar{x}$          | 73,7 (SD: 61,1)              | 45,5 (SD: 55,0)               |
| Zeitintervall: Symptome - Therapie $\bar{x}$   | 3,0 (SD: 2,9)                | 3,6 (SD: 4,4)                 |
| Gesamtanzahl an Injektionen $\bar{x}$          | 24,8 (SD: 22,8)              | 12,6 (SD: 16,8)               |
| Letzte Dosis in IU $\bar{x}$                   | 24 (SD: 9,4)                 | 19,4 (SD: 7,9)                |
| Wirkungsdauer in Wochen $\bar{x}$              | 6,6 (SD: 5,0)                | 8,4 (SD: 8,1)                 |
| Anteil der mind. 1 Mal auswärts<br>gespritzten | 18 %                         | 34 %                          |

**Tab. 6: Vergleich der Patientencharakteristika der prospektiven und retrospektiven Analyse**

Die Befragung nach nennenswerten Nebendiagnosen ergab folgendes Ergebnis: 28 Patienten (46 %) litten an kardiovaskulären Erkrankungen (Hypertonie, koronare

Herzkrankheit), 13 (21 %) an Depressionen, acht (13 %) an einem Diabetes mellitus Typ II, fünf (8 %) an einem Morbus Parkinson, vier (7 %) an einem Glaukom, vier (7 %) an einer Hypothyreose, drei (5 %) an rheumatologischen Erkrankungen und einer (2 %) an einem Morbus Huntington.

Bei einem Fall stellte sich bei den Befragungen heraus, dass neben der Patientin auch ihre Schwester und ihr Vater an Blepharospasmus erkrankt waren. Bei allen anderen befragten Patienten gab es keine bekannten Fälle von Blepharospasmus in der Familie.

### **3.3.2. Alternative Therapieverfahren**

Von den 61 befragten Patienten gaben 14 (23 %) an, vor der Botulinumtoxin Therapie andere Therapieverfahren ausprobiert zu haben. Drei dieser 14 Patienten hatten mehr als ein Therapieverfahren ausprobiert. Insgesamt 8 Patienten versuchten ihre Beschwerden mit einer Akupunktur-Behandlung zu lindern, von denen 6 Patienten keine und 2 Patienten eine leichte Besserung Ihrer Symptomatik verspürten. Von den insgesamt 6 Patienten, die eine vorherige medikamentöse Behandlung erhielten, gaben 5 Patienten keine und eine Patientin eine leichte Besserung ihrer Symptome an.

Ein einziger Patient versuchte das Therapieverfahren der Ptoxisbrille und schilderte in einem Zeitraum von über einem Jahr eine mittelmäßige Besserung seiner Symptomatik. Ein Patient liess sich seine Amalgamzahnfüllungen entfernen. Es zeigte sich jedoch nach dem Eingriff keine Besserung der Symptome. Ebenfalls wirkungslos blieb der Versuch einer Heilhypnose bei einer Patientin. Die Anwendung von Entspannungstechniken zeigte bei einer Patientin keine Wirkung und bei einer anderen Patientin eine einmonatige Besserung der Symptome nach einer Kurbehandlung.

### **3.3.3. Diagnostik und Beschwerdeprofil**

#### **3.3.3.1. Ort der Erstvorstellung und Diagnosestellung**

Die Patienten wurden gefragt, welchen Arzt sie bei Beginn der Symptome erstmals aufgesucht hatten. In 39 Fällen (64 %) war dies ein Augenarzt, in 12 Fällen (20 %) ein Neurologe, in 7 Fällen (11 %) ein Hausarzt und in 3 Fällen (5 %) ein Internist.

Die erstmalige Diagnose des benignen essentiellen Blepharospasmus (BEB) wurde in 33 Fällen von einer Augenklinik (54 %) gestellt, in 13 Fällen vom Neurologen (21 %), in 12 Fällen vom niedergelassenen Augenarzt (20 %), je einmal von einem Rheumatologen (2 %) und einem Hausarzt (2 %) und in einem Fall gab der Patient, selbst Arzt, an, die Diagnose bei sich selbst gestellt zu haben (2 %).

#### **3.3.3.2. Auslöser für den Beginn der Erkrankung**

42 Patienten (69 %) konnten keinen Auslöser für den erstmaligen Beginn ihrer Symptome feststellen, wohingegen 19 Patienten (31 %) einen Auslöser für den Beginn ihrer Erkrankung vermuteten. Davon gaben acht Patienten besondere psychische Belastungen an, wie z.B. Stress, eine Hochzeit, Todesfälle oder Erkrankungen innerhalb der Familie. Bei vier Patienten stand der Beginn der Erkrankung in unmittelbarem Zusammenhang mit einem Sturz bzw. einer Verletzung im Gesichtsbereich. Drei Patienten gaben operative Eingriffe an (eine Schilddrüsenoperation, Zahnarzt Eingriff, mehrere Operationen) und die übrigen Auslöser wurden nicht mehr als ein Mal genannt (Oleander im Auge, Tropfen gegen Glaukom, Chemotherapie und Entropium).

#### **3.3.3.3. Stärke- und Häufigkeitsänderung der Symptome seit dem ersten Auftreten**

Die Patienten wurden vor der jeweiligen Injektion, also in der Phase der schwächsten Wirkung, befragt, inwiefern sich der Schweregrad und die Häufigkeit ihrer Symptome zum Zeitpunkt der Befragung im Vergleich zum Beginn der Erkrankung unterscheiden.

Dabei stellte sich heraus, dass bei 6 Patienten (10 %) eine verminderte Stärke der Symptome im Vergleich zum Beginn der Erkrankung bestand. Bei 19 Patienten (31 %) war die Symptomatik gleichbleibend und bei 36 Patienten (59 %) hatte sich der Schweregrad der Symptome seit Krankheitsbeginn subjektiv verstärkt.

Vier Patienten (7 %) gaben an, dass die Häufigkeit ihrer Symptome seit dem ersten Auftreten nachgelassen hatte, 17 Patienten (28 %) gaben eine gleichbleibende Häufigkeit an und 40 Patienten (66 %) nannten eine vermehrte Häufigkeit der Symptome.

#### **3.3.3.4. Symptomveränderungen bei bestimmten Tätigkeiten**

Unter den 61 Patienten verspürten 52 (85 %) eine Verbesserung ihrer Beschwerden beim Schlafen. 36 Patienten (59 %) empfanden beim Liegen und 28 Patienten (46 %) beim Blick nach unten eine Verbesserung der Symptome. Sechs Patienten (10 %) berichteten, dass sie beim Singen eine Linderung der Beschwerden verspürten. Stress hingegen führte bei 42 Patienten (69 %) zu einer Verschlechterung ihrer Beschwerden. Auch beim Verlassen eines Raumes ins Freie empfanden 40 Patienten (66 %) eine subjektive Verschlechterung.

Hinsichtlich des Redens führte die Befragung zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während bei 15 Patienten (25 %) ein Gespräch zu einer Linderung der Beschwerden führte, kam es bei 13 Patienten (21 %) zu einer Verschlechterung. 33 Patienten (54 %) wiederum konnten keine Änderung der Symptome feststellen (siehe Tabelle 7).

|                                    | Verbesserung<br>der Symptome | Keine Änderung<br>der Symptome | Verschlechterung<br>der Symptome |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Schlaf                             | 52<br>(82,3 %)               | 9<br>(14,8 %)                  | 0<br>(0 %)                       |
| Stress                             | 2<br>(3,3 %)                 | 17<br>(27,9 %)                 | 42<br>(68,9 %)                   |
| Singen                             | 6<br>(9,8 %)                 | 54<br>(88,5 %)                 | 1<br>(1,7 %)                     |
| Reden                              | 15<br>(24,6 %)               | 33<br>(54,1 %)                 | 13<br>(21,3 %)                   |
| Blick nach unten                   | 28<br>(45,9 %)               | 32<br>(52,5 %)                 | 1<br>(1,7 %)                     |
| Verlassen eines<br>Raumes ins frei | 0<br>(0 %)                   | 21<br>(34,4 %)                 | 40<br>(65,6 %)                   |
| Liegen                             | 36<br>(59,0 %)               | 23<br>(37,7 %)                 | 2<br>(3,3 %)                     |

**Tab. 7: Übersicht über den Einfluss bestimmter Tätigkeiten auf die Symptome bei Patienten der prospektiven Studie**

Die Befragung ergab, dass acht Patienten (13 %) zusätzlich durch bestimmte Verhaltensweisen ihre Symptome beeinflussen konnten. Von diesen acht Patienten gaben drei Entspannung an, zwei Konzentration, einer Gartenarbeit, einer eine bestimmte Kopfhaltung und einer den Blick nach oben.

Einige Patienten mit BEB verspürten zusätzlich eine Linderung Ihrer Symptome unter Druckausübung auf bestimmte Bereiche im Gesicht. Diese Stellen werden als Triggerpunkte bezeichnet. Von den 61 befragten Patienten nannten 15 (25 %) solche Triggerpunkte als eine Möglichkeit, um eine Linderung ihrer Beschwerden zu erzielen. Bei 8 von diesen 15 Patienten lag der Triggerpunkt an der Schläfe. 4 Patienten berichteten, die Stirn als Triggerpunkt zu benutzen, ein Patient gab an, dass sein Triggerpunkt oberhalb der Nase und der Nasenwurzel liegt, einer dass er hinter seinen Ohren liegt sowie einer an der Wange.

### **3.3.3.5. Berufstätigkeit**

Zehn Patienten (16,4 %) gaben zum Zeitpunkt der Befragung an, noch berufstätig zu sein. Von den 51 nicht berufstätigen Patienten gaben 4 (6,6 %) an, ihren Beruf aufgrund ihres Blepharospasmus niedergelegt zu haben. Bei den restlichen 47 Patienten (77,0 %) war das Ende ihres Berufes unabhängig von der Erkrankung.

### **3.3.3.6. Selbsthilfegruppe**

Insgesamt 25 Patienten (41 %) gaben zum Zeitpunkt der Befragung an, von der Deutschen Dystonie Gesellschaft (DDG) gehört zu haben. Darunter waren 7 Patienten, die selber eine Selbsthilfegruppe besuchen, die übrigen 18 nahmen diese Möglichkeit nicht in Anspruch. Die restlichen 36 Patienten (59 %) gaben an, keine Selbsthilfegruppe für BEB Patienten bzw. der DDG zu kennen, obwohl alle Patienten der UAB im Rahmen der Aufklärungsgespräche vor Erstinjektion ausdrücklich auf diese Selbsthilfegruppe hingewiesen werden.

Die 25 Patienten, die entweder die Selbsthilfegruppe selbst besuchten oder von ihr gehört hatten, wurden gefragt, auf welche Weise sie auf die DDG aufmerksam geworden waren.

8 Patienten (32 %) waren durch eigene Recherchen auf die DDG aufmerksam geworden, ebenfalls 8 Patienten (32 %) erhielten Informationen zur DDG durch andere Patienten mit BEB, die sie in der UAB im Warteraum kennen gelernt hatten. Vier Patienten (16 %) waren erstmals durch Ärzte auf die DDG aufmerksam gemacht worden, 3 (12 %) durch Bekannte und 2 (8 %) hatten einen Artikel in der Zeitung über die DDG gelesen.

### 3.3.4. Blepharospasmus Disability Index (BSDI)

| Grad der Beeinträchtigung durch die Erkrankung |            |            |            |            |                    |                          |            |
|--|------------|------------|------------|------------|--------------------|--------------------------|------------|
|  | keine      | leichte    | mäßige     | starke     | nicht mehr möglich | Trifft für mich nicht zu | Mittelwert |
| Autofahren                                     | 2<br>3 %   | 7<br>11 %  | 6<br>10 %  | 10<br>16 % | 21<br>34 %         | 15<br>25 %               | <b>2,9</b> |
| Fernsehen                                      | 3<br>5 %   | 13<br>21 % | 17<br>28 % | 23<br>38 % | 5<br>8 %           | 0<br>0 %                 | <b>2,2</b> |
| Lesen  | 8<br>13 %  | 16<br>26 % | 21<br>34 % | 15<br>25 % | 1<br>2 %           | 0<br>0 %                 | <b>1,8</b> |
| Einkaufen                                      | 7<br>11 %  | 23<br>38 % | 11<br>18 % | 17<br>28 % | 2<br>3 %           | 1<br>2 %                 | <b>1,7</b> |
| Fortbewegung zu Fuß                            | 11<br>18 % | 20<br>33 % | 13<br>21 % | 16<br>26 % | 1<br>2 %           | 0<br>0 %                 | <b>1,6</b> |
| Erledigen täglicher arbeiten                   | 8<br>13 %  | 29<br>48 % | 13<br>21 % | 11<br>18 % | 0<br>0 %           | 0<br>0 %                 | <b>1,4</b> |

**Tab. 8: Ergebnisse des Blepharospasmus Disability Index innerhalb der prospektiven Studie**

Die größte Beeinträchtigung für die Patienten bestand beim Autofahren, mit einem mittleren BSDI von 2,9. Unter den 46 Patienten, denen es ohne BEB möglich wäre, Auto zu fahren, gaben 21 an, aufgrund Ihrer Erkrankung dies nicht mehr zu können. Lediglich 2 Patienten fühlten sich durch die Erkrankung gar nicht beim Autofahren beeinträchtigt (siehe Tabelle 8).

