

# Einsatzmöglichkeiten des Botulinum-Neurotoxins bei der Parkinson-Krankheit



**Wolfgang H. Jost, Emir Berberovic**  
Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach

## ZUSAMMENFASSUNG

Botulinum-Neurotoxin (BoNT) wird seit den 1990er-Jahren in mehreren medizinischen Disziplinen zur Therapie unterschiedlicher Symptome (Spastik, Dystonien, Schmerzen, Sialorrhoe, etc.) eingesetzt und stellt bei etlichen Indikationen die Therapie der Wahl dar. Es hemmt die Freisetzung von Acetylcholin an den motorischen Nervenendigungen und parasymphatischen Ganglien, und führt somit zu einer verminderten Aktivierung

der behandelten Muskeln bzw. zur Reduktion der autonomen Funktion des behandelten Gewebes. Im Rahmen der Parkinson-Krankheit (PK) wird es zur Therapie motorischer und nicht motorischer Symptome eingesetzt. Für einige Symptome der PK besteht eine Zulassung für die Therapie mit dem BoNT. Für weitere Symptome, die außerhalb der PK vorkommen können, besteht ebenfalls eine Zulassung. Jedoch sind stellenweise die Zulassungen so eng gefasst, dass die spezielle Indikation bei der PK damit nicht der Zulassung entspricht. Im folgenden Text werden die einzelnen Indikationen zur Therapie mit dem BoNT bei der PK vorgestellt.

## Einführung

Das Botulinum-Neurotoxin (BoNT) wird seit über 35 Jahren in der Therapie unterschiedlicher neurologischer Krankheiten/Symptome, in der Urologie und der Schmerztherapie bis hin zur ästhetischen Medizin eingesetzt. Bei guter Studienlage besteht für die Therapie mit dem BoNT eine Zulassung für folgende Indikationen:

- Torticollis spasmodicus (zervikale Dystonie),
- Blepharospasmus,
- Spasmus hemifacialis,
- spastischer Spitzfuß bei Zerebralparese,
- fokale Spastik (Arm und Bein),
- axilläre Hyperhidrosis,
- chronische Migräne,
- neurogene/idiopathische Blasenentleerungsstörung und Sialorrhoe.

Das BoNT entfaltet seine Wirkung primär durch die Hemmung der Freisetzung vom Acetylcholin an den Nervenendigungen der motorischen Nerven, bzw. in den motorischen Endplatten und den parasymphatischen Ganglien. Durch die Hemmung dieser Systeme kann eine Reduktion etlicher Symptome erreicht werden, die auch im Rahmen der Parkinson-Krankheit (PK) vorkommen.

## Indikationen

Es wird zwischen Indikationen unterschieden, die Symptome der PK darstellen, Indikationen die durch die Grundkrankheit bedingt sind und Indikationen unabhängig von der Grundkrankheit (Komorbiditäten). Das BoNT wird bei motorischen und nicht motorischen Symptomen der PK eingesetzt. In diesem Überblick werden nur Symptome aufgeführt, die in Zusammenhang zur Grundkrankheit, also einer PK stehen (► **Tab. 1**). Für mehrere dieser Sym-

tome bzw. Indikationen besteht eine Zulassung, bei manchen ist der Einsatz des BoNT zum Mittel der ersten Wahl geworden [1, 2]. Zudem bestehen Indikationen für die aktuell keine Zulassung besteht und weitere, bei denen das BoNT noch experimentell eingesetzt wird. Erwähnenswert ist auch, dass einige Zulassungen stellenweise so eng gefasst sind, dass die spezielle Indikation bei der PK damit nicht der Zulassung entspricht.

## Sialorrhoe

Die Sialorrhoe, bzw. der vermehrte Speichelausfluss aus dem Mund, ist ein häufiges Symptom der PK. Diese entsteht nicht aufgrund einer übermäßigen Speichelproduktion, sondern aufgrund eines reduzierten und verlangsamten Transportes des Speichels aus der Mundhöhle in den Pharynx. Verstärkend wirken sich zudem die Kopfbeugung sowie der inkomplette Mundschluss aus. Die Sialorrhoe ist die häufigste Indikation für das BoNT bei der PK und die einzige, bei der eine spezifische Zulassung besteht. Die Sialorrhoe kann mittels oraler Medikation behandelt werden, jedoch ist diese Therapie mit vielen systemischen Nebenwirkungen verbunden [3]. Daher kann das BoNT als Therapie der Wahl bei der Sialorrhoe angesehen werden.

Die Therapie der Sialorrhoe mit dem BoNT wird seit vielen Jahren eingesetzt, so gibt es mittlerweile gute Daten für mehrere BoNT-Präparate [4–16], eine Zulassung besteht aber hier nur für Inco-BoNT. Dieses wurde auf Grundlage der SIAXI-Studie [14] erteilt, die vor allem in Polen und Deutschland durchgeführt wurde. Die zugelassene Gesamtdosis (insgesamt für beide Seiten) ist 100 Einheiten IncoBoNT/A, davon werden 60 % in die Glandula parotis und 40 % in die Glandula submandibularis injiziert. Die Wirkdauer der Therapie beträgt ca. 3–4 Monate [3] und

► **Tab. 1** Indikationen für den Einsatz vom Botulinum-Neurotoxin bei der Parkinson-Krankheit.

