

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann

**Botulinumtoxin bei Patienten mit Frey Syndrom:
Eine retrospektive Studie über 440 Behandlungen
bei 100 Patienten**

Inaugural–Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Maximiliane Jerowski
aus Duisburg

promoviert am 11. Oktober 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Professorin Dr. med. M. V. Grosheva
2. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. Eysel

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützung durch Frau Prof. Dr. med. Maria Grosheva erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik und Poliklinik der Hals- Nasen- Ohrenheilkunde ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung, Behandlung und Nachsorge der Patienten wurden ohne meine Mitarbeit durchgeführt und dokumentiert.

Die Aufnahmen und Auswertung der gesammelten Daten in die Botulinumtoxindatenbank wurden von mir selbst ausgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132 / 2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.11.2021

Unterschrift:

Maximilian Prosk

Danksagung

An erster Stelle gebührt mein ganz besonderer Dank Frau Prof. Dr. med. Maria Grosheva für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung, die immense Geduld und die außergewöhnlich gute Kommunikation.

Mein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Stefanie Jansen für die Betreuung bei der Datenauswertung und der Erstellung der Arbeit.

Des Weiteren geht ein Dank an die Mitarbeiter des Universitätsarchiv der HNO Klinik der Universität zu Köln ohne deren Hilfe die Aktenrecherche über so einen langen Zeitraum nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich Frau Dr. med. univ. Laura Ludwig danken für die zahlreichen konstruktiven Treffen und die emotionale Unterstützung.

Zum Schluss möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie und Freunden bedanken die mich während meines Studiums und der Erarbeitung dieser Schrift unterstützt haben und immer für mich da sind

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	8
2 Einleitung	10
2.1 Das Frey Syndrom	10
2.2 Glandula parotidea	15
2.2.1 Anatomie, Lage, Innervation, Versorgung	15
2.2.2 Tumore der Gl. parotidea und die Parotidektomie	18
2.3 Botulinumtoxin	24
2.3.1 Historischer Rückblick	24
2.3.2 Wirkmechanismus von BoNT-A	26
2.3.3 Anwendungsbereich in der Medizin	29
2.3.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen	33
2.4 Fragestellung und Zielsetzung der Studie	34
3 Material und Methoden	35
3.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien	35
3.2 Botulinumtoxin-Formeln	36
3.3 Botulinumtoxin- Therapie	37
3.3.1 Minor Test und BoNT Injektion	37
3.4 Statistische Analyse	42
4 Ergebnisse	43
5 Diskussion	51
6 Literaturverzeichnis	55
7 Anhang	59
7.1 Abbildungsverzeichnis	61
7.2 Tabellenverzeichnis	62
8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	63

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Aa.	Arteriae
ABoNT	Abotulinumtoxin A
Abb.	Abbildung
bzw.	Beziehungsweise
BoNT	Botulinumtoxin
C. botulinum	Clostridium Botulinum
ECD	Extrakapsuläre Dissektion
etc.	et cetera
Gl	Glandula
Gll.	Glandulae
Ggfs.	Gegebenfalls
Hn + Hc	Schwere Ketten
INBoNT	Incobotulinumtoxin
LC	Leichte Ketten
M.	Musculus
Mm.	Musculae
max.	Maximal
min.	Minute
mind.	Mindestens
MSCM	M. sternocleidomastoideus
N	Anzahl der Merkmalsausprägungen
N.	Nervus
OBoNT	Onabotulinumtoxin
o.g.	Oben genannte
P	Signifikanzwert

R.	Ramus
Rr.	Rami
sog.	Sogenannt
s.u.	Siehe unten
Tab.	Tabelle
uvm.	Und vieles mehr
V.	Vena
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Zusammenfassung

Einleitung: Das Frey-Syndrom, auch gustatorisches Schwitzen genannt, ist eine Erkrankung, die nach einer Operation oder nach einem Trauma in der Regio parotidea auftritt. Die in der Literatur angegebene Inzidenz des Frey-Syndroms nach Parotidektomie liegt zwischen 40-80%; das Syndrom tritt etwa 3 bis 6 Monate nach dem chirurgischen Eingriff oder Trauma auf. Das Syndrom ist charakterisiert durch Rötung, Schwitzen und Überwärmung der Wange und wird durch einen gustatorischen Reiz hervorgerufen. In der Literatur existieren verschiedene Regime zur Behandlung des Frey-Syndroms. Man unterscheidet zwischen perioperativen präventiven und postoperativen symptomatischen Therapieansätzen. Heutzutage stellt die intradermale Injektion von BoNT-A die Therapie der Wahl dar. Ziel dieser retrospektiven Studie war es zu prüfen, ob und in wie fern sich die Behandlungshäufigkeit und die Toxinmenge nach wiederholten Injektionen ändert.

Methoden: Daten von 100 Patienten, die zwischen 1998 und 2014 in der Botulinumtoxin-Ambulanz der HNO-Uniklinik Köln behandelt wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. Vor jeder Behandlung wurde das Kauschwitzen mit dem Jod-Stärke-Test bestätigt und somit die betroffene Fläche visualisiert. Die intrakutane Injektion von BoNT-A erfolgte nur in die gefärbten Areale. Somit entsprach die injizierte Toxinmenge der tatsächlichen kauschwitzenden Fläche. Die Behandlung wurde wiederholt, sobald subjektive Beschwerden auftraten und das Frey-Syndrom objektiv erneut nachweisbar war. Wir evaluierten die initial injizierte Toxinmenge, die Dosisänderung bei wiederholten Behandlungen sowie die Zeitintervalle zwischen den Behandlungen.

Resultate: Insgesamt wurden 440 Behandlungen bei 55 Frauen und 45 Männern durchgeführt. Das mittlere Alter betrug bei Therapiebeginn $61,9 \pm 14,8$. Bei 70,5% der Patienten wurde BoNT-A wiederholt injiziert, im Median viermal. Die Erstbehandlung fand 2,8 Jahre nach der Operation bzw. dem Trauma statt. Das mediane Intervall zwischen den Behandlungen betrug 12,0 Monate und war konstant (ANOVA, $p=0,49$). Die injizierte Dosis von ON-BoNT und INBoNT veränderte sich während der untersuchten 16 Jahre nicht (ANOVA, $p=0,60$ bzw. $p=0,72$). Es zeigte sich jedoch eine signifikante Fluktuation der Behandlungsdosis von ABoNT (ANOVA, $p=0,02$).

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Botulinumtoxin A in der Therapie des Frey-Syndrom zeigte eine gute und konstante Wirkung ohne signifikante Unterschiede bei den Zeitintervallen zwischen den wiederholten Behandlungen. Wir beobachteten eine ähnliche Wirksamkeit von drei BoNT-A Formeln (OBoNT, INBoNT und ABoNT). Die Dosis von OBoNT und INBoNT und somit die behandelte Fläche änderte sich nach mehrfachen Behandlungen nicht.

Die Behandlung mit BoNT-A stellt eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlung des Frey-Syndroms dar und wurde von allen Patienten unserer retrospektiven Studie gut vertragen.

2 Einleitung

2.1 Das Frey Syndrom

Das Frey-Syndrom, auch bekannt als aurikulotemporales Syndrom, gustatorisches Schwitzen oder das Kauschwitzen, ist eines der häufigsten Erscheinungen nach einer operativen Entfernung der Ohrspeicheldrüse, ferner auch ersichtlich nach Traumata, Neck- Dissection und Facelift- Eingriffen. ⁽¹⁾

Die Inzidenz des Frey-Syndroms wird in der Literatur bei Patienten mit Zustand nach (Z. n.) Parotidektomie mit bis zu 80% angegeben.⁽¹⁾ Bei den meisten Patienten setzten die Symptome zwischen 3 bis 6 Monaten nach dem Eingriff ein.⁽²⁾

Der Erstbeschreiber der Symptome des Frey- Syndroms war M. Duphenix (1757), der dieses nach einer Inzision zur Drainage eines Parotisabszesses beobachtete. Namensgebend war jedoch Lucja Frey-Gottesmann eine österreichisch-polnische Philosophin und Neurologin, die das Syndrom erstmalig 1923 als „ Le syndrome du nerf auriculo-temporal“ als Folge einer Schussverletzung beschrieb.⁽³⁾⁽⁴⁾



Abbildung 1: Lucja Frey-Gottesmann, 1928 Erstbeschreiberin des Frey-Syndroms.⁽⁵⁾

Das Frey-Syndrom ist charakterisiert durch Rötung, Schwitzen und Überwärmung der Regio parotidea und/oder präaurikulär infolge eines gustatorischen Reizes (z.B. nach Verzehr saurer oder süßer Speisen).⁽⁶⁾

Obwohl es sich bei dieser Erkrankung um eine harmlose und nicht lebensbedrohliche Erkrankung handelt ⁽⁷⁾, kann sie bei betroffenen Patienten zu einer massiven Einschränkung des sozialen Lebens und damit zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen.

Pathophysiologie

Zur Ursache des Syndroms existieren unterschiedliche Theorien. Die allgemein geläufigste Theorie zur Pathogenese geht von einer Neueinsprossung und Fehlinnervation der sympathisch innervierten cholinergen Schweißdrüsenrezeptoren der Haut und der Gefäße in der Regio parotidea durch verletzte bzw. bei der Operation durchgetrennte postganglionären

parasympathische sekretorische Fasern des Nervus auriculotemporalis aus (siehe Abbildung 3).⁽¹⁾

Nach Verletzung oder Parotidektomie werden die Schweißdrüsen der Haut denerviert. Im Rahmen der Reinnervation sprießen postganglionäre parasympathische Fasern, die normalerweise für die Sekretomotorik der Ohrspeicheldrüsen und der benachbarten mukösen Drüsen sowie Vasodilatation verantwortlich sind und reinnervieren die cholinergen Schweißdrüsen-Rezeptoren und die vasokonstriktive Fasern der Haut (siehe Abb. 2.). Bei einer Reizmahlzeit (in der Regel einer sauren oder süßen Speise) kommt es nun zu einer parasympathischen Cross-Stimulation der cholinergen Schweißdrüsen und der Hautgefäße. Hieraus resultieren eine Vasodilatation der Hautgefäße mit typischer Rötung der Haut und das Kauschwitzen.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Unterstützt wird die Theorie der Neu-Einsprossung durch die Tatsache, dass die Symptome des Frey-Syndroms mit einer Latenz von 3 bis 6 Monate nach dem chirurgischen Eingriff oder Traumata auftreten.⁽²⁾

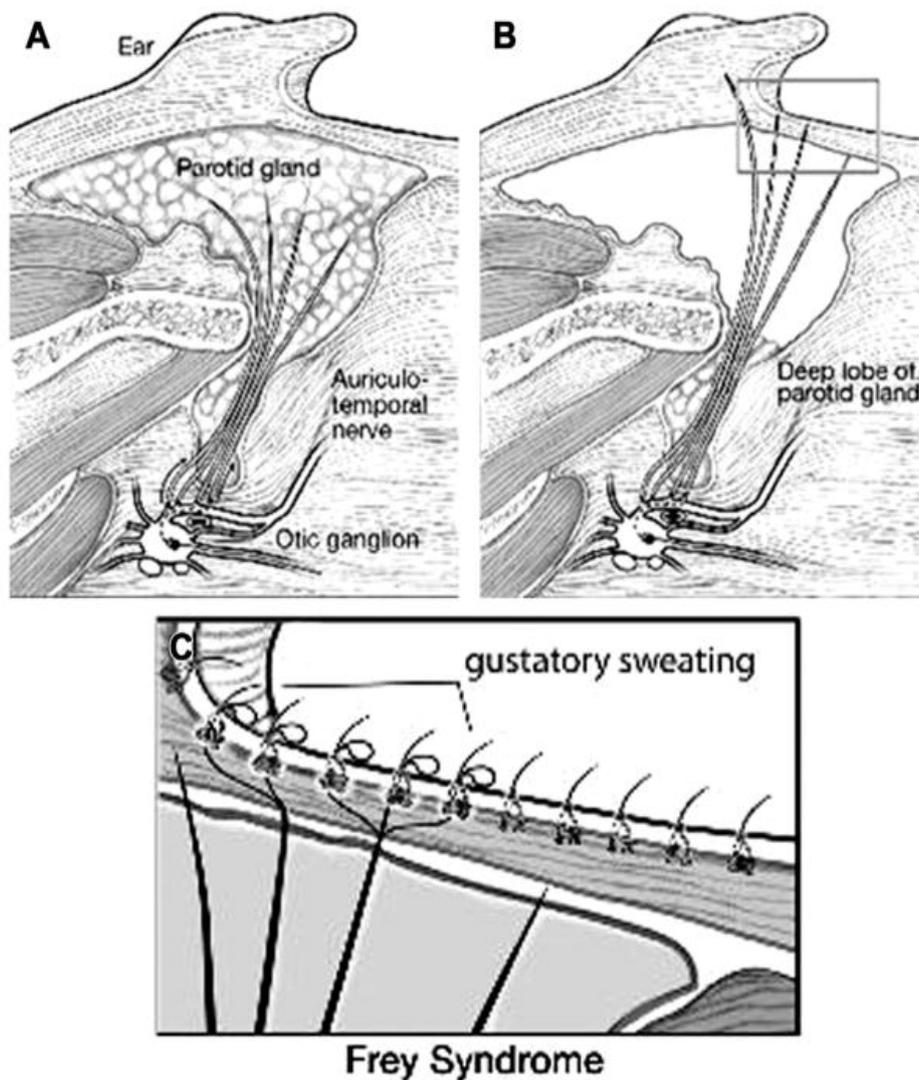


Abbildung 2: Neueinsprossung postganglionärer parasymphathischer Fasern.⁽⁶⁾

Diagnostik

Das Frey-Syndrom ist eine klinische Diagnose. Verifiziert und visualisiert wird das Frey-Syndrom durch den Jod-Stärke-Test nach Minor⁽³⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾, benannt nach dem Erstbeschreiber Minor (1928). Es handelt sich bei diesem Test um ein rein qualitatives Testverfahren. Typischerweise zeigt sich der Test 3 bis 6 Monate nach einem chirurgischen Eingriff oder einem Trauma positiv.⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾

Für den Jod-Stärke-Test nach Minor wird die betroffene Region, hier Regio präauriculär mit einer jodhaltigen Lösung aus 15,0 g Jod, 100,0 g Rizinus-Öl und 900,0 ml 70% Alkohol, auch Lugol'sche Lösung bezeichnet, bedeckt (siehe Abb. 10). Nach der Trocknung wird die Partie dünn mit einem speziellen Stärkepolver bestäubt (siehe Abb. 11). Zur Visualisierung der betroffenen Areale wird der Patient gebeten für ungefähr 5 Minuten eine süße oder saure Speise zu sich zu nehmen z.B. einen Apfel. In den Arealen mit einer verstärkten Schweißproduktion zeigt sich eine dunkel violette Färbung (siehe Abb. 12).⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾

Therapieansätze

Bei den Therapieansätzen beim Frey-Syndrom unterscheidet man zwischen operativen präventiven und postoperativen therapeutischen Ansätzen.

