

# Botulinum-Toxin in der speziellen Schmerztherapie

## Zusammenfassung

Botulinum-Toxin wird seit mehr als 20 Jahren therapeutisch verwendet, mittlerweile bei mehr als 50 Erkrankungen verschiedenster Fachgebiete. Eine Zulassung für im Rahmen der speziellen Schmerztherapie relevante Erkrankungen besteht in Deutschland derzeit für den Torticollis spasmodicus, den Blepharospasmus, den Spasmus hemifacialis, den spastischen Spitzfuß bei idiopathischer Zerebralparese und die Armspastik nach Schlaganfall. Neue Publikationen legen die Anwendung bei zahlreichen weiteren schmerzhaften Erkrankungen nahe. Inzwischen besteht Evidenz dafür, dass Botulinum-Toxin nicht nur die neuromuskuläre und neurosekretorische Übertragung blockiert, sondern auch über eine Normalisierung der Muskelspindelaktivität, eine retrograde Aufnahme in das ZNS mit Modulation zentraler Neuropeptidfunktion, eine Hemmung der sterilen neurogenen Inflammation und eine Normalisierung der Endplattendysfunktion wirkt. Die wissenschaftlichen Grundlagen zum Einsatz bei unterschiedlichsten Schmerzerkrankungen sind aufgrund der methodischen Besonderheiten von Schmerztherapiestudien noch lückenhaft. Daher ist der Einsatz von Botulinum-Toxin bei diesen Erkrankungen zurzeit erst nach Ausschöpfung von Standardtherapieverfahren und Evaluation in spezialisierten Zentren indiziert. Er stellt für Patienten und Ärzte eine neue Option dar, erfordert jedoch genaue funktionell-neuroanatomische Kenntnisse, technische Expertise und umfangreiche Erfahrung.

## Schlüsselwörter

Botulinum-Toxin · Schmerztherapie · Kopfschmerz · Migräne · Wirkmechanismen · Anwendungsbereiche

---

© Springer-Verlag 2003

Mitglieder der Arbeitsgruppe Schmerz der DGN

Frau Dr. med. Andrea Stenner, Abteilung Neurologie, Paracelsusklinik Zwickau, Werdauerstraße 68, 08060 Zwickau, Tel.: 0375-5902410, e-mail: a.stenner@freenet.de

Frau Dr. med. Birgit Herting, Neurologische Universitätsklinik Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351-4580, e-mail: birgit.herting@t-online.de

Frau Dr. med. Ute Schmidt, Neurologische Universitätsklinik Magdeburg, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Tel.: 0391-6713484, e-mail: ute.schmidt@medizin.uni-magdeburg.de

Herr Dr. med. Frank Hoffmann, Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Fährstraße 4, 06114 Halle, Saale, Tel.: 0345-524260, e-mail: FrankAnHo@aol.com

Prof. Dr. med. W. Jost, Fachbereich Neurologie, Deutsche Klinik für Diagnostik, Aukammallee 33, 65191 Wiesbaden, Tel.: 0611-577321, e-mail: neuro@dkd-wiesbaden.de

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. H. Göbel, Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik Kiel, Heikendorfer Weg 9–27, 24149 Kiel, Tel.: 0431-2009965, e-mail: kiel@schmerzlinik.de

**Prof. Dr. H. Göbel**

Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzlinik Kiel, Heikendorfer Weg 9–27, 24149 Kiel  
E-Mail: kiel@Schmerzlinik.de

### Botulinum toxin in specific pain therapy

#### Abstract

Botulinum toxin has been used for therapeutic purposes in medicine for more than 20 years. Its effective use now covers more than 50 conditions in a wide variety of areas. Its medicinal use was initially based on its blockade of neuromuscular and neurosecretory transfers. Its use for conditions in the field of specific pain therapy is currently authorized in Germany for spastic torticollis, blepharospasm, hemifacial spasm, spastic equine gait in cases of idiopathic cerebral paresis, and spasticity of the arm following stroke. New publications suggest that it can usefully be employed for numerous other painful conditions. The modes of action known today are not confined to the blockade of cholinergic innervation. Indeed, there is also evidence that therapeutic effects are mediated through a normalization of muscle spindle activity, retrograde intake into the CNS with modulation of the central neuropeptide function, inhibition of sterile neurogenic inflammation, and normalization of endplate dysfunction. In view of the methodological peculiarities of studies in the field of pain therapy, such as injection techniques, injection sites, blind study techniques, dosage etc., the scientific evidence for its use in a wide variety of pain syndromes is still patchy in many areas. For this reason the use of botulinum toxin for these syndromes is only justified after full use has been made of standard therapeutic methods and evaluation in specialized centers. The possibility of considering botulinum toxin in specific pain therapy contexts is a new option for patients and doctors. However, its use calls for detailed knowledge of functional neuroanatomy and extensive practical experience and expertise.

#### Keywords

Botulinum toxin · Pain · Specific pain therapy · Headache · Migraine · Action mechanisms

- ▶ Torticollis spasmodicus
- ▶ Blepharospasmus
- ▶ Spasmus hemifacialis
- ▶ Spastischer Spitzfuß bei idiopathischer Zerebralparese
- ▶ Armspastik nach Schlaganfall

- ▶ Analgetische Effekte
- ▶ Dystonie
- ▶ Spastik

## Botulinum-Toxin A in der Schmerztherapie

Botulinum-Toxin A (BTX-A) wird seit rund 20 Jahren bei zahlreichen Erkrankungen eingesetzt, die durch eine unangemessen hohe Muskelkontraktion charakterisiert sind. Eine Zulassung für im Rahmen der speziellen Schmerztherapie relevante Erkrankungen besteht in Deutschland derzeit für den ▶Torticollis spasmodicus, den ▶Blepharospasmus, den ▶Spasmus hemifacialis, den ▶spastischen Spitzfuß bei idiopathischer Zerebralparese und die ▶Armspastik nach Schlaganfall.

Aktuelle Forschungsanstrengungen konzentrieren sich auf neue Einsatzgebiete von Botulinum-Toxin A in der speziellen Schmerztherapie. Patienten mit bisher therapierefraktären chronischen Schmerzerkrankungen erhoffen sich daraus neue therapeutische Optionen. Aus wissenschaftlicher Sicht ergeben sich zusätzliche Perspektiven für die Grundlagenforschung und klinische Analyse dieser Krankheitsbilder. Die wissenschaftliche Evidenz ist aufgrund der methodischen Besonderheiten von Studien im Bereich der Schmerztherapie, wie z. B. Injektionstechnik, Injektionsareale, Verblindung, Placeboeffekt, Dosierung usw., für viele Anwendungsbereiche noch nicht komplettiert. Nachfolgend werden Rationale und klinischer Einsatz von Botulinum-Toxin in der speziellen Schmerztherapie beschrieben.

## Wirkmechanismen

### Normalisierung der muskulären Hyperaktivität

Ausgeprägte ▶analgetische Effekte von Botulinum-Toxin A sind seit längerer Zeit bereits durch die Behandlung schmerzhafter kraniozervikaler ▶Dystonien und ▶Spastik bekannt [28, 87, 151]. Die dabei auftretenden Schmerzen sind entweder der Dauerkontraktion der Muskeln zuzuschreiben, oder es können durch die muskuläre Hyperaktivität sekundär Irritationen neuraler Strukturen entstehen [5, 124]. Bei längerer Erkrankungsdauer können degenerative Veränderungen des Skelettsystems

Dystonie ist eine Syndromdiagnose mit dem Kernsymptom abnorme Bewegung oder Fehlstellung des betroffenen Körperteils.

Durch die lokale Injektion von Botulinum-Toxin wurde die Dystoniebehandlung, v. a. hinsichtlich der Schmerzlinderung, im Vergleich zur systemischen Pharmakotherapie entscheidend verbessert.

### ► Komplexer Wirkmechanismus

Die neuromuskuläre Denervation durch Blockade der Übertragung von Acetylcholin reicht zur Erklärung der analgetischen Therapieeffekte nicht aus.

### ► Myofasziales Schmerzsyndrom

Botulinum-Toxin A bewirkt Muskelentspannung und damit Dekompression von afferenten nozizeptiven Muskelneuronen und von muskulären Blutgefäße.

Botulinum-Toxin wirkt nicht nur lokal auf die motorische Aktivität, sondern kann auch Effekte in Arealen außerhalb des Injektionsgebiets bewirken.

Der Zeitpunkt des Auftretens von Botulinum-Toxin A in der Spinalwurzel und im Rückenmark korreliert mit dem Zeitpunkt der klinischen Schmerzlinderung.

auftreten, die zusätzlich lokale Schmerzen verursachen können. Die Dauerkontraktion kann auch zur Hypertrophie der betroffenen Muskeln führen. Dystonie ist keine Erkrankung per se, sondern – ähnlich wie „Spastizität“ oder „Kopfschmerz“ – eine Syndromdiagnose. Verbindendes Kernsymptom der fokalen Dystonie ist die abnorme Bewegung oder Fehlstellung des betroffenen Körperteils. Während früher die systemische (orale) Pharmakotherapie im Vordergrund stand, hat in den letzten Jahren die lokale Injektion von Botulinum-Toxin eine entscheidende Verbesserung in der Dystoniebehandlung gebracht. Die therapeutische Beeinflussung der Schmerzen ist dabei besonders erfolgreich [56, 57, 63, 76] und wird bei dem größten Teil der behandelten Patienten erreicht. Die Schmerzlinderung setzt häufig schon wesentlich früher als die muskuläre Relaxation ein und kann deutlich ausgeprägter sein als die muskuläre Verbesserung [24].

Auf den ersten Blick scheint der gemeinsame Nenner schmerzhafter Erkrankungen, bei denen Botulinum-Toxin A erfolgreich eingesetzt wird, die Störung der normalen Muskelaktivität zu sein. Deren Normalisierung ist ein nahe liegender Grund für die Schmerzreduktion. Allerdings sprechen klinische Beobachtungen für einen **►komplexeren Wirkmechanismus**. So kann eine Schmerzlinderung auch in Muskelarealen beobachtet werden, in denen sich kein reduzierter Muskeltonus einstellt [23]. Die Schmerzlinderung, z. B. bei der Behandlung des Torticollis spasmodicus, kann schon wenige Tage nach der Injektion eintreten, lang bevor sich die übermäßige Muskelkontraktion löst. Auch hält die Schmerzlinderung zum Teil lange über den Zeitraum der Muskelentspannung an. Bei multifokalen oder segmentalen Dystonien hat die Botulinum-Toxin-Gabe oft auch eine günstige Wirkung auf die nicht behandelten Muskelgruppen. Die neuromuskuläre Denervation durch Blockade der Übertragung von Acetylcholin reicht daher zur Erklärung der analgetischen Therapieeffekte nicht aus.