	Motorisch	Nicht motorisch
Zugelassen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zervikale Dystonie</li> <li>• Blepharospasmus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sialorrhoe</li> <li>• überaktive Blase</li> </ul>
Möglicherweise oder wahrscheinlich wirksam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lidöffnungsinhibition</li> <li>• Tremor</li> <li>• fokale Dystonie: Hand und Fuß, laryngeal, oromandibulär</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagie</li> <li>• Outlet-Obstipation</li> <li>• fokale Hyperhidrosis</li> <li>• Schmerz</li> </ul>
Widersprüchliche Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kamptokormie</li> <li>• Pisa-Syndrom</li> <li>• Gang-Freezing</li> </ul>	

wird in diesen Abständen entsprechend wiederholt. Die Injektion erfolgt unter Ultraschallkontrolle. An Nebenwirkungen können eine Mundtrockenheit und Schluckstörungen vorkommen [3, 14–16], selten kann es auch zu lokalen Blutungen kommen. Daher sollte eine orale Antikoagulation vor der Injektion pausiert werden.

### Blepharospasmus

Der Blepharospasmus stellt eine fokale Dystonie dar, bei der es zu beidseitigen klonischen oder tonischen Kontraktionen der periorbitalen Muskulatur kommt. Beim Blepharospasmus werden 2 Haupttypen unterschieden, ein orbitaler und ein palpebraler Typ. Eine seltene Sonderform ist der Lidöffnungsinhibitionstyp, bei dem weniger ein vermehrter Augenschluss, sondern eine gestörte Lidöffnung vorliegt [17]. Bei der PK können alle Formen des Blepharospasmus auftreten, wobei der Blepharospasmus vom Lidöffnungsinhibitionstyp gehäuft bei den atypischen Parkinson-Syndromen (APS) vorkommt. Zur Häufigkeit des Blepharospasmus im Rahmen der PK bestehen keine guten Daten, es wurden nur Fallsammlungen publiziert. Zudem wird diskutiert, ob der Blepharospasmus bei Parkinson-Patienten als primär oder sekundär eingestuft wird, auf den Therapieerfolg scheint dies jedoch keinen Einfluss zu haben [18]. Die unterschiedlichen Formen können klinisch und in Einzelfällen mittels einer Elektromyografie (EMG) differenziert werden [17]. Therapeutisch empfiehlt sich beim Lidöffnungsinhibitionstyp, abweichend vom üblichen Injektionsplan, eine lidrandnahe Injektion im tarsalen Oberlid, wenn notwendig auch in etwas höherer Dosis, z. B. 5 Einheiten Inco-/OnaBoNT-A oder 20 Einheiten Abo-BoNT-A pro Seite. Es besteht eine gute Datenlage zur Wirksamkeit des BoNT beim Blepharospasmus, sodass es als Therapie der Wahl angesehen werden kann [19].

### Zervikale Dystonie

Die zervikale Dystonie (CD) stellt eine axiale Fehlstellung des Kopfes und Halses in unterschiedlichen Ebenen dar, die durch tonische oder phasische Kontraktionen der Nackenmuskulatur entsteht. Diese ist bei der PK häufig und wird genauso behandelt wie der „Torticollis“ generell. In einer Studie wurde bei 34 % der Patienten mit einer PK

(181 von 532) eine CD beschrieben [20]. Dabei wurden am häufigsten ein Laterocollis und Anterocollis beschrieben, gefolgt von einem Laterocaput. Sehr oft liegt eine Kombination aus mehreren Fehlstellungen in unterschiedlichen Ebenen vor.

Der Anterocollis kann entweder durch eine dystone Anspannung der ventralen Halsmuskulatur oder differenzialdiagnostisch durch eine Schwäche der Nackenstrecker (dropped head) entstehen. Dies kann durch eine klinische Untersuchung, in Einzelfällen unterstützt durch ein EMG, abgegrenzt werden. Dabei ist ein Test hilfreich, bei dem der Patient die Arme anhebt und dabei die Kopfhebung beurteilt wird. Wenn die Kopfhebung dadurch deutlich erleichtert wird, ist ein verstärkter Tonus des M. levator scapulae anzunehmen. Dieser Muskel liegt relativ oberflächlich und ist daher einfach zu injizieren. Die Injektion erfolgt unter Ultraschallkontrolle, wobei das BoNT in mittlerer Dosis injiziert wird. Die Wirkung setzt nach wenigen Tagen ein und hält etwa 3 Monate an, wonach die Injektion wiederholt werden sollte. In vielen Fällen lässt sich eine mäßige Besserung, in einigen Fällen sogar eine gute Kopfhebung erzielen. Sind die ventralen Nackenmuskeln betroffen, sind die Diagnostik und Injektion schwieriger [21]. Handelt es sich um eine Schwäche der Nackenstrecker, sollte auf eine Injektion von BoNT verzichtet werden, da auch keine Dystonie vorliegt.