Mit einem mittleren BSDI von 2,2 stellte das Fernsehen die zweitgrößte Beeinträchtigung dar. Dem BSDI nach zu urteilen, fiel das Erledigen täglicher Arbeiten den Patienten am Einfachsten.

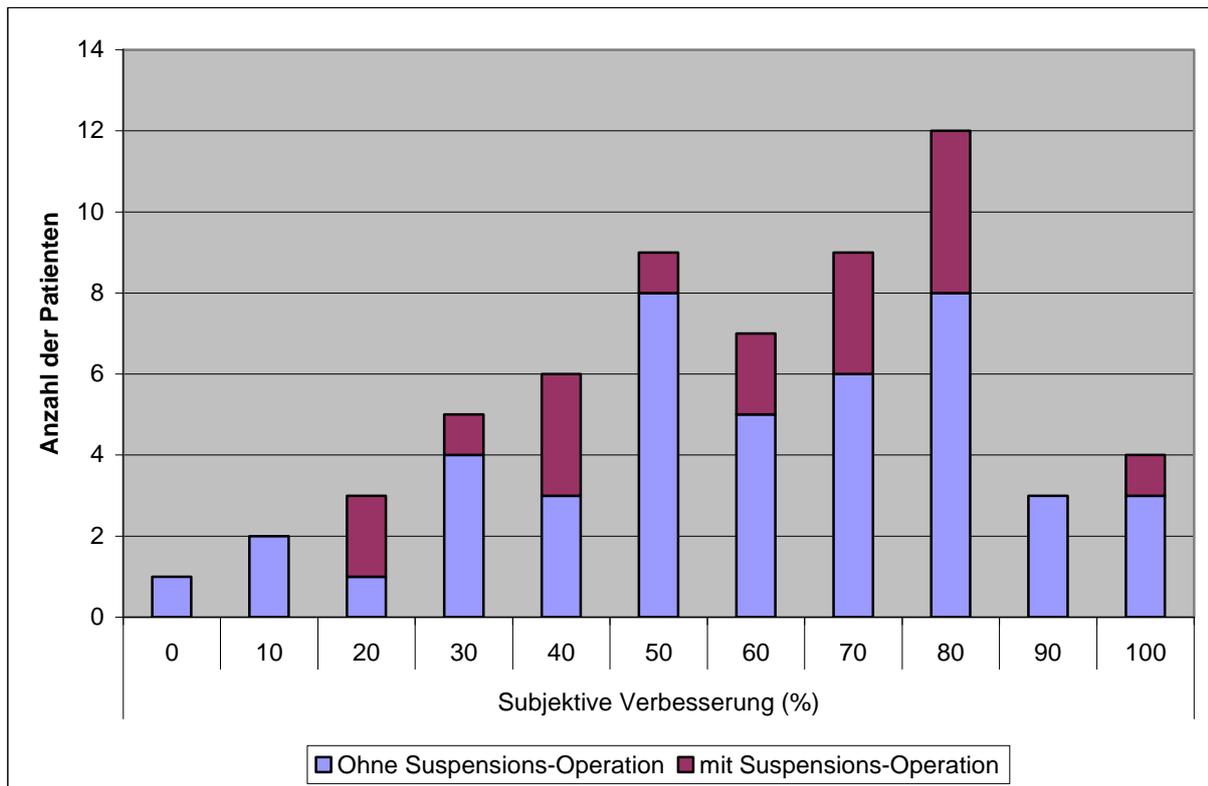
### **3.3.5. Jankovic Rating Scale (JRS)**

Die JRS Werte verteilten sich auf Werte von null bis acht. Der Median lag bei 4,0, das untere Quartil bei 2,0 und das obere Quartil bei 6,0. Bezüglich der JRS zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Suspensions-Operation. Somit umfasst unser Patientengut, hinsichtlich der objektiven Ausprägung der Erkrankung, ein breites Spektrum: Während manche Patienten zum Zeitpunkt der Befragung keinerlei äußerliche Anzeichen der Erkrankung zeigten, waren andere Patienten nicht in der Lage, ihre Auge zu öffnen.

### **3.3.6. Erfolgsbewertung**

Die subjektive Verbesserung durch die Botulinumtoxin Therapie (inkl einer eventuell zusätzlich durchgeführten Suspensions-Operation) an der UAB wurde in Prozentzahlen angegeben mit 100 % als bestmögliche Bewertung.

Bei einer Verteilung von 0 bis 100 % lag der Mittelwert aller 61 Patienten bei 60,1 % (SD: 24,4).



**Abb. 16: Subjektive Verbesserung der Symptome durch Botulinumtoxin und ggf. Suspensions-Operation innerhalb der prospektiven Studie**

Dabei zeigte sich im direkten Vergleich zwischen den Langzeitpatienten ohne Suspensionsoperation (zehn und mehr Injektionen; durchschnittlichen Verbesserung von 62 %), den Kurzzeitpatienten ohne Suspensionsoperation (weniger als zehn Injektionen; durchschnittlichen Verbesserung von 58 %) und den Patienten ohne Suspensions-Operation (durchschnittlichen Verbesserung von 59 %), kein signifikanter Unterschied.

### 3.3.7. Freie Kommentare

Von den Patienten mit Suspensions-Operation berichteten 13 (76 %) von einer subjektiven Verbesserung und 4 (24 %) bemerkten keine subjektive Veränderung durch die Operation. Keiner der operierten Patienten berichtete über eine postoperative Verschlechterung der Symptome. 3 Patienten gaben an, die Wirkung Ihrer Therapie

hänge vom jeweiligen Arzt ab. 2 Patienten wünschten sich grundsätzlich höhere Dosierungen. 2 Patienten störten sich an den zu langen Wartezeiten.

### 3.3.8. Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Suspensions-Operation

Im Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne Suspensions-Operation fielen nur geringfügige Unterschiede auf. Insgesamt wurden die Patienten mit Suspensions-Operation länger und häufiger behandelt, was sich aber statistisch unter Verwendung des t-Testes vor allem aufgrund der großen Standardabweichung nicht signifikant belegen liess ( $p > 0,05$ ).

|  | Ohne Suspensions-<br>Operation | Mit Suspensions-<br>Operation |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| Anzahl der Patienten                         | 44                             | 17                            |
| Anteil der Frauen                            | 64 %                           | 76 %                          |
| Anteil mit Meige-Syndrom                     | 30 %                           | 35 %                          |
| Alter bei Erkrankungsbeginn $\bar{x}$        | 58,2 (SD: 10,2)                | 59 (SD: 8,2)                  |
| Alter bei erster Vorstellung $\bar{x}$       | 61 (SD: 9,5)                   | 62,5 (SD: 7,5)                |
| Alter bei Befragung $\bar{x}$                | 66,8 (SD: 10,0)                | 69,5 (SD: 8,2)                |
| Behandlungsdauer in Monaten $\bar{x}$        | 69,6 (SD: 62,3)                | 84,6 (SD: 58,2)               |
| Zeitintervall: Symptome – Therapie $\bar{x}$ | 2,8 (SD: 2,7)                  | 3,5 (SD: 3,4)                 |
| Gesamtanzahl an Injektionen $\bar{x}$        | 21,8 (SD: 21,8)                | 32,4 (SD: 24,5)               |
| Letzte Dosis in IU $\bar{x}$                 | 23,7 (SD: 9,4)                 | 24,6 (SD: 9,5)                |
| Wirkungsdauer in Wochen $\bar{x}$            | 6,4 (SD: 4,4)                  | 7,4 (SD: 6,3)                 |
| Jankovic Rating Scale $\bar{x}$              | 3,9 (SD: 2,5)                  | 3,8 (SD: 2,3)                 |
| BSDI Score $\bar{x}$                         | 1,9 (SD: 1,3)                  | 2,1 (SD: 1,1)                 |

Tab. 9: Vergleich diverser Parameter zwischen Patienten mit und ohne Suspensions-OP in der prospektiven Studie

### 3.3.9. Korrelation der JRS zum BSDI

Es wurde untersucht inwiefern die subjektive Bewertung des BSDI mit der objektiven Bewertung der Jankovic Rating Scale durch den Interviewer korreliert. Dabei stellte sich eine positive Korrelation der beiden Faktoren heraus, mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von +0,63 bei einer statistischen Relevanz von  $p < 0,0001$ . Dies bedeutet, dass die subjektive Beeinträchtigung der Patienten bei alltäglichen Tätigkeiten (z.B. Auto fahren, Lesen, Fernsehen) mit der Häufigkeit und der Schwere ihrer Symptome korreliert.

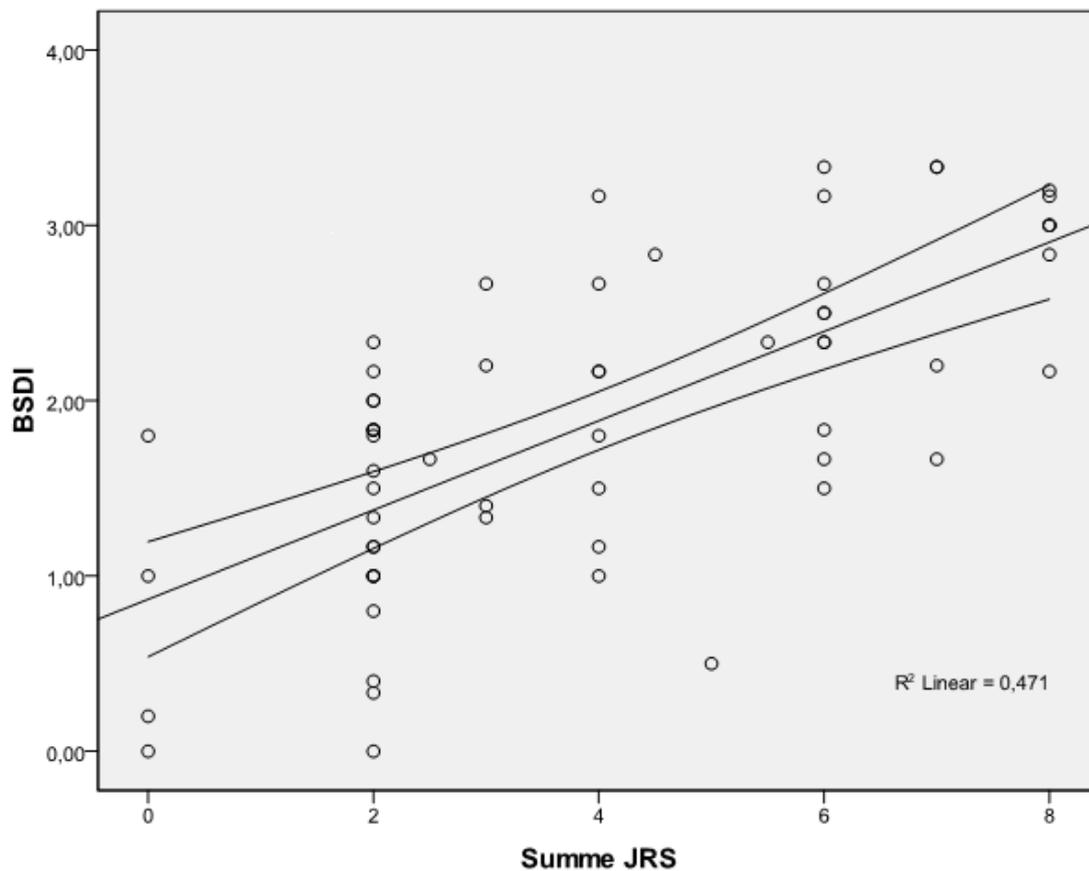


Abb. 17: Graphische Darstellung der Korrelation der Jankovic Rating Scale zum BSDI innerhalb der prospektiven Studie

### 3.3.10. Korrelation der JRS und des BSDI zu anderen Parametern

Sowohl die JRS als auch die BSDI Werte wurden nach Korrelationen zu verschiedenen anderen Parametern untersucht. Dabei zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der subjektiven Erfolgsbewertung in Prozent und dem JRS (Korrelationskoeffizient -0,51 nach Spearman-Rho), sowie der subjektiven Erfolgsbewertung in Prozent und dem BSDI (Korrelationskoeffizient -0,56 nach Spearman-Rho). Das bedeutet, dass Patienten mit stärkerer Ausprägung der Symptome bzw. größeren Einschränkungen im Alltag eine geringere subjektive Verbesserung beobachten. Eine nur mäßige negative Korrelation zeigte sich zur Wirkungsdauer (JRS: Korrelationskoeffizient -0,30; BSDI Korrelationskoeffizient -0,39 nach Spearman-Rho), d.h. Patienten stärkerer Ausprägung der Symptome bzw. größeren Einschränkungen im Alltag haben tendentiell eine kürzere Wirkungsdauer. Alle anderen Parameter (Alter der Patienten, Behandlungsdauer, Gesamtinjektionszahl, letzte Dosierung) zeigten keine Korrelation zum JRS oder zum BSDI.

