

Botulinumtoxin-A zur Therapie von spannungsinduzierten Falten und Kopfschmerzen

Hortensia Grema, Bärbel Greve,
Chr. Raulin

Zusammenfassung

Hintergrund: In Deutschland geben 54 Millionen Menschen Kopfschmerzen als gravierende Gesundheitsstörung an. Die Migräne und der Spannungskopfschmerz sind mit 92% die am häufigsten vorkommenden Formen des Kopfschmerzes. Bis heute ist das Wissen über deren Ätiologie, Auslösefaktoren und Pathomechanismen überraschend gering. Die Therapie gestaltet sich dementsprechend unspezifisch, sehr oft ineffektiv und besteht hauptsächlich aus einfachen Analgetika. Die perikraniale Injektion von Botulinumtoxin-A (BT-A) bietet eine neue, nebenwirkungsarme Alternative zur Behandlung und Prävention von spannungsinduziertem Kopfschmerz und Migräne.

Patienten und Methodik: In einer Prospektivstudie wurden 10 Patienten mit seit Jahren bestehenden Kopfschmerzen eingeschlossen. Alle erfüllten gemäß der IHS-Klassifikation die Kriterien für Spannungskopfschmerz und/oder Migräne. Zusätzlich wiesen die Patienten spannungsinduzierte mimische Gesichtsfalten auf. Die Behandlung im Zeitraum von 8/98 bis 12/00 beinhaltete die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin-A in den M. occipitalis frontalis (Pars frontalis), Mm. corrugatores supercilii, Mm. orbiculares oculi (Pars lateralis) und M. procerus. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 5 Monaten und 2 1/2 Jahren.

Ergebnisse: 3 von 5 Patienten mit Spannungskopfschmerz, 1 von 3 Migränapatienten sowie 1 von 2 Patienten mit kombinierter Migräne/Span-

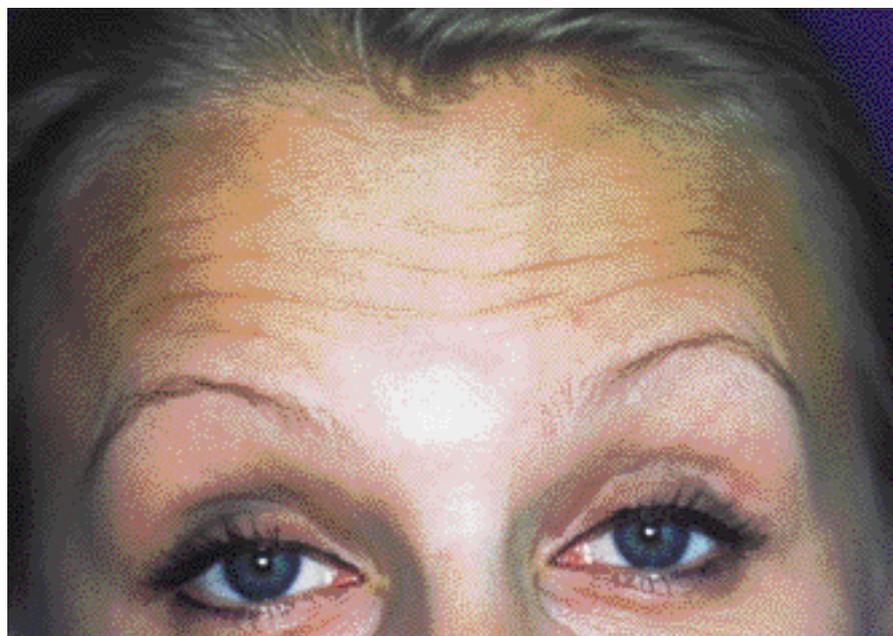


Abb. 1a: Stirnfalten bei Kontraktion des M. frontalis

nungskopfschmerz zeigten innerhalb von 3 Wochen nach Behandlung einen deutlichen Rückgang bezüglich Häufigkeit des Auftretens, Dauer und Intensität der Kopfschmerzen sowie eine 50%ige Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs. 2 Patienten mit Spannungskopfschmerz und ein Patient mit kombinierten Spannungskopfschmerz/Migräne sind seit der Therapie schmerzfrei, während sich bei 2 von 3 Migränapatienten keine Beeinflussung der Schmerzsymptomatik durch BT-A zeigte. Bei allen Patienten kam es außerdem zu einer sichtbaren Reduktion der mimischen Gesichtsfalten in den behandelten Arealen. Die Wirkung der BT-A-Injektionen dauerte durchschnittlich 3–6 Monate an.

