

Diplomarbeit

**Der Einsatz von Botulinum-Neurotoxin bei  
diabetischer Polyneuropathie und  
Trigeminusneuralgie  
Ein systematischer Review und Meta-Analyse**

eingereicht von

**Simon Prechtl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-  
Cimenti**

Graz, am 10.07.2017

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.07.2017

Simon Prechtl eh

## Danksagung

Besonderen Dank möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti, aussprechen für die ausgezeichnete Kommunikation, den freundlichen Umgang und die kompetente Beantwortung aller Fragen und Unklarheiten meinerseits und nicht zuletzt die engagierte Betreuung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit – auch außerhalb der Klinik, sprich in der persönlichen Freizeit. Ich halte dies nicht für selbstverständlich und bin deshalb sehr dankbar meine Abschlussarbeit unter dieser Betreuung ausgearbeitet haben zu dürfen.

Es ist mir auch ein großes Anliegen, mich auf diesem Weg bei all meinen FreundInnen und StudienkollegInnen zu bedanken für die wunderbaren gemeinsamen Zeiten, das Verständnis für die lern- und arbeitsbedingten Ausfälle meinerseits und die treue Unterstützung an meiner Seite in Zeiten ausbildungstechnischer, beruflicher oder privater Schwierigkeiten.

Größter Dank gebührt meiner Familie: Ohne das Zutun meiner Mutter Elfriede und meines Vaters Johann hätte ich womöglich nicht die Begeisterung für die Humanmedizin erhalten. Ohne ihre seelische und finanzielle Unterstützung wäre die Absolvierung des Studiums in dieser Form nicht möglich gewesen. Bei meinem Bruder Markus, der als diplomierter Architekt die Hürden eines Studiums kennt, möchte ich mich bedanken für seine vorbildhafte Unterstützung und die tiefverwurzelte Bruderschaft. Auch allen weiteren Familienmitgliedern möchte ich Danke sagen, besonders meinen beiden Großeltern und jenen, die Gott bereits zu sich gerufen hat.

# Zusammenfassung

## Einführung

Die klinischen Anwendungsgebiete des Botulinum-Neurotoxins sind vielfältig: Ursprünglich zur Therapie der Dystonie oder Spastik zugelassen, findet dieses Toxin breitgefächerten Einsatz von der ästhetischen Medizin, Neurologie, Augenheilkunde, Urologie, Gastroenterologie bis hin zur Schmerzmedizin. In letzterer stellen schmerzhaft erkrankte Bilder wie die Trigeminusneuralgie oder die diabetische Polyneuropathie mögliche neue Einsatzgebiete des Botulinum-Toxins dar.

## Methodik

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Beantwortung der Frage, ob subkutan bzw. intradermal appliziertes Botulinum-Neurotoxin einen effizienten Therapieansatz für PatientInnen mit Trigeminusneuralgie bzw. diabetischer Polyneuropathie darstellt oder nicht. Diesbezüglich erfolgt ein systematisches Review mit Meta-Analyse der klinischen Literatur zu diesem Thema.

## Ergebnisse

Von 682 überprüften Publikationen erfüllten sechs randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studien alle Einschlusskriterien. Es zeigen sich signifikante Reduktionen der Schmerzintensität, sowie – in Bezug auf die Trigeminusneuralgie – der Frequenz der Schmerzattacken im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

## Diskussion

In der aktuellen Literatur zeigt sich Botulinum-Neurotoxin als potentes Therapeutikum in der symptomatischen Therapie der Trigeminusneuralgie und diabetischer Polyneuropathie. Aufgrund der geringen Studienanzahl zu diesem Thema bleibt die Generalisierbarkeit der postulierten Ergebnisse fragwürdig. Weitere hochwertige klinische Evidenz zu angesprochener Thematik ist essentiell in der Prüfung der therapeutischen Effekte des Botulinum-Toxins bei peripher-neuropathischen Schmerzsyndromen.

# **Abstract**

## **Introduction**

Clinical application area of botulinum neurotoxin is multifaceted: Originally approved for therapy of dystonia or spasticity, this toxin is used in a widespread spectrum ranging from aesthetic medicine, neurology, ophthalmology, urology, gastroenterology to pain medicine. Within the latter of these painful diseases like trigeminal neuralgia or diabetic polyneuropathy may be new fields of application for botulinum toxin.

## **Methods**

The main purpose of this diploma thesis is to answer the core question, whether subcutaneously respectively intracutaneously injected botulinum neurotoxin leads to an efficient therapeutic approach for patients with trigeminal neuralgia or diabetic polyneuropathy or not. Concerning this matter a systematic review including a meta-analysis of current clinical literature that looks into the addressed topic is conducted.

## **Results**

682 publications were screened and six randomized, placebo-controlled clinical trials fulfilled the whole inclusion criteria. This evidence shows significant reduction in pain intensity, as well as – concerning trigeminal neuralgia – in frequency of pain paroxysms compared to the control groups.

## **Discussion**

In current literature botulinum neurotoxin is shown to be a potent therapeutic agent in symptomatic therapy of trigeminal neuralgia and diabetic polyneuropathy. By reason of the low amount of studies about this topic it is questionable whether the postulated results can be generalized. In order to evaluate the therapeutic effects of botulinum toxin within peripher-neuropathic pain syndromes publication of further high-quality clinical evidence dealing with the addressed theme is essential.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1. Botulinum Neurotoxin .....	1
1.1.1. Ursprung und biochemische Struktur .....	1
1.1.2. Pathobiologische Mechanismen und Botulismus .....	2
1.1.3. Pharmakologisch-schmerzmedizinisches Wirkspektrum.....	4
1.1.4. Klinische Wirkstoffgruppen.....	6
1.1.5. Allgemeine medizinische Anwendungsgebiete .....	7
1.1.6. Spezielle Einsatzgebiete: Schmerzmedizin.....	8
1.1.7. Nebenwirkungsprofil.....	9
1.2. Trigeminusneuralgie .....	9
1.2.1. Definition und anatomische Grundlagen .....	9
1.2.2. Epidemiologie.....	10
1.2.3. Ätiologie und Pathogenese .....	11
1.2.4. Klinisches Bild .....	13
1.2.5. Diagnostik und Differentialdiagnostik .....	14
1.2.6. Therapeutische Grundlagen.....	15
1.3. Diabetische Polyneuropathie .....	17
1.3.1. Krankheitsdefinition.....	17
1.3.2. Epidemiologie.....	17
1.3.3. Ätiologie und Pathogenese .....	18
1.3.4. Klinisches Bild .....	21
1.3.5. Diagnostik und Differentialdiagnostik .....	22
1.3.6. Therapeutische Grundlagen.....	23

2	Methodik .....	26
2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
2.2.	Suchstrategie.....	26
2.3.	Meta-Analyse.....	27
3	Resultate.....	28
3.1.	Ergebnis der systematischen Literatursuche .....	28
3.2.	Studienübersicht .....	30
3.2.1.	Botulinum-Toxin bei diabetischer Polyneuropathie .....	30
3.2.2.	Botulinum-Toxin bei Trigeminusneuralgie .....	31
3.3.	Ergebnisse der Meta-Analyse.....	32
3.4.	Datenextraktion.....	34
4	Diskussion und Review of Literature.....	38
4.1.	Einsatzgebiet diabetische Polyneuropathie .....	38
4.2.	Einsatzgebiet Trigeminusneuralgie.....	42
4.3.	Beobachtungszeiträume .....	47
4.4.	Botulinum-Toxin: Serotyp, Dosierung und Injektionstechnik.....	48
4.5.	Nebenwirkungsanalyse.....	51
5	Limitationen .....	53
6	Conclusio .....	54
6.1.	Klinische Kerndaten der Diplomarbeit.....	55
7	Literaturverzeichnis.....	56

## Abkürzungsverzeichnis

BoNT	Botulinum-Neurotoxin
ANTP	Botulinum-Toxin Associated Nontoxic Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
kDa	Kilo-Dalton
LC	Low Chain des Botulinum-Toxins
HC	Heavy Chain des Botulinum-Toxins
PTC	Progenitor Toxin Complex
Zn <sup>2+</sup>	Zink <sup>2+</sup> -Ion
SNAP-25	Synaptosomal Associated Protein of 25 Kilo-Dalton
ng	Nanogramm
LD	Lethale Dosis
ng/kg	Nanogramm pro Kilogramm
U	Unit (Einheit)
TRP	Transient Receptor Potential
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
bzw.	beziehungsweise
et al.	et alii (lateinisch für „und weitere“)
N	Nervus
onaA	onabotulinumtoxinA
aboA	abotulinumtoxinA
incoA	incobotulinumtoxinA
FDA	Food and Drug Administration
z.B.	zum Beispiel
M.	Musculus
RCT	Randomized Clinical Trial
Ncl.	Nucleus
TN	Trigeminusneuralgie
REZ	Root Entry Zone
A	Arteria
AAN	American Academy of Neurology
GABA	Gamma Amino Buttersäure

DN .....	Diabetische Neuropathie
DPN.....	Diabetische Sensomotorische Polyneuropathie
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase .....	Natrium-Kalium-Adenosintri-phosphatase
NADPH.....	Nikotinamid Adenin Dinukleotid Phosphat
NAD <sup>+</sup> .....	Nikotinamid Adenin Dinukleotid
AKR1B1 .....	Aldo-Keto Reductase Family 1 Member B1
PKC .....	Protein Kinase C
ACE.....	Angiotensin Converting Enzyme
VEGF .....	Vascular Endothelial Growth Factor
LDI.....	Laser Doppler Imaging
SNRI.....	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
VAS .....	Visuelle Analogskala
NPS.....	Neuropathy Pain Score
PGIC .....	Patient Global Impression of Change Score
DN4 .....	Douleur Neuropathique-4 Fragebogen
SF-36 .....	36-Item Short Form Health Survey Fragebogen
NRS.....	Numerische Ratingskala
p .....	p-Wert, Signifikanzwert
mg .....	Milligramm

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Extraktion der Studienkerndaten (Applikation, Follow-Up, Ergebnisse) .....	36
Tabelle 2: Übersicht über die beschriebenen Nebenwirkungen .....	51

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Selektion der recherchierten Literatur .....	29
Abbildung 2: Forrest Plot zur Meta-Analyse der VAS-Schmerzreduktion .....	33
Abbildung 3: Forrest Plot zur Meta-Analyse der Reduktion der Attackenfrequenz .....	34

# 1 Einleitung

## 1.1. Botulinum-Neurotoxin

### 1.1.1. Ursprung und biochemische Struktur

Die Bakterien-Spezies „Clostridium“ gehört zu den anaerob lebenden und Sporen bildenden Bakterien. Unterschiedliche Stämme dieser Spezies synthetisieren das Botulinum-Neurotoxin (BoNT). Zu diesen zählen Clostridium botulinum, Clostridium butyricum, Clostridium baratii, sowie Clostridium argentinense. Das entsprechende Gen, als „bont“ bezeichnet, befindet sich gekoppelt mit BoNT-Associated-Nontoxic-Proteins (ANTPs) an einem Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Abschnitt, welcher Botulinum Locus genannt wird. Abhängig vom Bakterienstamm kann sich der Botulinum Locus unter anderem am Bakterienchromosom selbst, am Plasmidring oder an einem Bakteriophagen befinden. [1, 2] Das Molekulargewicht von reinem BoNT wird mit 150kDa angegeben. Zunächst als Einzelkettenprotein synthetisiert, wird es durch proteolytische Spaltung zu einem Protein aus zwei Ketten umgebaut, bestehend aus einer leichten Kette („Low Chain“, LC) mit einem Molekulargewicht von 50kDa und einer schweren Kette („Heavy Chain“, HC) mit 100kDa; beide sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. [3] BoNT wird zusammen mit den ANTPs als Proteinkomplex sezerniert, welchen man als Progenitor Toxin Complex (PTC) bezeichnet. [1] Das Molekulargewicht dieses Komplexes ist abhängig von der Größe und Anzahl der gekoppelten ANTPs und variiert zwischen 300 – 900kDa. [4]

Die ANTPs werden in zwei Subtypen gegliedert: Nontoxic-Nonhemagglutinin (NTNHA) und Hemagglutinin (HA). Der kleinste biologisch wirksame PTC besteht aus dem BoNT gekoppelt mit einem NTNHA-Protein und wird als M-PTC bezeichnet. Weitere PTCs von größerem Molekulargewicht variieren in selbigem abhängig von der Zahl der zum M-PTC gebundenen HA-Proteine. [5]

Derzeit sind sieben Serotypen von BoNT identifiziert. In der gängigen Nomenklatur werden sie mit den Buchstaben A – G angegeben. Eine achte Serogruppe, BoNT/H, wurde ebenfalls beschrieben. [6] Es ist bekannt, dass die Serotypen A, B und E im menschlichen Organismus biologisch wirksam sind. Von

den beschriebenen Serogruppen existieren wiederum verschiedene Subtypen. [8] Die jeweiligen Aminosäuresequenzen sollten sich um mehr als 2,5% unterscheiden, damit von einem derartigen Subtyp gesprochen werden kann. 40 Subtypen des Toxins sind identifiziert, wobei zusätzlich eine Vielzahl unklassifizierter Subtypen existiert. [7] Peng Chen et al. beschreiben in einem Review fünf Subtypen für BoNT/A (A1 – A5), drei Subtypen für BoNT/B (B1 – B3), sowie sechs Subtypen für BoNT/E (E1 – E6). [8]

### **1.1.2. Exkurs: Pathobiologische Mechanismen und Botulismus**

Ein saures pH-Milieu führt zur Ausbildung stabiler kovalenter Bindungen zwischen BoNT und den ANTPs. [4] Da BoNT am häufigsten über den fäkal-oralen Weg auf den Wirt übertragen wird, kommt den NTNHA-Proteinen eine Schutzfunktion für das Toxin im Milieu des Gastrointestinaltrakts zu, welches durch niedrige pH-Werte und eine hohe Proteasendichte bestimmt ist. Ohne diese Protektion würde BoNT dort rasch proteolytisch abgebaut werden. [1, 9] HA-Proteine unterbrechen durch Bindung an E-Cadherin die Epithelbarriere der Gastrointestinalschleimhaut. Der PTC kann so durch die Darmwand transportiert werden. [5] Im basischen Milieu kommt es zu einer Dissoziation der ANTPs von BoNT. Der pH-Wert muss hierzu mindestens acht betragen. [4] Freies BoNT gelangt über die Lymphe in den Blutkreislauf und von dort primär zu den neuromuskulären Endplatten peripherer Nerven. Durch Bindung der HC des Toxins an entsprechende Rezeptoren, unter anderem Polysialoganglioside und Synaptic-Vesicle-Glykoproteine-2, wird eine Clathrin-vermittelte Endozytose des BoNT in die Nervenzelle eingeleitet. In dieser erfolgt eine Translokation der LC durch die Vesikelmembran, sodass diese in das Zytosol der Nervenzelle ragt. [1] Die LC hat die Funktion einer Metalloprotease mit einem  $Zn^{2+}$ -Ion, ihre Hauptsubstrate sind die drei Kernproteine aus der sogenannten SNARE-Gruppe: Synaptobrevin, SNAP-25 (Synaptosomal-Associated Protein of 25 kDa) und Syntaxin, welche die Fusion exozytotischer Vesikel mit der Zellmembran katalysieren und somit in der Exozytose eine essentielle Rolle spielen. [1, 10] SNARE steht für „Soluble N-Ethylmaleimide Sensitive Factor Attachment Protein Receptor“; es handelt sich um eine Superfamilie synaptischer Proteine. [11] Durch die Spaltung dieser Proteine kommt es zu einer Blockade der synaptischen Acetylcholin-Exozytose an der neuromuskulären Endplatte. [4]

Es sind vier verschiedene Bakterienstämme des Clostridium botulinum bekannt und werden mit I bis IV beziffert. [12] Im menschlichen Organismus als pathophysiologisch wirksam erwiesen sind die Stämme I und II, durch Produktion der BoNT-Serogruppen A, B, E oder F. [13] Das durch die Toxine des Clostridium botulinum hervorgerufene Krankheitsbild wird als Botulismus bezeichnet. [14] Peck et al. und weitere Autoren bezeichnen BoNT in ihren Arbeiten als eines der stärksten natürlich vorkommenden Toxine. [6, 15, 16] 50ng reichen aus, um Botulismus beim Menschen hervorzurufen. [6] Im Tierexperiment konnte eine LD<sub>50</sub> von 1ng/kg Körpergewicht bei Primaten festgestellt werden. [17] Der häufigste Übertragungsweg läuft über kontaminierte Lebensmittel. [2] Durch die BoNT-vermittelte Blockade von sowohl motorischen als auch vegetativ-cholinergen neuromuskulären Endplatten ergibt sich das klinische Bild des Botulismus, gekennzeichnet durch zunächst auftretende Paralysen kranialer Nerven, welche mitunter durch Ptosis oder Dysarthrie in Erscheinung treten können, gefolgt von schlaffen Paresen der peripheren Muskulatur bis hin zur Lähmung der Atemmuskeln. Vom Botulismus betroffene Menschen sind in der Regel kognitiv voll orientiert. [18] Die Krankheit wird allgemein von verschiedenen Autorinnen und Autoren als selten auftretend bezeichnet. [2, 19-21] Ob der vergleichsweise geringen Vertrautheit der Ärztinnen und Ärzte mit dem Bild des Botulismus und auch der Ähnlichkeit zu neurologischen Erkrankungen, wie der Myasthenia gravis, gestaltet sich die Diagnostik dieser Krankheit im Einzelfall als schwierig. [19, 22] Der Botulismus wird üblicherweise durch den Toxinnachweis in Blutserum, gastrointestinalen Sekreten oder Stuhlproben, sowie konsumierten, kontaminierten Nahrungsmitteln diagnostiziert. [22] Therapeutisch stehen zum einen allgemeine intensivmedizinische Verfahren, wie die engmaschige Kontrolle der Vitalparameter, sowie gegebenenfalls maschinelle Beatmung, zur Verfügung. Sobel empfiehlt jeden Menschen mit Verdacht auf Botulismus intensivmedizinisch zu überwachen. [19] Zur kausalen Therapie können mono- oder polyklonale Anti-BoNT-Antikörper menschlichen oder tierischen Ursprungs verabreicht werden, welche zwar im Blut zirkulierendes BoNT neutralisieren können, jedoch nicht bereits zellulär aufgenommenes Toxin erreichen. In diesem Zusammenhang ist eine frühestmögliche Applikation der Anti-BoNT-Antikörper essentiell. [17] Eine aktuelle Arbeit von Rafie et al. beschreibt eine Reduktion der Mortalität des Botulismus durch moderne Therapieverfahren auf unter 10%. [22]

### **1.1.3. Pharmakologisch-schmerzmedizinisches Wirkspektrum**

Die Potenz des BoNT wird in Units (U; Einheiten) angegeben. 1U entspricht dabei 1LD<sub>50</sub> im Mausmodell. [1] Li et al. postulieren, dass der analgetische Effekt des BoNT/A nicht mit der Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung an der neuromuskulären Endplatte zusammenhängt. [23] Kationenkanäle aus der Transient Receptor Potential Familie (TRP) beeinflussen das zelluläre Membranpotential und werden in großen Teilen des Nervensystems produziert, so auch die Vanniloid-Subfamilie (TRPV; exprimiert in nozizeptiven Fasern) und die Ankyrin-Subfamilie (TRPA; exprimiert im Ganglion trigeminale). TRPA1 bestimmt die Freisetzung proinflammatorischer Neuropeptide, wie Substanz P und Calcitonin Gene-Related-Peptide (CGRP), welche neurogene Inflammationen einleiten können. TRP spielt somit eine Rolle in der neuropathischen Schmerzentstehung. Es konnte beobachtet werden, dass CGRP im Zuge von Migräne, Clusterkopfschmerz und paroxysmalen Hemikranien freigesetzt wird. [24] BoNT wird eine antinozizeptive und neurogene antiinflammatorische Wirkung durch Freisetzungshemmung von Substanz P, Glutamat, CGRP, sowie Modifikation der Aktivität von TRP-Kanälen zugeschrieben. [24-26] Eine Sensibilisierung peripherer Nervenenden kann durch wiederholte Reizung derselben, beispielsweise hervorgerufen durch Entzündungsreaktionen oder Verletzungen, zu einer Sensibilisierung im Zentralnervensystem führen. BoNT kann dies unterbinden, indem es eine Reduktion des Sensibilitätslevels peripherer sensibler Nervenfasern bewirkt. [27] In einer RCT applizierten Zee-A Han et al. 40 Patientinnen und Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen, getriggert durch Rückenmarksverletzungen, 200U BoNT/A subkutan. Hauptzielparameter dieser Studie war die Schmerzintensität an der Visuellen Analogskala (VAS) vier und acht Wochen nach der BoNT/A-Applikation. Während in der Placebogruppe die Schmerzreduktion nach vier Wochen bei  $2,6 \pm 14,6$  und nach acht Wochen bei  $0,3 \pm 19,5$  lag, konnten in der mit BoNT/A behandelten Gruppe Schmerzreduktionen von  $18,6 \pm 16,8$  nach vier und  $21,3 \pm 26,8$  nach Wochen erzielt werden, was einem statistisch signifikanten Ergebnis entspricht. Han et al. zeigten damit das analgetische Potential des BoNT. [28]

Aus verschiedenen Studien geht die Vermutung hervor, dass injiziertes BoNT einem retrograden axonalen Transport in der Nervenzelle unterliegt. In einem Tierversuch injizierten Matak et al. Ratten mit Formalin-induziertem Gesichtsschmerz niedrig-dosiertes BoNT/A unilateral in ein Barthaarkissen beziehungsweise intraganglionär in das Ganglion trigeminale. An letzterem wurde der axonale Transport durch intraganglionär appliziertes Colchicin unterbunden. Um einen möglichen retrograden axonalen Transport von BoNT/A zu analysieren, wurde die enzymatische Aktivität des Toxins durch immunhistochemisch markiertes SNAP-25 im Zentralnervensystem untersucht: Neben einem signifikanten antinozizeptiven Effekt konnte eine BoNT-Aktivität am ipsilateralen Hinterhorn des Rückenmarks durch Detektion von fragmentiertem SNAP-25 nachgewiesen werden. Bei Tieren, welche mit intraganglionärem Colchicin behandelt wurden, blieb der antinozizeptive Effekt aus. Dies lässt einen möglichen retrograden axonalen Transport von BoNT in das Zentralnervensystem vermuten. [29] Marinelli et al. zeigten einen analogen Sachverhalt, indem sie Mäusen mit neuropathischem Schmerz im Sinne mechanischer Allodynie, hervorgerufen durch einseitige Ligatur des N. ischiadicus, intraplantar BoNT/A injizierten. Auch hier konnte zum einen eine signifikante Reduktion der Allodynie erzielt werden, sowie zum anderen eine starke immunfluoreszierende Färbung von fragmentiertem SNAP-25 im Hinterhorn des Rückenmarks nachgewiesen werden, was ebenfalls einen retrograden axonalen Transport des injizierten BoNT vermuten lässt. [30] In Zusammenschau dieser pharmakologischen Eigenschaften lässt sich eine antinozizeptive Potenz des BoNT bei neuropathischen Schmerzen festhalten.