### 3.3.11. Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten

|  | Männer            | Frauen          |
|--|-------------------|-----------------|
|  | N = 19            | n = 42          |
| Lesen  | 1,6 (SD:1,0)      | 1,8 (SD: 1,1)   |
| Auto fahren                                  | 2,6 (SD: 1,4)     | 3,1 (SD: 1,1)   |
| Fernsehen                                    | 2,1 (SD:0,9)      | 2,3 (SD: 1,1)   |
| Einkaufen                                    | 1,4 (SD: 0,9)     | 1,9 (SD: 1,2)   |
| Fortbewegung zu Fuß                          | 1,5 (SD: 1,1)     | 1,7 (SD: 1,1)   |
| Erledigen täglicher Arbeiten                 | 1,4 (SD: 0,8)     | 1,5 (SD: 1,0)   |
| Jankovic Rating Scale                        | 3,7 (SD: 2,1)     | 4,2 (SD: 2,5)   |
| Subjektive Verbesserung durch die Behandlung | 56,1 % (SD: 20,8) | 62 % (SD: 26,0) |

Tab. 10: Vergleich diverser Parameter hinsichtlich des Geschlechts in der prospektiven Analyse

Die ersten sechs Parameter in Tabelle 10 stellen die Unterpunkte des BSDI dar. Wie daraus zu entnehmen ist, fühlten sich Frauen in allen sechs Unterpunkten etwas stärker beeinträchtigt als Männer. Dieser Unterschied war jedoch in keinem Punkt statistisch signifikant.

Die objektive Ausprägung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Befragung war bei den weiblichen Patienten nach der Jankovic Rating Scale ebenfalls tendenziell höher. Genauso wie die BSDI-Werte war sie jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Patientencharakterisierung und Vergleich zu anderen Studien**

#### **4.1.1. Patientenstammdaten**

In der hier vorliegenden Studie beträgt der Anteil der Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp innerhalb der Gesamtpopulation der Patienten mit dem BEB 13,7 %. Für die Auswertung wurden alle 2102 Akten von Patienten mit BEB an der UAB berücksichtigt, die dort bis November 2006 behandelt wurden. In der Literatur gaben bisher einzig Jordan et al. den Anteil des LIT innerhalb des BEB an. In ihrer 1990 in Utah durchgeführten Studie an 100 Patienten bestimmten sie den Anteil des LIT mit 7 % deutlich niedriger (Jordan et al., 1990). Eine aktuellere Studie von Georgescu et al. aus dem Jahre 2008, ebenfalls aus Utah, geht von einem wesentlich höheren Anteil des LIT aus. Diese Aussage beruht jedoch nicht auf konkreten Zahlen, sondern nur auf Erfahrungswerten (Georgescu et al., 2008). Aufgrund des vielfach größeren Patientenguts in der hier vorgestellten Studie ist die Zahl 13,7 % als verlässlicher anzusehen.

Studien zur Prävalenz des Levatorinhibitionstypen in der Bevölkerung existieren bisher nicht. Selbst zum BEB finden sich in der internationalen Literatur nur wenige Studien, in denen von einer Prävalenz zwischen 1,4 - 13,3 pro 100.000 Einwohner ausgegangen wird (Cossu et al., 2006; Defazio und Livrea, 2004; Le et al., 2003; Nakashima et al., 1995). Die einzige Studie aus Deutschland stammt von Castelon et al. und gibt die Prävalenz des BEB für München auf 3,1 pro 100.000 Einwohner an (Castelon et al., 2002). Bezieht man sich auf den Wert von Castelon et al. dann ergibt sich bei einem Anteil von 13,7 % eine geschätzte Prävalenz für den LIT in Deutschland von 0,4 pro 100.000 Einwohner.

Mit 206 Frauen (71,3 %) und 83 Männern (28,7 %) waren in der vorliegenden Studie etwa 2,5-mal so viele Frauen wie Männer betroffen. Diese Werte decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien zum BEB. Die Studie mit dem größten Patientenkollektiv stammt von Anderson et al. und umfasst 1653 Patienten mit BEB, mit einem

Frauenanteil von 73 % (Anderson et al., 1998). Dieser Wert umfasst alle Patienten mit BEB, inklusive derer mit dem LIT. Anhand unserer Daten ist anzunehmen, dass sich die Geschlechterverteilung des LIT nicht signifikant von dem des klassischen BEB unterscheidet.

Unserer Studie zufolge beträgt der Anteil der Patienten mit LIT, die am Meige-Syndrom leiden, 22,8 %. In der Literatur finden sich auch hierzu lediglich Vergleichswerte zum BEB. In einer von Fahn 1988 durchgeführten Studie, die 198 Patienten mit BEB beinhaltet, liegt der Anteil der Meige-Syndrom Patienten bei 34 % (Fahn, 1988). In anderen Studien ergab sich mit bis zu 50 % ein noch höherer Anteil an Meige-Syndrom Patienten (Bradley et al., 2003; Defazio et al., 2001). Unseren Daten zufolge scheint das Meige-Syndrom innerhalb der Patienten mit LIT seltener zu existieren, als bei Patienten mit dem klassischen BEB.

In unserer Studie lag das durchschnittliche Alter zu Beginn der Erkrankung bei 58,3 Jahren (SD: 10,7, Verteilung von 24 bis 85 Jahren), wobei Frauen mit 58,1 Jahren nur minimal früher betroffen waren als Männer mit 58,8 Jahren. Bei der zuvor erwähnten Studie von Anderson et al. lag das mittlere Alter bei Symptombeginn nur unwesentlich niedriger mit 55,5 Jahren, mit einem ebenfalls nicht signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen (Anderson et al., 1998). In einer Untersuchung von Jankovic et al. an 90 Patienten lag das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn bei 52,1 Jahren (Jankovic et al., 1990). Der LIT ist somit ebenso wie der BEB eine Erkrankung des höheren Alters ohne einen geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich des Alters bei Erstmanifestation.

In diesem Zusammenhang sei eine Studie der ESDE (Epidemiologic Study of Dystonia in Europe) bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede innerhalb des BEB aus dem Jahre 1999 erwähnt (1999): In dieser Studie fand sich bei insgesamt 210 Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied im Erstmanifestationsalter bei Frauen und Männern mit BEB: So lag das mittlere Manifestationsalter bei den männlichen BEB Patienten bei 55,5 Jahren (SD: 12,6) und bei den weiblichen bei 60,2 Jahren (SD: 11,5). In derselben

Studie zeigte sich die Tendenz zugunsten eines jüngeren Manifestationsalter bei männlichen Patienten auch bei anderen fokalen und segmentalen Dystonieformen.

#### **4.1.2. Krankheitsursache**

Trotz zahlreicher Untersuchungen konnte bis heute keine eindeutige Ursache für den BEB identifiziert werden. Vielmehr scheint es so, dass multifaktorielle Ursachen zu der Erkrankung führen. Diskutiert werden hierbei extrapyramidale, genetische und psychologische Ursachen:

Extrapyramidal:

In einer Reihe von Studien wurde die Vermutung aufgestellt, dass eine Dysfunktion der Basalganglien als Ursache für die Entstehung des BEB zu sehen sei (Berardelli et al., 1985; Grandas et al., 1988; Schicatano et al., 1997). Als Folge dieser Dysfunktion käme es zu einer Beeinträchtigung im Dopaminstoffwechsel des zentralen Nervensystems. Diese Thesen werden durch einzelne Fallberichte unterstützt, in denen Patienten in Folge einer Behandlung mit atypischen Neuroleptika an Blepharospasmus erkrankt sind. (Charfi et al., 2004; Duggal und Mendhekar, 2007). Unabhängig vom BEB sind dystone Symptome in Folge einer Behandlung mit Langzeitneuroleptika beobachtet worden (Burke et al., 1982). Ebenso konnte in Tierexperimenten durch selektive Zerstörung von dopaminproduzierenden Neuronen eine Dystonie ausgelöst werden (Perlmutter und Mink, 2004). Der LIT wurde in der Literatur wiederholt mit extrapyramidalen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Aramideh et al., 1994a; Defazio et al., 1998). Diese Vermutung konnte durch unsere Befragung zum Teil bestätigt werden. So gaben insgesamt 6 Patienten (9,8 %) extrapyramidale Nebenerkrankungen an, von denen fünf am Morbus Parkinson und einer an Chorea Huntington litt.

Genetisch:

Die hierzu bisher größte durchgeführte Untersuchung stammt aus der UAB und untersuchte 311 Familien von Patienten mit dem BEB (Wegner, 2004). Dabei wurde

eine positive Familienanamnese bei 7 % der Familien angegeben, mit einem empirischen Wiederholungsrisiko von 1,87 %. Diese Zahl deckt sich mit den Werten anderer Studien, in denen eine positive Familienanamnese von 7-10 % gefunden wurde (Grandas et al., 1988; Jankovic und Orman, 1984). Eine umfassende Studie, die den genetischen Einfluss auf den Levatorinhibitionstyp untersucht, steht bisher aus. Defazio et al. veröffentlichten 1998 einen Artikel in dem zehn Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp beschrieben wurden. Ein Patient berichtete über mehrere Familienmitglieder, die ebenfalls an dem Levatorinhibitionstyp litten und ein Patient berichtete von seinem Bruder, der an einer Cranio-cervikalen Dystonie litt (Defazio et al., 1998). Paus et al. berichten in einem 2008 veröffentlichten Artikel erstmals von einem Patienten mit Levatorinhibitionstyp, bei dem eine POLG1 Mutation festgestellt wurde (Paus et al., 2008). In dem Patientenkollektiv unserer Studie fand sich innerhalb der 61 befragten Patienten nur eine Patientin (1,63 %) bei der die Erkrankung gehäuft in der Familie vorkam. In diesem Fall waren Schwester und Vater der Patientin ebenfalls vom LIT betroffen. In unserer Studie wurde allerdings weder gezielt nach anderen Dystonieformen gefragt noch wurden Stammbäume der einzelnen Patienten angefertigt, sondern nur nach Familienmitgliedern mit LIT und/oder BEB gefragt. Sowohl aus diesen Gründen als auch wegen der kleinen Patientenzahl, kann keine konkrete Aussage bezüglich der genetischen Komponente des LIT und der Unterschiede zum BEB getroffen werden.

#### Psychologisch:

Obwohl es sich beim BEB nicht um eine psychische Erkrankung handelt, kann die Psyche eine wesentliche Rolle hinsichtlich der Ausprägung und Modifikation der Erkrankung spielen. Interessanterweise verbinden einige Patienten mit dem BEB den Beginn ihrer Erkrankung mit einem stressvolles Ereignis (Anderson et al., 1998; Roggenkämper und Laskawi, 2004). Diese These wurde beim BEB bisher nur mit Erfahrungswerten belegt, während ausführlichere Studien mit genauen Zahlen ausstehen. 31 % unserer Patienten gaben einen Auslöser als subjektive Ursache der Erkrankung an. Dabei spielten psychischer Stress und Traumata im Gesichtsbereich die wichtigsten Rollen. Eine genaue Ursache für dieses Phänomen ist bis heute nicht bekannt. Diese Ereignisse könnten bei prädisponierten Patienten, mit genetischen

Anlagen und/oder extrapyramidalen Störungen, als Trigger für die Erkrankung dienen, es könnte sich aber auch nur um eine (zeitliche) Koinzidenz handeln.

#### 4.1.3. Zeitpunkt und Ort der Diagnosefindung

Noch bis vor einigen Jahren waren das Krankheitsbild des BEB für viele Ärzte unbekannt. Dies führte bei vielen Betroffenen zu einem mehrjährigen Intervall, in dem die richtige Diagnose nicht gestellt wurde und somit keine adäquate Therapie stattfinden konnte. In einer von Jankovic und Orman 1985 veröffentlichten Studie über den BEB berichteten 50 % der Patienten von 4 bis 10 Jahre andauernden Symptomen bis zur Diagnosestellung. Bei 20 % der Patienten dauerte es sogar über 10 Jahre (Hallett, 2002; Jankovic und Orman, 1984). Diese über 20 Jahre alten Zahlen stehen im Kontrast zu unseren aktuellen Ergebnissen. Zwar sind es bei Berücksichtigung aller Patienten immer noch 7 %, bei denen über 10 Jahre bis zur Diagnosestellung vergingen, jedoch gab es seit 1999 keinen Patienten mit dem LIT, bei dem bis zur richtigen Diagnosestellung über 5 Jahre vergingen.