Das Grundprinzip der operativen präventiven Verfahren beruht auf dem Aufbau einer physiologischen Barriere zwischen den in der tiefe liegenden parasympathischen postganglionären freien Nervenendigungen nach Parotidektomie und der darüber liegenden Haut, um die Reinnervation der darüber liegenden Haut zu verhindern.⁽⁶⁾ Hierzu wurden über die Jahre hinweg verschiedene Operationstechniken entwickelt, die sich über das Einbringen eines Muskel- oder Faszienlappens und abdominellen Fetts bis hin zur Einbringung von Fremdmaterial, beispielsweise azellulärer Dermis, erstrecken.

Postoperative Verfahren hingegen arbeiten auf der Grundlage die Symptome des Frey-Syndroms zu lindern und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Bisherige Wirkstoffe, die für die Therapie des Frey-Syndroms in Deutschland Anwendung finden, werden topisch oder via Injektion verabreicht.⁽⁶⁾ Zu den am meisten eingesetzten Substanzen in der Therapie zählen Aluminiumchlorid-Hexahydrat und die Therapie mit Botulinumtoxin A (BoNT-A).⁽¹²⁾

Bei der Therapie mit Aluminiumchlorid-Hexahydrat 15% oder 20%, meist in Form eines Gels oder eines Deodorant-Rollers, wird die Regio präauriculär mit einer Lösung aus 15g (15%) oder 20g (20%) Aluminiumchlorid-Hexahydrat, 2g Hydroxyethylcellulose und 100g gereinigtem Wasser bedeckt. Hierdurch sollen die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen verstopft und nachfolgend chemisch verödet werden (siehe Anhang). Die topische nicht-invasive Behandlung gilt, aufgrund unklarer Langzeitfolgen von Aluminium, unklarer Wirkdauer und nicht kontrollierbarer Dosierung der verwendeten Substanzen im Vergleich zur Therapie mit BoNT-A als minderwertig.⁽¹³⁾

Die Therapie der ersten Wahl bei Frey-Syndrom besteht aus der intrakutanen Injektion von BoNT-A⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Sie stellt eine effektive und sichere Therapieoption beim Frey-Syndrom dar.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾ Trotz einer guten Evidenzlage zur Wirkdauer und Toxinmenge findet die Botulinumtoxin A-Therapie beim Frey-Syndrom im „off label“- Bereich ihre Anwendung.⁽²⁰⁾

2.2 Glandula parotidea

Die Glandula (Gl.) parotidea (sog. Ohrspeicheldrüse) gehört zu den paarigen Kopfspeicheldrüsen. Sie produziert überwiegend seröses Sekret. Zusammen mit Glandulaes (Gll.) submandibulares, Gll. sublinguales und 1000 kleineren Drüsen innerhalb der Mund- und Rachenschleimhaut produziert sie ca. 0,5 bis 2 Liter Speichel pro Tag. Die wichtigste physiologische Funktion der Speicheldrüsen ist die Sekretion von Speichel, der für die Mundbefeuchtung, Immunität und Verdauung unerlässlich ist. Das flüssige Sekret der Ohrspeicheldrüse enthält ein stark spaltendes Enzym, die alpha-Amylase, welche zur Verdauung von Kohlenhydraten benötigt wird. Des Weiteren ist der Speichel reich an Immunglobulinen, die der natürlichen Abwehr im Mund dienen.⁽²¹⁾

2.2.1 Anatomie, Lage, Innervation, Versorgung

Die Ohrspeicheldrüse liegt in der Fossa retromandibularis. Sie wird nach vorne durch die Mandibula und den Musculus (M.) masseter begrenzt, nach medial grenzt sie an die Fossa pterygopalatina und den Processus styloideus und nach dorsal liegt sie dem M. sternocleidomastoideus und dem M. digastricus an.

Der Ausführungsgang der Gl. parotidea, der Ductus parotideus, überquert den M. masseter, durchbricht den M. buccinator und mündet im Vestibulum oris in die Papilla ductus parotidei gegenüber dem 2. oberen Molaren.

Die Gl. parotidea liegt in einer eigenen Faszie, der Fascia parotidea. Von dieser ziehen Bindegewebssepten ins Innere und unterteilen das Drüsengewebe in Lappen (Lobi) und Läppchen (Lobuli).

Die Drüse unterteilt sich in einen kleineren, oberflächlichen Pars superficialis und einen größeren, tiefer gelegenen Pars profunda.

Beide Abschnitte werden von einem Nervengeflecht (Plexus intraparotideus nervi facialis) getrennt.

Ganglion Oticum

SIEHE AUCH TAFEL 153

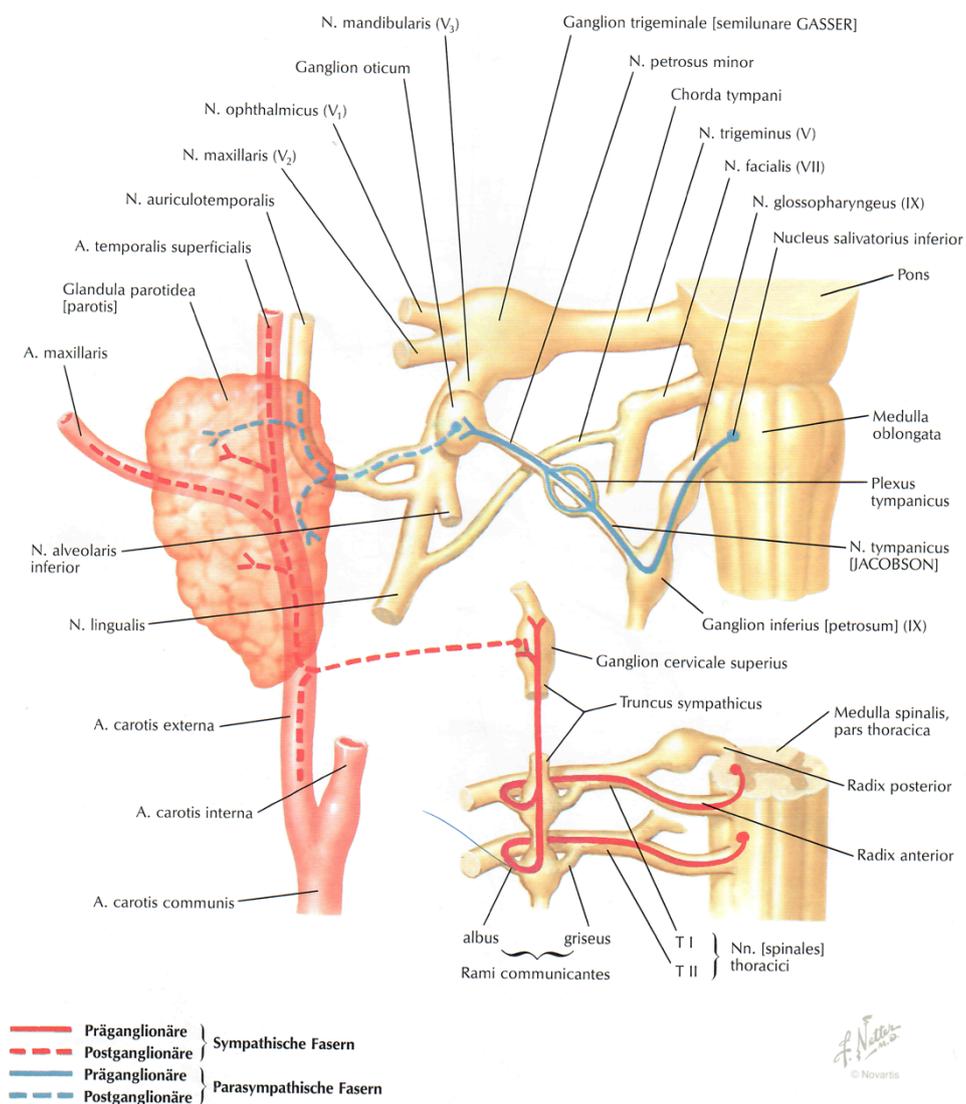


Abbildung 3: Vegetative Versorgung der Glandula parotidea. (22)

Die nervale Versorgung erfolgt sympathisch und parasymphatisch (siehe Abb. 3 und Tabelle (Tab.) 1 und 2) Aus dem Nucleus salivatorius inferior der Medulla oblongata gelangen die präganglionären parasymphatischen Fasern über den Nervus (N.) glossopharyngeus (IX) zum Ganglion inferius.

Von dort ziehen die präganglionären Fasern über den N. tympanicus, Plexus tympanicus und N. petrosus minor zum Ganglion oticum.

Dort erfolgt die Umschaltung auf postganglionäre Fasern, die weiter im N. auriculotemporalis des N. mandibularis und im Plexus intraparotideus nervi facialis verlaufen und sich schließlich in sekretorische Fasern auf zweigen. Dieser Verlauf wird nach dem Erstbeschreiber als Jacobson-Anastomose bezeichnet (Abb. 3 und Tab.1).

Die sympathischen Fasern kommen aus dem Ganglion cervicale superius und gelangen über das Sympathikusgeflecht der Arteria (A.) meningea media zum N. auriculotemporalis und von dort zur Ohrspeicheldrüse (Abb. 3).

Die arterielle Versorgung der Ohrspeicheldrüse erfolgt über die aus der A. carotis externa entspringende A. temporalis superficialis (Abb. 3).

Das venöse Blut wird hauptsächlich über die Vena (V.) retromandibularis in die V. jugularis interna abgeleitet.⁽¹²⁾⁽²³⁾(Schünke, Schulte, & Schumacher, 2006; Strutz & Mann, 2010)

Präganglionäre parasymphatische Fasern aus dem Nucleus salivatorius inferior der Medulla oblongata → N. glossopharyngeus XI → Jacobson'sche Anastomose → N. petrosus minor durch das Foramen ovale → Ganglion oticum, Umschaltung auf postganglionäre Fasern → Postganglionäre parasymphatische Fasern im N. auriculotemporalis aus dem N. mandibularis → Sekretomotorik der Ohrspeicheldrüse und der benachbarten mukösen Drüsen und Vasodilatation.

Tabelle 1: Parasymphatischer Faserverlauf zur Glandula parotidea.

Präganglionäre sympathische Fasern → Medulla spinalis → Ganglion cervicale superius → Postganglionäre sympathische Fasern → Sympathikusgeflecht der Arteria (A.) meningea media → N. Auriculotemporalis → Exzitation der cholinerge Schweißdrüsen-Rezeptoren, Inhibition der Sekretomotorik und Vasokonstriktion.

Tabelle 2: Sympathischer Faserverlauf zur Glandula parotidea.

2.2.2 Tumore der Glandula parotidea und die Parotidektomie

Die Tumore der Gl. parotidea sind die häufigsten Speicheldrüsentumore. Circa 80% der Speicheldrüsentumore manifestieren sich in der Gl. parotidea. Man unterteilt die Tumore in benigne und maligne Tumore.⁽²⁴⁾ In 80% der Fälle handelt es sich bei Tumoren der Glandula parotidea um benigne Tumore.⁽¹²⁾⁽²⁴⁾ Der häufigste benigne Tumor aller Speicheldrüsen mit einer Inzidenz von 2,4-4,9/100.000 Personen/Jahr ist das pleomorphe Adenom und bildet 40-60% aller Parotis- Tumore. Der zweithäufigste Tumor ist der Warthin-Tumor mit einer Häufigkeit von etwa 30%. Anderer Arten der benignen Tumore der Glandula parotidea, wie z.B. das Basalzelladenom oder das kanalikuläre Adenom sind sehr selten.⁽²⁴⁾

Die jährliche Inzidenz bösartiger Tumore der Speicheldrüsen variiert zwischen 0,3-3/100.000 Personen/Jahr. 20% der Tumore der Glandula parotidea sind maligne. Zu den wichtigsten Phänotypen zählen das Azinuszellkarzinom mit einer Häufigkeit von 10-18%, das Adenokarzinom mit 13-32%, das Adenoidzystische Karzinom mit 9-15%, das Mucoepidermoid- Karzinom mit 11-31%, das Karzinom in einem pleomorphen Adenom mit 7-13%, das Plattenepithelkarzinom mit 9-17% und das Speichelgangskarzinom mit einer Häufigkeit von 3-6%.⁽²⁴⁾

Die Diagnose der Tumore beinhaltet die klinische Diagnostik, die Darstellung mittels Ultrasonographie gegebenenfalls (ggfs.) in Kombination mit der Feinnadelaspirationszytologie und die MRT-Diagnostik.⁽²⁰⁾

Die Therapie der Wahl bei gutartigen und bösartigen Tumoren der Gl. parotidea ist in der Regel chirurgisch und besteht aus einer Ohrspeicheldrüsen-Entfernung, einer sog. Parotidektomie.

Abhängig von dem Befall regionaler Lymphknoten, dem Differenzierungsgrad des Tumors,

dem T-Stadium und der lokalen Ausdehnung des Tumors erfolgt zusätzlich eine therapeutische oder elektive Neck-Dissection und/oder eine adjuvante Strahlentherapie.⁽¹²⁾⁽²⁴⁾

Parotidektomie

Die Therapie der Wahl bei benignen oder malignen Tumoren stellt die Parotidektomie dar. Dabei richtet sich die operative Strategie und Ausdehnung nach der Lokalisation sowie der Entität und Größe des Tumors, dem Patientenalter, der Komorbidität und nicht zuletzt nach dem Wunsch des Patienten.⁽²⁰⁾

Die meisten Raumforderungen sind im lateralen Anteil der Ohrspeicheldrüse lokalisiert. Bei gutartigen Tumoren stellt hierbei die sog. laterale Parotidektomie oder sogar auf eine Drüsenregion und den Tumor begrenzte Resektion (partielle Parotidektomie) die Therapie der Wahl dar.