### Normalisierung übermäßiger Muskelspindelaktivität

Die muskelrelaxierenden Eigenschaften von Botulinum-Toxin werden bei einer Reihe weiterer Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur therapeutisch genutzt, z. B. bei der Spastik und dem **►myofaszialen Schmerzsyndrom**. Die zunehmende und anhaltende Muskelentspannung durch Botulinum-Toxin A kann bei myofaszialen Schmerzsyndromen eine Dekompression von afferenten nozizeptiven Neuronen des Muskels und der muskulären Blutgefäße ermöglichen. Ein Einfluss auf die übermäßige Muskelspindelaktivität kann ebenfalls resultieren [42, 135]. Untersuchungen von Filippi et al. [42] zeigten, dass Botulinum-Toxin unmittelbar auch auf sensorische Muskeleigenschaften wirken kann. Innerhalb von 80 min nach der Applikation kann eine Blockade von  $\gamma$ -Fasern nachgewiesen werden. Durch eine Reduktion der Muskelspindelaktivität wird reflektorisch eine Verminderung der Aktivität der  $\alpha$ -Motoneuronen bedingt, ohne dass dafür eine Chemodenervation erforderlich ist. Auch Untersuchungen von Rosales et al. [135] belegten, dass Botulinum-Toxin A sowohl auf extrafusale als auch auf intrafusale Muskelfasern wirkt, und die Veränderung der Muskelspindelaktivität einen bedeutsamen Wirkmechanismus darstellt. Die Veränderung der motorischen Reflexaktivität bleibt nicht allein auf periphere Mechanismen begrenzt, sondern kann durch Veränderung der spinalen Neurotransmitterexpression neuronale Reorganisationsprozesse initiieren [73]. Als Resultat können zentrale afferente und efferente Kontrollmechanismen der Muskelaktivität moduliert und reorganisiert werden [53]. Dadurch werden auch Effekte in Arealen außerhalb des Injektionsgebiets möglich.

### Retrograde neuronale Aufnahme in das ZNS

Weitere Untersuchungen legten eine retrograde Aufnahme von Botulinum-Toxin A im peripheren und zentralen Nervensystem nahe. Radioaktiv markiertes Botulinum-Toxin A findet sich nach peripherer Injektion bereits nach 48 h in der Spinalwurzel und im Rückenmark [168]. Dies entspricht etwa auch dem Zeitpunkt, zu dem sich die schmerzlindernde Wirkung klinisch beobachten lässt. Weitere Studien zeigten, dass Botulinum-Toxin A bei spinaler Applikation unmittelbar hemmend auf Motoneuronen wirkt [12].

Wahrscheinlich werden im ZNS nicht das Botulinum-Toxin-A-Gesamtprotein, sondern Botulinum-Toxin-A-Metaboliten transportiert.

Botulinum-Toxin A hemmt neben der Freisetzung von Azetylcholin auch die Freisetzung von Substanz P.

- ▶ Enkephalin
- ▶ Neurotension
- ▶ Galanin
- ▶ Substanz P
- ▶ Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)
- ▶ Neuropeptid Y

Grundlagen von Migräneschmerzen sind eine neurogene Entzündung duraler und meningealer Arterien.

Neuere Studien von Aoki [5] mit radioaktiv markiertem Botulinum-Toxin A belegten, dass das Toxin neuronal retrograd in das ZNS aufgenommen wird. Gleichzeitig diffundiert es in breite Areale um die muskuläre Injektionsstelle. Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass nicht das gesamte Protein im ZNS retrograd transportiert wird, sondern vielmehr Metaboliten. Denkbar ist, dass diese eine Wirkung auf sensorische nozizeptive Systeme haben, die weit über die periphere Chemodenervation von Botulinum-Toxin A hinaus gehen und bisher unbeachtet blieben [64]. Möglicherweise betreffen diese Wirkungen generell die Exozytose von Neurotransmittern und Neuropeptiden, die in der Auslösung und der Aufrechterhaltung von Schmerzen von Bedeutung sind.

Aufgrund von In-vitro-Studien und experimenteller Daten [6] sind unmittelbare neuromodulatorische und analgetische Effekte von Botulinum-Toxin A im ZNS anzunehmen. Botulinum-Toxin A kann retrograd über axonalen neuronalen Transport in das ZNS aufgenommen werden [168]. In einer anderen Studie fand sich allerdings bei intramuskulärer Injektion eine unveränderte Aktivität spinaler Renshaw-Zellen [65], bei intraspinaler Applikation dagegen konnte die cholinerge Aktivität spinaler Renshaw-Zellen moduliert werden.

### Hemmung der Freisetzung von Substanz P und Effekt auf andere Neurotransmitter

Botulinum-Toxin A hemmt nicht nur die Freisetzung von Azetylcholin, sondern auch die Freisetzung von Substanz P aus trigeminalen Nervenendigungen [75]. Substanz P ist ein potenter Neurotransmitter in der Aktivierung einer neurogenen Entzündung [163]. Die kalziumabhängige Substanz-P-Hemmung in Rückenmarkneuronen der Ratte kann auch zur Testung verschiedener Toxinsubtypen eingesetzt werden [163].

Humm et al. [73] untersuchten den Effekt der Chemodenervation mit Botulinum-Toxin A auf die Expression von ▶ Enkephalin, ▶ Neurotension, ▶ Galanin, ▶ Substanz P, ▶ vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP) und ▶ Neuropeptid Y im Rückenmark der Ratte nach Chemodenervation mit Botulinum-Toxin A im M. gastrocnemius. Die Expression von Enkephalin wurde bilateral im Rückenmark erhöht, wobei auch entfernte Areale der betreffenden Spinalwurzel einbezogen wurden. Die maximale Aktivierung trat 7–14 Tage nach der Injektion auf, sie hielt 3 Monate an. Auch die Expression von Substanz P im Nucleus raphe kann durch Botulinum-Toxin A aktiviert werden [158]. Im Tiermodell und auch in neuronalen Zellkulturen konnte nachgewiesen werden, dass die leichte Kette von Botulinum-Toxin A intrazellulär durch Inaktivierung der Transportproteine SNAP-25 und VAMP nicht nur die Freisetzung von Azetylcholin, sondern auch zahlreicher Neurotransmitter und Neuropeptide (Substanz P, CGRP, VIP, Neuropeptid Y) vermindert [127, 136, 149, 163]. Diese führen zu einer Sensibilisierung des schmerzverarbeitenden Systems („wind-up“, „Schmerzedächtnis“), deren Hemmung kann therapeutisch zu einer Normalisierung der Schmerzempfindlichkeit genutzt werden („wind-down“, „Schmerzvergesen“). Auch in der Pathophysiologie der Migräne sind die genannten Neuropeptide von Bedeutung [40, 126], die Übertragbarkeit auf klinische Phänomene ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

### Antiinflammatorische Effekte

In einer neuen Studie von Cui et al. [34] wurden zudem unmittelbare antinozizeptive Effekte von Botulinum-Toxin A auf inflammatorisch ausgelöste Schmerzen im Tierexperiment nachgewiesen. Dabei zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion der nozizeptiven Antwort bei formalininduzierter Arthritis an der Rattenpfote 12 Tage nach der Injektion. Bei einem Einsatz von 3,5 bzw. 7 U/kg und Pfote fand sich eine Reduktion um 29% bzw. 46% im Vergleich zu Placebo. Die Dosis wurde so gewählt, dass keine muskuläre Wirkung auftritt.

Grundlagen von Migräneschmerzen sind eine neurogene Entzündung duraler und meningealer Arterien. Aufgrund der Untersuchungen von Cui et al. [34] ist es denkbar, dass durch retrograde Aufnahme von Botulinum-Toxin A in das zentrale Nervensystem diese entzündlichen Veränderungen durch direkte Effekte auf das trigeminovaskuläre System blockiert werden und damit Botulinum-Toxin A direkten Einfluss auf die Pathophysiologie der Migräne hat.

Tabelle 1

**Klinische Merkmale und Beurteilung von Triggerpunkten [52]**

Klinische Merkmale von Triggerpunkten	Zuverlässigkeit für die Beurteilung
1. Lokaler Punkt mit hohem Druckschmerz in einem verspannten Muskelband	+++
2. Lokale Zuckungsreaktion	++
3. „jump sign“ – Unwillkürliche Ausweichreaktion	+++
4. Übertragener Schmerz	+++
5. Auslösen der primären Schmerzsituation	+
6. Bewegungseinschränkung	+
7. Muskelschwäche ohne Atrophie	+
8. Autonome Symptome (z. B. lokale Rötung)	+

- ▶ Clusterkopfschmerz
- ▶ Venöse Phlebitis

Die Pathophysiologie der muskulären Triggerpunkte ist nur teilweise untersucht.

- ▶ Circulus vitiosus des Schmerzgeschehens

- ▶ Therapie der ersten Wahl

In einigen Fallbeschreibungen wurde ein möglicher positiver therapeutischer Effekt von Botulinum-Toxin A in der Behandlung von ▶ **Clusterkopfschmerzen** diskutiert [46]. Bei Clusterkopfschmerz wird eine ▶ **venöse Phlebitis** im Bereich des Sinus cavernosus als Ursache der Schmerzen angesehen. So zeigte sich in einer Studie von Göbel et al. [58] eine ausgeprägte Plasmaextravasation von <sup>99m</sup>Tc markiertem Humanserumalbumin im Bereich des Sinus cavernosus und Sinus petrosus superior bei Patienten in einer aktiven Clusterperiode. Jüngste Pilotstudien mit Botulinum-Toxin A zur Behandlung therapierefraktärer Clusterkopfschmerzen zeigten eine klinische Effektivität. Auch hier ist die Prävention entzündlicher Veränderungen durch retrograde neuronale Aufnahme und Inhibition exzitatorischer Neurotransmitter mögliches Rationale für den therapeutischen Einsatz.

