

Aus der  
**Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis

**Der therapeutisch-ästhetische Einsatz von Botulinum Toxin Typ A in der Behandlung von  
Dyskinesien der mimischen Muskulatur**



Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**Dr. med., MSc Chrisanthi Karapantzou**

aus Reutlingen

2022

## Habilitationsschrift

### **Der therapeutisch-ästhetische Einsatz von Botulinum Toxin Typ A in der Behandlung von Dyskinesien der mimischen Muskulatur**

#### **1. Einleitung**

Das Gebiet der Oto-Rhino-Laryngologie umfasst die Prophylaxe, Diagnostik, konservative und chirurgische Therapie, Nachsorge und klinische Rehabilitation klinischer Entitäten, die sich nicht nur an Ohren-Nase-Pharynx-Larynx begrenzen, sondern auch Funktionsstörungen der Sinnesorgane dieser Regionen einschließen. Überschneidungen des Fachgebietes HNO ergeben sich mit den medizinischen Disziplinen der Neurologie und Plastischen Chirurgie. Aus diesem Grund, stellen Funktionsstörungen der mimischen Muskulatur, sowie der für ihre Innervation zuständige Nervus facialis und dessen Nervenplexus, eine Herausforderung in der Routine des Otorhinolaryngologen dar. Das anatomische Grundwissen der fazialen Region, sowie die regelmäßige diagnostische und chirurgische Auseinandersetzung mit Pathologien, die den Nervus facialis affektieren, sind die Grundlage für einen tieferen Einblick in die Welt der Gesichtsdyskinesien und ihrem therapeutischen Management aus Sicht der HNO. Eine Übersicht zum Ausmaß der Verbreitung und Anwendungsbereiche von Botulinumtoxin an HNO-Kliniken in Deutschland, verschaffte eine 2010 publizierte Studie, die eine Umfrage an 150 HNO-Kliniken mittels eines standardisierten Fragebogens umfasste. In der Auswertung wurde eindeutig, dass 75% aller antwortenden Kliniken das Neurotoxin in ihrer Routine anwenden, was somit widerspiegelt, dass die Substanz in der HNO-Heilkunde als therapeutisches Agens weit verbreitet ist (1).

Ein unversehrtes Gesicht und eine intakt funktionierende Mimik spiegeln Persönlichkeit und Charakter wider. Sie dienen der phonetischen und nonverbalen Kommunikation. Ferner, besitzen mimische Muskeln auch eine protektive Funktion, da sie für den Verschluss der Augen und des Mundes zuständig sind. Darüber hinaus, sind diese Muskeln auch bei der Nahrungsaufnahme beteiligt. Patienten, die von Gesichtsdyskinesien betroffen sind, fühlen sich stigmatisiert, diskriminiert<sup>1</sup> oder gar sozial isoliert, da ihre Symptomatik nicht nur zu

funktionellen, aber auch zu ästhetisch erheblichen, nicht zu kaschierenden Behinderungen und Asymmetrien führen kann (2), (22). Der Terminus Dyskinesie wird etymologisch aus der griechischen Sprache abgeleitet und bedeutet abnorme, gestörte Bewegung. Unter fazialen Dyskinesien versteht man unphysiologische Bewegungsabläufe von Muskeln, die in der Regel von unwillkürlich ablaufenden Reflexmustern ausgelöst werden. Einen besonderen Subtypus von Dyskinesien, stellen Dystonien dar. Diese sind als nicht intuitive, repetitive Muskelkontraktionen isolierter oder verschiedener Muskelgruppen definiert (2). Aufgrund des Verteilungsmusters der Hyperkinesien, wird in der Literatur die fokale, sich in eine Muskelpartie begrenzte Dystonie, von segmentalen, multifokalen, Hemidystonien oder auch generalisierten Formen abgegrenzt. Nach dem Manifestationsalter, wird in eine infantile, juvenile und adulte Variante unterschieden. Aus ätiologischer Sicht werden dystone Störungen in idiopathisch-hereditäre, pharmakogene oder symptomatische (degenerative, perinatale, infektiöse, traumatische, metabolische, vaskuläre) Muster differenziert (3). Für den HNO-Bereich relevante faziale Dystonien, also hyperkinetische Syndrome, die sich auf die Musculi faciei begrenzen, treten häufig als fokale Störungen auf. Die wichtigsten darunter sind, trotz der Unterschiede in ihrer Pathogenese, der Spasmus hemifacialis und die Synkinesien der mimischen Muskulatur.

Als Synkinesien, auftretend nach vorausgegangener Fazialisdefektheilung, sind Mitbewegungen bestimmter Partien der mimischen Muskulatur, bei Fremdbewegungen anderer Gesichtspartien, beschrieben. Meistens unterbleiben diese spontanen Hyperkinesien im Ruhezustand und erscheinen synchron zu einer gezielten Bewegung einer anderen Muskelpartie, bei Aufforderung zur Mimik (4), (11). Als Beispiel hierfür, sei das unwillkürliche Spitzen des Mundes bei willkürlichem Zukneifen der Augen genannt. Wenn ähnliche, anorthodoxe Bewegungsmuster der fazialen Muskeln, sowohl in Ruhe, als auch bei Muskelinnervation auftreten, so muss man differentialdiagnostisch den Spasmus hemifacialis ausschließen. Dieser wird per definitionem nicht den Dystonien zugeordnet, sondern aufgrund seiner Ätiologie als Dyskinesie betrachtet. Als Spasmus hemifacialis ist das typische klinische Bild von meist unilateralen, tonisch-klonischen Krämpfen der mimischen Muskulatur bezeichnet, welches häufig perioculär manifest wird und nach kaudal, sogar bis zur zervikalen Muskulatur und dem Platysma absteigt (5), (12). Ätiopathogenetisch für den Spasmus hemifacialis, wird in der Literatur bereits seit 1962 von Gardner und Sava eine vaskuläre Kompression des Nervus facialis an dessen Austrittspunkt intrakraniell, durch arterielle Kompression, diskutiert (6). So different diese Störungen auch erscheinen mögen, es verbindet

sie nicht nur die Anatomie durch die Involvierung gleicher Muskelgruppen des Gesichtes, sondern auch dieselbe Therapiemodalität, die in beiden Entitäten als Therapie der ersten Wahl betrachtet wird: Botulinum Toxin Typ A Injektionen.

Botulinum Neurotoxin war in der Medizingeschichte als Verursacher des von Justinus Kerner 1895 erst beschriebenen Botulismus betrachtet und gefürchtet (7), (13). Doch obwohl Kerner bereits zu seiner Zeit das therapeutische Potential des Toxins theoretisch erfasste, musste fast ein Jahrzehnt vergehen, bis Alan B. Scott als Pionier im Jahre 1977, die erste therapeutische Anwendung von Botulinum in der Ophthalmologie, speziell für die Indikation des Strabismus durchführte und somit etablierte (8), (9). Rasch wurde der muskelhemmende Effekt des Neurotoxins von vielen anderen medizinischen Disziplinen übernommen und seit 2001 nicht nur für funktionelle Störungen, aber auch überwiegend für kosmetische Zwecke, wegen seiner Falten glättenden Wirkung angewendet (10). Obwohl es ohne Zweifel die Coryphée der Internationalen Pharmazeutischen Industrie als ästhetisches Wundermittel erobert hat, gilt es in vielen diagnostisch und therapeutisch primär schwierig anzugehenden Erkrankungen und klinischen Erscheinungen, als Therapie der ersten Wahl. Die zuvor beschriebenen Konditionen des Blepharospasmus, Spasmus hemifacialis und der Synkinesien, stellen oft aufgrund der vielen Ähnlichkeiten in der Symptomatik und anatomischen Verteilung ihrer Erscheinungsmuster, auch für erfahrene HNO-Ärzte, eine diagnostische Herausforderung dar. Nach Konfrontation mit einer solchen diagnostisch schwierigen Situation, stellt sich die Frage der Auswahl einer korrekten Behandlungsstrategie und die Entscheidung, wie die Betroffenen, mit Botulinum Toxin Typ A Injektionen optimal behandelt werden können.

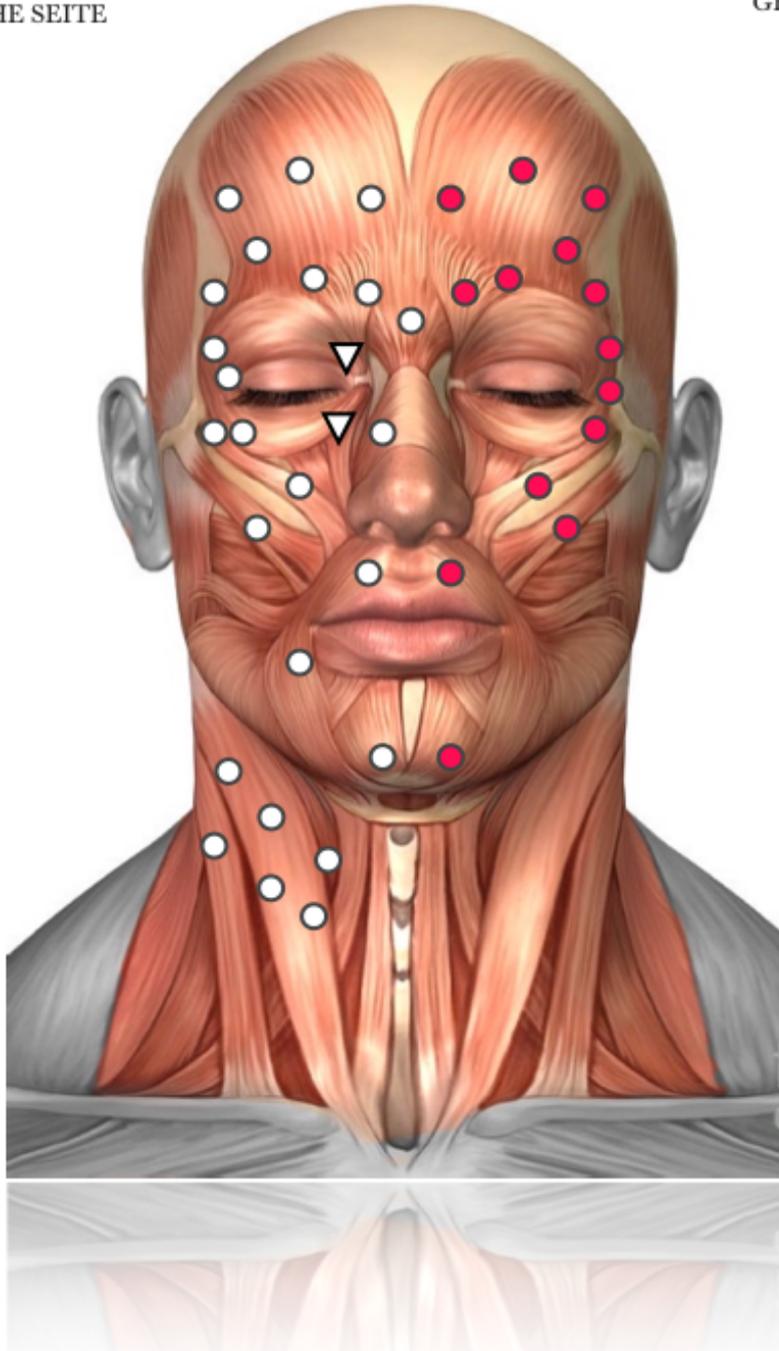
## **2. Zielsetzung**

Ziel der Habilitation ist es, die Notwendigkeit der Einführung einer kombiniert ästhetisch-funktionellen Behandlung beider Gesichtsseiten im Rahmen fazialer Dyskinesien zu erläutern. In der Literatur und in praxi wird der Fokus nur auf die Behandlung der pathologischen Seite gelegt, so dass von nur wenigen Injektoren und nur empirisch die gesunde Gegenseite mitbehandelt wird (26), (27). Desweiteren, sollte überprüft werden, ob dieses kombinierte Konzept der klassischen, einseitigen Behandlung der pathologischen Gesichtseite mittels Botulinum Toxin überliegt (26), (27). Zur Orientierung der behandelnden Ärzte wird hier aus diesem Grund ein als Muster dienendes, innovatives Protokoll vorgestellt, in dem potentielle