Bei der lateralen Parotidektomie wird der Hauptstamm des Nervus facialis und der gesamte periphere Nervenfächer identifiziert und dargestellt. Es erfolgt anschließend die gesamte Entfernung des oberhalb des Nervenfächers liegenden Drüsengewebes (siehe Abb. 4).⁽²⁰⁾

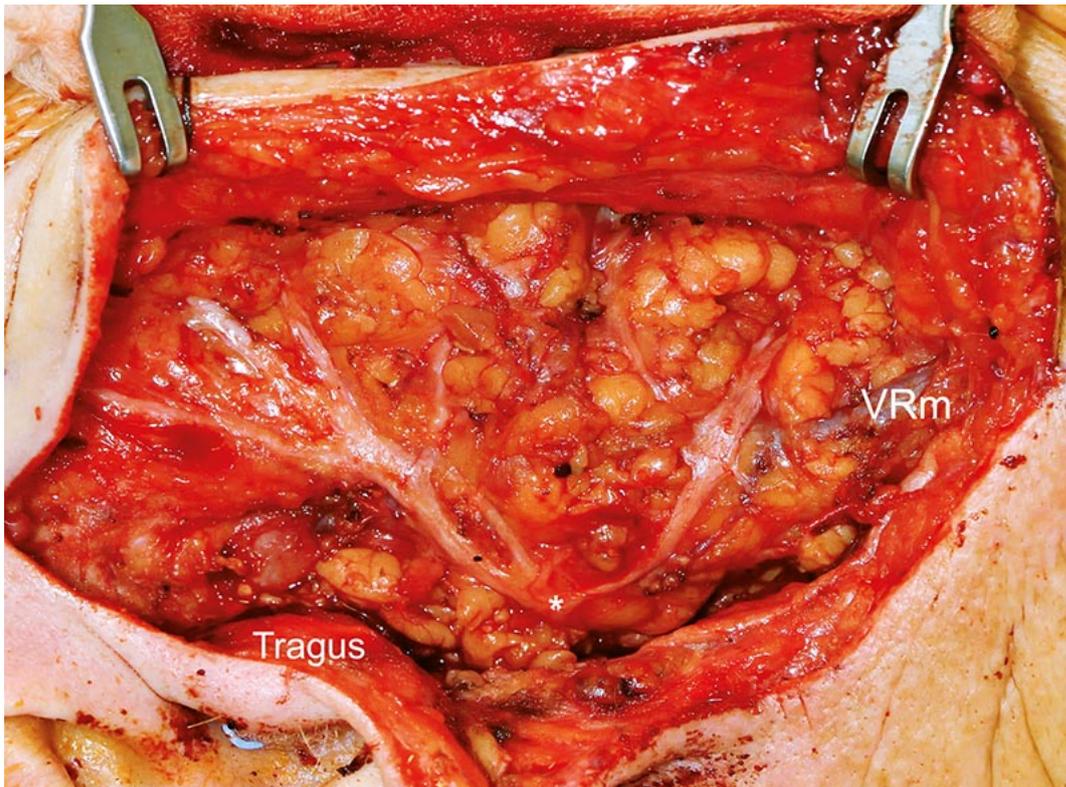


Abbildung 4: Perioperativer Situs nach laterale Parotidektomie rechts mit komplett dargestellten Plexusfächer, Stern markiert Hauptstamm des N. facialis, VRm.: Vena retromandibularis.⁽²⁰⁾

Bei der partiellen Parotidektomie hingegen werden der Hauptstamm des N. facialis und nur die peripheren Äste des N. facialis dargestellt, die sich in unmittelbarer Nähe des Parotistumors befinden. Anschließend erfolgt die Entfernung des Drüsengewebes, welches sich unmittelbar um den Tumor befindet (siehe Abb. 5).⁽²⁰⁾

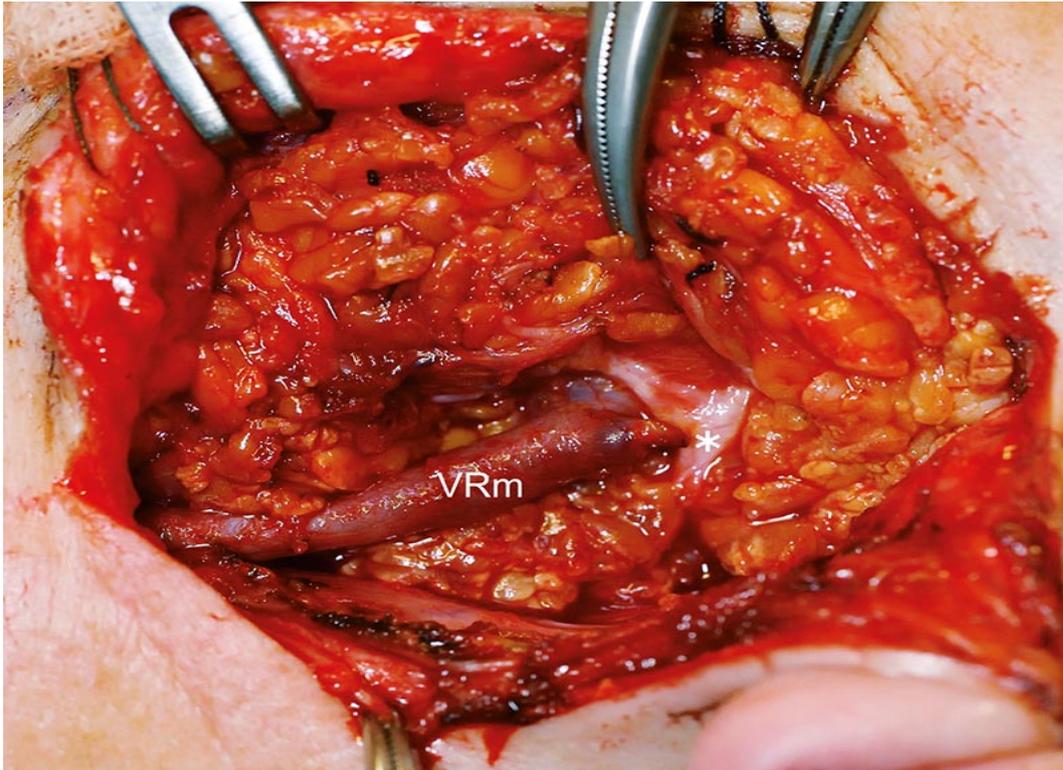


Abbildung 5: Perioperativer Situs nach partieller Parotidektomie links, kaudaler Parotispol ist entfernt, VRm.: Vena retromandibularis, Darstellung des Hauptstammes des N. facialis (mit * markiert) und Darstellung des Ramus marginalis mandibulae.⁽²⁰⁾

Eine Tumorentfernung ohne Fazialisdarstellung ist heutzutage als sog. extrakapsuläre Dissektion (ECD) möglich. Hierbei wird der Tumor in der Glandula parotidea mit dem angrenzenden Drüsengewebe ohne Darstellung und Dissektion des Hauptstammes des Nervus facialis vorsichtig präpariert und entfernt. Anwendung findet diese Operationstechnik bei kleinen, oberflächlichen und mobilen Tumoren in den Händen eines erfahrenen Chirurgen (siehe Abb. 6).⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾

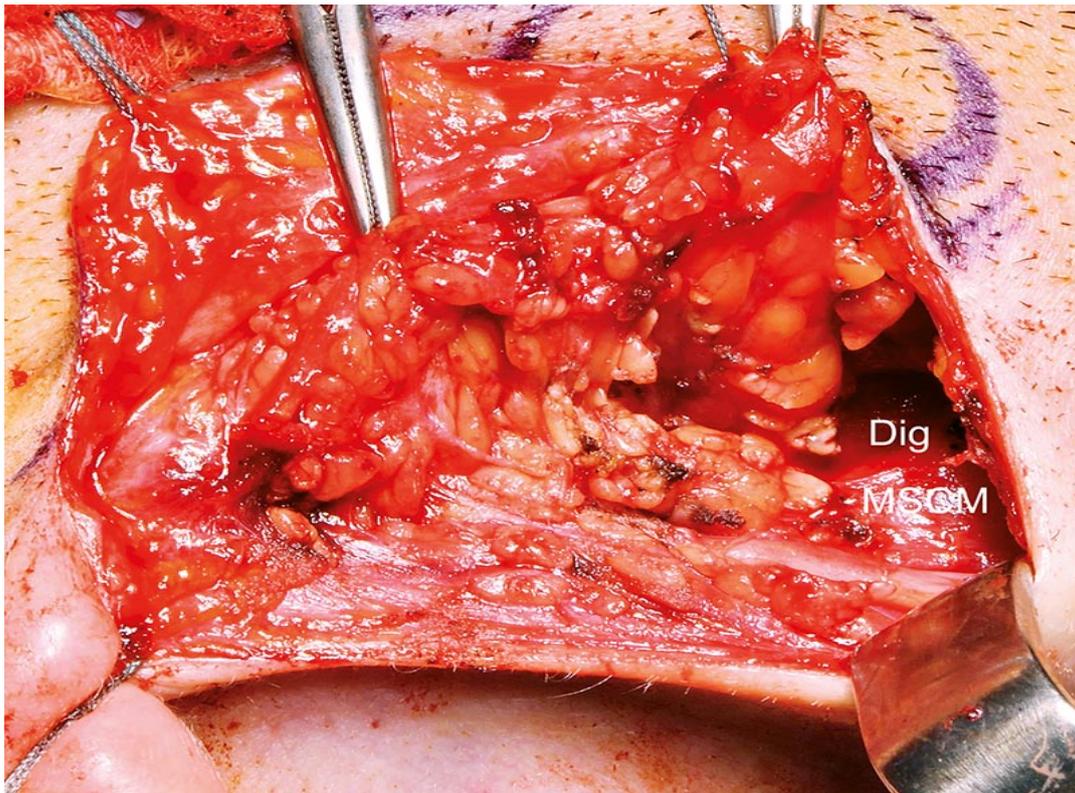


Abbildung 6: Perioperativer Situs bei extrakapsulärer Dissektion rechts. Nervus facialis ist nicht dargestellt, Dig: M. digastricus, MSCM: M. sternocleidomastoideus.⁽²⁰⁾

Im Gegensatz zu den oben genannten (o.g.) limitierten Zugängen steht die totale Parotidektomie. Hierbei wird das gesamte Gewebe der Ohrspeicheldrüse lateral und medial des N. facialis entfernt. Dieser Zugang wird in der Regel bei Malignomen, bei sog. Innenlappentumoren und bei therapieresistenter rezidivierender chronischer Parotitis durchgeführt (siehe Abb. 7).⁽²⁰⁾

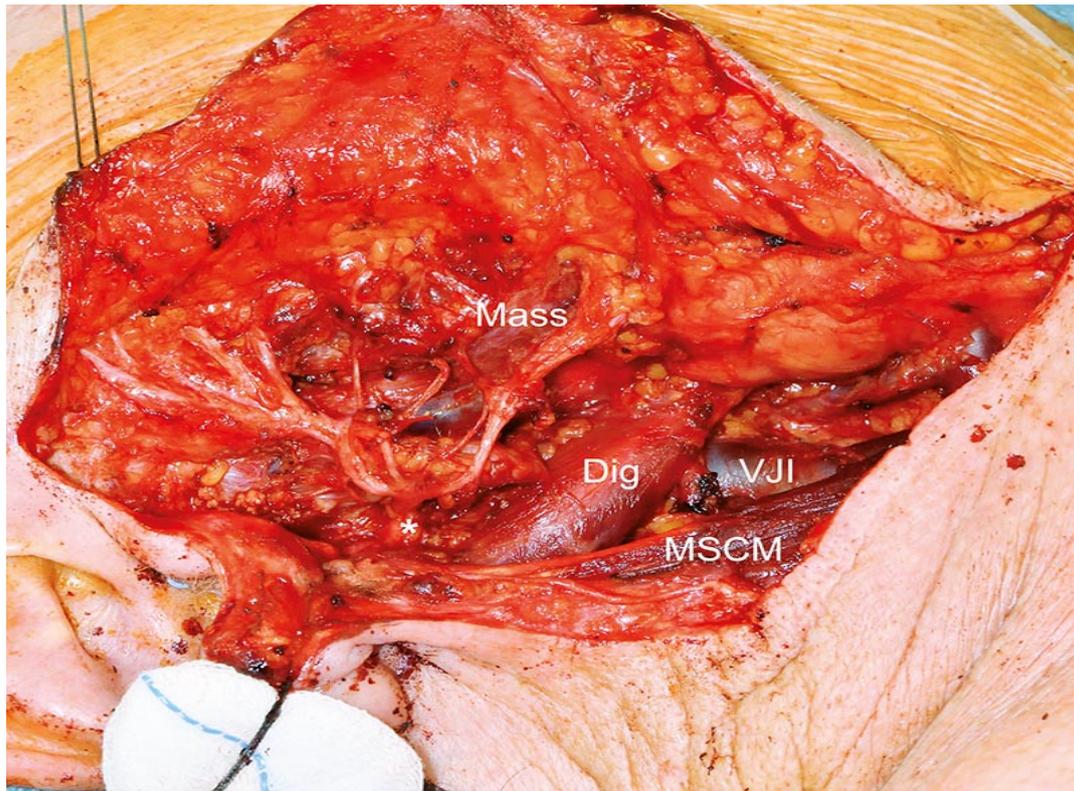


Abbildung 7: Perioperativer Situs nach totaler Parotidektomie rechts. Darstellung des peripheren Fazialisfächers, darunter liegend Mass: M. digastricus und VJI: Vena jugularis interna, MSCM: M. Sternocleidomastoideus und Dig: den hinteren Bauch des M. digastricus.⁽²⁰⁾

Das Risiko von Komplikationen steht im direkten Zusammenhang mit dem Ausmaß der Operation.⁽²⁴⁾ Man unterscheidet bei den Komplikationen zwischen direkten peri- und postoperative auftretenden Komplikationen und Spätkomplikationen. Die direkten Komplikationen nach einer Parotidektomie beinhalten im Wesentlichen typische unspezifische Operationsrisiken wie Nachblutungen, Schmerzen, Schwellungen, Wundinfektionen und Hämatome und spezifische Komplikationen wie die komplette oder inkomplette Fazialisparese, die Ausbildung von Speichelfistel sowie die Kieferklemme. Mit einer Prävalenz von 20% treten Speichelfisteln relativ häufig nach einer Parotidektomie auf. In 20-45% kommt es postoperativ zu einer meist inkompletten Fazialisparese, die nach 6-12 Monaten nicht mehr nachweisbar ist; weniger als 5 % der Betroffenen erleiden eine persistierende Schwäche des N. facialis.⁽¹²⁾⁽²⁰⁾

Zu den Spätkomplikationen zählen Sensibilitätsstörungen im Operationsgebiet, kosmetisch unzureichende Narbenbildung, Substanzdefekte oder Eindellungen, Tumorrezidive und das Frey-Syndrom.

Das Frey-Syndrom zählt mit einer Prävalenz von 80% zu einer der häufigsten Spätkomplikationen nach Parotidektomie.

In verschiedenen prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Resektion und des Operationsumfanges das Risiko für ein Frey-Syndrom erhöhen. So konnten Studien zeigen, dass das Frey-Syndrom signifikant häufiger nach einer totalen als nach einer lateralen Parotidektomie oder ECD auftritt.⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

2.3 Botulinumtoxin

Das Botulinumtoxin (BoNT) ist ein Sammelbegriff für mehrere sehr ähnliche neurotoxische Proteine, welche ein Stoffwechselprodukt des grampositiven, stäbchenförmigen, anaeroben Bakteriums *Clostridium botulinum* darstellt.

Man unterscheidet 4 phänotypische Gruppen und genotypische Linien von *Clostridium botulinum* mit 7 identifizierten neurotoxischen BoNT- Subtypen A, B, C, D, E, F und G.

