

# Botulinum-Toxin A in der Therapie von Kopfschmerz-erkrankungen und perikranialen Schmerzsyndromen

## Zusammenfassung

Botulinum-Toxin A wird seit rund 20 Jahren erfolgreich bei zahlreichen Erkrankungen eingesetzt, die durch eine unangemessen hohe Muskelkontraktion charakterisiert sind. Aktuell zeigt sich als schnell ausbreitendes neues klinisches Anwendungsgebiet und Forschungsthema der Einsatz bei Kopfschmerz vom Spannungstyp, Migräne, Clusterkopfschmerz und myofaszialen Schmerzsyndromen im Bereich des Nackens, Schultergürtels und des Rückens. Das Rationale für den Einsatz beruht auf mannigfaltigen Wirkmechanismen. Durch Blockade der cholinergen Innervation wird eine Hemmung der muskulären Hyperaktivität für 3–6 Monate bedingt, degenerativen Veränderungen des Bewegungsapparates, des Kopfes und des Halses wird vorgebeugt, nozizeptive Afferenzen und Blutgefäße der perikranialen Muskeln werden dekomprimiert, und muskuläre Trigger- und Tender-Points werden gelöst. Die Normalisierung der Muskelspindelaktivität führt zu einer Normalisierung des Muskeltonus und zentraler Kontrollmechanismen der Muskelaktivität, beseitigt die oromandibuläre Dysfunktion und behebt muskuläre Stressfaktoren. Die Wirkungen von Botulinum-Toxin A lassen sich jedoch nicht allein durch die muskulären Angriffspunkte erklären. Die retrograde Aufnahme von Botulinum-Toxin A in das ZNS führt zu einer Modulation der Expression von Substanz P und Enkephalin im Rückenmark sowie im Nucleus raphe. Neue Untersuchungen belegen zudem eine Hemmung der sterilen Inflammation, die klinisch zu einer Blockade der neurogenen Entzündung als pathophy-

siologisches Substrat primärer Kopfschmerzen beitragen kann. In zahlreichen klinischen Studien wird derzeit das neue Einsatzgebiet von Botulinum-Toxin A im Bereich der speziellen Schmerztherapie detailliert untersucht. Die bereits jetzt vorliegenden Daten und Erfahrungen eröffnen neue Wege in der Behandlung chronischer Schmerzkrankungen. Das praktische Vorgehen in der Therapie wird an Beispielen erläutert.

## Schlüsselwörter

Botulinum-Toxin · Indikation · Wirkmechanismen · Chronische Schmerzkrankungen · Migräne · Kopfschmerz vom Spannungstyp

## Neue Anwendungsgebiete von Botulinum-Toxin A

Botulinum-Toxin A wird seit rund 20 Jahren erfolgreich bei zahlreichen Erkrankungen eingesetzt, die durch eine unangemessen hohe Muskelkontraktion charakterisiert sind. Erste Einsatzgebiete waren Strabismus und fokale Dystonien (z. B. Blepharospasmus, Tortikollis, spasmodische Dysphonie). Hinzu kamen die Behandlung der Spastik und von Sphinkterkontraktionen, wie z. B. bei Achalasie, Anismus und Analfissuren. Der Einsatz dehnte sich schließlich auf Hyperhidrosen und übermäßige Faltenbildung aus. Aktuell zeigt sich als

schnell ausbreitendes neues klinisches Anwendungsgebiet und Forschungsthema der Einsatz bei Kopfschmerz vom Spannungstyp, Migräne, Clusterkopfschmerz und myofaszialen Schmerzsyndromen im Bereich des Nackens, Schultergürtels und des Rückens. Die Entwicklung neuer Indikationsgebiete beruhte dabei häufig zunächst auf der sorgfältigen Überlegung und Beobachtung einzelner therapeutisch tätiger Ärzte, wie mittels einer gezielten neuromuskuläre Blockade ein bisher nur schwer zu beeinflussendes Krankheitsbild zu lindern oder sogar zu heilen war. Neue Anwendungsgebiete, die sich später als sehr erfolgreich erwiesen haben, wurden dabei durch die Motivation sowohl der anwendenden Ärzte, die sich des therapeutischen Potenzials des Wirkstoffes bewusst waren, als auch der betroffenen Patienten ermöglicht. Dabei waren am Anfang weder die genauen Dosierungen oder Injektionsstellen noch die möglichen Risiken bekannt. Spätere kontrollierte Studien bestätigten dann diese Einsatzmöglichkeiten.

Aktuelle Forschungsanstrengungen konzentrieren sich auf neue Einsatzgebiete von Botulinum-Toxin A in der speziellen Schmerztherapie, insbesondere bei primären Kopfschmerzkrankungen und myofaszialen Schmerzsyndromen.

Prof. Dr. Dipl.-Psych. H. Göbel  
Neurologisch-verhaltensmedizinische  
Schmerzlinik Kiel in Kooperation mit  
der Universität Kiel, Heikendorfer Weg 9–27,  
24149 Kiel, E-Mail: kiel@Schmerzlinik.de

H. Göbel · A. Heinze · K. Heinze-Kuhn  
K. Austermann

## Botulinum toxin A in the therapy of headache disorders and pericranial pain syndromes

### Summary

For 20 years botulinum toxin A has been used for the treatment of a variety of disorders characterised by pathologically increased muscle contraction. Recently, treatment of tension headache, migraine, cluster headache, and myofascial pain syndromes of neck, shoulder girdle, and back with botulinum toxin A has become a rapidly expanding new field of research. Several modes of action are discussed for these indications. The blockade of cholinergic innervation reduces muscular hyperactivity for 3 to 6 months. Degenerative changes in the musculoskeletal system of the head and neck are prevented. Nociceptive afferences and blood vessels of the pericranial muscles are decompressed and muscular trigger points and tender points are resolved. The normalisation of muscle spindle activity leads to a normalisation of muscle tone and central control mechanisms of muscle activity. Oromandibular dysfunction is eliminated and muscular stress removed. However, the effect of botulinum toxin A cannot be explained by muscular actions only. Its retrograde uptake into the central nervous system modulates the expression of substance P and enkephalins in the spinal cord and nucleus raphe. Recent findings suggest an inhibition of sterile inflammation which may lead to a blockade of the neurogenic inflammation believed to be the pathophysiological substrate of primary headache disorders. The efficacy of botulinum toxin A in the treatment of pain disorders is being investigated in several studies at the moment. The results and experiences obtained so far present new alternatives in the treatment of chronic pain disorders. The practical use of botulinum toxin A is demonstrated.

### Keywords

Botulinum toxin · Indication · Mode of action · Chronic pain syndromes · Migraine · Tension headache

## Übersicht

men des Halses, des Schultergürtels und des Rückens. Patienten mit bisher therapierefraktären chronischen Schmerzkrankungen eröffnen sich neue Optionen. Aus wissenschaftlicher Sicht bieten sich neue Perspektiven für die Grundlagenforschung und klinische Analyse dieser Krankheitsbilder. Auch die Wirkmechanismen von Botulinum-Toxin A müssen neu überdacht und analysiert werden. Der Einsatz von Botulinum-Toxin A in der speziellen Schmerztherapie erfordert dabei jedoch genaues funktionell-anatomisches Wissen und Expertise in der Anwendung. In dieser Arbeit sollen die Grundlagen der Therapie mit Botulinum-Toxin A in der speziellen Schmerztherapie und die bisher verfügbaren Ergebnisse klinischer Studien dargelegt werden. Darauf aufbauend werden klinische Anwendungsfelder in der speziellen Schmerztherapie und der praktische Einsatz beschrieben.

### Bisherige Einsatzgebiete

Das Krankheitsbild des Botulismus wurde bereits im 17. Jahrhundert beschrieben [3]. 1895 erfolgte die Entdeckung des Erregers, der zunächst *Bacillus botulinus* (lat. botulus = Wurst) genannt wurde und dann 1897 mit *Clostridium botulinum* seinen endgültigen Namen erhielt. 1944 gelang erstmals die Isolation des 900 kDa-Botulinum-Toxin-A-Komplexes [73], der heute im Mittelpunkt der therapeutischen Anwendung steht. Bis heute sind insgesamt 7 Serotypen bekannt: A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E, F. Die Typen A, B und E konnten in kausalen Zusammenhang zum klinischen Auftreten von Botulismusfällen gebracht werden [3]. In klinischen Studien wurden auch Botulinum-Toxin B [8, 10, 30, 60] und Botulinum-Toxin F [39, 45, 86] getestet, doch ist bisher nur Botulinum-Toxin A für den klinischen Gebrauch zugelassen.