Die Ursachen in der deutlichen Verkürzung des Intervalls zwischen Symptomen und Therapiebeginn liegen zum einen in der Einführung der Botulinumtoxin Therapie und zum anderen in der besseren Information der Ophthalmologen und Neurologen über die Erkrankung. Es ist davon auszugehen, dass dieses Intervall in den nächsten Jahren weiter abnehmen wird.

Der BEB ist eine neuro-ophthalmologische Erkrankung, die sowohl von Augenärzten als auch von Neurologen behandelt wird. In unserer Analyse versuchten wir herauszufinden bei welchen Fachärzten die Patienten sich erstmalig vorstellten und bei welchen sie erstmalig diagnostiziert wurden. Anderson et al. führten 1998 die entsprechende Befragung in ihrer Studie durch (Anderson et al., 1998):

|                              |                    |                        |
|------------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Erst-<br/>vorstellung</b> | Aktuelle<br>Studie | Anderson<br>et al.1998 |
|------------------------------|--------------------|------------------------|

|                             |                    |                        |
|-----------------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Ort der<br/>Diagnose</b> | Aktuelle<br>Studie | Anderson<br>et al.1998 |
|-----------------------------|--------------------|------------------------|

|           | n = 61 | n = 1653 |                | n = 61 | n = 1653 |
|-----------|--------|----------|----------------|--------|----------|
|           | LIT    | BEB      |                | LIT    | BEB      |
| Augenarzt | 64 %   | 30 %     | Augenarzt      | 74 %   | 56 %     |
| Neurologe | 20 %   | 10 %     | Neurologe      | 21 %   | 27 %     |
| Hausarzt  | 11 %   | 24 %     | Hausarzt       | 2 %    | 3 %      |
| Sonstige  | 0 %    | 13 %     | Optometrist    | 0 %    | 4 %      |
| Sonstige  | 5 %    | 23 %     | Selbstdiagnose | 2 %    | 2 %      |
|           |        |          | Sonstige       | 2 %    | 8 %      |

**Tab. 11: Ort der Erstvorstellung und Diagnosestellung: Vergleich der aktuellen Studie zu Anderson et al. 1998**

Vergleicht man diese Daten aus den USA mit unseren, so ist zu erkennen, dass die Erkrankung im Gegensatz zu anderen fokalen Dystonien überwiegend durch Ophthalmologen diagnostiziert wird. Jedoch müssen unsere Zahlen vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass ausschließlich Patienten in der UAB befragt wurden. Es ist davon auszugehen, dass andernfalls eventuell die Neurologen mit einem höheren Anteil vertreten wären.

#### 4.1.4. Berufseinschränkung

Eine von Hall et al. 2006 durchgeführte Befragung in Alabama unter 159 Patienten mit BEB ergab, dass 12 % der Befragten aufgrund ihrer Erkrankung nicht mehr fähig waren ihren Beruf auszuüben. 35 % der Patienten waren trotz der Erkrankung weiterhin berufstätig, 53 % waren unabhängig von der Erkrankung nicht mehr berufstätig und 1 % war arbeitslos. Das durchschnittliche Alter der Befragten betrug 66 Jahre (Hall et al., 2006). In der von uns durchgeführten Befragung an 61 Patienten mit LIT gaben 6,6 % der Patienten an, ihren Beruf aufgrund ihrer Erkrankung niedergelegt zu haben, während 17 % weiterhin berufstätig waren und 77 % unabhängig von der Erkrankung

nicht mehr ihrem Beruf nachkamen. Das durchschnittliche Alter bei Befragung betrug 68 Jahre.

Aufgrund des meist hohen Alters bei Erkrankungsbeginn spielt eine Berufseinschränkung für die meisten Patienten keine Rolle. Jedoch zeigen beide Studien, dass bei stärkeren Ausprägungsformen in einem bestimmten Alter die Erkrankung bis zur Berufsunfähigkeit führen kann. Die möglichen sozialen Beeinträchtigungen sollten somit nicht unterschätzt werden.

#### **4.1.5. Symptombeeinflussung**

Anderson et al. untersuchten 1998 in einem großen Patientenkollektiv mit 1653 Patienten auch den Effekt, den bestimmte Tätigkeiten auf die Symptomatik der Erkrankung haben.

In den Ergebnissen wurde nicht zwischen Patienten mit LIT und Patienten mit klassischem BEB unterschieden. In dem Artikel wird jedoch erwähnt, dass 7 % der Patienten an dem LIT litten, so dass sich die Ergebnisse überwiegend auf Patienten mit klassischem BEB beziehen. Die folgende Tabelle vergleicht den positiven Einfluss bestimmter Tätigkeiten auf die Symptome zwischen unseren Ergebnissen und denen von Anderson et al:

|                    | Aktuelle Studie | Anderson et al.1998 |
|--------------------|-----------------|---------------------|
|                    | n = 61          | n = 1653            |
|                    | LIT             | BEB                 |
| Schlafen *         | 82 %            | 75 %                |
| Reden *            | 25 %            | 22 %                |
| Liegen *           | 59 %            | 55 %                |
| Singen *           | 10 %            | 20 %                |
| Blick nach unten * | 46 %            | 27 %                |
| Stress **          | 69 %            | 78 %                |
| Licht **           | 66 %            | 79 %                |

**Tab. 12: Positiver Einfluss diverser Tätigkeiten auf die Symptome: Vergleich der aktuellen Studie zu Anderson et al. 1998**

\* Verbesserung der Symptome; \*\* Verschlechterung der Symptome

Beide Studien zeigen in gleichem Maße eine Symptomverbesserung beim Schlafen, Liegen und seltener beim Reden, sowie eine Symptomverschlechterung bei Stress und Licht. Auffallend ist jedoch, dass beim Blick nach unten ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit dem LIT als Patienten mit dem BEB eine Erleichterung der Symptome verspürte. Eine Ursache hierfür könnte die verminderte Aktivierung des Levatormuskels beim Blick nach unten sein.

Knapp ein Viertel der von uns befragten Patienten gab an, durch Druck auf gewisse Triggerpunkte eine Entlastung der Symptome zu erreichen. In den meisten Fällen benutzten die Patienten die Schläfe oder die Stirn als Druckpunkte. Dieses Phänomen ist sowohl für den BEB als auch für andere Formen der fokalen Dystonien beschrieben worden, bisher jedoch ohne Zahlenangaben (Ben Simon und McCann, 2005). Für zervikale Dystonien konnten Schramme et al. 2004 sogar nachweisen, dass die Benutzung solcher „sensorischen Tricks“ zu einer signifikanten Erniedrigung der elektromyographischen Aktivität im betroffenen Muskel führt (Schramm et al., 2004). Ähnliche Studien zum BEB oder zum LIT stehen bisher aus.

#### 4.1.6. Lebensqualität

Müller und Mitarbeiter prüften 2002 als erste den Einfluss des BEB auf die Lebensqualität (Müller et al., 2002). Bei 89 untersuchten BEB Patienten ergab sich ein Anteil von 37 % mit Depressionen, wobei die weiblichen Patienten signifikant häufiger depressiv waren als die männlichen. Außerdem stellte sich heraus, dass die Botulinumtoxin Therapie zu keiner nachweislichen Verbesserung der Lebensqualität führte. Die Autoren führten dies jedoch auf einen ungeeigneten Fragebogen zurück, der nicht spezifisch genug für die Erkrankung gewesen sei. Auch in unserer Befragung gaben einige Patienten an, unter Depressionen zu leiden, mit 21 % jedoch weitaus weniger als in der Studie von Müller, sowie ohne einen geschlechtsbezogenen Unterschied. Reimer und Mitarbeiter kamen 2005 zu dem Schluss, dass Patienten mit BEB im sozialen Leben eingeschränkt sind, wie z.B. beim Autofahren (Reimer et al., 2005). Zu dem Ergebnis kamen Hall et al. 2006 in einer Studie an 159 BEB-Patienten. Für ihre Datenerhebung verwendeten sie den Fragebogen *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ-25). Die ermittelten Werte lagen im gleichen Bereich wie bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, altersabhängiger Makuladegeneration oder Glaukom. In keiner Studie wurde innerhalb der Patienten mit BEB eine Differenzierung zum LIT vorgenommen.

Wir bewerteten die subjektive Beeinträchtigung der Patienten anhand des BSDI und die objektive Beeinträchtigung anhand der JRS. Dabei ergab sich eine positive Korrelation zwischen diesen beiden Parametern, mit einem Korrelationskoeffizienten von +0,63. Eine positive Korrelation dieser beiden Parameter zeigte sich schon in einer von Jankovic et al. 2009 herausgegebenen Studie mit 300 BEB Patienten, bei dem ein Korrelationskoeffizient von +0,74 für die Nachkontrolle bestimmt wurde (Jankovic et al., 2009). Beide Studien zeigen, dass sowohl der BSDI als auch der JRS sinnvolle Parameter darstellen zur Beurteilung von BEB bzw. LIT Patienten.

Der mittlere BSDI der Patienten zeigte in unserer Studie je nach Tätigkeit Werte zwischen 1,4 und 2,9. Hierbei stellte Autofahren mit einem Wert von 2,9 die größte Einschränkung dar. So fühlten sich 46 % der fahrtauglichen Patienten aufgrund der

Erkrankung nicht mehr in der Lage, Auto zu fahren. 38 % der Patienten fühlten sich beim Fernsehen stark beeinträchtigt, während 8 % als Folge der Erkrankung nicht mehr in der Lage waren fernzusehen. Tätigkeiten wie Lesen, Einkaufen, Erledigen täglicher Arbeiten oder zu Fuß gehen stellten für eine Mehrzahl der Patienten eine in unterschiedlichem Maße starke Beeinträchtigung dar. Während sich manche Patienten durch die Erkrankung in diesen Tätigkeiten gar nicht beeinträchtigt fühlten, gab es wiederum andere Patienten, die aufgrund der Erkrankung diesen Tätigkeiten gar nicht mehr nachkommen konnten. Truong et al. führten 2008 eine Studie zur Wirksamkeit von Dysport® beim BEB durch, in der sie eine modifizierte Form des BSDI verwendeten. Neben den sechs Parametern des BSDI fragten sie auch nach der Notwendigkeit Sonnenbrillen zu tragen und der Einschränkung beim Filme schauen. Jedoch veröffentlichten sie keine Zahlen für die Beeinträchtigung bei einzelnen Tätigkeiten, sondern verglichen eine erhobene Gesamtpunktzahl vor und nach Therapie (Truong et al., 2008). Diese Untersuchung führten sie für verschiedene Dosierungen bei Patienten mit und ohne Placebo durch. Dabei zeigte sich bei allen Gruppen eine signifikante Verbesserung des modifizierten BSDI unter Botulinumtoxin Behandlung. 2006 erschien eine Studie von Roggenkämper et al., die 254 Patienten umfasste mit einem durchschnittlichen BSDI Wert von 1,6, Werte für einzelne Tätigkeiten wurden nicht angegeben (Roggenkämper et al., 2006).

Der Median der Jankovic Rating Scale (JRS) lag, bei einer Verteilung von null bis acht, in dieser Studie bei 4,0. Dies entspricht in etwa den Daten anderer Studien: So gaben Müller et al. in einer Studie an 92 BEB Patienten einen durchschnittlichen JRS von 4,6 (SD:0,9) vor Injektion an (Müller et al., 2002), während Etgen et al. bei 16 BEB Patienten einen Wert von 3,8 (SD:1,0) ermittelten (Etgen et al., 2006). In der zuvor erwähnten Studie von Roggenkämper lag der durchschnittliche JRS-Wert mit 5,3 etwas höher (Roggenkämper et al., 2006).

Die von uns erhobenen Ergebnisse sind Hinweise dafür, dass Patienten mit LIT in ihrem sozialem Leben in ähnlicher Art und Weise beeinträchtigt sind wie Patienten mit BEB.

## **4.2. Behandlungen und Vergleich zu anderen Studien zum LIT und BEB**

### **4.2.1. Botulinumtoxin**

#### **4.2.1.1. Wirkungsdauer**

Botulinumtoxin besitzt nachweislich einen therapeutischen Effekt bei dem größten Teil der Patienten mit BEB (Defazio und Livrea, 2004; Roggenkämper und Laskawi, 2004). Laut Kerty und Eidal leidet innerhalb der therapieresistenten Patienten ein überproportionaler Anteil an dem Subtypen des LIT (Kerty und Eidal, 2006). Diese These belegen sie jedoch nicht mit Zahlen, sondern Erfahrungswerten. In unserer Studie gaben insgesamt 7 % der mehr als einmal behandelten Patienten an, keine Wirkung gespürt zu haben. Dies würde der Aussage von Kerty und Eidal insofern widersprechen, als das es keinen überproportionalen Anteil darstellt. Jedoch muss dabei berücksichtigt werden, dass 61 von unseren 289 LIT Patienten lediglich nur einmal behandelt wurden, so dass über die Wirkungsdauer dieser Patienten keine Angaben gemacht werden konnten. Möglicherweise kam es bei einem nicht mehr zu ermittelnden Anteil dieser Patienten zu keiner Wirkung.