BoNT-A, -B, -E und -F sind für Erkrankungen beim Menschen verantwortlich. Die Subtypen C und D sind in der Regel für Erkrankungen bei Tieren relevant.⁽²⁶⁾

2.3.1 Historischer Rückblick

Seit der Antike sind Botulismuszfälle im Zusammenhang mit einer schlechten Lebensmittellagerung aufgetreten. Ursächlich hierfür waren mangelhaft gelagerter, getrockneter und geräucherter Fisch und/oder Fleisch. In den späten 1700er Jahren führte in Europa der Botulismus, eine Krankheit, welche durch die Aufnahme von Botulinumtoxinen in verunreinigten Lebensmitteln in den menschlichen Körper entsteht, zu vielen Todesfällen. Zurückzuführen war die Vielzahl der Ausbrüche dieser Krankheit auf die damals widrigen hygienischen Verhältnisse in der Lebensmittelproduktion im Rahmen des Napoleonischen Krieges (1795-1813).⁽²⁷⁾ Eine Hauptquelle des Botulismus stellten damals beliebte geräucherte und saure Würste dar.

Erstmalig untersuchte der deutsche Physiker und Dichter Justinus Kerner (1786-1862) das mysteriöse „Wurstgift“ 1811. Durch heroische Selbstversuche und Versuchen an Tieren gelang es ihm, die typischen Symptome ⁻²³⁻ wie Erbrechen, Krämpfe, Mydriasis, Ptosis, Schluckbeschwerden, Atemnot, Erschlaffung der Muskulatur und den Wirkmechanismus durch Hemmung der Nervenleitung des laut ihm benannten „Fettgiftes“ oder der „Fettsäure“ zwischen 1817 und 1822 zu beschreiben.

Darüber hinaus entwickelte Kerner schon damals Hypothesen zur Pathophysiologie des Toxins und Visionen über mögliche therapeutische Behandlungen. Kerner postulierte schon damals, dass das Gift zoonischen Ursprungs sei.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

„1869 prägte der deutsche Arzt John Müller den Begriff "Botulismus", aus "Botulus", dem Lateinischen für Wurst“.⁽²⁶⁾ Erst 90 Jahre später 1895 konnte das für die Vergiftung ursächliche Bakterium durch Dr. Emile Pierre-Marie van Ermengem, einem belgischen Bakteriologen, erstmalig isoliert werden. Anhand von Todesfällen nach Verzehr von Schinken untersuchte er diesen und konnte schließlich den Erreger, dem er den Namen Bacillus botulinus gab, isolieren.⁽²⁸⁾ Des Weiteren erkannte van Ermengem, dass das Bakterium Clostridium botulinum nicht generell pathogen war. Das heisst, es handelt sich bei dem Krankheitsbild nicht um eine Lebensmittelinfektion, sondern um Vergiftungserscheinungen, die durch die vom Erreger produzierten Toxin hervorgerufen werden konnten.

Der deutsche Arzt Ludwig Brieger prägte 1890 den Begriff "Toxin". Erst ab diesem Zeitpunkt wurden diese neuen Erkenntnisse mit den Erkenntnissen von Kerner und van Ermengem verbunden.⁽²⁶⁾ Im Lauf der Jahre konnte durch verschiedene Mikrobiologen der Erreger klassifiziert werden und in verschiedene Subtypen und Toxine kategorisiert werden. Es zeigte sich in diesen Jahren, dass das Toxin auch im militärischen Rahmen von Nutzen sein könnte. Viele Untersuchungen und Studien erfolgten daher im Labor des United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases in Fort Detrick einem Militärstützort in Frederick, USA.

1946 konnte Botulinumtoxin Typ A durch Carl Lammanan et al. zum ersten Mal in kristalliner Form in Frederick hergestellt werden. Dies ebnete den Weg zur therapeutischen Verwendung des Toxins in der Medizin.

Schon Kerner postulierte nach seinen Erkenntnissen Hypothesen über den möglichen therapeutischen Nutzen des „Wurstgiftes“.⁽²⁶⁾ Er beschrieb den möglichen Nutzen zur Therapie um die Aktivität des sympathischen Nervensystems im Zusammenhang mit Bewegungsstörungen z.B. bei Chorea minor und Hypersekretion von Körperflüssigkeiten zu senken.

Diese Hypothesen blieben lange Zeit Spekulationen bis zu den wegweisenden Studien von Dr. Alan Scott, einem Ophthalmologen aus San Francisco, USA.

Dieser suchte nach Alternativen zur operativen Schieltherapie. Er suchte nach einer Substanz, die eine neuromuskuläre Blockade in der hyperaktiven Muskulatur indizierte. Nach unterschiedlichen Versuchen, unter anderem an Affen, gelang es dem Augenarzt 1977 Botulinumtoxin A zur Behandlung des Strabismus erstmalig therapeutisch zu nutzen.

1989 erfolgte die erste Zulassung als Medikament zur Therapie des Strabismus und Blepharospasmus in den USA. Seitdem sind zahlreiche weitere Indikationen hinzugekommen.

Heutzutage findet das BoNT-A medizinische Anwendung in verschiedensten Gebieten der Ophthalmologie, Neurologie, Dermatologie, Urologie und Laryngo- Rhino- Otologie.⁽²⁶⁾⁽²⁹⁾

2.3.2 Wirkmechanismus von BoNT-A

Molekularchemisch besteht das Botulinumtoxin A aus einer leichteren Kette (LC, 50 kDA) und eine schwere Kette (Hc+Hn, 100 kDA), die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (siehe Abb. 8).

Die schwere Kette hat dabei die Funktion der Bindung an die präsynaptische neuronale Membran und den intrazellulären Transport, während die leichte Kette die toxische Wirkung beinhaltet. Die schwere Kette lässt sich in 2 Fragmente unterteilen, die funktionelle Unterschiede aufweisen. Das C- terminale Ende (Hc- Fragment) stellt die Bindung zur neuronalen präsynaptischen Membran her. Die Bindung an bestimmte Oberflächensubstanzen bewirkt die Aufnahme des Toxins in die Zelle über Endozytose. Hingegen ist der aminoterminaler Anteil (Hn- Fragment) für den intrazellulären Transport und für die Bildung eines Kanals in der Membran des Endosoms verantwortlich. Hierdurch kommt es zum Austritt des Toxins in das Zytosol.

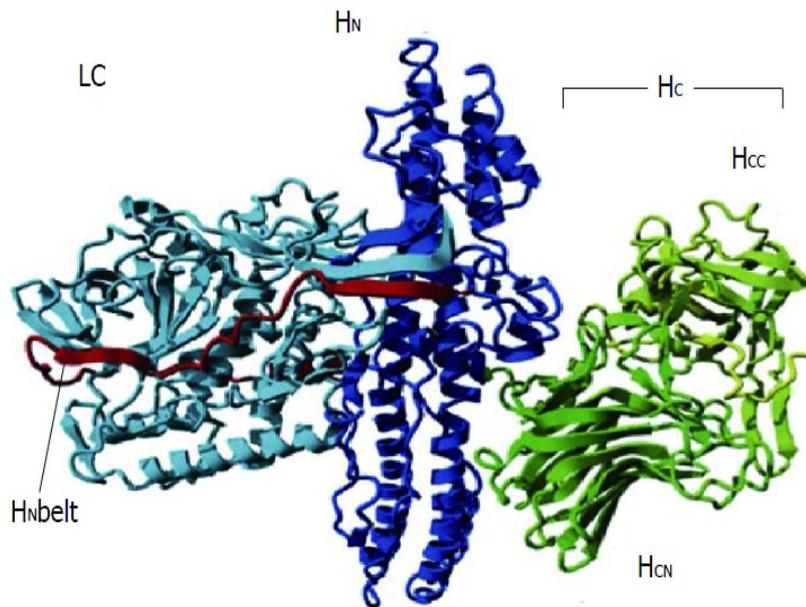


Abbildung 8: Struktur des Botulinumtoxin A, LC: leichte Kette, Hn + Hc: schwere Kette.⁽²⁹⁾

Die leichte Kette (LC) beinhaltet eine Zink-abhängige Endopeptidase, die für die Spaltung der sogenannten SNARE-Proteine (Synaptobrevin/VAMP, SNAP 25 und Syntaxin) verantwortlich ist. Die Serotypen A, C und E setzen hierbei proteolytisch an SNAP 25 an, B, D, F und G spalten Synaptobrevin. Syntaxin wird ausschließlich durch den Serotyp C inaktiviert. Durch die fehlende Fusion der Proteine zum sog. SNARE Komplex wird die Verschmelzung der Neurotransmitter beinhaltenen Vesikel mit der präsynaptischen Membran verhindert, dadurch wird die Exozytose und die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt gehemmt. Die Injektion von BoNT-A führt durch Hemmung der Ausschüttung von Acetylcholin im Bereich der cholinergen Synapsen zu einer selektiven Blockierung (siehe Abb. 9).⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾

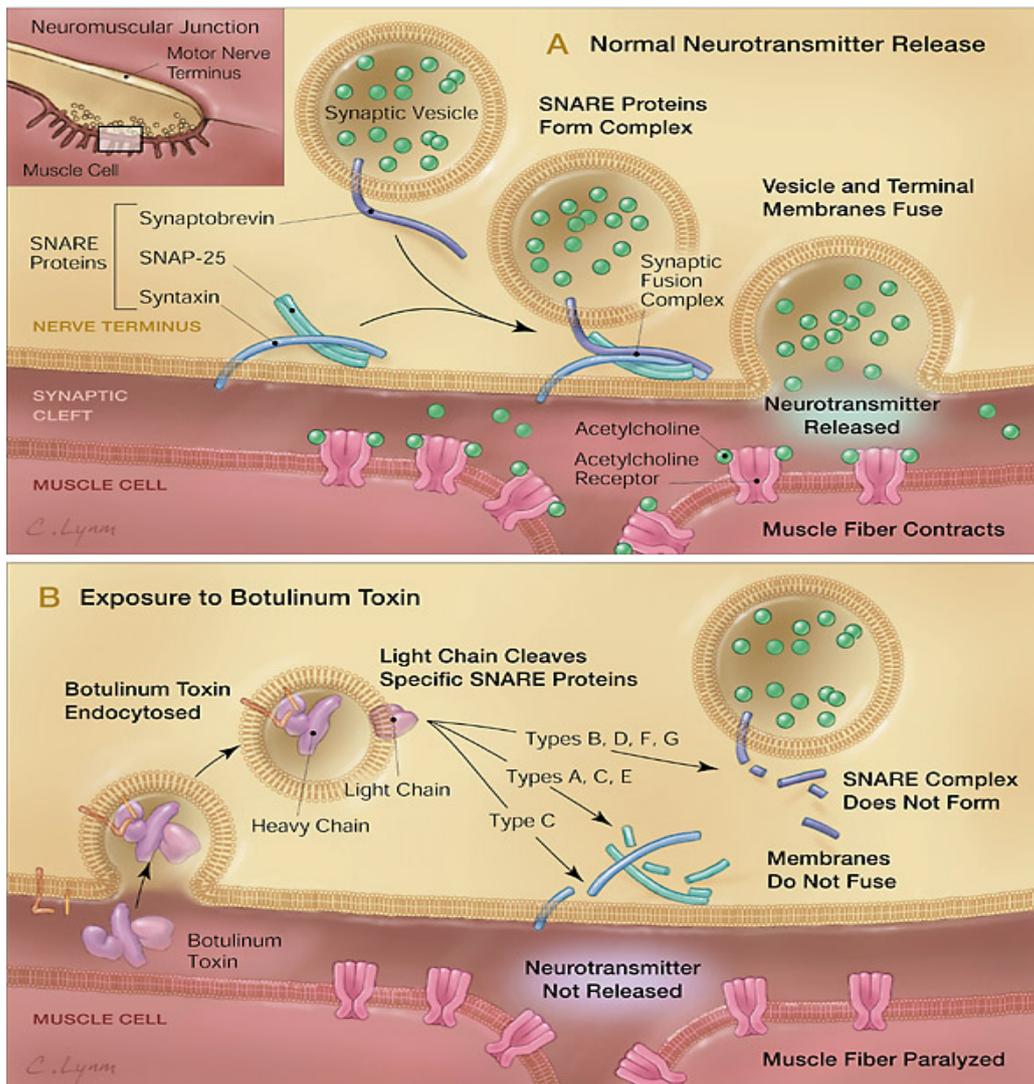


Abbildung 9: A.: Schematische Darstellung der Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Verbindung B.: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin. Die leichte Kette von BoNT spaltet die spezifischen SNARE Proteine (s.o.) und verhindert so die Freisetzung von Acetylcholin in den neuromuskulären Übergang.⁽³³⁾

Durch intramuskuläre Injektionen kommt es im Bereich der neuromuskulären Endplatte der quergestreiften Muskulatur zu einer schlaffen Lähmung der Muskulatur. Durch intra- und subkutane Injektionen kommt es im Bereich der sympathisch innervierten Schweißdrüsen zu einer Hypo- oder Anhidrosis. Im Bereich parasympathischer Nervenendigungen führt die Injektion zu einer Erschlaffung glatter Muskulatur und Funktionsstörungen der betroffenen Organe.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾

Seit einigen Jahren ist eine zusätzliche sensorische Wirkung des BoNT-A bekannt.

Experimente zeigten eine Botulinumtoxin A induzierte Blockade von Transmittern, die bei der Schmerzaufnahme, Schmerzleitung und Schmerzverarbeitung eine Rolle spielen. Dies führte zu einer Zulassung des BoNT-A zur Behandlung von chronischer Migräne im Jahre 2011.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Die Botulinumtoxin A-Wirkung setzt ca. 2-3 Tage nach der Injektion ein und erreicht ihre maximale Wirkung nach etwa 2 Wochen. Nach etwa 10 Wochen beginnt diese langsam abzunehmen, wobei Injektionen ins Drüsengewebe prolongierte Wirkungen von ca. 6-9 Monate auslösen können.⁽³⁵⁾ Es gibt Hinweise, dass sich die Wirkdauer des Toxins an der motorischen Endplatte signifikant von der Wirkdauer im sensorischen und vegetativen Nervensystem unterscheidet.⁽³⁶⁾

2.3.3 Anwendungsbereich in der Medizin

Aktuell sind 3 Präparate des BoNT-A, Onabotulinumtoxin A (ONBoNT, Botox®), Incobotulinumtoxin A (INBoNT, Xeomin®) und Abotulinumtoxin A (ABoNT, Dysport®) in Europa verfügbar.

In der Medizin gibt es viele Erkrankungen bei denen man sich diese spezielle Wirkung des Toxins zu Nutze macht. Unter anderem findet die Injektion von BoNT-A zur Therapie bei neuromuskulären und vegetativen Störungen wie Blepharospasmus, Torticollis spasticus und oromandibulären Dystonie, beim Strabismus, bei Blasenfunktionstörungen, bei axillärer Hyperhidrose sowie chronischer Migräne, Sialorrhoe und anderen ihre Anwendung (siehe unten aufgeführte Fachinformation zu Botox®, Dysport® und Xeomin®).