Der erste klinische Einsatz von Botulinum-Toxin A beim Menschen erfolgte 1979 durch den amerikanischen Ophthalmologen Scott zur Behandlung des Strabismus [83, 84 (*Botulinum-toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery*)]. Mitte der 1980er Jahre erweiterte sich das Einsatzgebiet von Botulinum-Toxin A auf den Blepharospasmus [15, 22, 28, 55, 61, 85, 87, 93, 95]. In der Folgezeit kamen mit anderen fokalen Dystonien weitere neurologische Indikationen hinzu: Spasmus

hemifacialis [21, 29, 61], Tortikollis [4, 31, 90], spasmodische Dysphonie [63], oromandibuläre Dystonie [6, 48] sowie Tremor [50, 92]. Ein neues großes Einsatzgebiet nach den Dystonien eröffnete sich Ende der 1980er Jahre durch die Behandlung der Spastik [17, 18, 57]. Mit der Behandlung der Detrusor-Sphinkter-Dys-synergie [19, 29, 82], des Anismus [43], der chronischen Analfissur [40, 52, 53], der Achalasie [67, 68] sowie der Sphinkter Oddi-Dysfunktion [66, 96] wurde erstmals Botulinum-Toxin A im Bereich der glatten Muskulatur eingesetzt. Eine kosmetische Indikation hat Botulinum-Toxin A mit der Behandlung von Falten, insbesondere im Gesichtsbereich, erhalten [7, 13, 54]. Aufgrund der cholinergen sympathischen Innervation von Schweißdrüsen zeigte sich Botulinum-Toxin A auch wirksam in der Behandlung fokaler Hyperhidrosen [12, 65, 80].

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

#### Normalisierung muskulärer Hyperaktivität

Ausgeprägte analgetische Effekte von Botulinum-Toxin A sind seit längerem bereits durch die Behandlung *schmerzhafter kraniozervikaler Dystonien* bekannt (Tabelle 1). Die dabei auftretenden Schmerzen sind entweder der Dauerkontraktion der Muskeln zuzuschreiben, oder es können durch die muskuläre Hyperaktivität sekundär Irritationen neuraler Strukturen bedingt werden. Bei längerer Erkrankungsdauer können degenerative Veränderungen des Skelettsystems der Halswirbelsäule, des Kiefergelenks oder des Gebisses auftreten, die zusätzlich lokale Schmerzen verursachen können. Die Dauerkontraktion kann auch zur Hypertrophie der betroffenen Muskeln führen. Die Dystonie ist keine Erkrankung per se, sondern – ähnlich wie „Spastizität“ oder „Kopfschmerz“ – eine Syndromdiagnose. 1984 empfahl das Ad-hoc-Komitee der „Dystonia Medical Research Foundation“ folgende Definition: „Dystonie ist ein Syndrom, gekennzeichnet durch anhaltende Muskelkontraktionen, die drehende und wiederholte Bewegungen oder abnorme Haltungen bewirken.“ Die unwillkürlichen Bewegungen können phasisch, tonisch oder rhythmisch in verschiedener Ausprägung und Geschwindigkeit auftreten.

Tabelle 1

**Klinische Merkmale von schmerzhaften kranialen und zervikalen Dystonien**

Form	Klinische Hauptcharakteristika	Schmerzmerkmale
Blepharospasmus	Unwillkürliche Kontraktion des M. orbicularis oculi beider Augen, in der Regel mit Lidschluss. Versuch, die Augen zu öffnen, führt zu einer Zunahme der Aktivität der Mm. orbiculares oculi trotz gleichzeitiger Aktivierung des M. levator palpebrae. Bei dystonen Erkrankungen kann der Blepharospasmus als Symptom einer generalisierten Dystonie oder im Zusammenhang einer segmentalen Dystonie (Meige-Syndrom) vorkommen. Als fokale Dystonie wird er essenzieller Blepharospasmus genannt. Als sekundäre Dystonie kommt er bei einer Reihe ophthalmologischer und neurologischer Krankheitsbilder vor	Verkrampfungsgefühl
Mandibuläre Dystonie	Mundschließer- oder Mundöffnerdystonie. Hauptbeschwerden sind die Fehlstellung des Kiefers und die schmerzhaften Spasmen der Kaumusculatur. Die Patienten können sich auf die Zunge beißen. In schweren Fällen führt besonders die Mundschließerdystonie zum verstärkten Abrieb oder gar zum Verlust der Zähne durch Ausbrechen	Aufgrund hyperkontrahierter Muskeln sind Schmerzen häufig und teilweise mit großem Leidensdruck assoziiert; sekundär kann ein Kiefergelenksyndrom bzw. eine oromandibuläre Dysfunktion auftreten und Schmerzen unterhalten; Schmerzen entsprechen oft Kopfschmerz vom Spannungstyp
Pharyngeale Dystonie	Die pharyngeale Dystonie oder spasmodische Dysphagie tritt als isolierte fokale Dystonie sehr selten auf. Häufiger ist sie ein Symptom des Meige-Syndroms, oder sie begleitet linguale und laryngeale Dystonien. Auch wenn sie das klinische Gesamtbild dominiert, finden sich in der Regel Dystonien anderer Muskelgruppen	Sehr lästiges Verkrampfungsgefühl und Anspannung
Äußere laryngeale Dystonie	Dystone Aktivität der supra- oder infrahyoidalen Muskeln, die v. a. zu einer Fehlstellung des Kiefers oder des Zungenbeines führt	Verkrampfungsgefühl
Torticollis spasmodicus (TS). Hauptsymptom ist die abnorme Kopfbewegung oder -stellung	Je nach dominierender Bewegungsrichtung wird unterschieden zwischen dem rotatorischen TS, der am häufigsten vorkommt, dem Laterokollis und dem Retro- oder Anterokollis. Kombinationen dieser Stellung kommen bei etwa 66% der Patienten vor	Schmerzen im Nackenbereich; Schmerzen sind oft Hauptsymptom der Erkrankung; Ursache der Schmerzen sind lokale Kontraktionen und sekundäre vertebrale Veränderungen, selten bis zur Wirbelkörperluxation mit Querschnittlähmung. Spricht gut auf Botulinumtoxin und NSAR an
Linguale Dystonie	Unwillkürliches Herausstrecken der Zunge; fortlaufende Wälzbewegungen der Zunge, die bei offenem Mund besonders gut beobachtet werden können; z. T. orale Mitbewegungen	Verkrampfungsgefühl
Segmentale kraniozervikale Dystonien	Kombinationen der oben beschriebenen kranialen und zervikalen Dystonien. Die Kombination eines Blepharospasmus mit einer oromandibulären Dystonie ist am häufigsten (Meige-Syndrom)	

Verbindendes Kernsymptom der fokalen Dystonie ist die abnorme Bewegung oder Fehlstellung des betroffenen Körperteils. Die zugrunde liegende muskuläre Hyperaktivität kann *tonisch* sein und damit *eine langsame glatte Bewegung oder eine fixierte Fehlstellung* verursachen; sie kann *phasisch* sein und damit zu *ruckartigen repetitiven Bewegungen* führen („myoklonische Dystonie“), oder sie kann *rhythmischen Bewegungscharakter* aufweisen, was dann oft zu Abgrenzungsproblemen gegenüber verschiedenen Tremorformen führt.