Botulinumtoxin-Applikationspunkte der gesunden, sowie pathologischen Gesichtshälfte aufgeführt sind (Abb.1) (26). Desweiteren wurde zur praktischen Erleichterung der Injektionen ein weiteres Protokoll entworfen, welches die empfohlene Injektionstiefe in die faziale Muskulatur umfasst und zur Reduktion von Fehlinjektionen, Überdosierungen und Diffusionsphänomenen beitragen soll. Parallel sollen somit der Grad der Patientensicherheit und die Therapieeffektivität verstärkt werden (Abb.2) (27). Beide Muster können über ein graphisch angepasstes Injektionsprotokoll welches in Abb.3 dargestellt wird dazu beitragen, durch die Identifizierung der Zielmuskulatur und Auswahl der korrekten Injektionspunkte und Injektionstiefe, höchste therapeutische Sicherheit zu gewährleisten, wobei nicht nur die Funktion, aber auch die Ästhetik des Gesichtes optimiert werden (26), (27). Die klinische Erfahrung mit dem Neurotoxin-Einsatz bei solchen Entitäten, führt zur Erkenntnis, dass die Betroffenen idealerweise nicht nur die Therapie der unwillkürlich und nicht situationsadäquat aktivierten, dyskinetischen Seite anstreben, sondern auch einen weitestgehend harmonischen und möglichst physiologischen Gesichtsausdruck wünschen. Da die Angehensweise bei funktionellen Therapieinjektionen des Gesichtes, in der Regel bedeutend von den Behandlungsstrategien bei kosmetischen Indikationen bezüglich der Rekonstitution der gebrauchsfertigen Lösung und der Dosierung abweicht und sich nur auf die Behandlung der pathologischen Seite einschränkt, wurde das in dieser Arbeit vorgestellte Verfahren entwickelt (26), (27). Die Einigung zwischen funktionellen und ästhetischen Botulinum-Behandlungen ist keine Einigung der Injektionstechniken, sondern die Kombination der therapeutischen Intervention auf der pathologischen Seite, unter Mitberücksichtigung des ästhetischen Aspektes an der nicht betroffenen Seite.

PATHOLOGISCHE SEITE

GESUNDE SEITE



**Potentielle Injektionspunkte bei Synkinesien - Spasmus hemifacialis rechts**

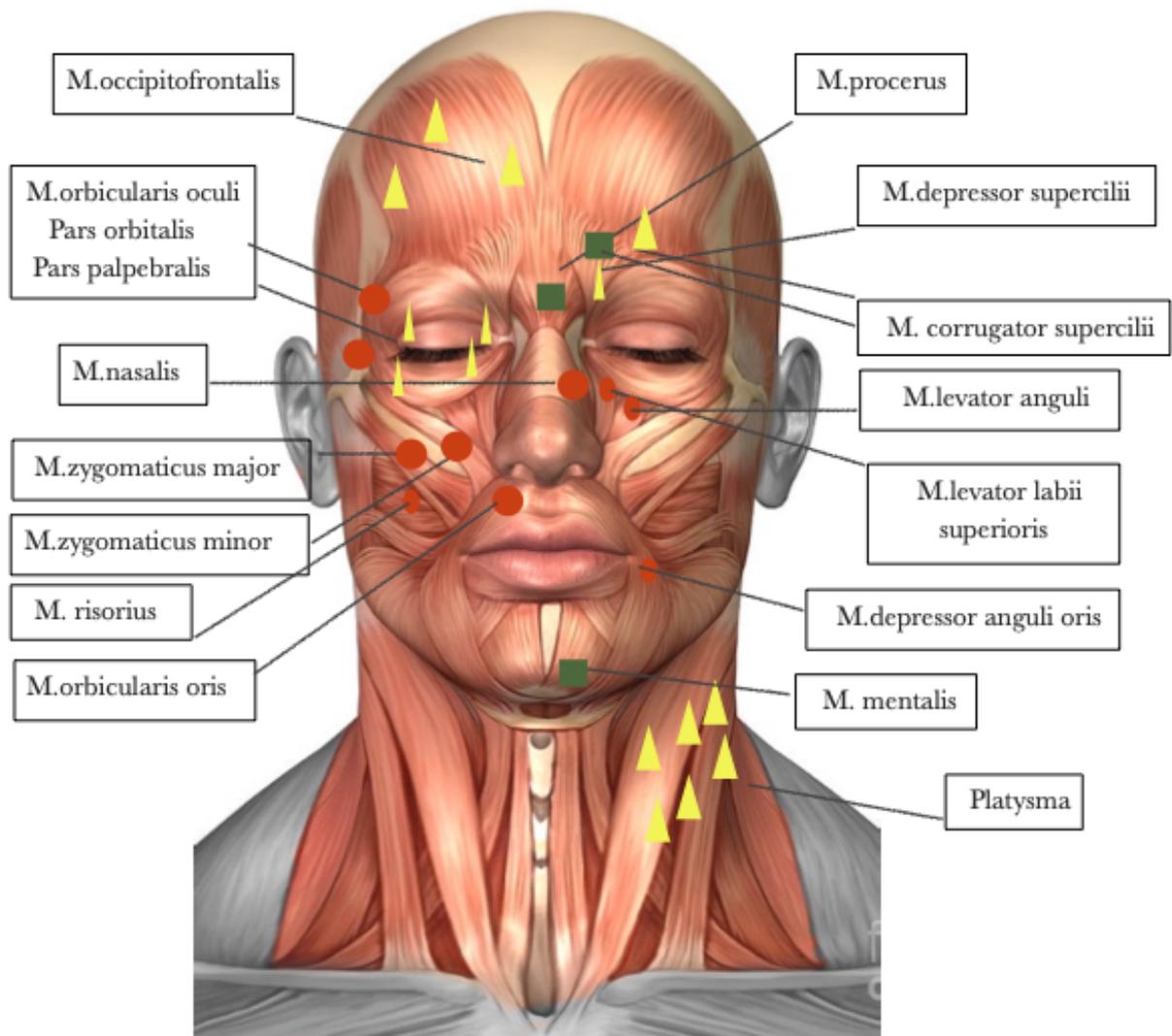
Injektionspunkte idem für beide Entitäten

▽ = 1,25 U BOTOX®      ● ○ = 1,25 U BOTOX®

Abb. 1

Quelle: Anatomy of Human Face and Neck Muscles Digital Art by StockTrek Medical Images (Überarbeitung Karapantzou).

Empfohlenes Injektionsprotokoll bei Spasmus hemifacialis oder Synkinesien rechts und kosmetischen Ausgleich der linken Seite mittels Botulinumtoxin Typ A.



## Empfohlene Botulinum Toxin Injektionstiefe

**mittels 33 Gauge - 12mm langen Nadel**

- ▲ ▲ = unmittelbar subkutane Injektion (kleinere, höhere Dosierung)
- ● = mitteltiefe Injektion - intramuskulär (kleinere, höhere Dosierung)
- = tiefe Injektion - supraperiostal

1

Abb.2 Quelle: Anatomy of Human Face and Neck Muscles Digital Art by StockTrek Medical Images (Überarbeitung Karapantzou).

Orientierungsprotokoll zur empfohlenen Injektionstiefe bei Anwendung von Botulinumtoxin Typ A im fazialen und zervikalen Bereich.

Symbole der Injektionsdosierungen

∅ = 1.25 U

○ = 2.5 U

⊗ = 3.75 U



**Behandlungsdatum:**

**Anmerkungen:**

Patientenname:

Diagnose:

Sitzungsnummer:

Letzte Botulinumtoxin-Behandlung:

Unerwünschte Ereignisse-  
Komplikationen:

Präparat und Chargennummer:

Angewendete Verdünnung:

Rekonstitutionsdatum:

Gesamtdosis in Einheiten:

Unterschrift/Stempel des  
behandelnden Arztes:

Abb.3 Quelle: Anatomy of Human Face and Neck Muscles Digital Art by StockTrek Medical Images (Überarbeitung Karapantzou).

### Vorgeschlagenes Botulinum Toxin Typ A Injektionsprotokoll

### 3. Projekte

Zur Analyse der Klinik fazialer Dystonien, ist es wichtig, die anatomischen Grundlagen und speziell, die exakte Funktion der Muskulatur der Gesichtsexpressivität zu verstehen und auch mit dem Wirkungsmechanismus und den Eigenschaften des Botulinumtoxin Typ A theoretisch, sowie praktisch vertraut zu sein. Aus diesem Grund ist es essentiell, sich mit der mimischen Muskulatur, den fazialen Dystonien und den verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten dieser einzigartigen Substanz, insbesondere in unserem Fachgebiet, sowohl im muskulären, wie auch im Autonomen Nervensystem, systemisch und eingehend zu befassen (12),(13),(14), (26). Um den Hauptfokus auf die Indikationen des muskulären Systems zu legen, muss man primär die Komplexität des anatomischen Systems der mimischen Muskulatur, bestehend aus 23 individuellen Muskeln, beherrschen (15), (21). Von besonderer Wichtigkeit ist es bei dystonen Störungen dieser Region, die in der paradoxen Hyperaktivität involvierten Muskeln zu detektieren und durch gezielte Injektionen mittels Botulinum Toxin Typ A, zu hemmen. Die Identifizierung der zuständigen Muskelgruppen ist nicht nur Voraussetzung für die Entwicklung eines individuellen Therapieplanes für Betroffene, sondern auch entscheidend für die Verlaufskontrollen post injectionem, da oft Asymmetrien durch ergänzende Injektionen korrigiert werden müssen (26), (27). Alle Muskeln, die im Gesichtsausdruck involviert sind, werden vom Nervus facialis über temporale, zygomatiche, buccale, mandibuläre oder zervikale Äste innerviert und gehen vom parotidealen Plexus aus (16). Der relevanteste Gesichtsmuskel für therapeutische Botulinum Toxin Typ A Applikationen ist von der oberen Gesichtshälfte beginnend, der M. occipitofrontalis, der für die Elevation der Augenbrauen und der Frontalishaut zuständig ist. Durch seine Bewegung ist er ursächlich für die Bildung horizontaler Rhytiden, die mit zunehmendem Alter auftreten. Er ist epicranial aponeurotischen Ursprungs und inseriert in die Haut und das Subkutangewebe der Augenbrauen und Stirnregion (17). Der Glabella-komplex wird aus dem M. procerus, dem M. corrugator supercilii und dem M. orbicularis oculi gebildet (18). Weiter folgen der M. nasalis und M. levator labii superioris alaeque nasi. Im mittleren Gesichtsabschnitt unterscheidet man, die für die orale Motilität zuständige Muskulatur mit dem M. zygomaticus major et minor, den zuvor erwähnten Levator labii superioris alaeque nasi, den Levator labii superioris, den Levator anguli oris und den tiefer verlaufenden Buccinator. Im perioralen Bereich trifft man den wichtigen Sphinkter M. orbicularis oris und den als Lachmuskel bekannten M. risorius. Im unteren Gesichtsdrittel verlaufen der Depressor labii inferioris, der Depressor anguli oris und der Kinnmuskel M.

mentalis (19). Zervikal ist das Platysma nennenswert, da es am oberen lateralen Thorax ansetzt und sich bis zur Haut der zervikalen Region und der lateralen unteren Gesichtshälfte ausdehnt. Die Muskeln der fazialen Expression werden mit ihren Eigenschaften und Funktionen in **Tabelle 1** aufgeführt (20), (21), (26), (Abb.4, Abb.5).