[25]

Eine BoNT/A-Applikation kann in Abhängigkeit vom Zielgewebe zu einer Blockade der neuromuskulären Endplatte mit Paralyse der entsprechenden glatten oder gestreiften Muskulatur bzw. zu einer Blockade der Innervation vegetativ-cholinerger exokriner Drüsen führen. [3] Neben der Blockade von alpha-Motoneuronen kann BoNT/A auch die Neurotransmitter-Exozytose von gamma-Motoneuronen, welche eine zentrale Funktion bei gesteigerten Muskelkontraktionen im Sinne einer Dystonie oder Spastik spielen, inhibieren. [31] Zwei bis drei Tage nach der Applikation kann eine entsprechende Paralyse gemessen werden. Nach Pirazzini et al. hält das nach ein bis zwei Wochen

erreichte maximale Wirkstadium abhängig von der anatomischen Struktur unterschiedlich lange an: Bei Nervenenden quergestreifter Muskulatur beträgt es rund drei bis vier Monate, bei autonom-innervierten Strukturen etwa ein Jahr. [1] Zur Regeneration der blockierten motorischen Endplatte sezerniert der entsprechende Muskel Wachstumsfaktoren, welche ein Einsprießen axonaler Strukturen bewirken. Diese wiederum ermöglichen im Frühstadium der nervalen Regeneration eine temporäre Innervation des Muskels. Im fortgeschrittenen Regenerationsstadium kommt es zu einer Wiederaufnahme der Acetylcholin-Exozytosefunktion der ursprünglichen neuromuskulären Endplatte. [31] Aufgrund des signifikant höheren Sicherheitsprofils wird im klinischen Bereich die injizierbare Applikationsform von BoNT gegenüber der oralen Form bevorzugt eingesetzt. [32]

#### **1.1.4. Klinische Wirkstoffgruppen**

Von allen Serogruppen des BoNT werden für den klinischen Gebrauch nur zwei, nämlich BoNT/A und BoNT/B, hergestellt und verwendet. [33] BoNT/A wird unter drei Wirkstoffnamen für den klinischen Gebrauch angeboten: onabotulinumtoxinA (onaA), abotulinumtoxinA (aboA) und incobotulinumtoxinA (incoA). OnaA wurde im Jahre 1989 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. [34] Handelsnamen, unter denen onaA vertrieben wird, sind BOTOX® und BOTOX COSMETIC®. Es handelt sich dabei um das in der Klinik am häufigsten verwendete BoNT-Präparat. [31] Im Jahr 2009 wurde aboA von der FDA zur klinischen Verwendung freigegeben, 2010 erfolgte die Zulassung von incoA. [34] AboA wird unter den Handelsnamen DYSPORT®, RELOXIN® und AZZALURE® angeboten, incoA ist unter den Namen XEOMIN® und BOCOTURE® erhältlich. Weitere BoNT/A-Präparate sind PURTOX®, welches dem incoA entspricht, das hauptsächlich in Südkorea verwendete NEURONOX®, sowie das als „CBTX-A“, PROSIGNE® oder LANTOX® bezeichnete chinesische BoNT/A, welches das einzige in China zugelassene BoNT/A-Präparat ist. [31] Das im Handel verfügbare Präparat für BoNT/B ist rimabotulinumtoxinB, welches im Jahr 2000 von der FDA genehmigt wurde und in den Vereinigten Staaten unter dem Handelsnamen MYOBLOC®, sowie in der Europäischen Union unter NEUROBLOC® erhältlich ist. [34, 35]

Alle pharmazeutisch hergestellten BoNT-Präparate enthalten Trägersubstanzen, wie beispielsweise Albumin, und bis auf incoA, auch ANTPs. [33] Letzteres trägt keine komplexbildenden Proteine, wodurch eine potentielle Immunogenität reduziert wird. In verschiedenen Tiermodellen konnte dies für incoA bestätigt werden, nicht jedoch für onaA und aboA. IncoA behält aber dennoch seine klinische Effizienz auf einem mit onaA oder aboA vergleichbaren Niveau. [36] Zwischen den einzelnen Präparaten bestehen signifikante Unterschiede, weshalb die Ergebnisse eines BoNT-Präparats nicht auf ein anderes übertragen werden dürfen. Den Herstellerangaben zufolge ist der sicherste Gebrauch von BoNT/A- oder B-Präparaten die Kombination mit physiologischer Kochsalzlösung; in der Literatur wird jedoch auch eine sichere Kombination mit Lokalanästhetika, wie Lidocain oder Bupivacain, beschrieben. [31]

#### **1.1.5. Allgemeine medizinische Anwendungsgebiete**

Die Therapeutischen Einsatzgebiete von BoNT umfassen neurologische Krankheitsbilder, wie Dystonien oder Spastiken, gleichermaßen wie autonome Funktionsstörungen im Sinne von Hypersalivationssyndromen oder Hyperhidrose. Weiters wird es bei ophthalmologischen Erkrankungen, muskulär oder nicht-muskulär verursachten Schmerzzuständen, sowie bei kosmetischen Belangen eingesetzt. BoNT hat sich auch bei gastroenterologischen, urologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern als wirksam erwiesen. [1] In der Ophthalmologie findet BoNT Anwendung in der Strabismustherapie, vor allem in komplizierten Fällen, beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit zu hohem Narkoserisiko, nach multiplen operativen Therapieversuchen oder beim paralytischen Strabismus. Weiters kann BoNT auch in der Therapie des Nystagmus eingesetzt werden. [37] Indikationen zur BoNT-Therapie bei Hyperkinesie-Syndromen sind unter anderem der Spasmus hemifacialis, die zervikale Dystonie beziehungsweise Torticollis spasmodicus, sowie der Blepharospasmus. [34] Bei letzterem kommt es zum Auftreten unkontrollierter Lidschlüsse aufgrund fokaler Dystonien des M. orbicularis oculi. Dieses Krankheitsbild war das erste, für das BoNT/A im Jahr 1989 seine Zulassung erhielt. [38] Mit einer Erfolgsquote von 90% ist es Mittel der Wahl in der Behandlung des Blepharospasmus. [39] Grabell et al. beschreiben BoNT-Injektionen als Zweitlinientherapie bei Hyperhidrose nach topischen

Antitranspirantien. Diesbezüglich stellen hohe Therapiekosten, sowie Postinjektionsschmerzen Limitationen dar. [40]

BoNT wird auch im urologischen Bereich eingesetzt: Jhang et al. postulieren effektive Behandlungserfolge von BoNT/A-Injektionen bei Harninkontinenz. [41] Urodynamische Parameter, sowie die Kapazität der Harnblase können unter BoNT/A-Therapie verbessert werden. Es zeigen sich jedoch variable Erfolge bei therapierefraktärem Blasenschmerzsyndrom bzw. interstitieller Zystitis. [42] In der ästhetischen Medizin werden BoNT/A-Injektionen gezielt eingesetzt, um Hautfaltenbildungen durch die Toxin-bedingte Erschlaffung der darunterliegenden kontrahierten Muskulatur entgegenzuwirken. Dies betrifft vorwiegend die Stirne, den periorbitalen und perioralen Bereich, die Glabella, sowie den Nacken. BoNT/A-Injektionen zu diesem Zwecke sind eines der meistverwendeten Mittel zur kosmetischen Faltenbekämpfung. [43] Die Gastroenterologie bedient sich des Toxins bei spastischen Erkrankungsbildern im Magen-Darm-Trakt, wie z.B. der Achalasie, bei Gastroparesen bzw. gestörter Magenentleerung und Analfissuren. [44] Funktionelle Magnetresonanztomografie zeigt eine Reduktion neuronaler Aktivität in den Amygdala-Kernen nach BoNT/A-Injektionen in die Stirnmuskulatur, wodurch mögliche Erfolge des Toxins bei Affektstörungen, wie der Depression, erklärt werden könnten. [1]

#### **1.1.6. Spezielle Einsatzgebiete: Schmerzmedizin**

Intramuskuläre BoNT/A-Applikation ist weiters zugelassen zur Prophylaxe bei chronischer Migräne, das heißt beim Auftreten von mehr als 15 Migräneattacken pro Monat für einen Zeitraum von drei Monaten. [45] Diesbezüglich untersuchten Jackson et al. 31 RCTs (27 placebo-, und vier aktiv-kontrolliert) hinsichtlich des Benefits von BoNT/A-Injektionen gegenüber dem Placebo. Es zeigte sich dabei eine mögliche BoNT-assoziierte Reduktion der Frequenz der Attacken bei chronischer Migräne, nicht jedoch bei episodisch auftretender Migräne und chronischem Spannungskopfschmerz. [46] Hyun-Mi Oh et al. prüften in ihrem systematischen Review den Einsatz von BoNT bei unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndromen: Applikationen des Toxins zeigten signifikante Schmerzreduktionen bei der Post-Zoster-Neuralgie, posttraumatischen, sowie postoperativen Neuralgien. Bei der okzipitalen

Neuralgie und beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom konnte keine Effizienzbestätigung von BoNT in der Literatur gefunden werden. Es ist jedoch zu beachten, dass teilweise ein Mangel an entsprechender klinischer Evidenz zu verzeichnen ist. [25] In einer weiteren Übersichtsarbeit bestätigen Halb et al. Effizienz und Sicherheit von intra- beziehungsweise subkutan angewandtem BoNT zur Therapie der Post-Zoster-Neuralgie. Diese Therapieform gilt obgleich ihrer Wirksamkeit dennoch als Drittlinientherapie, was sich in der derzeit noch geringen Anzahl an klinischen Studien zu dieser Thematik begründet. [47]

### **1.1.7. Nebenwirkungsprofil**

BoNT-Injektionen zeigen ein sehr gutes Sicherheitsprofil, potentielle Nebenwirkungen sind in der Regel nicht von gravierendem Ausmaß. [1, 48] Mögliche Nebenwirkungen sind lokale Muskelparalysen, wie Ptosis, motorische Einschränkungen oder fokale Schwächen, aufgrund der Diffusion des applizierten Wirkstoffes in das umliegende Gewebe. Weiters werden Dysphagien oder Mundtrockenheit beschrieben. [48, 49] Kontraindiziert sind BoNT-Applikationen bei Hypersensitivitätsreaktionen auf den Wirkstoff. Bezüglich des Einsatzes des Toxins in der Schwangerschaft gibt es keine aussagekräftigen Daten, die eine Gefährdung der Frucht bestätigen oder widerlegen. [1]

## **1.2. Trigeminusneuralgie**

### **1.2.1. Definition und anatomische Grundlagen**

Unter der Trigeminusneuralgie (TN) versteht man anfallsartig auftretende Attacken neuropathischen Gesichtsschmerzes auf einem oder mehrerer Äste des N. trigeminus (Drillingsnerv). [50, 51] Es lassen sich zwei Formen der TN unterscheiden: Zum einen die klassische TN, bei welcher keine zugrundeliegende Ursache gefunden werden kann, zum anderen die symptomatische TN, welche auf ein pathologisches Geschehen zurückzuführen ist. Diese Klassifikation stammt von der International Headache Society. Fälle einer TN, welche nicht die Diagnosekriterien für eine der beiden Gruppen erfüllen, werden als atypische oder Typ-II TN bezeichnet. [52]

Der N. trigeminus besteht aus drei Ästen, dem N. ophthalmicus (abgekürzt mit V<sub>1</sub>), dem N. maxillaris (abgekürzt mit V<sub>2</sub>), sowie dem N. mandibularis (abgekürzt mit V<sub>3</sub>). Der Drillingsnerv führt dabei sowohl motorische als auch sensorische Fasern. Zur Vereinigung kommen die drei Nervenäste am sogenannten Ganglion trigeminale und ziehen dann gemeinsam weiter über den lateralen Pons zu den Kerngebieten des N. trigeminus. Diese sind der Ncl. mesencephalicus, der Ncl. pontinus, der Ncl. motorius, sowie der Ncl. spinalis. Die beiden Kerne Ncl. pontinus und Ncl. spinalis bilden eine funktionelle Einheit und ermöglichen die Wahrnehmung von Schmerz- und Temperaturempfindung. [53]

### **1.2.2. Epidemiologie**

Die Prävalenz im Laufe des Lebens an einer TN zu erkranken wird mit ungefähr 0,7 pro 1000 Einwohner angegeben. [54] Bei Menschen, die an Multipler Sklerose leiden ist die Prävalenz mit 1% bis 6,3% höher. [50] Weltweit wird die Inzidenz der TN zwischen 4 – 28,9 pro 100000 Einwohner angegeben. Es gibt länderspezifisch deutliche Unterschiede in der Inzidenz: Während in den Vereinigten Staaten selbige bei 4 – 5 pro 100000 Einwohner liegt, sind in Großbritannien und den Niederlanden Werte zwischen 26,8 – 28,9 pro 100000 Einwohner festzuhalten. [52, 55] Montano et al. beschreiben eine Steigerung der jährlichen Inzidenz mit zunehmendem Alter: Während diese bei Menschen unter 40 Jahre noch bei 0,2 pro 100000 Einwohner pro Jahr liegt, nimmt sie mit steigendem Alter zu, sodass bei über 80-jährigen jährliche Inzidenzwerte von 25,9 pro 100000 Einwohner pro Jahr zu verzeichnen sind. [50] Das Altersmaximum der TN wird zwischen 40 bis 60, in anderen Studien bis 70 Jahren angegeben. [52, 55] Ein Auftreten bei unter 30-jährigen wird als unwahrscheinlich beschrieben. So fallen beispielsweise nur 1% aller TN-Fälle auf Patientinnen und Patienten unter 20 Jahre. [56] McMillan vermutet in seiner Übersichtsarbeit zur TN ärztliche Fehldiagnosen als möglicherweise ursächlich für den Inzidenzanstieg der Krankheit im Alter und nimmt in diesem Zusammenhang Bezug auf eine Studie aus dem Jahr 2009, in welcher die Rate möglicher Fehldiagnosen durch Allgemeinmediziner mit bis zu 48% beziffert wird. [52] Zakrzewska et al. beschreiben ein Haupterkrankungsalter von 51,2 Jahren mit einer Frauendominanz von 71%. [57] Frauen sind daher von der TN häufiger betroffen als Männer. [50, 51, 55, 58]

### 1.2.3. Ätiologie und Pathogenese

Die TN gehört zu den Erkrankungen, deren Ursache noch nicht geklärt ist. [55, 58] Ein gängiges pathogenetisches Modell, die sogenannte Ignition Hypothesis, geht von einer Verletzung an der Nervenwurzel aus. Prädilektionsort ist dabei die sogenannte Trigeminal Root Entry Zone (REZ), die Eintrittsstelle der Nervenwurzel des N. trigeminus am lateralen Pons. Myelinisierte Nervenfasern haben an dieser Stelle einen größeren Durchmesser als an anderen Orten. Es konnten axonale Schäden bei TN-PatientInnen festgestellt werden. [59, 60] Diese können sich in Form struktureller Schäden, wie der Demyelinisierung, präsentieren. An den geschädigten Stellen kommen die einzelnen Axone in näheren Kontakt, sodass ein Neuron im Zuge seines Aktionspotentials selbiges auf andere übertragen kann. So können auch aktive Neuronen inaktive Nachbarzellen aktivieren. Man bezeichnet diese pathologische Kopplung mehrerer Nervenfasern als Ephapse. Dieses Phänomen wird in der Ignition Hypothesis für die anfallsartige Auslösung massiver nervaler Aktionspotentiale verantwortlich gemacht. [60] Für den typischen neuropathischen Schmerz bei der TN könnte eine große Dichte an A-Fasern an der REZ ursächlich sein. [59] Der ephaptische Kontakt zwischen A $\beta$ -Fasern, die harmlose Berührungsreize senden, und für die Nozizeption zuständigen A $\delta$ - bzw. C-Fasern könnte das anfallsartige Auftreten des Schmerzes bei der TN erklären. Berührungen an den Triggerzonen im Gesicht reichen diesbezüglich zur Schmerzentstehung aus. [60] Desweiteren könnte die Ignition Hypothesis auch die nach den Schmerzattacken einsetzende Refraktärphase, in der es trotz Triggerung für Sekunden bis Minuten zu keiner Schmerzauslösung kommt, erklären, da A- und C-Fasern sich gegenseitig hemmen. [59]

Chen et al. machen eine Kompression der Wurzel des N. trigeminus an der REZ bedingt durch eine zu nahe verlaufende Arterie und/oder Vene, beispielsweise die A. cerebelli superior, als Hauptursache für die Entstehung der TN verantwortlich. Weitere Möglichkeiten vaskulärer Nervenkompression können arteriovenöse Malformationen oder Aneurysmata sein. Selbige Autoren führten zwischen 2008 und 2010 eine prospektive, fallkontrollierte Studie durch, in welcher 200 Menschen, 99 davon mit diagnostizierter und therapierefraktärer TN, 101 mit hemifazialen Spasmus ohne Anzeichen einer TN, einer mikrochirurgischen Dekompressionsoperation unterzogen wurden. PatientInnen

mit hemifazialen Spasmus bildeten dabei die Kontrollgruppe, mit welcher die Situs jener ProbandInnen mit TN verglichen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer arteriellen Kompression des N. trigeminus und der Entstehung einer TN besteht: Bei 76 der 200 operierten konnte eine Kompression durch eine Arterie festgestellt werden. Unter diesen hatten 68 eine TN. Mit zunehmendem anatomischen Abstand zwischen Arterie und Trigeminierv sinkt auch das Auftreten einer TN: Von 37 Menschen mit Kontakt zwischen Arterie und Nerv hatten 12 eine TN und von 12 Menschen mit knapp passierender, aber den Nerv nicht berührender Arterie hatten zwei eine TN. [61] 80 – 90% aller klassischen TN-Formen lassen sich auf ein vaskuläres Geschehen zurückführen. [55]

Andere Pathologien, die zu einer Kompression des Drillingsnervs führen können sind Zysten oder Tumoren, wie beispielsweise Schwannome, Meningeome oder Epidermoidzysten. [50, 55] Die symptomatische TN kann im Zuge einer Infektion beziehungsweise eines Abszesses, bei demyelinisierenden Erkrankungen, wie der Multiplen Sklerose, bei Post-Zoster-Neuralgien, sowie posttraumatisch entstehen. Weniger als 10% der TN-Fälle sind dieser Form zuzuschreiben. [51, 62, 63]

Weitere Modelle zur Pathogenese der TN sind die sogenannte Trigeminal Convergence-Projection Theory, sowie die Bioresonanzhypothese. Bei ersterer geht man davon aus, dass von Kopf beziehungsweise Nacken ausgehende kontinuierliche oder wiederkehrende Schmerzreize im Ncl. spinalis zusammenlaufen, was möglicherweise die Ausschüttung vasoaktiver Substanzen und Neurotransmitter triggert. Diese wiederum erregen andere, sekundäre Neuronen, deren Signale in Thalamus, limbischem System und somatosensorischem Kortex als Schmerz wahrgenommen werden. [50] Die Bioresonanzhypothese beschreibt die Schmerzentstehung als Folge von Resonanzeffekten am N. trigeminus, welche eintreten können, sobald sich die Vibrationsfrequenzen umliegender Strukturen an jene des Nervs annähern. [64] Ein Risikofaktor für die Erkrankung bei Frauen ist der Bluthochdruck. [58] DeSouza et al. konnten aus T1-gewichteten MRT-Schichtbildern von PatientInnen mit TN strukturelle Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennen: Zu diesen zählen eine Vermehrung der grauen Substanz im Thalamus, dem kontralateral zur erkrankten Seite gelegenen S1-Kortex, den

Amygdala-Kernen, den Basalganglien, dem primär motorischen Kortex, sowie periaquaeductal. Gleichzeitig zeigten sich Substanzausdünnungen unter anderem am orbitofrontalen Kortex, sowie an der Insula. Diese Hirnareale spielen mitunter eine Rolle in der sensorischen, kognitiven, sowie affektiven Wahrnehmung von Schmerz. Diese MRT-Befunde können einen Beitrag zur Semiologie der TN leisten. [60]