Während früher die systemische (orale) Pharmakotherapie im Vordergrund stand, hat in den letzten Jahren die lokale Injektion von Botulinum-Toxin A eine entscheidende Verbesserung der

CCD-Behandlung gebracht. Das Neurotoxin blockiert präsynaptisch irreversibel die Freisetzung von Acetylcholin an den motorischen Endplatten und bewirkt damit eine Normalisierung der Dauerkontraktion der Muskulatur, die dosisabhängig nach Stunden oder Tagen auftreten kann. Die neuromuskulären Endplatten reagieren mit einer kollateralen Aussprossung von Axonen, mit der die Ausgangssituation innerhalb eines Zeitraumes von 3–6 Monaten wiederhergestellt wird [3]. Die therapeutische Beeinflussung der Schmerzen ist dabei besonders erfolgreich [36, 38, 49] und wird bei nahezu allen behandelten Patienten erreicht. Die eigentliche Bewegungsstörung ist dagegen weniger beeinflussbar, bei der Therapie des Blepharo-

spasmus und der spasmodische Dysphonie werden in ca. 90%, bei Torticollis spasmodicus in ca. 80% Besserungen erzielt. Die Schmerzlinderung setzt dabei häufig schon wesentlich früher ein, bevor die muskuläre Relaxation zu beobachten ist. Auch kann die Schmerzreduktion deutlich ausgeprägter sein als die muskuläre Verbesserung [9]. 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 Schmerzlinderung. Allerdings sprechen klinische Beobachtungen für einen komplexeren Wirkmechanismus. So kann eine Schmerzlinderung auch in

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 Bewegungsapparates des Kopfes und des Halses Dekompression nozizeptiver Afferenzen der perikranialen Muskeln Vaskuläre Dekompression von Blutgefäßen der perikranialen Muskeln Auflösung von Trigger- und Tender-Points der perikranialen Muskeln
Normalisierung der Muskelspindelaktivität	Normalisierung des Muskeltonus Modulation zentraler Kontrollmechanismen der Muskelaktivität Beseitigung der oromandibulären Dysfunktion Beseitigung muskulärer Stressfaktoren
Retrograde Aufnahme in des ZNS	Aktivierung der Expression 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

Muskelarealen beobachtet werden, in denen ein reduzierter Muskeltonus sich nicht einstellt [9]. Die Schmerzlinderung, z. B. bei der Behandlung des Torticollis spasmodicus, kann schon wenige Tage nach der Injektion eintreten, lang bevor die übermäßige Muskelkontraktion sich 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 Azetylcholin ist daher als Erklärung der analgetischen Therapieeffekte nicht ausreichend geeignet.

### Normalisierung übermäßiger Muskelspindelaktivität

Die muskelrelaxierenden Eigenschaften von Botulinum-Toxin A wird bei einer Reihe weiterer Muskelerkrankungen 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 Blutgefäßen ermöglichen. Ein Einfluss auf die übermäßige Muskelspindelaktivität kann ebenfalls resultie-

ren [23, 78]. Untersuchungen von Filippi et al. [23] zeigen bereits, dass Botulinum-Toxin A 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  $\alpha$ -Motoneurone bedingt, ohne dass dafür eine Chemodenervation erforderlich ist. Auch Untersuchungen von Rosales et al. [78] belegen, 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. Vielmehr können dabei auch zentrale afferente und efferente Kontrollmechanismen der Muskelaktivität moduliert und reorganisiert werden [32]. Dadurch werden auch Effekte in Arealen außerhalb des Injektionsgebietes möglich.

### Retrograde neuronale Aufnahme in das ZNS

Weitere Untersuchungen legen eine retrograde Aufnahme von Botulinum-Toxin A im peripheren und zentralen Nervensystem nahe. Radioaktiv markiertes Botulinum-Toxin A findet sich nach pe-

ripherer Injektion bereits nach 48 h später in der Spinalwurzel und im Rückenmark [100, 101]. Dies entspricht etwa auch dem Zeitpunkt, zu dem sich die Schmerzlindernde Wirkung klinisch beobachten lässt. Weitere Studien zeigen, dass Botulinum-Toxin A bei spinaler Applikation unmittelbar hemmend auf Motoneurone wirkt [5, 42]. Neuere Studien von Aoki [3] mit radioaktiv markierten Botulinum-Toxin A belegen, dass Botulinum-Toxin A retrograd in das ZNS neuronal aufgenommen wird. Gleichzeitig diffundiert es in breite Areale um die muskuläre Injektionsstelle. Diese Untersuchungen legen jedoch nahe, dass nicht das gesamte Protein im ZNS retrograd transportiert wird, sondern vielmehr Metabolite. Denkbar ist, dass diese eine Wirkung auf sensorische nozizeptive Systeme haben, die weit über die periphere Chemodenervation von Botulinum-Toxin A hinausgehen und bisher unbeachtet blieben [41]. Möglicherweise betreffen diese Wirkungen generell die Exozytose von Neurotransmittern und Neuropeptiden, die in der Auslösung und der Aufrechterhaltung von Schmerzen von Bedeutung sind.

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

Botulinum-Toxin A hemmt nicht nur die Freisetzung von Azetylcholin, sondern

Tabelle 3

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

Indikation	Autoren	n (Verum/Plazebo) Gesamtdosis BTX	Studiendesign	Ergebnis	Rating <sup>a</sup>
Kopfschmerz vom Spannungstyp	Zwart et al. [104]	6/0 30–40 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Negativ Keine Abnahme der Schmerzintensität Keine Abnahme der Schmerzempfindlichkeit	0
	Krack et al. [58]	1/0 160 MU Dysport <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Schmerzfrei	0
	Relja [74]	10/0 15–35 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Kopfschmerzdauer Abnahme der Schmerzintensität Abnahme der Schmerzempfindlichkeit	+
	Schulte-Mattler et al. [81]	8/0 200 MU Dysport <sup>®</sup>	Offen (Standardisierte Injektion)	Positiv Abnahme des Produktes aus Schmerzdauer und Schmerzintensität Abnahme der Zahl der Kopfschmerztage, jedoch nicht signifikant	+
	Göbel et al. [37]	10/10 80 MU Botox <sup>®</sup>	Doppelblind, plazebokontrolliert (Standardisierte Injektion)	Negativ Keine Abnahme der Schmerzintensität Keine Zunahme schmerzfreier Tage Keine Abnahme des Analgetikagebrauchs	++
	Relja [75]	24/0 40–90 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Zunahme schmerzfreier Tage Abnahme der Schmerzintensität	+
	Rollnik et al. [77]	11/10 200 MU Dysport <sup>®</sup>	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 und Barnard [89]	55/0 100 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv 30 von 50 (55%) zeigten positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	+

<sup>a</sup>Doppelblinde, plazebokontrollierte Studien wurden mit ++ bewertet, offene Studien mit Fallzahlen von n>9 mit +, Fallberichte mit Fallzahlen von n<10 mit 0

auch die Freisetzung von Substanz P aus trigeminalen Nervenendigungen [47]. Substanz P ist ein potenter Neurotransmitter in der Aktivierung einer neurogenen Entzündung [72], die als Ursache der Migränekopfschmerzen angesehen wird. Die kalziumabhängige Substanz-P-Hemmung in Rückenmarkneuronen der Ratte kann auch zur Testung verschiedener Toxinsubtypen eingesetzt werden [98, 103]. Humm et al. [46] untersuchten den Effekt der Chemodeneration mit Botulinum-Toxin A auf die Expression von Enkephalin, Neurotension, Galanin, Substanz P, vasoaktivem intestinalen Polypeptid (VIP) und Neuropeptid Y im Rückenmark der Ratte nach Chemodeneration mit Botulinum-Toxin A im M. gastrocnemius. Die Ex-

pression 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 [94]. Dieses Kerngebiet wird mit der Pathophysiologie der Migräne als sog. „Migränegenerator“ besonders in Verbindung gebracht [97]. Diese Untersuchungen zeigen übereinstimmend, dass Botulinum-Toxin A potente Effekte auf Kopfschmerzmechanismen des zentralen Nervensystems ausüben kann.

