

Botulinum Toxin: vom Medikament zum Toxin ...

Botulinum Toxin: From Drug to Poison

Autoren

D. Dressler¹, F. A. Saberi²

Institute

¹ Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. med. R. Dengler)
² Klinik für Neurologie, Asklepios-Klinik Nord/Heidberg (Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. J. Koehler)

Schlüsselwörter

- Botulinum-Toxin
- Medikament
- Gift
- chronischer Botulismus
- Rinderbotulismus
- Paradigmenwechsel
- Erkenntnisgewinn

Key words

- botulinum toxin
- drug
- poison
- chronic botulism
- bovine botulism
- paradigm shift
- knowledge gain

Zusammenfassung

Die Geschichte des Botulinum-Toxins (BT) war über die längste Zeit hinweg eine Geschichte des Botulismus, d.h. einer Intoxikation mit BT. Ende der 1960er-Jahre fand dann ein Paradigmenwechsel statt, wie er in seiner Radikalität wohl nie zuvor in der Menschheitsgeschichte stattgefunden hat. Damals wandte A.B. Scott erstmals BT zur Therapie des Strabismus an. Von dort breitete sich die BT-Therapie rasch in zahlreiche medizinische Disziplinen hinein aus. Bei zahlreichen Anwendungen stellt BT die Therapie der Wahl dar. Bei einigen Anwendungen hat BT die Therapie revolutioniert. Bei der Anwendung der BT-Therapie eröffnete sich die Gelegenheit, die BT-Wirkungen auf den Organismus klinisch-neurologisch und apparativ-diagnostisch detailliert zu untersuchen. Ausgehend von diesen Erfahrungen diagnostizierten wir bei Patienten, die in einem landwirtschaftlichen Betrieb mit chronischem Rinderbotulismus beschäftigt waren, erstmals das Krankheitsbild des chronischen Botulismus beim Erwachsenen. Damit wird ein erneuter Paradigmenwechsel vollzogen. Die Geschichte des BT ist die Geschichte eines zweimaligen Paradigmenwechsels, der jeweils durch eine vollständige Umkehr der Betrachtungsperspektive ausgelöst worden ist. Erkenntnisprozesse können linear verlaufen. Sie können jedoch auch zirkulär verlaufen. Dabei ist die einfache oder auch mehrfache Änderung der Betrachtungsperspektive ein entscheidender Faktor. Möglicherweise kann das bewusste Herbeiführen von Perspektivwechseln Erkenntnisprozesse anstoßen. Daraus könnte sich ein Instrument zur Förderung von Erkenntnisgewinn entwickeln lassen.

Abstract

For most of its time, the history of botulinum toxin (BT) has been the history of botulism, i.e. of an intoxication with BT. By the end of the 1960's a paradigm shift took place which in this radicalness had never occurred before in the history of mankind. At that time BT was first used therapeutically to treat strabismus. From ophthalmology BT rapidly spread into numerous medical specialties. For most of its indications BT is the therapy of choice, for some it has revolutionized their treatment altogether. The widespread therapeutic use of BT allowed detailed clinical and technical investigations of BT's action upon the human body. Applying this knowledge we diagnosed for the first time chronic botulism in adults living on a farm with chronic bovine botulism. This constitutes another radical paradigm shift. The history of BT is the history of a dual paradigm shift each time induced by a complete reversal of the viewing perspective. Knowledge gain can be a linear process. It can, however, also be a circular one. Changes of the viewing perspective are crucial. Changing the viewing perspective may facilitate knowledge gain. This might be used to develop an instrument to facilitate knowledge gain.

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1109615
 Fortschr Neurol Psychiat 2009;
 77 (Suppl. 1): S49–S54 © Georg
 Thieme Verlag KG Stuttgart ·
 New York · ISSN 0940-8584

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dirk Dressler
 Medizinische Hochschule
 Hannover, Klinik für Neurologie
 Carl-Neuberg-Str. 1
 30625 Hannover
 dressler.dirk@mh-hannover.de



Abb. 1 Alan B. Scott (links) zusammen mit Dirk Dressler (Mitte) und Peter Roggenkämper (rechts). Hamburg 2008.



Abb. 2 Edward Joseph Schantz (1908 – 2005) (links) und Eric Arthur Johnson (rechts) vom Food Research Institute, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA, stellten erstmals Botulinum Toxin für die Anwendung am Menschen her.