Schlußfolgerung: Die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin-A in oben genannte Gesichtsmuskeln stellt eine sichere und wirkungsvolle Alternative zur Behandlung und Prävention

von Spannungskopfschmerz, Migräne und kombiniertem Kopfschmerz sowie zur Reduktion spannungsinduzierter Gesichtsfalten dar.

Schlüsselwörter

Botulinumtoxin-A, Migräne, Falten, Spannungskopfschmerz.

Einleitung

Kopfschmerzen sind die Volkskrankheit Nr. 1. Allein in Deutschland leiden 54 Mio. Menschen an Kopfschmerzen. Die häufigsten Formen bilden mit 92% die Migräne (38,4%) und der Spannungskopfschmerz (53,6%) (11).

Die Migräne ist ein idiopathisches Kopfschmerzleiden mit wiederkehrenden Attacken von 4–72 Stunden Dauer. Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland liegt bei zirka 30% (11).



Abb. 1b: Stirnfalten 3 Wochen nach der Behandlung mit BT-A

Typische Kopfschmerzcharakteristika sind einseitige Lokalisation, pulsierender Schmerzcharakter, mäßige bis starke Schmerzintensität, Verstärkung durch übliche körperliche Aktivitäten und Begleiterscheinungen wie Nausea, Photo- und Phonophobie. Sie kann mit oder ohne Aura auftreten, während einer Attacke kann der Schmerz von einer auf die andere Kopfhälfte wandern und in die Nacken- und Schulterregion ausstrahlen. Die Migräne tritt gehäuft familiär vor allem bei jungen erwachsenen Frauen auf. Grundlegend sind neurogene Entzündungen duraler und meningealer Gefäße durch die Freisetzung von Substanz P. Diese stellt einen potenten Neurotransmitter in der Aktivierung neurogener Entzündungen dar und wird als eine der Ursachen von Migränekopfschmerz angesehen (11, 12).

Der Spannungskopfschmerz ist die häufigste Kopfschmerzform in der modernen Gesellschaft. Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland liegt bei zirka 40% (11).

Man unterscheidet eine episodische und eine chronische Form. Gekenn-

zeichnet ist er durch einen milden bis moderaten, anhaltenden Schmerz von dumpfem, drückendem oder ziehendem Charakter. Der Spannungskopfschmerz ist meist beidseitig lokalisiert, tritt nicht attackenförmig auf und wird in der Regel nicht durch körperliche Aktivität verstärkt. Im Vergleich zur Migräne fehlen meist vegetative Symptome und die Schmerzintensität ist geringer. Photo- und Phonophobie können vorhanden sein.

Die Auslösemechanismen sind kaum erforscht und noch weitgehend unbekannt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, die das Ergebnis eines komplexen und dynamischen Zusammenspiels von perikranialer und mimischer Muskelüberaktivität, psychogenen Faktoren und Aktivierung peripherer nozizeptiver Mechanismen darstellt. Neuere Untersuchungen lassen vermuten, daß sowohl periphere muskuläre als auch zentrale Mechanismen zur Schmerzentstehung beitragen (11, 12).

Die erniedrigte Schmerzschwelle, die bei Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz beobachtet wurde, lässt auf eine zentrale »Fehlinterpretati-

on« der Empfindung »Schmerz« deuten (18). Der Kopfschmerz vom Spannungstyp und die Migräne treten oft in kombinierter Form auf, wobei der Migräneschmerz dem Spannungskopfschmerz überlagert.