### Rationale für die Therapie von primären Kopfschmerzen

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 oromandibulären Dysfunktion als aggravierendem Faktor des chronischen Kopfschmerzsyndromes trägt zu einer Entlastung des sensorischen und motorischen Systems bei. Die direkte Behandlung von Tender-Points und Trigger-Points [91] führt zu einer Dekompression

Tabelle 4  
**Botulinum-Toxin A in der Therapie der Migräne und des Clusterkopfschmerzes**

Indikation	Autoren	n (Verum/Plazebo) Gesamtdosis BTX	Studiendesign	Ergebnis	Rating <sup>a</sup>
Migräne plus Kopfschmerz vom Spannungstyp („chronic daily headache“)	Wheeler [99]	4/0 20–120 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Zunahme schmerzfreier Tage Abnahme der Schmerzintensität	0
	Klapper et al. [56]	38/18 27,5–72,5 MU Botox <sup>®</sup>	Doppelblind, plazebokontrolliert (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. [11]	36/12 Dosis?	Doppelblind, plazebokontrolliert (Standardisierte Injektion)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Abnahme der Zahl der Migräneattacken und der Attackendauer, jedoch nicht signifikant	++
	Mauskop und Basedo [62]	27/0 25–100 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv (23 von 27) Abnahme der Häufigkeit von Migräneattacken Oder Abnahme der Schmerzintensität	+
	Silberstein et al. [88]	82/41 25–75 MU Botox <sup>®</sup>	Doppelblind, plazebokontrolliert (Standardisierte Injektion)	Positiv für eine Subgruppe mit geringerer Dosis von 25 MU Botox <sup>®</sup> (n=42, Verum) Abnahme der Häufigkeit von Migräneattacken Abnahme der durchschnittlichen Schmerzintensität Abnahme der Tage mit Erbrechen Abnahme der Tage mit Akutmedikation	++
	Smuts und Barnard [89]	19/0 Dosis?	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv 13 von 19 (68%) zeigten positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	+
Clusterkopf- schmerz	Ginies et al. [33]	5/0 15–30 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Bei 3 von 5 Ende der aktuellen Clusterperiode	0
	Freund und Schwartz [24]	2/0 50 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Bei 2 von 2 Ende der aktuellen Clusterperiode	0
	Smuts und Barnard [89]	4/0 Dosis?	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv 2 von 4 zeigten positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	0

<sup>a</sup>Doppelblinde, plazebokontrollierte Studien wurden mit ++ bewertet, offene Studien mit Fallzahlen von n>9 mit +, Fallberichte mit Fallzahlen von n<10 mit 0

von afferenten nozizeptiven Neuronen des Muskels. Die Kompression muskulärer Blutgefäße wird beseitigt, die überhöhte Konzentration exzitatorischer Metabolite wird abgebaut. Ein Normalisierung der übermäßigen Muskelspindelaktivität kann die Dauertonisierung der perikraniellen 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 Botuli-

num-Toxin A. 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 A-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. Deren Beseitigung vermeidet unmittelbar einsehbar Migräneattacken. Konsequenz ist, dass das ZNS vor zu hohem sensorischen Overflow geschützt wird. So wie übermäßiger Lärm und Licht Migräneattacken auslösen können, kann auch permanente noxische Stimulation aus den perikraniellen Muskeln als Migräne-trigger wirken. Die Elimination dieser Trigger vermeidet das Auslösen von weiteren Migräneattacken.

Tabelle 5

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

Indikation	Autoren	n (Verum/Plazebo) Gesamtdosis BTX	Studiendesign	Ergebnis	Rating <sup>a</sup>
Zervikogener Kopfschmerz	Hobson und Gladish [44]	1/0 50 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Kopfschmerzhäufigkeit um 50%	0
	Freund und Schwartz [26]	8/0 Dosis?	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Zunahme der Kopfbeweglichkeit	0
	Freund und Schwartz [27]	14/12 100 MU Botox <sup>®</sup>	Doppelblind, plazebokontrolliert (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Zunahme der Kopfbeweglichkeit	++
	Smuts und Barnard [89]	1/0 Dosis?	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	0
	Moore und Wood [64]	1/0 100 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Positives Ergebnis (nicht genauer definiert)	0
Temporo- mandibuläre Dysfunktion	Rijsdijk et al. [76]	2/0 40–60 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Bei 1 von 2 Schmerzfreiheit	0
	Freund et al. [25]	15/0 150 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität Verbesserung der Kieferöffnung Abnahme der Schmerzempfindlichkeit Keine Veränderung der Beißkraft	+

<sup>a</sup>Doppelblinde, plazebokontrollierte Studien wurden mit ++ bewertet, offene Studien mit Fallzahlen von n>9 mit +, Fallberichte mit Fallzahlen von n<10 mit 0

In einer neuen Studie von Cui und Aoki [16] 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 units/kg/Pfote fand sich eine Reduktion um 29% bzw. 46% im Vergleich zu Plazebo. Interessanterweise zeigte sich bei den gewählten Dosierungen keine muskuläre Wirkung. Grundlagen von Migräneschmerzen sind eine neurogene Entzündung duraler und meningealer Arterien. Aufgrund der Untersuchungen von Cui und Aoki [16] ist 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 ein direkter Eingriff auf die Pathophysiologie der Migräne durch Botulinum-Toxin A bewirkt wird.

Bei Clusterkopfschmerz wird eine venöse Phlebitis im Bereich des Sinus cavernosus als Ursache der Schmerzen an-

gesehen. So zeigte sich in einer Studie von Göbel et al. [35] eine ausgeprägte Plasmaextravasation von 99m-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 zeigen eine klinische Effektivität. Auch hier ist die Prävention entzündlicher Veränderungen durch retrograde neuronale Aufnahme und Inhibition exzitatorischer Neurotransmitter mögliches Rationale für den therapeutischen Einsatz. Einen Überblick über die Wirkmechanismen von Botulinum-Toxin A in der Schmerztherapie gibt Tabelle 2.

### Klinische Studien zur Behandlung chronischer Schmerzen mit Botulinum-Toxin A

Die Beeinflussung von Schmerzen im Rahmen einer Behandlung mit Botulinum-Toxin A wurde zunächst in Rahmen von klinischen Fallbeschreibungen publiziert. Behandelt wurden myofasziale Schmerzsyndrome [1, 14], Störungen

im Bereich des Kiefergelenkes [64], Gesichtsschmerzen [34] sowie Kopfschmerzen vom Spannungstyp [104]. Die Fallzahlen waren klein und die Ergebnisse widersprüchlich. Aufgrund zunehmender Evidenz zur Wirksamkeit wurden in den letzten Jahren auch plazebokontrollierte, 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. Angeführt sind jeweils die Fallzahlen (Verum/Plazebo), die eingesetzten Botulinum-Toxin-Gesamtdosen unter Angabe des Präparates, 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“.

Tabelle 6

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

Indikation	Autoren	n (Verum/Plazebo) Gesamtdosis BTX	Studiendesign	Ergebnis	Rating <sup>a</sup>
Gesichtsschmerz bei Bestehen einer kranialen Dystonie	Johnstone und Adler [51]	1/0 17 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Schmerzfrei	0
	Kunig et al. [59]	1/0 Dosis?	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Schmerzfrei	0
Myofasziale Schmerzsyndrome	Acquadro und Borodic [1]	2/0 50–150 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Abnahme der Schmerzintensität	0
	Cheshire et al. [14]	6/0 50 MU Botox <sup>®</sup>	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv (4 von 6) Abnahme der Schmerzintensität um mehr als 30% Abnahme der Schmerzempfindlichkeit	0
	Alo et al. [2]	52/0 10–300 MU Botox <sup>®</sup>	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. [71]	38/0 Dosis?	Offen (Individuelle Injektionswahl)	Positiv in Kombination mit Physiotherapie 17 von 38 schmerzfrei 6 von 38 Schmerzreduktion	+
	Wheeler et al. [100]	22/11 50–100 MU Botox <sup>®</sup>	Doppelblind, plazebokontrolliert (Individuelle Injektionswahl)	Negativ Abnahme der Schmerzintensität sowohl bei Verum als auch Plazebo	++
	Porta [70]	20/(20) 80–150 MU Botox <sup>®</sup>	Doppelblind, gegen Methylprednisolon (Individuelle Injektionswahl)	Positiv Signifikant stärkere Abnahme der Schmerzintensität gegenüber Methylprednisolon nach 2 Monaten	+

<sup>a</sup>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. [11] und Silberstein et al. [88]. Bei diesen konnte 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. [88] mit 25 MU Botox<sup>®</sup> relativ niedrig. Bei den Studien zeigt sich auch, dass ein individuelles Vorgehen bei der Auswahl der Injektionsstellen aufgrund des klinischen Befundes von entscheidender Bedeutung ist. Bewährt hat sich dabei die gezielte Injektion in muskuläre Trigger- und Tender-Points. Die nicht signifikante klinische Wirksamkeit von 75 MU in der Studie von Silberstein et al. erklärt sich durch einen möglichen Randomisierungsfehler aufgrund der stan-

dardisierten Auswahl der Injektionsareale.