**Wirkung auf muskuläre Triggerpunkte**

Ein myofaszialer Triggerpunkt ist ein überempfindliches, umschriebenes, tastbares Muskelareal [144]. Es liegt typischerweise in einem angespannten Streifen eines Skelettmuskels oder in einer Muskelfaszie, welche bei Kompression schmerzempfindlich ist. Triggerpunkte sind Ausgangspunkte von ausstrahlenden Schmerzen, Überempfindlichkeit und autonomen Reaktionen [70, 144]. Ihre klinische Erfassung kann zuverlässig erfolgen [52], sie erfordert jedoch Schulung. Relevante Merkmale sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Pathophysiologie der muskulären Triggerpunkte ist nur teilweise untersucht. Nach der Endplattenhypothese [105] führt ein lokales Muskeltrauma, etwa eine zeitweise Überlastung mit Ischämie, zu einer lokal übermäßigen Ausschüttung von Azetylcholin. Folge ist eine lokalisierte Schädigung neuromuskulärer Endplatten. Eine hochfrequente Endladung von Muskelzellen führt zu Kontraktionsknoten unterhalb der betroffenen Synapse. Benachbarte inaktive Muskelfasern werden in Form von „taut bands“ (ebenfalls tastbar) passiv gedehnt. Als pathophysiologisches Korrelat finden sich im Bereich der Triggerpunkte hochfrequente Spontanentladungen im Form von Endplattenrauschen [72]. Der Pathomechanismus führt zu einem weiteren Muskeltrauma und durch den ▶ **Circulus vitiosus** unterhält sich das **Schmerzgeschehen**. Zusätzlich werden spinale und supraspinale Sensibilisierungsmechanismen [105, 144] aktiviert („wind-up“, s. oben). Botulinum-Toxin A kann hier als ursächliche Behandlungsmethode die übermäßige Azetylcholinausschüttung blockieren und das Muskeltrauma lokal beenden [105, 144]. Einen Überblick über die Wirkmechanismen von Botulinum-Toxin A in der Schmerztherapie gibt Tabelle 2.

**Einsatz in der speziellen Schmerztherapie****Zervikale Dystonie mit Schmerzen**

Die zervikale Dystonie äußert sich klinisch in Form von unfreiwilligen Muskelkontraktionen von Halsmuskeln, welche zu abnormen Hals- und Kopfbewegungen sowie -positionen führen, die häufig mit Schmerzen verbunden sind [25, 68, 87, 97, 98]. Wie bereits oben näher ausgeführt, hat sich Botulinum-Toxin bei zervikaler Dystonie als ▶ **Thera-**

Die Schmerzlinderung kann sich vor der Verbesserung der Muskelkontraktionen einstellen.

- ▶ **Kortikobasale Degeneration**
- ▶ **Morbus Parkinson**
- ▶ **Komplexes regionales Schmerzsyndrom**

Eine Schmerzreduktion ist häufiger als eine funktionelle Verbesserung.

Tabelle 2

### Wirkmechanismen von Botulinum-Toxin A in der Schmerztherapie

Mechanismus	Effekt
Blockade der cholinergen Innervation	Hemmung der muskulären Hyperaktivität für 3–6 Monate Vermeidung degenerativer Veränderungen des Bewegungsapparats des Kopfs und des Halses Dekompression nozizeptiver Afferenzen der perikranialen Muskeln Vaskuläre Dekompression von Blutgefäßen der perikranialen Muskeln Auflösung von Triggerpunkten der perikranialen Muskeln
Normalisierung der Muskelspindelaktivität	Normalisierung des Muskeltonus Modulation zentraler Kontrollmechanismen der Muskelaktivität Beseitigung der oromandibularen Dysfunktion Beseitigung muskulärer Stressfaktoren
Retrograde Aufnahme in das ZNS	Reduktion von Substanz P im Rückenmark Aktivierung der Expression von Enkephalin im Rückenmark Aktivierung der Expression von Substanz P im Nucleus raphe („Migränegenerator“)
Hemmung steriler Inflammation	Blockade der neurogenen Entzündung als pathophysiologisches Substrat primärer Kopfschmerzen Prävention der Sensibilisierung des nozizeptiven Systems mit Erhöhung der Migräneattackenfrequenz Prävention medikamenteninduzierter Kopfschmerzen
Normalisierung der Endplattendysfunktion	Beseitigung muskulärer Triggerpunkte Beseitigung kompressionsbedingter Ischämie Vorbeugung der Muskeldegeneration Hemmung von Entzündungsmediatoren

pie der ersten Wahl etabliert [2, 16, 20, 21, 22, 25, 33, 35, 38, 68, 76, 77, 78, 93, 96, 97, 98, 100, 109, 110, 114, 115, 119, 120, 121, 137, 143, 150, 151, 154, 157, 169]. Die Schmerzlinderung kann sich dabei auch bereits vor der Verbesserung der unfreiwilligen Muskelkontraktionen von Halsmuskeln einstellen. Widersprüchliche Befunde bestehen zur Dosisabhängigkeit der Schmerzlinderung, es wird eine Dosis-Korrelation beschrieben [96], allerdings findet sich in einer weiteren Studie kein signifikanter Zusammenhang [121].

#### Dystoner Faustkrampf

Auch Schmerzen bei dystonen Faustkrampf unterschiedlicher Ätiologie (▶ **kortikobasale Degeneration**, ▶ **Morbus Parkinson**, ▶ **komplexes regionales Schmerzsyndrom**) bessern sich bedeutsam durch Behandlung mit Botulinum-Toxin A [11, 31, 33, 94, 116]. Interessanterweise findet sich häufiger eine Schmerzreduktion als eine funktionelle Verbesserung [33].

#### Dystonie nach Elektrounfall

Elektrounfälle mit Paresen, Muskelatrophie, sensorischem Defizit und komplexem regionalem Schmerzsyndrom können durch Botulinum-Toxin-A-Behandlung gebessert werden [152].

#### Schreibkrampf

Schmerzen bei Schreibkrampf sind häufig. In Studien fand sich eine signifikante Reduktion der Schmerzen nach Behandlung mit Botulinum-Toxin A [11, 125, 132, 141, 155].

Botulinum-Toxin A kann Schmerzlinderung bei dopaminresistenten Schmerzen bewirken.

### ► Scimitar-Syndrom

- Blepharospasmus
- Spasmus hemifacialis
- Meige-Syndrom

- Schmerzhaftes Rigidität
- Fixierte Kontrakturen

## Schmerzhafte Dystonie beim Parkinson-Syndrom

Bei einem fortgeschrittenen Stadium des Parkinson-Syndroms können schmerzhafte „off“-Dystonien auftreten, die sich durch schmerzhafte, unfreiwillige Fuß- oder Zehenbewegungen, besonders am frühen Morgen, äußern. In einer Studie mit 30 Patienten, bei denen eine dopaminerge Behandlung sich als ineffektiv erwies, konnte durch die EMG-geführte Injektion von Botulinum-Toxin A bei allen Patienten eine Schmerzverbesserung innerhalb von 10 Tagen erzielt werden. Bei 21 Patienten remittierte der Schmerz innerhalb von 4 Monaten sogar komplett [116].

## Spinaler Myoklonus mit Schmerzen

Polo u. Jabbari [122] beschrieben eine Patientin mit therapieresistenten Schmerzen nach Rückenmarkinfarkt im Rahmen einer pulmonalen Gefäßanomalie bei ► **Scimitar-Syndrom**. Sie entwickelte eine Plegie des rechten Beins mit therapieresistenten schmerzhaften Verkrampfungen und unfreiwilligen Bewegungen des linken Oberschenkels. Durch Behandlung mit Botulinum-Toxin A stellte sich eine komplette Schmerzremission ein [122].

## Temporomandibuläre Dysfunktion und schmerzhafte Hypertrophie des M. masseter

Die schmerzhafte Hypertrophie des M. masseter und andere temporomandibuläre Dysfunktionen konnte in mehreren Studien durch Botulinum-Toxin-A-Behandlung gebessert werden [18, 43, 49, 50, 55, 99, 107, 131].

## Bruxismus

Bruxismus mit nächtlichem Zähneknirschen oder Zähnepressen zeigte sich in neueren Studien als mögliche Behandlungsindikation mit Botulinum-Toxin A [17, 131]. Von Vorteil ist dabei besonders die Langzeiteffektivität. Die Studienlage ist jedoch noch sehr limitiert.

## Faziale Muskelspasmen

Erkrankungen mit fazialen Muskelspasmen, wie z. B. ► **Blepharospasmus**, ► **Spasmus hemifacialis** und ► **Meige-Syndrom** gehen gelegentlich mit Schmerzen einher und können durch Botulinum-Toxin A effektiv behandelt werden [91].

## Schmerzhafte Dystonie bei kortikobasaler Degeneration

Dystonien bei kortikobasaler Degeneration können mit sehr ► **schmerzhafter Rigidität** und ► **fixierten Kontrakturen** einhergehen, die zu großer Behinderung führen. In mehreren Fallserien wurde eine effektive Schmerzlinderung der ansonsten therapieresistenten Beschwerden berichtet [159, 160].