Bisherige medikamentöse Therapieansätze reichen bei der Migräne von motilitätssteigernden Antiemetika (z.B. Metoclopramid, Bromoprid, Domperidon) und nicht-opioiden Analgetika (z. B. Acetylsalicylsäure, Paracetamol) über Serotonin-Rezeptorantagonisten aus der Familie der Triptane (z. B. Sumatriptan) bis zu Ergotamintartraten. Zur Prophylaxe werden zur Zeit vor allem β -Rezeptorblocker, Kalziumantagonisten, Serotoninantagonisten, hydrierte Mutterkornalkaloide, Clonidin und Antidepressiva verabreicht. Die Therapie des Spannungskopfschmerzes beinhaltet im Wesentlichen nicht-spezifische und nicht-opioidhaltige Analgetika (Acetylsalicylsäure, Paracetamol etc.) (11).

Botulinumtoxin-A blockiert in den Synapsen der motorischen Endplatten hochselektiv und irreversibel die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt und bewirkt eine langfristige Muskellähmung (3, 19). Es stellt ein potentes Mittel zur Behandlung verschiedener Erkrankungen dar, die mit einem erhöhten Muskeltonus beziehungsweise muskulärer Dystonie einhergehen. Dazu gehören der Torticollis spasmodicus (10, 33, 34), der Bлеpharospasmus (9, 27), der faziale Hemispasmus (4), Spastizität (29, 32), rektale Sphinkterspasmen mit Analfissuren (3) und die Achalasie (1).

Die Therapie mit BT-A führt außerdem bei chronischen mit pathologischen Muskelkontraktionen assoziierte Schmerzsyndromen wie beispielsweise dem myofazialen Schmerzsyndrom von Nacken, Schultern und Rücken oder anderen schmerzhaften Muskelspasmen zu einer erheblichen Schmerzreduktion (22). Neueste Studien berichten von Botulinumtoxin-A als ein vielversprechendes Therapeutikum bei der Behandlung und Prävention von span-

nungsinduziertem Kopfschmerz oder Migräne (2, 12, 23, 26, 28, 30).

In der Dermatologie wird das Neurotoxin vor allem zur Korrektur mimischer Gesichtsfalten sowie bei axillärer und palmoplantarer Hyperhidrose verwendet (6, 7, 8, 14, 21). In der Praxis wird häufig ein gemeinsames Auftreten von Kopfschmerzen und spannungsinduzierten Gesichtsfalten beobachtet. Wir untersuchten in der vorliegenden Arbeit die Effizienz einer Injektionstherapie mit Botulinumtoxin-A zur Therapie von Spannungskopfschmerz und Migräne bei gleichzeitig bestehenden spannungsinduzierten Gesichtsfalten.

Patienten und Methode

3–10 Patienten (weiblich, Durchschnittsalter 46 Jahre) wurden im Zeitraum von 8/98 bis 12/00 in die Studie eingeschlossen. 3 Patienten litten an rezidivierenden Migräneanfällen, 5 Patienten an Kopfschmerzen vom Spannungstyp (3 episodischer Spannungskopfschmerz, 2 chronischer Spannungskopfschmerz) und 2 Patienten wiesen eine Kombination aus Migräne und episodischem Spannungskopfschmerz auf. Die Krankheitsdauer

Tabelle		
Injektionsschema von BT-A (modifiziert nach Carruthers et al.)		
Muskel	BT-A (MU)	Injektionspunkte
M. occipitalis, Pars frontalis (Stirn)	8 – 16 MU	4–6
Mm. corrugatores superciliares (Glabella)	12 – 16 MU	2–4
M. procerus (Nase)	4 – 8 MU	1–2
Mm. orbiculares oculi, Pars temporalis (seitliche Augenpartie)	6 – 9 MU	2–3

betrug bei Migräne durchschnittlich 22, beim episodischen und chronischen Spannungskopfschmerz 12, beim Kombinationskopfschmerz 16 Jahre. Die Anzahl der Anfälle wurde bei der Migräne mit durchschnittlich 4,5 Tagen, beim episodischen Spannungskopfschmerz mit 6,3, beim chronischen Spannungskopfschmerz mit 18 und beim Kombinationskopfschmerz mit 5 Tagen pro Monat angegeben. Alle Patienten zeigten sich gegenüber der bisherigen Medikation resistent. Diese bestand im Wesentlichen aus nicht-opioidhaltigen Analgetika (ASS, Ibuprofen, Paracetamol) und Serotoninantagonisten aus der Familie der

Triptane. Die Diagnose des Kopfschmerztyps wurde mit Hilfe des Kieler Kopfschmerzfragebogens in Anlehnung an die IHS-Klassifikation (16) durchgeführt (11).