Vom Gift zum Medikament

Die Geschichte des Botulinum-Toxins (BT) war über die längste Zeit hinweg eine Geschichte des Botulismus, d.h. einer Intoxikation mit BT. Bereits im Mittelalter finden sich Zunftverordnungen, die die Herstellung von Wurstprodukten reglementieren, um so eine der häufigsten Quellen des Botulismus einzudämmen. Anfang des 19. Jahrhunderts beschreibt Justinus Kerner (1786 – 1862) erstmals mit großer Akribie und auch heute noch unerreichter Präzision das klinische Bild des Botulismus [1–3]. Dabei speulierte er damals bereits über einen möglichen therapeutischen Einsatz von BT zur Behandlung von Muskelüberaktivitätssyndromen. Dennoch wurde BT für weitere 150 Jahre einzig und allein als Gift wahrgenommen. Weitere Forschungen beschäftigten sich dabei mit BT als Gefahr für die Lebensmittelsicherheit, später mit BT als möglichem biologischem Kampfstoff und zuletzt mit BT als einer Laborsubstanz bei neurophysiologischen Experimenten. Dabei konnten detaillierte Kenntnisse der Wirkungsweise von BT gewonnen werden, die später – in anderem Zusammenhang – noch einmal wichtig werden sollten. Ende der 1960er-Jahre fand dann ein Paradigmenwechsel statt, wie er in seiner Radikalität wohl nie zuvor in der Menschheitsgeschichte stattgefunden hat.

Damals war Alan B. Scott vom Smith-Kettlewell Eye Research Institute, San Francisco, CA, USA, auf der Suche nach einer Substanz mit langer paretisierender Wirkung zur Behandlung des kindlichen Strabismus [4]. **Abb. 1** zeigt Alan B. Scott. Angeregt durch Arbeiten von Daniel B. Drachman [5] begann Scott, den Einsatz von BT zu untersuchen. Nach vielversprechenden tierexperimentellen Studien entwickelte er in enger Kooperation mit Edward J. Schantz (1908 – 2005) eine standardisierte BT-Präparation und erarbeitete die für einen therapeutischen Einsatz unabdingbaren Sicherheitsstandards. Schantz war 1972 von Fort Detrick zum Department of Food Microbiology and Toxicology, University of Wisconsin, Madison, WI, USA, gekommen und wurde von 1985 an von Eric A. Johnson unterstützt. **Abb. 2** zeigt Edward J. Schantz zusammen mit Eric A. Johnson. Nachdem Scott 1973 entsprechende Tierversuche publiziert hatte [6], folgte 1977 die erste therapeutische Anwendung von BT am Menschen zur Behandlung des Strabismus [7]. **Abb. 3** zeigt eine der ersten von Alan B. Scott behandelten Patienten. Mit der Publikation dieser Erfahrungen



Abb. 3 Eine der ersten von Alan B. Scott behandelten Patienten. Der durch eine Abduzens-Parese rechts ausgelöste Strabismus wird durch eine Botulinum-Toxin-Applikation in den antagonistischen M. rectus medialis rechts ausgeglichen. Die Aufnahmen wurden freundlicherweise von Alan B. Scott zur Verfügung gestellt.

[8] begann der therapeutische Einsatz von BT in der Ophthalmologie und kurze Zeit später auch in der Neurologie. In Deutschland wurde die BT-Therapie in der Ophthalmologie von Peter Roggenkämper eingeführt [9]. **Abb. 1** zeigt Peter Roggenkämper zusammen mit Alan B. Scott und Dirk Dressler. In der Neurologie wurde die erste Publikation von uns vorgelegt [10]. **Abb. 4** zeigt diese Publikation. Von der Neurologie aus breitete sich die BT-Therapie rasch in zahlreiche medizinische Disziplinen hinein aus [11]. **Abb. 5** gibt eine Übersicht



Abb. 4 Die erste deutsche Publikation zum Einsatz der Botulinum-Toxin-Therapie in der Neurologie.



Abb. 5 Die Entwicklung der Botulinum-Toxin-Therapie. Die Größe der Textkästen entspricht in etwa der Menge des jeweils verbrauchten Botulinum-Toxins. Hintergrund: Vincent Willem van Gogh (1853 – 1890). Blühender Pfirsichbaum (Pink Peach Tree, Souvenir de Mauve), 1888. Öl auf Leinwand. 73 × 59,5 cm. Kröller-Müller Museum, Otterlo, Niederlande.