#### **1.2.4. Klinisches Bild**

Das symptomatische Leitbild der TN ist gekennzeichnet durch plötzlich auftretende stechend-scharfe, schockartig einschießende, elektrisierende neuropathische Schmerzzustände entlang eines oder mehrerer Äste des N. trigeminus, welche meist von starker Intensität und kurzer Dauer (wenige Sekunden bis zu zwei Minuten) sind. Die Schmerzen treten nach einem meist harmlosen Trigger an der ipsilateralen Seite auf. Nach einer Attacke kommt es normalerweise zu einer schmerzrefraktären Phase, in welcher trotz Triggerung keine Schmerzen auslösbar sind. [65] In Abhängigkeit von Sensibilität und Lokalisation der Triggerpunkte kann die Häufigkeit des Auftretens von TN-Attacken von einigen wenigen bis zu mehreren hundert pro Tag liegen. [58, 65] Symptomfreie Intervalle werden beschrieben und können über Monate bis Jahre andauern; es zeigt sich jedoch mit zunehmender Zeit eine Verkürzung derselben. [58] Triggerfaktoren für eine TN-Attacke können Sprechen, Lachen, Kauen oder die Gesichtswäsche sein. Dies kann dazu führen, dass die PatientInnen einen schlechten Zahnstatus haben, da sie die Zahnhygiene aufgrund der Gefahr einer TN-Triggerung vernachlässigen; Männer rasieren sich seltener, um durch diesen Vorgang keine TN auszulösen. Typischerweise zeigt der/die Betroffene während einer Schmerzattacke ein grimassiertes Gesicht, drückt und reibt das Schmerzareal. Die Augen können tränen. [66] Schmerzen werden dabei als vom Haaransatz, über Stirne, Augen, Nase, Lippen bis in den Kiefer ausstrahlend angegeben. In den meisten Fällen sind der maxillare und der mandibuläre Ast des N. trigeminus betroffen [67]: 60% der TN-PatientInnen beschreiben die Schmerzen vom Mundwinkel aus in den Kieferwinkel einschießend, was dem N. mandibularis entspricht, 30% nehmen den Schmerz im Areal des N. maxillaris wahr. [66] In 95% der Fälle zeigt sich ein unilaterales Schmerzverhalten. [67] Begleitet werden die neuropathischen Schmerzattacken

der TN meist von ticartigen Krämpfen der Gesichtsmuskulatur, was der TN den Beinamen „tic douloureux“ eingebracht hat. Die Schmerzqualitäten werden auch im Sinne von Allodynie, Hyperalgesie, beziehungsweise Dysästhesie angegeben. [65] Die Lebensqualität der betroffenen Menschen ist eingeschränkt. [67]

### **1.2.5. Diagnostik und Differentialdiagnostik**

Eine genaue Diagnostik legt den Grundbaustein für eine effektive Therapie. Hauptziel in der TN-Diagnostik ist es zu unterscheiden, ob es sich um eine klassische oder eine symptomatische Form handelt. [68] Cruccu et al. beschreiben Richtlinien zur diagnostischen Klassifikation der TN:

Ein anfallsartiger Schmerzcharakter, sowie die Schmerzausbreitung im Gesicht beziehungsweise der Mundhöhle sind zwei Symptomformen, die zumindest erfüllt sein müssen, damit man von einer möglicherweise vorhandenen TN sprechen kann. Der Schmerz darf dabei nicht bis hinter das Ohr oder über das hintere Drittel der behaarten Kopfhaut hinaus ausstrahlen, da diese Areale bereits von zervikalen Rückenmarkssegmenten und nicht mehr vom N. trigeminus innerviert werden. Bei 10% der mit Multipler Sklerose assoziierten TN-Fälle wird ein bilaterales Vorhandensein der Schmerzen angegeben. Von diagnostischer Bedeutung ist die Tatsache, dass die Schmerzqualität der TN sich im Laufe der Attacken ändern kann.

Gibt der/die Betroffene in der Anamnese Triggerfaktoren zur Provokation einer Schmerzattacke an, so ist dies ein klinisch verlässliches Zeichen für das Vorliegen einer TN. In diesem Falle sprechen Cruccu et al. von einer klinisch etablierten TN. Die Triggerzonen sind üblicherweise punktförmig und liegen zentral am Gesicht, beispielsweise perinasal oder an der Nasolabialfalte. Ein weiterer Punkt, der für eine klinisch etablierte TN spricht, ist die anamnestische Angabe einer schmerzrefraktären Phase nach der Attacke.

Bei der klassischen, genauso wie der symptomatischen TN kann ein MRT mit der Möglichkeit zur dreidimensionalen Bildrekonstruktion Aufschlüsse für eine vaskuläre oder neoplastische Kompression der Nervenwurzel beziehungsweise eine andere Pathologie geben. [69] Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung variieren mit Werten zwischen 52 – 100% (Sensitivität) und 29 – 93% (Spezifität), möglicherweise aufgrund unterschiedlicher MRT-Techniken.

[68] Die MRT-Untersuchung hat sich weitgehend zum Mittel der Wahl in der Analyse des N. trigeminus und seiner Wurzeln etabliert. Bevor ein derartiges bildgebendes Verfahren durchgeführt wird, sollte anhand der klinischen Untersuchung zumindest eine TN vermutet werden. Für den Fall, dass ein MRT nicht durchgeführt werden kann, so ist es alternativ möglich durch die Überprüfung der trigeminalen Reflexe Hinweise für die Funktion des N. trigeminus zu bekommen. [69] Diese Untersuchungsmethode weist eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 87% auf. [68]

Joanna Zakrzewska beschreibt in einem Review mögliche Differentialdiagnosen für orofazialen Schmerz: Dazu zählen neben der TN die häufig auftretende temporomandibuläre Dysfunktion, die bei iatrogen oder traumatisch bedingter Verletzung des Drillingsnervs auftretende Anästhesia dolorosa beziehungsweise posttraumatische Trigemini-neuropathie, sowie die seltene glossopharyngeale Neuralgie. Differentialdiagnostisch sollten auch Riesenzellarteriitiden, Zahnschmerzen, genauso wie die atypische Odontalgie oder das Burning Mouth Syndrom in Betracht gezogen werden. [70]

### **1.2.6. Therapeutische Grundlagen**

Therapeutisch stehen sowohl medikamentöse, als auch chirurgische Optionen zur Verfügung. Nach den im Jahre 2008 veröffentlichten Leitlinien der American Academy of Neurology (AAN) wird bei der klassischen TN ein medikamentöser Therapiestart dem chirurgischen vorgezogen. Steht die Diagnose einer symptomatischen TN im Raum, wird ebenfalls zu Beginn eine medikamentöse Behandlung empfohlen, obwohl bis dato noch keine RCT evaluiert hat, welcher therapeutische Ansatz in diesem Falle effektiver ist. [55]

Sinn einer medikamentösen TN-Therapie ist die Reduktion der Schmerzen. [66] Nach den AAN-Leitlinien wird das Antiepileptikum Carbamazepin als Erstlinientherapeutikum empfohlen. Als Natriumkanalblocker vermindert es die Erregbarkeit der Neuronen und verstärkt zusätzlich die Wirkung der Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), wodurch seine antinozizeptiven Effekte auf den neuropathischen Schmerz vermutet werden. In 75% der Fälle können unter dieser Therapie suffiziente Schmerzreduktionen erreicht werden. [55] Unverträglichkeiten von Carbamazepin treten mit zunehmendem Alter häufiger auf und sind meist auf die verordnete Dosis des Medikaments zurückzuführen.

[71] Als Alternativpräparat wird Oxacarbazepin empfohlen. Es handelt sich dabei um ein 10-Keto-Derivat von Carbamazepin; es durchläuft nicht die Leberpassage. Verglichen mit Carbamazepin zeigen sich dadurch eine Verbesserung der Nebenwirkungen, sowie eine Reduktion der Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Als Zweitlinientherapeutika sind die Wirkstoffe Lamotrigin (Antiepileptikum), Baclofen (Muskelrelaxans und Agonist am GABA-B-Rezeptor) und Pimozid (Dopaminrezeptorantagonist) zugelassen. Zu diesen Medikamenten gibt es in Zusammenhang mit der TN wenig klinische Evidenz. Zur Drittlinientherapie stehen Gabapentin, Pregabalin, Topiramal, Levetiracetam, sowie BoNT/A-Injektionen zur Verfügung. [55, 66]

Hinsichtlich invasiver Therapieoptionen beschreibt Al-Quliti die Indikation zur chirurgischen Intervention bei TN-PatientInnen, deren Symptome trotz Kombination von mindestens drei Medikamenten weiterhin persistieren oder wenn unter der medikamentösen Therapie Nebenwirkungen auftreten, welche nicht vertretbar sind. [55] Radiofrequenz- und Glycerin-Rhizotomie, sowie die Gangliolyse durch Ballonkompression gehören zu den minimalinvasiven perkutanen Operationsverfahren. Mikrovaskuläre Dekompression und partielle Rhizotomie des Trigemini sind invasivere Verfahren. Die Idee der ersteren Operationsmethode ist die Entlastung des vaskulär komprimierten N. trigeminus durch Neupositionierung des komprimierenden Blutgefäßes. In der Regel wird bei älteren PatientInnen das weniger invasive Verfahren der Ballonkompressions-Gangliolyse durchgeführt, um eine Kraniotomie zu vermeiden. [72] Auch zum Einsatz kommt die Radiofrequenz-Thermokoagulation. Hier werden Teile des Nervs und der Nervenwurzel elektrokoaguliert. Bei einem initialen Therapieerfolg von 90% kann es in 25% der Fälle zu einem Rezidiv kommen. [50] Ein weiteres mögliches Therapieverfahren stellt die stereotaktische Gamma-Knife-Radiochirurgie dar. Berger et al. beschreiben jedoch eine postoperativ signifikant höhere Lebensqualität nach einer mikrovasikulären Dekompression des Drillingsnervs als nach der Gamma-Knife-Therapie. [54]

## **1.3. Diabetische Polyneuropathie**

### **1.3.1. Krankheitsdefinition**

Der Diabetes mellitus kann als chronisch-progressive Erkrankung zu einigen Komplikationen führen. Zu diesen zählen Retinopathien, Nephropathien, Hepatopathien, Vaskulopathien, Kardiomyopathien, sowie Diabetische Neuropathien (DN). [73] Letztere sind multifaktoriell verursachte Krankheitsbilder, bei welchen durch Schäden sowohl an zentralen als auch peripheren Nerven auf direktem oder indirektem Wege alle Organfunktionen betroffen sein können. [74] Tracy et al. beschreiben in diesem Zusammenhang als Erscheinungsformen die Diabetische Sensomotorische Polyneuropathie (DPN), die Diabetische Autonome Neuropathie, die diabetische kraniale Neuropathie, sowie diabetische Mononeuropathien und diabetische Radikuloplexus-Neuropathien. Weiters werden Neuropathien nach Ketoazidosen, im Zuge von Hyperinsulinismus, sowie bei Insulinresistenz ohne gesicherte Diagnose eines Diabetes mellitus beschrieben. [75] Die DN kann verschiedene Formen annehmen, welche nach unterschiedlichen Gesichtspunkten klassifiziert werden können: Nach der anatomischen Lokalisation werden proximale, distale, fokale, multifokale, genauso wie symmetrische und asymmetrische Formen unterschieden. Dem klinischen Verlauf zufolge kann man zwischen akuter, subakuter und chronischer DN differenzieren. Nach dem vordergründlichen Symptomenbild kann in schmerzvolle, schmerzlose, sensorische, motorische oder autonome DN-Formen untergliedert werden. [76]

### **1.3.2. Epidemiologie**

In Hinblick auf widersprüchliche Diagnosekriterien, unterschiedlich ausgewähltes PatientInnengut, sowie breit gefächerte Untersuchungstechniken, gestaltet es sich im Falle der DPN als schwierig Angaben zur Epidemiologie zu machen. Die Prävalenz beläuft sich auf Werte zwischen 10% – 26%, abhängig von den verschieden definierten Diagnosekriterien. [77] Knapp 30% unter den mindestens 40-jährigen Menschen mit Diabetes klagen über eine gestörte Sensibilität in den Füßen. [78] In einer Multicenterstudie mit 1171 ProbandInnen mit Diabetes

mellitus Typ I oder Typ II wurden Prävalenzwerte von 11,6% (Typ-I-Diabetes) beziehungsweise 32,1% (Typ-II-Diabetes) ermittelt. Im Falle einer Neudiagnose des Typ-II-Diabetes lag die Prävalenz bei 6% und nahm in einem Zeitraum von zehn Jahren auf bis zu 20% zu. [77] Im süddeutschen Raum um Augsburg wird die Prävalenz des peripheren neuropathischen Schmerzes unter den an Diabetes leidenden Menschen mit 13,3% angegeben. Unter jenen mit gestörter Glukosetoleranz beträgt sie 8,7%, bei PatientInnen mit gestörter Nüchtern glukose 1,2% und bei Menschen mit normaler Glukosetoleranz 1,2%. PatientInnen mit makrovaskulären Veränderungen dürften anfälliger für eine diabetische Neuropathie sein, da die Prävalenz bei Menschen mit Diabetes nach überstandem Myokardinfarkt bei 21% liegt. [79] Callaghan et al. beschreiben Diabetes als den mit Abstand häufigsten Risikofaktor für eine Neuropathie. [80] Auch Oyenih et al. geben an, dass mehr als 50% aller DiabetikerInnen an DN leiden. Unter den Diabetes-assoziierten Krankenhausaufenthalten und Amputationen sind in den Vereinigten Staaten jene aufgrund der DN am häufigsten. [73] Die Dauer einer Diabetes-Erkrankung, eine ungenügende Kontrolle der Blutglukosewerte, sowie das Vorhandensein anderer diabetischer Komorbiditäten, wie Retino- oder Nephropathien, korrelieren mit dem Auftreten einer DN. [78]

### **1.3.3. Ätiologie und Pathogenese**

Die chronische und unkontrollierte Hyperglykämie entweder auf Basis eines Diabetes mellitus Typ I oder Typ II ist die Hauptursache zur Entwicklung Diabetes-assoziierten Komplikationen. [73] Risikofaktoren für die DN sind Rauchen, Adipositas, Hypertonus, Dyslipidämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie, Hyperglykämie, erhöhte HbA1c-Werte, sowie eine periphere Arterielle Verschlusskrankheit. [77, 80] Die Hyperglykämie führt zur Bildung freier Radikale, den Reactive Oxygen Species, sowie den Reactive Nitrogen Species. Der Konzentrationsanstieg dieser Substanzen, kombiniert mit einer Reduktion antioxidativer Aktivität resultiert in der Entstehung eines oxidativen und nitrosativen Stresses. Dieser wiederum kann eine Insulinresistenz, endotheliale Dysfunktionen, Instabilität und Funktionsverlust von Makromolekülen (Lipide, Proteine oder DNA), sowie die Transkriptionsförderung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine (Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ , Macrophage-Chemotactic-

Protein-1 oder Interleukine) begünstigen. Diese könnten in der Progression des Diabetes mellitus und seiner assoziierten Komplikationen involviert sein. [73] Pasnoor et al. vermuten neben immunologischen auch metabolische und vaskuläre Komponenten in der Pathogenese der DN. Bezugnehmend auf die metabolische Pathogenese beschreiben sie eine durch schwere Hyperglykämie bedingte Einschränkung der Nervenleitgeschwindigkeit, sowie ein Schrumpfen axonaler Strukturen. Dies funktioniert möglicherweise über eine hyperglykämisch verursachte Hemmung der neuronalen Myoinositol-Aufnahme, was folglich zu einer Funktionshemmung der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase führt. Ein anderes metabolisch orientiertes pathogenetisches Modell geht von der durch chronische Hyperglykämie bedingten Aktivierung des Enzyms Aldose-Reduktase, welches den Umbau von Glukose zu Sorbit katalysiert, aus. [78] Dieser biochemische Vorgang funktioniert über die Oxidation von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH). Im Weiteren oxidiert Sorbit zu Fruktose unter Einfluss der Sorbit-Dehydrogenase, während gleichzeitig Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD<sup>+</sup>) reduziert wird. Unter hyperglykämischen Bedingungen ist die Affinität der Aldose-Reduktase höher, sodass es zu einer Sorbit-Akkumulation in den Nervenzellen kommt. Außerdem kann Sorbit keine Zellmembranen durchwandern. [81] Während Pasnoor et al. davon ausgehen, dass diese konsekutive Sorbit-Akkumulation durch die intrazelluläre Einlagerung von Wasser distanzfördernd zwischen Kapillargefäßen und Nervenzellen wirkt und auf diese Weise neuronale Hypoxie und oxidativer Stress hervorgerufen werden, vermuten Schreiber et al. einen anderen pathogenetischen Entstehungsweg für die oxidative Stresssituation: Sie geben einen Abbau von Glutathion an, welcher durch den Umsatz biochemischer Kofaktoren, wie NADPH oder NAD<sup>+</sup> bewirkt wird. [78, 81] PatientInnen mit diesen diabetischen neurovaskulären Pathologien, zeigen eine erhöhte Produktion des Enzyms Aldose-Reduktase. Es besteht eine Assoziation zwischen Polymorphismen an Gen und Promotorregion des AKR1B1, jenem Gen, das für die Aldose-Reduktase kodiert, und der DN-Entstehung, sowie mikrovaskulärer Komplikationen. [74]

Vaskuläre Prozesse, wie Hypoxie und Ischämie dürften ebenfalls eine Rolle in der Entstehung der DPN spielen. Es konnte gezeigt werden, dass der Untergang endothelialer Zellen und die Verdickung der Basalmembran mit dem Schweregrad einer DN korrelieren. Neuronaler Faserverlust könnte durch

Veränderungen im Peri- und Epineurium verursacht sein, welche zu peripherer nervaler Vaskulitis führen können. Auch gibt es Evidenz, die vermutet, dass eine chronische Hyperglykämie Hypoxien und Ischämien hervorrufen kann. [78]

Protein-Kinase-C (PKC) und Hexosamine stellen weitere mögliche pathogenetische Faktoren dar: Die PKC- $\beta$  führt unter anderem durch Aktivitätsminderung der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase zu einer Reduktion nervaler Leitgeschwindigkeit und Regeneration. Hyperglykämie-induzierte Aktivierung des Hexosamin-Stoffwechselweges begünstigt durch Veränderungen in Genexpression und Proteinfunktionen das Auftreten vieler Diabetes-assoziierten Komplikationen, ein direkter Zusammenhang zur DPN konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden. [82]

Es ist mittlerweile erwiesen, dass Diabetes mit seinen assoziierten Komplikationen auf zahlreichen genetischen Veränderungen und deren mögliche Interaktionen untereinander und mit der Umwelt basieren, welche Erkrankungsrisiko, Schweregrad und Krankheitsfortschritt bestimmen. Neben Veränderungen am AKR1B1-Gen sind Insertions-Deletions-Polymorphismen am ACE-Gen, welches für das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) kodiert, als genetische Risikofaktoren zur Entwicklung einer DPN festgestellt worden. Das ACE katalysiert die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II. Aufgrund seiner Bedeutung in der Regulation des Glukose- und Insulinhaushalts, sind erhöhte Angiotensin-II-Spiegel unter anderem mit dem Risiko für Diabetes, oxidativem Stress, Thrombose und endotheliale Zellschaden assoziiert. [74] Die C677T-Punktmutation am Gen für die Methylentetrahydrofolat-Reduktase reduziert die Aktivität des Enzyms um 50% und führt so zu einer Hyperhomocysteinämie, welche die neuronale Funktion entweder über oxidativ bedingten endothelialen Zellschaden und daraus resultierender Arteriosklerose kleinster Blutgefäße oder durch direkte Zytotoxizität vermindert. Yigit et al. konnten in einer Studie mit 282 ProbandInnen eine Assoziation zwischen der C677T-Mutation und der DPN feststellen. [83] Noch nicht geklärt ist, ob ein Zusammenhang zwischen Polymorphismen am APOE-Gen, welches für das Apolipoprotein E kodiert, und der Entstehung peripherer diabetischer Neuropathien besteht. [84] Während weitere Mutationen an der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase mit der Diabetes-Entstehung und den assoziierten Komplikationen in Verbindung gebracht werden, ist die Bedeutung des Vascular

Endothelial Growth Factors (VEGF) in diesem Zusammenhang noch umstritten. Eine Meta-Analyse von Sun et al. vermutet eine mögliche Assoziation, Bonnefond et al. konnten hingegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen VEGF-Polymorphismen und der Pathogenese des Typ-II-Diabetes und seiner Komplikationen finden. [85-88]