Anhand von Fragen zu Häufigkeit, Dauer, Lokalisation, Intensität, Schmerzcharakter, Begleiterscheinungen, Leistungsfähigkeit und Behandlungserfolg durch Analgetika ließ sich zwischen Migräne, Spannungskopfschmerz vom episodischen oder chronischen Typ und der Kombination aus beiden Kopfschmerzformen unterscheiden. Zur Bestimmung des Therapieerfolgs wurde zusätzlich die Anzahl (Tage pro Monat) und die Dauer der Schmerzattacken nach der Behandlung sowie die Schmerzintensität (anhand einer visuellen Schmerzskala) und der Schmerzmittelverbrauch vor und nach der Behandlung ermittelt.

Außerdem wurde nach einer eventuellen Veränderung der individuellen Lebensqualität als Ergebnis der Therapie gefragt. Botulinumtoxin-A wurde in jeweils einer Sitzung in verschiedene Bereiche der Gesichtsmuskulatur injiziert (Tab.). Von Patienten besonders hervorgehobene Schmerzpunkte wurden bei der Injektion berücksichtigt.

Zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung wurde das Botulinumtoxin-A (Botox®, Allergan, Irvine, Ca., USA; Vertrieb durch Fa. Merz, Frankfurt) durch Zugabe von 0,9%iger Kochsalzlösung rekonstituiert. Es hat sich



Abb. 2a: Ausgeprägte Glabellafalten bei Kontraktion des M. corrugator superciliaris

dabei als praktikabel erwiesen, eine Ampulle BT-A mit 2,5 ml aufzuziehen. Zur Injektion wurde eine Insulinspritze mit 29-gauge-Kanüle verwendet (1ml, 33 x 13mm/ 29T G x 1/2, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg). Eine Plazebo-Kontrolle wurde nicht durchgeführt, da das Verstreichen der Gesichtsfalten und die Unfähigkeit zur Kontraktion der injizierten Gesichtsmuskeln als Indikator für die Effizienz der Behandlung für den Patienten sichtbar waren. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 8 Monate (mindestens 5 Monate, maximal 2 1/2 Jahre).

Ergebnisse

Nach 2–5 Tagen trat bei allen Patientinnen eine selektive Parese der injizierten Muskeln ein. Bei einem von 3 Migränepatienten sowie zwei Patienten mit Spannungskopfschmerz und einem Patienten mit sogenanntem Kombinationskopfschmerz kam es innerhalb von 3 Wochen nach BT-A-Injektion zu einem vollständigen Rückgang der Schmerzattacken. 3 Patienten mit Spannungskopfschmerz und ein Patient mit Kombinationskopfschmerz berichteten im selben Zeitraum von einer deutlichen Reduktion der Schmerzsymptomatik. Die Intensität des Schmerzes wurde nach eigener Einschätzung anhand einer visuellen Analogskala von durchschnittlich 7,6 auf 3,3 gesenkt. Zusätzlich konnte die Anzahl und Dauer der Kopfschmerz-anfälle sowie der Schmerzmittelverbrauch auf durchschnittlich die Hälfte reduziert werden.

Insgesamt gaben die Patientinnen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität an. In zwei Fällen von Migränekopfschmerz konnte durch die Injektion von Botulinumtoxin-A keine Veränderung der Schmerzsymptomatik erzielt werden. Bei allen Patienten kam es zusätzlich zu einer deutlichen Reduktion der spannungsinduzierten Gesichtsfalten insbesondere im Stirn- und Glabellabereich (Abbildungen). Die Wirkung der BT-A-Injektionen dauerte durchschnittlich 3–6 Monate an.



Abb. 2b: Glabellafalten 3 Wochen nach der Behandlung mit BT-A

4 der 10 Patienten wiederholten die Therapie und berichteten über eine 1–3 Monate verlängerte Wirkungsdauer nach der zweiten Injektion. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der BT-A-Injektion wurden nicht beobachtet.