**Tabelle 1:**

MUSKEL	URSPRUNG	ANSATZ	FUNKTION- INNERVATION	DOSIERUNG / INJEKTIONS- PUNKTE	INJEKTIONSTIEFE /INJEKTIONS-TECHNIK
<p><b>(Mm. epicranii)</b></p> <p><b>a)</b>  <b>Frontalis =</b>  <b>Venter frontalis =</b>  <b>Occipito-frontalis</b></p>	<p>Haut der Augenbraue</p> <p>Mittlere Fasern= Fortsatz des M.procerus</p> <p>Laterale Fasern= Verbindung mit dem M.corrugator supercilii &amp; M.orbicularis oculi</p>	<p>Galea aponeurotica</p>	<p>Anheben der Augenbrauen, Stirnrunzeln</p> <p>Antagonist des M.orbicularis oculi, öffnet Lidspalte zusammen mit dem M.levator palpebrae superioris</p> <p><b>Innervation=</b>                      Rami temporales, N.facialis (VII)</p>	<p>3-10 Injektionspunkte</p> <p>0,5-2,5 U/ Punkt</p>	<p>Injektion mittels 33 Gauge, 12 mm langen Nadel</p> <p>Einführung von 10% der Nadel, Richtung cranial</p> <p>Prävention des "Mephisto"-Effektes, durch Injektion in die lateralen Anteile des M. Frontalis, in 1-1,5 cm Abstand zur Augenbraue. Dadurch wird Diffusion des Toxins in den M. levator palpebrae und somit eine Lidptosis verhindert.</p>

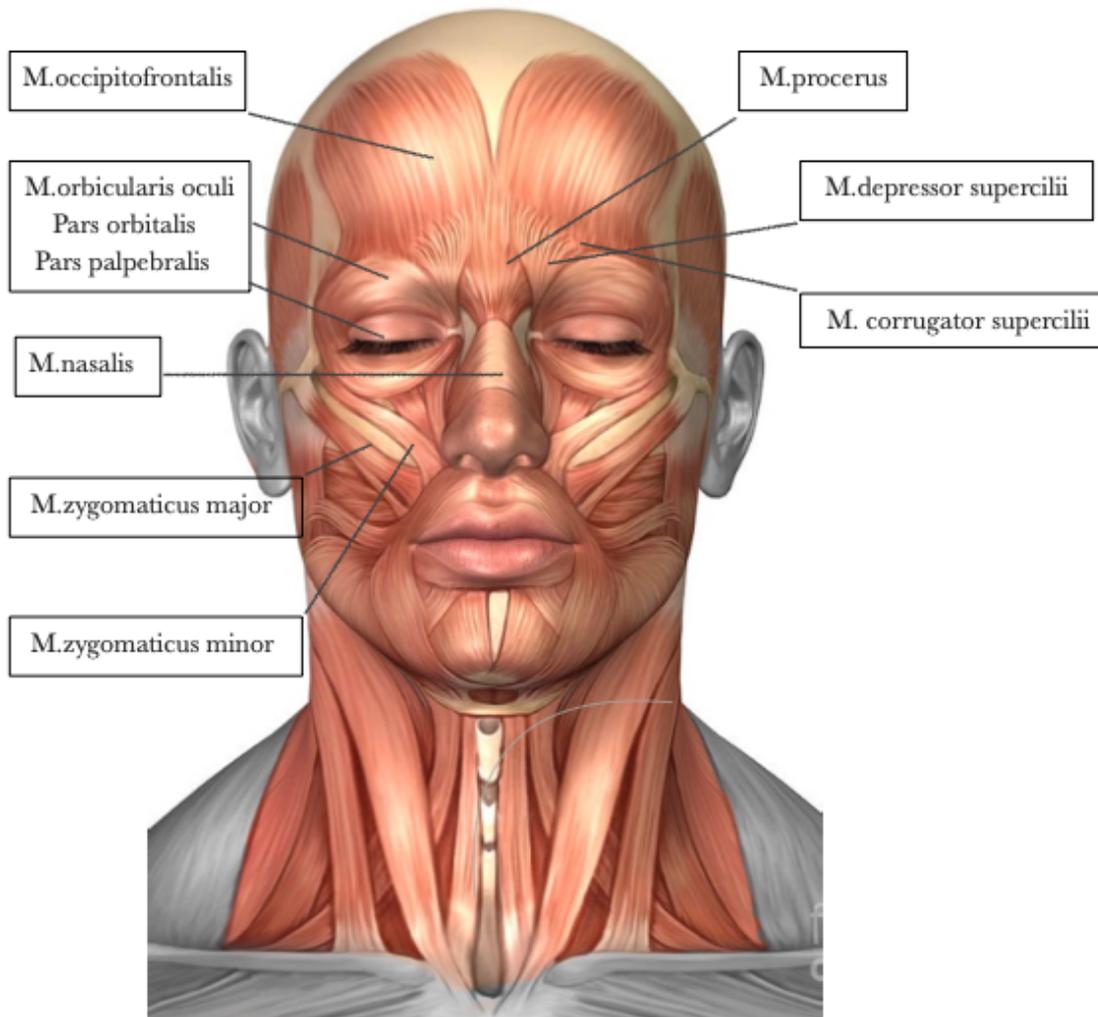
<p><b>b)Corrugator Supercilii</b></p>	<p>Pars nasales des Os frontale</p>	<p>Galea aponeuroti-ca, Haut oberhalb des mittleren Drittels der Augenbraue</p>	<p>Zieht Augenbrauen nach medial und kaudal, erzeugt senkrechte Stirnfalten über der Nasenwurzel, Zornesfalten  <b>Innervation=</b> Rami temporales, N.facialis (VII)</p>	<p>1 Injektionspunkt in den Muskelansatz - 3-5 U/ Punkt  1 Punkt in das laterale Augenbrauenende, etwa 5 mm unter die letzten Augenbrauenhaare 2-4 U/ Punkt</p>	<p>Tiefe Injektion an seinem Ansatz - 50% der 12 mm langen Nadel  Oberflächliche Injektion am lateralen Augenbrauenende- 10% der Nadel</p>
<p><b>(M.orbicularis oculi)</b>  a) Pars palpebralis  b) Pars orbitalis  c) Pars lacrimalis</p>	<p>Lig.palpebrale mediale  Crista lacrimalis anterior  Crista lacrimalis posterior</p>	<p>Lig.palpebrale laterale  Konzentrisch um Orbitarand  Pars palpebralis</p>	<p>Lidschlagreflex, Lidschluß  Lidschluß  Gerichteter Abfluss der Tränenflüssigkeit  <b>Innervation=</b> Rami temporales &amp; zygomatici des N.facialis (VII)</p>	<p>Nie 25 U pro Auge überschreiten  3-8 Injektionspunkte  2,5 - 5 U/ pro Punkt  Maximal 1,25 U unterlidnah und strikt subkutan injizieren.</p>	<p>Injektionsrichtung immer vom Auge weg.  Einführung der Nadel um 50% in die lateralen Fasern des Muskels  Einführung der Nadel um 10% am lateralen Augenbrauenende  Strikt subkutane Injektionen 0,5-1 cm vom Unterlid entfernt, da Ektropion oder Doppelbilder durch Diffusion in den M.obliquus inferior möglich</p>

<p><b>(Muskeln der Nase)</b> <b>a)Procerus</b></p>	<p>Os nasale</p>	<p>Haut zwischen Augenbrauen</p>	<p>Synergist des M. Corrugado supercili, zieht Haut der medialen Augenbrauen zur Nasenwurzel hinunter, bildet Querfalten des Nasenrückens</p> <p><b>Innervation=</b> Rami buccales, N.facialis (VII)</p>	<p>1-2 Punkte  5-7,5 U/ Punkt</p>	<p>Tiefe Injektionen  Einführung 50% der 12 mm langen Nadel.</p>
<p><b>b1)Nasalis, Pars transversa</b></p>	<p>Haut über Eckzahn</p>	<p>Nasenrücken</p>	<p>Verengung des Nasenloches</p> <p><b>Innervation=</b> Rami buccales, N.facialis (VII)</p>	<p>1-2 Punkte 2,5-5 U/ Punkt  1 Punkt 2,5-3 U/Punkt</p>	<p>Intramuskuläre Einführung der Nadel unter einem 45 ° Winkel zur Haut und in Richtung des nasalen Dorsums</p> <p>Injektion oberhalb der Vena angularis</p>
<p><b>(Muskeln des Mundes)</b> <b>a1)Zygomaticus major</b></p> <p><b>a2)Zygomaticus minor</b></p>	<p>Außenseite des Os zygomaticum</p>	<p>Mundwinkel</p>	<p>Hebt den Mundwinkel, vertieft beim Lachen die Nasolabialfalte</p> <p>Heber der Oberlippe</p> <p><b>Innervation=</b> Rami zygomatici, N.facialis (VII)</p>	<p>1-2 Punkte 2,5 U/Punkt  1 Punkt 2,5 U/Punkt</p>	<p>Oberflächliche Injektion Einführung 30% der 12 mm langen Nadel</p> <p>Oberflächliche Injektion Einführung 30% der 12 mm langen Nadel</p>



<p><b>d) Levator labii superioris alaeque nasi</b></p>	<p>Processus frontalis maxillae (medial der Orbitawand )</p>	<p>Nasenflügel, Oberlippe</p>	<p>Synergist des Levator labii superioris, hebt den Mundwinkel Erweiterung der Nasenöffnung (Nasenflügel )</p> <p><b>Innervatio n=</b> Rami zygomatici, N.facialis (VII)</p>	<p>1 Punkt, 2,5 U</p>	<p>Einführung 20% der 12 mm langen Nadel</p>
<p><b>e) Levator anguli oris</b></p>	<p>Fossa canina corporis maxillae</p>	<p>Oberlippen - Mundwinkel</p>	<p>Zieht Mundwinkel aufwärts</p> <p><b>Innervatio n=</b> Rami zygomatici, N.facialis (VII)</p>	<p>1 Punkt, 2,5 U</p>	<p>Einführung 50% der 12 mm langen Nadel</p>
<p><b>f) Depressor anguli oris</b></p>	<p>Unterrand der Mandibula</p>	<p>Mundwinkel</p>	<p>Zieht Mundwinkel nach abwärts- (Trauermuskel)</p> <p><b>Innervatio n=</b> N.facialis (VII)</p>	<p>1 Punkt, 2,5 U</p>	<p>Einführung 20% der 12 mm langen Nadel.</p> <p>Injektionen nur in den kranialen Anteil des Muskels, nahe des Mundwinkels. Gefahr der ungewollten Unterlippenptosis bei Injektion in die kausalen Anteile des Depressor anguli oris, durch Diffusion in den Depressor labii inferioris.</p>

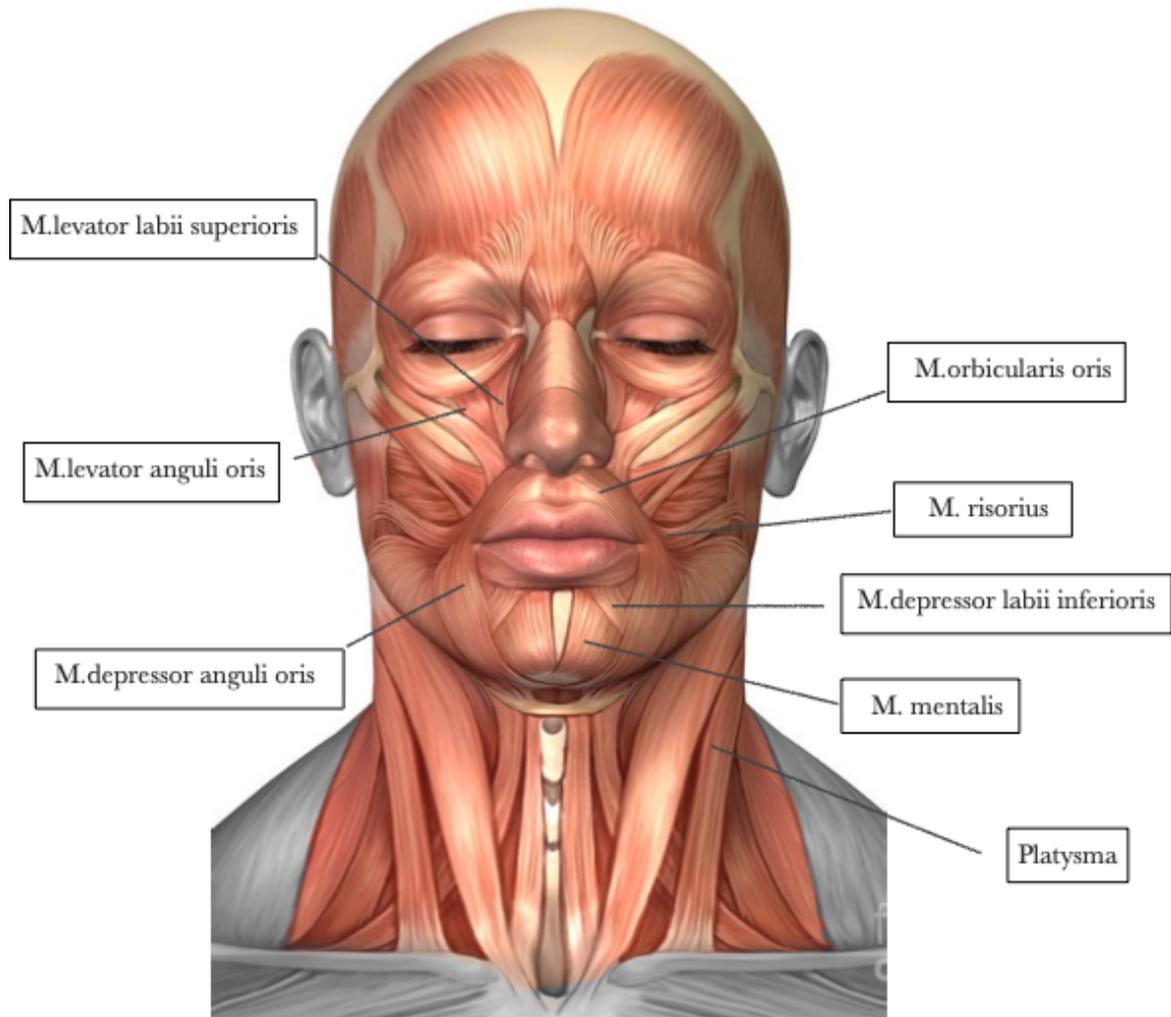
<b>g)Depressor labii inferioris</b>	Unterrand der Mandibula, Platysma	Unterlippe	Zieht Mundwinkel nach abwärts (inferolateral)  <b>Innervation=</b> Ramus mandibularis, N.facialis (VII)	1 Punkt, 2,5 U	Einführung 30% der 12 mm langen Nadel  Hier werden Injektion selten und nur bei Mitbeteiligung des Muskels bei sichtbaren Spasmen gebraucht.
<b>h)Risorius</b>	Fascia parotidean	Mundwinkel	Zieht Mundwinkel nach lateral (Lachmuskel)  <b>Innervation=</b> Rami buccalis, N.facialis (VII)	1 Punkt, 2,5 U	Einführung 20% der 12 mm langen Nadel
<b>i)Mentalis</b>	Mandibula, Jugulum alveolare des lateralen Schneidezahnes	Haut des Kinns	Herabziehen der Unterlippe  <b>Innervation=</b> N.facialis (VII)	1-2 Punkt, 2,5 U/Punkt	Einführung 30-50 % der 12 mm langen Nadel
<b><u>(Oberflächliche Halsmuskeln)</u></b> <b>Platysma</b>	Basis mandibulae, Fascia parotidean	Fascia pectoralis	Spannt die Halshaut  <b>Innervation=</b> Ramus cervicalis, N.facialis (VII)	6-10 Punkt, 2,5 U/ Punkt	Subkutane Injektion. Quaddelbildung optimal. Einführung 10% der 12 mm langen Nadel