### Detrusorhyperaktivität (überaktive Blase)

Bei Patienten mit einer PK, wie auch mit einem APS, besteht oft eine Dranginkontinenz bei überaktiver Blase [22]. Zur Behandlung dieser kommen üblicherweise zuerst anticholinerg wirksame Medikamente zum Einsatz, deren Wirkung oft nicht ausreichend oder durch starke Nebenwirkungen belastet ist. In diesem Fall kann die Injektion vom BoNT in den Detrusormuskel eingesetzt werden. Diese wird üblicherweise vom Urologen unter endoskopischer Kontrolle durchgeführt. Dabei werden 100 Einheiten Ona-BoNT-A oder mehr injiziert. Die Wirkung des Medikaments inklusive einer Verbesserung der Lebensqualität wird über 3–6 Monate beobachtet [23]. Durch die Injektion besteht ein Risiko der Restharnbildung, zudem können Schmerzen

an der Injektionsstelle, eine Hämaturie oder Harnwegsinfektionen auftreten [24].

### Tremor

Der Tremor ist ein häufiges Symptom der PK und kann in unterschiedlichen Formen vorkommen. Der typische Ruhetremor bei der PK ist oft mit der zugelassenen Medikation schwer zu behandeln. Zudem können Patienten mit einer PK auch an anderen Tremorformen (essenzieller Tremor oder dystoner Tremor) leiden. Bedauerlicherweise waren die initial publizierten Ergebnisse zur Therapie des Tremors mit dem BoNT nicht überzeugend [25–29]. Bei 2 Studien mit fixer Dosierung vom BoNT konnte zwar eine Besserung eines essenziellen Tremors erreicht werden, jedoch bestand kein funktioneller Vorteil, da eine Lähmung der injizierten Muskeln auftrat [30, 31]. Bei weiteren Studien mit individuell angepasster Dosis des BoNT, konnte eine Reduktion des Tremors bei PK und des essenziellen Tremors ohne eine einschränkende Lähmung erreicht werden [32–34]. Durch neue Techniken und Verwendung kleiner Dosen könnten die Erfolgsaussichten verbessert werden [35, 36]. Die Therapie mit dem BoNT kann nicht generell empfohlen werden, jedoch kann sie im Einzelfall als sinnvolle Option in Betracht gezogen werden. Aktuell werden Zulassungsstudien durchgeführt.

### Kamptokormie und Pisa-Syndrom

Bei der PK kommt oft eine Rumpfhaltungsstörung im Sinne einer Kamptokormie (Vorbeugen des Oberkörpers) oder eines Pisa-Syndrom (Beugung zu einer Seite) vor. Die Pathogenese und die Pathophysiologie sind noch nicht vollständig verstanden. Bisher kommen meistens physiotherapeutische Anwendungen zum Einsatz und die Therapie erweist sich meistens als schwierig, die Therapieerfolge sind begrenzt. Sollte eindeutig eine Dystonie als Ursache der Haltungsstörung vorliegen, wäre der Einsatz von BoNT in Betracht zu ziehen. In mehreren Studien, bei denen Patienten mit einer Kamptokormie bei PK das BoNT in den M. iliopsoas [37–39] oder gezielt in den M. psoas [40] injiziert wurde, fielen negativ aus. Die Daten zum Erfolg von BoNT beim Pisa-Syndrom sind noch bescheidener. Anzumerken ist, dass sich in den Patientenpopulationen eine Überlappung der Syndrome ergibt, da viele Patienten mit einem Pisa-Syndrom auch eine Kamptokormie haben und vice versa. In den vergangenen Jahren haben wir bei verschiedenen Patienten BoNT zur Therapie einer Kamptokormie und/oder einem Pisa-Syndrom eingesetzt und bei diesen zuvor ein EMG und eine Sonografie durchgeführt. Injiziert wurde, je nach klinischem Befund in den M. psoas, die paraspinale Muskulatur und die Muskulatur der Bauchwand, jedoch konnte nur passager und leicht, jedoch nicht dauerhaft eine Besserung erzielt werden. Ein Therapieversuch kann nur im Einzelfall in Betracht gezogen werden [41].

### Spasmodische Dysphonie

Die spasmodische Dysphonie ist eine fokale Dystonie der inneren Larynxmuskeln. Sie kann bei allen Parkinson-Formen auftreten, kommt aber häufiger bei der Multisystematrophie vom Parkinson-Typ vor. Hierbei unterscheidet man einen Abduktor- und Adduktor-Subtyp. Die Therapie mit dem BoNT gilt bei der spasmodischen Dysphonie prinzipiell als Therapie der Wahl und ist in einigen Ländern zugelassen oder zumindest erstattungsfähig [1], jedoch liegen keine spezifischen Studien zum Einsatz von BoNT bei einer laryngealen Dystonie im Rahmen einer PK vor. Das Gleiche gilt für die oromandibuläre Dystonie [1], bei der eine gute Evidenz für die Therapie mit dem BoNT vorliegt, jedoch nicht konkret für den Einsatz bei der PK.