Diskussion

Erste Hinweise zur Wirkung von BT-A bei Migräne konnte man als überraschende Nebenwirkung bei der Behandlung spannungsinduzierter Gesichtsfalten beobachten. Nachfolgende Plazebo-kontrollierte und offene Studien zur Migränetherapie und Prophylaxe mittels BT-A ergaben eine Schmerzreduktion (Intensität und Häufigkeit) von bis zu 85% und Migrärefreiheit bei bis zu 51% der Probanden (2, 5, 20, 28, 31).

Injiziert wurde vor allem die Frontalis-, Glabella- und Temporalisregion unter Berücksichtigung individueller Triggerpunkte (24). *G bel* et al. empfehlen zur Migränetherapie außerdem die Injektion des M. splenius capitis und M. trapezius. Die injizierten Mengen lagen bei 10 MU im Frontalisbereich, je

3–10 MU im Temporalisbereich, je 9 MU im Glabellabereich (M. procerus, Mm. corrugatores), 10 MU für den M. splenius capitis und 20 MU für den M. trapezius.

Der Wirkmechanismus von BT-A wird hauptsächlich der Beseitigung von Triggermechanismen in Form muskulärer Kontraktionen zugeschrieben (28). Dafür spricht auch die von Guyron et al. veröffentlichte Studie über die Reduktion von Migränekopfschmerz nach kosmetischer Resektion des M. corrugator supercili (13). Göbel et al. postulierten außerdem die Hemmung der Freisetzung von Substanz P durch die retrograde Aufnahme von BT-A in das ZNS (12).

In unserer Studie konnte nur in einem Fall von Migräne die Schmerzsymptomatik durch BT-A-Injektion gemildert werden. Möglicherweise spielt in der Migränetherapie die gezielte Injektion der Temporalis- oder Zervikalregion (M. trapezius) beziehungsweise das gezielte Aufsuchen muskulärer Triggerpunkte eine wichtige Rolle, weshalb wir nur einen vergleichsweise geringen Erfolg beobachten konnten.

Zur Behandlung von Spannungskopfschmerz mit BT-A gibt es die größte Zahl von Publikationen. Die Ergebnisse sind sehr widersprüchlich. Zwart et al. konnten nach BT-A-Injektion in den M. temporalis keine Verbesserung der Schmerzsymptomatik feststellen (37).

Alle nachfolgenden Fallbeispiele und offenen Studien berichteten über eine deutliche bis signifikante Reduktion von Schmerzintensität und -häufigkeit beziehungsweise völlige Schmerzfreiheit bei bis zu 30% der Probanden (25, 26, 30). Injiziert wurde vornehmlich in die Frontal-, Temporal-, Okzipital- und Zervikalmuskulatur, wobei muskuläre Triggerpunkte und Punkte vermehrter Muskelkontraktionen (tender points) palpirt wurden. Die verabreichte Menge betrug 15–50 MU BT-A beziehungsweise 160–200 MU Dysport® pro injizierte Muskelgruppe.

In unserer Studie führte die BT-A-Therapie in 3 Fällen zu einer Reduktion der Symptomatik um zirka 50%, in zwei Fällen zur vollständigen Schmerzfreiheit. Obwohl der Pathomechanismus bei Spannungskopfschmerz letztlich nicht vollständig geklärt ist, scheint die muskuläre Komponente eine wesentliche Rolle zu spielen, wobei BT-A zu einer unmittelbaren Entspannung führt (18).

Es resultiert eine Dekompression der Blutgefäße. Die überhöhte Konzentration exzitatorischer Metabolite wird abgebaut und die Dauertonisierung der perikranialen Muskulatur wird reduziert (12). Im Vergleich zur Migränetherapie scheint hier allerdings die Injektion der Temporal- und Zervikalregion eine untergeordnete Rolle zu spielen und vor allem die Behandlung der Gesichtsmuskeln beziehungsweise das gezielte Aufsuchen von Triggerpunkten von Bedeutung zu sein.