## Kopfschmerzen

Die Beeinflussung von Kopfschmerzen durch eine Behandlung mit Botulinum-Toxin A wurde zunächst im Rahmen von klinischen Fallbeschreibungen publiziert. Behandelt wurden myofasziale Schmerzsyndrome [1, 29], Störungen im Bereich des Kiefergelenks [107], Gesichtsschmerzen [55] sowie Kopfschmerzen vom Spannungstyp [175]. Die Fallzahlen waren klein und die Ergebnisse widersprüchlich. Aufgrund zunehmender Evidenz zur Wirksamkeit wurden in den letzten Jahren auch plazebo-kontrollierte, doppelblinde und randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt. Die Tabellen 3, 4, 5 und 6 listen Studien zum Einsatz von Botulinum-Toxin A bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp, Migräne, Clusterkopfschmerzen, zervikogenen Kopfschmerzen, „chronic daily headache“, temporomandibulärer Dysfunktion, Gesichtsschmerzen sowie myofaszialen Schmerzsyndromen auf [1, 4, 26, 29, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 54, 57, 69, 79, 89, 92, 94, 103, 107, 123, 124, 129, 130, 131, 133, 139, 143,

Tabelle 3

**Botulinum-Toxin A in der Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp**

Autoren	Anzahl Verum/Plazebo sowie Gesamtdosis Botulinum-Toxin A	Studiendesign	Ergebnis	Rating
Zwart et al. [175]	6/0 30–40 U Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Negativ Keine Abnahme der Schmerzintensität Keine Abnahme der Schmerzempfindlichkeit	0
Krack et al. [92]	1/0 160 MU Dysport	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Schmerzfrei	0
Relja [129]	10/0 15–35 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Kopfschmerzdauer Abnahme der Schmerzintensität Abnahme der Schmerzempfindlichkeit	+
Schulte-Mattler et al. [139]	8/0 200 MU Dysport	Offen (standardisierte Injektion)	Positiv Abnahme des Produkts aus Schmerzdauer und Schmerzintensität Abnahme der Zahl der Kopfschmerz Tage, jedoch nicht signifikant	+
Göbel et al. [58]	10/10 80 MU Botox	Doppelblind, plazebokontrolliert (standardisierte Injektion)	Negativ Keine Abnahme der Schmerzintensität Keine Zunahme schmerzfreier Tage Keine Abnahme des Analgetikagebrauchs	++
Relja [130]	24/0 40–90 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Zunahme schmerzfreier Tage Abnahme der Schmerzintensität	+
Rollnik et al. [133]	11/10 200 MU Dysport	Doppelblind, plazebokontrolliert (standardisierte Injektion)	Negativ Keine Abnahme der Schmerzintensität Keine Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit Keine Abnahme der Kopfschmerzdauer Keine Abnahme des Analgetikagebrauchs Keine Abnahme der Schmerzempfindlichkeit	++
Smuts u. Barnard [145]	55/0 100 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv 30 von 50 (55%) zeigten positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	+

Botulinum-Toxin A zeigt in der Therapie der Migräne eine gute und konsistente Wirksamkeit.

Injektionsstellen müssen aufgrund des klinischen Befunds individuell ausgewählt werden, bewährt hat sich die gezielte Injektion in muskuläre Triggerpunkte.

145, 146, 164, 165, 166, 167, 175]. Angeführt sind jeweils die Fallzahlen (Verum/Plazebo), die eingesetzten Botulinum-Toxin-Gesamtdosen unter Angabe des Präparats, das Studiendesign (offen, kontrolliert, individuelle oder standardisierte Injektion), das Studienergebnis (signifikante Veränderungen der Studienparameter) und ein Gesamtrating der Studie. Doppelblinde, plazebokontrollierte Studien wurden mit „++“ bewertet, offene Studien mit Fallzahlen von  $n > 9$  mit „+“, Fallberichte mit Fallzahlen von  $n < 10$  mit „0“.

Interessanterweise belegen die Studien durchgehend eine gute und konsistente Wirksamkeit von Botulinum-Toxin A in der Therapie der Migräne. Besonders hervorzuheben sind die kontrollierte Studien von Brin et al. [26] und Silberstein et al. [143]. Bei diesen konnten sowohl eine Abnahme der Intensität der Migräneattacken als auch eine Abnahme der Attackenhäufigkeit beobachtet werden. Die benötigten Botulinum-Toxin-A-Dosen waren dabei insbesondere bei der Arbeit von Silberstein et al. [143] mit 25 MU Botox relativ niedrig. Bei den Studien zeigt sich auch, dass ein individuelles Vorgehen bei der Auswahl der Injektionsstellen aufgrund des klinischen Befunds von entscheidender Bedeutung ist. Bewährt hat sich dabei die gezielte Injektion in muskuläre Triggerpunkte. Die nicht signifikante klinische Wirksamkeit von 75 MU in der Studie von Silberstein et al. [143] erklärt sich durch einen möglichen

Tabelle 4

**Botulinum-Toxin A in der Therapie der Migräne und des Clusterkopfschmerzes**

Indikation	Autoren	Anzahl Verum/Plazebo sowie Gesamtdosis Botulinum-Toxin A	Studiendesign	Ergebnis	Rating
Migräne plus Kopfschmerz vom Spannungstyp: „chronic daily headache“	Wheeler [165]	4/0 20–120 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Zunahme schmerzfreier Tage Abnahme der Schmerzintensität	0
	Klapper et al. [89]	38/18 27,5–72,5 MU Botox	Doppelblind, plazebo kontrolliert (standardisierte Injektion)	Positiv für eine Subgruppe mit 2 Injektionsregionen (n=19, Verum) Abnahme Kopfschmerzdauer Abnahme der Häufigkeit mittelstarker und starker Kopfschmerzen	++
Migräne	Brin et al. [26]	36/12 Dosis?	Doppelblind, plazebo-kontrolliert (standardisierte Injektion)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Abnahme der Zahl der Migräneattacken und der Attackendauer, jedoch nicht signifikant	++
	Mauskop u. Basedo [103]	27/0 25–100 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv (23 von 27) Abnahme der Häufigkeit von Migräneattacken Oder Abnahme der Schmerzintensität	+
	Silberstein et al. [143]	82/41 25–75 MU Botox sierte Injektion)	Doppelblind, plazebo-kontrolliert (standardisierte Injektion)	Positiv für eine Subgruppe mit geringerer Dosis von Abnahme der Häufigkeit von Migräneattacken Abnahme der durchschnittlichen Schmerzintensität Abnahme der Tage mit Erbrechen Abnahme der Tage mit Akutmedikation	++
	Smuts u. Barnard [145]	19/0 Dosis?	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv 13 von 19 (68%) zeigten positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	+
Clusterkopfschmerz	Ginies et al. [54]	5/0 15–30 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Bei 3 von 5 Ende der aktuellen Clusterperiode	0
	Freund u. Schwartz [46, 47, 48]	2/0 50 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Bei 2 von 2 Ende der aktuellen Clusterperiode	0
	Smuts u. Barnard [145]	4/0 Dosis?	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv 2 von 4 zeigten positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	0

**► Kopfschmerzprophylaxe**

Randomisierungsfehler aufgrund der standardisierten Auswahl der Injektionsareale. Unabhängig davon gilt für die ► **Kopfschmerzprophylaxe** in der Regel, dass im Allgemeinen niedrige Dosen wirksam sind, während hohe Dosen meist nichtsignifikante Therapieergebnisse bewirken. Ein typisches Beispiel dafür ist die Dosierung der Antidepressiva in der Schmerztherapie.

Für den Clusterkopfschmerz liegen nur einzelne Fallberichte vor, die noch keine Aussage zur Wirksamkeit von Botulinum-Toxin erlauben. Dennoch zeigt sich auch

Tabelle 5  
**Botulinum-Toxin A in der Therapie sekundärer Kopfschmerzen**

Indikation	Autoren	Anzahl Verum/ Plazebo sowie Gesamtdosis Botulinum-Toxin A	Studiendesign	Ergebnis	Rating
Zervikogener Kopfschmerz	Hobson et al. [69]	1/0 50 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit um 50%	0
	Freund u. Schwartz [45]	8/0 Dosis?	Offen	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Zunahme der Kopfbeweglichkeit	0
	Freund u. Schwartz [46, 47, 48]	14/12 100 MU Botox	Doppelblind, plazebo- kontrolliert (individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Zunahme der Kopfbeweglichkeit	++
	Smuts u. Barnard [145]	1/0 Dosis?	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	0
Temporomandibulare Dysfunktion	Moore u. Wood [107]	1/0 100 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	0
	Rijsdijk et al. [131]	2/0 40–60 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Bei 1 von 2 Schmerzfreiheit	0
	Freund et al. [49]	15/0 150 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Verbesserung der Kieferöffnung Abnahme der Schmerzempfindlichkeit Keine Veränderung der Beißkraft	+

hier bei bisher therapierefraktärem Verlauf eine bedeutsame Besserung. Momentan werden größere Studien durchgeführt, um den Therapieeffekt besser einordnen zu können.

Die größte Zahl an klinischen Studien liegt für den Kopfschmerz vom Spannungstyp vor. Erste Studien wählten ein standardisiertes Design mit festgelegten Injektionsstellen und relativ niedrigen Dosierungen. Eine individuelle Auswahl von Triggerpunkten erfolgte aus Standardisierungsgründen nicht. In der Regel wurden nur Patienten mit therapierefraktären langjährigen Verläufen in die Studien aufgenommen. Als Folge konnte eine signifikante Wirksamkeit von Botulinum-Toxin A in diesen Studien nicht festgestellt werden [58, 133, 175]. Auf diesen Erfahrungen aufbauende Studien zeigen eine signifikante klinische Wirksamkeit von Botulinum-Toxin A bei diesem Krankheitsbild [89, 129, 139, 145, 165]. Auch in der Langzeitanwendung [130] über 15 Monate zeigte sich ein anhaltender Effekt. Dabei ist bedeutsam, dass sich bei den Wiederholungsinjektionen ein treppenförmiger Therapieeffekt einstellt und bei jeder Injektion der konsekutive Therapieeffekt auf dem vorher erzielten Effekt aufbaut.

Bedeutsames Ergebnis bisheriger Erfahrungen mit Botulinum-Toxin A in der Schmerztherapie ist, dass die Injektion am Ort des Schmerzes oder der Triggerpunkte erfolgen sollte, nicht jedoch standardisiert. So wie bei der Behandlung von Dystonien die Injektion gezielt in den betroffenen Muskel erfolgt, muss dies auch bei der Behandlung von Schmerzen geschehen. Ein mangelnder Therapieeffekt von Botulinum-Toxin A beim Torticollis spasmodicus bei einem bilateralen standardisierten Injektionsschema würde nicht verwundern – gleiches gilt für die Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. Dieser entscheidende Punkt sollte bei zukünftigen kontrollierten Studien und der offenen Anwendung aufgrund der nun vorliegenden Erfahrung beachtet werden. Auch die Injektion hoher Dosen führt nicht zu einer Wirksamkeit, wenn der Wirkstoff in pathophysiologisch nicht beteiligte Muskelareale injiziert wird. Hervorzuheben ist auch, dass eine besonders gute Wirksamkeit zu resultie-

Bei Wiederholungsinjektionen baut der konsekutive Therapieeffekt auf dem vorher erzielten Effekt auf.