1989 erfolgte die erste Zulassung von Botox®, Onabotulinumtoxin A als Medikament zur Therapie des Strabismus und Blepharospasmus in den USA. 1993 folgte diese in Deutschland. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere therapeutische Anwendungsgebiete erschlossen.⁽²⁶⁾

Aktuell ist Botulinumtoxin A laut des Bundesausschusses für die Verordnung von Arzneimitteln und der Fachinformation für folgenden Therapien zugelassen:

<p>Botox® (Clostridium botulinum Toxin Typ A, Onabotulinumtoxin A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Blepharospasmus, hemifaziale Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien - Bei idiopathischer rotatorischer zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus) - Bei fokaler Spastik im Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab dem 2. Lebensjahr - Bei fokaler Spastik des Handgelenkes und der Hand und des Fußgelenkes bei erwachsenen Schlaganfallpatienten - Bei starker, fortbestehender primärer Hyperhidrose axillaris - Bei chronischer Migräne bei Erwachsenen - Zur Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase bei Erwachsenen und bei Harninkontinenz bei Erwachsenen mit neurogener Detrusorhyperaktivität bei neurogener Blase infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder Multiplen Sklerose.
-------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Dysport® (Clostridium botulinum Toxin Typ A, Abotulinumtoxin A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bei idiopathischem Blepharospasmus und gleichzeitig bestehenden hemifazialen dystonen Bewegungsabläufen - Zur symptomatischen Behandlung eines einfachen idiopathischen rotierenden Torticollis spasmodicus mit Beginn im Erwachsenenalter - Zur symptomatischen Behandlung einer fokalen Spastik der oberen Extremität bei Erwachsenen - Zur symptomatischen Behandlung einer fokalen Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der untere Extremitäten bei gefährigten Patienten mit infantiler Zerebralparese ab dem 2. Lebensjahr
-------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Xeomin® (Clostridium botulinum Toxin Typ A, Incobotulinumtoxin A)	<ul style="list-style-type: none"> - Zur symptomatischen Behandlung des Blepharospasmus - Bei rotatorischer zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus) - Bei Spastizität der oberen Extremitäten beim Erwachsenen - Zur Behandlung von Sialorrhoe bei Erwachsenen
--------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 3 a-c: Indikationen von Botox®, Dysport® und Xeomin®.⁽³⁷⁾

Neben der Anwendung bei den oben genannten zugelassenen Erkrankungen findet das Toxin eine weitweite Anwendung bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen, wie in der folgenden Tabelle 4 aufgeführt.

Hierbei handelt es sich um einen sogenannten „Off-Label-Use“. Mit dem Begriff des Off-Label-Use bezeichnet man die therapeutische Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der von den Arzneimittelbehörden gesetzlich zugelassenen Anwendungsgebieten (Indikationen, Patientengruppen).

Obwohl weltweit die BoTN-A Therapie bei Frey-Syndrom die Therapie der ersten Wahl darstellt, wird auch diese Anwendung im Off-label-Bereich durchgeführt. So ist es den einzelnen Kostenträgern überlassen, ob die Behandlungskosten von der jeweiligen Krankenkasse oder vom Patienten selbst zu tragen sind. Wichtig dabei ist, dass die Patienten über die „Off-Label“-Anwendung und die möglichen Folgekosten aufgeklärt werden.⁽³⁸⁾

Medizinischer Fachbereich	Indikation
Urologie	Benigne Prostatahyperplasie, Harnverhalt, Blasenschmerzsyndrom, Beckenbodenspasmen
Neurologie	Dystonien, spastische Syndrome, Parkinsonsyndrom, Tics, Tremor, Migräne, Spannungskopfschmerz, myofaszialer Schmerz, Hypersalivation
Ästhetische Chirurgie	Ästhetische Faltenregulation dynamischer Falten, Gesichtasymmetrie
Dermatologie	Raynaud- Syndrom, Hyperhidrose
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	Spasmodische Dysphonie, pharyngeale Dystonie, Krokodilstränen-Phänomen, Frey-Syndrom, Hypersalivation, Speichelfisteln, Rhinorrhö, First-Bite-Syndrom, Synkinesien bei Defektheilung nach Fazialisparese, neuropathischer Schmerz nach ausgedehnter Neck Dissection
Ophthalmologie	Protektive Ptosis bei Lagoophthalmus oder schweren Hornhautrekrankungen, Behandlung der Lidreaktion bei endokriner Orbitopathie, Abduzensparalyse und Vertikaldeviation bei aktiver endokriner Orbitopathie
Gastroenterologie	Sphinkter-Odii- Spasmus, Achalasie

Tabelle 4: Indikationen Botulinumtoxin A. ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

2.3.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Therapie mit Botulinumtoxin A ist generell als nebenwirkungsarmes Verfahren zu sehen. Die auftretenden Nebenwirkungen sind stark von der applizierten Dosis von BoNT-A, dem Einsatzgebiet und dem umgebenden Gewebe abhängig. Die Nebenwirkungen sind wie auch die gewünschte Wirkung reversibel und damit zeitlich limitiert.⁽³⁴⁾⁽³⁹⁾

Botulinumtoxin A wird intradermal oder intramuskulär appliziert und verbleibt fast vollständig am Injektionsort und wird dort abgebaut. BoNT-A zeichnet sich durch ein breites therapeutisches Spektrum und streng lokalen Effekten aus, ohne typische metabolische Komplikationen an Ausscheidungsorganen zu verursachen. Die Nebenwirkungen der BoNT-A Therapie werden in obligate, lokale und systemische Nebenwirkungen unterteilt.

Bei den obligaten Nebenwirkungen handelt es sich um Nebenwirkungen, die durch das Therapieprinzip selbst ausgelöst werden. Hierbei können auch unerwünschte Behandlungseffekte auftreten, die zu einer zu starken oder zu schwachen Reaktion am Zielorgan führen können. Lokale Nebenwirkungen werden durch die Diffusion der Substanz in angrenzende Gewebe ausgelöst. Hierbei kann es z.B. zu unerwünschten Lähmungen in der angrenzenden Muskulatur kommen. Die obligaten und lokalen Nebenwirkungen sind stark abhängig von der applizierten Toxinmenge und dem Zielorgan bzw. dessen umliegenden Gewebe. Systemische Nebenwirkungen wie z.B. Augen- und Mundtrockenheit, Dysphagie, Akkomodationsstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Obstipation treten durch den Transport von Botulinumtoxin A über den Blutkreislauf auf. Diese zeigen sich jedoch erst bei Applikation von sehr hohen BoNT-A Dosen. Botulinumtoxin A kann auf Grund seiner Molekulargröße die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren.⁽³⁴⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

Zu unterscheiden sind davon die injektionsbedingten Nebenwirkungen wie Schmerzen, Hämatome und Schwellung im Bereich der Einstichstelle, welche primär nach der Injektion auftreten und keine spezifische Nebenwirkung des Präparates darstellen.⁽⁴³⁾

Die Behandlung des Frey-Syndroms wird als nebenwirkungsarm eingestuft. Zu den beobachteten Nebenwirkungen beim Frey-Syndrom zählen Schmerzen bei der Injektion und dezente Hämatome im Bereich der Injektionsstelle. In anderen Studien berichteten die Patienten über Mundtrockenheit und dezente Muskelschwäche beim Kauen. Langfristige Nebenwirkungen nach der Therapie mit BoNT-A sind nicht bekannt.⁽⁴⁴⁾ Bei einer Langzeitbehandlung von Kauschwitzen mit BoNT-A wird von erfahrenen Anwendern von einem sog. Shift des schwitzenden Areals berichtet. Dieses Phänomen, dessen Ätiologie unbekannt ist, wurde bereits bei Behandlung von lokalisierten Hyperhidrose beschrieben.⁽⁴⁵⁾

Zu den allgemeingültigen, absoluten Kontraindikationen gehören Erkrankungen, die zu einer generalisierten Störung der Muskeltätigkeit führen wie z.B. die Myasthenia gravis oder das Lambert-Eaton-Syndrom, Schwangerschaft und Stillzeit, bekannte Allergie gegen den Wirkstoff oder gegen Albumin und Sucrose sowie Infektionen oder Entzündungen an der Einstichstelle. Zu den relativen Kontraindikationen zählt die Einnahme von Antikoagulanzen und Koagulopathien (wie z.B. das Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom).⁽⁴³⁾

2.4 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

In der Literatur existieren variierende Dosis- und Applikationsregimes zu BoNT-A in Bezug auf die Therapie des Frey-Syndroms. Ziel dieser Arbeit war es, die Entwicklung der Dosis des Toxins und der Zeitintervalle zwischen den Behandlungen bei Patienten mit gesichertem Frey-Syndrom, die in den letzten 16 Jahren in der Botulinumtoxin-Sprechstunde der HNO Uniklinik Köln behandelt wurden, retrospektiv zu untersuchen.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien

In der vorliegenden retrospektiven Studie erfolgte eine Datenanalyse von konsekutiven Patienten der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität zu Köln. Die hier präsentierte Arbeit entspricht den Anforderungen des Ethikkomitees der Universität zu Köln, Deutschland.

Es erfolgte eine Datenanalyse von 433 Patienten die mit Botulinumtoxin A im Zeitraum von 1998 bis 2014 in der Hals- Nasen-Ohren-Klinik der Universität zu Köln therapiert wurden. Daten aller Patienten, die mit dem Symptom Kauschwitzen, das aurikulotemporale Syndrom oder Frey-Syndrom in der Botulinumtoxin-Sprechstunde der HNO Uniklinik Köln in Behandlung befanden, wurden retrospektiv erfasst. In die Auswertung flossen folgenden Daten ein.: das Geschlecht, Alter, Ursache des Kauschwitzen, Zeitpunkt der OP bzw. des Traumas, Seite der Behandlung, der Zeitpunkt und Dauer der Behandlung, verabreichte Menge des Toxins pro Behandlung und Art des Toxins.

Das Einschlusskriterium der Patienten aus der bestehenden Datenbank bestand in der Therapie des Frey-Syndroms mit BoNT-A. Das Frey-Syndrom wurde definiert durch die Symptome wie Schwitzen, Rötung und Überwärmung der Regio parotidea und/oder präauriculär, nach einem vorangegangenen Trauma oder Operation in der Regio parotidea, welche durch die Nahrungsaufnahme süßer oder saurer Speisen ausgelöst wurden.⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁹⁾

Ausgeschlossen aus der Datenanalyse wurden Patienten, die eine Botulinumtoxin A Therapie aufgrund einer anderen Schweißätiologie erhalten haben wie z.B bei der Hyperhidrosis capitis.

Aus dem gesamten Patientengut wurden 100 Patienten mit BoNT-A bei Frey-Syndrom therapiert. Alle Patientin wurden mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff ausführlich über die Methode der Injektion mit Botulinumtoxin A und über die möglichen Risiken aufgeklärt. Das schriftliche Einverständnis der Patienten wurde eingeholt.

Die injizierte Toxinmenge orientierte sich an der Größe des Behandlungsareals im Jod-Stärke-Test und an der Toxinmenge, die bei der vorangegangenen Therapie angewendet wurde.

Der Erfolg der Therapie wurde definiert durch die subjektiv wahrgenommene verminderte Schweißsekretion und durch eine verminderte Rötung und Überwärmung der betroffenen Region.

Als symptomfreies Intervall wurde der Zeitraum zwischen den Behandlungen definiert. Die Behandlung wurde dann wiederholt, sobald subjektive Beschwerden auftraten und das Frey-Syndrom objektiv im Jod-Stärke-Test erneut nachweisbar war.

3.2 Botulinumtoxin-Formeln

In unserer Studie verwendeten wir aufgrund der chronologischen Varianz in der Zulassung der Botulinumtoxin-Präparate in Deutschland zur Therapie des Frey-Syndroms unten genannte Medikamente:

- Abotulinumtoxin A (ABoNT, Dysport, Ipsen Pharma GmbH, Ettlingen, Deutschland; von 1998-2000),
- Onabotulinumtoxin A (ONBoNT, Botox, Allergan Pharmaceuticals Ireland; ab 2000)
- Incobotulinumtoxin A (INBoNT, Xeomin, Merz, Frankfurt/Main, Deutschland; ab 2005).

ONBoNT und INBoNT wurden in Ampullen a 100 Einheiten, ABoNT in Ampullen a 500 Einheiten verwendet. Gemäß der Behandlungsempfehlungen durch Lawasaki et al.⁽¹⁵⁾(Laskawi et al., 1998) und der Herstellerempfehlungen, wurde das ONBoNT und INBoNT für die Behandlung der schwitzenden Areale in 4 ml steriler Kochsalzlösung (0,9g/l NaCl) aufgelöst. Entsprechend wurde das ABoNT Pulver in 2,5 ml Salzlösung gelöst. Nach Rekonstruktion enthielt 1ml-Lösung jeweils 25 Einheiten ONBoNT bzw. INBoNT und 100 Einheiten ABoNT. Eine Einheit von ONBoNT entsprach einer (1) Einheit INBoNT und 4 Einheiten von ABoNT.

3.3 Botulinumtoxin- Therapie

3.3.1 Minor Test und BoNT Injektion

Vor jeder Behandlung wurde der Jod-Stärke Test zur Objektivierung des Kauschwitzens durchgeführt. Der Test stellte das betroffene Areal dar und diente der Abschätzung der nötigen Toxindosis. Das Testergebnis wurde bei jedem Patienten fotodokumentiert (siehe Abb. 10-13).

Vor Beginn der Untersuchung erfolgte zunächst die ausgiebige Hautdesinfektion der präaurikulären Region und der Wange. Anschließend wurde zur Visualisierung der Minor-Test durchgeführt (Abb. 10-13). Für den Jod-Stärke-Test nach Minor wurde die betroffene Region, mit einer jodhaltigen Lösung, der sogenannten Lugol'schen Lösung bedeckt (siehe Abb. 10). Nach der Trocknung wurde die Partie mit einem speziellen Stärkepulver dünn bestäubt (siehe Abb. 11). Zur Visualisierung der betroffenen Areale wurde der Patient gebeten für ungefähr 5 Minuten eine süße oder saure Speise zu sich zu nehmen, meist einen Apfel. In den Arealen mit einer verstärkten Schweißproduktion zeigt sich eine dunkel violette Färbung (siehe Abb. 12). Das betroffene Areal wurde in 1cm² große Quadrate unterteilt (Abb. 13). Nur die Hautareale, welche sich im Test violett färbten wurden behandelt.

Dem entsprechend korrespondierte die verabreichte Toxindosis mit der Größe der aktuell schwitzenden Hautpartie (siehe Abb. 10-13)

Das BoNT-A wurde intrakutan injiziert. Pro 1 cm² wurden 0,5-1,25 Einheiten ONBoNT oder INBoNT oder 1,5- 3,75 Einheiten ABoNT verabreicht (Abb. 13)

Die Behandlung wurde wiederholt, sobald erneute subjektive Beschwerden wie das Kauschwitzen auftraten und das Frey-Syndrom im Minor-Test objektiv nachweisbar war. Die Ergebnisse wurden dokumentiert und in die Botulinumtoxin-Datenbank (Exceltable und SPSS, siehe unten (s.u.)) aufgenommen.



Abbildung 10: Jod-Stärke-Test; Schritt 1: Auftragen der Lugol'schen Lösung.



Abbildung 11: Jod-Stärke-Test; Schritt 2: Auftragen des Stärkepulvers.



Abbildung 12: Jod-Stärke-Test; Schritt 3: Verfärbung des zu testenden Areals 5 Minuten nach dem gustatorischen Reiz, hier nach Verzehr eines Apfels.