### Gesichtsmuskulatur Teil 1

Abb.4

Quelle: Anatomy of Human Face and Neck Muscles Digital Art by StockTrek Medical Images (Überarbeitung Karapantzou). Muskeln der mimischen Muskulatur



## Gesichtsmuskulatur Teil 2

Designed by StockTrek Medical, Überarbeitung Dr. Karapantzou

Abb.5

Quelle: Anatomy of Human Face and Neck Muscles Digital Art by StockTrek Medical Images (Überarbeitung Karapantzou). Muskeln der mimischen Muskulatur

Empirisch wird das Gesicht der Patienten in zwei Partien eingeteilt. Dabei stellt man sich eine vertikale Linie vor, die sich von der Stirn beginnend, über die Glabella, Nase, Mund und Kinn ausdehnt und diese in die Mitte teilt. Wenn hypothetisch die rechte Gesichtshälfte die betroffene ist, so muss man ganz genau beobachten, welche Muskelareale im dyskinetischen Muster beteiligt sind. Desweiteren, muss die Tiefe der Falten um die frontalen, periorculären, parietalen, perioralen und mentalen Muskeln genau betrachtet werden, da nach jeder Injektion an der pathologischen Seite die Relaxation der Muskulatur zu einem "sanfteren" Erscheinungsbild führt, indem hingegen die Rhytiden der Gegenseite deutlich tiefer wirken. Diese Feststellung ist ein Pseudoeffekt und beruht auf der Tatsache, dass dem Auge des Beobachters die korrigierte, mit Botulinumtoxin Typ A behandelte Seite auffällt und im optischen Vergleich die gesunde Seite faltenreicher, vom Hautalterungsprozess deutlicher mitgenommen erscheint, da die Innervation hier beibehalten wird. Dennoch muss man erläutern, dass dieses initial beobachtete "Pseudophänomen" im Verlauf zunimmt und sich in vielen Fällen auch in Form nicht nur von dynamischen, als auch statischen Rhytiden äußert. Die Ursache ist einfach nachzuvollziehen, wenn man bedenkt, dass sich die Patienten den therapeutischen Injektionen in regelmäßigen Intervallen von 3-5 Monaten im Durchschnitt unterziehen, so dass die behandelte Seite glatter, faltenfreier, jünger imponiert, da der Muskel durch die ständige Relaxation etwas an Dicke und Stärke abnimmt. Die kontralaterale Seite hingegen, entwickelt im Laufe der Zeit eine hyperdynamische Funktion, da sie die Botulinumtoxin - assoziierte Ruhelegung der Gegenseite ausgleicht und übernimmt, so dass die Haut über die Falten dieser Hautareale sowohl bei der Mimik, als auch im Ruhezustand deutlich tiefer imponiert.

Vereinfacht, kann man sich das Gesicht wie eine Waage vorstellen, in der die Imbalance in der Muskeldynamik zwischen behandelter und nicht behandelter Seite von großer funktioneller, als auch kosmetischer Bedeutung ist. Ziel des kombinierten, einzeitig ästhetisch - funktionellen Therapiekonzeptes ist es diese Imbalance auszugleichen, um durch optische Harmonie und besserer Funktion für ein nahezu physiologisches Erscheinungsbild zu sorgen. Die wichtigsten unter den mimischen Muskeln, die zu einem asymmetrischen Muster im fazialen Bereich beitragen und therapeutisch vom Injekteur mitberücksichtigt werden sollten, sind (20), (21):

- Musculus frontalis = beeinflusst Symmetrie der Augenbrauen und Rhytiden der Stirn
- Corrugator supercilii = beeinflusst Symmetrie der Augenbrauen
- Musculus Procerus = beeinflusst Symmetrie der Augenbrauen
- Musculus orbicularis (pars orbicularis, pars palpebralis) = hält das Auge in Ruhe weiter geöffnet
- Musculus natalis = hemmt die Formation der "bunny lines"
- Musculus levator labii superioris = reduziert Lippenhebung
- Musculus zygomaticus major = hemmt Anheben des Mundwinkels
- Musculus zygomaticus minor = hemmt Anheben des Mundwinkels
- Musculus orbicularis oris = senkt - zentralisiert die Oberlippe
- Musculus depressor anguli oris = strenge Injektion an seinem kranialen Anteil, reduziert das Herabsinken des unteren Mundwinkelrandes nach kausal
- Musculus mentalis = zentralisiert die Unterlippe, reduziert auch die "Peau d'orange" Erscheinung der darüberliegenden Haut

Vor jeder Behandlung erfolgt eine vorsichtige Evaluation der Patientenerwartungen, um überzogene Vorstellungen im Vorfeld zu detektieren. Wünschenswert ist es, im Rahmen der Erstbehandlung, eine "schwache" muskuläre Ruhestellung zu erwägen und erst im Rahmen der Verlaufskontrolle nach 10-14 Tagen die Dosierung aufzutritieren, so dass eine möglichst hohe Patientenzufriedenheit erreicht wird. Durch diese zwei Sitzungen und die sukzessive, individuelle Dosisanpassung, kann eine zu starke Hemmung der Zielmuskulatur vermieden werden. Eine starke Relaxation, die von einigen Therapeuten in nur einer Sitzung angeboten wird, trägt die Gefahr der ausdruckslosen Mimik und somit auch eines negativen Impacts auf den sozialen Kontext der Patienten. Diese Gefahr ist insbesondere am M. frontalis und am M. orbicularis oris gegeben. Eine nicht beabsichtigte Hemmung benachbarter Muskeln kann zu funktionellen, wie kosmetisch unerwünschten Beeinträchtigungen führen, die trotz der gegebenen Reversibilität der Toxinwirkung von den Patienten als sehr unangenehm empfunden werden. Areale in denen höchste Achtung gefragt ist, sind die periculäre Zone mit möglichen Visuseinschränkungen im Sinne von Diplopien und ungewollter Blepharoptosis, aber auch die Bereiche der linguale und präalaryngeale Muskulatur, die zu Dysphagie und Dysarthrie führen können (4), (13).

Die pathologische Gesichtseite wird regulär mit dem Neurotoxin injiziert, während auf der gesunden Gegenseite, im Rahmen der 1. Sitzung, zunächst weniger Botulinumtoxin Punkte

gesetzt werden (Abb.6). Bei der Verlaufskontrolle können diese Punkte bei persistierender ästhetisch nicht suffizienter Erscheinung, durch präzise Injektionen stärker gehemmt werden. Von großer Bedeutung sind zur Optimierung einer solchen Gesichtsbehandlung, wie zuvor erwähnt, das anatomische Grundwissen der fazialen Muskulatur, die Auswahl zunächst kleiner Injektionsmengen an Toxin und die genaue Dokumentation der ausgewählten Injektionspunkte. Das optische Festhalten, mittels Photographie oder Videodokumentation des Initialstatus des Gesichtes, ist natürlich von erheblicher Importanz und muss sowohl in Ruhe, als auch bei willkürlicher Innervation der mimischen Muskulatur festgehalten werden (Abb.7). Dabei wird der Patient aufgefordert die Augenbrauen nach kranial zu bewegen, den Glabellabereich zu innervieren ("böser" Blick), mit der Nase zu runzeln und den Mund zu spitzen (Abb.8). Sobald der Injekteur bei Aufforderung zur Mimik die zu behandelnden Zielmuskeln der gesunden und nicht gesunden Seite identifiziert, werden diese auf den speziellen Injektionsbogen mit der geplanten Dosismenge festgehalten (4). Die Injektionspunkte können, insbesondere für weniger erfahrene Therapeuten, an das Patientengesicht mittels Eyeliner markiert und im Sinne einer topographischen Orientierung vor der Injektion aufgezeichnet werden. Ein weiterer Vorteil dermalen Markierungen ist, dass das geplante Vorgehen mit den Patienten besser erläutert und analysiert werden kann. Somit kann der Patient bis zu einem gewissen Punkt den kosmetischen Anteil der Therapie mitbestimmen.



Abb.6

Patientin mit Synkinesien rechts, bei Z.n. postviraler Fazialisparese links.

**Abbildung oben:** Hyperdynamische Faltenbildung des M. Frontalis links und Tiefstand des rechten Augenbrauenwinkels im Vergleich zur Gegenseite.

**Abbildung mittig:** Status nur 5 Tage post injectionem. Bereits beginnende Hemmung des M. Frontalis links, bei bereits erfolgtem Hochstand des Augenbrauenrandes rechts.

**Abbildung unten:** Aufnahme 10 Tage nach Botulinum-Behandlung beidseits. Links frontal und im Glabella-Bereich zur Hemmung der Rhytidenformation und Ausgleich der Brauenposition. Rechts entlang des M.orbicularis oculi zur therapeutischen Hemmung des synkinetischen Spasmus und zum Anheben des Augenbrauenrandes, um die Augenbrauenhöhe beider Gesichtshälften auszugleichen.



Abb.7

Patient mit typischen, postparetisch rechts aufgetretenen, synkinetischen Bewegungen, hauptsächlich des rechten M.orbicularis oculi - hier bei willkürlicher Innervation des M.orbicularis oris (große Aufnahme).  
Unten links: Patient ohne mimische Expressivität, im Ruhezustand, wobei die Synkinesie nicht zu erahnen ist.



Abb.8 Aufforderung zur Mimik um die Funktion der fazialen Muskeln zu beurteilen.