### Dystonie der Extremitäten

Die Dystonie ist eine Bewegungsstörung mit intermittierenden oder länger anhaltenden Fehlstellungen oder Bewegungen der Extremitäten oder des Rumpfes, die durch unwillkürliche Kontraktionen der Muskeln entsteht. Dystonien im Rahmen der PK kommen häufiger beim Krankheitsbeginn im jüngeren Alter vor [42], können jedoch alle Altersgruppen betreffen. Sie kommen meistens in der Off-Phase vor und sind dabei oft schmerzhaft, können aber auch in der On-Phase oder unabhängig von den Schwankungen der dopaminergen Stimulation auftreten.

Im Rahmen der PK kommen häufig fokale Dystonien der Extremitäten vor, gute Studien konkret auf die PK bezogen, gibt es jedoch nicht. Dystone Bewegungen des Armes mit einer Fehlstellung der Hand kommen häufiger beim Gehen vor. Hierzu gibt es verschiedene Studien [1], aber bedauerlicherweise auch keine spezifischen bei der PK. Ebenfalls häufig sind Dystonien des Fußes, am häufigsten als Off-Dystonien [43]. Die Symptomatik zeigt sich häufiger in den frühen Morgenstunden bei niedrigem Dopaminspiegel, aber auch tagsüber im Rahmen der motorischen Fluktuationen unter der L-Dopa-Therapie. Die Dystonien verursachen eine funktionelle Störung wie auch Schmerzen, sodass die Patienten durch diese deutlich beeinträchtigt sind.

Wenn die Symptomatik abhängig von der dopaminergen Stimulation vorkommt, ist zuerst eine Anpassung der dopaminergen Medikation notwendig. Oft kommt es jedoch darunter nicht zu einer ausreichenden Besserung der Symptomatik, sodass in diesen Fällen das BoNT eingesetzt wird.

Die häufigsten Formen der Fußdystonie im Rahmen der PK sind das unwillkürliche Strecken der Großzehe, die Zehenbeugung und die Inversion und/oder Supination des Fußes. Bei der unwillkürlichen Hebung der Großzehe bleiben die restlichen Zehen in Ruhestellung oder bewegen sich nur wenig [44]. Bei dieser Form hat sich die Therapie mit BoNT bewährt [45]. Dabei erfolgt die Injektion in den M. extensor hallucis longus, wobei eine Injektionsstelle meist genügt. Bei der Zehenbeugung sind vor allem die kleinen Zehen betroffen und diese Form der Dystonie ist

für die Patienten häufig störender, da sie oft das Gangbild beeinträchtigt. Dabei muss klinisch unterschieden werden, welcher der Zehenbeugermuskeln beteiligt ist. Der kurze Beuger liegt an der Fußsohle, der lange Beuger am Unterschenkel. Auch hier erfolgt eine Injektion unter Ultraschallkontrolle in die Muskulatur. Die Inversion und/oder Supination des Fußes ist häufig komplexer und schwieriger zu behandeln, da im Falle einer iatrogenen Parese der Muskeln eine erhöhte Sturzgefahr besteht. Ein Therapieversuch mit eher niedriger Dosierung kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

## Dyskinesien

Dyskinesien sind Bewegungsstörungen, die im Spätstadium der PK häufig vorkommen und meistens vom „Dopaminspiegel“ abhängig sind. Daher richtet sich die Therapie primär an die Anpassung der dopaminergen Medikation. Der Einsatz vom BoNT wurde diskutiert, jedoch beziehen sich positive Berichte nur auf Fallbeschreibungen. In einer Publikation wurde ein kleines Kollektiv mit zervikalen Dyskinesien untersucht, wobei keine relevante Wirkung, dafür aber relevante Nebenwirkungen beschrieben wurden [46].

## Schmerz

Schmerzen im Rahmen der PK haben vielseitige Ursachen [47]. Dementsprechend kann der Effekt direkt und indirekt sein. Das BoNT hat einen positiven Einfluss auf den Schmerz bei vielen Symptomen, z. B. der zervikalen oder fokalen Dystonie. Auf die entsprechenden Kapitel wird verwiesen. Speziell bei der Fußdystonie kann ein positiver Effekt erwartet werden [47].

## Fokale Hyperhidrosis

Die Hyperhidrosis bzw. die vermehrte Schweißsekretion kommt häufig bei der PK vor [48, 49], sie ist jedoch meist profus und attackenartig. In Einzelfällen kann sie aber auch fokal auftreten. In diesen Fällen kann eine fokale Applikation vom BoNT erwogen werden. Eine Indikation bei generalisierten, profusen Schwitzen besteht nicht.