Abbildung 13: Vorbereitung der Injektion: Einteilung der Hautpartien in gedachte 1cm² Quadrate. Injektionsmenge pro 1 cm²: 0,5-1,25 Units OnBoNT/INBoNT; 1,5-3,75 Units ABoNT.



Abbildung 14: Lugol'sche Lösung, Speisestärke, Reizmalzeit in Form eines Apfels.

3.4 Statistische Analyse

In der vorliegenden Studie wurde zur statistischen Analyse die Software SPSS Version 22.0.0 (IBM Coporation, Chicago, USA) verwendet. Quantitative Variablen werden in der Studie als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben und qualitative Variablen in absoluten Zahlen und Prozent. Der Shapiro-Wilk Test wurde durchgeführt, um das Kollektiv auf Normalverteilung zu prüfen. Die Verteilung der Daten zeigte sich für alle Behandlungen normalverteilt. Zur Überprüfung möglicher signifikanter Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen erfolgte die Analyse mittels einfaktorieller ANOVA. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig geprüft.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden zwischen Mai 1998 und Dezember 2014 100 Patienten mit dem Frey-Syndrom in der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universität zu Köln behandelt. In der Summe wurden 440 Behandlungen durchgeführt. Das Patientenkollektiv bestand aus 57 weiblichen und 46 männliche Patienten. Das Frey-Syndrom wurde in 224 Fällen rechts, in 213 Fällen auf der linken Seite behandelt. Aus diesem Kollektiv wurden 5 Patienten auf beiden Seiten behandelt. In 3 Fällen war die Seite der Behandlung retrospektiv nicht zu eruieren. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erstbehandlung betrug $61,9 \pm 14,8$ Jahren (min-max. 27,5- 91,6 Jahre).

Einschlusskriterien	
Grunderkrankung	Frey Syndrom
Geschlecht	männlich weiblich
Alter	Jede Altersgruppe
Ursachen des Frey Syndrom	Parotidektomie auf Grund von: <ul style="list-style-type: none"> - Benignen Tumoren der Ohrspeicheldrüse - Malignen Tumoren der Ohrspeicheldrüse - Traumata im Bereich der Wange - Sialolithiasis - Sialadenitis - Mumps
Therapie	intrakutane Botulinumtoxin Injektion

Verwendete Botulinumtoxinformeln	Anabotulinumtoxin (ABoNT, Dysport, von 1998-2000) Onabotulinumtoxin (ONBoNT, Botox, ab 2000) Incobotulinumtoxin (INBoNT, Xeomin, ab 2005).
-----------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabelle 5: Zusammenfassung der Einschlusskriterien.

Ätiologie des Frey-Syndroms

Die Ätiologie des Frey-Syndroms wurde evaluiert. Bei 96 % der Patienten (n=96) trat das Frey-Syndrom nach einer Parotidektomie auf. Diese erfolgte bei 57% der Patienten aufgrund einer benignen Läsion der Glandula parotidea und bei 13% der Patienten aufgrund eines malignen Tumors. Andere Ätiologie waren das Auftreten von Traumata in zwei Fällen sowie Sialolithiasis, Sialadenitis und Mumps in jeweils einem Fall. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung konnte der Grund für die Parotidektomie bei 24 Patienten nicht erhoben werden.

Geschlecht des Patienten	Weiblich N=55 (55,3%) Männlich N=45 (44,7%)	
Alter der Patienten	Min 28- max. 91 Jahre	Mittelwert 61.9 ± Standardabweichung 14.8
Seite der Behandlung	224 rechts 213 links 5 beidseits	
Ätiologie des Frey-Syndroms	96% postoperativ, (nach einer Parotidektomie)	<ul style="list-style-type: none"> - 57% benigne Läsion - 13% maligne Läsion - 24% Entität der entfernten Läsion unklar (missing data) - 1% Sialolithiasis - 1% Sialadenitis - 1% Mumps - 2% Trauma

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patientenkriterien.

Zeitintervalle zwischen den Behandlungen

Insgesamt wurden die Patienten während des analysierten Zeitintervalls ein bis zu 18-mal therapiert. Bei den Patienten, die sich mehr als einmal in der Sprechstunde wiedervorge stellt haben (70,5 %, n=70), betrug die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen $5,8 \pm 4,2$, im Median 4 Behandlungen, min-max. Das mittlere Zeitintervall von der Operation bzw. dem Trauma bis zur ersten Injektion betrug $4,1 \pm 5,1$ Jahre (Median 2,8 Jahre; min 0,2 bis max 33,6 Jahre).

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen den Behandlungen in unserer Sprechstunde betrug $16,8 \pm 18,0$ Monate (Median 12 Monate, min 23,0 bis max. 125,5 Monate).

Das Zeitintervall zwischen den Behandlungen variierte hierbei nicht signifikant (ANOVA, $p=0,49$, $F 1,01$, Abbildung 15).

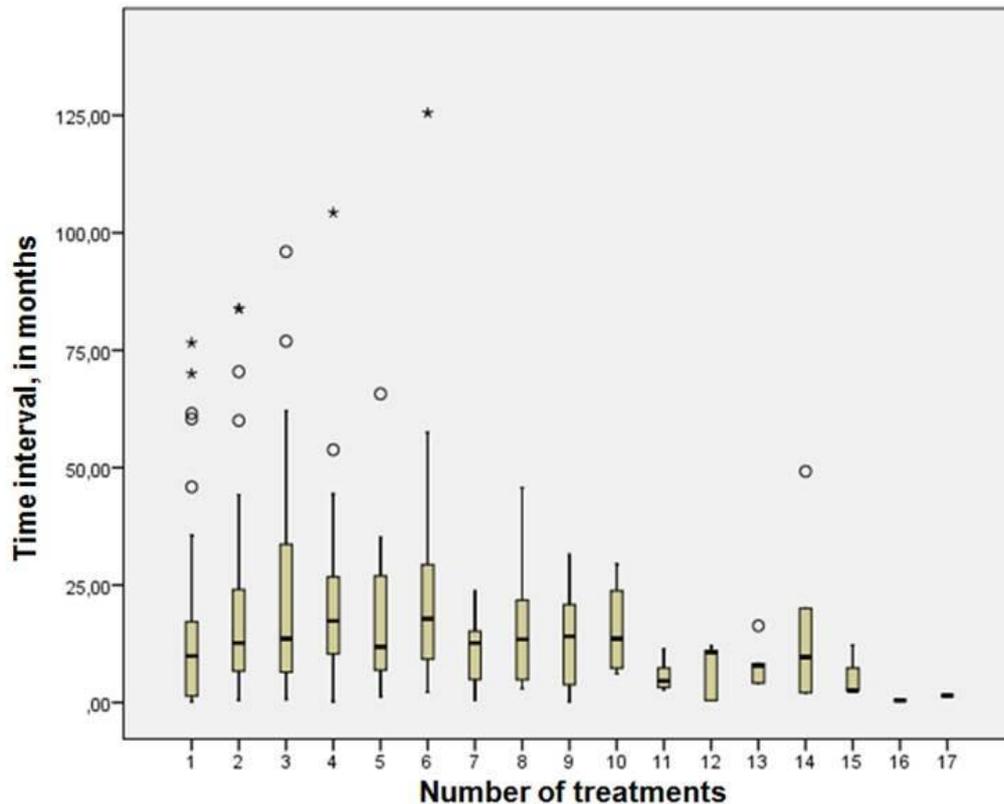


Abbildung 15: Veränderung der Zeitintervalle zwischen den Behandlungen. ANOVA, $p=0,49$, $F1,01$.

Anwendung von BoNT-Präparaten

Bei 38,2% der Fälle wurde zur Behandlung des Frey-Syndrom ABoNT (168 mal) angewendet, bei 41,8% (183 mal) ONBoNT und bei 20% (88 mal) INBoNT. Zur Erstbehandlung kam in 46,6% (48 mal) ABoNT, 41,7 % (43 mal) ONBoNT und in 7,8% (8 mal) INBoNT zur Anwendung.

Bei der Erstbehandlung wurde ABoNT in mittlerer Dosierung von $259,8 \pm 119,6$ Einheiten (Median 240,0 Einheiten), ONBoNT $30,4 \pm 12,1$ Einheiten (Median 26,5 Einheiten) und für INBoNT $29,8 \pm 8,1$ (Median 25,0 Einheiten) verabreicht.

Im Laufe der Langzeittherapie betrug die durchschnittliche Dosis von ABoNT $203,7 \pm 114,9$ Einheiten (Median 200,0), von ONBoNT $32,3 \pm 13,7$ Einheiten (Median 30,0) und INBoNT $34,7 \pm 12,1$ Einheiten (Median 35,0).

BoNT-A Präparat	Gesamtzahl der Anwendungen	Anwendung bei Erstbehandlung	Dosis bei Erstbehandlung	Dosis bei Langzeittherapie
ABoNT (Dysport®)	168 mal (38,2% der Behandlungen)	48-mal (46,6%)	Median 240,0 Einheiten Mittelwert \pm Standardabweichung: $259,8 \pm 119,6$ Einheiten	Median 200 Einheiten Mittelwert \pm Standardabweichung: $203,7 \pm 114,9$ Einheiten
ONBoNT (Botox®)	183 mal (41,8 % der Behandlungen)	43-mal (41,7%)	Median 26,5 Einheiten Mittelwert \pm Standardabweichung: $30,4 \pm 12,1$ Einheiten	Median 30,0 Einheiten Mittelwert \pm Standardabweichung: $32,3 \pm 13,7$ Einheiten
INBoNT (Xeomin®)	88 mal (20%)	8-mal (7,8%)	Median 25,0 Einheiten Mittelwert \pm Standardabweichung: $29,8 \pm 8,1$ Einheiten	Median 35 Einheiten Mittelwert \pm Standardabweichung: $34,7 \pm 12,1$ Einheiten

Tabelle 7: Zusammenfassung Behandlungen mit Botulinumtoxin-A Präparaten.

Es konnte keine signifikante Veränderung der Behandlungsdosis von ONBoNT (Abb. 16) und INBoNT (Abb. 17) während des gesamten Zeitraums von 16 Jahren festgestellt werden (ANOVA, $p=0,60$, $F=87$ bzw. $p=0,72$, $F=72$).

Es zeigte sich jedoch eine signifikante Variation der Behandlungsdosis bei Patienten, die mit ABoNT therapiert wurden (Abb. 18, ANOVA, $p=0,02$, $F=1,98$).

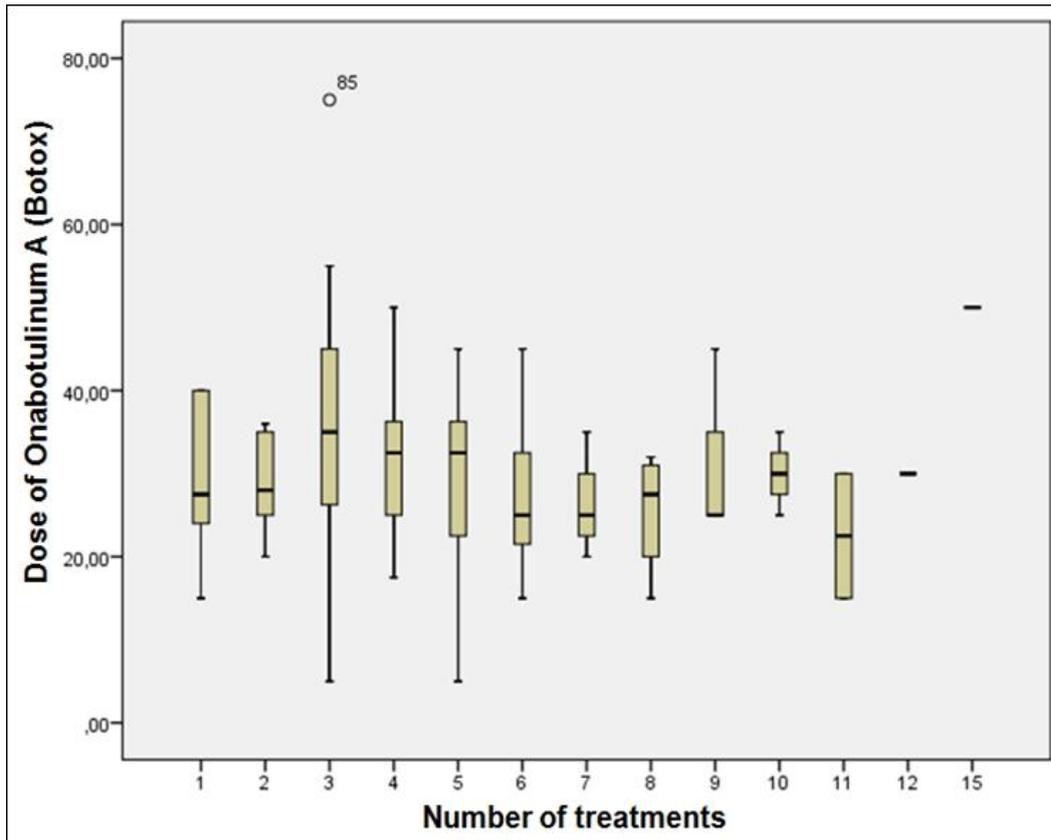


Abbildung 16: Veränderung der Dosis von Onabotulinumtoxin A (Botox®) über die Gesamtdauer der Behandlungen. ANOVA, $p=0,60$, $F=87$.

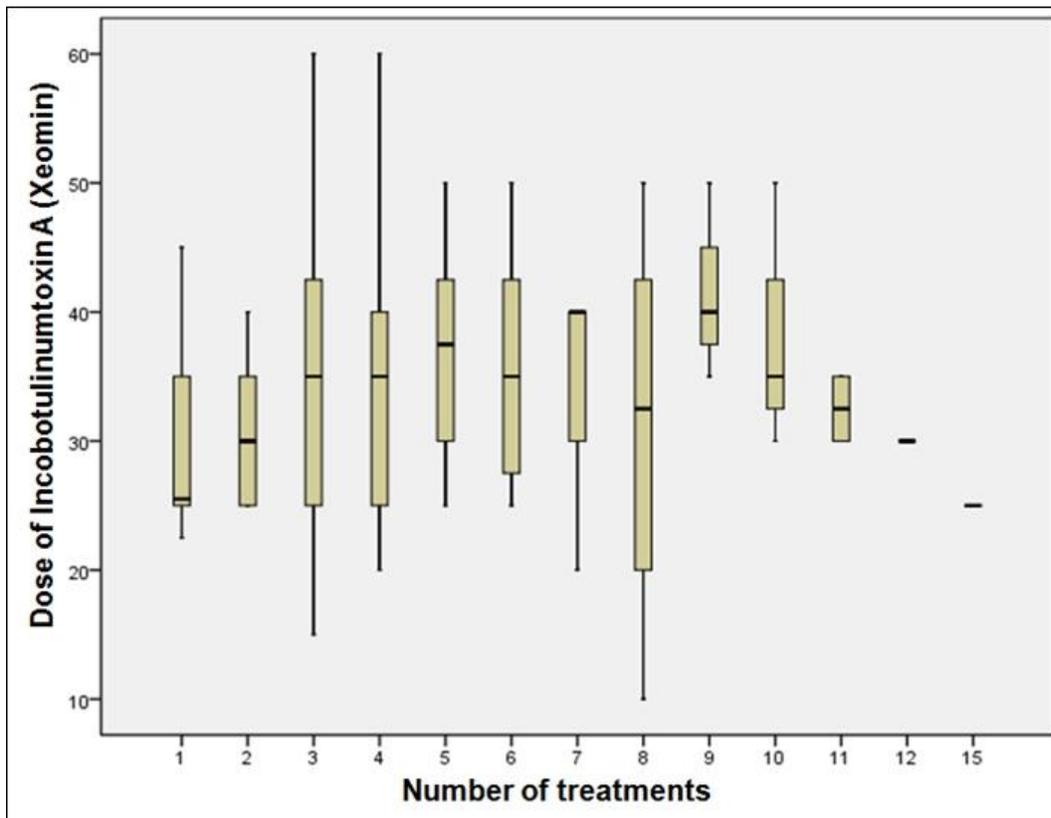


Abbildung 17: Veränderung der Dosis von Incobotulinumtoxin A (Xeomin®) über die Gesamtdauer der Behandlung. ANOVA, $p=0,72$, $F=72$.