Bisher fehlen jedoch Studien, die ein Aussage darüber treffen, inwiefern die subjektive Wirkungsdauer von Botulinumtoxin bei Patienten mit LIT sich von der subjektiven Wirkungsdauer von Patienten mit dem klassischen BEB unterscheidet. In einigen Studien wurde die Wirkungsdauer von Botulinumtoxin beim BEB untersucht. Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über diese Studien (Standardabweichungen wurden nur angegeben sofern sie veröffentlicht wurden):

| Studie und Jahreszahl          | Anzahl der Patienten | Erkrankung | Mittlere Wirkungsdauer von BTX in Wochen, |
|--------------------------------|----------------------|------------|---|
| Nüßgens und Roggenkämper, 1995 | 105                  | BEB        | 6,8/14,6 (SD: 4,2/8,7) *                  |
| Elston, 1987                   | 101                  | BEB        | 9,0                                       |
| Jankovic et al, 1990           | 70                   | BEB        | 15,7 (SD:9,3)                             |
| Engstrom et al, 1987           | 76                   | BEB        | 16,7                                      |
| Mauriello und Alijan, 1991     | 18                   | BEB        | 14,9                                      |
| Snir et al, 2003               | 17                   | BEB        | 12/16 (SD: 1,0/1,4)**                     |
| <b>Aktuelle Studie</b>         | <b>48</b>            | <b>LIT</b> | <b>7,6 (SD:6,0)</b>                       |

**Tab. 13: Botulinumtoxin Wirkungsdauer: Vergleich der aktuellen Studie zu diversen anderen Studien**

\* bad responder vs. good responder

\*\* hohe Dosen vs. niedrige Dosen Botulinumtoxin

Bei Betrachtung der Tabelle fällt auf, dass bei Patienten mit dem klassischen BEB die subjektive Wirkungsdauer von Botulinumtoxin um einige Wochen länger anhält als bei Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp. Während in der vorliegenden Studie die durchschnittliche subjektive Wirkung von Botulinumtoxin bei 1198 Injektionen von insgesamt 48 Patienten im Mittel 7,6 Wochen anhält, liegen die Werte beim BEB überwiegend im Bereich zwischen 9 und 16 Wochen (Elston, 1987; Engstrom et al., 1987; Mauriello und Alijan, 1991; Snir et al., 2003). Die einzige Ausnahme stellen die sogenannten „bad responder“ in der Studie von Nüßgens und Roggenkämper dar, mit einer Wirkungsdauer von im Mittel 6,8 Wochen. In dieser Studie wurden Behandlungsergebnisse von Patienten ausgewertet, welche über einen Zeitraum von drei bis acht Jahren mit Botulinumtoxin behandelt worden sind. Als „good responder“ wurden Patienten bezeichnet, die in diesem Zeitraum vier bis zehn Injektionsbehandlungen benötigten, als „bad responder“ die in dem Zeitraum über zwanzig Mal injiziert worden sind (Nussgens und Roggenkamper, 1995).

Karp et al. ermittelten 1994 in einer Studie eine signifikant längere Wirkungsdauer von Botulinumtoxin bei weiblichen Patienten als bei männlichen Patienten mit Handdystonie. (Karp et al., 1994). Sowohl nach Auswertung der Daten des Gesamtpatientenguts als auch der Untergruppe zeigte sich bei uns ein eher umgekehrtes Bild. Beide Auswertungen zeigten eine knapp einwöchig längere subjektive Wirkungsdauer bei den männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen Patienten (Gesamtpatientengut: 9,5 zu 8,4 Wochen; Untergruppe: 8,3 zu 7,4 Wochen). Dieser Unterschied ließ sich in der Untergruppe auch statistisch belegen ( $p = 0,034$ ). Ein geschlechtsbezogener Unterschied in der subjektiven Wirkungsdauer zeigte sich in keiner der bisherigen Studien zum BEB (Anderson et al., 1998; Jankovic et al., 1990)

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen treffen: Botulinumtoxin Injektionen stellen für den Großteil der LIT Patienten eine geeignete Behandlungsmethode dar. Im Vergleich zu den klassischen BEB Patienten, zeigte sich in unserer Studie kein größerer Anteil an Therapieversagern. Jedoch liegt die in unserer Studie ermittelte mittlere Wirkungsdauer mit 7,6 Wochen unter den Werten für den klassischen BEB. Hinsichtlich geschlechtsbezogener Unterschiede zeigte sich eine leichte Tendenz zugunsten einer längeren Wirkungsdauer bei männlichen Patienten.

#### **4.2.1.2. Dosierung**

In unserer Analyse der Untergruppe zeigte sich im Laufe der ersten zehn bis zwanzig Behandlungen ein Anstieg der Dosierung. Als statistisch signifikant erwies sich dabei vor allem der Dosisunterschied der letzten Behandlungen im Vergleich zu den ersten vier Behandlungen. Ursächlich für diese, vor allem in den ersten Behandlungen, vorkommende Dosissteigerung, ist die meist niedrig gewählte Dosierung in den ersten Sitzungen. So wird den Patienten an der UAB häufig zunächst eine niedrige Dosis Botulinumtoxin injiziert, z.B. 12,5 IU pro Auge, um den Erfolg zu testen, ohne dabei unnötige Nebenwirkungen zu erzielen. Bei Erfolglosigkeit der ersten Behandlungen wird daraufhin die Dosis erhöht, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Anders formuliert bedeutet das, dass für jeden Patienten die individuelle Dosierung erst einmal ermittelt werden muss und dabei tendenziell mit niedriger Dosierung begonnen

wird. Nach dieser Dosisfindungsphase während der ersten Injektionen, bleibt die Dosierung weitgehend stabil.

Zusätzlich haben wir in unserer Studie das Verhältnis von Wirkungsdauer zur Dosis im Laufe der Behandlung untersucht. Dabei zeigt sich ein relativ ähnliches Bild wie für die Dosierung: Verglichen mit den ersten vier Injektionen, ist der Quotient aus Wirkung zur Dosis in statistisch signifikantem Maße für die letzten Behandlungen niedriger. Dies ließ sich sowohl bei den Injektionen eins bis zehn als auch eins bis fünfzehn nachweisen. Jedoch konnte dieses Ergebnis bei den Injektionen eins bis zwanzig mit weniger Fallzahlen nicht bestätigt werden. Es ist deshalb schwierig, eine Aussage darüber zu treffen, inwiefern sich der Quotient aus Wirkung zur Dosis über die Zeit verändert. Für die ersten vier Injektionen scheint jedoch die Wirkungsdauer in Relation zur Dosis vergleichsweise länger zu sein als für die folgenden Injektionen. Erklärungen für dieses Phänomen lassen sich nur vermuten: Da es sich bei der Wirkungsdauer um eine subjektive Einschätzung durch den Patienten handelt, ist es möglich, dass die ersten Injektionen gegenüber der Zeit der starken Beschwerden besser beurteilt werden als Injektionen zu späteren Zeitpunkten. Eine andere Möglichkeit könnte die Bildung von Antikörpern gegen Botulinumtoxin sein, welche zu einer Abschwächung der Wirkung führt. Dieses Phänomen des sekundären Therapieversagens wurde jedoch noch nicht explizit für den LIT untersucht, sondern nur für den BEB, bei dem er jedoch extrem selten auftritt und somit für größere Patientenzahlen eher nicht relevant ist (Dressler, 2000; Kessler et al., 1999).

In der Literatur finden sich keine Vergleiche bezüglich des Quotienten aus Wirkungsdauer zur Dosis beim LIT. 1995 veröffentlichten Nüßgens und Roggenkämper eine Studie an 115 Patienten, in der sie den Quotienten aus Wirkungsdauer zu Dosis bei Langzeitpatienten mit BEB analysierten. Dabei unterschieden sie zwischen sogenannten „good responders“ und „bad responders“, also Patienten die eine bessere bzw. schlechtere Wirkung auf Botulinumtoxin verspürten. Bei den 55 „good responders“ betrug der Quotient 0,39 – 0,56 bei einer Dosierung von 10 – 32 IU pro Auge. Bei den 60 „bad responders“ 0,12 - 0,22 bei einer Dosierung von 12,5 – 45 IU pro Auge. Die Beschwerdelinderung dauerte im Durchschnitt 14,6 Wochen bei den „good responders“

und 6,8 Wochen bei den „bad responders“. Bei den „bad responders“ zeigte sich ebenso wie in unserer Studie ein leichter Abfall der Wirksamkeit im Laufe der ersten vier Injektionen, der sich aber statistisch nicht signifikant äußerte, während der Quotient bei den „good responders“ im Mittel langfristig konstant blieb (Nussgens und Roggenkamper, 1995).

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit unseren so lässt sich folgendes feststellen: Bezüglich Wirkungsdauer und Abfall des Quotienten aus Wirkungsdauer zur Dosis im Laufe der ersten vier Behandlungen gleichen unsere Ergebnisse tendenziell denen der „bad responder“ in der Studie von Nüssgens und Roggenkämper. Jedoch sind die Werte des Quotienten in unserer Studie näher an den Werten der „good responder“. Somit wirkt Botulinumtoxin bei Patienten mit LIT nicht so lange wie bei den „good respondern“, aber in Relation zur Dosis vergleichbar. Als Ansatz für die Zukunft wären somit Studien mit Dosissteigerungen sinnvoll, um zu vergleichen inwiefern es zu einer Wirkungssteigerung kommt.

#### **4.2.1.3. Nebenwirkungen**

Eine umfassende Studie, welche die Nebenwirkungen der Botulinumtoxin Therapie bei Patienten mit dem LIT untersucht hat, ist in der aktuellen Literatur nicht vorhanden. Aus diesem Grund werden unsere Daten mit denen des BEB verglichen. Einen Überblick über das Vorkommen der häufigsten Nebenwirkungen wird in Tabelle 14 gegeben:

| <b><u>Nebenwirkungen</u></b>  | Jankovic<br>1990 | Nüßgens<br>et<br>Roggen-<br>kämpfer<br>1995 * | Nüßgens<br>et<br>Roggen-<br>kämpfer<br>1995 ** | Nüßgens<br>1996 | Aktuelle<br>Studie |
|-------------------------------|------------------|---|--|-----------------|--------------------|
|                               | BEB              |   |  |                 | LIT                |
| <b>Patientenanzahl</b>        | 90               | 55  | 60   |                 | 48                 |
| <b>Anzahl der Injektionen</b> | <b>212</b>       | <b>391</b>                                    | <b>1464</b>                                    | <b>7692</b>     | <b>1198</b>        |
| Tränen                        | 5,2 %            | 3,3 %   | 5,1 %  | 3,7 %           | 2,5 %              |
| Lagophthalmus                 | 4,2 %            | 1,5 %   | 1,9 %  | 4,9 %           | 2,3 %              |
| Ptosis                        | 9,0 %            | 4,3 %   | 5,4 %  | 4,1 %           | 1,8 %              |
| Zephalgien                    |                  | 0,5 %   | 1,0 %  | 0,8 %           | 1,7 %              |
| Brennen                       |                  | 2,2 %   | 0,8 %  |                 | 1,1 %              |
| Fremdkörper-Gefühl            |                  |   |  | 1,6 %           | 0,9 %              |
| Hämatom                       | 2,8 %            | 1,3 %   | 1,8 %  | 3,9 %           | 0,8 %              |
| Verschwommensehen             |                  | 0,7 %   | 0,3 %  | 0,8 %           | 0,6 %              |
| Blendempfindlichkeit          | 0,5 %            |   |  | 0,4 %           | 0,5 %              |
| Doppelbildangaben             | 7,1 %            | 1,6 %   | 1,8 %  | 1,4 %           | 0,3 %              |

**Tab. 14: Vergleich der Botulinumtoxin Nebenwirkungen zwischen der aktuellen Studie und diversen anderen Studien**

\* good responder; \*\* bad responder

Ptosis:

Ptosis resultiert aufgrund der Diffusion des Toxins von der Injektionsstelle des Oberlids zum extrem sensitiven Levatormuskel (Ben Simon und McCann, 2005). Zur Vermeidung dieser Nebenwirkung sollte der mittlere Teil des Oberlides als Injektionsstelle gemieden werden. Zur Behandlung der Ptosis gibt es keine Medikamente. Die Patienten sind häufig gezwungen eine bestimmte Kopfhaltung einzunehmen, in der sie das Kinn anheben um so möglichst gut sehen zu können. Alternativ besteht die Möglichkeit zur Anhebung des Oberlides mittels Pflasterstreifen oder die Verwendung spezieller Brillen mit Ptosisbügel (Roggenkämpfer und Laskawi, 2004). In den letzten Jahren ist ein deutlicher Rückgang in der Inzidenz der Ptosis zu verzeichnen. Während in den ersten Studien die Ptosis als unerwünschte Nebenwirkung in bis zu 10 % der Behandlungen mit Botulinumtoxin auftrat, liegt die Häufigkeit in der Erhebung unserer Daten bei nur

noch 1,8 % (Dutton und Buckley, 1988; Jankovic et al., 1990; Osako und Keltner, 1991). Die Ursache für diesen Rückgang liegt am ehesten in der Optimierung der Injektionspunkte. Im Gegensatz zu den Anfängen der Botulinumtoxin Therapie in den achtziger und Anfang der neunziger Jahre wird inzwischen fast nie in den mittleren Teil des Oberlides injiziert.