über die medizinischen Disziplinen, in denen BT heute Verwendung findet. Durch seine Blockade der Acetylcholin-Ausschüttung in den Synapsenspalt wird BT bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern angewendet, die durch eine Überaktivität von Muskelgewebe



Abb. 6 Die am weitesten verbreiteten Botulinum-Toxin-Medikamente.

oder durch eine Überaktivität von exokrinen Drüsen hervorgerufen sind. Wirkungen von BT auf andere Transmittersysteme sind beschrieben und könnten zu einem Einsatz von BT bei Schmerzsyndromen führen. Bei zahlreichen Anwendungen stellt die BT-Therapie der Wahl dar. Bei einigen Anwendungen hat sie die Therapie revolutioniert. Selbst in der ästhetischen Medizin hat BT in der Zwischenzeit eine erstaunlich breite Anwendung gefunden. Insgesamt hat die BT-Therapie der Pharmaindustrie weltweit bereits zu einem jährlichen Umsatz von mehr als 1 Milliarde US-Dollar verholfen. **Abb. 6** zeigt die am weitesten verbreiteten BT-Medikamente. Wie bei keinem anderen Medikament wurde praktisch die gesamte Fortentwicklung der Einsatzgebiete einzig und allein durch die Anwender der BT-Therapie selbst vollzogen. Auch hierin unterscheidet sich die BT-Therapie von fast allen anderen medikamentösen Therapien.

Vom Medikament zum Gift

Soll eine Substanz mit dem toxischen Potenzial von BT zur Anwendung kommen, so müssen mögliche Nebenwirkungen genauestens untersucht werden. So waren tierexperimentelle Studien zur Toxizität Voraussetzung der vorläufigen Zulassung von BT durch die Food and Drug Administration in den USA. Auch für die definitive Zulassung von Oculinum® und der später entwickelten BT-Medikamente waren toxikologische Untersuchungen fester Bestandteil der Zulassungsverfahren. Auch bei der klinischen Anwendung wurden immer wieder toxikologische Aspekte untersucht. Entsprechend dem Wirkungsmechanismus von BT wurden dabei zunächst motorische Nebenwirkungen untersucht. Dies geschah mithilfe der Einzelfaser-Elektromyografie [12–15]. Dabei zeigten sich beim Einsatz von BT Typ A Veränderungen der neuromuskulären Transmission in Muskeln, die räumlich vom Injektionsort getrennt waren. Damit war eine systemische Verteilung des injizierten BT im Prinzip nachgewiesen. Allerdings waren diese Veränderungen nicht von einer klinisch fassbaren Symptomatik begleitet. Auch bei massiven BT-Dosen ließen sich klinisch keine motorischen Defizite nachweisen [16]. Nach der Zulassung des ersten und bislang einzigen BT-Typ-B-Medikaments NeuroBloc®/Myobloc® zeigte sich jedoch ein gänzlich anderes Bild [17]. Zwar waren motorische Nebenwirkungen weiterhin nur lokal nachweisbar, jedoch fanden sich bereits bei Applikation mittlerer BT-Typ-B-Dosen deutliche autonome Nebenwirkungen. Diese sind in **Tab. 1**

dargestellt. Ihre Verteilung zeigt, dass sie durch eine systemische Verbreitung des BT-B-Medikaments hervorgerufen sein müssen. Nachdem diese Befunde, zum Teil durch die Interessen des Herstellers des BT-Typ-B-Medikaments, zunächst bezweifelt worden waren, haben sie in der Zwischenzeit eine breite Bestätigung gefunden [18–20]. Durch diese Befunde wurde die detaillierte Untersuchung autonomer Funktionen nach einer BT-Gabe noch einmal erheblich stimuliert. Dabei ist ein breites Spektrum an diagnostischen Techniken zur Anwendung gekommen. Diese schließen Herz-Frequenz-Variabilitätsanalysen [21], Restharnbestimmungen [22], Einzelfaser-Elektromyografie [12–15], Baroreflex-Analysen [23] und ophthalmologische Tests ein [19]. Da in der Zwischenzeit eine große Zahl von Patienten mit einer BT-Therapie behandelt wurde, eröffnen Untersuchungen von BT-Nebenwirkungen eine einzigartige Gelegenheit, BT-Wirkungen auf den Organismus auch mit komplexen diagnostischen Techniken ausgiebig zu untersuchen. Zusammen mit den dabei gewonnenen klinischen Erfahrungen können die Auswirkungen des Botulismus jetzt wesentlich besser verstanden werden. Damit ist der Weg zu einem erneuten Paradigmenwechsel geebnet. Dieses Mal wird gleichsam das Gift BT aus der Perspektive des Medikaments beobachtet.