## Gastrointestinaltrakt

Die PK führt zu einer gestörten Motilität des gesamten Gastrointestinaltrakts (GIT) [50]. Am oberen Anteil des GIT kommt es zur Dysphagie (oropharyngeal oder ösophageal) mit sekundärer Sialorrhoe, weiter abwärts zur Gastroparese und im weiteren Verlauf zur verlangsamten Darmmotilität mit Obstipation. Die Sialorrhoe stellt die häufigste Indikation zur BoNT-Therapie, die als Folge der oropharyngealen Dysphagie entsteht. Bei der oropharyngealen Dysphagie konnte durch die Injektion des M. cricopharyngeus und bei der ösophagealen Dysphagie in den oberen oder unteren Ösophagussphinkter eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden [51–54]. Diesbezüglich wurden nur Fallberichte und kleinere Fallsammlungen publiziert, sodass keine offizielle Zulassung besteht. Bei der Achalasie ist die Therapie mit dem BoNT etabliert [55], spezifische Studien bei der PK fehlen aber auch hier.

Zur Therapie der Gastroparese bei Parkinson-Patienten wurden Therapieversuche mittels einer BoNT-Injektion in den Pylorus unternommen. Dabei konnte in einer kleinen Fallserie eine subjektive Verbesserung der Symptome erreicht werden [56], jedoch fehlen zu dieser Indikation valide Studien. Schon lange beschrieben ist der Einsatz vom BoNT zur Therapie eines Anismus als Ursache einer Obstipation [57]. Dabei ist zu betonen, dass der Anismus nur sehr selten bei der PK auftritt und nur selten Ursache einer Obstipation ist [58]. Bei der PK liegt vor allem eine Obstipation mit verlangsamtem Transit vor [50].

## Gang-Freezing

Das Gang-Freezing ist ein häufiges Symptom der PK, bei dem es zu plötzlichen Blockaden des Gangs kommt. Dabei hat der Patient Schwierigkeiten loszugehen oder das Gehen fortzusetzen. Eine Open-label-Pilotstudie bei der das BoNT in die Wadenmuskulatur injiziert wurde, ergab den Hinweis auf eine mögliche Verbesserung der Symptomatik [59]. Bei den anschließenden placebokontrollierten Studien [60, 61] konnte dies nicht bestätigt werden und es ergab sich eine erhöhte Sturzneigung, sodass von dieser Therapie aktuell abgeraten wird.

### FAZIT

Die Therapie mit dem BoNT ist eine effektive Option zur Behandlung mehrerer Symptome, die im Rahmen der PK vorkommen. Für bestimmte Symptome, wie die Sialorrhoe, den Blepharospasmus, die zervikale Dystonie oder die spasmodische Dysphonie, stellt es das Mittel der Wahl dar und sollte früh als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Für manche Indikationen, bei denen alternative Therapieoptionen bestehen, sollten diese vorerst ausgeschöpft werden, bevor die Therapie mit BoNT zum Einsatz kommt (z. B. Anpassung der dopaminergen Medikation bei Dystonien der Extremitäten oder der Einsatz anticholinerg wirksamer Medikamente bei der Detrusorhyperaktivität). Bei manchen Symptomen kann die Therapie mit dem BoNT als Ultima Ratio gesehen werden, wenn die Symptome den Patienten wesentlich beeinträchtigen und die medikamentösen und konservativen Therapiemaßnahmen keinen Erfolg erbracht haben. Das kann beispielsweise bei der Dysphagie, dem Tremor oder einer axialen Fehlstellung der Fall sein. Vor dem Einsatz des BoNT sollte bei jedem Patienten das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen und der Patient über die Risiken der Therapie aufgeklärt werden.

## Interessenkonflikt

### Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: ja; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja; Bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein.

### Erklärung zu nicht finanziellen Interessen

Die Autoren geben an, dass folgender Interessenkonflikt besteht: Mitglied der DGN, INA, AK-BoNT

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Wolfgang Jost**  
Parkinson-Klinik Ortenau  
Kreuzbergstr. 12, 77709 Wolfach  
Deutschland  
Tel. 07834/971212  
W.Jost@parkinson-klinik.de