## **Untersuchung der Hypothese des funktionell-ästhetischen Protokolls hinsichtlich der klinischen Relevanz**

Um unsere Hypothese zu überprüfen, planten wir eine prospektive, einfach verblindete, monozentrische Anwendungsbeobachtung, zwischen März 2019 und September 2021. Es wurden insgesamt 30 Patienten mit fazialen Dyskinesien mit Botulinum Toxin behandelt. Die Injektionen wurden immer durch dieselbe Ärztin durchgeführt (27). Alle ausgewählten Patienten wurden ausschließlich nach einem von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Behandlungskonzept, ästhetisch-funktionell behandelt. Unter ihnen waren 6 männlichen und 22 weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 59,5 Jahre, wobei die jüngste Patientin 37, die älteste 86 Jahre alt war. Bei allen Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung, ein kombiniertes, funktionell-ästhetisches Injektionsprotokoll wie in Abb.1 und Abb.2 dargestellt, angewendet (26). Indikationen die behandelt wurden, waren ein Spasmus hemifacialis an 8 Patienten und Synkinesien an 22 Patienten. Alle Patienten erlebten über mindestens 2 Monate eine faziale Asymmetrie, die aus ihrer hyperkinetischen Störung resultierte. Ein Patient erhielt an der synkinetischen Seite auch transkonjunktival Botulinumtoxin direkt in die Pars palpebralis der Glandula lacrimalis der betroffenen Seite. In allen Behandlungssitzungen wurde nicht nur die pathologische, dysfunktionelle Gesichtseite mit dem Neurotoxin therapiert, sondern auch die gesunde Seite mitinjiziert, um optisch möglichst eine Balance in der Mimik herzustellen (Abb.9, Abb.10, Abb.11, Abb.12). Ausgewertet wurden ambulante Patienten, die sich mindestens 2 Botulinumtoxin-Sitzungen nach diesem Konzept unterzogen. Das Intervall zwischen den ausgewerteten Injektionen lag bei 4 Monaten. Insgesamt erfolgten 60 Injektionsbehandlungen, 30 nur in die betroffene Seite und 30 in beide Gesichtshälften (27). Im Durchschnitt wurden 27 U Botulinum Toxin Typ A des Präparates Botox®, pro Sitzung injiziert. Davon wurden 18 U in die dyskinetische Hälfte appliziert und 9 U in die gesunde Seite zum kosmetischen Ausgleich. Die Botox®-Flasche à 100 U wurde mit 3 ml NaCl verdünnt (3), (13), (26), (27).

Unser Patientengut (30 Patienten) wurde wie folgt in zwei Untergruppen eingeteilt:

Gruppe A: 15 Patienten, die bilaterale Botulinum Toxin Injektionen in beide Gesichtshälften erhalten haben (in die betroffene, wie auch in die gesunde Gesichtseite).

Gruppe B: 15 Patienten, die unilateral Botulinum Toxin Injektionen (nur in die betroffene Gesichtsseite) erhalten haben.

Primäres Ziel unserer Anwendungsbeobachtung war es zu überprüfen, ob bei Patienten mit Gesichtsdyskinesien und Gesichtasymmetrie, das Konzept der bilateralen, ästhetisch-funktionellen Behandlung, der klassischen, einseitigen Neurotoxin Injektionsbehandlung überlegen ist.

Unsere statistische Analyse hatte einen ersten Schenkel der subjektiven Evaluation von Seite der Patienten und wurde in vier Hypothese-Testungsuntergruppen eingeteilt. Diese basierten auf die Resultate der subjektiven Zufriedenheit unserer Patienten 2 Monate und 6 Monate nach der initialen Botulinum Toxin Sitzung.

Die subjektive Evaluation wurde in einer Skala von 0%-100% angegeben (Fig.1), wobei 0% keine Effekteinwirkung und 100% die beste vorstellbare Effekteinwirkung des Toxins widerspiegelten. Diese Evaluation wurde, jeweils 2 und 6 Monate nach den initialen Botulinum Toxin Behandlungen durchgeführt, indem den Teilnehmern vorgefertigte Formen zum selbstständigen Ausfüllen ausgehändigt wurden. Wir erhielten am Ende des Projektes insgesamt 60 vollständig ausgefüllte Formen, von 30 teilnehmenden Patienten beider Gruppen.

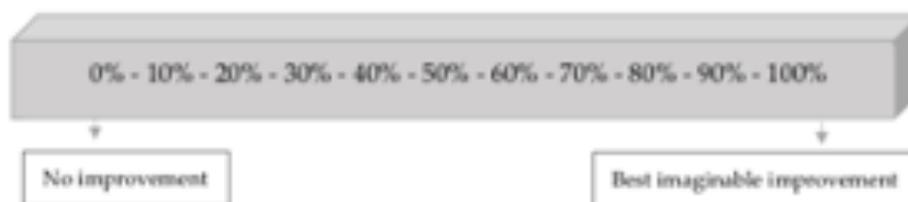


Fig.1

Skala zur Evaluation der subjektiven Zufriedenheit

**1. Hypothese: Kontrolle der Hypothese, dass signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen Zufriedenheitsrate zwischen Gruppe A und Gruppe B, 2 Monate nach den initialen Botulinum Toxin Therapien bestehen.**

Wir führten diagnostische Kontrollen und überprüften die Existenz von Ausreißern, die Normalverteilung und Varianzhomogenität beider Gruppen. Anhand dieser statistischen Testungen, konnten keine Ausreißer erkannt werden, wie auch im Boxplot-Diagramm (Fig.2) graphisch dargestellt. Die Zufriedenheitsrate beider Patientengruppen zeigte eine Normalverteilung im Shapiro-Wilk-Test (Gruppe B/bilaterale Injektionen= 0.155, Gruppe A/einseitige Injektionen= 0.473) (Tab.2) (28). Desweiteren, konnte eine Gleichheit der Varianzen (Homoskedastizität) zwischen beiden Gruppen bestätigt werden (Leven's Test,  $p=0.889$ ) (29). Teilnehmer der Gruppe A (einseitige Botulinum Toxin Injektionen) zeigten eine niedrigere mediane Zufriedenheitsrate ( $M=57.33$ ,  $SE=3.58$ ), im Vergleich zur Gruppe B (bilaterale Botulinum Toxin Injektionen) ( $M=72.66$ ,  $SE=3.30$ ), (Tab.3). Diese Differenz von -15.33, 95% CI [-25.31, -5.35], ist statistisch signifikant  $t(28)=-3.147$ ,  $p=0.004$  und reflektiert die Schätzung der Effektgrösse von  $r=0.51$  (Tab.4) (30).

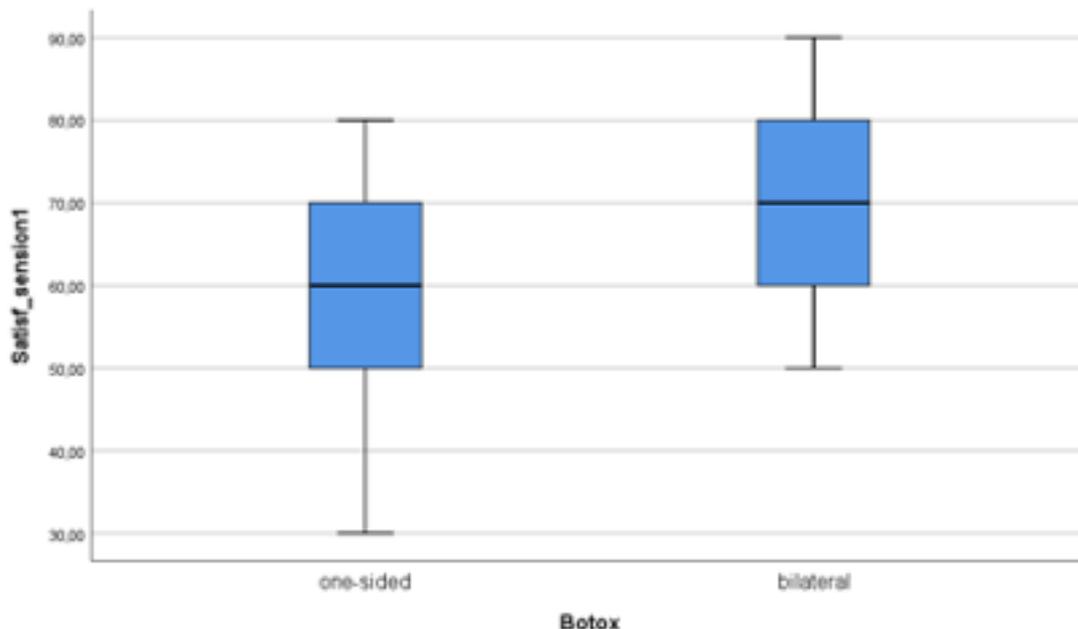


Fig.2

Boxplot Diagramm zur Überprüfung der Existenz von Ausreißern in der subjektiven Zufriedenheitsrate zwischen den zwei Patientengruppen 2 Monate nach der initialen Botulinum Toxin - Behandlung.

	Botox	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> (20)			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Satisf_session1	one-sided	,176	15	,200 <sup>*</sup>	,947	15	,473
	Bilateral	,183	15	,187	,914	15	,155

\*. This is a lower bound of the true significance.  
a. LillieforsSignificanceCorrection

Tab. 2

Normalitätstest der Zufriedenheitsrate zwischen den zwei Gruppen, 2 Monate nach der initialen Botulinum Toxin-Behandlung.

	Botox	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Satisf_session1	one-sided	15	57,3333	13,87015	3,58126
	Bilateral	15	72,6667	12,79881	3,30464

Tab. 3

Gruppenstatistik der durchschnittlichen Zufriedenheitsrate 2 Monate nach der initialen Botulinum Toxin - Behandlung.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
		Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference
						Lower	Upper
Satisf_session1	Equal variances assumed	,889	-3,147	28	,004	-15,33333	-25,31520 -5,35147
	Equal variances not assumed		-3,147	27,821	,004	-15,33333	-25,31810 -5,34857

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}}$$

Tab.4

Levene's Test zur Gleichheit der Varianzen zwischen den zwei Gruppen 2 Monate nach der initialen Botulinum Toxin - Behandlung.

**2. Hypothese: Kontrolle der Hypothese, dass signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen Zufriedenheitsrate zwischen Gruppe A und Gruppe B, 6 Monate nach den initialen Botulinum Toxin Therapien bestehen.**

Wir führten diagnostische Kontrollen und überprüften die Existenz von Ausreißern, die Normalverteilung und Varianzhomogenität beider Gruppen. Anhand dieser statistischen Testungen, konnten keine Ausreißer erkannt werden, wie auch im Boxplot-Diagramm (Fig.3) graphisch dargestellt. Die Zufriedenheitsrate beider Patientengruppen zeigte eine Normalverteilung im Shapiro-Wilk-Test (Gruppe B/bilaterale Injektionen= 0.082, Gruppe A/einseitige Injektionen= 0.188) (Tab.5) (28). Desweiteren, konnte eine Gleichheit der Varianzen (Homoskedastizität) zwischen beiden Gruppen bestätigt werden (Leven's Test,  $p= 0.512$ ) (Tab.6) (29). Teilnehmer der Gruppe A (einseitige Botulinum Toxin Injektionen) zeigten eine niedrigere mediane Zufriedenheitsrate ( $M=70.00$ ,  $SE=3.90$ ), im Vergleich zur Gruppe B (bilaterale Botulinum Toxin Injektionen) ( $M=86.00$ ,  $SE=3.20$ ), (Tab.7). Diese Differenz von -16.00, 95% CI [-26.34, -5.65], ist statistisch signifikant  $t(28)= -3.167$ ,  $p= 0,004$  und reflektiert die Schätzung der Effektgrösse von  $r= 0.51$  (Tab.6,7) (30).

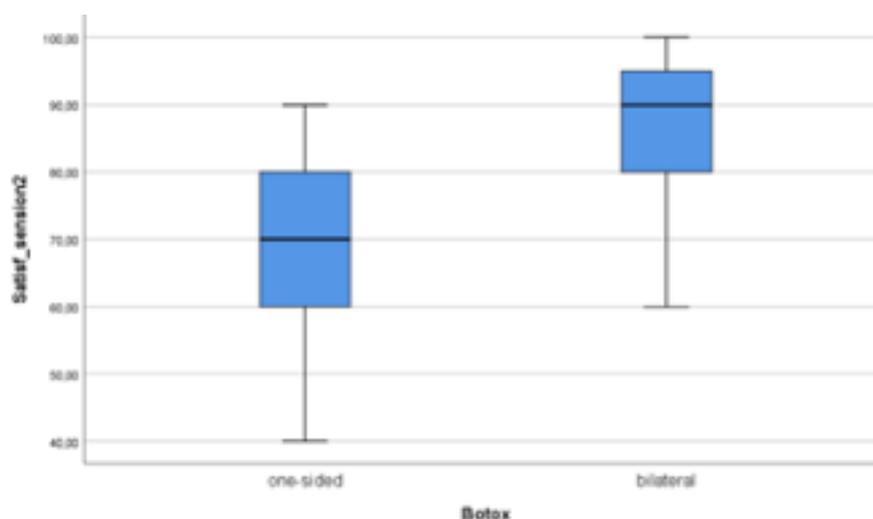


Fig. 3

Boxplot Diagramm zur Überprüfung der Existenz von Ausreißern in der subjektiven Zufriedenheitsrate zwischen den zwei Patientengruppen 6 Monate nach der initialen Botulinum Toxin - Behandlung.