#### **1.3.4. Klinisches Bild**

Die längenabhängige distale DPN macht etwa 80% aller DN-Formen aus und ist damit die häufigste unter diesen Neuropathien. [89] Sie präsentiert sich klassischerweise in Form eines langsam progressiven, längenabhängigen sensorischen Defizits bedingt durch die Dysfunktion der Nervenfasern, beginnend an den Füßen mit typischer „sockenförmiger“ Ausbreitung nach proximal. Es können dabei sowohl kleinere, myelinisierte und unmyelinisierte Nervenfasern, die leichte Berührung, Temperatur- und Schmerzempfindungen transportieren, betroffen sein, genauso wie größere Fasern, welche das Vibrationsempfinden, sowie den Lagesinn zur Position der Gelenke ermöglichen. [75, 90] Die Symptomatik verhält sich symmetrisch, das sensorische Defizit überwiegt gegenüber dem motorischen. [80] Erstsymptome sind möglicherweise eine Verminderung des Vibrations- und Berührungsempfindens, sowie der Wahrnehmung spitzer Gegenstände. Auch der Verlust des Achillessehnen-Reflexes gehört zu dieser Gruppe. [78] Symptome des Gefühlsverlustes werden auch als Negativsymptome bezeichnet. Dem entgegengesetzt wird auch eine Positivsymptomatik beschrieben, welche sich durch schmerzhafte, prickelnde oder brennende Empfindungen äußert. In der Regel nicht üblich ist das Auftreten einer signifikanten Muskelschwäche bei Frühformen der DPN; möglich ist eine Schwäche an den Flexoren und Extensoren der Zehen. Obgleich der Großteil der PatientInnen mit DPN milde bis moderate Beschwerden angeben, so klagen laut Russell et al. bis zu 25% über eine schmerzhafte Form dieser peripheren Neuropathie. [90] Tesfaye et al. beschreiben sogar etwa 50% mit neuropathischen Symptomen. [91] Die Schmerzen werden als brennend, elektrisierend und einschießend charakterisiert, betreffen meist den gesamten Fuß und sind auch gekoppelt mit Taubheitsgefühl, Kribbelparästhesien und subjektiv permanentem Kältegefühl. [90] Auch können ungewöhnliche Sinneswahrnehmungen angegeben werden, wie zum Beispiel das Empfinden

einer Fußschwellung, oder das Gefühl wie auf Kieselsteinen oder heißem Sand zu gehen. [91] Die Schmerzen entstehen durch Affektion kleiner unmyelinisierten Nervenfasern, welche Schmerz, Temperaturempfinden und autonome Funktionen vermitteln. [90] Eine Affektion der oberen Extremität ist möglich, entsteht aber in den meisten Fällen nicht auf Basis der Polyneuropathie, sondern durch Überlagerung von Mononeuropathien, wie beispielsweise einer medianen Handgelenks- und einer ulnaren Ellbogen-Mononeuropathie. [75] In schweren Fällen kann sich die DPN über die untere Extremität weiter auf die obere ausbreiten. Hier zeigt sich der Beginn der Symptomatik an den Fingern. [91] Die Schmerzen sind typischerweise bei Nacht am stärksten; unter Aktivität kann es aber auch zu einer Exazerbation kommen. [90] Aus diesem Grund wirkt sich die schmerzhafteste DPN negativ auf das Schlafverhalten aus und beeinflusst stark Lebensqualität, Affekt, sowie Alltags- und Erwerbsfähigkeit. [91] Die Erkrankung ist mit einer sehr hohen Morbidität, Mortalität und hohen Kosten verbunden. [89] Im Zuge des diabetischen Fußsyndroms, einer der End-Stage-Komplikationen der DN, kommt es durch den Verlust der Nozizeption und der damit einhergehenden repetitiven Überbelastung beim Gehen zu Traumata, aus welchen Gelenksschäden und Ulzera resultieren. Aufgrund des Nozizeptionsverlusts nehmen letztere stark an Größe bevor sie von dem/der Betroffenen erkannt werden. Infektionen der Ulzera können entstehen und sich ausbreiten. Knochenschäden und Arthropathien verschlechtern sich bei Fortführung des ungeschützten Ganges. Bei sofortiger adäquater Therapie besteht jedoch die Chance auf Abheilung. [92]

### **1.3.5. Diagnostik und Differentialdiagnostik**

Zur Evaluierung einer Schädigung großer Nervenfasern stehen diagnostische Tools, wie das Monofilament, oder die 128-Hertz-Stimmgabel, sowie elektrophysiologische Untersuchungen im Sinne der Prüfung der Nervenleitfähigkeit zur Verfügung. [89] Gerade bei milden DN-Formen ist es jedoch wichtig, die Schädigung kleiner Fasern zu untersuchen. Dies kann durch invasive Maßnahmen, wie Hautstanzbiopsien oder Biopsien des N. suralis, erfolgen. [93] Die Intraepidermale Nervenfaserdichte untersucht die Dichte kleiner Fasern aus einem 3-Millimeter-Hautstanzbiopsat vom Unterschenkel, üblicherweise zehn Zentimeter oberhalb des Malleolus lateralis. Sensitivität und

Spezifität dieser Untersuchung liegen zwischen 60% – 95% bzw. 90% – 95%. [89] Eine nicht-invasive Methode stellt die korneale konfokale Mikroskopie dar, bei welcher neuropathische Veränderungen kleiner Fasern am subbasalen Hornhautnervenplexus evaluiert werden. Dazu korrelierend zeigt sich mit Fortschreiten der DN auch eine zunehmende Verminderung der Hornhautsensibilität. [93] Ein weiteres nicht-invasives diagnostisches Tool ist die Prüfung der Sudomotorik, da unter den Typ-I-DiabetikerInnen bis zu 56% eine Reduktion aktiver Fußschweißdrüsen aufweisen, was sich durch eine verminderte Fußschweißproduktion und trockene Haut äußert. Praktisch ermittelt werden kann eine sudomotorische Dysfunktion durch Anbringen und Ablesen eines Indikatorpflasters (Neuropad®).

Bei der sogenannten Laser-Doppler-Imaging-Technik (LDI) zur Evaluierung der Schädigung kleiner Nervenfasern wird über einen Laser durch Hauterhitzung ein nozizeptiver Reiz gesetzt, welcher beim Gesunden aufgrund des Axon-Reflexes zu einem Flare führt. Bei PatientInnen mit DPN ist dieses Flare-Phänomen jedoch signifikant reduziert, was mit der LDI-Technik gemessen werden kann. Der Schweregrad einer DPN kann mittels klinischer Scoring-Systeme ermittelt werden. Dazu gehören unter anderem der Neuropathie-Defizit-Score, der Toronto-Clinical-Neuropathy-Score, das Michigan-Neuropathy-Screening-Instrument oder der Neuropathy-Impairment-Score. [89]

Das differentialdiagnostische Spektrum ist breit gefächert: Hierzu gehören unter anderem distale axonale Neuropathien durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, Vaskulitiden oder lymphoproliferative Erkrankungen, sowie weiters Neuropathien kleiner Nervenfasern durch Alkoholismus, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose, Pharmaka oder andere Noxen, sowie Radikulopathien, Plexopathien und demyelinisierende Neuropathien. [90]

### **1.3.6. Therapeutische Grundlagen**

Regelmäßige Blutzuckerkontrollen stellen beim Typ-I-Diabetes ein wichtiges Tool zur Primär- und Sekundärprävention der DPN dar. Für den Typ-II-Diabetes gibt es diesbezüglich weniger Evidenz; dennoch wird die Optimierung der Blutzuckerkontrollen als erster Behandlungsschritt weitgehend angesehen. Die Pankreastransplantation stellt zwar die effektivste Methode dar, um eine

Normoglykämie wiederherzustellen, bleibt jedoch auf PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz beschränkt.

Es gibt Therapieformen, die an den pathogenetischen Mechanismen der DN ansetzen und in experimentellen und frühen Phase-II-Studien vielversprechende Ergebnisse lieferten, dennoch nicht effizient genug waren, um eine reguläre Zulassung zu erhalten. Aldose-Reduktase-Hemmer,  $\alpha$ -Liponsäure (reduziert freie Radikale und damit oxidativen Stress), sowie Benfotiamin, ein Thiamin-Derivat zur Hemmung des Hexosamin-Stoffwechselweges, gehören zu diesen Therapeutika. ACE-Hemmer führen zu einer Progressionsverzögerung der diabetischen Retino- und Nephropathie. [94] Ruggenenti et al. berichten auch über eine zusätzliche Symptomreduktion unter Delapril-Manidipin-Kombinationstherapie. [95] PKC-Inhibitoren, wie Ruboxistaurin, wurden bereits erfolgreich gegen das Fortschreiten der diabetischen Retino- und Nephropathie eingesetzt, waren jedoch nicht erfolgreich in der Therapie der DPN, obwohl ein Teil aus PatientInnen mit milderer DPN-Formen verglichen mit der Placebogruppe signifikante Verbesserung der Neuropathie-Symptome angab. [82]

Zur symptomatischen Schmerztherapie sind aus Kostengründen Trizyklische Antidepressiva, wie Amitriptylin oder Desipramin, als First-Line-Therapeutika empfohlen, werden aber in der klinischen Routine aufgrund ihrer Nebenwirkungen weniger eingesetzt. Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) finden genauso wie Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin oder Pregabalin) und Opioidanalgetika (Oxycodon, Tapentadol, Tramadol) ebenfalls in der symptomatischen Therapie Einsatz. Das SNRI Duloxetin war das erste von der FDA zugelassene Therapeutikum zur Behandlung der DPN. [94] Rudroju et al. geben in ihrer Meta-Analyse an, dass Gabapentin die beste Nutzen-Risiko-Balance unter den untersuchten Medikamenten (Duloxetin, Venlafaxin, Amitriptylin, Pregabalin, Valproat und Gabapentin) aufweist. [96] Aufgrund ihrer Langzeitnebenwirkungen, wie beispielsweise Obstipation, Übelkeit oder potentiell abhängiges Verhalten und eines Mangels an Evidenz zum Nutzen-Risiko-Verhältnis wird der Langzeiteinsatz von Opioiden kontrovers betrachtet.

Trotz beschriebener Behandlungserfolge wird die topische Anwendung von Capsaicin zur Schmerztherapie nicht mehr empfohlen, da diese möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Fußulzera verbunden ist. [94]

In einer RCT mit 179 ProbandInnen untersuchten Campbell et al. den Einsatz von topischem Clonidin bei DPN, konnten jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielen, da die Schmerzreduktion nur bei Menschen mit noch funktionsfähigen Nozizeptoren in den betroffenen Hautarealen einsetzte. [97]

Eine weitere Option zur Schmerzreduktion stellen intradermale BoNT/A-Injektionen dar. [94]

Kernfrage dieser Diplomarbeit ist, ob der Einsatz von subkutan oder intradermal appliziertem BoNT zu einer signifikanten Schmerzreduktion bei PatientInnen mit den beiden geschilderten Krankheitsbildern der TN und der DSPN führen kann oder nicht. Im Nachfolgenden wird versucht, dies möglichst evidenzbasiert zu beantworten.

## **2 Methodik**

Zur Beantwortung der Kernfrage dieser Diplomarbeit erfolgte eine systematische Literatursuche an den Online-Datenbanken „PubMed“, „Google Scholar“ und „Ovid“, mit dem Ziel möglichst aktuelle, klinisch orientierte Literatur zu finden, welche sich mit der Thematik der Kernfrage auseinandersetzt und die nachfolgend angeführten Einschlusskriterien erfüllt.

### **2.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Damit eine verfügbare Arbeit in das zu analysierende Repertoire aufgenommen werden konnte, musste die jeweilige Arbeit den Einsatz von BoNT bei TN und/oder DPN als zentralen Inhaltspunkt behandeln. Die Publikationssprache sollte keine andere als Englisch oder Deutsch sein. Es wurden nur klinische Studien in Form einer RCT mit Verblindung berücksichtigt. Hauptzielparameter der aufzunehmenden Studien sollte eine Evaluierung der BoNT-assoziierten Schmerzreduktion mittels standardisierter Verfahren, wie beispielsweise der VAS. Die Applikationsart des BoNT sollte keine andere als intrakutan und/oder subkutan sein.

Ausgeschlossen wurde eine Arbeit, sofern kein oder ungenügender thematischer Bezug herrschten, keine klinische Studie, experimentelle oder in-vitro-Studien, Reviews oder Meta-Analysen vorlagen, genauso wie bei fehlendem Bezug zum Menschen (Tiermodelle) und anderen Hauptzielparametern beziehungsweise BoNT-Applikationsarten als in den Einschlusskriterien gefordert. Unvollständige Arbeiten, beispielsweise lediglich in Form eines Abstracts, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

### **2.2. Suchstrategie**

Die Literaturrecherche im Online-Portal „PubMed“ zum Einsatz von BoNT bei TN erfolgte durch Eingabe der Suchbegriffe „botulinum“ AND „trigeminal“ AND „neuralgia“; zum Einsatz von BoNT bei der DPN wurden die Schlagwörter „botulinum“ AND „diabetic“ verwendet. In der im Anschluss durchgeführten

Literatursuche auf „Google Scholar“ wurden analoge Suchbegriffe („botulinum“ AND „trigeminal“ bzw. „botulinum“ AND „diabetic“) eingesetzt, jedoch mussten diese bereits im Titel der jeweiligen Arbeiten enthalten sein, da sonst nicht-zielführende Ergebnisse von mehreren tausend Arbeiten zu erwarten gewesen wären. Die dritte Suche erfolgte auf der Online-Datenbank „Ovid“, es wurde dort nach folgendem Schema gesucht: [„botox“ OR „neurotoxin“ OR „onabotulinumtoxin“ OR „botulinum toxin a“] AND [„trigeminal neuralgia“ OR „facial pain“ OR „neuropathic“] zum Einsatz von BoNT bei der TN, sowie [„botulinum toxin“ OR „botox“ OR „subcutaneous injection“ OR „intra-dermal injection“ OR „onabotulinumtoxin“ OR „botulinum neurotoxin“] AND [„painful diabetic neuropathies“ OR „diabetic polyneuropathy“ OR „diabetic pain“ OR „diabetic neuropathic pain“] für das Thema „BoNT bei DPN“.

Die gefundene Literatur wurde in jeder Datenbank einem dreistufigen Selektionsverfahren unterzogen, in welchem die Erfüllung der Einschlusskriterien geprüft wurde: Zuerst erfolgte ein Screening des Titels der jeweiligen Arbeit, in der zweiten Stufe wurden die Abstracts der angenommenen Arbeiten geprüft und in der dritten Ebene erfolgte ein Screening des Volltextes der in der zweiten Stufe aufgenommenen Artikel. Hier sei angemerkt, dass im Falle eines nicht über das jeweilige Suchportal erhältlichen Volltextes eine direkte Anfrage an die StudienautorInnen gestellt wurde und die Arbeit erst dann ausgeschlossen wurde, sofern diese trotz Kontaktaufnahme nicht erhältlich war.

### **2.3. Meta-Analyse**

Um die Studienergebnisse zu vergleichen, sowie auf ihre statistische Signifikanz und damit ihren klinischen Wert zu prüfen, erfolgte die Berechnung einer Meta-Analyse der Resultate aus den Studien zu BoNT-Applikationen bei TN-PatientInnen hinsichtlich VAS-Schmerzreduktion und Verminderung der Attackenfrequenz. Zur Verwendung kam die Statistik-Software NCSS®, Version 11.

## **3 Resultate**

### **3.1. Ergebnis der systematischen Literatursuche**

Die Literaturrecherche mit den genannten Schlagwörtern lieferte als Gesamtergebnis eine Zahl von 682 Artikel, welche dem ersten Selektionsprozess (Titelscreening) unterzogen wurden. Nach diesem blieben weitere 107 Arbeiten übrig. In der zweiten Selektionsebene (Abstract-Screening) wurden 82 Arbeiten ausgeschlossen, das heißt, es blieben 25 mögliche Artikel für die dritte Selektionsphase (Screening des Volltextes) über. In dieser reduzierte sich die Zahl der ausgewählten Arbeiten auf neun. Da jedoch unter diesen drei Arbeiten doppelt enthalten waren, ergab sich als Endergebnis eine Anzahl von sechs RCTs, bestehend aus vier Artikel über den Einsatz von BoNT bei der TN und zwei zum Thema „BoNT bei der DPN“, welche alle Einschlusskriterien erfüllten und somit für die Analyse im Rahmen dieser Diplomarbeit geeignet waren. Das nachfolgend angeführte Flussdiagramm (Abbildung 1) gibt eine genaue Aufschlüsselung der Einzelergebnisse aus den drei Selektionsphasen.

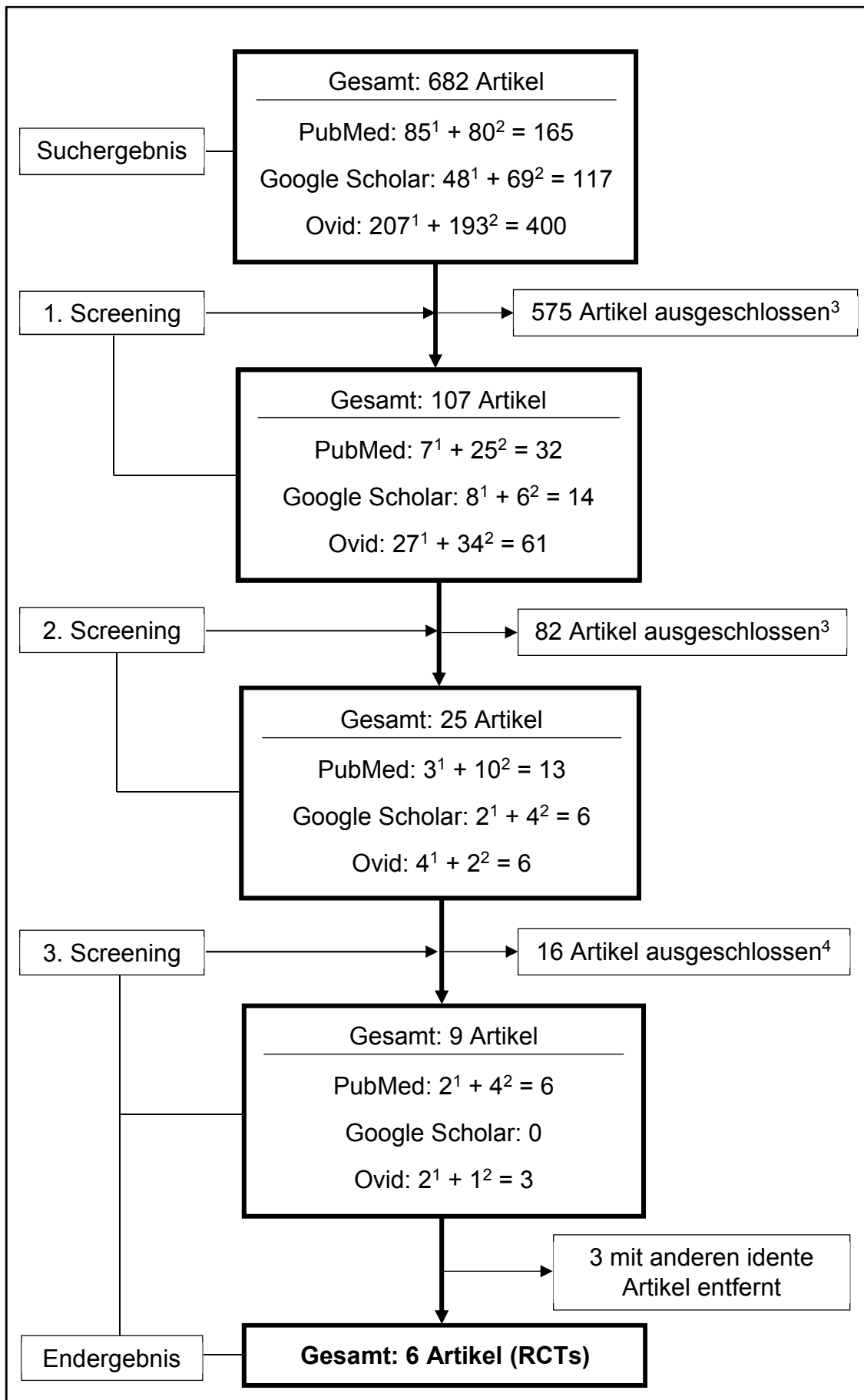


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Selektion der recherchierten Literatur

<sup>1</sup> Zahl der Artikel zum Thema „BoNT bei DPN“

<sup>2</sup> Zahl der Artikel zum Thema „BoNT bei TN“

<sup>3</sup> Im Nachfolgenden sind die Gründe, weshalb Artikel im ersten und zweiten Selektionsprozess ausgeschlossen wurden nach der Häufigkeit absteigend aufgelistet:

(1) fehlender oder mangelnder Bezug zum Kernthema der Diplomarbeit

(2) Tiermodelle

(3) Artikel wurde in derselben Suche bereits gefunden und selektiert

(4) unvollständiger oder unlogischer Aufbau (zum Beispiel nur Abstract erhältlich bzw. „Abstract-Präsentation im Zuge von Kongressen“ oder „Poster-Sessions“)

(5) keine klinische Studie, keine Verblindung und/oder Randomisierung

(6) Volltext in einer von Englisch oder Deutsch verschiedenen Sprache verfasst

<sup>4</sup> Im dritten Screening wurden Artikel weniger aufgrund des fehlenden thematischen Bezugs abgelehnt, sondern da in den meisten Fällen die Kriterien zur RCT nicht erfüllt waren (fehlende Randomisierung oder Verblindung) und dies aus dem Abstract nicht hervorging. Es handelte sich hierbei meist um offene Studien. Bei einem Artikel konnte erst im dritten Screening ein Tierversuch als Kernthema identifiziert werden.

---

In den sechs, als Endergebnis herausgefilterten RCTs sind insgesamt 236 ProbandInnen eingeschlossen.