#### Lagophthalmus:

Der inkomplette Lidschluss ist einer der häufigsten Nebenwirkungen. Die Ursache ist ein übermäßiges Ansprechen des Muskels auf Botulinumtoxin. Dies führt zu einer stark verminderten Lidschlusskraft und vor allem während des Schlafens, zu einer Austrocknung der Hornhaut mit der Gefahr einer darauffolgenden Keratitis. Zur Vermeidung dieser Komplikation wird den Patienten die nächtliche Applikation einer fetthaltigen Augensalbe empfohlen (Roggenkämper und Laskawi, 2004).

#### Doppelbilder:

Doppelbilder nach Botulinumtoxin Therapie entstehen überwiegend durch die Injektion in der Nähe des Musculus obliquus inferior. Als Therapieoptionen stehen Folienprismen oder evtl. Mattfolien für das Brillenglas zur Verfügung. Bei manchen Patienten reicht auch schon eine bestimmte Kopfhaltung zur Vermeidung von Doppelbildern (Roggenkämper und Laskawi, 2004). Durch die langjährige Erfahrung der UAB in der Behandlung mit Botulinumtoxin hat die Inzidenz dieser Nebenwirkung bei unseren Patienten einen niedrigen Wert. Während Doppelbildangaben in älteren Studien in bis zu 7 % der Fälle auftraten (Jankovic et al., 1990), liegt die Inzidenz in unserer Erhebung bei 0,3 %.

#### Epiphora (Augentränen):

Die häufigste Nebenwirkung in unserer Studie mit einer Inzidenz von 2,5 % war das vermehrte Augentränen. Diese in den meisten Fällen vergleichsweise harmlose Nebenwirkung kann mit abschwellend wirkenden Augentropfen behandelt werden, um somit ggf. den Tränenabfluss zu erleichtern (Roggenkämper und Laskawi, 2004).

Unsere Daten unterstreichen, dass Botulinumtoxin bei der Behandlung von LIT ein sicheres Mittel ist. Voraussetzung für die nebenwirkungsarme Behandlung ist eine genaue Kenntnis des Arztes über die Injektionspunkte und Injektionsdosis.

#### **4.2.2. Suspensions-Operation**

Die Suspensions-Operation stellt einen minimal invasiven, reversiblen Eingriff zur Behandlung von Patienten mit LIT oder therapieresistentem BEB dar (Roggenkämper und Nussgens, 1997). An der UAB erhielten vergleichsweise viele Patienten eine Suspensions-Operation. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die UAB als Zentrum für die Behandlung des BEB und insbesondere Suspensions-Operationen gilt. Deshalb werden häufig Patienten, mit der expliziten Frage nach einer Operation, aus anderen Kliniken in die UAB überwiesen. Zusätzlich werden oft schwer therapierbare Fälle in die UAB zugewiesen. Der Nutzen und die Komplikationen dieses Eingriffes wurden in verschiedenen Studien dokumentiert:

2007 veröffentlichten Wabbels und Roggenkämper eine Studie mit 132 BEB Patienten, wovon 45 am LIT litten, derzufolge 73 % der Patienten eine subjektive Verbesserung ihrer Symptome durch die Operation beschrieben. Die mittlere Bewertung aller Patienten bezüglich der subjektiven Verbesserung lag bei 50 %. Zu den postoperativen Komplikationen gehörten Hornhauterosionen, Nahtgranulome und Dermatochalasis. Größere Komplikationen blieben aus (Wabbels und Roggenkämper, 2007).

Eine 1997 durchgeführte Studie von Roggenkämper und Nüssgens, die sowohl Patienten mit LIT als auch BEB umfasste, ergab eine subjektive Verbesserung bei 26 der 28 behandelten Patienten (93 %). Die subjektive Verbesserung betrug insgesamt 58 %. In 5 der 56 operierten Augen entstanden Nahtgranulome und ein Patient zeigte sekundäre Wundheilungsstörungen an beiden Augen. Bei keinem einzigen Patienten kam es zu größeren Komplikationen (Roggenkämper und Nussgens, 1997).

De Groot führten im Jahre 2000 eine Untersuchung durch, in der nur Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp eine Suspensions-Operation erhielten. Von den 13 Patienten der Studie gaben 10 eine subjektive Verbesserung an (De Groot et al., 2000).

Die von uns befragten Patienten mit Frontalis-Suspensions-OP, gaben zu 76 % eine subjektive Verbesserung postoperativ an, sowie 59 % als durchschnittlichen Grad der subjektiven Verbesserung.

Tabelle 15 gibt einen Überblick über diese Studien:

|  | Roggenkämper<br>und Nüßgens<br>1997 | Wabbels und<br>Roggenkämper<br>2007 | De Groot et al.<br>2000 | Aktuelle<br>Studie |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------|
|  | klassischer BEB + LIT               |                                     | LIT                     | LIT                |
|  | N = 28                              | N = 115                             | n = 13                  | n = 17             |
| Anteil der<br>Patienten die<br>durch die OP eine<br>subjektive<br>Verbesserung<br>verspürten | 93 %                                | 73 %                                | 77 %                    | 76 %               |
| Grad der<br>subjektiven<br>Verbesserung von<br>0 -100 %                                      | 58 %                                | 50 %                                | -                       | 59 %               |

**Tab. 15: Suspensions-OP: Vergleich zwischen der aktuellen Studie und diversen anderen Studien hinsichtlich Anteil der Patienten mit einer postoperativen Verbesserung und Grad der subjektiven postoperativen Verbesserung**

In der Analyse der Daten unseres Gesamtpatientengutes zeigte sich eine signifikant kürzere subjektive Wirkungsdauer von Botulinumtoxin-A bei Patienten mit Suspensions-Operation im Vergleich zu denen ohne Suspensions-Operation. Dies ist jedoch nicht auf die Suspensions-Operation selbst zurückzuführen, sondern auf die Tatsache, dass vor allem schwer therapierbare Patienten eine Suspensions-Operation erhalten. Dies spiegelte sich auch in der Befragung der Patienten nach der subjektiven Verbesserung bezüglich ihrer Therapie in der UAB wieder. Hierbei ergab sich sowohl bei Patienten mit

als auch bei denen ohne Suspensions-Operation ein fast identischer Wert. Postoperativ erhalten die Patienten mit Suspensions-Operation keine Injektionen mehr oberhalb der Augenbraue, wodurch die vergleichsweise niedrigere Dosierung zu erklären ist. Insgesamt ist die Suspensions-Operation als ein sinnvoller ergänzender Eingriff für therapieresistente bzw. schwer therapierbare Patienten mit LIT zu sehen. Die Vorteile liegen in der geringen Invasivität, der Reversibilität und der geringen postoperativen Komplikationen, bei insgesamt guten subjektiven Verbesserungen.

Ein anderes ergänzendes, weitaus invasiveres und nicht reversibles operatives Verfahren, stellt die Oberlid Myektomie dar (Chapman et al., 1999). Für dieses Verfahren stellten Georgescu et al. 2008 in einer Studie mit 45 Patienten fest, dass für Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp die resistent auf Botulinumtoxin waren, es eine Verbesserung der Lebensqualität darstellt (Georgescu et al., 2008). Jedoch kam es, im Vergleich zur Suspensions-Operation, zu häufigeren und größeren Komplikationen, wie z.B. intraoperative orbitalen Blutungen, Taubheitsgefühlen, Hornhautentzündungen und postoperativen verstärkten Schmerzen bei Botulinumtoxin Injektionen. Eine umfassende Studie zum Vergleich dieser beiden operativen Verfahren steht bislang aus, so dass derzeit keine eindeutige Empfehlung für ein Verfahren vorliegt. Für die Suspensions-Operation sprechen jedoch vor allem die Reversibilität, die geringere Komplikationsrate sowie der weniger invasive Eingriff. Aus diesen Gründen wird in der UAB ausschließlich die Suspensions-Operation durchgeführt.

#### **4.2.3. Selbsthilfegruppen**

Die BEBRF (benign essential blepharospasm research foundation) ist eine 1981 in den USA gegründete Stiftung, die unter anderem Selbsthilfegruppen im angloamerikanischen Raum für Patienten mit BEB organisiert. Einer Studie von Anderson et al. zufolge profitieren über 90 % der Patienten mit BEB von dieser Selbsthilfegruppe (Anderson et al., 1998). Zur Validität dieser Studie sei jedoch anzumerken, dass die Datenerhebung zusammen mit der BEBRF erfolgte, so dass die Ergebnisse noch durch unabhängige Studien bestätigt werden müssten.

In Deutschland stellt die Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V. (DDG) eine vergleichbare Organisation dar. Eine umfassende Studie, ähnlich wie die von Anderson et al, die den Nutzen der DDG für die Patienten untersucht steht bisher noch aus.

In unserer Studie gaben 41 % der befragten Patienten an, von der DDG bereits gehört zu haben. 11 % gaben an, die Selbsthilfegruppe regelmäßig zu besuchen. 59 % gaben trotz Aufklärung im Rahmen des Eingangsgesprächs an, noch nie von der DDG gehört zu haben. Innerhalb der Patienten, die von der DDG gehört hatten, nannten nur 16 % Ärzte als die Quelle der Information, während sich je 32 % die Informationen diesbezüglich selber gesucht hatten oder durch andere Patienten erhielten.

Zur Therapieoptimierung scheint es daher sinnvoll Patienten häufiger und wiederholt bezüglich der DDG aufzuklären. In der UAB geschieht dies in der Regel vor der ersten Behandlung. Anhand unserer Daten lässt sich aber der Schluss ziehen, dass wiederholte Informationen notwendig sind, damit diese von den Patienten behalten werden.

#### **4.2.4. Alternative Therapieverfahren**

Die Datenlage zu alternativen Therapieverfahren beim BEB oder LIT ist sehr dürftig. Einzig eine Studie von Nepp et al. aus dem Jahre 1998 untersuchte den Nutzen von Akupunkturverfahren anhand von fünf Patienten mit BEB. Die Autoren kamen trotz fluktuierender dystoner Symptome der Patienten zu dem Schluss, dass Akupunktur eine gute ergänzende Therapiemethode darstellt (Nepp et al., 1998). Diese Annahme lässt sich durch unsere Studie nur bedingt nachweisen. In unserer Befragung gab es acht Patienten, die eine Akupunkturbehandlung erhalten hatten. Lediglich zwei gaben eine leichte Verbesserung an, während die anderen sechs Patienten keine Linderung ihrer Beschwerden verspürten. Kein einziger Patient gab eine mittelmäßige oder starke Besserung oder gar eine Beschwerdefreiheit unter der Therapie an. Somit scheint der Nutzen einer Akupunkturbehandlung bei Patienten mit LIT mehr als fraglich.

### 4.3. Quintessenz

Im Kapitel „1.7. Ziele der Studie“ dieser Arbeit setzten wir uns als Ziel bestimmten Fragestellungen nachzugehen. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Inwiefern unterscheiden sich die Patientencharakteristika der Patienten mit dem Levatorinhibitionstypen von denen mit dem klassischen BEB?

Nach Auswertung aller Akten von Patienten mit dem BEB im Archiv der UAB fand sich ein Anteil von 13,7 %, der an dem Subtypen des Levatorinhibitionstypen leidet. In keiner anderen Studie wurde ein so großes Patientengut analysiert, so dass diese Zahl als die bisher verlässlichste Quelle angesehen werden kann. Bezüglich der klassischen Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht und Diagnoseverteilung) fanden sich in unserer Studie übereinstimmende Ergebnisse zu bisherigen BEB Studien.

2. Inwiefern unterscheiden sich die Ergebnisse der Therapieerfolge beim Levatorinhibitionstyp von den bekannten Ergebnissen anderer Studien beim klassischen BEB?