Zur Therapie von kombiniertem Spannungskopfschmerz und Migräne gibt es bisher nur zwei Veröffentlichungen. Klapper et al. injizierten in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Stu-

die zwischen 25,5–72,5 MU BT-A in die Temporal- und Subokzipitalregion und beobachteten eine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik (Intensität, Frequenz). Wheeler et al. erreichten mit 20–120 MU BT-A ähnliche Ergebnisse (17, 35).

In unserer Studie trat bei einem von zwei Patienten mit Kombinationskopfschmerz ein kompletter Rückgang, bei dem anderen ein Rückgang der Schmerzsymptomatik um zirka 50% auf. Hier scheint sowohl die muskelrelaxierende als auch die neurogen entzündungshemmende Potenz von BT-A zum Therapieerfolg beigetragen zu haben. Betrachtet man die Injektions-schemata und die applizierten BT-A-Mengen, die in den vorgestellten Studien von 15–100 MU BT-A beziehungsweise 160–200 MU Dysport® reichen, so spielt die applizierte Dosis im Vergleich zur Wahl der Injektionspunkte und dem genauen Palpieren muskulärer Triggerpunkte eine eher untergeordnete Rolle. Ein individuell erarbeitetes Behandlungsschema unter Berücksichtigung subjektiver und objektiver »tender points« verspricht im Vergleich zu starren Injektions-schemata die größere Therapieeffizienz.

Die Möglichkeit eines Plazeboeffekts kann in der vorliegenden Arbeit nicht ausgeschlossen werden. Allerdings konnten Zwart et al. nach Injektion von Kochsalzlösung in die Temporal-muskulatur keine Verbesserung der Schmerzsymptomatik feststellen, so daß dieser Aspekt eher unwahrscheinlich bleibt (37).

Ebenso häufig diskutiert wird die These, dass allein die Nadelung muskulärer Triggerpunkte bei Kopfschmerzpatienten in Anlehnung an die Akupunktur zu einer Reduktion des Kopfschmerzes führen kann. Ein zufälliges »Treffen« der klassischen Akupunkturpunkte (15, 36) im Schädelbereich ist zwar wahrscheinlich, derzeit gibt es allerdings keine Daten oder Veröffentlichungen darüber, daß eine einzige Akupunktur-Sitzung bei Kopfschmerzen zu einem Therapieerfolg geführt hat.

Botulinumtoxin-A stellt eine völlig neue Möglichkeit zur Therapie und Prävention von Migräne und Spannungskopfschmerzen dar. Im Vergleich zu bisher angewandten Schmerzmitteln wirkt BT-A nicht systemisch und hat ausschließlich lokale Nebenwirkungen (die wichtigsten sind unerwünschte Paresen der angrenzenden Muskeln), die sich in der Regel binnen weniger Tage zurückbilden. Schädigungen anderer Organe, Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka oder allergische Reaktionen sind nicht bekannt.

Seine große therapeutische Breite und die einfache Handhabung machen es zu einem sicheren und gut verträglichen Arzneimittel. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber alternativen Behandlungsmethoden wie Akupunktur und Ergotherapie liegt in der einmaligen Applikation und einer Wirkdauer von mehreren Monaten. Obwohl die hervorragende Fähigkeit von Botulinumtoxin-A zur Behandlung von Kopfschmerzen in zahlreichen Publikationen bereits hervorgehoben wurde, sind Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven zur Entwicklung optimaler Injektions-schemata dringend erforderlich.

Literatur

1. Annese V, Basciani M, Borrelli O, Leandro G, Simone P, Andrulli A (1998): Intrasphincteric injection of botulinum toxin is effective in long-term treatment of esophageal achalasia. *Muscle Nerve* 21: 1540-1542
2. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM (2000): Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 669-676
3. Breit S, Heckmann M (2000): Botulinumtoxin. Ein Neurotoxin zur dermatologischen Therapie. *Hautarzt* 51: 874-889
4. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, Blitzer A, List T, Lange D, Lovelace RE, et al. (1987): Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 3: 237-254
5. Brin MF, Swope DM, O'Brian C, Abbasi S, Pogoda JM (2000): Botox® for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 20: 421-422
6. Carruthers J, Carruthers A (1992): Treatment of glabellar frown lines with C. Botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 18: 17-21