Für den Clusterkopfschmerz liegen nur einzelne Fallberichte vor, die noch keine Aussage zur Wirksamkeit von Botulinum-Toxin A erlauben. Dennoch zeigt sich auch hier bei bisher therapierefraktärem Verlauf eine bedeutsame Besserung. Größere Studien werden z. Z. 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 [37, 77, 104]. Auf die-

sen Erfahrungen aufbauende Studien zeigen eine signifikante klinische Wirksamkeit von Botulinum-Toxin A bei diesem Krankheitsbild [56, 74, 75, 81, 89, 99]. Auch in der Langzeitanwendung [75] über 15 Monate zeigt sich ein anhaltender Effekt. Dabei ist von Bedeutsamkeit, dass sich bei den Wiederholungsinjektionen ein treppenförmiger Therapieeffekt einstellt und bei jeder Injektion der konsekutive Therapieeffekt auf dem vorhergehend 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 bei 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 unbedingt beachtet werden. Betrachtet man die Streuung der eingesetzten Dosen von Botulinum-Toxin A, die bei positiven Studien zwischen 15 und 100 MU Botox® bzw. 160–200 MU Dysport® lagen, so erscheint die injizierte Gesamtdosis eher zweitrangig. Wichtig erscheint auch, dass eine besonders gute Wirksamkeit zu resultieren scheint, wenn sowohl eine Migräne als auch ein Kopfschmerz vom Spannungstyp besteht [56]. Bei den meisten Studien wurde entweder das eine oder das andere Krankheitsbild behandelt.

Beim zervikogenen Kopfschmerz konnte eine kontrollierte Studie [27] 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®. Myofasziale Schmerzsyndrome werden bereits seit mehreren Jahren erfolgreich mit Botulinum-Toxin A behandelt. Trotz großer Fallzahlen existierten jedoch bisher keine positiven kontrollierten Studien. Porta [79] 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 und Gill [69] keinen positiven Effekt von Botulinum-Toxin A in der Behandlung der Fibromyalgie finden.

### Praktische Anwendung von Botulinum-Toxin A in der Therapie von Kopfschmerzen

Schwerpunkt der Anwendung von Botulinum-Toxin A in der speziellen Schmerztherapie ist die Behandlung von primären Kopfschmerzen mit Beteiligung der perikraniellen Muskulatur. Nachfolgend werden die Erfahrungen aus den vorliegenden klinischen Studien und der klinischen Anwendung zusammengefasst. Subklinisch ist eine Abnahme von motorischen Aktionspotenzialen bereits nach wenigen Stunden nachweisbar. Ein klinischer Effekt der Injektion ist frühestens nach 2–10 Tagen (bei einer Streu-

**Tabelle 7**  
**Verfügbare Botulinum-Toxin-A-Präparate**

Handelsname	Botox®	Dysport®
Vertrieb	Merz & Co. GmbH & Co.	IPSEN PHARMA GmbH
Lagerung	Tiefgefroren	Kühlschrank
Ampulleninhalt	100 MU	500 MU
Wirkstärkenrelation	1 MU Botox®	≈ 3–5 MU Dysport®
Rekonstitution	+1 ml 0,9% NaCl	+1,25 ml 0,9% NaCl
Damit Konzentration	0,1 ml ≈ 10 MU	0,1 ml ≈ 40 MU

ung von 1–20 Tagen) zu erwarten. Abhängig ist der Wirkungseintritt von Muskelgröße und Botulinum-Toxin-A-Dosis. Die vollständige Wiederherstellung der Funktion ist nach 3–5 Monaten (im Einzelfall nach 9 Monaten) zu erwarten. Bleibende Muskelatrophien treten nicht auf. Eine Nachinjektion sollte frühestens nach 8–10 Wochen erfolgen. Erneute Injektionen während noch anhaltender Wirkung der Erstinjektion führen ansonsten zu einer schlechten Steuerbarkeit der Wirkung. Weiter ist mit zu kurzen Nachinjektionsintervallen die Gefahr einer Antikörperbildung und damit einer Sekundärresistenz verbunden.

Grundsätzliche Kontraindikationen für die Behandlung mit Botulinum-Toxin A bestehen in Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung (z. B. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom), ausgeprägten Myopathien oder bekannten Motoneuronerkrankungen. Weiter sollte eine Blutungsneigung oder Infektion der entsprechenden Hautareale ausgeschlossen sein. Da noch kein umfangreiches Datenmaterial hinsichtlich der Wirkung auf die embryonale Entwicklung vorliegt, sollte Botulinum-Toxin A während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Außer dem üblichen Nebenwirkungsspektrum einer intramuskulären Injektion (Infektionsrisiko, Blutungsrisiko etc.) kann es im Einzelfall bei der Botulinum-Toxin-Behandlung aufgrund lokaler Diffusion zu unerwünschten Paresen nicht injizierter Muskeln kommen. Diese sind zwar ebenso wie die erwünschten Nebenwirkungen vollständig reversibel, können jedoch gelegentlich zu deutlichen kosmetischen (Gesichtsbereich) oder funktionellen Beeinträchtigungen (Dysphagie, Kaumuskelchwäche) führen. Durch Wahl höherer Konzentrationen mit kleineren Injektions-

volumina, möglichst individuell gewählten geringsten Dosierungen und genauer Lokalisation der Injektionspunkte können diese Nebenwirkungen minimiert werden. Bei den im Rahmen der Kopfschmerztherapie auszuwählenden Muskeln sind jedoch unerwünschte Paresen in aller Regel nicht zu erwarten.

Derzeit stehen in Deutschland 2 verschiedene Handelsformen von Botulinum-Toxin A zur Verfügung, eine Übersicht zeigt Tabelle 7. Die biologische Ak-

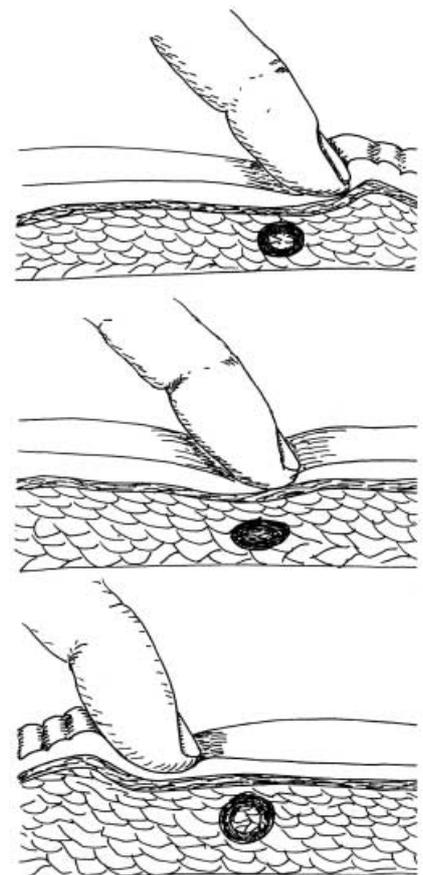


Abb. 1 ▲ Flache Palpation von Triggerpunkten in der perikraniellen Muskulatur. Die klinische Aufdeckung ermöglicht eine gezielte Injektion

Tabelle 8  
**Botulinum-Toxin-A-Injektionsschemata bei Kopfschmerzerkrankungen<sup>a</sup>**

Indikation	Muskel	Botox® (MU)	Dysport® (MU)
Migräne	M. frontalis	5	20
	M. temporalis	10	40
	M. trapezius	20	80
	M. splenius capitis	15	60
<b>Kopfschmerz vom Spannungstyp</b>			
Funktionsstörungen des Kauapparates	M. masseter	40	160
	M. temporalis	10	40
<b>Muskulärer Stress</b>			
Frontal betont	M. frontalis	5	20
	M. temporalis	30	120
	M. masseter	15	60
Okzipital betont	M. sternocleidomastoideus	10	40
	M. trapezius	25	100
	M. splenius capitis	15	60
Ringförmig	M. frontalis	5	20
	M. temporalis	10	40
	M. trapezius	20	80
	M. splenius capitis	15	60

<sup>a</sup> In den betreffenden Muskeln sollte individuell nach Trigger- und Tender-Points gefahndet und in diese fokussiert injiziert werden

tivität des Toxins wird in Mäuseeinheiten (MU „mouse units“) angeben. Eine MU entspricht dabei der Toxindosis, die nach intraperitonealer Injektion zum Versterben der Hälfte einer bestimmten Mäusepopulation führt (LD50). Die „mouse units“ der unterschiedlichen Präparate sind nicht unmittelbar vergleichbar, 1 MU Botox® entspricht in der Wirksamkeit etwa 4 MU Dysport®. 2.700 MU Botox® entsprechen nach Schätzungen der LD50 für Menschen.