Eine besonders gute Wirksamkeit resultiert beim gemeinsamen Vorliegen von Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp.

Tabelle 6

**Botulinum-Toxin A in der Therapie schmerzhafter Dystonien und myofaszialer Schmerzsyndrome**

Indikation	Autoren	Anzahl Verum/ Plazebo sowie Gesamtdosis Botulinum-Toxin A	Studiendesign	Ergebnis	Rating
Gesichtsschmerz bei Bestehen einer kranialen Dystonie	Johnstone u. Adler [79]	1/0 17 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Schmerzfrei	0
	Kunig et al. [94]	1/0 Dosis?	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Schmerzfrei	0
Myofasziale Schmerzsyndrome	Acquadro u. Borodic [1]	2/0 50–150 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität	0
	Cheshire et al. [29]	6/0 50 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv (4 von 6) Abnahme der Schmerzintensität um mehr als 30%	0
	Alo et al. [4]	52/0 10–300 MU Botox	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv 22 von 33 mit Schmerzen im Kopf- und Halsbereich zufrieden nach 6 Monaten 10 von 19 mit lumbosakralen Schmerzen zufrieden nach 6 Monaten	+
	Porta et al. [124]	38/0 Dosis?	Offen (individuelle Injektionswahl)	Positiv in Kombination mit Physiotherapie 17 von 38 schmerzfrei 6 von 38 Schmerzreduktion	+
	Wheeler et al. [166]	22/11 50–100 MU Botox	Doppelblind, plazebo- kontrolliert (individuelle Injektionswahl)	Negativ Abnahme der Schmerzintensität sowohl bei Verum als auch Plazebo	++
	Porta [123]	20/(20) 80–150 MU Botox	Doppelblind, gegen Methylprednisolon (individuelle Injektionswahl)	Positiv Signifikant stärkere Abnahme der Schmerzintensität gegenüber Methyl- prednisolon nach 2 Monaten	+

► **Zervikogener Kopfschmerz**

ren scheint, wenn sowohl eine Migräne als auch ein Kopfschmerz vom Spannungstyp besteht [89]. Bei den meisten Studien wurde entweder das eine oder das andere Krankheitsbild behandelt. Die vorgenannten Punkte erklären die unterschiedlichen Ergebnisse vieler Studien und müssen bei deren Bewertung berücksichtigt werden.

Beim ► **zervikogenen Kopfschmerz** konnte eine kontrollierte Studie [47, 48] die positiven Ergebnisse offener Studien untermauern. Es kam sowohl zur Abnahme der Schmerzintensität als auch zur Zunahme der Kopfbeweglichkeit nach Injektion von 100 MU Botox.

► **Myofasziales Schmerzsyndrom**

► **Myofasziale Schmerzsyndrome** werden bereits seit mehreren Jahren erfolgreich mit Botulinum-Toxin A behandelt. Trotz großer Fallzahlen existierten jedoch bisher keine positiven kontrollierten Studien. Porta [123] konnte aktuell eine signifikant stärkere Abnahme der Schmerzintensität nach Injektion von Botulinum-Toxin A (80–150 MU Botox) im Vergleich zur Injektion von Methylprednisolon zeigen. Darüber hinaus hielt die erzielte Wirkung länger an. Im Gegensatz dazu konnten Paulson u. Gill [117] keinen positiven Effekt von Botulinum-Toxin A in der Behandlung der Fibromyalgie finden.

► **Wirkmechanismen**

Besonders interessant sind mögliche Wirkmechanismen bei der Behandlung von Kopfschmerzen. Bei Kopfschmerz vom Spannungstyp sind mehrere ► **Wirkmechanismen** evident. Die Reduktion von muskulärem Stress durch die unmittelbare Muskelentspannung führt zu einem verminderten sensorischen Input in das Nervensystem. Die Beseitigung der oromandibularen Dysfunktion als aggravierender Faktor des chronischen Kopfschmerzsyndroms trägt zu einer Entlastung des sensorischen und motorischen Systems bei. Die direkte Behandlung von Triggerpunkten [153] führt zu einer Dekompression von afferenten nozizeptiven Neuronen des Mus-

## ► Prophylaxe häufiger Migräneattacken

## ► Verbesserung der Beweglichkeit

Behandlungsziele sind die Verbesserung der motorischen Funktion, der Schmerzlinderung und der Pflege.

kels. Die Kompression muskulärer Blutgefäße wird beseitigt, die überhöhte Konzentration exzitatorischer Metaboliten wird abgebaut. Eine Normalisierung der übermäßigen Muskelspindelaktivität kann die Dauertonisierung der perikranialen Muskulatur bei Kopfschmerz vom Spannungstyp reduzieren.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit häufigen Migräneattacken leiden auch an Kopfschmerzen vom Spannungstyp. Das Rationale für die ► **prophylaktische Behandlung häufiger Migräneattacken** besteht daher zunächst in der Besserung oder Beseitigung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp durch Botulinum-Toxin. Damit ist ein bedeutsamer Stressfaktor als Trigger für zusätzliche Migräneattacken reduziert oder beseitigt. Gleichzeitig wird die Einnahme von Akutmedikation zur Behandlung des Kopfschmerzes vom Spannungstyp verringert. Diese Reduktion der Akutmedikation führt zu einer Verminderung einer hohen Medikamenteneinnahmefrequenz und damit zu einer Vermeidung medikamenteninduzierter Dauerkopfschmerzen. Im Übergangsbereich zu deren Entstehung besteht in der Regel eine erhöhte Migräneattackenfrequenz, die durch die Botulinum-Toxin-Behandlung reduziert werden kann. Bedeutsam ist aber auch die unmittelbare Beseitigung muskulärer Trigger für Migräneattacken. Diese können in Form von lokalen schmerzhaften Muskelarealen bestehen und als permanente und potente Auslöser von Migräneattacken wirken. Konsequenz ist, dass das ZNS vor zu hohem sensorischem aversivem Overflow geschützt wird.

Die derzeitige Studienlage erfordert weitere Studien zur Optimierung des praktischen Einsatzes und zur zuverlässigeren Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit.

### Spastik

Die Behandlung der Spastik unterschiedlicher Genese ist ein etabliertes Einsatzgebiet von Botulinum-Toxin A [12, 128]. Eine Schmerzreduktion findet sich bei bis zu 90% der behandelten Patienten [37, 118, 170], auch in plazebokontrollierten Studien fanden sich ähnliche Ergebnisse [10, 62]. Spastik nach Schlaganfall geht mit eingeschränkter Gelenkbeweglichkeit und Schmerzen einher. In mehreren Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzen und ► **Verbesserung der Beweglichkeit** [8, 9, 13, 14, 15, 16, 61, 67, 87, 90, 104, 138, 162].

### Thalamusschmerz

Läsionen des Thalamus, z. B. nach einem Thalamusinfarkt, können mit extremen zentralen Schmerzen assoziiert sein. Einzelfallbeobachtungen zeigten eine Effektivität einer Botulinum-Toxin-A-Behandlung [108].

### Zerebralparese

Die Behandlung der spastischen Zerebralparese zielt auf die Verbesserung der motorischen Funktion, der Schmerzlinderung und der Pflege. Plazebokontrollierte Studien haben die lokale und funktionelle Besserung durch eine Botulinum-Toxin-A-Behandlung bestätigt [10, 41, 59, 60, 88, 112, 156, 161, 171]. Dass die Langzeitbehandlung auch die motorische Entwicklung fördern und Kontrakturen vorbeugen kann, wird angenommen, diesbezügliche Studien werden derzeit noch durchgeführt.

### Rückenmarkverletzungen mit Schmerzen und Spastik

Einzelfallbeobachtungen beschreiben die Wirksamkeit von Botulinum-Toxin A in der Behandlung von Spastik und Schmerz nach Rückenmarkstrauma [3]. Interessanterweise konnte eine Besserung erzielt werden, obwohl eine intrathekale Baclofenbehandlung erfolglos war.

### Multiple Sklerose

Spastik ist bei multipler Sklerose ein sehr häufiges Problem, das zu starken Schmerzen führen kann. Ein aktueller Cochrane-Review zu diesem Einsatzgebiet kommt je-

- ▶ **Störung der Ösophagusbeweglichkeit**
- ▶ **Brustschmerz**

- ▶ **Gallenblasendyskinesie**
- ▶ **Dysfunktion des Sphinkter Oddi**

Eine Behandlung des Urethraschließmuskels mit Botulinum-Toxin A hat die Schmerzlinderung und Symptomverbesserung zur Folge.

Der Einsatz von Botulinum-Toxin ist nur bei der Analfissur weitgehend anerkannt.

- ▶ **Chronischer lumbaler Rückenschmerz**
- ▶ **M.-piriformis-Syndrom**

doch zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Substanzen zur Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose nur sehr schlecht dokumentiert sind und Verschreibungsempfehlungen nicht ausgesprochen werden können [140]. In einer neueren 4-armigen plazebokontrollierten Studie fanden sich jedoch eine deutliche Schmerzlinderung und Muskeltonusverminderung unter Behandlung mit Botulinum-Toxin A [74].

### Achalasie

Die Hyperaktivität des unteren Ösophagusphinkters geht mit einer ▶ **Störung der Ösophagusbeweglichkeit** und ▶ **Brustschmerzen** einher. In einigen Studien wurde gezeigt, dass die Injektion von Botulinum-Toxin A in den unteren Ösophagusphinkter zu einer Remission der klinischen Symptomatik in Form von Dysphagie und Brustschmerzen führt. Manometrisch zeigte sich eine Normalisierung des unteren Ösophagusdrucks [95]. Auch der Einsatz bei diffuser Ösophagusspastik führte zu einer effektiven und langanhaltenden Symptomlinderung [66, 71, 147, 148].