## Literatur

- [1] Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon* 2013; 67: 94–114. doi:10.1016/j.toxicon.2012.12.004
- [2] Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86: 1818–1826. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560
- [3] Jost, WH, Bäumer T, Laskawi R, et al. Therapy of sialorrhea with botulinum neurotoxin. *Neurol Ther* 2019; 8: 554–563. doi:10.1007/s40120-019-00155-6
- [4] Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord* 2012; 27: 219–226. doi:10.1002/mds.23929
- [5] Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 313–319. doi:10.1002/mds.23473
- [6] Jost WH Treatment of drooling in Parkinson's disease with botulinum toxin. *Mov.Disord* 1999; 14: 1057. doi: 10.1002/1531-8257
- [7] Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, et al. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2006; 21: 704–707. doi:10.1002/mds.20793
- [8] Lagalla G, Millevolte, M, Capecci M, et al. Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J Neurol* 2009; 256: 563–567. doi:10.1007/s00415-009-0085-1
- [9] Lipp A, Trottenberg T, Schink T. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology* 2003; 61: 1279–1281. doi:10.1212/wnl.61.9.1279
- [10] Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18: 685–688. doi:10.1002/mds.10420
- [11] Mazlan M, Rajasegaran S, Engkasan JP, et al. A double-blind randomized controlled trial investigating the most efficacious dose of botulinum toxin-A for sialorrhea treatment in asian adults with neurological diseases. *Toxins* 2015; 7: 3758–3770. doi:10.3390/toxins7093758
- [12] Petracca M, Guidubaldi A, Ricciardi L, et al. Botulinum Toxin A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. *Toxicon* 2015; 107(Pt A): 129–40. doi:10.1016/j.toxicon.2015.08.014
- [13] Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 37–40. doi:10.1212/01.wnl.0000101713.81253.4c
- [14] Jost WH; Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea. *Neurology* 2019; 92: e1982-e1991. doi:10.1212/WNL.00000000000007368
- [15] Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. Long-term incobotulinumtoxinA treatment for chronic sialorrhea: Efficacy and safety over 64 weeks. *Parkinsonism Rel Disord* 2020; 70: 23–30. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.11.024
- [16] Isaacson SH, Ondo W, Jackson CE, et al. MYSTICOL Study Group. Safety and efficacy of rimabotulinumtoxinB for treatment of sialorrhea in adults: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 461–469. doi:10.1001/jamanneurol.2019.4565
- [17] Lepore V, Duvoisin RC. "Apraxia" of eyelid opening: an involuntary levator inhibition. *Neurology* 1985; 35: 423–427. doi:10.1212/wnl.35.3.423
- [18] Martinez-Ramirez D, Giugni JC, Hastings E, et al. Comparable botulinum toxin outcomes between primary and secondary blepharospasm: A retrospective analysis. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2014; 4: 286. doi:10.7916/D8H41Q4X
- [19] Hellman A, Torres-Russotto D. Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(2): 82–91. doi:10.1177/1756285614557475
- [20] Thiel MF, Altmann CF, Jost WH. Cervical dystonia in Parkinson's disease: frequency of occurrence and subtypes. *Neurol Neurochir Pol* 2022; 56(4): 379–380. doi:10.5603/PJNNS.a2022.0024
- [21] Tyślerowicz M, Kiedrzyńska W, Adamkiewicz, B, et al. Cervical dystonia – improving the effectiveness of botulinum toxin therapy. *Neurol Neurochir Pol* 2020; 54: 232–242. doi:10.5603/PJNNS.a2020.0021.
- [22] Jost WH. Urological problems in Parkinson's disease: clinical aspects. *J Neural Transm* 2013; 120: 587–591. doi:10.1007/s00702-012-0914-8
- [23] Denys P, Le Normand L, Ghout I, et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol* 2012; 61(3): 520–9. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.028
- [24] Orasanu B, Mahajan ST. The use of botulinum toxin for the treatment of overactive bladder syndrome. *Indian J Uro* 2013; 29(1): 2–11. doi:10.4103/0970-1591.109975
- [25] Henderson JM, Ghika JA, Van Melle G, et al. Botulinum toxin A in non-dystonic tremors. *Eur Neurol* 1996; 36: 29–35. doi:10.1159/000117196
- [26] Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991; 41: 1185–1188
- [27] Pullman SL, Greene P, Fahn S et al. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. *Arch Neurol* 1996; 53: 617–624