7. Carruthers A, Carruthers J (1998): Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of Botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 24: 1189-1194
8. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J (1996): Botulinum A exotoxin use in the clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 34: 788-797
9. Elston JS (1988): Botulinum toxin treatment of blepharospasm. *Adv Neurol* 50: 579-581
10. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E (1990): Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 40: 1213-1218
11. Göbel H (1997): *Die Kopfschmerzen*, Springer, Berlin Heidelberg New York
12. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K (2001): Botulinum-Toxin A in der Therapie von Kopfschmerzkrankungen und perikranialen Schmerzsyndromen. *Nervennaerzt* 72: 261-274
13. Guyuron B, Varghai A, Michelow BJ, Thomas T, Davis J (2000): Corrugator supercilii muscle resection and migraine headaches. *Plast Reconstr Surg* 106: 429-434
14. Heckmann M, Breit S, Ceballos BA, Schaller M, Plewig G (1999): Side-controlled intradermal injection of botulinum toxin A in recalcitrant axillary hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 41: 987-990
15. Hempen C-H (1995): *dtv-Atlas zur Akupunktur*, Deutscher Taschenbuch-Verlag, München.
16. International Headache Society (1988): Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (suppl 7): 1-93
17. Klapper JA, Mathew NT, Klapper A, Kailasam J (2000): Botulinum toxin type A (BTX-A) for the prophylaxis of chronic daily headache. *Cephalalgia* 20: 292-293
18. Jensen R, Olesen J (2000): Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurology* 13: 285-289
19. Johnson EA (1999): Clostridial toxins as therapeutic agents: benefits of nature's most toxic proteins. *Annu Rev Microbiol* 53: 551-575
20. Mauskop A, Basdeo R (2000): Botulinum toxin A is an effective prophylactic therapy for migraines. *Cephalalgia* 20: 422
21. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka KV, Reiners K (1998): Focal hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 134: 427-432
22. Porta M, Perretti A, Gamba M, Luccarelli G, Fornari M (1998): The rationale and results of treating muscle spasm and myofascial syndromes with botulinum toxin type A. *Pain Digest* 8: 346-352
23. Porta M (1999): Botulinum toxin type A injections for myofascial pain syndrome and tension type headache. *Eur J Neurology* 6 (suppl 4): 103-109
24. Porta M (2000): A comparative trial of botulinumtoxin type A and methylprednisolone for the treatment of tension-type headache. *Curr Rev Pain* 4: 31-35
25. Relja M (1997): Treatment of tension-type headache by lokal injection of botulinum toxin. *Eur J Neurolog* 4 (Suppl): 71-73
26. Schulte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S (1999): Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 4: 183-186
27. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA (1985): Botulinum A toxin injection as treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103: 347-350
28. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S; for the BOTOX[®] Migraine Clinical Research Group (2000): Botulinum Toxin Type A as a Migraine Preventive Treatment. *Headache* 40: 445-450
29. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP (1996): Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 46: 1306-1310
30. Smuts JA, Baker MK, Smuts HM, Stassen JMR, Rossouw E, Barnard PWA (1999): Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurology* 6 (suppl 4): 99-102
31. Smuts JA, Barnard PWA (2000): Botulinum toxin type A in the treatment of headache syndromes: a critical report on 79 patients. *Cephalalgia* 20: 332
32. Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Calne DB (1990): Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 28: 512-515
33. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB (1985): A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci* 12: 314-316
34. Tsui JK, Eisen A, Stroessel AJ, Calne S, Calne DB (1986): Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 2: 245-247
35. Wheeler AH (1998): Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. *Headache* 38: 468-471
36. Yamamoto T, Maric-Oehler W (1991): *Neue Schädelakupunktur*, YNSA. Chun-Jo Verlag, Freiburg im Breisgau, 46-109
37. Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O (1994): Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 34: 458-462

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. Hortensia Grema
 Dr. med. Bärbel Greve
 Dr. med. Christian Raulin
 Praxis für Dermatologie,
 Phlebologie und Allergologie
 Kaiserstr. 104
 76133 Karlsruhe
 WWW: www.raulin.de
 E-Mail: info@raulin.de