Der Levatorinhibitionstyp lässt sich ebenso wie der klassische BEB mit Botulinumtoxin-A Injektionen behandeln. Jedoch ist die subjektive Wirkungsdauer beim LIT mit durchschnittlich knapp 8 Wochen kürzer als die beim BEB, bei dem in verschiedenen Studien Werte im Bereich von 9 bis 16 Wochen angegeben werden. Überraschenderweise zeigte sich jedoch eine statistisch signifikante längere mittlere subjektive Wirkungsdauer bei den männlichen Patienten (8,3 Wochen) im Vergleich zu den weiblichen (7,4 Wochen). Ein geschlechtsbezogener Unterschied in der subjektiven Wirkungsdauer fand sich bisher in keiner Studie zum BEB. Bezüglich Dosierung und Nebenwirkungen ließen sich keine wesentlichen Unterschiede zu Studien zum BEB feststellen.

3. Inwieweit sind Patienten mit dem Levatorinhibitionstyp in Ihrem sozialen und beruflichen Leben eingeschränkt?

Aufgrund der Vielfalt der Ausprägungsmöglichkeiten lässt sich keine allgemein gültige Aussage zu dieser Fragestellung treffen. Knapp ein Drittel der von uns befragten Patienten ist wegen der Erkrankung nicht mehr in der Lage, Auto zu fahren. Einige Patienten fühlen sich auch nicht mehr in der Lage, Tätigkeiten wie Fernsehen, Lesen oder Einkaufen durchzuführen, während andere Patienten bei diesen Tätigkeiten keine oder weniger Probleme haben. Bei einigen wenigen Patienten mit stärkeren Ausprägungsformen führte die Erkrankung zur Unfähigkeit, den jeweiligen Beruf weiter auszuüben. Die meisten Patienten sind jedoch zu Beginn der Erkrankung schon aus Altergründen nicht mehr berufstätig.

4. Wie sind die Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien bezüglich des Levatorinhibitionstyp einzuordnen?

In unserer Studie bestätigte sich der schon in anderen Studien nachgewiesene Effekt von Botulinumtoxin-A bei LIT Patienten. Auch zeigte sich der Nutzen der Suspensions-Operation bei schwer therapierbaren Patienten. Zu den meisten Fragestellungen unserer Studie wurden bisher keine anderen Studien veröffentlicht, so dass es ein ausführlicher Vergleich zu anderen Studien nicht möglich ist.

## 5. Zusammenfassung

Der benigne essentielle Blepharospasmus (BEB) ist ein beidseitiger Lidkrampf, der willkürlich nicht zu beherrschen ist, weil sich der Musculus orbicularis oculi zeitweise oder ständig verkrampft. Die Erkrankung ist dem Formenkreis der fokalen Dystonien zuzuordnen. Beim Levatorinhibitionstypen handelt es sich um eine Unterform des BEB, welche in der Literatur bisher wenig behandelt worden ist. Die Erkrankung äußert sich in den meisten Fällen klinisch durch einen anfänglichen Krampf der Augenlider, analog zum BEB, bei dem es anschließend oder auch unabhängig davon zu einer Unfähigkeit kommt, das Oberlid zu öffnen. Das Ausmaß der Erkrankung ist dabei sehr variabel und kann im schlimmsten Fall zur funktionellen Erblindung führen. Sowohl beim klassischen BEB als auch beim LIT stellen Botulinumtoxin Injektionen die Therapie der ersten Wahl dar.

Ziel dieser Studie war es, eine umfassende Charakterisierung der Patienten mit LIT durchzuführen. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse durchsuchten wir zunächst die Akten aller 2102 Patienten mit BEB, die bisher an der Universitäts-Augenklinik Bonn behandelt wurden, nach denen mit dem Subtypen des LIT. Dabei fanden sich 289 Patienten, welches einem Anteil von 13,7 % entspricht. Mit 289 analysierten Patienten handelt es sich um die größte bisher durchgeführte Studie bezüglich des LIT. Frauen waren 2,5-mal häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer. Die überwiegende Mehrheit war zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung zwischen 50 und 70 Jahre alt. Jeder fünfte Patient erhielt im Laufe der Behandlung eine Suspensions-Operation. Die durchschnittliche Wirkungsdauer der letzten Behandlung mit Botulinumtoxin betrug 8,4 Wochen, bei einer mittleren Dosierung von 19,4 IU pro Auge. In keinem der erhobenen Parameter zeigte sich ein signifikanter geschlechtsbezogener Unterschied. Patienten ohne Suspensions-Operation zeigten eine signifikant längere Wirkungsdauer, als Patienten mit Suspensions-Operation (9,3 zu 5,5 Wochen). Diese Tatsache ist vor allem darauf zurückzuführen, dass Patienten die eine Suspensions-Operation erhalten als schwer therapierbar einzustufen sind. Desweiteren führten wir eine ausführliche retrospektive Auswertung bei 48 Langzeit-Patienten durch. Diese 48 Patienten erhielten zusammengerechnet 1198 Behandlungen mit Botulinumtoxin an der UAB. Die durchschnittliche Wirkungsdauer betrug 7,6 Wochen, was um einige Wochen

kürzer ist als die bekannte Wirkungsdauer beim BEB. Die häufigsten Nebenwirkungen stellten vermehrter Tränenfluss (2,5 %), Lagophthalmus (2,3 %) und Ptosis (1,8 %) dar. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Dosierung im Laufe der ersten vier Behandlungen, mit konstanten Werten im Laufe der folgenden Behandlungen. Dies lässt sich vor allem darauf zurückführen, dass bei allen Patienten zu Beginn der Behandlung mit niedrigen Dosierungen begonnen wurde, um sie dann anzupassen. Bei der Analyse des Quotienten aus Wirkung zur Dosierung zeigte sich eine Tendenz zu im Verlauf niedrigeren Werten, also einer Wirkungsabnahme auf die Dosis bezogen. Eine mögliche Erklärung könnte die subjektive Einschätzung der Patienten sein, die in der Regel dazu führt, dass die ersten Injektionen gegenüber der Zeit der starken Beschwerden besser beurteilt werden als zu späteren Zeitpunkten.

In dem prospektiven zweiten Teil der Studie erstellten wir von 61 Patienten, anhand eines standardisierten Interviews, ein Therapie-, Diagnostik- und Beschwerdeprofil. 23 % probierten alternative Therapieverfahren (Akupunktur, Medikamente, etc.) vor der Behandlung mit Botulinumtoxin aus, allerdings ohne einen nennenswerten Erfolg. 31 % vermuteten einen Auslöser für die Erkrankung, der in den meisten Fällen mit besonderen psychischen Belastungen oder Verletzungen in Verbindung stand. Zu einer Linderung der Beschwerden kam es beim Schlafen (82 %), Liegen (59 %), Blick nach unten (46 %), Reden (25 %) und Singen (10 %), während es zu einer Zunahme bei Stress (69 %), Verlassen eines Raumes ins Freie (66 %) und Reden (21 %) kam. Bei 25 % führte Druck auf sogenannte Triggerpunkte, wie z.B. Schläfe oder Stirn, zu einer Linderung der Symptome. 7 % konnten aufgrund der Erkrankung nicht mehr ihren Beruf ausüben und 11 % nahmen die Hilfe einer Selbsthilfegruppe in Anspruch. Die subjektive Beeinträchtigung der Patienten wurde mit Hilfe des Blepharospasm Disability Index und die objektive Beeinträchtigung anhand der Jankovic Rating Scale beurteilt. Dabei ergab sich eine positive Korrelation zwischen diesen beiden Parametern, mit einem Korrelationskoeffizienten von +0,63. Sowohl die JRS als auch der BSDI zeigten eine negative Korrelation zur subjektiven Erfolgsbewertung (-0,51 bzw. -0,53).

## 6. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1: Prozentueller Anteil der Patienten des Gesamtpatientengutes, die die entsprechende Nebenwirkung, mindestens einmal angegeben haben (Mehrfachnennungen möglich)..... | 34 |
| Tab. 2: Vergleich diverser Parameter hinsichtlich des Geschlechts im Gesamtpatientengut.....  | 36 |
| Tab. 3: Vergleich diverser Parameter zwischen Patienten mit und ohne Suspensions-OP im Gesamtpatientengut.....  | 38 |
| Tab. 4: Vergleich diverser Parameter zwischen Patienten mit und ohne Meige-Syndrom im Gesamtpatientengut.....   | 39 |
| Tab. 5: Häufigkeit von Nebenwirkungen als Prozentsatz aller Injektionen der Patienten der Untergruppe.....  | 41 |
| Tab. 6: Vergleich der Patientencharakteristika der prospektiven und retrospektiven Analyse.....   | 51 |
| Tab. 7: Übersicht über den Einfluss bestimmter Tätigkeiten auf die Symptome bei Patienten der prospektiven Studie.....  | 55 |
| Tab. 8: Ergebnisse des Blepharospasmus Disability Index innerhalb der prospektiven Studie.....  | 57 |
| Tab. 9: Vergleich diverser Parameter zwischen Patienten mit und ohne Suspensions-OP in der prospektiven Studie.....   | 60 |
| Tab. 10: Vergleich diverser Parameter hinsichtlich des Geschlechts in der prospektiven Analyse.....   | 62 |
| Tab. 11: Ort der Erstvorstellung und Diagnosestellung: Vergleich der aktuellen Studie zu Anderson et al. 1998.....  | 69 |
| Tab. 12: Positiver Einfluss diverser Tätigkeiten auf die Symptome: Vergleich der aktuellen Studie zu Anderson et al. 1998.....  | 71 |
| Tab. 13: Botulinumtoxin Wirkungsdauer: Vergleich der aktuellen Studie zu diversen anderen Studien.....  | 75 |
| Tab. 14: Vergleich der Botulinumtoxin Nebenwirkungen zwischen der aktuellen Studie und diversen anderen Studien.....  | 79 |

|  |    |
|--|----|
| Tab. 15: Suspensions-OP: Vergleich zwischen der aktuellen Studie und diversen anderen Studien hinsichtlich Anteil der Patienten mit einer postoperativen Verbesserung und Grad der subjektiven postoperativen Verbesserung ..... | 82 |
|--|----|

## 7. **Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abb. 1: Blepharospasmus Daten- und Behandlungsbogen mit Angabe von unter anderem Patientennamen, Injektionsanzahl, Injektionsstellen, Injektionsdosis, Wirkungsdauer und Arztname..... | 17 |
| Abb. 2: Alter bei Erstmanifestation beim Gesamtpatientengut .....  | 30 |
| Abb. 3: Alter bei Erstvorstellung in der UAB innerhalb des Gesamtpatientengutes .....  | 31 |
| Abb. 4: Gesamtzahl an Behandlungen des Gesamtpatientengutes mit Botulinumtoxin an der UAB .....  | 32 |
| Abb. 5: Wirkungsdauer der letzten Botulinumtoxin Behandlung an der UAB innerhalb des Gesamtpatientengutes .....  | 33 |
| Abb. 6: Letzte Dosierung Botulinumtoxin am rechten Auge innerhalb des Gesamtpatientengutes .....   | 36 |
| Abb. 7: Verlaufsdarstellung der subjektiven Wirkungsdauer der Injektionen 1-10 innerhalb der Untergruppe .....   | 42 |
| Abb. 8: Verlaufsdarstellung der subjektiven Wirkungsdauer der Injektionen 1-15 innerhalb der Untergruppe .....   | 43 |
| Abb. 9: Verlaufsdarstellung der subjektiven Wirkungsdauer der Injektionen 1-20 innerhalb der Untergruppe .....   | 44 |
| Abb. 10: Verlaufsdarstellung der Dosierung der Injektionen 1-10 innerhalb der Untergruppe .....  | 45 |
| Abb. 11: Verlaufsdarstellung der Dosierung der Injektionen 1-15 innerhalb der Untergruppe .....  | 46 |
| Abb. 12: Verlaufsdarstellung der Dosierung der Injektionen 1-20 innerhalb der Untergruppe .....  | 47 |
| Abb. 13: Verlaufsdarstellung des Wirkungsdauer/Dosis Quotienten der Injektionen 1-10 innerhalb der Untergruppe .....   | 48 |
| Abb. 14: Verlaufsdarstellung des Wirkungsdauer/Dosis Quotienten der Injektionen 1-15 innerhalb der Untergruppe .....   | 49 |
| Abb. 15: Verlaufsdarstellung des Wirkungsdauer/Dosis Quotienten der Injektionen 1-20 innerhalb der Untergruppe .....   | 50 |

|   |    |
|---|----|
| Abb. 16: Subjektive Verbesserung der Symptome durch Botulinumtoxin und ggf. Suspensions-Operation innerhalb der prospektiven Studie ..... | 59 |
| Abb. 17: Graphische Darstellung der Korrelation der Jankovic Rating Scale zum BSDI innerhalb der prospektiven Studie.....                 | 61 |