- [28] Rahimi F, Bee C, Debicki D, et al. Effectiveness of BoNT A in Parkinson's disease upper limb tremor management. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 663–669. doi:10.1017/s031716710001489x
- [29] Trosch RM, Pullman SL. Botulinum toxin A injections for the treatment of hand tremors. *Mov Disord* 1994; 9: 601–609. doi:10.1002/mds.870090604
- [30] Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56(11): 1523–8. doi:10.1212/wnl.56.11.1523
- [31] Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996; 11(3): 250–6. doi:10.1002/mds.870110306
- [32] Mittal SO, Machado D, Richardson D, et al. Botulinum Toxin in Parkinson Disease Tremor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a Customized Injection Approach. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(9): 1359–1367. doi:10.1016/j.mayocp.2017.06.010
- [33] Mittal SO, Machado D, Richardson D, et al. Botulinum toxin in essential hand tremor – A randomized double-blind placebo-controlled study with customized injection approach. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 56: 65–69. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.06.019
- [34] Samotus O, Lee J, Jog M. Personalized Bilateral Upper Limb Essential Tremor Therapy with Botulinum Toxin Using Kinematics. *Toxins* 2019; 11(2): 125. doi:10.3390/toxins11020125
- [35] Samotus O, Lee J, Jog M. Long-term tremor therapy for Parkinson and essential tremor with sensor-guided botulinum toxin type A injections. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178670
- [36] Samotus O, Lee J, Jog M. Standardized algorithm for muscle selection and dosing of botulinum toxin for Parkinson tremor using kinematic analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1756286420954083. doi:10.1177/1756286420954083
- [37] Colosimo C, Salvatori FM. Injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 2009; 24: 316–317. doi:10.1002/mds.22249
- [38] Fietzek UM, Schroeteler FE, Ceballos-Baumann AO. Goal attainment after treatment of parkinsonian camptocormia with botulinum toxin. *Mov Disord* 2009; 24: 2027–2028. doi:10.1002/mds.22676
- [39] Von Coelln R, Raible A, Gasser T, et al. Ultrasound-guided injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord* 2008; 23: 889–892. doi:10.1002/mds.21967
- [40] Lubik S, Jost W, Böhnhof J, et al. BTX-Injektionen in den M. psoas unter Ultraschallkontrolle. *Der Schmerz* 2001; 15: 72
- [41] Etoom M, Alwardat M, Aburub, AS, et al. Therapeutic interventions for Pisa syndrome in idiopathic Parkinson's disease. A Scoping Systematic Review. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 198: 106242. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106242
- [42] Wickreumaratchi MM, Knipe MDW, Sastry BSD et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord* 2011; 26: 457–463
- [43] Tolosa E, Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 7). doi:10.1007/s00415-006-7003-6
- [44] Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 423–431. doi:10.1016/S1474-4422(05)70119-8
- [45] Giladi N, Meer J, Honigman S. The use of botulinum toxin to treat "striatal" toes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 659
- [46] Espay AJ, Vaughan JE, Shukla R, et al. Botulinum toxin type A for levodopa-induced cervical dyskinesias in Parkinson's disease: unfavorable risk-benefit ratio. *Mov Disord* 2011; 26(5): 913–4. doi:10.1002/mds.23522
- [47] Jost WH, Buhmann C. The challenge of pain in the pharmacological management of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 1847–1854. doi:10.1080/14656566.2019.1639672
- [48] Schestatsky P, Valls-Solà J, Ehlers JA, et al. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1744–1748. doi:10.1002/mds.21006
- [49] Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1459–1463. doi:10.1002/mds.10586
- [50] Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010; 289: 69–73
- [51] Alfonsi E, Merlo IM, Ponzio M, et al. An electrophysiological approach to the diagnosis of neurogenic dysphagia: implications for botulinum toxin treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 54–60. doi:10.1136/jnnp.2009.174698
- [52] Alfonsi E, Restivo DA, Cosentino G, et al. Botulinum toxin is effective in the management of neurogenic dysphagia. Clinical-electrophysiological findings and tips on safety in different neurological disorders. *Front Pharmacol* 2017; 8: 80. doi:10.3389/fphar.2017.00080
- [53] Restivo DA, Palmeri A, Marchese-Ragona R. Botulinum toxin for cricopharyngeal dysfunction in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1174–1175. doi:10.1056/NEJM200204113461517
- [54] Mitchell SD, Sidiropoulos C. Therapeutic Applications of Botulinum Neurotoxin for Autonomic Symptoms in Parkinson's Disease: An Updated Review. *Toxins* 2021; 13(3): 226. doi:10.3390/toxins13030226
- [55] Brisinda G, Sivestrini N, Bianco G, et al. Treatment of gastrointestinal sphincters spasms with botulinum toxin A. *Toxins* 2015; 7: 1882–1916. doi:10.3390/toxins7061882
- [56] Triadafilopoulos G, Gandhi R, Barlow C. Pilot cohort study of endoscopic botulinum neurotoxin injection in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 44: 33–37. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.08.020
- [57] Albanese A, Maria G, Bentivoglio AR, et al. Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin. *Mov Disord* 1997; 12: 764–766. doi:10.1002/mds.870120524
- [58] Jost WH, Schrank B, Herold A, et al. Functional outlet obstruction: Anismus, spastic pelvic floor syndrome, and dyscoordination of the voluntary sphincter muscles. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 449–453. doi:10.1080/003655299750026146
- [59] Giladi N, Gurevich T, Shabtai H, et al. The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study. *J Neurol* 2001; 248(7): 572–6. doi:10.1007/s004150170134
- [60] Wieler M, Camicioli R, Jones CA, et al. Botulinum toxin injections do not improve freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65(4): 626–8. doi:10.1212/01.wnl.0000172930.63669.c8
- [61] Gurevich T, Peretz C, Moore O, et al. The effect of injecting botulinum toxin type a into the calf muscles on freezing of gait in Parkinson's disease: a double blind placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2007; 22(6): 880–3. doi:10.1002/mds.21396

## Bibliografie

Nervenheilkunde 2024; 43: 416–421  
 DOI 10.1055/a-2241-9220  
 ISSN 0722-1541  
 © 2024. Thieme. All rights reserved.  
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
 70469 Stuttgart, Germany

## Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Unter <https://eref.thieme.de/CXN2FTX> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests und zum Artikel. Sie finden dort auch den genauen Einsendeschluss. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung.

Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

VNR 2760512024165722263



### Frage 1

Das Botulinum-Neurotoxin (BoNT) ist zur Behandlung der zervikalen Dystonie (CD) zugelassen. Welche Aussage ist *nicht* zutreffend?