## **3.2. Studienübersicht**

### **3.2.1. Botulinum-Toxin bei diabetischer Polyneuropathie**

Im Jahre 2009 führten Yuan et al. eine doppelt verblindete RCT mit Crossover durch, in welcher sie an 18 Typ-II-DiabetikerInnen mit seit mindestens drei Jahren bestehender Grunderkrankung und bilateralem neuropathischen Fußschmerz die Effekte von 50U BoNT/A verglichen mit einer Placebogruppe (0,9%ige Kochsalzlösung) testeten. Nach einem 12-Wochen-Follow-Up konnten statistisch signifikante Ergebnisse im Sinne von Reduktionen an der VAS, Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden. [98] Auch Ghasemi et al. analysierten in einer doppelblinden RCT das analgetische Potential von BoNT/A gemessen an der VAS, sowie der Neuropathy Pain Scale (NPS). 40 ProbandInnen wurden in die klinische Studie aufgenommen; den 20 TeilnehmerInnen der Interventionsgruppe wurden in analoger Applikationsweise zur Studie von Yuan et al. 100U BoNT/A injiziert, die anderen 20 der Placebogruppe bekamen 0,9%ige Kochsalzlösung in gleichem

Schema verabreicht. Drei Wochen nach der Injektion wurden die beiden Hauptzielparameter evaluiert: 30% der ProbandInnen in der Interventionsgruppe gaben an der VAS keine Schmerzen an, wohingegen 0% der ProbandInnen in der Placebogruppe eine Schmerzreduktion verspürten. [99]

### **3.2.2. Botulinum-Toxin bei Trigemimusneuralgie**

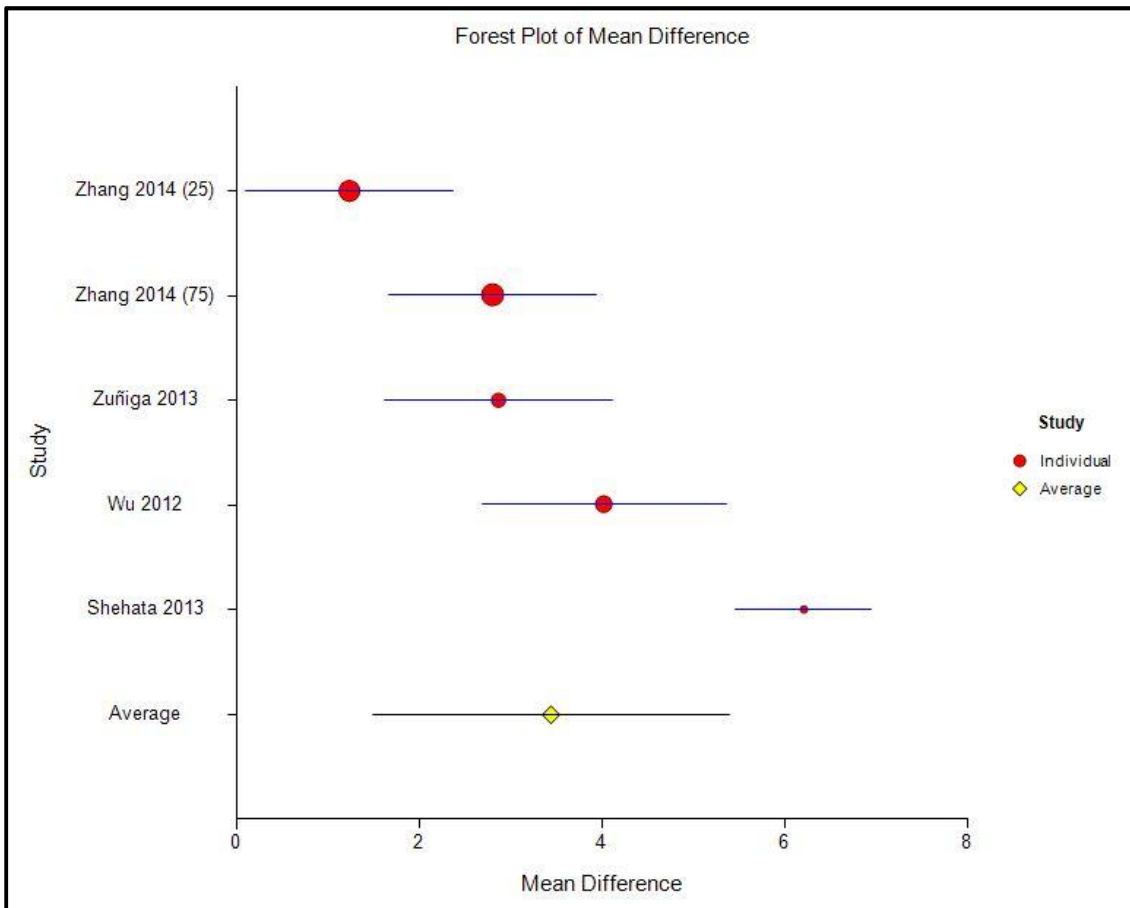
Wu et al. verabreichten 42 PatientInnen mit diagnostizierter klassischer TN 75U BoNT/A intradermal an 15 von den Erkrankten als schmerzhaft bezeichneten Stellen. Traten die Schmerzen auch in der Mundhöhle auf, so wurde zusätzlich auch submukosal appliziert. Bereits nach zwei Wochen zeigten sich signifikante Schmerzreduktionen an der VAS. Diese setzten sich bis zum Ende des Untersuchungszeitraums von zwölf Wochen mit wöchentlichen Evaluierungen fort. Auch in der Häufigkeit der TN-Attacken konnte in der Interventionsgruppe verglichen zur Kontrollgruppe eine signifikante Frequenzreduktion (gemessen an der Zahl der täglichen Schmerzattacken) verzeichnet werden. Selbiges trifft auf die Evaluierung des Patient Global Impression of Change (PGIC) Scores zu: 77,27% der ProbandInnen aus der Interventionsgruppe gaben eine „starke Verbesserung“ oder „sehr starke Verbesserung“ der Schmerzen an, während 20,00% aus der Placebogruppe diese Angaben machten. [100] Ähnlich signifikante Ergebnisse konnten Shehata et al. erzielen, welche in einer doppelt verblindeten RCT mit 20 TN-PatientInnen zehn Personen 40 – 60U BoNT/A (BOTOX®) und zehn ProbandInnen ein Placebo subkutan verabreichten. Analog zur RCT von Wu et al. konnte eine signifikante Schmerzreduktion an der VAS bereits ab der zweiten Woche nach der Applikation verglichen mit der Kontrollgruppe festgehalten werden, welche ebenfalls über den Untersuchungszeitraum von zwölf Wochen erhalten blieb. [101] Statistisch signifikante VAS-Schmerzreduktionen nach subkutaner BoNT/A-Applikation bei 36 TN-PatientInnen konnten auch in der im Jahr 2013 durchgeführten RCT von Zuñiga et al. erzielt werden. Bei zusätzlichem Befall des mandibulären Trigemimusastes erfolgte eine ipsilaterale intramuskuläre BoNT-Injektion in den M. masseter. [102] Zhang et al. verabreichten in zwei Interventionsgruppen 25U BoNT/A (25 ProbandInnen) bzw. 75U BoNT/A (28 TeilnehmerInnen) und verglichen zum einen die Schmerzreduktionen mit der Placebogruppe, sowie zwischen den beiden BoNT-Gruppen. Neben einer statistisch signifikanten VAS-

Schmerzreduktion, ergab sich ein nicht-signifikanter Unterschied in derselben zwischen der 25U- und der 75U-Interventionsgruppe. [103]

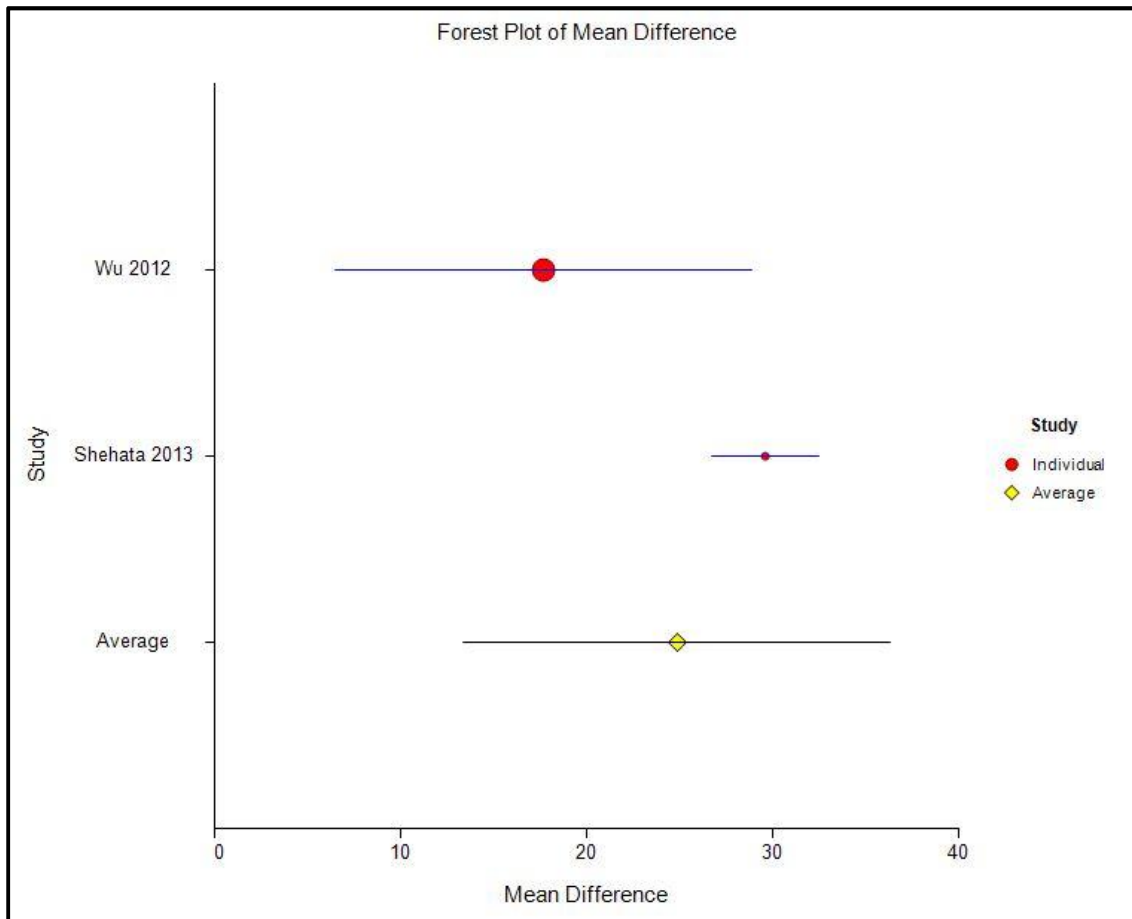
### **3.3. Ergebnisse der Meta-Analyse**

Aus den klinischen Daten der Studien zum Einsatz von BoNT bei der TN erfolgte die Berechnung einer Meta-Analyse hinsichtlich der VAS-Schmerzreduktion und der Abnahme der Attackenfrequenz.

Es zeigt sich in den Verumgruppen eine um VAS  $3,4 \pm 1,0$  größere durchschnittliche Reduktion der Schmerzintensität verglichen mit den Kontrollgruppen (95%-Konfidenzintervall [1,5; 5,4]; random effect model). Dies entspricht einem signifikanten Unterschied ( $p = 0,00001$ ). Dieses Ergebnis ist nachfolgend in Form eines Forrest-Plots dargestellt (Abbildung 2). Weiters ergibt die Meta-Analyse, dass die durchschnittliche Reduktion der Attackenfrequenz in den Interventionsgruppen um  $24,8 \pm 5,8$  Attacken pro Tag größer ist als in den Placebogruppen (95%-Konfidenzintervall [13,4; 36,3]; random effect model). Auch hieraus resultiert somit eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu den Kontrollgruppen ( $p = 0,00001$ ). Abbildung 3 stellt das Ergebnis der Meta-Analyse zur Reduktion der Attackenfrequenz in Form eines Forrest Plots dar.



**Abbildung 2: Forrest Plot zur Meta-Analyse der VAS-Schmerzreduktion**



**Abbildung 3: Forrest Plot zur Meta-Analyse der Reduktion der Attackenfrequenz**

### 3.4. Datenextraktion

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) gibt eine Übersicht über die eingeschlossenen RCTs. Die Datenextraktionen in den Übersichtsarbeiten von Halb et al. (2017), sowie Oh et al. (2015) und der RCT von Zuñiga et al. (2013) dienten als Vorbilder für diese Extraktion der Kerndaten aus den sechs eingeschlossenen Artikeln. [25, 47, 102]

Referenzdaten	N <sup>1</sup>	Intervention	Zielparameter	Follow-Up-Zeitraum	Kernergebnis
<b>1. Yuan et al.</b> (2009) [98]  <b>Diagnose:</b> DPN  Doppelt verblindete RCT in Crossoverdesign	BoNT: 18  Placebo: 18  <b>Gesamt: 18</b>  (Crossover- Design)	<b>Serotyp:</b> BoNT/A (Botox®)  <b>Dosierung:</b> 50U pro Fuß  <b>Applikation:</b> intradermal, punktförmig am Dorsum pedis beidseits (12 Punkte im 3 mal 4 Raster)	VAS  CPSQI <sup>2</sup>  SF-36 <sup>3</sup>	jeweils 12 Wochen; Gesamt- studiendauer: 6 Monate  (Evaluierung nach 1, 4, 8 und 12 Wochen)	<b>VAS:</b> sign. Reduktion in Woche 4 (-2,22; p=0,014), 8 (-2,33; p=0,039) und 12 (-2,53; p=0,024)  <b>CPSQI:</b> sign. Besserung von 9,67 auf 7,94; p=0,04 bei Messung nach 4 Wochen  <b>SF-36:</b> keine sign. Besserung verglichen mit Placebo (p>0,05)
<b>2. Ghasemi et al.</b> (2014) [99]  <b>Diagnose:</b> DPN  Doppelt verblindete RCT in Parallelgruppen- design	BoNT: 20  Placebo: 20  <b>Gesamt: 40</b>	<b>Serotyp:</b> BoNT/A (Dysport®)  <b>Dosierung:</b> 100U pro Fuß  <b>Applikation:</b> intradermal, punktförmig am Dorsum pedis beidseits (12 Punkte im 3 mal 4 Raster)	VAS  NPS <sup>4</sup>  DN4 <sup>5</sup>	einmalige Evaluierung nach 3 Wochen	<b>VAS:</b> sign. Reduktion; 6/20 Personen schmerzfrei (30%; p=0,01), 7/20 zeigten bilaterale Schmerzreduktion (35%)  <b>NPS:</b> sign. Besserung in allen geprüften Qualitäten (p<0,001), bis auf die Kältesensibilität (p=0,05)  <b>DN4:</b> sign. Besserung in den Qualitäten „elektrische Schläge“, „Brennen“, „Nadelstiche“ und „Reiben“
<b>3. Wu et al.</b> (2012) [100]  <b>Diagnose:</b> TN  Doppelt verblindete RCT in Parallelgruppen- design	BoNT: 22  Placebo: 20  <b>Gesamt: 42</b>	<b>Serotyp:</b> BoNT/A (nicht näher bezeichnet)  <b>Dosierung:</b> 75U  <b>Applikation:</b> intradermal, punktförmig an 15 schmerzhaften Stellen; submukosale Injektionen bei zusätzlicher oraler Beteiligung	VAS  AF <sup>6</sup>  PGIC <sup>7</sup>  Resp.rate <sup>8</sup>	12 Wochen  (wöchentliche Evaluierung)	<b>VAS:</b> sign. Reduktion ab der 2. Woche bis Studienende (p<0,05)  <b>AF:</b> sign. Reduktion ab der 1. Woche bis Studienende (p<0,05)  <b>PGIC:</b> sign. Besserung; 17/22 Personen (77,27%, BoNT) versus 4/20 (20,00%, Placebo) gaben zumindest eine starke Verbesserung an; p<0,01  <b>Resp.Rate:</b> sign. höher in BoNT (15/22 Personen, 68,18%) verglichen mit Placebo (3/20, 15,00%); p<0,01

<p><b>4. Shehata et al.</b> (2013) [101]</p> <p><b>Diagnose:</b> TN</p> <p>Doppelt verblindete RCT in Parallelgruppendesign</p>	<p>BoNT: 10</p> <p>Placebo: 10</p> <p><b>Gesamt: 20</b></p>	<p><b>Serotyp:</b> BoNT/A (Botox®)</p> <p><b>Dosierung:</b> 40U – 60U (Mittel: 48U ± 5,87)</p> <p><b>Applikation:</b> subkutan, punktförmig an den Triggerzonen (40U bei Injektion an 8 Punkten, 60U bei Injektion an 12 Punkten)</p>	<p>VAS</p> <p>AF</p> <p>QoL-Skala<sup>9</sup></p> <p>Anzahl wöchentlicher Akutmedikation</p>	<p>12 Wochen</p> <p>(Evaluierung alle 2 Wochen)</p>	<p><b>VAS:</b> sign. Reduktion nach 12 Wochen um 6,5 (BoNT) versus 0,3 (Placebo); p&lt;0,0001</p> <p><b>AF:</b> sign. Reduktion ab Woche 2 um 32,7/Tag (BoNT) versus 3,1/d (Placebo); p&lt;0,0001</p> <p><b>QoL-Skala:</b> sign. Besserung um 5,9 (BoNT) versus 0,3 (Placebo); p&lt;0,0001</p> <p><b>Wöchentliche Akutmedikation:</b> sign. Reduktion um 27,3 (BoNT) versus 0,6 (Placebo); p&lt;0,0001</p>
<p><b>5. Zuñiga et al.</b> (2013) [102]</p> <p><b>Diagnose:</b> TN</p> <p>Doppelt verblindete RCT in Parallelgruppendesign</p>	<p>BoNT: 20</p> <p>Placebo: 16</p> <p><b>Gesamt: 36</b></p>	<p><b>Serotyp:</b> BoNT/A (onaA)</p> <p><b>Dosierung:</b> 50U</p> <p><b>Applikation:</b> subkutan, bei zusätzlichem V<sub>3</sub>-Befall 10U intramuskulär, punktförmig, jeweils 1cm Abstand zwischen 2 Injektionspunkten</p>	<p>VAS</p> <p>AF</p> <p>SF-36</p> <p>Functional Score<sup>10</sup></p>	<p>3 Monate</p> <p>(Evaluierung nach 1, 2 und 3 Monaten)</p>	<p><b>VAS:</b> sign. Reduktion um 4,1 nach 3 Monaten (Durchschnittswerte; p&lt;0,001)</p> <p><b>AF:</b> sign. Reduktion um 22/Tag nach 3 Monaten (Durchschnittswerte; p&lt;0,001)</p> <p><b>SF-36:</b> keine sign. Besserung (BoNT: 99,45; Placebo: 95,63; p=0,26)</p> <p><b>Functional Score:</b> keine sign. Besserung (BoNT: 3,15; Placebo: 4,81; p=0,16)</p>
<p><b>6. Zhang et al.</b> (2014) [103]</p> <p><b>Diagnose:</b> TN</p> <p>Doppelt verblindete RCT in Parallelgruppendesign</p>	<p>BoNT (25U): 25</p> <p>BoNT (75U): 28</p> <p>Placebo: 27</p> <p><b>Gesamt: 80</b></p>	<p><b>Serotyp:</b> BoNT/A (nicht näher bezeichnet)</p> <p><b>Dosierung:</b> 25U bzw. 75U</p> <p><b>Applikation:</b> intradermal, punktförmig an 20 schmerzhaften Stellen; submukosale Injektionen bei zusätzlicher oraler Beteiligung</p>	<p>VAS</p> <p>PGIC</p> <p>Resp.Rate</p>	<p>9 Wochen</p> <p>(wöchentliche Evaluierung)</p>	<p><b>VAS:</b> sign. Reduktion in Wochen 1 – 8 (p&lt;0,017) bei beiden BoNT-Gruppen</p> <p><b>PGIC:</b> sign. Unterschied zw. BoNT und Placebo (66,7% [25U] bzw. 75,9% [75U] versus 32,1% [Placebo] gaben zumindest eine starke Verbesserung an)</p> <p><b>Resp.Rate:</b> sign. höher in BoNT (25U: 70,4%; 75U: 86,2%) verglichen mit Placebo (32,1%), p&lt;0,017;</p> <p>kein sign. Unterschied zw. 25U- und 75U-Gruppe bei allen evaluierten Parametern (p&gt;0,05)</p>

**Tabelle 1: Extraktion der Studienkerndaten (Applikation, Follow-Up, Ergebnisse)**

*Abkürzungen: V<sub>3</sub> = dritter Ast des N. trigeminus, mandibulärer Ast; sig. = signifikant; p = p-Wert, Signifikanzwert, Überschreitungswahrscheinlichkeit*

<sup>1</sup> Zahl an TeilnehmerInnen pro Studie

<sup>2</sup> CPSQI = Chinesische Version des Pittsburgh Sleep Quality Index zur Ermittlung der Schlafqualität: 0 – 21 Punkte sind möglich, bei mehr als 5 Punkten sprechen die Entwickler dieses Scores von einer schlechten Schlafqualität [104]

<sup>3</sup> SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey Fragebogen zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Die Fragen decken im Wesentlichen zwei große Themenblöcke ab, nämlich die physische und die psychische Komponente. Erfragt werden mitunter physikalisches und soziales Funktionieren, allgemeine und mentale Gesundheit, sowie somatischer Schmerz. Die korrekte Kalkulation des Endergebnisses aus den Teilergebnissen bedarf eines speziellen Algorithmus. [105]

<sup>4</sup> NPS = Neuropathy Pain Score: 10 Schmerzdomänen werden abgefragt bestehend aus 2 über die Schmerzintensität und 8 über spezifische Qualität und Lokalisation des neuropathischen Schmerzes. Gemessen wird jeder dieser Punkte an einer Skala zwischen 0 (nicht zutreffend, kein Schmerz) bis 10 (am stärksten zutreffend, maximalster Schmerz) [99]

<sup>5</sup> DN4 = Douleur-Neuropathique-4 Fragebogen zur Evaluierung eines neuropathischen Schmerzsyndroms: Er besteht aus 10 Fragen, die entweder direkt oder über klinische Sensibilitätsprüfung durch den Arzt/die Ärztin von dem/der PatientIn beantwortet werden können. Es erfolgt dabei ein Screening auf Symptome, die für neuropathischen Schmerz typisch sind. Alle Antworten können entweder mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden, ein neuropathisches Schmerzsyndrom liegt vor, wenn mindestens 4 Teilbereiche mit „ja“ beantwortet wurden. [106]