## 8. Literaturverzeichnis

Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. *Neurology* 1999; 53: 1871-1873

Adler CH, Zimmerman RA, Savino PJ, Bernardi B, Bosley TM, Sergott RC. Hemifacial spasm: evaluation by magnetic resonance imaging and magnetic resonance tomographic angiography. *Ann Neurol* 1992; 32: 502-506

Aktories K, Mohr C, Koch G. Clostridium botulinum C3 ADP-ribosyltransferase. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 175:115-131

Anderson RL. A periorbital approach to blepharospasm. *Trans New Orleans Acad Ophthalmol* 1982; 30: 336-351

Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1998; 14: 305-317

Aramideh M, Bour LJ, Koelman JH, Speelman JD, Ongerboer d, V. Abnormal eye movements in blepharospasm and involuntary levator palpebrae inhibition. Clinical and pathophysiological considerations. *Brain* 1994; 117: 1457-1474

Aramideh M, Ongerboer d, V, Koelman JH, Bour LJ, Devriese PP, Speelman JD. Clinical and electromyographic features of levator palpebrae superioris muscle dysfunction in involuntary eyelid closure. *Mov Disord* 1994; 9: 395-402

Bechler-Karsch A, Berro EA. Infant botulism. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1994; 19: 275-280

Ben Simon GJ, McCann JD. Benign essential blepharospasm. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45: 49-75

Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985; 108: 593-608

Bhatia MS, Gupta R. Essential blepharospasm responding to haloperidol. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 554-556

Boghen D. Apraxia of lid opening: a review. *Neurology* 1997; 48: 1491-1494

Boghen DR. Disorders of facial motor function. *Curr Opin Ophthalmol* 1996; 7: 48-52

Bradley EA, Hodge DO, Bartley GB. Benign essential blepharospasm among residents of Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1995: an epidemiologic study. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 177-181

Burgoyne RD. Secretory vesicle-associated proteins and their role in exocytosis. *Annu Rev Physiol* 1990; 52: 647-659

Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982; 32: 1335-1346

Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, Donmez B, Idiman F. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2002; 249: 64-68

Castelon KE, Trender-Gerhard I, Kamm C, Warner T, Ben-Shlomo Y, Gasser T. Service-based survey of dystonia in Munich. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 202-206

Ceballos-Baumann AO. Dystonien. In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO, HRS. *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1996

Chapman KL, Bartley GB, Waller RR, Hodge DO. Follow-up of patients with essential blepharospasm who underwent eyelid protractor myectomy at the Mayo Clinic from 1980 through 1995. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1999; 15: 106-110

Charfi F, Cohen D, Houeto JL, Soubrie C, Mazet P. Tardive dystonia induced by atypical neuroleptics: a case report with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 149-152

Cossu G, Mereu A, Deriu M, Melis M, Molari A, Melis G. Prevalence of primary blepharospasm in Sardinia, Italy: a service-based survey. *Mov Disord* 2006; 21: 2005-2008

Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD004900

De Groot V, De WF, Smet L, Tassignon MJ. Frontalis suspension combined with blepharoplasty as an effective treatment for blepharospasm associated with apraxia of eyelid opening. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2000; 16: 34-38

Defazio G, Lamberti P, Lepore V, Livrea P, Ferrari E. Facial dystonia: clinical features, prognosis and pharmacology in 31 patients. *Ital J Neurol Sci* 1989; 10: 553-560

Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord* 2002; 17: 7-12

Defazio G, Livrea P. Primary blepharospasm: diagnosis and management. *Drugs* 2004; 64: 237-244

Defazio G, Livrea P, De SR, Manobianca G, Coviello V, Anaclerio D. Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. *Neurology* 2001; 56: 1579-1581

Defazio G, Livrea P, Lamberti P, De SR, Laddomada G, Giorelli M. Isolated so-called apraxia of eyelid opening: report of 10 cases and a review of the literature. *Eur Neurol* 1998; 39: 204-210

Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. *Disaster Med Public Health Prep* 2007; 1: 122-134

Dolly JO, Lande S, Wray DW. The effects of in vitro application of purified botulinum neurotoxin at mouse motor nerve terminals. *J Physiol* 1987; 386: 475-484

Dressler D. Complete secondary botulinum toxin therapy failure in blepharospasm. *J Neurol* 2000; 247: 809-810

Dressler D. Clinical features of antibody-induced complete secondary failure of botulinum toxin therapy. *Eur Neurol* 2002; 48: 26-29

Dressler D, Benecke R. Antikörpervermitteltes Versagen der Botulinumtoxin-Therapie. In: Laskawi R, Roggenkämper P, Hrsg. *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*. München: Urban & Vogel; 2004: 58-60

Duggal HS, Mendhekar DN. Clozapine-induced tardive dystonia (blepharospasm). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19: 86-87

Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology* 1988; 95: 1529-1534

Elston JS. Long-term results of treatment of idiopathic blepharospasm with botulinum toxin injections. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 664-668

Engstrom PF, Arnoult JB, Mazow ML, Prager TC, Wilkins RB, Byrd WA. Effectiveness of botulinum toxin therapy for essential blepharospasm. *Ophthalmology* 1987; 94: 971-975

Erdal E, Bartels F, Binscheck T, Erdmann G, Frevert J, Kistner A. Processing of tetanus and botulinum A neurotoxins in isolated chromaffin cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995; 351: 67-78

Etgen T, Muhlau M, Gaser C, Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1017-1020

Evinger C, Bao JB, Powers AS, Kassem IS, Schicatano EJ, Henriquez VM. Dry eye, blinking, and blepharospasm. *Mov Disord* 2002; 17: 75-78

Fahn S. Blepharospasm: a form of focal dystonia. *Adv Neurol* 1988; 49: 125-133

Forget R, Tozlovanu V, Iancu A, Boghen D. Botulinum toxin improves lid opening delays in blepharospasm-associated apraxia of lid opening. *Neurology* 2002; 58: 1843-1846

Georgescu D, Vagefi MR, McMullan TF, McCann JD, Anderson RL. Upper eyelid myectomy in blepharospasm with associated apraxia of lid opening. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 541-547

Goertelmeyer R, Brinkmann S, Comes G, Delcker A. The Blepharospasm Disability Index for the assesment of functional health in focal dystonia. *Clinical Neurophysiology* 2002; 113: 77-78

Goschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences. *Exp Neurol* 1997; 147: 96-102

Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 767-772

Grimminger F, Sibelius U, Aktories K, Just I, Seeger W. Suppression of cytoskeletal rearrangement in activated human neutrophils by botulinum C2 toxin. Impact on cellular signal transduction. *J Biol Chem* 1991; 266: 19276-19282

Hall TA, McGwin G, Jr., Searcey K, Xie A, Hupp SL, Owsley C. Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 116-119

Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology* 2002; 59: 1306-1312

Hauschild AH, Bowmer EJ, Gauvreau L. Infant botulism. *Can Med Assoc J* 1978; 118: 484

Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 249-259

Jankovic J. *Advances in Ophthalmic Plastic and Reconstr. Surgery- Blepharospasm.* New York: Pergamon Press; 1985

Jankovic J, Kenney C, Grafe S, Goertelmeyer R, Comes G. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm. *Mov Disord* 2009; 24: 407-413

Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 1984; 16: 371-376

Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616-623

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

Johnson LN, Lapour RW, Johnson GM, Johnson PJ, Madsen RW, Hackley SA. Closely spaced stressful life events precede the onset of benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neuroophthalmol* 2007; 27: 275-280

Jordan DR, Anderson RL, Digre KB. Apraxia of lid opening in blepharospasm. *Ophthalmic Surg* 1990; 21: 331-334

- Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 44
- Kalka-Moll WM, Aurbach U, Schaumann R, Schwarz R, Seifert H. Wound botulism in injection drug users. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 942-943
- Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology* 1994; 44: 70-76
- Kemp LW, Reich SG. Hemifacial Spasm. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 175-179
- Kerty E, Eidal K. Apraxia of eyelid opening: clinical features and therapy. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 204-208
- Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 1999; 246: 265-274
- Korkeala H, Stengel G, Hyytia E, Vogelsang B, Bohl A, Wihlman H. Type E botulism associated with vacuum-packaged hot-smoked whitefish. *Int J Food Microbiol* 1998; 43: 1-5
- Kreyden OP, Geiges ML, Boni R, Burg G. Botulinum toxin: from poison to drug. A historical review. *Hautarzt* 2000; 51: 733-737
- Lamberti P, de MM, Zenzola A, Aniello MS, Defazio G. Frequency of apraxia of eyelid opening in the general population and in patients with extrapyramidal disorders. *Neurol Sci* 2002; 23: 81-82
- Langlois M, Richer F, Chouinard S. New perspectives on dystonia. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 34-44
- Le KD, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003; 61: 1294-1296
- Mauriello JA, Aljian J. Natural history of treatment of facial dyskinesias with botulinum toxin: a study of 50 consecutive patients over seven years. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 737-739
- McMaster P, Piper S, Schell D, Gillis J, Chong A. A taste of honey. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 596-597
- Micheli F, Scorticati MC, Folgar S, Gatto E. Development of Parkinson's disease in patients with blepharospasm. *Mov Disord* 2004; 19: 1069-1072
- Midura TF, Arnon SS. Infant botulism. Identification of *Clostridium botulinum* and its toxins in faeces. *Lancet* 1976; 2: 934-936
- Moncayo J, Bogousslavsky J. Vertebro-basilar syndromes causing oculo-motor disorders. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 45-50

- Müller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol* 2002; 249: 842-846
- Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K. Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. *Mov Disord* 1995; 10: 440-443
- Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1707-1714
- Nepp J, Wenzel T, Kuchar A, Steinkogler FJ. Blepharospasm and acupuncture--initial results of a treatment trial. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148: 457-458
- Neubrand M, Scheurlen C, Schepke M, Sauerbruch T. Long-term results and prognostic factors in the treatment of achalasia with botulinum toxin. *Endoscopy* 2002; 34: 519-523
- Nussgens Z, Roggenkamper P. Long-term treatment of blepharospasm with botulinum toxin type A. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4: 363-367
- Olson S. Neurobiology. Making sense of Tourette's. *Science* 2004; 305: 1390-1392
- Osako M, Keltner JL. Botulinum A toxin (Oculinum) in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 28-46
- Patel BC, Anderson RL. Blepharospasm and related facial movement disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; 6: 86-99
- Paus S, Zsurka G, Baron M, Deschauer M, Bamberg C, Klockgether T. Apraxia of lid opening mimicking ptosis in compound heterozygosity for A467T and W748S POLG1 mutations. *Mov Disord* 2008; 23: 1286-1288
- Perlmutter JS, Mink JW. Dysfunction of dopaminergic pathways in dystonia. *Adv Neurol* 2004; 94: 163-170
- Porta M, Maggioni G, Ottaviani F, Schindler A. Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. *Neurol Sci* 2004; 24: 420-423
- Reimer J, Gilg K, Karow A, Esser J, Franke GH. Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 64-70
- Roggenkämper P, Laskawi R. Essenzieller Blepharospasmus. In: Laskawi R, Roggenkämper P, Hrsg. *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*. München: Urban & Vogel, 2004: 73-89
- Roggenkämper P. Blepharospasm treatment with botulinum toxin (follow-up). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986; 189: 283-285

Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303-312

Roggenkämper P, Nussgens Z. Frontalis suspension for essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. First results. *Ger J Ophthalmol* 1993; 2: 426-428

Roggenkämper P, Nussgens Z. Frontalis suspension in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum-toxin therapy: long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 486-489

Schicatanò EJ, Basso MA, Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J Neurophysiol* 1997; 77: 2842-2846

Schramm A, Reiners K, Naumann M. Complex mechanisms of sensory tricks in cervical dystonia. *Mov Disord* 2004; 19: 452-458

Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044-1049

Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 347-350

Simpson LL, Rapport MM. Ganglioside inactivation of botulinum toxin. *J Neurochem* 1971; 18: 1341-1343

Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G, xer-Siegel R. Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 99-105

Takahashi T, Murata T, Wada Y. Successful treatment of blepharospasm with tandospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> partial agonist: a case report. *Mov Disord* 2008; 23: 151-152

Truong D, Comella C, Fernandez HH, Ondo WG. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 407-414

Wabbels B, Roggenkämper P. Long-term follow-up of patients with frontalis sling operation in the treatment of essential blepharospasm unresponsive to botulinum toxin therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 45-50

Wegner D. Untersuchung zur Erbllichkeit des essentiellen Blepharospasmus - Eine Studie an 311 Familien. Medizinische Dissertation, Universität Bonn. 2004.

Wirtschaffter JD, McLoon LK. Long-term efficacy of local doxorubicin chemomyectomy in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Ophthalmology* 1998; 105: 342-346