### Chronische viszerale Schmerzen im rechten oberen Quadranten

Die Ursachen chronischer viszeraler Schmerzen im rechten oberen Quadranten ohne Vorliegen von Gallensteinen können in 2 Gruppen aufgeteilt werden: ▶ **Gallenblasendyskinesien** und ▶ **Dysfunktion des Sphinkter Oddi**. Liegen eine Papillenstenose oder ein erhöhter Druck des Sphinkter Oddi nicht vor, schlugen Shrestha u. Pasricha [142] einen Therapieversuch mit Botulinum-Toxin-A-Injektionen vor Aufnahme einer invasiven endoskopischen Therapie vor [71, 142].

### Chronischer Prostataschmerz

Chronischer Prostataschmerz kann möglicherweise durch eine permanente Hyperaktivität der Beckenbodenmuskulatur entstehen und zu einem abnormen afferenten Input des ZNS führen. Eine Behandlung des Urethraschließmuskels mit Botulinum-Toxin A führte zu einer deutlichen Schmerzlinderung und Symptomverbesserung [173, 174].

### Anismus und Analfissur

Die Behandlung von Analschmerz mit Botulinum-Toxin führt zu uneinheitlichen Studienergebnissen, und es wird deutlich, dass nur ein Teil der Patienten, wie auch bei anderen muskulären Dystonien, auf eine Therapie mit Botulinum-Toxin anspricht [30, 134]. Lediglich bei der Analfissur ist der Einsatz weitgehend anerkannt [83]. Im Hinblick auf die gute Verträglichkeit und auf die einfache ambulante Anwendung ohne Gefahr einer strukturellen Läsion des Kontinenzorgans empfiehlt sich die Anwendung vor invasiven Therapiemaßnahmen [71, 81, 82, 84, 85]. Von Vorteil könnte dabei die antispastische und entzündungshemmende Aktivität von Botulinum-Toxin A sein [19]. Einzelfallberichte beschrieben auch eine Wirksamkeit bei Proctalgia fugax [86].

### Persistierende unilaterale Hypertrophie des M. tibialis anterior mit Myalgien

In einer Beobachtung von 2 Patienten mit persistierender unilateraler Hypertrophie des M. tibialis anterior mit Myalgien wurden eine Reduktion des erhöhten Muskelvolumens und eine Remission der Muskelschmerzen beschrieben [111].

### Myofasziales Schmerzsyndrom

In einer plazebokontrollierten Studie zur Behandlung von ▶ **chronischen lumbalen Rückenschmerzen** durch Applikation von Botulinum-Toxin oder Plazebo in die paravertebrale lumbale Muskulatur fand sich eine Besserung von 66,7% unter Verum und 18,8% unter Plazebo [44]. Bei einer CT-gesteuerten Behandlung des ▶ **M.-piriformis-Syndroms** mit Botulinum-Toxin A beschrieben Fanucci et al. [39] bei 26 von 31

### ► **Stiff-man-Syndrom**

### ► **Thoracic-outlet-Syndrom**

Die Behandlung der Fibromyalgie mit Botulinum-Toxin A ist ohne die Identifikation spezifisch betroffener Zielmuskeln nicht indiziert.

Patienten eine Symptombesserung innerhalb von 5–7 Tagen. Chronischer Rückenschmerz im Rahmen eines ► **Stiff-man-Syndroms** konnte bei paravertebraler Injektion von Botulinum-Toxin A in einer Einzelfallbeobachtung bedeutsam gebessert werden [36]. Einige Formen des ► **Thoracic-outlet-Syndroms** können ebenfalls erfolgreich behandelt werden [80, 106, 166].

Wheeler et al. [166] untersuchten in einer randomisierten doppelblinden Studie den Effekt von Botulinum-Toxin A in der Behandlung von therapierefraktären myofaszialen Rückenschmerzen. Es wurden 3 Gruppen mit 50 MU Botox, 100 MU Botox oder Placebo verglichen. Als Ergebnis fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen nach der ersten Injektion, allerdings fand sich nach Durchführung einer 2. Injektion ein hoher Anteil an Patienten mit kompletter Symptombefreiheit [166]. In einer weiteren kontrollierten Studie der Autoren fand sich kein signifikanter Effekt einer Behandlung mit Botulinum-Toxin A von Nackenschmerzen. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine einzelne Behandlung mit Botulinum-Toxin A ohne Physiotherapie in der Therapie chronischer Nackenschmerzen ineffektiv ist [167]. Weitere Studien legten ebenfalls eine Wirksamkeit nahe [4, 44, 51, 80, 101, 113, 172].

### **Fibromyalgie**

Die Fibromyalgie kann durch Botulinum-Toxin A nicht erfolgreich behandelt werden [7]. Bei diesem pathophysiologisch nur sehr unzureichend geklärten Krankheitsbild überlagern sich generalisierte Muskelschmerzen mit psychopathologischen Befunden. Eine Behandlung mit Botulinum-Toxin A sollte daher bei dieser generalisierten Erkrankung ohne Identifikation spezifisch betroffener Zielmuskeln nicht erfolgen [117].

### **Schmerzhafte Muskelhernie**

Burg et al. [27] beschrieben die erfolgreiche Behandlung einer Muskelhernie nach iatrogenem Defekt der Fascia lata. Es entwickelte sich eine große Muskelhernie mit extremen Schmerzen während des Laufens. Botulinum-Toxin-A-Injektionen in den M. vastus lateralis führten zu einer Schmerzreduktion und ermöglichten beschwerdefreies Laufen [27].

### **Behandlung schmerzhafter Korneaepitheldefekte**

In der Augenheilkunde kann Botulinum-Toxin A zu Erzielung einer therapeutischen Ptosis eingesetzt werden, etwa zu Behandlung eines schmerzhaften Korneaepitheldefekts [102].

### **Ausblick**

Die Wirksamkeit der Botulinum-Toxin-A-Behandlung von Schmerzen bei muskulärer Hyperaktivität, insbesondere aufgrund von Dystonie und von Spastik, ist empirisch gut belegt. Myofasziale Schmerzen und muskuläre Triggerpunkte können bei Beachtung individueller klinischer Ausprägungen erfolgreich behandelt werden. Auch die Analfissur und die Achalasie sind gut begründete Indikationen für eine Anwendung von Botulinum-Toxin. Bei anderen Einsatzgebieten, insbesondere bei primären Kopfschmerzen, differieren derzeit noch die Ansichten zur Dosierung, zu Injektionsarealen und zum methodischen Vorgehen (Placebokontrolle, Zielparameter usw.). Auch fehlen Vergleichstudien zu Standardmedikamenten. Daher ist der Einsatz von Botulinum-Toxin bei diesen Erkrankungen erst nach Ausschöpfung von Standardtherapieverfahren und Evaluation in spezialisierten Zentren begründet. Die teilweise widersprüchlichen Befunde erfordern weitere Studien. Die Erwägung des Einsatzes von Botulinum-Toxin im Rahmen der speziellen Schmerztherapie stellt für Patienten und Ärzte eine neue Option dar. Der Einsatz erfordert jedoch genaue funktionell-anatomische Kenntnisse sowie umfangreiche Erfahrung und Expertise in der Anwendung.