	Botox	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Satisf_session2	one-sided	,213	15	,067	,919	15	,188
	bilateral	,226	15	,037	,896	15	,082

a. Lilliefors Significance Correction

Tab. 5

Normalitätstest der Zufriedenheitsrate zwischen den zwei Gruppen, 6 Monate nach der initialen Botulinum Toxin-Behandlung.

	Botox	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Satisf_session2	one-sided	15	70,0000	15,11858	3,90360
	bilateral	15	86,0000	12,42118	3,20713

Tab.6

Gruppenstatistik der durchschnittlichen Zufriedenheitsrate 6 Monate nach der initialen Botulinum Toxin - Behandlung.

		Sig.	t-test for Equality of Means					
Levene's Test for Equality of Variances			t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper	
Satisf_session2	Equal variances assumed	,512	-3,167	28	,004	-16,00000	-26,34878	-5,65122
	Equal variances not assumed		-3,167	26,984	,004	-16,00000	-26,35636	-5,63364

Tab.7

Levene's Test zur Gleichheit der Varianzen zwischen den zwei Gruppen 6 Monate nach der initialen Botulinum Toxin - Behandlung.

		PairedDifferences			t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Lower	Upper			
Pair 1	one sided 2months - one sided 4months	-12,66667	-17,09032	-8,24301	-6,141	14	,000

Tab 8.

Statistik beider Proben, die die durchschnittliche subjektive Zufriedenheitsrate der Gruppe B, 2 Monate und 6 Monate nach der initialen Behandlung zusammenfasst.

**2. Hypothese: Kontrolle der Hypothese, dass signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen Zufriedenheitsrate der Patienten von Gruppe B, 2 und 6 Monate nach der initialen Botulinum Toxin Therapie bestehen.**

Patienten dieser Gruppe gaben eine niedrigere Zufriedenheitsrate 2 Monate nach der initialen Behandlung (M=57.33, SE=3.58), verglichen zu ihren Angaben 6 Monate nach der Initialbehandlung (M=70.00, SE=3.90) an (Tab.8). Diese Differenz von -12.66, 95% CI [-15.045, -7.432], ist statistisch signifikant  $t(14)=-6.141$ ,  $p < 0.001$  und reflektiert eine hohe Schätzung der Effektgrösse von  $r = 0.85$  (Tab.9) (30).

		Mean	N	Std. Deviation	Std. ErrorMean
Pair 1	one sided 2months	57,3333	15	13,87015	3,58126
	one sided 4months	70,0000	15	15,11858	3,90360

Tab. 9

Statistik beider Proben, die die durchschnittliche subjektive Zufriedenheitsrate der Gruppe B, 2 Monate und 6 Monate nach der initialen Behandlung zusammenfasst.

**4. Hypothese: Kontrolle der Hypothese, dass signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen Zufriedenheitsrate der Patienten von Gruppe A, 2 und 6 Monate nach der initialen Botulinum Toxin Therapie bestehen.**

Patienten dieser Gruppe gaben eine niedrigere Zufriedenheitsrate 2 Monate nach der initialen Behandlung (M=72.66, SE=3.30), verglichen zu ihren Angaben 6 Monate nach der Initialbehandlung (M=86.00, SE=3.20) an (Tab.10). Diese Differenz von -13.33, 95% CI [-14.068, -6.252], ist statistisch signifikant  $t(14)=-10.583$ ,  $p < 0.001$  und reflektiert eine hohe Schätzung der Effektgrösse von  $r = 0.94$  (Tab.11) (30).

		Mean	N	Std. Deviation	Std. ErrorMean
Pair 1	bilateral_2months	72,6667	15	12,79881	3,30464
	bilateral_4months	86,0000	15	12,42118	3,20713

Tab.10

Statistik beider Proben, die die durchschnittliche subjektive Zufriedenheitsrate der Gruppe A, 2 Monate und 6 Monate nach der initialen Behandlung zusammenfasst.

		Mean	PairedDifferences		t	df	Sig. (2-tailed)	
			Std. ErrorMean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1	bilateral 2months - bilateral 4months	-13,33333	1,25988	-16,03551	-10,63116	-10,583	14	,000

Tab.11

Statistik beider Proben, die die durchschnittliche subjektive Zufriedenheitsrate der Gruppe A, 2 Monate und 6 Monate nach der initialen Behandlung zusammenfasst.

Der zweite Schenkel unserer Arbeit überprüfte die objektive Evaluation der gleichen Therapieergebnisse, für die gleichen Intervalle, mit Hilfe von zwei, zum Projekt unabhängigen ärztlichen Kollegen (Doctor 1, Doctor 2). Die Kollegen (ein HNO-Arzt, ein Allgemeinarzt mit Master für Ästhetische Applikationen) wurden aufgefordert, aufgrund von Photographien die in Ruhe und Mimik aufgenommen wurden, den Therapieerfolg beider Gruppen, objektiv auszuwerten.

Die Aufnahmen erfolgten mit dem gleichen Photoapparat, unter gleichen Raum- und Lichtverhältnissen, jeweils 2 und 6 Monate nach den Initialinjektionen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der QCS Scale (Quartile Grading Scale), wobei keiner der zwei Ärzte wusste, welche Patientengruppe er auswerten sollte (Tab.12), (Fig.4), (Fig.5), (31). Jeder Arzt wertete jedoch nur Patienten der gleichen Gruppe. Der erste Arzt erhielt Aufnahmen der Gruppe A (doctor 1) und der zweite Arzt, der Gruppe B (doctor 2). Für die objektive Auswertung, wurde auch eine Übersichtstabelle (Tab.13) entwickelt, um den Prozess für die Auswertenden Ärzte zu erleichtern. Die ausgefüllten Bögen wurden der Studienleiterin ausgehändigt und zur statistischen Auswertung weitergeleitet.

0	<1-25% = keine Besserung nach der Therapie
1	1-25% = minimale Besserung
2	26-50% = moderate Besserung
3	51-75% = suffiziente Besserung
4	>75% = maximale Besserung

Tab. 12

QCS Skala zur objektiven Evaluation des Therapieerfolges

<b>Gruppe A/B</b>	<b>Evaluation 2 Monate nach der 1. Botulinum Toxin Sitzung</b>	<b>Evaluation 6 Monate nach der 1. Botulinum Toxin Sitzung</b>
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		

Tab. 13

Objektive Evaluationsform des Therapieerfolges 2 Monate und 6 Monate nach der initialen Behandlung Botulinum Toxin Behandlung.



Fig.4  
Boxplot Diagramm der objektiven Evaluation von "doctor 1", der die Gruppe A mit den bilateralen Botulinum Toxin Injektionen auswertete (x Axe). Die y Axe reflektiert den Score der QCS Skala (max. 4, min. 0)

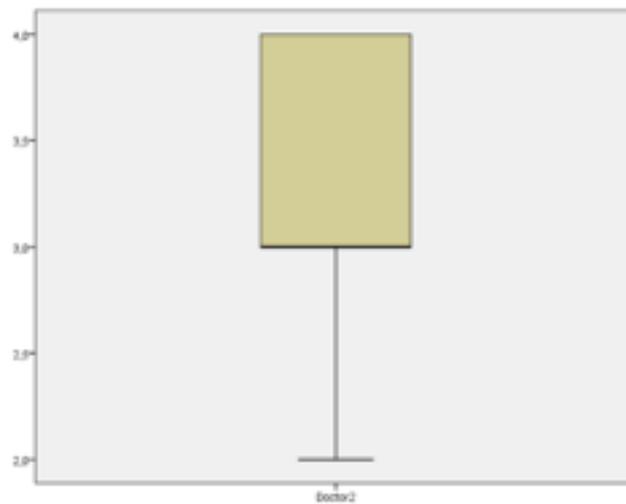


Fig.5  
Boxplot Diagramm der objektiven Evaluation von "doctor 2", der die Gruppe B mit den einseitigen Botulinum Toxin Injektionen auswertete (x Axe). Die y Axe reflektiert den Score der QCS Skala (max. 4, min. 0)

Unter den behandelten Patienten gab es keinen Non-Responder und es war bei allen Teilnehmern ein suffizienter Behandlungserfolg objektivierbar. Nebenerscheinungen wie eine vorübergehende Hämatombildung an den Injektionsstellen, Epiphora, Cephalgien, Hautrötung, Schmerzen an den Injektionspunkten, oder eine Lidschwäche, wurden nicht beobachtet. Die Auswahl von 33 G feinen, 12 mm langen Nadeln trug zur Reduktion der Einstichschmerzen bei, so dass kein Lokalanästhetikum in Form einer Salbe notwendig wurde. Zwei Patientinnen, die sich einer unilateralen Therapie unterzogen, entwickelten nach der ersten Behandlung eine dezente Mundastschwäche, nach Injektion in die Fasern des M. orbicularis oris. Diese Asymmetrie konnte mittels einer Injektion in die Gegenseite (in den M. orbicularis oris der gesunden Gesichtshälfte) ausgeglichen werden. Cephalgien wurden von keinem Patienten berichtet, was wahrscheinlich auf die marginale Gewebstraumatisierung durch die feinen 33G Nadeln zurückzuführen ist. Ptosiserscheinungen blieben aus, obwohl eine unter den Patientinnen, nach einer Botulinumtoxin - Behandlung alio loco, im Bereich des M. Frontalis injiziert wurde und im Zuge der Injektion, eine ipsilaterale Oberlidptosis entwickelte. Bei vier Folgebehandlungen in unserer Ambulanz, kam es bei dieser Patientin zu keiner Komplikation.

Alle, nach unserem innovativen Konzept behandelten Patienten, waren nicht nur aus therapeutischer Sicht, sondern auch aus ästhetischer Sicht, bezüglich ihrer Dysfunktion zufrieden. Wir konnten bestätigen, dass bilaterale Botulinum Toxin Behandlungen, im Falle von Gesichtsassymmetrien, die im Rahmen dyskinetischer Störungen der mimischen Muskulatur beobachtet werden, den unilateralen Injektionen, die meist praktiziert werden, überlegen sind. Obwohl die subjektive Zufriedenheit der Patienten für beide Gruppen bereits 2 Monate nach der Initialbehandlung hoch war, konnte im weiteren Verlauf eine Patientenzufriedenheitsrate von bis zu 86% für bilaterale und 70% für unilaterale Therapien festgehalten werden. Die Differenz der Zufriedenheitsrate zwischen den zwei Patientengruppen konnte als statistisch signifikant mit  $p= 0.004$ , ausgewertet werden, was die Hypothese der Überlegenheit der bilateralen, funktionell-ästhetischen Angehensweise unterstützt. Die objektive Auswertung verstärkte ebenfalls diese Annahme, da die Gruppe der bilateralen Injektionen einen höheren durchschnittlichen Score in der QCS Scale (3.5 vs 3.0) erhielt.

Die Behandlung wurde als angenehm und gut tollerierbar empfunden, so dass vorallem nach dem Outcome primäre Bedenken und Verunsicherungen der Patienten verstreut wurden. Die applizierten Gesamtdosen variierten und wurden von der Intensität und Ausprägung des dyskinetischen Musters, welches die Patienten aufweisen bestimmt. Die

höchste Gesamtdosierung die in einer Sitzung verabreicht wurde betrug 60 U bei der Diagnose eines Spasmus hemifacialis, mit Einbezug des Platysmas, wovon analytisch 45 U in die spastische Seite und 15 U in die gesunde Seite injiziert wurden. Die geringste Gesamtdosis die bei einer Patientin bei schwach ausgeprägten Synkinesien rechts appliziert wurde, betrug 20 U des Neurotoxins, davon 7,5 U in die gesunde und 12,5 U in die dyskinetische Seite. Trotz der kombinierten Behandlung, waren die erforderlichen additiven Toxinmengen zur Mitbehandlung der gesunden Seite gering und immer weniger als die maximale Dosis, die kontralateral, auf der pathologischen Seite, notwendig war. Genauer, wurde errechnet, dass die gesunde, ästhetisch relevante Seite mit durchschnittlich 11,65 U Toxin und die dysfunktionelle Seite mit durchschnittlich 26,28 U behandelt wurde. Daraus ergibt sich eine 3:1 Analogie der Dosierungshöhe, zwischen der pathologischen und gesunden Seite. Interessant ist die Beobachtung, dass in keinem Fall die Überschreitung von 25 U Höchstdosierung an Neurotoxin Typ A pro Auge, wie auch die empfohlene Maximaldosierung von 100 U pro Gesichtsbehandlung, wie in der Literatur angegeben, überschritten werden mussten (3), (13). Im Gegenteil konnten durch die relativ geringe erforderliche Gesamtdosierung pro Sitzung, sehr gute funktionelle, wie kosmetische Resultate erreicht werden. Starke Nebenwirkungen waren in diesem Patientengut nicht aufgetreten (27).