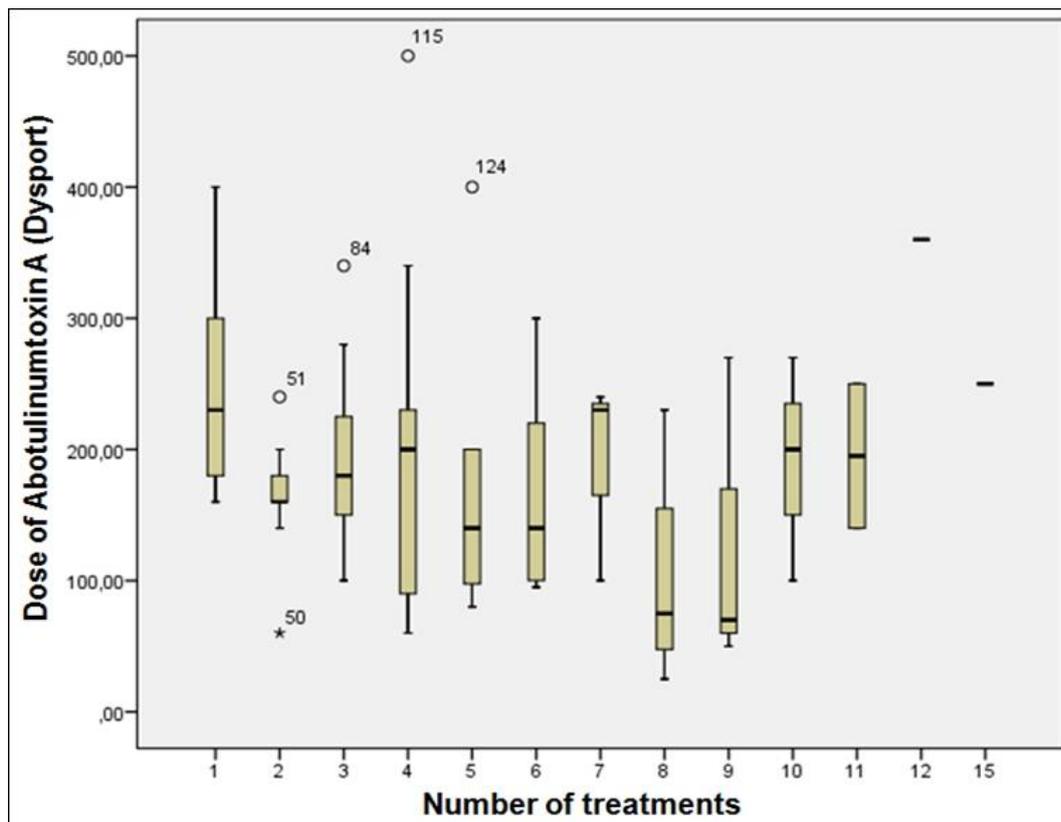


Abbildung 18: Veränderung der Dosis von Abotulinumtoxin A (Dysport®) über die Gesamtdauer der Behandlung. ANOVA, $p=0,02$, $F_{1,98}$.

5 Diskussion

Das Frey-Syndrom ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Inzidenz von 40-80% nach einer Operation oder nach einem Trauma in der Regio parotidea auftritt.⁽¹⁾⁽⁷⁾ Sie ist eine der häufigsten berichteten, langfristigen Folgen nach einer Parotidektomie⁽⁴⁶⁾ und führt individuell zu einer unterschiedlich starken Einschränkung der Lebensqualität.

Die Therapie der Wahl des Frey-Syndroms besteht aus der intrakutanen Injektion von BoNT-A.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ Aktuell werden drei verschiedene Formeln des Botulinumtoxins A zur Behandlung des Frey-Syndroms eingesetzt. Jedoch ist keine von diesen drei Substanzen zur Therapie des Frey-Syndroms zugelassen. Die Behandlung findet somit nach wie vor im Off-Label-Bereich statt. Die klinische Wirksamkeit konnte jedoch in mehreren vorangegangenen Studien bestätigt werden.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ Zudem besteht seit 2013 eine klinische Zulassung des Präparates Botox® (ONBoNT) für die Behandlung einer axillären Hyperhidrose und seit 2019 für das Präparat Xeomin® (INBoNT) für die Behandlung der großen Speicheldrüsen bei chronischer Sialorrhoe.⁽³⁶⁾ Somit ist die Behandlung des Frey-Syndroms mit Botulinumtoxin A als wissenschaftlich belegt und sicher einzustufen.

In der hier präsentierten Studie wurde die Mehrheit der Patienten mit ABoNT (38,2%) und ONBoNT (41,8%) therapiert. Grund hierfür ist die zeitliche Zulassung der Produkte in Deutschland und somit ihre zeitlich versetzte Verfügbarkeit. Das jüngste Präparat hierbei ist das Xeomin® (INBoNT), das seit 2005 in Deutschland zugelassen ist.

Der langanhaltende therapeutische Effekt von Botulinumtoxin A in der Behandlung des Frey-Syndroms wurde in vielen Studien demonstriert.⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾

In der vorliegenden Studie konnten Patientendaten von 100 Patientin mit Frey-Syndrom, die 440mal innerhalb von 16 Jahren in der Spezialsprechstunde behandelt wurden, retrospektiv analysiert werden.

Die vorliegende Studie bestätigt die lange und stabile Wirkdauer des Botulinumtoxin A bei Frey-Syndrom. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Behandlungen betrug im Median 12 Monate. Hierbei entsprach das symptomfreie Intervall der tatsächlichen Effektdauer des BoNT-A, da die Patienten sich erst bei subjektiven Beschwerden zu einer erneuten Behandlung wiedervorstellten. Somit bestätigt sich eine länger anhaltende Wirkung von Botulinumtoxin A in der Behandlung des Frey-Syndroms als an den neuromuskulären Synapsen.⁽¹⁹⁾⁽³⁶⁾

Eine langsamere Regeneration von postsynaptischen, parasymphatischen Fasern, im Vergleich zum Regenerationsverhalten von Axonen bei der neuromuskulären Übertragung, könnte eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen sein.⁽⁵⁰⁾

Ein ähnlich langanhaltender Effekt des BoNT-A konnte in der Behandlung von axillärer Hyperhidrose beobachtet werden.⁽⁵¹⁾ Hier lag die empfohlene Frequenz der Behandlung laut der Aktualisierung der S1 Leitlinie zur Definition und Therapie der primären Hyperhidrosis aus 11/2017 durch Razny & Hund bei 1 bis 2 Behandlungen pro Jahr.

Die sehr variable Spanne der Zeitintervalle zwischen den Behandlungen (0,23-125,5 Monate) stimmte mit unseren vorherigen Beobachtungen und mit den Daten von Laskawi et al. überein. Die hohe Variabilität in der Spannweite der Zeitintervalle führen wir auf das individuelle Regenerationsmuster, die Atrophie der nicht stimulierten Schweißdrüsen oder auf unterschiedlich hohe Toxin Dosierungen zurück.⁽¹⁶⁾

De Bree et al. berichteten in ihrer prospektiven Studie über deutlich kürzere Zeitintervalle zwischen den BoNT-A Behandlungen bei Frey-Syndrom mit initial durchschnittlich 5,2 Monaten. Die Behandlungsergebnisse wurden hier alle 3 Monate mit dem Minor-Test bewertet.⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾ Die kurzen Zeitintervalle zwischen den Behandlungen (insgesamt 3-7 Behandlungen bei 22 Patienten von Januar 1999 bis Juli 2005) verlängerten sich signifikant im Laufe der Therapie. Jedoch entsprach die Wirkdauer der BoNT-A Therapie nach Abschluss des Follow-up auch bei de Bree et al. der Zeitdauer in anderen größeren Patientenserien.⁽⁴⁸⁾ Wir konnten in unserer Studie eine verlängerte Wirkung von BoNT-A und verlängerte symptomfreie Intervalle nach wiederholten Behandlungen nicht bestätigen. Somit ist es zu diskutieren, ob die wiederholte Behandlung anfänglich alle 5,2 Monate, zu früh durchgeführt wurden.

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Daten ⁽¹⁵⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵²⁾ zeigte sich die durchschnittliche Applikationsdosis von INBoNT und ONBoNT in der hier präsentierten Studie bei 30-35 Einheiten pro Patient. Hierbei lag die initiale Behandlungsdosis mit 26,5 bzw. 25,0 Einheiten niedriger. In Bezug auf die Applikation von ABoNT existierte keine standardisierte Empfehlung zur Applikationsmenge bei Frey-Syndrom. De Bree et al. empfahl eine Injektion von 7,5 Einheiten/0,1ml ABoNT pro 4cm² des betroffenen Gebietes.⁽⁴⁸⁾ Jedoch wurde keine endgültig applizierte Dosis dokumentiert. Diese Studie ergab eine durchschnittliche Dosis von ABoNT von 200,0 Einheiten pro Patient. Das betroffene Gebiet wurde vor jeder Behandlung mit dem Minor Test visualisiert. Es erfolgte ausschließlich die Behandlung des schwitzenden Areal mittels einer konstanten BoNT-A Dosis pro cm².

Dementsprechend entsprach die verwendete Toxindosis der tatsächlich betroffenen Fläche.

In unserer Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Toxindosis pro Behandlung für OBoNT und INBoNT (Abb. 16 und 17) und somit konnte nach wiederholten Behandlungen auch keine Abnahme der betroffenen Schweißareale beobachtet werden. Hingegen beschreiben andere Studien wie z.B. von Beerens und Snow eine signifikante Abnahme der betroffenen Flächen nach der ersten Behandlung.⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾

Zu kurze Intervalle zwischen den Behandlungen (<3 Monate)⁽⁸⁾, kurze Follow-up Zeiten (< 1 Jahr) und kleinere Größen der Patientenserien könnten eine scheinbaren Minimierung der Schweißfläche und eine verlängerte Wirkungsdauer nach wiederholter Injektion des Botulinumtoxins in anderen Studien simuliert haben.⁽¹⁵⁾⁽⁴⁸⁾

In der hier präsentierten Studie zeigte sich jedoch eine signifikante Fluktuation der Behandlungsdosis von ABoNT (Dysport®) in dem analysierten Zeitraum (Abb. 18). Diese hohe Dosisvariation ist am ehesten auf eine nicht standardisierte und leicht variierende Umrechnung der Toxineinheiten zurückzuführen. Im Gegensatz hierzu können die Toxine OBoNT und INBoNT dosis-äquivalent verwendet werden so dass hier eine präzise wiederholte Dosierung möglich ist.

In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass sich die Patienten nach einer Parotidektomie im Median nach 2,8 Jahren einer Behandlung des Frey-Syndroms unterzogen haben. Dieses Zeitintervall bis zur ersten Behandlung ist deutlich länger als in anderen Studien.⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾ Ein ähnlicher Zeitraum wurde durch Baek et al. in einer Analyse von 53 Patienten beobachtet.⁽⁴⁶⁾ Hier klagten nur 2,5 % der betroffenen Patienten in den ersten zwei Jahren über erhebliche Beschwerden. Jedoch nach 5 Jahren äußerten die Hälfte der Patienten (50,9%) moderate bis erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität.⁽⁴⁶⁾ Nach einer Parotidektomie tritt das Frey-Syndrom in der Regel 3 bis 6 Monate postoperativ auf und kann bereits nach 3 Monaten sicher im Jod-Stärke-Test objektiviert werden.⁽¹⁵⁾ Somit stellt sich die Frage, warum es im Durchschnitt 3 Jahre dauert bis die Betroffenen einen Therapiewunsch äußern. Eine mögliche Erklärung wäre eine geringe Einschränkung der Lebensqualität durch das Frey-Syndrom.⁽⁵³⁾ Des Weiteren ist es denkbar, dass in den ersten postoperativen Jahren andere Beschwerden, wie eine Fazialisparese oder/und Sensibilitätsstörung etc. im Vordergrund stehen und das Kauschwitzen erst dann in den Vordergrund rückt, wenn diese Beschwerden abgeklungen sind. Grosheva et al.⁽⁵⁴⁾ berichteten über eine signifikante Erhöhung der betroffenen kauschwitzenden Fläche im Laufe der ersten 2 Jahre nach Parotidektomie. Dies könnte ebenfalls bei Patienten mit Frey-Syndrom zu einer verzögerten subjektiven Wahrnehmung des Syndroms und damit zu einem verspäteten Behandlungswunsch führen.

Eine andere Erklärung könnte die längere Reinnervationsdauer der parasympathischen Nervenfasern sein, die dadurch zu einem verspäteten Auftreten der Symptome führen könnten.⁽⁵⁰⁾

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass eine Limitierung der hier präsentierten Studie in ihrem retrospektiven Charakter und den fehlenden Erfassung der subjektiven Beschwerden der Patienten liegt. Es ist bekannt, dass die subjektive Einschränkung der Lebensqualität durch das Frey-Syndrom individuell sehr variabel ist.⁽⁴⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Demnach kann das subjektive symptomfreie Intervall durchaus von dem tatsächlichen schweißfreien Intervall abweichen.⁽⁷⁾ Somit ist eine Einschränkung unserer Studie, dass das subjektive symptomfreie Intervall aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie nicht mittels des Stärke-Jod-Testes validiert wird. Des Weiteren handelt es sich beim Frey-Syndrom um eine Erkrankung die stark von der psychischen Belastung der Patienten abhängt und damit auch der Therapiewunsch. In dieser retrospektiven Datenanalyse werden die subjektiven Empfindungen der Patientin nicht betrachtet. Ob ein Patient ursächlich aus persönlichen Gründen, z.B. Ängsten vor der Behandlung, früher oder später zur erneuten Behandlung erscheint ist retrospektiv nicht zu eruieren. Ein Fragebogen, wie er in vergleichbaren Studien von de Bree zusätzlich analysiert wird, gibt es in dieser Datenauswertung nicht.⁽⁵⁰⁾

Abschließend ist zu sagen, dass in der hier präsentierten Studie die Injektionstherapie mit BoNT-A insgesamt von allen Patienten gut vertragen wurde. Dies spiegelt sich in den hohen Zahlen der wiederholten Behandlungen (70,5% der Patienten mit zwei oder mehr Behandlungen) über einem Zeitraum von 16 Jahren wieder.