Botox® (Merz & Co., Frankfurt) wird in einer Ampullengröße zu 100 Units vertrieben. Die noch nicht rekonstituierte Substanz sollte nach Angaben des Herstellers bei -5°C gelagert werden. Jedoch führt auch die Unterbrechung der Kühlkette für 24 h bei etwa 4-8°C zu keinem sicheren Wirkverlust. Dysport® (IPSEN Pharma, Ettlingen) wird in Ampullen zu 500 Units vertrieben und kann im Kühlschrank (4-8°C) gelagert werden.

Die Rekonstitution der Substanz erfolgt durch Zugabe von 0,9%iger Kochsalzlösung. Es hat sich dabei als praktikabel erwiesen eine Ampulle Botox® mit 1 ml NaCl und eine Ampulle Dysport® mit 1,25 ml NaCl aufzuziehen, um eine

äquipotente Lösung herzustellen (0,1 ml = 10 MU Botox® = 40 MU Dysport®). Nach Rekonstitution sollte die Lösung innerhalb von 4 h verbraucht werden, in gekühltem Zustand (4-8°C) kann von einer längeren Haltbarkeit ausgegangen werden. Im Rahmen der Schmerztherapie werden auch höhere Verdünnungen mit 2-5 ml gewählt. Die Rekonstitution mit Lokalanästhetika führt zu keinem Vorteil und sollte daher nicht erfolgen.

Zur Injektion hat sich die Verwendung einer 1 ml Tuberkulinspritze mit 27- oder 30-G-Kanüle bewährt. Bei höheren Verdünnungen können auch übliche 2- oder 5-ml-Spritzen gewählt werden. Auf entsprechende Umrechnung der verwendeten Einheiten muss dann geachtet werden. Die Injektionsstrategie sollte möglichst individuell für jeden Patienten festgelegt werden. Erfahrungsgemäß ist durch sorgfältige Aufdeckung von Trigger-Points und deren gezielte Injektionen ein besserer Effekt zu erzielen (Abb. 1). Die Therapieergebnisse können durch gleichzeitige EMG-Ableitungen verbessert werden. Diese dienen auch zur Erfassung der Wirksamkeit. Insbesondere bei Kopfschmerzpatienten finden sich je-

doch auch bestimmte Patientengruppen, bei denen gleiche oder ähnliche Injektionsstrategien geeignet sind, so dass auch standardisierte Schemata zu Anwendung kommen können (Tabelle 8). Wichtig ist allerdings zunächst eine ausreichend genaue diagnostische Zuordnung des Kopfschmerztyps. Es ist sinnlos, Patienten mit medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerzen oder anderen sekundären Kopfschmerzen zu behandeln, ohne gleichzeitig eine ursächliche Therapie bei diesen einzuleiten.

Bei der Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp richtet sich das Injektionsschema nach den entsprechenden aggravierenden Faktoren (Funktionsstörungen des Kauapparates, muskulärer Stress). Letzterer kann seinerseits je nach involvierter Muskelgruppe in eine frontale, okzipitale oder ringförmige Subklasse unterschieden werden. Die nachfolgenden Injektionsschemata beruhen hinsichtlich Lokalisation und Dosierungen auf den klinischen Erfahrungen der Autoren. Soweit identifizierbar sind Injektionen in Trigger- bzw. Tender-Points immer zu bevorzugen.

Deutliche Druckschmerzhaftigkeit des M. temporalis und M. masseter verbunden mit Masseterhypertrophie und Myogelosen in der Kaumuskulatur sind kennzeichnend für einen Kopfschmerz vom Spannungstyp, der als aggravierender Faktor durch eine oromandibuläre Dysfunktion aufrecht erhalten wird. Häufig schildern die Patienten darüber hinaus Parafunktionen wie nächtliches Zähneknirschen, Kauen an der Unterlippe oder Zungenpressen. Eine Injektion von 40 MU Botox® oder 160 MU Dysport® in den M. masseter beiderseits und 10 MU Botox®, beziehungsweise 40 MU Dysport® in die M. temporalis beiderseits hat sich als Injektionsstrategie für diesen Kopfschmerztyp bewährt.

Wird der Kopfschmerz vom Spannungstyp bifrontotemporal („Schraubzwinde“) lokalisiert, erfolgt entsprechend eine beidseitige Injektion in den M. frontalis (5 MU Botox/20 MU Dysport®), den M. temporalis (30 MU Botox/120 MU Dysport®) und M. masseter (15 MU Botox/60 MU Dysport®).

Der häufig auftretende okzipital betonte Spannungskopfschmerz, bei dem der Schmerz als von nuchal über den Kopf ausstrahlend angegeben wird, erfordert eine Behandlung der Nackenmuskulatur. Eine Kombination aus In-

Tabelle 9

**Botulinum-Toxin-A-Injektionsvorgehen bei Kopfschmerzerkrankungen**

Muskel	Injektionsstelle	Injektionsanzahl je Seite	Stichrichtung	Bemerkung
M. masseter, Pars superficialis	Ca. 2–3 cm kranial der Mandibulaunterkante, mittig	1–2	Von kaudal nach kranial, nicht zu tangential	Cave: A./V. facialis Glandula parotis Ductus paroticus
M. temporalis	Ansatznah: ca. 2 cm über Jochbogen. Ansatzfern: ca. 5 cm über Jochbogen	1	Senkrecht	Cave: A. temporalis Fettkörper der Fascia temporalis
M. frontalis	Ca. 3–4 cm über Orbitarand	1–2	Tangential, parallel zur Augenbraue	In Kontraktion
M. splenius capitis	Zwischen Ansatz des M. trapezius und M. sternocleidomastoideus	1	Senkrecht	
M. trapezius, Pars horizontalis	Am oberen Muskelrand, zwischen medianem und mittlerem, bzw. mittlerem und lateralem Drittel	Mindestens 2	Senkrecht, von kranial nach kaudal	
M. sternocleidomastoideus	Zwischen oberem und mittlerem Drittel der Strecke Mastoid/Sternum	1	Von medial nach lateral	Cave: V. jugularis A. carotis Zungenbeinmuskeln

jektionen in den M. trapezius (25 MU Botox®/100 MU Dysport®, verteilt auf 2 Injektionspunkte), den M. splenius capitis (15 MU Botox®/60 MU Dysport®) und M. sternocleidomastoideus (10 MU Botox®/40 MU Dysport®) jeweils beiderseits ansatznah ist hier erforderlich.

Bei einem Kopfschmerz vom Spannungstyp, der durch einen ringförmigen muskulären Stress unterhalten wird, schildern die Patienten in der Regel ein holokrines Druckgefühl. Hier haben sich Injektionen in den M. frontalis (5 MU Botox®/20 MU Dysport®), M. temporalis (10 MU Botox®/40 MU Dysport®), M. trapezius (20 MU Botox®/80 MU Dysport®) und M. splenius capitis (15 MU Botox®/60 MU Dysport®) jeweils bilateral als günstig erwiesen.

Zur Migränebehandlung werden jeweils bilateral 5 MU Botox®, beziehungsweise 20 MU Dysport® in den M. frontalis, 10 MU Botox® (40 MU Dysport®) in den M. temporalis, 15 MU Botox® (60 MU Dysport®) in den M. splenius capitis und etwa 20 MU Botox® bzw. 80 MU Dysport® in den M. trapezius, hier auf 2 Injektionsstellen verteilt, verabreicht. Auch hier sollte man gezielt nach muskulären Triggerpunkten fahnden und diese fokussiert injizieren. Aufgrund der oberflächlichen Lage der perikranialen Muskulatur ist die Identifikation der Muskeln

durch Palpation in der Regel problemlos. EMG-Unterstützung kann die Zuverlässigkeit erhöhen. Die Injektionstechnik wird maßgeblich durch die umgebende anatomische Struktur mitbedingt (Tabelle 9).

Beim M. masseter erfolgt die Injektion in die Pars superficialis mittig etwa 2–3 cm oberhalb der Unterkante der Mandibula. Hierdurch wird gewährleistet, dass weder die medial verlaufenden Gefäße (A./V. faciales) punktiert werden, noch eine Verletzung, bzw. Beeinflussung der Glandula parotis, welche lateral liegt, zu befürchten ist. Die Stichrichtung sollte nicht zu tangential verlaufen, da ansonsten oberflächliche mimische Muskeln, wie z. B. der an der Fascia masseterica entspringende M. risorius geschwächt werden. Die Injektionsmenge sollte gering und die Toxinkonzentration hoch gewählt werden, um eine Diffusion z. B. in die Mundbodenmuskulatur zu vermeiden.