Abb.9

Patientin mit Synkinesien links, bei Z.n. posttraumatischer Fazialisparese und Fazialisdefektheilung links.

Abbildung oben: Hyperdynamische Faltenbildung des M. Frontalis rechts und Tiefstand des linken Augenbrauenwinkels im Vergleich zur Gegenseite.

Abbildung unten: Aufnahme 10 Tage nach Botulinumtoxin Typ A - Behandlung beidseits. Rechts frontal und im Glabella-Bereich zur Hemmung der Rhytidenformation und Ausgleich der Brauenposition. Links entlang des M.orbicularis oculi zur therapeutischen Hemmung des synkinetischen Spasmus und zum Anheben des Augenbrauenrandes, um die Augenbrauenhöhe beider Gesichtshälften auszugleichen. Die Pfeile weisen auf die Richtung, der mit Botulinumtoxin Typ A-beabsichtigten Muskelhemmung zur funktionell-ästhetischen Korrektur der fazialen Muskulatur.



Abb.10

Patientin von Abbildung 9 mit Synknesien der linken Seite.

Abbildung oben: Mundwinkelhochstand der gesunden Gesichtshälfte. Hochstand der links mentalen Region im Vergleich zur Gegenseite mit optisch sichtbaren Synknesie des M. Mentalis links

Abbildung unten: Botulinum-Gabe in den M. zygomaticus major und in den supralabialen Anteil des M. orbicularis oris rechts, sowie in den M. Mentalis links, zur funktionell-ästhetischen Korrektur der asymmetrischen Mimik und Hemmung der Synknesie links mental.

Die Pfeile weisen auf die Richtung, der mit Botulinumtoxin-beabsichtigten Muskelhemmung zur funktionell-ästhetischen Korrektur der fazialen Muskulatur hin.



Abb.11

Patient mit Synkinesien links nach posttraumatischer Fazialisparese

Bild oben: Aufnahme des hochstehenden Mundwinkels rechts (gesunde Seite) vor der Botulinumtoxin Typ A-Behandlung

Bild unten: Aufnahme des Neurotoxin-gehemmten M.orbicularis oris und der Spitze des Depressor anguli oris rechts, mit mehr ausgeglichener Erscheinung, im Vergleich zur paretischen Gegenseite. (funktionell/ästhetische Intervention).



Abb.12

Patient mit postparetischen Synkinesien der linken Gesichtshälfte, bei posttraumatischer Parese der gleichen Seite.

Bild oben: Status vor der Botulinumtoxin Typ A-Behandlung; Sichtbare, hyperdynamische Faltenbildung entlang des M.frontalis rechts. Deutlicher Hochstand der rechten Augenbraue.

Bild unten: Status nach der kombinierten, bilateralen, funktionell/ästhetischen Botulinumtoxin Typ A-Behandlung, um die Dynamik des M. Frontalis rechts zu hemmen und die Augenbrauenhöhe auszugleichen. Ergebnis nur 5 Tage post injectionem. Eine Dosierungsanpassung zur weiteren Optimierung des ästhetischen Resultates wurde direkt durchgeführt.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Faziale Dyskinesien und insbesondere die zwei wichtigsten in unserem wissenschaftlichen Fokus stehenden Entitäten, Spasmus facialis und Synkinesien führen zu optisch sichtbaren Gesichtasymmetrien und sind für den Betrachter von außen sehr schwer zu erklären. Diese Tatsache und ihre niedrige Prävalenz sind der Grund, aus dem diese Patienten auf Unverständnis seitens Dritter stoßen und auch die Ursache für die falsche Annahme, dass es somatisierte Symptome psychischer Erkrankungen sind. Die Notwendigkeit diese organischen Störungen besser zu verstehen und voneinander zu differenzieren, ist für die behandelnden Ärzte von ausgesprochener Wichtigkeit und essentiell für eine effektive Behandlung. Die Diagnose dieser Dysfunktionen ergibt sich hauptsächlich aus der Klinik und der korrekten Erkennung ihrer Hauptmerkmale (11),(12),(13),(14). So sind elektromyographische Ableitungen der betroffenen Muskeln zwar hilfreich, aber nicht erforderlich. Eine cCT- oder cMRT-Angiographie sind beim Spasmus hemifacialis zur Diagnosesicherung weiterführend. Im Falle von Synkinesien sollte nach vorausgegangener Fazialisdefektheilung erfragt werden und auch eine Sonographie der Parotis zum Ausschluss einer intraglandulären Neubildung geplant werden. Das Hauptprinzip hinter einer erfolgreichen Behandlung ist in diesen Fällen das Beherrschen der Anatomie der mimischen Muskulatur und der fazialen Region insgesamt, so dass gezielte Botulinum Toxin Typ A Injektionen, den erhofften muskelhemmenden Effekt bewirken. Der chronische Charakter dieser Entitäten und die Tatsache, dass die Toxinwirkung nach 12-16 Wochen nachlässt, machen Wiederholungen der symptomatischen Botulinum Toxin - Behandlung erforderlich (4), (11). Wenn außerdem die innovativen, hier vorgestellten, funktionell - ästhetischen Injektionsprotokolle und die korrekten Toxinmengen injiziert werden, so ist von einer geringen Komplikationsrate mit hoher Patientenzufriedenheit bezüglich Funktion und kosmetischen Outcome auszugehen (26), (27). Das nahezu "normal" in seiner Expressivität und Erscheinung wirkende Gesicht nach einer solchen Intervention, überzeugt die Patienten zur Favorisierung einer kombinierten Behandlung. Die erwünschte Teil- "Paralysierung" der dyskinetischen Seite wird durch die beabsichtigte Schwächung der Gegenseite, die mit der Toxingabe erreicht wird, komplettiert. Das Toxin muss hierfür zunächst niedrig und vorsichtig dosiert werden und in die richtige Injektionstiefe, wie in Abb.2 vorgeschlagen, eingebracht werden (26). Diese sukzessive Dosierungsanpassung, vor allem an

der gesunden Seite, ist von besonderer Wichtigkeit, um die Patienten von einer maskenhaften Mimikstarre oder Verstärkung ihrer asymmetrischen Mimik zu schonen. Sehr wichtig ist

insbesondere bei diesem Patientenkollektiv, ausführlich über das zu erwartende Ergebnis aufzuklären. Dieses kann selbstverständlich nicht exakt, aber mit befriedigender Näherung vorhergesagt werden. Eine gute Fotodokumentation in maximaler Kontraktion und in entspannter Position der zu injizierenden Muskelgruppen ist, wie in allen medizinisch-ästhetischen Interventionen, essentiell. Die korrekte Aufstellung des Behandlungsplans ist unabdingbar. Bereits vor der Präparation der Trockensubstanz sollte das Injektionsprotokoll festgelegt werden (26). Das bedeutet, dass alle Zielmuskeln zur Injektion selektiert werden müssen und auch die Stärke der Botulinumtoxin-Dosierung im Voraus geplant sein muss, so dass alle wichtigen Informationen direkt in das Injektionsprotokoll festgehalten werden. Da die in dieser Habilitation gestellte Hypothese, anhand unserer Auswertungsbeobachtungen an unserem Patientengut, funktionell-ästhetisch kombinierte Behandlungskonzepte von Gesichtsdysfunktionen als hocheffektiv erweist, empfehlen wir die bilaterale Botulinumtoxin-Injektion bei diesen klinischen Erscheinungen (27). Das innovative Injektionsprotokoll von Abb.1 kann die Effektivität dieser Therapien unterstützen, da die Therapieschritte durch die Anzeige potentiell erlaubter Injektionspunkte, mit der für jede Muskelgruppe empfohlenen, vormarkierten Dosierung als Anleitung für die behandelnden Injekteure dient (26). Diese Notwendigkeit beruht auf der Tatsache, dass nicht jeder HNO-Arzt Botulinumtoxin Typ A in der klinischen Routine anwendet und mit ästhetischen, wie auch therapeutisch wichtigen Injektionspunkten zugleich, vertraut ist. Auch die vorgeschlagene Injektionstiefe in der Muskulatur, die in dieser Arbeit vorgestellt wurde und in Abb.2 dargestellt wird, wurde als Hilfsinstrument entwickelt, um der Erfolgsrate und Sicherheit solcher Behandlungen weiter zu verhelfen. Grund ist, dass viele Ärzte eine Vorstellung von den Zielmuskeln haben, die therapeutisch oder ästhetisch angegangen werden müssen, dennoch verunsichert sind wie tief sie injizieren sollten, um möglichst effektiv zu therapieren.

Die Hauptindikationsbereiche der kombinierten ästhetisch-funktionellen Behandlung des dyskinetischen, asymmetrischen Gesichtes liegen in der oberen Gesichtshälfte, oft mit Einbezug der perioralen Region und seltener der anschließenden Halsregion mit dem Platysma. Die selektive Ruhigstellung bestimmter Muskelanteile stellt eine große Herausforderung dar. Durch falsche Auswahl der Zielmuskeln, der Injektionstiefe oder unbeabsichtigte Diffusion des Neurotoxins in benachbarte Muskelgruppen, können ungewollt Muskeln gehemmt werden, die

in das Krankheitsbild nicht beteiligt sind. Um eine dysfunktionelle Gesichtsmimik mit unintentionalen Kontraktionen und Hyperaktivitäten der Muskeln auszugleichen, sollten aufgrund unseres Konzeptes, immer individuell an das Patientengesicht und die Klinik

angepasst, folgende Regionen injiziert werden: Der Frontalis-Bereich der "gesunden" Seite imponiert meistens höherstehend, als an der pathologischen Seite. Da der für seine Innervation zuständige M. occipitofrontalis für das Augenbrauenheben und Stirnrunzeln verantwortlich ist, kann er durch eine Botulinumtoxin-induzierte Augenbrauensenkung positiv beeinflusst werden, um einen Gleichstand zur Gegenseite zu erreichen. Tiefstehende Brauen an der pathologischen und sich manchmal am Auge kontrahierenden Gesichtseite, können durch Neurotoxin-Einspritzung in die lateralen Anteile des M. orbicularis oculi und in die medial gelegenen Mm. corrugatores supercilii und M. Procerus appliziert werden, da diese eine Brauen-senkende Funktion aufweisen. Bei Existenz von Spasmen im mittleren Gesichtsbereich, meistens auf Höhe des M. zygomaticus major oder M. zygomaticus minor, imponiert die betroffene Gesichtspartie als hochstehend verglichen zur Gegenseite. Die erforderliche "Ruhigstellung" der Dyskinesie in diesem Bereich, lässt die funktionserhaltende Gegenseite als hyperaktiv und "prominent", bedingt durch ihre beibehaltene Mimik wirken. Somit kann auf der gesunden Seite zum kosmetischen Ausgleich der entsprechende Muskel, der auf der pathologischen Hälfte gespritzt wurde, auch injiziert werden. Desweiteren können einseitige repetitive Injektionen zu einer optischen "Abflachung" des mittleren Gesichtsdrittels führen. Harrison et al. und Li et al. diskutierten sogar irreversible lokale Atrophien der Zielmuskeln im Rahmen von einseitigen Botulinum Toxin Therapien, bei Patienten mit Spasmus Hemifacialis, was theoretisch mit einer segmentalen, Toxin-assoziierten Atrophie der Muskelfasern zusammenhängen könnte (32), (33). Nach demselben Prinzip, kann auf der dysfunktionierenden Seite der Mundbereich durch Spasmen einen Hochstand aufweisen, der aber nach der therapeutischen Botulinumtoxin-Injektion meistens tiefer als der Mundwinkel der Gegenseite imponiert. So kann im Sinne einer "Spiegelbild-Technik" im entsprechenden Muskelanteil des M. orbicularis oris der gesunden Seite auch Botulinumtoxin appliziert werden.