<sup>6</sup> AF = Attackenfrequenz pro Tag bei der TN

<sup>7</sup> PGIC = Patient Global Impression of Change: Zur Selbstevaluation der allgemeinen Veränderungen seit Studienbeginn kann eines der folgenden Items ausgewählt werden: „sehr starke Verbesserung“ (1), „starke Verbesserung“ (2), „minimale Verbesserung“ (3), „keine Veränderung“ (4), „minimale Verschlechterung“ (5), „starke Verschlechterung“ (6) und „sehr starke Verschlechterung“ (7). [103]

<sup>8</sup> Resp.Rate = Responderrate: Zur Effizienzprüfung wird der prozentuale Anteil jener ProbandInnen erfasst, bei welchen im Durchschnitt eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion über den Studienzeitraum eingesetzt hat. [100, 103]

<sup>9</sup> Arabische Version der Quality of Life Scale (QoL) der American Chronic Pain Association: Es sind Punkte von 10 – 0 möglich, wobei „10“ einer normal funktionierenden Alltagsführung entspricht und „0“ keine Funktionalität bedeutet. [101]

<sup>10</sup> Functional Score zur Evaluierung der schmerzbedingten Einschränkung bei alltäglichen Aktivitäten: Es können 0 (kein Schmerz) bis 4 (Behinderung der Funktionalität) Punkte für jede Aktivität vergeben werden, das Maximum liegt bei 16 Punkten. [102]

## 4. Diskussion und Review of Literature

### 4.1. Einsatzgebiet diabetische Polyneuropathie

Im Editorial zur 72. Ausgabe des Fachjournals „Neurology“ vom April 2009 berichtet Stuart Apfel über die Möglichkeit von neuen Einsatzgebieten des BoNT/A außerhalb Muskulatur-assoziiertes Schmerzsyndrome und erwähnt in diesem Zusammenhang mitunter die in dieser Ausgabe publizierte RCT von Yuan et al. [107] Bereits 2005 erkannten Lidija-Bach-Rojecky und Zdravko Lacković einen antinozizeptiven Effekt von peripher appliziertem BoNT/A im Tiermodell mit Ratten, in welchen durch plantare Capsaicin- und Carrageen-Applikation neuropathischer Schmerz und Entzündung induziert wurde. [108] Das analgetische Potential des BoNT weiter bekräftigend sind auch die Resultate einer RCT von Ranoux et al. aus dem Jahr 2008, in welcher an 29 ProbandInnen mit neuropathischen Schmerzsyndromen, posttraumatisch, postoperativ oder nach einer Herpes-Zoster-Infektion bedingt, BoNT/A intradermal an den Schmerzpunkten injiziert wurde. Es konnte ab der zweiten Woche post injectionem eine signifikante Schmerzreduktion – gemessen an der 11-Punkte-Skala des Brief Pain Inventory – erreicht werden, welche bis zur 14. Woche konstant blieb und danach an Signifikanz verlor. Am Ende der Follow-Up-Phase (nach 24 Wochen) konnte aber in Einzelfällen noch eine verglichen zur Placebogruppe signifikante Schmerzreduktion verzeichnet werden. [109]

Yuan et al. und Ghasemi et al. konnten in ihren beiden RCTs eine statistisch signifikante Reduktion der Diabetes-assoziierten neuropathischen Schmerzen gemessen an der VAS erreichen. Während Yuan et al. diese ab der vierten Woche nach der BoNT-Applikation und über den weiteren Beobachtungszeitraum von zwei Monaten feststellten, stellte sich in der Studienpopulation von Ghasemi et al. bereits nach drei Wochen eine derartige Signifikanz ein (Tabelle 1). Letztere AutorInnen überprüften die Reduktion der Schmerzen und weiterer neuropathischer Symptome detaillierter, indem sie mittels des NPS nicht nur die allgemeine Schmerzintensität, sondern auch verschiedene sensible Qualitäten (beispielsweise Hitze- und Kältegefühl oder stumpfe und spitze Sensibilität), sowie oberflächlichen und tiefen Schmerz

evaluierten. Mit Ausnahme des Kälteempfindens zeigte auch hier BoNT in allen Bereichen des NPS statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo. Es wurde weiters zu Beginn der Studie und am Ende der Douleur Neuropathique-4 (DN4) Fragebogen erhoben (Tabelle 1). Dieses Tool besteht aus zehn Fragen, welche für Neuropathie typische Symptome abdecken und besitzt laut Timmerman et al. höchste diagnostische Sensitivität (82,9%) und Spezifität (89,9%) in der Detektion des neuropathischen Schmerzes. [106] Es ist festzuhalten, dass die StudienautorInnen neun statt zehn Fragen statistisch auswerteten. In vier von neun geprüften Qualitäten, nämlich bei der Wahrnehmung brennender Schmerzen, dem Verspüren elektrisierender Schocks, beim Gefühl von Nadelstichen, sowie bei der Schmerzprovokation durch Reibung konnte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe erzielt werden. In den anderen Teilbereichen (schmerzhaftes Kältegefühl, Kribbeln, Taubheitsgefühl, Auftreten einer Hypästhesie nach Berührung bzw. Nadelstichen) blieb statistische Signifikanz aus. [99] Inwieweit die fehlende Auswertung oder Nicht-Erhebung einer Teilfrage des DN4-Tests zu Aberrationen in der Aussagekraft des Testergebnisses führt kann nicht beurteilt werden.

Zusammenschauend betrachtet deuten die Ergebnisse beider klinischer Studien auf eine mögliche analgetische Potenz und Effektivität des BoNT/A hin. Zur Überprüfung von Effektivität und Effizienz einer therapeutischen Option stellen RCTs den Goldstandard dar. [110] Die Kernfrage, ob BoNT zu einer signifikanten Schmerzreduktion bei PatientInnen mit DPN führen kann oder nicht, lässt sich obgleich der vielversprechenden Ergebnisse der beschriebenen RCTs dennoch nur schwer beantworten. Einer der hauptlimitierenden Faktoren in diesem Zusammenhang ist wohl die sehr geringe Anzahl an verfügbarer klinischer Evidenz zu diesem Thema, sowie die entsprechend geringe Größe der Studienpopulationen (hier gesamt 58 ProbandInnen). Bereits im Jahr 2015 berechneten Lakhan et al. eine Meta-Analyse zum Einsatz von BoNT bei der DPN, in welche nur die beiden RCTs von Yuan et al. und Ghasemi et al. miteinbezogen werden konnten. [111]

Zu beachten ist auch der direkte Vergleich der beiden RCTs hinsichtlich Studiendesign, Populationsgrößen und Beobachtungszeiträumen. Während Ghasemi et al. eine Parallelgruppen-RCT aufbauten, wählten Yuan et al. das

Crossover-Design (Tabelle 1). Da bei letzterem die ProbandInnen auf mehrere Studienphasen (beispielsweise beginnend in der Placebogruppe, gefolgt von der Interventionsgruppe und umgekehrt) randomisiert werden können, ist es zum einen möglich die zu testende Interventionsmethode an jedem/r ProbandIn zu überprüfen, zum anderen sind in der Größe geringere Studienpopulationen verglichen mit dem Paralleldesign nötig, um signifikante Aussagen zu erreichen. [112] Crossover-Studien eignen sich für Therapieoptionen mit begrenzter Wirkungsdauer bei chronischen Erkrankungsbildern. [113] In Anbetracht der geringen Zahl an vorhandener klinischer Evidenz und dem Krankheitsverhalten der DPN könnten Yuan et al. verglichen mit Ghasemi et al. das wohl sinnvollere Studiendesign gewählt haben. Zwischen dem Crossover ist eine „Wash-Out-Phase“ notwendig, da es aufgrund der Wirkungsüberlagerungen sonst zu einer Ergebnisverzerrung kommen kann. [112] Die Einhaltung der Wash-Out-Phase in der Studie von Yuan et al. bleibt diskussionswürdig, zumal die AutorInnen angeben das Crossover nach den zwölf Wochen des ersten Follow-Up-Zeitraumes durchgeführt zu haben. [98] Die DPN kann sich negativ auf Schlaf- und Lebensqualität der Betroffenen auswirken. [91] Aus diesem Grund evaluierten Yuan et al. nicht nur das Schmerzverhalten nach BoNT/A-Injektionen, sondern auch die Auswirkungen auf die Schlafqualität (mittels der chinesischen Version des Pittsburgh Sleep Quality Index) und weiters die Lebensqualität (mittels 36-Item Short Form Health Survey Fragebogens, SF-36). Es konnte eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität im Vergleich zur Placebogruppe zum Messzeitpunkt nach vier Wochen verzeichnet werden, die AutorInnen weisen jedoch darauf hin, dass bei den anderen Evaluationen statistische Signifikanz nicht erreicht werden konnte. Yuan et al. vermuten in diesem Fall einen möglichen transienten BoNT-assoziierten Benefit für die Schlafqualität. Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität konnte zu keinem Zeitpunkt gemessen werden. [98] Da in der Studie von Ghasemi et al. keine vergleichbaren Parameter erhoben wurden, fällt es auch hier schwer klinisch repräsentative Aussagen zu machen, ob BoNT-Injektionen zu Verbesserungen der Schlaf- und Lebensqualität führen oder nicht. Es kann weiters diskutiert werden, inwieweit der SF-36-Fragebogen als Tool zur Evaluierung der allgemeinen Lebensqualität repräsentative und statistisch sichere Ergebnisse liefert. In ihrem Review zum Einsatz des SF-36 fanden Lins et al. zumindest neun mögliche Wege zur

statistischen Auswertung des Fragebogens. Die AutorInnen bezweifeln, dass jeder dieser Wege zum gleichen Ergebnis führen kann, woraus schlecht aussagekräftige Messergebnisse die Folge sein könnten. [105]

In beiden RCTs erfolgte die intradermale BoNT-Applikation nach demselben Schema: Rasterförmig wurden jeweils zwölf Injektionen am Dorsum pedis beidseits in möglichst gleichem Abstand voneinander durchgeführt (Tabelle 1). Im Jahr 2010 äußerten sich Josh Torgovnick et al. in einem Kommentar zu der Studie von Yuan et al. kritisch gegenüber diesem Applikationsmuster, da durch dieses die eigentlich schmerzhaften Areale im Bereich der Zehen und Zehenballen nicht mit BoNT/A behandelt wurden. Injektionen entsprechend der individuellen Schmerzpunkte wären den AutorInnen zufolge zielführender gewesen. [114] Betrachtet man den von Russell et al. beschriebenen Symptomverlauf der DPN mit initialem Sensibilitätsverlust an Zehen und Füßen, so erscheinen die Ansichten von Torgovnick et al. durchaus plausibel, was auch von Yuan et al. in ihrer Reaktion auf den angesprochenen Kritikpunkt bekräftigt wird. [90, 114] Obwohl der Kritik von Torgovnick et al. eine Berechtigung zuzuschreiben ist, so sollte man dennoch festhalten, dass trotz des möglicherweise verbesserungswürdigen Applikationsmusters signifikante VAS- und NPS-Schmerzreduktionen im Vergleich zu den Kontrollgruppen in beiden Studien erreicht wurden. 30% der Probandinnen der Interventionsgruppe berichteten laut Ghasemi et al. nach drei Wochen über vollkommene Schmerzfreiheit, verglichen dazu 0% aus der Placebogruppe (Tabelle 1). Beiden RCTs kommt nach der Klassifikation der AAN eine hohe Evidenzklasse zu: Klasse I für Ghasemi et al. und Klasse II für Yuan et al. [25] Lakhan et al. überprüften die Wirksamkeit von BoNT/A bei der DPN durch Berechnung einer Meta-Analyse aus den Ergebnissen der beiden klinischen Studien: Mittels Z-Test erfolgte die Prüfung der Nullhypothese  $H_0$  („Zwischen BoNT/A- und Placebo-Injektionen besteht kein Unterschied im klinischen Outcome.“). Bei  $Z = 3,43$  konnte  $H_0$  verworfen werden und somit von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden. Statistische Heterogenität zwischen beiden RCTs konnte im  $\text{Chi}^2$ -Test weitgehend ausgeschlossen werden, da  $\text{Chi}^2 = 0,12$  und  $I^2 = 0\%$ . Obgleich das Risiko für ein Bias in der Randomisierung nicht ausgeschlossen werden kann, zumal beide StudienautorInnen die genauen Randomisierungs- und Gruppenzuweisungsprozesse der ProbandInnen nicht anführen, so stufen

die AutorInnen das generelle Bias-Risiko in beiden Studien als gering ein. Auch Lakhan et al. vermuten eine Korrelation zwischen BoNT/A-Injektionen und der Verbesserung der Schmerzsymptomatik bei PatientInnen mit DPN. [111]

In ihrem Evidence-Based-Review zum Einsatz von BoNT bei therapierefraktären Schmerzsyndromen aus dem Jahr 2011 klassifizierten Jabbari et al. die DN als Erkrankungsbild mit Level-C-Evidenz, was bedeutet, dass BoNT/A hier eine möglicherweise vorhandene Effektivität aufweist; die Entscheidung zur Verwendung des Wirkstoffes liegt im Ermessen des Arztes/der Ärztin. Diese Einteilung erfolgt gemäß den Guidelines des Therapeutics and Assessment Subkomitees der AAN, welche die Klasse-C-Evidenz durch das Vorhandensein von einer Klasse-II- oder zwei beständigen Klasse-III-Studien definiert. [115] Aufgrund der Publikation der Klasse-I-RCT von Ghasemi et al. im Jahr 2014 kann die Klasse-C-Evidenz der DN hinterfragt werden. Damit BoNT in der Therapie der DPN mehr an Bedeutung gewinnen kann, ist es notwendig die klinischen Wirkungen, sowie Vor- und Nachteile dieser Therapieform weiter zu prüfen. Daher ist die Publikation weiterer klinischer Studien mit hohem AAN-Evidenzgrad und möglichst großer Studienpopulation von zentraler Bedeutung.

## **4.2. Einsatzgebiet Trigeminusneuralgie**

Die Ergebnisse der durchgeführten Meta-Analyse aus allen vier RCTs zeigen, dass die durchschnittliche Schmerzreduktion in der Interventionsgruppe um VAS  $3,4 \pm 1,0$  größer ist als in der Kontrollgruppe, was statistischer Signifikanz entspricht. Anhand dieser Daten lässt sich der vermutete analgetische Effekt des BoNT/A möglicherweise bestätigen. Durch die Ergebnisse weiterer klinischer Studien und Fallberichte kann diese Hypothese untermauert werden: Bereits im Jahr 2005 applizierten Türk et al. in einer offenen Studie acht TN-PatientInnen 50U BoNT/A subkutan. Nach Stunden bis Tagen post injectionem berichteten alle ProbandInnen über eine merkbare Schmerzreduktion, welche ab der ersten Woche bis zum Ende des Follow-Up-Zeitraums nach sechs Monaten signifikant war im Vergleich zu Studienbeginn. [116] Auch Piovesan et al. untersuchten im selben Jahr den therapeutischen Effekt des BoNT/A bei 13 PatientInnen mit TN und konnten signifikante Schmerzverbesserungen 10 Tage, nahezu vollständige

Symptomfreiheit 20 Tage, sowie eine leichte Zunahme der Beschwerden 60 Tage nach subkutaner Injektion des Toxins dokumentieren. [117] Li et al. injizierten in einer offenen Studie 88 ProbandInnen BoNT/A subkutan und konnten in einem 14-Monate-Follow-Up bei 46 Personen eine komplette Schmerzkontrolle erreichen. [23] Ähnliche Erfolge in der Schmerztherapie bei TN mit BoNT-Injektionen konnten in den offenen Studien von Zuñiga et al. und Bohluli et al. erzielt werden. [118, 119] In einer randomisierten, placebokontrollierten Experimentalstudie injizierten Gazerani et al. 14 freiwilligen Probanden BoNT/A in der zur Migräneprophylaxe gängigen Dosis zwischen 20U – 100U subkutan. An drei Kontrolltagen während einer einwöchigen Follow-Up-Phase wurde durch intradermale Capsaicin-Injektionen an potentiellen Triggerpunkten an der Stirn neuropathischer TN-Schmerz hervorgerufen und eine Reihe an Messparametern erhoben. In den Resultaten zeigten sich im Vergleich zum Placebo statistisch signifikante Reduktionen an Schmerzintensität (gemessen an der 11-Punkte-VAS) und Dauer, des Schmerzareals und der Capsaicin-induzierten sekundären Hyperalgesie, des gesteigerten Blutflusses, der erhöhten Hauttemperatur, sowie des hervorgerufenen Flare-Areals. Es konnte weiters eine signifikante Steigerung der kutanen Hitzeschmerzschwelle festgestellt werden, Einflüsse auf die kutane elektrische Schmerzschwelle blieben aus. [120] Mit dieser Experimentalstudie demonstrierten die AutorInnen nicht nur den analgetischen Effekt des BoNT/A, sondern deuteten auch auf die Vielzahl weiterer möglicher Wirkungen des Toxins hin. Neben den genannten klinischen Studien und der experimentellen Arbeit beschäftigen sich auch Fallberichte mit dem Einsatz von BoNT bei einzelnen TN-Fällen: Lunde et al. injizierten bei einem therapierefraktären 60-jährigen Patienten mit symptomatischer TN BoNT/A sowohl subkutan als auch intradermal, mit Ausnahme der Supraorbitalregion, in welcher die Applikation intramuskulär erfolgte. Zwei Wochen nach der Therapie konnte eine vollständige subjektive Schmerzreduktion erreicht werden. [121] Babiloni et al. behandelten zwei PatientInnen mit TN, welche vorwiegend den Ramus maxillaris betraf, mit submukosalen BoNT/A-Injektionen: Im ersten Fall wurden 100U onaA an sechs Punkten verabreicht, mit dem Ergebnis einer VAS-Reduktion von 5 von 10 auf 2 von 10 während des dreimonatigen Beobachtungszeitraums. Bei der zweiten Person wurde derselbe Wirkstoff in gleicher Dosierung auf vier Injektionen mit

zusätzlichen Applikationen an spezifischen Triggerpunkten submukosal verabreicht. Im dreimonatigen Follow-Up kam es zu einer VAS-Reduktion von 10 von 10 auf 3 von 10 mit begleitender Reduktion der täglichen Attackenfrequenz. In beiden Fällen ist es zum Auftreten von Gesichtsasymmetrien gekommen. [122] Zur Beantwortung der Kernfrage dieser Diplomarbeit legen die Resultate aus den obig beschriebenen RCTs, offenen Studien und Fallberichten die Antwort nahe, dass intradermale, subkutane bzw. submukosale BoNT/A-Applikationen zu einer effizienten Reduktion der Schmerzsymptome bei TN-PatientInnen führen können.

Von den vier untersuchten RCTs zum BoNT-Einsatz bei TN evaluierten drei AutorInnen (Wu et al., Shetata et al. und Zuñiga et al.) auch die Frequenz der täglichen TN-Attacken. Auch hierfür wurde eine Meta-Analyse kalkuliert, deren Ergebnisse analoge Signifikanz zeigen, wie bei der VAS-Reduktion: Die durchschnittliche Attackenfrequenz-Abnahme in den Interventionsgruppen ist um  $24,8401 \pm 5,8420$  Attacken pro Tag größer als in den Placebo-Gruppen. Diesbezüglich gilt es jedoch zu beachten, dass in die Berechnung dieser Meta-Analyse die Daten von Zuñiga et al. nicht miteinbezogen werden konnten, da seitens der StudienautorInnen nicht ausreichend Information zu den Standardabweichungen der jeweiligen Werte zu den Attackenfrequenzen gegeben sind. Auch sind in der Studie keine Grafiken zu diesem Messparameter angeführt, aus welchen die Standardabweichungen interpoliert hätten werden können. Zuñiga et al. postulieren eine Abnahme der durchschnittlichen Frequenz der TN-Paroxysmen um 22 Attacken pro Tag in dem dreimonatigen Untersuchungszeitraum, was verglichen mit der Kontrollgruppe statistischer Signifikanz entspricht ( $p < 0,001$ ). [102] Auch in anderen Publikationen wird von den BoNT-assoziierten Erfolgen in der AF-Reduktion berichtet: Verglichen mit den Werten zu Studienbeginn berichteten Türk et al. über stets signifikante Frequenzabnahmen eine Woche, zwei Monate und sechs Monate nach Applikation von 100U BoNT/A an zwei Injektionspunkten um den Arcus zygomaticus ( $p = 0,012$  zu allen Messungen). [116] In einer offenen Studie aus dem Jahr 2008 konnten Zuñiga et al. eine Verminderung der Frequenz der TN-Attacken von  $23,42 \pm 13,5$  (Studienbeginn) auf  $8,67 \pm 12,4$  (nach acht Wochen) erreichen. [118] Auch in der Studie von Bohluli et al. wurden signifikante Unterschiede zwischen der Attackenfrequenz vor und jener eine Woche bzw.

einen Monat nach der BoNT/A-Injektion verzeichnet. [119] In Zusammenschau dieser Daten kann vermutet werden, dass BoNT/A nicht nur die Schmerzintensität, sondern auch die Frequenz der TN-Attacken effizient reduzieren kann.