Frühe und symptombezogene Aufklärung über die Häufigkeit und den zeitlichen Verlauf des Frey-Syndroms sowie die verfügbaren Behandlungsoptionen könnten die Latenz bis zur Einleitung einer Therapie verkürzen und die Patientenzufriedenheit erhöhen.

6 Literaturverzeichnis

1. J. P. O'Neill, C. Condrón, A. Curran, A. Walsh, Lucja Frey--historical relevance and syndrome review. *Surgeon* **6**, 178-181 (2008).
2. C. Drobik, R. Laskawi, S. Schwab, [Therapy of Frey syndrome with botulinum toxin A. Experiences with a new method of treatment]. *HNO* **43**, 644-648 (1995).
3. P. Dulguerov, F. Marchal, C. Gysin, Frey syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* **109**, 1471-1473 (1999).
4. N. Jacobsen, C. Hopkins, The bullet that hit a nerve: the history of Lucja Frey and her syndrome. *J Laryngol Otol* **120**, 178-180 (2006).
5. A. Grzybowski, J. Sak, Lucja Frey (1889-1942). *J Neurol* **263**, 2358-2359 (2016).
6. K. M. Motz, Y. J. Kim, Auriculotemporal Syndrome (Frey Syndrome). *Otolaryngol Clin North Am* **49**, 501-509 (2016).
7. O. Guntinas-Lichius, B. Gabriel, J. P. Klussmann, Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Otolaryngol* **126**, 1104-1109 (2006).
8. P. Dulguerov *et al.*, Prevention of Frey syndrome during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **125**, 833-839 (1999).
9. A. Sanabria *et al.*, Sternocleidomastoid muscle flap in preventing Frey's syndrome after parotidectomy: a systematic review. *Head Neck* **34**, 589-598 (2012).
10. V. Minor, Ein neues Verfahren zur klinischen Untersuchung der Schweißabsonderung. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 302-309 (1928)
11. A. T. Zabolotskii, L. A. Zabolotskii, [Iodine-starch method of examination of sweat secretion in elephantiasis of the limbs (Minor's test)]. *Klin Khir*, 76-77 (1975).
12. J. Strutz, W. Mann, *Praxis der HNO- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (2nd ed.)*. Stuttgart: Thieme Verlag KG (2010)
13. K. B. Huttenbrink, [Therapy of gustatory sweating following parotidectomy. Frey's syndrome]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* **65**, 135-137 (1986).
14. A. Bjerkhoel, O. Trobbe, Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otol* **111**, 839-844 (1997).
15. P. Dulguerov, D. Quinodoz, G. Cosendai, P. Piletta, W. Lehmann, Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* **122**, 821-827 (2000).
16. R. Laskawi, C. Drobik, C. Schonebeck, Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* **108**, 381-384 (1998).

17. A. Schulze-Bonhage, M. Schroder, A. Ferbert, Botulinum toxin in the therapy of gustatory sweating. *J Neurol* **243**, 143-146 (1996).
18. C. Drobik, R. Laskawi, Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol* **115**, 459-461 (1995).
19. A. Blitzer, M. F. Brin, S. Fahn, D. Lange, R. E. Lovelace, Botulinum toxin (BOTOX) for the treatment of "spastic dysphonia" as part of a trial of toxin injections for the treatment of other cranial dystonias. *Laryngoscope* **96**, 1300-1301 (1986).
20. M. Grosheva, J. P. Klussmann, O. Guntinas-Lichius, [Current trends in surgery for benign parotid lesions]. *Laryngorhinootologie* **97**, 799-811 (2018).
21. J. N. Ferreira, M. P. Hoffman, Interactions between developing nerves and salivary glands. *Organogenesis* **9**, 199-205 (2013).
22. Netter, F. H. (1997). *Atlas der Anatomie des Menschen*. Novartis, Basel, CH: Elsevier.
23. M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, *Prometheus: Lernatlas der Anatomie*. Stuttgart: Thieme Verlag KG(2006)
24. J. Thielker, M. Grosheva, S. Ihrler, A. Wittig, O. Guntinas-Lichius, Contemporary Management of Benign and Malignant Parotid Tumors. *Front Surg* **5**, 39 (2018).
25. M. Grosheva *et al.*, Impact of extent of parotidectomy on early and long-term complications: A prospective multicenter cohort trial. *Head Neck* **41**, 1943-1951 (2019).
26. G. D. Monheit, A. Pickett, AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History. *Aesthet Surg J* **37**, S4-S11 (2017).
27. F. J. Erbguth, M. Naumann, Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". *Neurology* **53**, 1850-1853 (1999).
28. R. A. Gunn, Botulism: from van Ermengem to the present. A comment. *Rev Infect Dis* **1**, 720-721 (1979).
29. M. Montal, Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu Rev Biochem* **79**, 591-617 (2010).
30. P. Hambleton, Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* **239**, 16-20 (1992).
31. R. Pellizzari, O. Rossetto, G. Schiavo, C. Montecucco, Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **354**, 259-268 (1999).
32. M. R. Popoff, J. C. Marvaud, S. Raffestin, [Mechanism of action and therapeutic uses of botulinum and tetanus neurotoxins]. *Ann Pharm Fr* **59**, 176-190 (2001).
33. S. S. Arnon *et al.*, Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* **285**, 1059-1070 (2001).
34. D. Dressler, [Pharmacology of botulinum toxin drugs]. *HNO* **60**, 496-502 (2012).

35. E. Fonfria *et al.*, The Expanding Therapeutic Utility of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)* **10**, (2018).
36. W. H. Jost *et al.*, Therapy of Sialorrhea with Botulinum Neurotoxin. *Neurol Ther* **8**, 273-288 (2019).
37. Ausschnitt aus der Verfassung des Bundesausschusses für die Verordnung von Arzneimitteln. Fachinformationen Dysport® Stand 10/2016 https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/73277.pdf, Botox® Stand 01/2016 https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/67588.pdf, Xeomin® Stand 09/2017 https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/79551.pdf (Zuletzt abgerufen 08.2018)
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Off-Label-Use- Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten. Berlin : Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/#top> (Zuletzt abgerufen am 01.2020)
39. D. Dressler, Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol* **15**, 325-336 (2012).
40. R. Laskawi, A. Olthoff, [Botulinum toxin in otorhinolaryngology - an update]. *HNO* **65**, 859-870 (2017).
41. B. Wabbels, [Botulinumtoxin in Ophthalmology]. *Klin Monbl Augenheilkd* **236**, 825-836 (2019).
42. D. Dressler, [Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations]. *Nervenarzt* **77**, 912-921 (2006).
43. W. G. Philipp-Dormston, [Botulinum toxin in dermatology]. *Hautarzt* **65**, 133-143; quiz 144-135 (2014). B. Wabbels, [Botulinumtoxin in Ophthalmology]. *Klin Monbl Augenheilkd* **236**, 825-836 (2019).
44. P. Martos Diaz *et al.*, Clinical results in the management of Frey's syndrome with injections of Botulinum toxin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **13**, E248-252 (2008).
45. C. Hosp, M. K. Naumann, H. Hamm, [Botulinum toxin in focal hyperhidrosis. An update]. *Hautarzt* **63**, 469-476 (2012).
46. C. H. Baek *et al.*, Questionnaire evaluation of sequelae over 5 years after parotidectomy for benign diseases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **62**, 633-638 (2009).
47. A. J. Beerens, G. B. Snow, Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg* **89**, 116-119 (2002).
48. R. de Bree, J. E. Duyndam, D. J. Kuik, C. R. Leemans, Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **135**, 287-290 (2009).

49. R. Laskawi, The use of botulinum toxin in head and face medicine: an interdisciplinary field. *Head Face Med* **4**, 5 (2008).
50. A. Blitzer, L. Sulica, Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* **111**, 218-226 (2001).
51. A. R. de Almeida, S. Montagner, Botulinum toxin for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Clin* **32**, 495-504 (2014).
52. V. Helmstaedter, C. Wittekindt, K. B. Huttenbrink, O. Guntinas-Lichius, Safety and efficacy of botulinum toxin therapy in otorhinolaryngology: experience from 1,000 treatments. *Laryngoscope* **118**, 790-796 (2008).
53. P. Wolber *et al.*, Patient's perspective on long-term complications after superficial parotidectomy for benign lesions: Prospective analysis of a 2-year follow-up. *Clin Otolaryngol* **43**, 1073-1079 (2018).
54. M. Grosheva *et al.*, Frey's syndrome after superficial parotidectomy: role of the sternocleidomastoid muscle flap: a prospective nonrandomized controlled trial. *Am J Surg* **212**, 740-747 e741 (2016).

7 Anhang

06-JUN-2011(MO) 07:08

apotheke

(FAX)492214786426

5.001/003

UNIKLINIK KÖLN
Klinik u. Poliklinik für HNO-Heilkunde
Dr. med. M. Grosheva
Fachärztin für HNO-Heilkunde
Kerpener Straße 62 · 50937 Köln
Funkt: 2307

Dermatika, Hautantiseptika
11. 132.

Viskose Aluminiumchlorid-Hexahydrat-Lösung 15 % / 20 % (NRF 11.132.)

Arzneistoff	1 g enthält 150 beziehungsweise 200 mg Aluminiumchlorid-Hexahydrat
Weitere Bestandteile	Hydroxyethylcellulose 400, Gereinigtes Wasser
Arzneiform	Lösung zur Anwendung auf der Haut
Standardabgabemenge	50 g

Anwendung

Bei Hyperhidrosis.

Herstellung

Hinweise:

- Aluminiumchlorid-Hexahydrat ist ein Gefahrstoff, der Arbeitsschutzmaßnahmen bei der Herstellung erforderlich macht, siehe die rezepturspezifischen „Angaben für Betriebsanweisung“.
- Gegenstände aus Metall dürfen nicht zur Herstellung verwendet werden.

Bestandteile

	15 %	20 %
Aluminiumchlorid-Hexahydrat	15,0 g	20,0 g
Hydroxyethylcellulose 400 (siehe Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile, Abschnitt III.2.)	2,0 g	2,0 g
Gereinigtes Wasser	zu 100,0 g	zu 100,0 g

Packmittel

Siehe Bezugsquellennachweis für Packmittel und Applikationshilfen, Abschnitt III.3.,

- Roll-On-Glas
- Rundflasche aus Polyethylen mit
– olivenförmigem Tropfeinsatz und Verschlusskappe

DAC/NRF 2005

1

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lucja Frey-Gottesmann, 1928 Erstbeschreiberin des Frey-Syndroms ⁽⁵⁾	11
Abbildung 2: Neueinsprossung postganglionärer parasymphathischer Fasern ⁽⁶⁾	13
Abbildung 3: Vegetative Versorgung der Glandula parotidea ⁽²²⁾	16
Abbildung 4: Perioperativer Situs nach laterale Parotidektomie rechts mit komplett dargestellten Plexusfächer, Stern markiert Hauptstamm des N. facialis, VRm.: Vena retromandibularis ⁽²⁰⁾	20
Abbildung 5: Perioperativer Situs nach partieller Parotidektomie links, kaudaler Parotispol ist entfernt, VRm.: Vena retromandibularis, Darstellung des Hauptstammes des N. facialis (mit * markiert) und Darstellung des Ramus marginalis mandibulae. ⁽²⁰⁾	21
Abbildung 6: Perioperativer Situs bei extrakapsulärer Dissektion rechts. Nervus facialis ist nicht dargestellt, Dig: M. digastricus, MSCM: M. sternocleidomastoideus ⁽²⁰⁾	22
Abbildung 7: Perioperativer Situs nach totaler Parotidektomie rechts. Darstellung des peripheren Fazialisfächers, darunter liegend Mass: M. digastricus und VJi: Vena jugularis interna, MSCM: M. Sternocleidomastoideus und Dig: den hinteren Bauch des M. digastricus ⁽²⁰⁾	23
Abbildung 8: Struktur des Botulinumtoxin A, LC: leichte Kette, Hn + Hc: schwere Kette ⁽²⁹⁾	27
Abbildung 9: A.: Schematische Darstellung der Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Verbindung B.: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin. Die leichte Kette von BoNT spaltet die spezifischen SNAR Proteine (s.o.) und verhindert so die Freisetzung von Acetylcholin in den neuromuskulären Übergang ⁽³³⁾	28
Abbildung 10: Jod-Stärke-Test; Schritt 1: Auftragen der Lugol'schen Lösung.....	38
Abbildung 11: Jod-Stärke-Test; Schritt 2: Auftragen des Stärkepulvers.....	39
Abbildung 12: Jod-Stärke-Test; Schritt 3: Verfärbung des zu testenden Areals 5 Minuten nach dem gustatorischen Reiz, hier nach Verzehr eines Apfels.....	40
Abbildung 13: Vorbereitung der Injektion: Einteilung der Hautpartien in gedachte 1cm ² Quadrate. Injektionsmenge pro 1 cm ² : 0,5-1,25 Units OnBoNT/INBoNT; 1,5-3,75 Units ABoNT.....	41
Abbildung 14: Lugol'sche Lösung, Speisestärke, Reizmalzeit in Form eines Apfels.....	41

Abbildung 15: Veränderung der Zeitintervalle zwischen den Behandlungen. ANOVA, $p=0,49$, $F_{1,01}$	46
Abbildung 16: Veränderung der Dosis von Onabotulinumtoxin A (Botox®) über die Gesamtdauer der Behandlungen. ANOVA, $p=0,60$, $F=87$	48
Abbildung 17: Veränderung der Dosis von Incobotulinumtoxin A (Xeomin®) über die Gesamtdauer der Behandlung. ANOVA, $p=0,72$, $F=72$	49
Abbildung 18: Veränderung der Dosis von Abotulinumtoxin A (Dysport®) über die Gesamtdauer der Behandlung. ANOVA, $p=0,02$, $F_{1,98}$	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabelle 1: Parasympathischer Faserverlauf zur Glandula parotidea.....	17
Tabelle 2: Tabelle 2: Sympathischer Faserverlauf zur Glandula parotidea.....	18
Tabelle 3 a-c: Indikationen von Botox®, Dysport® und Xeomin® ⁽³⁷⁾	30-31
Tabelle 4: Indikationen Botulinumtoxin A ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾	32
Tabelle 5: Zusammenfassung der Einschlusskriterien.....	43-44
Tabelle 6: Zusammenfassung der Patientenkriterien.....	45
Tabelle 7: Zusammenfassung Behandlungen mit Botulinumtoxin-A Präparaten.....	47

8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Stefanie Jansen MD, Maximiliane Jerowski, Laura Ludwig MD, Eva Fischer-Krall MD, Dirk Beutner Prof. MD, Maria Grosheva MD. Clin. Otolaryngol. 2017;42 (2);295-301.