- A Eine CD kann auch bei der Parkinson-Krankheit (PK) auftreten.
- B Eine CD tritt bei der PK häufiger auf als in der Normalbevölkerung.
- C Das klinische Erscheinungsbild einer CD bei PK unterscheidet sich etwas vom üblichen klinischen Bild einer CD.
- D Tritt eine CD bei der PK auf, kann diese mit dem BoNT behandelt werden.
- E Eine CD bei der PK sollte nicht mit Botulinumtoxin behandelt werden.

### Frage 2

Das BoNT ist zur Behandlung des Blepharospasmus zugelassen. Welche Aussage ist *nicht* zutreffend?

- A Bei der PK tritt ein Blepharospasmus nie auf.
- B Es gibt Patienten, die einen Blepharospasmus unabhängig von der PK haben.
- C Es gibt Patienten, die einen Blepharospasmus während der PK entwickeln.
- D Es gibt verschiedene Formen eines Blepharospasmus.
- E Nicht alle Formen eines Blepharospasmus bei der PK sprechen gut auf die Therapie mit dem BoNT an.

### Frage 3

Das BoNT wird auch bei Parkinson-Patienten eingesetzt. Für welche der folgenden Indikationen ist IncoBoNT zugelassen?

- A Striatal toe
- B Kamptokormie
- C Pisa-Syndrom
- D Siallorhoe
- E Alle 4 genannten Symptome

### Frage 4

Welche Aussage zur Therapie der Siallorhoe trifft *nicht* zu?

- A Abo- und OnaBoNT sind für diese Indikation nicht zugelassen.
- B Zugelassen sind 100 Einheiten IncoBoNT pro Seite.
- C Injiziert werden die 4 wichtigen Speicheldrüsen, die Glandula parotis und submandibularis.
- D Die Injektion sollte unter Ultraschallkontrolle erfolgen.
- E An Nebenwirkungen können Mundtrockenheit und Schluckstörungen vorkommen.

### Frage 5

Welche Aussage zu BoNT bei der PK ist zutreffend?

- A Das BoNT ist bei der PK kontraindiziert.
- B Es gibt keine Zulassung von BoNT bei der PK.
- C Bei Parkinson-Patienten mit Detrusorhyperaktivität kann Ona-BoNT eingesetzt werden.
- D Die Injektion von BoNT beim Striatal toe ist zugelassen.
- E Botulinumtoxin-B ist zur Therapie der Siallorhoe zugelassen.

### Frage 6

Das BoNT wirkt primär durch die Hemmung der Freisetzung welches Botenstoffs an den Terminalen der motorischen Nerven?

- A GABA
- B Dopamin
- C Acetylcholin
- D Serotonin
- E Glutamat

### Frage 7

Bei welchem Symptom wird anhand der aktuellen Studienlage die Therapie mit BoNT noch *nicht* empfohlen?

- A Siallorhoe
- B Zervikale Dystonie
- C Blepharospasmus
- D Detrusorhyperaktivität
- E Gang-Freezing

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

### Frage 8

Welche Aussage trifft bei der Therapie der Sialorrhoe mit dem BoNT *nicht* zu?

- A Das BoNT kann ohne Bedenken unter oraler Antikoagulation in die Speicheldrüsen injiziert werden.
- B Die Therapie mit dem BoNT sollte bei Sialorrhoe alle 3–4 Monate wiederholt werden.
- C Die Injektion von BoNT in die Speicheldrüsen sollte unter Ultraschallkontrolle erfolgen.
- D Die Sialorrhoe ist die häufigste Indikation für die Therapie mit BoNT bei der PK.
- E Die Therapie mit dem BoNT kann bei der Sialorrhoe als Mittel der Wahl angesehen werden.

### Frage 9

Welche Aussage trifft bei der zervikalen Dystonie (CD) bei der PK *nicht* zu?

- A Der Anterocollis und Laterocollis sind die häufigsten Formen der CD.
- B Bei einer Schwäche der Nackenstrecker kommt die Therapie mit dem BoNT in Frage.
- C Der M. levator scapulae stellt eine mögliche Injektionsstelle zur Behandlung der CD dar.
- D Der Einsatz von Ultraschall oder EMG ist bei der Ermittlung des Zielmuskels bei der Therapie der CD mit dem BoNT hilfreich.
- E Die CD kann durch tonische oder phasische Kontraktionen der Nackenmuskulatur auftreten.

### Frage 10

Welche Aussage trifft bezüglich der spasmodischen Dysphonie *nicht* zu?

- A Es gibt einen Abduktor- und Adduktortyp der spasmodischen Dysphonie.
- B Die spasmodische Dysphonie kommt bei der Multisystematrophie häufiger als bei der PK vor.
- C Es liegen keine ausreichenden Daten zur Therapie der spasmodischen Dysphonie mit dem BoNT bei Parkinson-Patienten vor.
- D Die spasmodische Dysphonie stellt eine Dystonie der Kaumuskulatur dar.
- E Die Therapie mit dem BoNT gilt bei der spasmodischen Dysphonie allgemein als Therapie der Wahl.