Wenngleich der Trend, der sich aus den statistischen Erhebung der angeführten klinischen Studien abzeichnet, den klinischen Einsatz von BoNT in der Schmerztherapie bei TN-PatientInnen klar befürwortet, so sollten diese Ergebnisse dennoch auch kritisch beleuchtet werden, was mitunter Ziel dieses Reviews ist: Vergleicht man die Zahl an verfügbarer Evidenz zum Einsatz von BoNT bei DPN-PatientInnen mit jener bei Menschen, die an einer TN leiden, so erkennt man, dass letztere Thematik öfter evaluiert wurde. Obgleich der höheren Zahl an Publikationen bieten vier RCTs dennoch wenig Substrat für klinisch repräsentative Ergebnisse. Die geringe Zahl an hochwertiger klinischer Evidenz schränkt auch die Aussagekraft der durchgeführten Meta-Analyse ein. Es existieren zwar verschiedene weitere Arbeiten zum behandelten Thema in Form von offenen Studien, Fallberichten und Fallserien, jedoch sind diese meist einer niedrigeren Evidenzklasse zugeordnet als eine RCT und dadurch qualitativ weniger verwertbar. So werden beispielsweise die erwähnten offenen Studien von Türk et al. (2005), Piovesan et al. (2005), Zuñiga et al. (2008) und Bohluli et al. (2010) der AAN-Evidenzklasse IV zugeschrieben, verglichen mit der RCT von Wu et al., welche eine Klasse-I-Studie ist. [25]

Morra et al. analysieren in ihrem Review die vier RCTs hinsichtlich des Bias-Risikos unter Verwendung des Cochrane Collaboration's Tools und kategorisierten dabei die Qualität dieser Studien als „mittel“ bis „hoch“ ein. [123] In Analogie zum BoNT-Einsatz bei der DPN ist auch hier die Publikation weiterer RCTs von hoher Evidenzklasse (I bis II) notwendig, um die Effizienz des Toxins bei der TN tiefgründig zu untersuchen.

Alle AutorInnen verwendeten die VAS zur Erhebung der Schmerzintensität (siehe Tabelle 1). Die International Association for the Study of Pain entwickelte im Jahr 2005 Empfehlungen für Messmethoden zur Ermittlung der Schmerzintensität (IMMPACT-Recommendations). Darin wird die Verwendung einer Numerischen Rating-Skala (NRS) mit elf Punkten (beispielsweise von null bis zehn, wobei null „kein Schmerz“ und zehn „maximalster Schmerz“ bedeuten) empfohlen. Im Vergleich dazu führt laut den AutorInnen die Verwendung der VAS zu größeren

Mengen an fehlender oder unvollständiger Information, vermutlich aufgrund der Tatsache, dass die NRS für die PatientInnen weniger abstrakt erscheint als die VAS und daher leichter verstanden wird. Zunehmendes Alter und eine Ko-Therapie mit Opioidanalgetika können zu einer Steigerung der Schwierigkeiten im Umgang mit der VAS führen. Es wird auch angeführt, dass Probleme bei der NRS mit kognitiven Defiziten assoziiert sind. [124] Dies impliziert nicht, dass die Entscheidung zur VAS in den vier RCTs als falsch zu bewerten ist; entsprechend der Leitlinien wäre jedoch die Verwendung einer NRS möglicherweise sinnvoller gewesen.

Wu et al. und Zhang et al. erheben neben den statistischen Werten zur VAS-Schmerzreduktion auch den PGIC-Fragebogen (Tabelle 1). In beiden Studien konnten signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen im Sinne von „starker Verbesserung“ bis „sehr starker Verbesserung“ unter BoNT/A-Therapie festgestellt werden. Dies kann als Bestätigung der statistisch ermittelten Therapieeffizienz des Toxins gewertet werden.

Neben Parametern zur Evaluation der Schmerzintensitäts- und Attackenfrequenz-Reduktion wurden von einigen AutorInnen auch Tools zur Lebensqualitätsermittlung eingesetzt: Zuñiga et al. setzten den SF-36- und Functional-Score-Fragebogen ein, Shehata et al. evaluierten die Zahl an wöchentlich verwendeter Schmerzmedikation, sowie die arabische Version des Quality-of-Life-Scales der American Chronic Pain Association. Es fällt jedoch schwer, diese Ergebnisse klinisch zu beurteilen, da einerseits keine einheitlichen Parameter erhoben wurden, sodass Vergleiche zwischen den RCTs nicht möglich sind und andererseits dadurch die Frage aufgeworfen wird, ob die angeführten Methoden zur Erhebung der Lebensqualität bei PatientInnen mit Schmerzsyndromen, wie der TN, standardisierten Normen entsprechen. Joanna Zakrzewska und Benjamin Lopez empfehlen in diesem Zusammenhang den Einsatz der Hospital Anxiety and Depression Scale, sowie des Brief Pain Inventory-Fragebogens als zwei Tools, die als Minimum eingesetzt werden sollten. Daneben ist es auch notwendig genaue Dokumentationen über Komplikationsfälle aufzustellen. [125] Zu beachten ist, dass diese Empfehlung primär für die Lebensqualitätserhebung nach chirurgischer Therapie der TN erstellt wurde. Es bleibt daher diskussionswürdig, ob dies auch auf den Einsatz von BoNT übertragen werden kann.

Hinsichtlich der Einflüsse des BoNT auf die Attackenfrequenz der TN, konnte wie obig beschrieben und in Tabelle 1 angeführt eine Reduktion der Schmerzanfälle unter BoNT/A-Injektionen erreicht werden. Dies stellt die Frage nach möglichen pharmakologischen Eigenschaften des Toxins für diese Wirkungen. In ihrer Literaturarbeit zum Einsatz von BoNT bei Störungsbildern im Kopf-Nacken-Bereich versuchen Alshadwi et al. Erklärungsmodelle für die Frequenz- und Schmerzintensitätsreduktion des BoNT bei Migräneattacken zu finden: Genaue Mechanismen sind noch nicht geklärt. Es wird vermutet, dass BoNT/A zum einen eine Hemmung übererregbarer Moto- und Sensoneuronen bewirkt und zum anderen zentrale und periphere Sensibilisierung der sensorischen Fasern des N. trigeminus um muskuläre Triggerpunkte blockiert. Durch Injektion in einen aktiven Triggerpunkt bzw. bei Kompression eines Trigeminasastes auf die Seite des bedrängten Nervs zeigt BoNT seine größte Wirkung. [126]

Diese Postulation ist auch von Bedeutung in Bezug auf die Applikationsmuster, welche in den RCTs gewählt wurden. Obgleich die StudienautorInnen keine einheitlichen Schemata in der BoNT-Applikation verfolgen, so ist allen gemeinsam, dass die Toxininjektionen an jenen Punkten erfolgte, welche von den ProbandInnen als Triggerzonen oder subjektiv schmerzhaftes Areal deklariert wurden. Zu beachten ist jedoch, dass Zuñiga et al. im Gegensatz zu den anderen AutorInnen bei zusätzlichem Befall des Ramus mandibularis auch eine intramuskuläre BoNT/A-Injektion in den M. masseter durchführten. Inwieweit diese Methode verglichen mit den anderen RCTs das Outcome der Studie (Schmerzreduktion, Verminderung der Attackenfrequenz, Lebensqualität) beeinflusst hat, bleibt offen, zumal in den Studienresultaten oder der Diskussion nicht weiter darauf eingegangen wird. [102]

### **4.3. Beobachtungszeiträume**

Hinsichtlich der Beobachtungszeiträume wird ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden RCTs zum Einsatz von BoNT bei der DPN sichtbar: Yuan et al. halten ihre ProbandInnen für jeweils zwölf Wochen unter Beobachtung mit Evaluierung der Messparameter nach einer, vier, acht und zwölf Wochen, Ghasemi et al. führen eine einmalige Überprüfung der Zielparameter nach drei

Wochen durch (siehe Tabelle 1). Es ist erschwert klinisch repräsentative Rückschlüsse aus den Ergebnissen beider Studien zu gewinnen, da Yuan et al. einen Trendverlauf der Schmerzreduktion über zumindest drei Monate präsentieren, während bei Ghasemi et al. die Daten einer Einzelmessung verfügbar sind.

Drei der vier untersuchten RCTs bezüglich BoNT-Applikationen bei der TN führen eine dreimonatige Follow-Up-Phase nach den BoNT/A-Injektionen durch. Zhang et al. hingegen kontrollierten ihre ProbandInnen über einen kürzeren Zeitraum von neun Wochen (Tabelle 1). Betrachtet man die Literatur zu den Wirkungsauern des BoNT, so zeigen sich teilweise unterschiedliche Angaben: Während Pirazzini et al. den Wirkzeitraum in Abhängigkeit vom applizierten Gewebe stellen (drei bis vier Monate in Nervengewebe der Skelettmuskulatur, bis zu ein Jahr in autonomem Gewebe), gibt Sheng Chen die BoNT-Wirkung abhängig vom Serotyp an: Dabei kann BoNT/A mehr als sechs Monate wirken, wohingegen für BoNT/E ein Zeitraum von ungefähr vier Wochen angegeben wird. [1, 34]

In Anbetracht der Wirkungsdauer des BoNT und der besseren Vergleichbarkeit der Studienergebnisse wäre eine Ausdehnung des Follow-Up-Zeitraums in den Studien von Ghasemi et al. und Zhang et al. wahrscheinlich zielführender gewesen.

#### **4.4. BoNT: Serotyp, Dosierung und Injektionstechnik**

BoNT/A ist der weltweit am häufigsten verwendete Serotyp. [3] Allen sechs RCTs gemeinsam ist, dass stets BoNT/A den ProbandInnen der Interventionsgruppen appliziert wird: Zuñiga et al. verwenden onaA, genauso wie Yuan und Shehata et al. sich dieses Wirkstoffes bedienen (BOTOX®). In den Studien von Ghasemi et al. wird aboA (DYSPORT®) angegeben, während Wu und Zhang et al. den applizierten BoNT/A-Wirkstoff nicht näher bezeichnen. Die beiden letzteren AutorInnen geben die entsprechende BoNT/A-Dosierung kombiniert mit 5mg Gelatine, 25mg Dextrane und 25mg Saccharose an. [98-103] Hinsichtlich des Einsatzes bei Schmerzsyndromen kann laut Halb et al. (Review aus dem Jahr 2017) aktuell noch nicht beurteilt werden, ob den Unterschieden zwischen den

einzelnen BoNT-Produkten klinische Bedeutung zukommt. Ausgenommen hiervon sind die verschiedenen Wirkstärken der Präparate. [47] In einem systematischen Review in Bezug auf Dosis-Äquivalente zwischen onaA und aboA untersuchten Dashtipour et al. 13 entsprechende klinische Studien, welche verschiedene Dosisverhältnisse zwischen onaA und aboA verglichen. Als Ergebnis geben die AutorInnen ein Dosisverhältnis zwischen onaA : aboA von 1 : 2,5 – 3 als sinnvoll an hinsichtlich der Balance zwischen Effizienz und Sicherheit. Werden mehr als 3U aboA pro Unit onaA appliziert, steigt das Risiko für Nebenwirkungen bei den mit aboA behandelten PatientInnen signifikant im Vergleich zu onaA an. Bei einem Verhältnis onaA : aboA von 1 : 2,5 zeigt aboA eine dem onaA gleichwertige bis verringerte Effizienz- und Nebenwirkungsrate. [127] Anhand dieser Daten lässt sich ein höheres Wirkungspotential des onaA verglichen mit aboA vermuten. Yuan et al. verabreichten bei ProbandInnen mit DPN 50U onaA pro Fuß, aufgeteilt auf ungefähr 4U pro Injektion. Ghasemi et al. applizierten 100U aboA pro Fuß mit 8U – 10U je Injektion. [98, 99] Vergleicht man diese Daten mit dem Ergebnis von Dashtipour et al. so ergibt sich ein Verhältnis von onaA (Yuan et al.) : aboA (Ghasemi et al.) von 1 : 2 – 2,5. Die applizierten BoNT/A-Dosen in diesen beiden RCTs können daher miteinander verglichen werden. Es gilt zu beachten, dass Dashtipour et al. Studien analysierten, in welchen onaA bzw. aboA zur Behandlung von Bewegungsstörungen (zervikale Dystonie, Blepharospasmus) eingesetzt wurde, was bedeutet, dass neben der unterschiedlichen Indikation auch unterschiedliche Applikationsarten verglichen mit den im Rahmen dieser Diplomarbeit untersuchten Arbeiten zu erwarten sind. [127] Inwieweit die Dosisverhältnisse dennoch vergleichbar sind, bleibt diskussionswürdig.

Bei PatientInnen mit TN wurden in den vier untersuchten RCTs BoNT/A-Dosen von 25U bis 75U appliziert, wobei die Gesamtdosis teilweise abhängig vom jeweiligen Applikationsmuster war (Tabelle 1): So hielten Wu et al. und Shehata et al. die Dosis pro Injektion konstant bei 5U, was bei ersteren Autoren 15 Applikationspunkte entsprechend den subjektiven Schmerzpunkten der Personen bedingte. [100, 101] Shehata et al. injizierten nach den angegebenen Triggerpunkten eine Verum-Dosis zwischen 40U bei acht Injektionen und 60U bei zwölf Injektionen mit einer mittleren Dosis von  $48U \pm 5,87U$ . Zhang et al. verwendeten 25U bzw. 75U aufgeteilt auf zwei Interventionsgruppen, konnten

jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Dosen bezüglich der Schmerzreduktion an der VAS, der PGIC-Evaluierung, sowie der Responderrate erkennen (Tabelle 1). Die AutorInnen implizieren daraus auf kurze Zeit gesehen eine gleiche therapeutische Effizienz sowohl bei niedrig (25U) als auch bei hochdosiertem (75U) BoNT/A. [103] Dies bekräftigend konnten auch Shehata et al. keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den applizierten BoNT/A-Dosen und dem Therapie-Outcome (VAS-Reduktion, Abnahme der Attackenfrequenz) festhalten. [101] Li et al. applizierten in einer offenen Studie 88 TN-PatientInnen BoNT/A-Dosen in einem Bereich zwischen 25U bis 170U. Auch hier konnten die AutorInnen keine signifikanten Unterschiede im Behandlungserfolg zwischen den einzelnen Dosen während der 14-monatigen Follow-Up-Phase erkennen. [23] Weitere klinische Studien von hoher AAN-Evidenzklasse sind von Vorteil, um den hier absehbaren Trend der Dosisunabhängigkeit des BoNT-Therapieeffekts bei der DPN bzw. TN zu prüfen. Damit die therapeutische Wirkung des BoNT aufrechterhalten bleiben kann, sind, aufgrund der Regenerationspotenz der Nervenzellen, wiederholte Applikationen des Wirkstoffes in regelmäßigen Zeitintervallen von Nöten. Bei Repetitivgaben größerer Verum-Dosen kann es zur Produktion von Antikörpern vorwiegend gegen das HC-Fragment des Toxins kommen, was den therapeutischen Effekt einschränken kann. Abhilfe könnte möglicherweise durch die Entwicklung von Hybrid-Toxinen geschaffen werden. Außerdem könnte der Wechsel auf einen anderen Serotypen hilfreich sein, sofern eine Immunität gegen BoNT/A besteht. [15] Alternativ kann incoA verabreicht werden. Durch sein relativ geringes Immunogenitätsrisiko wird dem incoA möglicherweise ein Vorteil im Langzeit- und Hochdosis Einsatz verschafft. [128] Das Risiko zur Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen BoNT/A steigt mit der Verkürzung der Injektionsintervalle, hohen Therapiedosen und steigender Anzahl an Applikationspunkten. Zur Minimierung dieses Risikos wird daher empfohlen in der Klinik die geringstmögliche Dosierung, bei welcher der gewünschte Therapieeffekt eintritt, zu wählen, Booster-Injektionen grundsätzlich zu vermeiden, sowie Zeiträume von mindestens drei Monaten zwischen den BoNT/A-Applikationen einzuhalten. [3]

Die BoNT-Applikation erfolgte in den analysierten RCTs entweder subkutan oder intradermal; bei vier der sechs Studien wurde intradermal injiziert, bei den

restlichen beiden (Zuñiga, Shehata et al.) subkutan (siehe Tabelle 1). Weitere Arbeiten in Form von Fallberichten und offenen Studien verwenden in den meisten Fällen subkutane Injektionen. [23, 118, 120, 129] Laut Halb et al. ist derzeit noch nicht klar, ob es Unterschiede zwischen den Applikationstechniken hinsichtlich der Schmerzreduktion gibt. [47] Mårtensson et al. verglichen subkutane und intradermale Injektionen steriler Flüssigkeit und konnten herausfinden, dass die subkutane Applikationsform weniger schmerzhaft ist, als die intradermale. [130]

#### 4.5. Nebenwirkungsanalyse

Yuan et al. berichteten bei einer Person über das Auftreten einer milden lokalen Hautinfektion injektionsseitig, welche unter Antibiose nach drei Tagen sistierte. [98] Ghasemi et al. konnten keine Nebenwirkungen in der Studienpopulation detektieren. [99] Bei der Applikation von BoNT bei TN-PatientInnen traten den Angaben der StudienautorInnen zufolge am häufigsten transiente Gesichtsasymmetrien auf der Injektionsseite auf, welche binnen sieben Wochen abklagen, gefolgt von injektionsseitig gelegenen, transienten Ödemen beziehungsweise Hämatomen, die binnen weniger Tage sistierten. Shehata et al. beschrieben zusätzlich noch Fälle von Juckreiz beziehungsweise Schmerzen auf der Injektionsseite. [100-103] Im Nachfolgenden ist ein Überblick über die aufgezeichneten Nebenwirkungen gegeben, die während der Beobachtungszeiträume der sechs selektierten RCTs aufgetreten sind (Tabelle 2).

Nebenwirkungsform	Anzahl betroffener ProbandInnen		
	BoNT-Gruppen	Placebogruppen	Gesamt
Gesichtsasymmetrie <sup>1</sup>	9	keine Angabe	<b>14*</b> (5,93%)
Ödem, Hämatom <sup>1</sup>	7	3	<b>10</b> (4,24%)
Pruritus <sup>1</sup>	1	1	<b>2</b> (0,85%)
Schmerzen <sup>1</sup>	1	1	<b>2</b> (0,85%)
lokale Hautinfektion <sup>2</sup>	keine Angabe	keine Angabe	<b>1</b> (0,42%)

**Tabelle 2: Übersicht über die beschriebenen Nebenwirkungen**

Die Daten sind der Häufigkeit nach absteigend sortiert; die prozentualen Angaben errechnen sich an der Gesamtzahl der StudienteilnehmerInnen: 236.

<sup>1</sup> beschrieben bei Personen mit TN; <sup>2</sup> beschrieben bei Personen mit DPN

\* Bei neun Personen war eine Gruppenzuordnung möglich, bei den restlichen fehlten die entsprechenden Angaben. [98-103]

---

Von den 236 ProbandInnen, welche in den sechs RCTs mit BoNT/A behandelt wurden, berichteten 29 (12,3%) über das Auftreten von lokalen Nebenwirkungen, systemische Komplikationen wurden nicht beobachtet. (Tabelle 2). In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2004 konnten Naumann et al. bei 25% der mit BoNT/A behandelten Patientinnen und Patienten milde bis moderate Nebenwirkungen feststellen. In der Placebogruppe zeigten sich diese bei 15%. [49]

Die von den StudienautorInnen am häufigsten festgehaltenen Nebenwirkungen, transiente Gesichtsasymmetrien, könnten aufgrund einer lokalen BoNT/A-assoziierten Muskelschwäche entstehen. Pirazzini et al. begründen diesen paralytischen Effekt aufgrund der Diffusion des Toxins in das umliegende Gewebe, auf welches es auch beschränkt bleibt. [1] Inwieweit das Auftreten von lokalen Ödemen, Hämatomen und auch Hautinfektionen mit dem Toxin an sich verbunden ist, kann diskutiert werden: Einerseits ist es möglich, dass diese Nebenwirkungen durch die Injektion bedingt sind. Andererseits beschreiben auch Li et al. in ihrer offenen Studie zum Einsatz von BoNT/A bei TN eine Ödementwicklung post injectionem bei 3 von 88 PatientInnen. [23] Nigam et al. erwähnen das Auftreten von Ödemen, Erythemen, sowie mildem Injektionsschmerz, genauso wie temporäres Taubheitsgefühl, Kopfschmerz und Unwohlsein bis hin zu leichter Übelkeit, wenngleich auch sie die Applikation von BoNT als weitgehend gut toleriert mit wenigen, meist mild und transient verlaufenden Nebenwirkungen bewerten. [131] Die meisten der StudienautorInnen der analysierten RCTs bestätigen diese Aussage in ihren Arbeiten. [99, 101-103] In Anbetracht dieser Daten kann man eine BoNT/A-Therapie als weitgehend gut verträglich und sicher bezeichnen. Jedoch sind auch hier weitere klinische Daten zur genaueren Diskussion dieser Thematik von klinischer Bedeutung.