Da zum Ausgleich zwischen den zwei Gesichtspartien nur eine geringe Dosierung an Toxin erforderlich ist, wie unsere ersten Erfahrungsdaten belegen, sollte eine solche Angehensweise die sowohl die Mimik, als auch die Ästhetik respektiert, ohne weitere Bedenken als Therapieoption den Patienten beider Geschlechter, jeden Alters, ausnahmslos angeboten werden (26), (27). Nur geringe additive Dosierungen in die gesunde Gesichtshälfte reichen aus,

um das gesamte Erscheinungsbild von Patienten mit Gesichtasymmetrien, im Rahmen von Dyskinesien, kosmetisch und funktionell zu optimieren und die subjektive Zufriedenheit, wie auch das Selbstvertrauen, bedeutend zu erhöhen. Unser Therapie-Management von funktionellen, fazialen Asymmetrien unter bilateraler Anwendung von Botulinum Toxin

Injektionen, stellt aus vielen Aspekten eine sichere und effektive Therapiemodalität und Innovation dar, da auch in der internationalen Literatur ähnliche Analysen nicht existieren (26), (27). Die Recherche ergibt nur Publikationen geringer Anzahl, welche aber auch die Anwendung von Botulinum Toxin zur Behebung regionärer Gesichtasymmetrien pragmatisieren und keinen detaillierten Überblick über die Behebung von Asymmetrien im gesamten Gesichtsbereich verschaffen (27), (34), (35), (36), (37), (38). Es ist von extremer Wichtigkeit für Betroffene, die ästhetische Integrität des Gesichtes positiv zu beeinflussen, so dass die mimische Expressivität ihrer emotionalen Situation entspricht. Die fazialen Anwendungen von Botulinum Toxin Typ A, sowie das minimal invasive Management von Gesichtasymmetrien stellen sicherlich ein interessantes, interdisziplinäres Feld zur weiteren wissenschaftlichen Forschung, Diskussion und Weiterentwicklung dar.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Matthes P., Kruegel J., **Karapantzou C.** Winterhoff J, Laskawi R: Verwendung von Botulinumtoxin an HNO-Kliniken in Deutschland. HNO 58, 452–458, 2010
2. Masuhr KF, Neumann M: Neurologie: Hirn- und Rückenmarkerkrankungen;Dystonie: 6. Auflage, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2007
3. Ceballos-Baumann A, Conrad B: Bewegungsstörungen in der Neurologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2005
4. Laskawi R, Roggenkämper P: Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich; Auflage, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG, München, 2004
5. Digre K, Corbett JJ: Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism, and treatment. Adv. Neurol 49: 151-176, 1988
6. Gardner WJ, Sava GA: Hemifacial spasm: a reversible pathophysiologic state. J Neurosurg 19:240-247, 1962
7. Kerner J: Vergiftung durch verdorbene Würste: Tübinger Blätter f Naturwissensch u Arzneikunde 3: 1-25, 1817
8. Scott AB: Botulinum toxin injections of eye muscles to correct strabism. Trans Am Ophthalmol Soc; 79:734-770, 1981
9. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA: Botulinum A Toxin Injection as a Treatment for Blepharospasm; Arch Ophthalmol;103: 347-350, 1985
10. Carruthers J , Carruthers A: Botulinum toxin ( Botox® Cosmetic ) chemodenervation for facial rejuvenation . Facial Plast Surg Clin North Am; 9 ( 2 ) :197204, 2001
11. **Karapantzou C**, Dressler D, Rohrbach S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with essential blepharospasm and apraxia of eyelid opening-technique and results. Head Face Med;10:44, 2014
12. **Karapantzou C**, A. Olthoff, R. Laskawi; Botulinumtoxin-Anwendung im Kopf-Hals-Bereich/ Fragen zur CME-Fortbildung II; HNO Kompakt; 19(2): 93-98, 2011

13. **Karapantzou C**, Jakob M, Canis M: Neurotoxin injection in benign submandibular gland hypertrophy: A first choice treatment. *Laryngoscope Investiv Otolaryngol*;5(2):217-220, 2020
14. **Karapantzou C**, Karapantzou I, Zarogoulidis P, Karanikas M, Thomaidis V, Charalampidis C. Botulinum neurotoxin for sialorrhea: a first choice therapy. *Ann Res Hosp* ;1:17, 2017
15. 60. International Anatomical Nomenclature Committee, International Congress of Anatomists. *Nomina anatomica: authorised by the Twelfth International Congress of Anatomists in London, 1985. 6.te Aufl. Edinburgh [u.a.]: Churchill Livingstone, 1989*
16. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B: Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am*;49(2):273-84, 2016
17. Kushima H, Matsuo K, Yuzuriha S, Kitazawa T, Moriizumi T: The occipitofrontalis muscle is composed of two physiologically and anatomically different muscles separately affecting the positions of the eyebrow and hairline. *Br J Plast Surg.* 58(5):681-7, 2005
18. Walker HM, Chauhan PR: Anatomy, Head and Neck, Glabella. [Updated 2020 Jul 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
19. Westbrook KE, Nessel TA, Varacallo M: Anatomy, Head and Neck, Facial Muscles. 2020 Nov 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
20. Jost W: *Bildatlas der Botulinumtoxin-Injektion: Dosierung/Lokalisation/Anwendung*, KVM Verlag, 2. Auflage, 2009
21. **Karapantzou Ch.**, Karapantzou I: *Human Anatomy 2. Edition, Chapter 4. Myology*, Broken Hill Publishers Ltd, ISBN13 9789963274970, Dec. 2018
22. Dressler D, **Karapantzou C**, Rohrbach S, Schneider S, Laskawi R: Frontalis suspension surgery to treat patients with blepharospasm and eyelid opening apraxia: long-term results. *J Neural Transm (Vienna)*;124(2):253-257, 2017
23. Davis WE, Luterman BF, Pulliam MW, Templer JW: Hemifacial spasm caused by cholesteatoma. *Am J Otol* 2: 272-273, 1981
24. Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G, Axer-Siegel R: Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *Am J Ophthalmol* 136, 99-105, 2003
25. Roggenkämper P, Laskawi R, Damenz W, Schröder M, Nüssgens Z: Orbicular synkinesis after facial paralysis: treatment with botulinum toxin. *Doc Ophthalmol*;86(4):395-402, 1994
26. **Karapantzou C**, Vale JP, Haubner F, Canis M. Restoring Functionality and Aesthetic Appearance in Hyperkinetic Disorders of the Face with Botulinum Toxin. *Clin Surg.* 2022; 7: 3412.

27. **Chrisanthi Karapantzou**, Joao Pedro Vale, Frank Joachim Haubner, Konstantinos Zagoridis, Konstantinos Agas, Konstantinos Karagogos, Nikoleta Zagoridou, Martin Canis. Bilateral Approach with Botulinum Toxin Type A Injections in Patients with One-Sided Facial Hyperkinetic Movements. *Archives of Clinical and Medical Case Reports* 6 (2022): 428-451.
28. Sam S. Shapiro, Martin Bradbury Wilk: An analysis of variance test for normality (for complete samples), *Biometrika* 52 (1965): 591-611
29. Howard Levene. Robust tests for equality of variances. In: Ingram Olkin, Harold Hotelling et al. (Hrsg.): *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*. Stanford University Press 5 (1960): 278-292
30. Rosenthal R, Rosnow RL, Rubin DB. *Contrasts and effect sizes in behavioral research: A correlational approach*. Cambridge: Cambridge University Press (2000).
31. Mohamed L Elsaie, Shady I, Wael S. Ablative Fractional 10 600 nm Carbon Dioxide Laser Versus Non-ablative Fractional 1540 nm Erbium-Glass Laser in Egyptian Post-acne Scar patients. *Journal of Lasers in Medical Sciences* 9 (2018): 32-35
32. Li Y, Huang Y, Ding Q, et al. Evaluation of concentrations of botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm: A randomized double-blind crossover trial. *Genet. Mol. Res* 14 (2015): 1136-1144.
33. Harrison AR, Berbos Z, Zaldivar RA, et al. Modulating neuromuscular junction density changes in botulinum toxin-treated orbicularis oculi muscle. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 52 (2011): 982-986
34. Heydenrych I. The Treatment of Facial Asymmetry with Botulinum Toxin: Current Concepts, Guidelines and Future Trends; *Indian J Plast Surg* 53 (2020): 219- 229,
35. Armstrong MW, Mountain RE, Marray JA. Treatment of facial synkinesis and facial asymmetry with botulinum toxin type A following facial nerve palsy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 21 (1996): 15-20
36. De Maio M. Myomodulation with injectable Fillers: An Innovative Approach to Addressing Facial Muscle Movement. *Aesthetic Plast Surg* 42 (2018): 798-814
37. De Maio M, Heydenrych I, Boca Raton, Florida: CRS Press. *Myomodulation* (2020)
38. Hamidian Jahromi A, Konofaos P. Contralateral Facial Botulinum Toxin Injection in Cases with Acute Facial Paralysis May Improve the Functional Recovery: Where We Stand and the Future Direction. *World J Plast Surg* 10 (2021): 89-92.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>BTX</b>	Botulinumtoxin
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
cCT	Craniale Computertomographie
CI	Confidence interval
CMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
<b>E</b>	Einheiten
<b>EMG</b>	Elektromyographie
Fig.	Figure
<b>G</b>	Gauge
<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
M.	Musculus
M	median
max	maximum
min	minimum
<b>mm</b>	Millimeter
N.	Nervus
p	p-value, Irrtumswahrscheinlichkeit
QGS	Quartile Grading Scale
r	Pearsons Korrelationskoeffizient (Produkt-Moment-Korrelation)
SE	standard error

t

**Tab.**

U

**z. B.**

t - Wert

Tabelle

Units

Zum Beispiel

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich auf meinem bisherigen wissenschaftlichen Weg begleitet haben: Allen voran einen großen Dank an **Herrn Prof. Dr. med. Martin Canis**, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an der Ludwig-Maximilians Universität München, der für mich immer als akademisches Vorbild fungierte und mich als Mentor während meines Habilitationsprojektes begleitete und meinen wissenschaftlichen Werdegang durch seine Unterstützung prägte. Darüber hinaus aber auch an **Herrn Prof. Dr. med. Frank Joachim Haubner**, sowie **Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Denis Ehrl**, die mich als Fachmentoren im Rahmen meiner Habilitation hervorragend betreuten und ermutigten.

Im Weiteren gilt mein Dank an meinen ‘Lehrer’, **Herrn Prof. Dr. med. Rainer Laskawi**, für die jahrelangen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge. Desweiteren gilt mein Dank an meine wissenschaftlichen Mitarbeiter für ihr Engagement auf vielen Ebenen und Ihre Professionalität, speziell an die Herren: **Dr D. Gelis, Joao Pedro Vale, Dr. K. Zagoridis, Dr. P. Zarogoulidis, Univ- Prof. Dr. P. Pavlidis**. Bedanken möchte ich mich auch an alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der HNO Universitäts Klinik der LMU, insbesondere an meine Kollegen **PD Dr.med. Jennifer Spiegel, PD Dr. med. Bernhard Weiss und Prof. Dr. med. Mark Jakob**, für ihre Unterstützung während meines Vorhabens. Ich könnte nie unsere wertgeschätzten Fachkräfte des Direktionssekretariats, für die tatkräftige Unterstützung während der Anfertigung meiner wissenschaftlichen Projekte vergessen: **Frau C. Heinrich, Frau A. Oswald, Frau I. Faust und Frau F. Rohde**. Mein Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die sich freundlicherweise bereit erklärt haben an den wissenschaftlichen Studien teilzunehmen.

Danken möchte ich selbstverständlich meinen Eltern, Dorothea und Ilias, da ohne ihre Unterstützung mein beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre. Für die moralische Unterstützung während dieser anspruchsvollen Zeit, bedanke ich mich an meine Schwestern, Marina und Roxani, an meine Freundinnen Dimitra, Despoina, Martha, Magda, Helena, Barbara, Elsa, Athina. Der grösste Dank gilt jedoch, meinem Ehemann Iraklis und meinen Söhnen, Zisis und Ilias, für ihre grenzenlose Geduld und verständnisvolle Unterstützung während der arbeitsreichen letzten Jahre.