## Literatur

- Acquadro MA, Borodic GE (1994) Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. *Anesthesiology* 80: 705–706
- Adler CH, Kumar R (2000) Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 55: S9–14
- Al-Khodairy AT, Gobelet C, Rossier AB (1998) Has botulinum toxin type A a place in the treatment of spasticity in spinal cord injury patients? *Spinal Cord* 36: 854–858
- Alo KM, Yland MJ, Kramer DL, Charnov JH, Redko V (1997) Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain. *Pain Clin* 10: 107–116
- Aoki KR (2001) Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol [Suppl]* 248: 3–10
- Aoki KR, Weber J, Patten P et al. (2000) United States Patent 6113915; 5. September 2000
- Asherson RA, Pascoe L (2001) The use of botulinum toxin-A in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 28: 1740
- Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, Benecke R, Collin C, Muller F, Ward CD, Neumann C (2000) A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 31: 2402–2406
- Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, Coxon L (2001) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 8: 559–565
- Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, Graham HK (2000) Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 42: 116–121
- Behari M (1999) Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp. *J Assoc Physicians India* 47: 694–698
- Benecke R (1994) Botulinum toxin treatment in spasticity of lower extremities. In: Jankovic J, Hallett M (eds) *Therapy with botulinum toxin*. Marcel Dekker, New York, pp 463–473
- Bhakta BB (2000) Management of spasticity in stroke. *Br Med Bull* 56: 476–485
- Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA (1996) Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 30–35
- Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM (2000) Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 217–221
- Bhaumik S, Behari M (1999) Botulinum toxin A-injection for cervical dystonia. *J Assoc Physicians India* 47: 267–270
- Biondi DM (2001) Headaches and their relationship to sleep. *Dent Clin North Am* 45: 685–700
- Blitzer A, Sulica L (2001) Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* 111: 218–226
- Borodic GE, Acquadro M, Johnson EA (2001) Botulinum toxin therapy for pain and inflammatory disorders: mechanisms and therapeutic effects. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 1531–44
- Brashear A (2001) Botulinum toxin type B: a new injectable treatment for cervical dystonia. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 2191–2199
- Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, Trosch R, Singer C, Brin MF, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 53: 1439–1446
- Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, More C, Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M (2000) A pharmacoeconomic evaluation of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis. *Clin Neuropharmacol* 23: 203–207
- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE et al. (1987) Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 2: 237–254
- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE et al. (1988) Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Adv Neurol* 50: 599–608
- Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, O'Brien C, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 53: 1431–1438
- Brin MF, Swope DM, O'Brien C, Abbasi S, Pogoda JM (2000) Botox for migraine: double-blind, placebo-controlled region-specific evaluation. *Cephalalgia* 20: 421–422
- Burg D, Schnyder H, Buchmann R, Meyer VE (1999) [Effective treatment of a large muscle hernia by local botulinum toxin administration]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 31: 75–78
- Chalkiadaki A, Rohr UP, Heftner H (2001) [Early pain reduction in the treatment of spasticity after a single injection of botulinum A toxin]. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 1361–1364
- Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD (1994) Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 59: 65–69
- Christiansen J, Bruun E, Skjoldbye B, Hagen K (2001) Chronic idiopathic anal pain: analysis of ultrasonography, pathology, and treatment. *Dis Colon Rectum* 44: 661–665
- Comella CL, Shannon KM, Jaglin J (1998) Extensor truncal dystonia: successful treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 13: 552–555
- Comella CL, Jankovic J, Brin MF (2000) Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 55: S15–21
- Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ (2001) Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 16: 907–913
- Cui ML, Khanjoui S, Rubino J, Aoki KR (2000) Botulinum toxin inhibits the inflammatory pain in the rat formalin model. *Society for Neuroscience Annual Meeting*, Poster 246.2
- Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S (1998) Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 121: 547–560
- Davis D, Jabbari B (1993) Significant improvement of stiff-person syndrome after paraspinous injection of botulinum toxin A. *Mov Disord* 8: 371–373
- Dunne JW, Heye N, Dunne SL (1995) Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 232–235
- Edwards LL, Normand MM, Wszolek ZK (1995) Cervical dystonia: a review of the role of botulinum toxin. *Nebr Med J* 80: 109–115
- Fanucci E, Masala S, Sodani G, Varrucchi V, Romagnoli A, Squillaci E, Simonetti G (2001) CT-guided injection of botulinic toxin for percutaneous therapy of piriformis muscle syndrome with preliminary MRI results about denervative process. *Eur Radiol* 11: 2543–2548
- Ferrari MD (1998) Migraine. *Lancet* 351: 1043–1051
- Fève A, Decq P, Filipetti P, Keravel Y (1998) [Treatment of spasticity with injections of botulinum toxin. Review of the literature]. *Neurochirurgie* 44: 192–196
- Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E (1993) Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 113: 400–404
- Finn S, Ryan P, Sleeman D (2000) The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin. *J Ir Dent Assoc* 46: 84–86
- Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B (2001) Botulinum toxin A and chronic low back pain: a randomized, double-blind study. *Neurology* 56: 1290–1293
- Freund BJ, Schwartz M (1999) Treatment of whiplash associated neck pain with botulinum toxin-A: report of 8 cases. *J Rheumatol* 26: 756–758
- Freund B, Schwartz M (2000) The use of botulinum toxin A in the treatment of refractory cluster headache: case reports. *Cephalalgia* 20: 329–330
- Freund BJ, Schwartz M (2000) Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache* 40: 231–236
- Freund BJ, Schwartz M (2000) Treatment of whiplash associated neck pain [corrected] with botulinum toxin-A: a pilot study. *J Rheumatol* 27: 481–484
- Freund B, Schwartz M, Symington JM (1999) The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg* 57: 916–921
- Freund B, Schwartz M, Symington JM (2000) Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38: 466–471
- Galate JF, Childers MK, Gnatz S (1997) Effectiveness of botulinum toxin in refractory piriformis muscle syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 78: 1041
- Gerwin RD, Shannon S, Hong C-Z, Hubbard D, Gevirtz R (1997) Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 69: 65–73
- Giladi N (1997) The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *J Neurol Sci* 152: 132–135
- Ginies PR, Framout JL, Kong A, Siou D, Chevallier J, Mann C, Colson P (1996) Treatment of cluster headache by subcutaneous injection of botulinum toxin, 8TH. *World Congress on Pain*. Poster presentation 50
- Girdler NM (1994) Use of botulinum toxin to alleviate facial pain. *Br J Hosp Med* 52: 363
- Göbel H, Deuschl G (1999) Dauerkontraktionen kranialer oder zervikaler Muskel – Wenn Dystonien Kopfschmerzen bereiten. *Munch Med Wochenschr* 139: 30–31
- Göbel H, Lindner V, Krack P, Heinze A, Gaartz N, Deuschl G (1999) Treatment of chronic tension-type headache with botulinum toxin. *Cephalalgia* 19: 455
- Göbel H, Czech N, Heinze-Kuhn K, Heinze A, Brenner W, Muhle C, Kampen WU, Henze E (2000) Nachweis einer regionalen Plasmaeiweißextravasation bei Clusterkopfschmerzen mittels TC99-m Albumin SPECT in venösen Blutleitern der Hirnbasis. *Schmerz* 1: 536

59. Gooch JL, Sandell TV (1996) Botulinum toxin for spasticity and athetosis in children with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 77: 508–511
60. Gordon N (1999) The role of botulinum toxin type A in treatment – with special reference to children. *Brain Dev* 21: 147–51
61. Gracies JM, Elovic E, McGuire J, Simpson DM (1997) Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. *Muscle Nerve Suppl* 6: S61–91
62. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B (1995) Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 45: 712–717
63. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E (1990) Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 40: 1213–1218
64. Guyer BM (1999) Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain* 3: 427–431
65. Hagenah R, Benecke R, Wiegand H (1977) Effects of type A botulinum toxin on the cholinergic transmission at spinal Renshaw cells and on the inhibitory action at Ia inhibitory interneurons. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 299: 267–272
66. Heniford BT, Matthews BD, Kercher KW, Yavorski R, Greer SF, Goldstein SL, Deal SE, Paccico T, Drake S, Colvin A, Cyzner R, Sing RF (2001) Laparoscopic anterior esophageal myotomy and toupet fundoplication for achalasia. *Am Surg* 67: 1059–1070
67. Hesse S, Brandi-Hesse B, Bardeleben A, Werner C, Funk M (2001) Botulinum toxin A treatment of adult upper and lower limb spasticity. *Drugs Aging* 18: 255–262
68. Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J (2001) Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 193–199
69. Hobson DE, Gladish DF (1997) Botulinum toxin injection for cervicogenic headache. *Headache* 37: 253–255
70. Hong CZ, Simons DG (1998) Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 79: 863–872
71. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ (1999) Botulinum toxin for spastic gastrointestinal disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 13: 131–143
72. Hubbard DR, Berkoff GM (1993) Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 18: 1803–1807
73. Humm AM, Pabst C, Lauterburg T, Burgunder JM (2000) Enkephalin and aFGF are differentially regulated in rat spinal motoneurons after chemodenervation with botulinum toxin. *Exp Neurol* 161: 361–372
74. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C (2000) Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 707–712
75. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K, Aoki S, Mukuno K, Shimizu K (2000) Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response to albino and pigmented rabbits iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 44: 106–109
76. Jankovic J, Schwartz K (1990) Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 40: 277–280
77. Jankovic J, Tintner R (2001) Botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. *Expert Opin Pharmacother* 2: 1985–1994
78. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K (1991) Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 41: 1088–1091
79. Johnstone SJ, Adler CH (1998) Headache and facial pain responsive to botulinum toxin: an unusual presentation of blepharospasm. *Headache* 38: 366–368
80. Jordan SE, Ahn SS, Freischlag JA (2000) Selective botulinum chemodenervation of the scalene muscles for treatment of neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg* 14: 365–369
81. Jost WH (1997) One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin: early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 40: 1029–1032
82. Jost WH (2001) Botulinum toxin type B in the treatment of anal fissures: first preliminary results. *Dis Colon Rectum* 44: 1721–1722
83. Jost WH (2002) Ten years' experience with botulin toxin in anal fissure. *Int J Colorect Dis* 17: 298–302
84. Jost WH, Schimrigk K (1994) Therapy of anal fissure using botulin toxin. *Dis Colon Rectum* 37: 1321–1324
85. Jost WH, Schrank B (1999) Repeated botulin toxin injections in anal fissure: in patients with relapse and after insufficient effect of first treatment. *Dig Dis Sci* 44: 1588–1589
86. Katsinelos P, Kalomenopoulou M, Christodoulou K, Katsiba D, Tsolkas P, Pilpilidis I, Papagiannis A, Kapitsinis I, Vasiliadis I, Souparis T (2001) Treatment of proctalgia fugax with botulinum A toxin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 1371–1373
87. Kelm S, Gerats G, Chalkiadaki A, Hefter H (2001) [Reduction of pain and muscle spasms by botulinum toxin A]. *Nervenarzt* 72: 302–306
88. Kirschner J, Berweck S, Mall V, Korinthenberg R, Heinen F (2001) Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol [Suppl 1]* 248: 28–30
89. Klapper JA, Mathew NT, Klapper A, Kailasam J (2000) Botulinum toxin type A (BTX-A) für the prophylaxis of chronic daily headache. *Cephalalgia* 20: 291–292
90. Konstanzer A, Ceballos-Baumann AO, Dressnandt J, Conrad B (1993) [Local injection treatment with botulinum toxin A in severe arm and leg spasticity]. *Nervenarzt* 64: 517–523
91. Kowal L, Davies R, Kiely PM (1998) Facial muscle spasms: an Australian study. *Aust N Z J Ophthalmol* 26: 123–128
92. Krack P, Horig C, Dorndorf W (1995) Resolution of chronic tension-type headache after botulinum toxin treatment of idiopathic blepharospasm. *Mov Disord* 10: 388
93. Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, Weber S, Taub E, Barlocher CB, Burgunder JM (2002) Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 249–256
94. Kunig G, Pogarell O, Oertel WH (1998) Facial pain in a case of cranial dystonia: a case report. *Cephalalgia* 18: 709–711
95. Lacy BE, Zayat EN, Crowell MD (2002) Case report: botulinum toxin in hypertensive lower esophageal sphincter: a manometric case study. *Dysphagia* 17: 75–80
96. Lew MF, Adomato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, Brin MF, Jankovic J, Rodnitzky RL, Singer C, Swenson MR, Tarsy D, Murray JJ, Koller M, Wallace JD (1997) Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 49: 701–707
97. Lew MF, Brashear A, Factor S (2000) The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 55: S29–35
98. Lindeboom R, Brans JW, Aramideh M, Speelman HD, De Haan RJ (1998) Treatment of cervical dystonia: a comparison of measures for outcome assessment. *Mov Disord* 13: 706–712
99. Lindern JJ von (2001) Type A botulinum toxin in the treatment of chronic facial pain associated with temporomandibular dysfunction. *Acta Neurol Belg* 101: 39–41
100. Lu CS, Chen RS, Tsai CH (1995) Double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin injections in the treatment of cervical dystonia. *J Formos Med Assoc* 94: 189–192
101. Lutze MA (2000) CT-gestützte Injektionen von Botulinumtoxin A beim myofaszialen Schmerzsyndrom. *Schmerz Suppl* 1: 91
102. Maini R, Sullivan L, Snibson GR, Taylor HR, Loughnan MS (2001) A comparison of different depth ablations in the treatment of painful bullous keratopathy with phototherapeutic keratectomy. *Br J Ophthalmol* 85: 912–915
103. Mauskop A, Basdeo R (2000) Botulinum toxin A is an effect prophylactic therapy of migraines. *Cephalalgia* 20: 422
104. Memin B, Pollak P, Hommel M, Perret J (1992) [Treatment of spasticity with botulinum toxin]. *Rev Neurol (Paris)* 148: 212–214
105. Mense S (1999) Neurobiologische Grundlagen von Muskelschmerz. *Schmerz* 13: 3–17
106. Monsivais JJ, Monsivais DB (1996) Botulinum toxin in painful syndromes. *Hand Clin* 12: 787–789
107. Moore AP, Wood GD (1994) The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg* 32: 26–28
108. Motoi Y, Hattori Y, Miwa H, Shina K, Mizuno Y (1997) [A case of post-hemiplegic painful dystonia following thalamic infarction with good response to botulinum toxin]. *Rinsho Shinkeigaku* 37: 881–886
109. Munchau A, Palmer JD, Dressler D, O'Sullivan JD, Tsang KL, Jahanshahi M, Quinn NP, Lees AJ, Bhatia KP (2001) Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain* 124: 769–783
110. Naumann M, Yakovlev A, Durif F (2002) A randomized, double-masked, crossover comparison of the efficacy and safety of botulinum toxin type A produced from the original bulk toxin source and current bulk toxin source for the treatment of cervical dystonia. *J Neurol* 249: 57–63
111. Nix WA, Butler JJ, Roontga S, Gutmann L, Hopf HC (1992) Persistent unilateral tibialis anterior muscle hypertrophy with complex repetitive discharges and myalgia: report of two unique cases and response to botulinum toxin. *Neurology* 42: 602–606
112. Nolan J, Chalkiadis GA, Low J, Olesch CA, Brown TC (2000) Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. *Anaesthesia* 55: 32–41
113. Nouwen A, Bush C (1984) The relationship between paraspinal EMG and chronic low back pain. *Pain* 20: 109–123
114. Odergren T, Tollback A, Borg J (1994) Efficacy of botulinum toxin for cervical dystonia. A comparison of methods for evaluation. *Scand J Rehabil Med* 26: 191–195
115. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundh H, Gedlin S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H (1998) A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 6–12

116. Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G (1995) „Off“ painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord* 10: 333–336
117. Paulson GW, Gill W (1996) Botulinum toxin is unsatisfactory therapy for fibromyalgia. *Mov Disord* 11: 459
118. Pierson SH, Katz DI, Tarsy D (1996) Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil* 77: 717–721
119. Poewe W, Wissel J (1993) Use of botulinum toxin in the treatment of cervical dystonia. *Baillieres Clin Neurol* 2: 179–185
120. Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, Heinen F, Wagner M, Deuschl G (1992) Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. One-year follow-up in 37 patients. *J Neurol* 239: 21–25
121. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, Kessler KR, Ceballos-Baumann AO, Ohly A, Oertel W, Kunig G (1998) What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. *German Dystonia Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 13–17
122. Polo KB, Jabbari B (1994) Effectiveness of botulinum toxin type A against painful limb myoclonus of spinal cord origin. *Mov Disord* 9: 233–235
123. Porta M (2000) A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of tension-type headache. *Curr Rev Pain* 4: 31–35
124. Porta M, Perretti A, Gamba M, Luccarelli G, Fornari M (1998) The rationale and results of treating muscle spasm and myofascial syndromes with botulinum toxin type A. *Pain Digest* 8: 346–352
125. Pongvarin N (1991) Writer's cramp: the experience with botulinum toxin injections in 25 patients. *J Med Assoc Thai* 74: 239–247
126. Pongvarin N (2001) The first world report of botulinum A toxin injection for status migrainosus. *J Med Assoc Thai* 84: 1199–1203
127. Puffer EB, Lomneth RB, Sarkar HK, Singh BR (2001) Differential roles of developmentally distinct SNAP-25 isoforms in the neurotransmitter release process. *Biochemistry* 40: 9374–9378
128. Reichel G (2001) Botulinum toxin for treatment of spasticity in adults. *J Neurol [Suppl]* 248: 25–27
129. Relja MA (1997) Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol [Suppl]* 2: 4: 71–73
130. Relja MA (2000) Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: 1-year follow-up. *Cephalalgia* 20: 336
131. Rijsdijk BA, Es RJ van, Zonneveld FW, Steenks MH, Koole R (1998) [Botulinum toxin type A treatment of cosmetically disturbing masseteric hypertrophy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 142: 529–532
132. Rivest J, Lees AJ, Marsden CD (1991) Writer's cramp: treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 6: 55–59
133. Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R (2000) Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 40: 300–305
134. Ron Y, Avni Y, Lukovetski A, Wardi J, Geva D, Birkenfeld S, Halpern Z (2001) Botulinum toxin type-A in therapy of patients with anismus. *Dis Colon Rectum* 44: 1821–1826
135. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M (1996) Extradiscal and intradiscal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 19: 488–496
136. Sala C, Andreose JS, Fumagalli G, Lomo T (1995) Calcitonin gene-related peptide: possible role in formation and maintenance of neuromuscular junctions. *J Neurosci* 15: 520–528
137. Samii A, Pal PK, Schulzer M, Mak E, Tsui JK (2000) Post-traumatic cervical dystonia: a distinct entity? *Can J Neurol Sci* 27: 55–59
138. Sampaio C, Ferreira JJ, Pinto AA, Crespo M, Ferro JM, Castro-Caldas A (1997) Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients. *Clin Rehabil* 11: 3–7
139. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S (1999) Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 4: 183–186
140. Shakespeare DT, Boggild M, Young C (2001) Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD001332
141. Sheean GL, Murray NM, Marsden CD (1995) Pain and remote weakness in limbs injected with botulinum toxin A for writer's cramp. *Lancet* 346: 154–156
142. Shrestha S, Pasricha PJ (2001) Chronic visceral right upper quadrant pain without gallstones. *Curr Treat Options Gastroenterol* 4: 123–131
143. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S (2000) Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 40: 445–450
144. Simons DG, Mense S (1998) Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. *Pain* 75: 1–17
145. Smuts JA, Barnard PWA (2000) Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: a clinical report of 79 patients. *Cephalalgia* 20: 332
146. Smuts JA, Balkar MK, Smuts HM (1999) Botulinum toxin type A as prophylactic treatment in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 19: 454
147. Storr M, Allescher HD (1999) Esophageal pharmacology and treatment of primary motility disorders. *Dis Esophagus* 12: 241–57
148. Storr M, Allescher HD, Rosch T, Born P, Weigert N, Clasen M (2001) Treatment of symptomatic diffuse esophageal spasm by endoscopic injections of botulinum toxin: a prospective study with long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 54: 754–759
149. Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C (1990) Neuropeptide Y co-exists with vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine in parasympathetic cerebrovascular nerves originating in the sphenopalatine, otic, and internal carotid ganglia of the rat. *Neuroscience* 36: 507–519
150. Tarsy D (1997) Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 12: 100–102
151. Tarsy D, First ER (1999) Painful cervical dystonia: clinical features and response to treatment with botulinum toxin. *Mov Disord* 14: 1043–1045
152. Tarsy D, Sudarsky L, Charness ME (1994) Limb dystonia following electrical injury. *Mov Disord* 9: 230–232
153. Travell J, Simons D (1983) The trigger point manual. Williams & Wilkins, Baltimore
154. Truong DD, Cullis PA, O'Brien CF, Koller M, Villegas TP, Wallace JD (1997) BotB (botulinum toxin type B): evaluation of safety and tolerability in botulinum toxin type A-resistant cervical dystonia patients (preliminary study). *Mov Disord* 12: 772–775
155. Turjanski N, Pirtosek Z, Quirk J, Anderson TJ, Rivest J, Marsden CD, Lees AJ (1996) Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp. *Clin Neuropharmacol* 19: 314–320
156. Ubhi T (2000) Treatment of paediatric cerebral palsy with Dysport. *Hosp Med* 61: 718–721
157. Valls-Sole J, Tolosa ES, Marti MJ, Allam N (1994) Treatment with botulinum toxin injections does not change brainstem interneuronal excitability in patients with cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol* 17: 229–235
158. Van den Bergh P, DeBeukelaer M, Deconinck N (1996) Effect of muscle denervation on the expression of substance P in the ventral raphe-spinal pathway of the rat. *Brain Res* 707: 206–212
159. Vanek ZF, Jankovic J (2000) Dystonia in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 82: 61–7
160. Vanek Z, Jankovic J (2001) Dystonia in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 16: 252–257
161. Verheyden J, Blitzer A, Brin MF (2001) Other noncosmetic uses of BOTOX. *Semin Cutan Med Surg* 20: 121–126
162. Viriyavejakul A, Vachalathiti R, Pongvarin N (1998) Botulinum treatment for post-stroke spasticity: low dose regime. *J Med Assoc Thai* 81: 413–422
163. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA (2000) Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to *Clostridium botulinum* neurotoxins. *Toxicol* 38: 245–258
164. Wheeler AH (1997) Therapeutic uses of botulinum toxin. *Am Fam Physician* 55: 541–548
165. Wheeler AH (1998) Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 38: 468–471
166. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS (1998) A randomized, double-blind, prospective pilot study of botulinum toxin injection for refractory, unilateral, cervicothoracic, paraspinal, myofascial pain syndrome. *Spine* 23: 1662–1667
167. Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS (2001) Botulinum toxin A for the treatment of chronic neck pain. *Pain* 94: 255–260
168. Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH (1976) 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 292: 161–165
169. Wissel J, Masuhr F, Schelosky L, Ebersbach G, Poewe W (1997) Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 12: 722–726
170. Wissel J, Muller J, Dressnandt J, Heinen F, Naumann M, Topka H, Poewe W (2000) Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage* 20: 44–49
171. Wong V (1998) Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 18: 124–131
172. Yue SK (1995) Initial experience in the use of botulinum-toxin A for the treatment of myofascial related muscle dysfunctions. *J Musculoskelet Pain [Suppl]* 1: 3: 22
173. Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA (2000) Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 38: 393–399
174. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler-Wiygul R, Schubert J, Schmidt RA (2001) The male chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 19: 173–179
175. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O (1994) Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 34: 458–462