Der M. temporalis kann entweder ansatznah, d. h. etwa 2 cm, bzw. ansatzfern, d. h. etwa 5 cm über dem oberen Jochbeinbogenrand, injiziert werden (Abb. 2). Bei beiden Injektionen muss die stärkste Faszie des Kopfes, die Fascia temporalis durchdrungen werden. Deswegen muss die Injektionsrichtung insbesondere bei der ansatznahen Injekti-

on möglichst senkrecht verlaufen, um das in der Faszie liegende ausgeprägte Fettpolster, das sich nach kaudal vergrößert, zu überwinden.

Bei der ansatzfernen Injektionstechnik muss die räumliche Nähe zur A. temporalis beachtet werden, um eine Verletzung zu vermeiden.

Die Injektion in den M. frontalis (M. occipitofrontalis, Venter frontalis) wird etwa 3–4 cm oberhalb des Orbita-



Abb. 2 ▲ Injektion von Botulinum-Toxin A in den M. temporalis



Abb. 3 ◀ Injektion von Botulinum-Toxin A in den M. frontalis

randes vorgenommen (Abb. 3). Die Stichrichtung sollte parallel zur Augenbraue verlaufen. Eine flache Injektion empfiehlt sich, um ein retromuskuläres Absinken der Injektionsflüssigkeit mit der möglichen Folge einer Ptosis zu vermeiden. Eine Injektion während Muskelkontraktion erhöht die Zielgenauigkeit und wird von den Patienten gut toleriert.

Der M. splenius capitis wird ansatznah, zwischen dem lateralen Rand der Pars descendens des M. trapezius und dem Ansatz des M. sternocleidomastoideus injiziert.

Der M. trapezius, Pars horizontalis sollte mindestens 2-mal pro Seite injiziert werden, da eine ausreichende Diffusion des Toxins bei kleinen Mengen ansonsten aufgrund der Muskelmasse nicht gewährleistet ist. Als Injektionsorte bieten sich jeweils der Punkt zwischen dem mittleren und äußeren, bzw. mittleren und inneren Drittel der Strecke zwischen Halsansatz und Akromion an (Abb. 4).

Bei der Injektion des M. sternocleidomastoideus sollte eine Injektion zwi-

schen dem oberen und dem mittleren Drittel vorgenommen werden. Die Stichrichtung sollte immer von medial nach lateral zeigen, um eine Beeinträchtigung der Schluckmuskulatur durch Diffusion zu minimieren.

### Besonderheiten

Botulinum-Toxin A stellt für Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen, insbesondere Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp, eine völlig neue Option dar. Die Anwendung des Wirkstoffes führt nicht zu ZNS-Nebenwirkungen. Gerade Kopfschmerzpatienten leiden aufgrund unerwünschter Wirkungen der eingesetzten Medikamente oft sehr unter Müdigkeit, Schwindel, Konzentrationsreduktion, Appetit- und Gewichtszunahme, Haarausfall und Veränderung der Libido. Bei Einsatz von Botulinum-Toxin A sind diese Nebenwirkungen nicht bekannt. Organschäden sind bis heute nicht berichtet worden. Auch allergische Komplikationen sind

bisher nicht beobachtet worden. Die Verträglichkeit und Sicherheit dieser Therapiemaßnahme ist damit außerordentlich hoch. Die Langzeitwirkung über mehrere Monate macht es nicht erforderlich, mehrmals täglich an eine Medikamenteneinnahme zu denken. Bei Wiederholungsinjektionen setzt die Effektivität nicht bei dem Ausgangspunkt der ersten Injektion an, sondern baut auf dem Therapieerfolg der vorhergehenden Behandlung im Sinne eines Treppeneffektes auf. Sind muskulärer Stress, sich selbst unterhaltende Trigger- und Tender-Points Ursache oder aggravierende Faktoren der Kopfschmerzerkrankungen kann mit einer einmaligen Behandlung der Chronifizierungszirkel der Schmerzkrankheit aufgebrochen werden. Weitere Behandlungen sind dann nicht mehr erforderlich. In zahlreichen klinischen Studien wird derzeit das neue Einsatzgebiet von Botulinum-Toxin A im Bereich der speziellen Schmerztherapie detailliert untersucht. Die bereits jetzt vorliegenden Daten und Erfahrungen eröffnen neue Wege in der Behandlung und der Analyse der Pathomechanismen dieser weitverbreiteten chronischen Schmerzerkrankungen.

### Literatur

1. Acquadro MA, Borodic GE (1994) Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. *Anesthesiology* 80(3):705–6
2. Alo KM, Yland MJ, Kramer DL, Charnov JH, Redko V (1997) Botulinum-toxin in the treatment of myofascial pain. *Pain Clinic* 10(2):107–116
3. Aoki R (1998) The development of BOTOX – its history and pharmacology. *Pain Digest* 8:337–341
4. Ben Ezra D, Cohen E, De Courten C (1987) Botulinum-toxin for correction of torticollis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 221–222:295–301
5. Benecke R, Hagenah R, Wiegand H (1975) Effects of type A botulinum toxin on some synaptic transmissions in the spinal cord of cats. *Pflügers Arch* 359:90
6. Blitzer A, Brin MF, Greene PE, Fahn S (1989) Botulinum-toxin injection for the treatment of oromandibular dystonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98(2):93–7
7. Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE (1993) Botulinum-toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119(9):1018–22
8. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 53(7):1439–46