## 5 Limitationen

Ziel dieser Diplomarbeit ist neben der Beantwortung der Forschungsfrage auch einen möglichst aktuellen und kritischen Review über den derzeitigen Forschungsstand zum klinischen Einsatz von BoNT bei den neuropathischen Krankheitsbildern der DPN und TN zu geben. Obgleich des Versuchs eines möglichst umfangreichen Überblicks ist gleichzeitig der hauptlimitierende Faktor dieses systematischen Reviews die geringe Anzahl an klinisch hochwertiger Evidenz zu angesprochenem Thema. Trotz mehrmaliger direkter Anfragen konnten einige, zum Teil vielversprechende Publikationen nicht im Volltextformat erhalten werden. Diesbezüglich nimmt auch die sprachliche Limitation, begrenzt auf englisch- und deutschsprachige Literatur Einfluss auf die Zahl der analysierten RCTs: Einige Arbeiten mussten abgelehnt werden, da sie beispielsweise auf Französisch oder Mandarin verfasst sind. Kombiniert mit der generell nicht großen Zahl an verfügbarer Online-Literatur zum BoNT-Einsatz bei DPN und TN führten die geschilderten Umstände zu dem Repertoire von gesamt sechs analysierbaren RCTs. Es gilt daher zu beachten, dass die im Rahmen dieser Diplomarbeit postulierten Ergebnisse möglicherweise einer Verzerrung aufgrund der geringen Menge an untersuchten klinischen Studien unterliegen. Bezugnehmend auf die kalkulierte Meta-Analyse ist ein limitierender Faktor die Tatsache, dass absolute Zahlen zu VAS-Reduktionen und Abnahmen der TN-Attackenfrequenzen, sowie den entsprechenden Standardabweichungen nur in wenigen Studien zur Verfügung standen. Trotz direkter Anfrage bei den Korrespondenzautoren konnten viele der Zahlen nicht übermittelt werden, sodass aus einigen Arbeiten mittels Interpolationsprogrammen die gesuchten Daten aus – sofern vorhanden – Diagrammen ermittelt werden mussten. Da durch diese Methode eine Unschärfe an den eruierten Zahlen zu erwarten ist, ergibt sich folglich auch eine Qualitätsminderung der Meta-Analyse.

## 6 Conclusio

Im Rahmen dieses systematischen Reviews wurde versucht, die Frage zu beantworten, ob subkutan bzw. intradermal appliziertes BoNT zu einer Verbesserung des therapeutischen Outcomes bei PatientInnen mit DPN bzw. TN führen kann oder nicht. Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass BoNT/A ein effizientes Therapeutikum zur symptomatischen Therapie dieser neuropathischen Schmerzsyndrome darstellt. Sowohl Schmerzintensität als auch – bezugnehmend auf die TN – Frequenz der Schmerzattacken konnten in den aktuellen Publikationen im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit diesem Medikament signifikant gesenkt werden.

Lokal injiziertes BoNT zeichnet sich verglichen zu den oralen Therapeutika durch große Sicherheit im Sinne eines geringen Nebenwirkungsprofils, sowie durch eine über mehrere Monate anhaltende Wirkungsdauer aus.

Für die PatientInnen entscheidend ist neben der Senkung der Schmerzintensität vor allem die Verbesserung der Lebensqualität, welche gerade unter diesen Schmerzsyndromen stark beeinträchtigt ist. Aus den verfügbaren klinischen Studien geht noch kein Trend hervor, der Klarheit über die Einflüsse von lokal appliziertem BoNT auf die Lebensqualität bei DPN- bzw. TN-PatientInnen bringt. Derzeit stellen BoNT-Injektionen die Drittlinientherapie dar, nicht zuletzt aufgrund der noch sehr spärlich vorhandenen hochwertigen klinischen Evidenz zu diesem Thema. Es ist daher essentiell, dass in Zukunft weitere, im besten Falle sorgfältig angelegte RCTs mit entsprechend großen Studienpopulationen durchgeführt werden, um das umfangreiche Wirkungsspektrum des BoNT weiter untersuchen zu können und auf diese Weise einem vielversprechenden Werkzeug in der Therapie des peripher-neuropathischen Schmerzes die Möglichkeit zu schaffen einen weitverbreiteten klinischen Einsatz zu finden.

## **6.1. Klinische Implikationen dieser Diplomarbeit**

- BoNT stellt ein sicheres Mittel zur Behandlung der DPN bzw. TN dar.
- Die Applikation sollte subkutan oder intradermal erfolgen. Bei der DPN empfiehlt sich eine rasterförmige Injektion am Dorsum pedis, sowie an den Zehen; bei der TN sollten die Injektionen an den Triggerpunkten bzw. den von den PatientInnen beschriebenen schmerzhaften Arealen durchgeführt werden.
- Therapeutische BoNT/A-Gesamtdosen sind bei der DPN zwischen 50 – 100U pro Fuß sinnvoll, bei der TN zwischen 25 – 75U.
- Es sollte ein Mindestintervall von drei Monaten zwischen den Applikationen eingehalten werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Pirazzini, M., et al., Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*, 2017. 69(2): p. 200-235.
2. Mazuet, C., et al., Diversity of Group I and II Clostridium botulinum Strains from France Including Recently Identified Subtypes. *Genome Biol Evol*, 2016. 8(6): p. 1643-60.
3. Frevert, J., Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D*, 2015. 15(1): p. 1-9.
4. Connan, C., et al., Two-component systems are involved in the regulation of botulinum neurotoxin synthesis in Clostridium botulinum type A strain Hall. *PLoS One*, 2012. 7(7): p. e41848.
5. Gu, S. and R. Jin, Assembly and function of the botulinum neurotoxin progenitor complex. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013. 364: p. 21-44.
6. Peck, M.W., et al., Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins (Basel)*, 2017. 9(1).
7. Pellett, S., T.L. Yaksh, and R. Ramachandran, Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins (Basel)*, 2015. 7(11): p. 4519-63.
8. Peng Chen, Z., et al., Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel)*, 2012. 4(11): p. 1196-222.
9. Miyashita, S., et al., "Non-Toxic" Proteins of the Botulinum Toxin Complex Exert In-vivo Toxicity. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 31043.
10. Peng, L., et al., Cytotoxicity of botulinum neurotoxins reveals a direct role of syntaxin 1 and SNAP-25 in neuron survival. *Nat Commun*, 2013. 4: p. 1472.

11. Marino, M.J., et al., Botulinum toxin B in the sensory afferent: transmitter release, spinal activation, and pain behavior. *Pain*, 2014. 155(4): p. 674-84.
12. Carter, A.T. and M.W. Peck, Genomes, neurotoxins and biology of *Clostridium botulinum* Group I and Group II. *Res Microbiol*, 2015. 166(4): p. 303-17.
13. Leclair, D., et al., Foodborne botulism in Canada, 1985-2005. *Emerg Infect Dis*, 2013. 19(6): p. 961-8.
14. Varma, J.K., et al., Foodborne botulism in the Republic of Georgia. *Emerg Infect Dis*, 2004. 10(9): p. 1601-5.
15. Lahiani, A., E. Yavin, and P. Lazarovici, The Molecular Basis of Toxins' Interactions with Intracellular Signaling via Discrete Portals. *Toxins (Basel)*, 2017. 9(3).
16. Mangione, A.S., et al., Nonparalytic botulinum molecules for the control of pain. *Pain*, 2016. 157(5): p. 1045-55.
17. Thanongsaksrikul, J. and W. Chaicumpa, Botulinum neurotoxins and botulism: a novel therapeutic approach. *Toxins (Basel)*, 2011. 3(5): p. 469-88.
18. Sobel, J., et al., Foodborne botulism in the United States, 1990-2000. *Emerg Infect Dis*, 2004. 10(9): p. 1606-11.
19. Sobel, J., Botulism. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(8): p. 1167-73.
20. McCallum, N., et al., Genomic Epidemiology of *Clostridium botulinum* Isolates from Temporally Related Cases of Infant Botulism in New South Wales, Australia. *J Clin Microbiol*, 2015. 53(9): p. 2846-53.
21. Loutfy, M.R., et al., An outbreak of foodborne botulism in Ontario. *Can J Infect Dis*, 2003. 14(4): p. 206-9.

22. Rafie, S., et al., Botulism Outbreak in a Family after Ingestion of Locally Produced Cheese. *Iran J Med Sci*, 2017. 42(2): p. 201-204.
23. Li, S., et al., Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with trigeminal neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain*, 2014. 15: p. 43.
24. Lovati, C. and L. Giani, Action mechanisms of Onabotulinum toxin-A: hints for selection of eligible patients. *Neurol Sci*, 2017. 38(Suppl 1): p. 131-140.
25. Oh, H.M. and M.E. Chung, Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)*, 2015. 7(8): p. 3127-54.
26. Matak, I., et al., Involvement of substance P in the antinociceptive effect of botulinum toxin type A: Evidence from knockout mice. *Neuroscience*, 2017.
27. Intiso, D., et al., Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation. *Toxins (Basel)*, 2015. 7(7): p. 2454-80.
28. Han, Z.A., et al., Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol*, 2016. 79(4): p. 569-78.
29. Matak, I., et al., Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience*, 2011. 186: p. 201-7.
30. Marinelli, S., et al., The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One*, 2012. 7(10): p. e47977.
31. Walker, T.J. and S.H. Dayan, Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014. 7(2): p. 31-9.
32. Dutta, S.R., et al., Botulinum toxin the poison that heals: A brief review. *Natl J Maxillofac Surg*, 2016. 7(1): p. 10-16.

33. Naumann, M., et al., Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013. 120(2): p. 275-90.
34. Chen, S., Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel)*, 2012. 4(10): p. 913-39.
35. Frint, A., P. Vittal, and C. Comella, Considerations on patient-related outcomes with the use of botulinum toxins: is switching products safe? *Ther Clin Risk Manag*, 2016. 12: p. 147-54.
36. Benecke, R., Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *BioDrugs*, 2012. 26(2): p. e1-9.
37. Basar, E. and C. Arici, Use of Botulinum Neurotoxin in Ophthalmology. *Turk J Ophthalmol*, 2016. 46(6): p. 282-290.
38. Hellman, A. and D. Torres-Russotto, Botulinum toxin in the management of blepharospasm: current evidence and recent developments. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015. 8(2): p. 82-91.
39. Martinez-Ramirez, D., et al., Comparable Botulinum Toxin Outcomes between Primary and Secondary Blepharospasm: A Retrospective Analysis. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2014. 4: p. 286.
40. Grabell, D.A. and A.A. Hebert, Current and Emerging Medical Therapies for Primary Hyperhidrosis. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017. 7(1): p. 25-36.
41. Jhang, J.F. and H.C. Kuo, Botulinum Toxin A and Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Mechanisms of Action. *Toxins (Basel)*, 2016. 8(4): p. 120.
42. Chiu, B., et al., Botulinum Toxin A for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Toxins (Basel)*, 2016. 8(7).
43. Cheng, C.M., Cosmetic use of botulinum toxin type A in the elderly. *Clin Interv Aging*, 2007. 2(1): p. 81-3.

44. Brisinda, G., et al., Treatment of gastrointestinal sphincters spasms with botulinum toxin A. *Toxins (Basel)*, 2015. 7(6): p. 1882-916.
45. Ramachandran, R. and T.L. Yaksh, Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *Br J Pharmacol*, 2014. 171(18): p. 4177-92.
46. Jackson, J.L., A. Kuriyama, and Y. Hayashino, Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*, 2012. 307(16): p. 1736-45.
47. Halb, L., B.J. Amann, and H. Bornemann-Cimenti, [Use of intracutaneous or subcutaneous botulinum toxin for postherpetic neuralgia]. *Nervenarzt*, 2017. 88(4): p. 408-414.
48. Sundaram, H., et al., Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A- Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plast Reconstr Surg*, 2016. 137(3): p. 518e-529e.
49. Naumann, M. and J. Jankovic, Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(7): p. 981-90.
50. Montano, N., et al., Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Ther Clin Risk Manag*, 2015. 11: p. 289-99.
51. Burmeister, J., et al., Botulinum neurotoxin type A in the treatment of classical Trigeminal Neuralgia (BoTN): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015. 16: p. 550.
52. McMillan, R., Trigeminal Neuralgia - A Debilitating Facial Pain. *Rev Pain*, 2011. 5(1): p. 26-34.
53. Henssen, D.J., et al., New Insights in Trigeminal Anatomy: A Double Orofacial Tract for Nociceptive Input. *Front Neuroanat*, 2016. 10: p. 53.

54. Berger, I., et al., Microvascular Decompression Versus Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Decision Analysis. *Cureus*, 2017. 9(1): p. e1000.
55. Al-Quliti, K.W., Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh)*, 2015. 20(2): p. 107-14.
56. Docampo, J., et al., Neurovascular study of the trigeminal nerve at 3 t MRI. *Neuroradiol J*, 2015. 28(1): p. 28-35.
57. Zakrzewska, J.M., et al., Novel design for a phase IIa placebo-controlled, double-blind randomized withdrawal study to evaluate the safety and efficacy of CNV1014802 in patients with trigeminal neuralgia. *Trials*, 2013. 14: p. 402.
58. Zakrzewska, J.M. and M.E. Linskey, Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid*, 2009. 2009.
59. DaSilva, A.F. and M.F. DosSantos, The role of sensory fiber demography in trigeminal and postherpetic neuralgias. *J Dent Res*, 2012. 91(1): p. 17-24.
60. DeSouza, D.D., M. Hodaie, and K.D. Davis, Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia. *Front Neuroanat*, 2016. 10: p. 95.
61. Chen, G.Q., et al., Arterial compression of nerve is the primary cause of trigeminal neuralgia. *Neurol Sci*, 2014. 35(1): p. 61-6.
62. Bennetto, L., N.K. Patel, and G. Fuller, Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ*, 2007. 334(7586): p. 201-5.
63. Duransoy, Y.K., et al., Differences in individual susceptibility affect the development of trigeminal neuralgia. *Neural Regen Res*, 2013. 8(14): p. 1337-42.

64. Jia, D.Z. and G. Li, Bioresonance hypothesis: a new mechanism on the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Med Hypotheses*, 2010. 74(3): p. 505-7.
65. Kumar, S., et al., Pain in trigeminal neuralgia: neurophysiology and measurement: a comprehensive review. *J Med Life*, 2013. 6(4): p. 383-8.
66. Punyani, S.R. and V.R. Jasuja, Trigeminal neuralgia: An insight into the current treatment modalities. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2012. 2(3): p. 188-97.
67. Falaki, F., A.H. Nejat, and Z. Dalirsani, The Effect of Low-level Laser Therapy on Trigeminal Neuralgia: A Review of Literature. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2014. 8(1): p. 1-5.
68. Obermann, M., Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010. 3(2): p. 107-15.
69. Cruccu, G., et al., Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*, 2016. 87(2): p. 220-8.
70. Zakrzewska, J.M., Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*, 2013. 14: p. 37.
71. Oomens, M.A. and T. Forouzanfar, Pharmaceutical Management of Trigeminal Neuralgia in the Elderly. *Drugs Aging*, 2015. 32(9): p. 717-26.
72. Jellish, W.S., et al., Perioperative and long-term operative outcomes after surgery for trigeminal neuralgia: microvascular decompression vs percutaneous balloon ablation. *Head Face Med*, 2008. 4: p. 11.
73. Oyenih, A.B., et al., Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 515042.
74. Witzel, II, et al., Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015. 6: p. 88.

75. Tracy, J.A. and P.J. Dyck, The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2008. 19(1): p. 1-26, v.
76. Albers, J.W. and R. Pop-Busui, Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014. 14(8): p. 473.
77. Shakher, J. and M.J. Stevens, Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011. 4: p. 289-305.
78. Pasnoor, M., et al., Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes. *Neurol Clin*, 2013. 31(2): p. 425-45.
79. Vinik, A.I. and C.M. Casellini, Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013. 6: p. 57-78.
80. Callaghan, B.C., et al., Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*, 2012. 11(6): p. 521-34.
81. Schreiber, A.K., et al., Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*, 2015. 6(3): p. 432-44.
82. Farmer, K.L., C. Li, and R.T. Dobrowsky, Diabetic peripheral neuropathy: should a chaperone accompany our therapeutic approach? *Pharmacol Rev*, 2012. 64(4): p. 880-900.
83. Yigit, S., N. Karakus, and A. Inanir, Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *Mol Vis*, 2013. 19: p. 1626-30.
84. Monastiriotis, C., et al., APOE gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy. *Arch Med Sci*, 2012. 8(4): p. 583-8.
85. Dellamea, B.S., et al., Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*, 2014. 15: p. 9.

86. Ezzidi, I., et al., Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and -786T>C gene variants with diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*, 2008. 22(5): p. 331-8.
87. Sun, L., et al., VEGF genetic polymorphisms may contribute to the risk of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *ScientificWorldJournal*, 2014. 2014: p. 624573.
88. Bonnefond, A., et al., What is the contribution of two genetic variants regulating VEGF levels to type 2 diabetes risk and to microvascular complications? *PLoS One*, 2013. 8(2): p. e55921.
89. Vas, P.R., S. Sharma, and G. Rayman, Distal Sensorimotor Neuropathy: Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud*, 2015. 12(1-2): p. 29-47.
90. Russell, J.W. and L.A. Zilliox, Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2014. 20(5 Peripheral Nervous System Disorders): p. 1226-40.
91. Tesfaye, S., A.J. Boulton, and A.H. Dickenson, Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2013. 36(9): p. 2456-65.
92. Chantelau, E.A., Nociception at the diabetic foot, an uncharted territory. *World J Diabetes*, 2015. 6(3): p. 391-402.
93. Tavakoli, M., et al., Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2010. 1(2): p. 69-88.
94. Javed, S., U. Alam, and R.A. Malik, Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. *Rev Diabet Stud*, 2015. 12(1-2): p. 63-83.
95. Ruggenenti, P., et al., Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension*, 2011. 58(5): p. 776-83.

96. Rudroju, N., et al., Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician*, 2013. 16(6): p. E705-14.
97. Campbell, C.M., et al., Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain*, 2012. 153(9): p. 1815-23.
98. Yuan, R.Y., et al., Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*, 2009. 72(17): p. 1473-8.
99. Ghasemi, M., et al., The effects of intradermal botulinum toxin type a injections on pain symptoms of patients with diabetic neuropathy. *J Res Med Sci*, 2014. 19(2): p. 106-11.
100. Wu, C.J., et al., Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*, 2012. 32(6): p. 443-50.
101. Shehata, H.S., et al., Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain*, 2013. 14: p. 92.
102. Zuñiga, C., et al., Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clin Neuropharmacol*, 2013. 36(5): p. 146-50.
103. Zhang, H., et al., Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain*, 2014. 15: p. 65.
104. Tang, D., et al., The prevalences of and association between nonmedical prescription opioid use and poor sleep among Chinese high school students. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 30411.
105. Lins, L. and F.M. Carvalho, SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*, 2016. 4: p. 2050312116671725.

106. Timmerman, H., et al., Detecting the neuropathic pain component in the clinical setting: a study protocol for validation of screening instruments for the presence of a neuropathic pain component. *BMC Neurol*, 2014. 14: p. 94.
107. Apfel, S.C., Botulinum toxin for neuropathic pain? *Neurology*, 2009. 72(17): p. 1456-7.
108. Bach-Rojecky, L. and Z. Lackovic, Antinociceptive effect of botulinum toxin type a in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. *Croat Med J*, 2005. 46(2): p. 201-8.
109. Ranoux, D., et al., Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*, 2008. 64(3): p. 274-83.
110. Brueton, V.C., et al., Strategies to improve retention in randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(12): p. MR000032.
111. Lakhan, S.E., D.N. Velasco, and D. Tepper, Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Med*, 2015. 16(9): p. 1773-80.
112. Galpern, W.R., et al., Designing clinical trials for dystonia. *Neurotherapeutics*, 2014. 11(1): p. 117-27.
113. Ding, H., et al., The method quality of cross-over studies involved in Cochrane Systematic Reviews. *PLoS One*, 2015. 10(4): p. e0120519.
114. Torgovnick, J., et al., Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial: botulinum toxin for neuropathic pain? *Neurology*, 2010. 74(1): p. 92; author reply 92-3.
115. Jabbari, B. and D. Machado, Treatment of refractory pain with botulinum toxins--an evidence-based review. *Pain Med*, 2011. 12(11): p. 1594-606.
116. Türk, U., et al., Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia. *Clin Neuropharmacol*, 2005. 28(4): p. 161-2.

117. Piovesan, E.J., et al., An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology*, 2005. 65(8): p. 1306-8.
118. Zuñiga, C., et al., Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008. 66(3A): p. 500-3.
119. Bohluli, B., et al., Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011. 111(1): p. 47-50.
120. Gazerani, P., et al., Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*, 2009. 141(1-2): p. 60-9.
121. Lunde, H.M., et al., Botulinum Toxin as Monotherapy in Symptomatic Trigeminal Neuralgia. *Headache*, 2016. 56(6): p. 1035-9.
122. Herrero Babiloni, A., F.P. Kapos, and D.R. Nixdorf, Intraoral administration of botulinum toxin for trigeminal neuropathic pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016. 121(6): p. e148-53.
123. Morra, M.E., et al., Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*, 2016. 17(1): p. 63.
124. Dworkin, R.H., et al., Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 2005. 113(1-2): p. 9-19.
125. Zakrzewska, J.M. and B.C. Lopez, Quality of reporting in evaluations of surgical treatment of trigeminal neuralgia: recommendations for future reports. *Neurosurgery*, 2003. 53(1): p. 110-20; discussion 120-2.
126. Alshadwi, A., M. Nadershah, and T. Osborn, Therapeutic applications of botulinum neurotoxins in head and neck disorders. *Saudi Dent J*, 2015. 27(1): p. 3-11.

127. Dashtipour, K., et al., OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA Dose Conversion: a Systematic Literature Review. *Mov Disord Clin Pract*, 2016. 3(2): p. 109-115.
128. Santamato, A., Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA as a potential treatment for poststroke spasticity. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016. 12: p. 251-63.
129. Ngeow, W.C. and R. Nair, Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010. 109(3): p. e47-50.
130. Mårtensson, L., K. Nyberg, and G. Wallin, Subcutaneous versus intracutaneous injections of sterile water for labour analgesia: a comparison of perceived pain during administration. *BJOG*, 2000. 107(10): p. 1248-51.
131. Nigam, P.K. and A. Nigam, Botulinum toxin. *Indian J Dermatol*, 2010. 55(1): p. 8-14.