Abb. 4 ▶ Injektion von Botulinum-Toxin A in den M. trapezius

9. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C et al. (1987) Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 2(4):237–54
10. Brin MF, Lew MF, Adler CH et al. (1999) Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 53(7):1431–8
11. Brin MF, Swope DM, O'Brian C, Abbasi S, Pogoda JM (2000) Botox for migraine: double-blind, placebo-controlled region-specific evaluation. *Cephalalgia* 20:421–422
12. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS (1996) Botulinum-toxin – a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 21(4):276–8
13. Carruthers JD, Carruthers JA (1992) Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 18(1):17–21
14. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD (1994) Botulinum-toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 59(1):65–9
15. Cole H (1985) Botulinum-toxin may help blepharospasm sufferers. *JAMA* 254(13):1688, 1690
16. Cui M, Aoki KR (2000) Botulinum-toxin A (BTX-a) reduces inflammatory pain in the rat formalin model. *Cephalalgia* 20:414
17. Das TK, Park DM (1989) Botulinum-toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 43(11):401–3
18. Das TK, Park DM (1989) Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J* 65(762):208–10
19. Dykstra DD, Sidi AA (1990) Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 71(1):24–6
20. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD (1988) Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 139(5):919–22
21. Elston JS (1986) Botulinum-toxin treatment of hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49(7):827–9
22. Elston JS, Russell RW (1985) Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290(6485):1857–9
23. Filippi GM, Errico P, Santarelli R, Bagolini B, Manni E (1993) Botulinum-A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 113(3):400–4
24. Freund B, Schwartz M (2000) The use of botulinum toxin A in the treatment of refractory cluster headache: case reports. *Cephalalgia* 20:329–330
25. 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(8):916–20
26. Freund BJ, Schwartz M (1999) Treatment of whiplash associated neck pain with botulinum toxin-A: report of 8 cases. *J Rheumatol* 26(3):756–8.
27. Freund BJ, Schwartz M (2000) Treatment of chronic cervical-associated headache with botulinum toxin A: a pilot study. *Headache* 40(3):231–6
28. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC (1984) Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 102(10):1464–8
29. Frueh BR, Musch DC (1986) Treatment of facial spasm with botulinum toxin. An interim report. *Ophthalmology* 93(7):917–23
30. Garcia GE, Moorad DR, Gordon RK (1999) Buforin I, a natural peptide, inhibits botulinum neurotoxin B activity in vitro. *J Appl Toxicol* 19 [Suppl 1]:19–22
31. Gelb DJ, Lowenstein DH, Aminoff MJ (1989) Controlled trial of botulinum toxin injections in the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 39(1):80–4
32. 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(2):132–5
33. Ginies PR, Fraimout 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 present:50
34. Girdler NM (1994) Use of botulinum toxin to alleviate facial pain. *Br J Hosp Med* 52(7):363
35. Göbel H, Czech N, Heinze-Kuhn K et al. (2000) Evidence of regional protein plasma extravasation in cluster headache using Tc-99m albumin SPECT. *Cephalalgia* 20:287
36. Göbel H, Deuschl G (1999) Dauerkontraktionen kranialer oder zervikaler Muskeln – Wenn Dystonien Kopfschmerz bereiten. *Münch Med Wochenschr* 139:30/31
37. 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
38. 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(8):1213–8
39. Greene PE, Fahn S (1993) Use of botulinum toxin type F injections to treat torticollis in patients with immunity to botulinum toxin type A. *Mov Disord* 8(4):479–83
40. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A (1994) Botulinum-toxin for chronic anal fissure. *Lancet* 344(8930):1127–8
41. Guyer BM (1999) Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Rev Pain* 3:427–431
42. 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's Arch Pharmacol* 299(3):267–72
43. Hallan RI, Williams NS, Melling J, Waldron DJ, Womack NR, Morrison JF (1988) Treatment of anismus in intractable constipation with botulinum A toxin. *Lancet* 2(8613):714–7
44. Hobson DE, Gladish DF (1997) Botulinum-toxin injection for cervicogenic headache. *Headache* 37(4):253–5
45. Houser MK, Sheean GL, Lees AJ (1998) Further studies using higher doses of botulinum toxin type F for torticollis resistant to botulinum toxin type A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(5):577–80
46. Humm AM, Pabst C, Lauterburg T, Burgunder JM (2000) Enkephalin and aGf are differentially regulated in rat spinal motoneurons after chemodenervation with botulinum toxin. *Exp Neurol* 161(1):361–72
47. 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 of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 44(2):106–9
48. Jankovic J (1988) Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. *Adv Neurol* 50:583–91
49. Jankovic J, Schwartz K (1990) Botulinum-toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 40:277–280
50. Jankovic J, Schwartz K (1991) Botulinum-toxin treatment of tremors. *Neurology* 41(8):1185–8
51. Johnstone SJ, Adler CH (1998) Headache and facial pain responsive to botulinum toxin: an unusual presentation of blepharospasm. *Headache* 38(5):366–8
52. Jost WH, Schimrigk K (1994) Therapy of anal fissure using botulin toxin. *Dis Colon Rectum* 37(12):1321–4.
53. Jost WH, Schimrigk K (1995) Botulinum-toxin in therapy of anal fissure. *Lancet* 345(8943):188–9
54. Keen M, Kopelman JE, Aviv JE, Binder W, Brin M, Blitzer A (1994) Botulinum-toxin A: a novel method to remove periorbital wrinkles. *Facial Plast Surg* 10(2):141–6
55. Kennedy RH, Waller RR, Henderson JW, Kesty KR (1985) Management of blepharospasm. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1(4):253–61
56. 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
57. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T (1994) Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 14(3):299–303
58. Krack P, Hornig C, Dorndorf W (1995) Resolution of chronic tension headache after botulinum toxin treatment of idiopathic blepharospasm. *Mov Disord* 10:388

59. Kunig G, Pogarell O, Oertel WH (1998) Facial pain in a case of cranial dystonia: a case report. *Cephalalgia* 18(10):709–11
60. Lew MF, Adornato BT, Duane DD et al. (1994) Botulinum-toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 49(3):701–7
61. Mauriello JA Jr (1985) Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin. *Neurology* 35(10):1499–500
62. Mauskop A, Basdeo R (2000) Botulinum-toxin A is an effective prophylactic therapy of migraines. *Cephalalgia* 20:422
63. Miller RH, Woodson GE, Jankovic J (1987) Botulinum-toxin injection of the vocal fold for spasmodic dysphonia. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113(6):603–5
64. Moore AP, Wood GD (1994) The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg* 32(1):26–8
65. Naumann M, Flachenecker P, Brocker EB, Toyka KV, Reiners K (1997) Botulinum-toxin for palmar hyperhidrosis. *Lancet* 349(9047):252
66. Pasricha PJ, Miskovsky EP, Kalloo AN (1994) Intraspinal injection of botulinum toxin for suspected sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 35(9):1319–21
67. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN (1995) Intraspinal botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 332(12):774–8
68. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN (1994) Treatment of achalasia with intraspinal injection of botulinum toxin. A pilot trial. *Ann Intern Med* 121(8):590–1
69. Paulson GW, Gill W (1996) Botulinum-toxin is unsatisfactory therapy for fibromyalgia. *Mov Disord* 11(4):459
70. Porta M (2000) A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 85(1–2):101–5
71. 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
72. Purkiss JR, Welch MJ, Doward S, Foster KA (1997) Capsaicin stimulates release of substance P from dorsal root ganglion neurons via two distinct mechanisms. *Biochem Soc Trans* 25(3):542
73. Racz GB (1998) Botulinum-toxin as a new approach for refractory pain syndromes. *Pain digest* 8:353–356
74. Relja MA (1997) Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 4 [Suppl 2]:71–73
75. Relja MA (2000) Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: 1-year follow-up. *Cephalalgia* 20:336
76. Rijdsdijk BA, van ES RJ, Zonneveld FW, Steenks MH, Koole R (1998) Botulinum-toxin type A treatment of cosmetically disturbing masseteric hypertrophy. *Ned Tijdschr Geneesk* 142(10):529–32
77. 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(4):300–5
78. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, Osame M (1996) Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 19(4):488–96
79. Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NJ (1985) Hemifacial spasm treated with botulinum A toxin injection. *Arch Ophthalmol* 103(9):1305–6
80. Schnider P, Binder M, Berger T, Auff E (1996) Botulinum-A toxin injection in focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 134(6):1160–1
81. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S (1999) Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 4(5):183–6
82. Schurch B, Hauri D, Largo M, Kreienbuhl B, Meyer E, Rossier AB (1990) Effects of Botulinum-A Toxin on the periurethral striated sphincter of the neurogenic bladder. Preliminary study. *J Urol* 96(7):375–80
83. Scott AB (1980) Botulinum-toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 17(1):21–5
84. Scott AB (1980) Botulinum-toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87(10):1044–9
85. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA (1985) Botulinum-A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103(3):347–50
86. Sheean GL, Lees AJ (1995) Botulinum-toxin F in the treatment of torticollis clinically resistant to botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59(6):601–7
87. Shorr N, Seiff SR, Kopelman J (1985) The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 99(5):542–6
88. 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(6):445–50
89. Smuts JA, Barnard PWA (2000) Botulinum-toxin type A in the treatment of headache syndromes: a clinical report of 79 patients. *Cephalalgia* 20:332
90. Stell R, Thompson PD, Marsden CD (1988) Botulinum-toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51(7):920–3
91. Travell JG, Simons DG (1983) *The Trigger Point Manual*. Williams & Wilkins, Baltimore
92. Trosch RM, Pullman SL (1994) Botulinum-toxin A injections for the treatment of hand tremors. *Mov Disord* 9(6):601–9
93. Tsoy EA, Buckley EG, Dutton JJ (1985) Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 99(2):176–9
94. Van den Bergh P, De Beukelaer 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(2):206–12
95. Waller RR, Kennedy RH, Henderson JW, Kesty KR (1985) Management of blepharospasm. *Trans Am Ophthalmol Soc* 83:367–86
96. Wehrmann T, Seifert H, Seipp M, Lembcke B, Caspary WF (1998) Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy* 30(8):702–7
97. Weiller C, May A, Limmroth V et al. (1995) Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1(7):658–60
98. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA (2000) Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicol* 38(2):245–58
99. Wheeler AH (1998) Botulinum-toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 38(6):468–71
100. 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(15):1662–6
101. Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH (1976) 125I-labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 292(2):161–5
102. Wiegand H, Wellhoner HH (1977) The action of botulinum A neurotoxin on the inhibition of antidromic stimulation of the lumbar monosynaptic reflex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 298(3):235–8
103. Yokosawa N, Suga K, Kimura K, Tsuzuki K, Fujii N, Oguma K, Yokosawa H (1994) Exogenous zinc ion is required for inhibitory activity of botulinum neurotoxin C1 against norepinephrine release and its endopeptidase activity toward substance P. *Biochem Mol Biol Int* 32(3):455–63
104. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O (1994) Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 34(8):458–62