Bereits seit längerem wird vermutet, dass es in Tierbeständen zu chronischen Formen eines Botulismus kommen kann [24]. Dabei erkranken die Tiere unter den Symptomen eines attenuierten Botulismus, d.h. motorische und autonome Krankheitszeichen können zu einem prolongierten Siechtum, jedoch nicht unmittelbar zum Tode, führen (● **Abb. 7**). Nachdem es in einem landwirtschaftlichen Betrieb mit 2,5-jährigem, chronischem Rinder-Botulismus zu ungeklärten Krankheitserscheinungen beim Personal gekommen war, wurden wir wegen unserer Erfahrungen mit der therapeutischen BT-Anwendung und den dabei gewonnenen klinisch-neurologischen und diagnostischen Erfahrungen involviert. Insgesamt untersuchten wir in dem betroffenen landwirtschaftlichen Betrieb 8 Personen. Die Befunde dieser Untersuchungen sind in ● **Tab. 2** dargestellt. 3 Personen mit regelmäßigem und engem Rinderkontakt (HRS, HKS, MG) zeigten anamnestisch und klinisch-neurologisch eindeutige Zeichen eines chronischen Botulismus.

HRS, ein 29-jähriger Mann, litt seit 2 Jahren unter Muskelschwäche, die in Phasen von etwa 4- bis 6-wöchiger Dauer auftrat. Zwischen den Phasen kam es zu einer mehrwöchigen partiellen Erholung. Zusammen mit der Muskelschwäche klagte der Patient über ein Schweregefühl der Augenlider, einem Kloßgefühl beim Schlucken, einem Steifigkeitsgefühl in der Mundregion, einer Blendempfindlichkeit, einer Trockenheit des Mundes und der Augen und einem wiederholten Schleiersehen. Seit 2 Monaten sei es zu einem gehäuften Harndrang mit täglich 20-maligen Ausscheidungen geringer Harnmengen bei fortbestehendem Restharngefühl gekommen. In der neurologischen Untersuchung, die in einer Phase der partiellen Rückbildung der Beschwerden stattfand, zeigten sich eine symmetrische, eher distal betonte, mäßig ausgeprägte Tetraparese mit Medical-Research-Council-Kraftgraden von 3–4 und eine Dysarthrie. Der sonstige klinische Befund war unauffällig.

HKS, ein 32-jähriger Mann, litt seit 2 Jahren ebenfalls unter einer Muskelschwäche, die in Phasen von etwa 3- bis 4-wöchiger Dauer auftrat. Zwischen den Phasen kam es zu einer mehrwöchigen partiellen Erholung. Zusammen mit der Muskelschwäche klagte der Patient über ein Schweregefühl der Augenlider, die zu einem auffällig vermehrten Stirnrunzeln geführt habe, einem Kloßgefühl beim Schlucken, einer Augentrockenheit mit Fremd-

Tab. 1 Autonome Nebenwirkungen des Botulinum Toxin-Typ B-Medikaments NeuroBloc®/Myobloc® bei 24 Patienten mit zervikaler Dystonie und 6 Patienten mit Hyperhidrose (nach [17]).

	zervikale Dystonie	Hyperhidrose
Anzahl (n)	24	6
Gesamtdosis (Mauseinheiten)	11 310 ± 2 616	6 000 ± 2 391
Mundtrockenheit (n)	21	2
Akkommodationsstörungen (n)	7	4
konjunktivale Reizungen (n)	5	1
Schweißreduktion ¹ (n)	4	0
Schluckstörungen (n)	3	0
Sodbrennen (n)	3	0
Konstipation (n)	3	0
Blasenentleerungsstörungen (n)	2	0
Trockenheit der Nasenschleimhaut (n)	1	0
Soor (n)	1	0

¹ Bei Hyperhidrose Schweißreduktion in nicht injizierten Hautarealen.



Abb. 7 Rinderbestand mit chronischem Botulismus. Die Rinder zeigen generalisierte Paresen, Gewichtsverluste, reduzierte Milchleistungen und eine allgemeine Verwahrlosung durch eine krankheitsbedingte Vernachlässigung der Körperhygiene.

körpergefühl, einer vermehrten Blendempfindlichkeit, einem 7- bis 8-maligen Wasserlassen pro Tag bei fortbestehendem Restharngefühl. In der neurologischen Untersuchung, die in einer Phase partieller Rückbildung der Beschwerden stattfand, zeigten sich eine symmetrische, mäßig ausgeprägte Tetraparese mit

Tab. 2 Demografische Daten, anamnestische Daten und klinische Befunde der Personen auf einem landwirtschaftlichen Betrieb mit chronischem Rinderbotulismus.

Name	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Dauer der Beschwerden (Jahre)	Tierkontakt	motorische Ausfälle (±)	autonome Ausfälle (±)
HRS	29	m	2	regelmäßig eng	+	+
HKS	32	m	2	regelmäßig eng	+	+
MG	29	m	1	regelmäßig eng seit 1 Jahr auf Hof	+	+
NJ	25	w	2	regelmäßig	–	?
HOS	69	m	keine	gelegentlich	–	–
MS	60	w	keine	gelegentlich	–	–
SJ	41	m	keine	gelegentlich	–	–

Medical-Research-Council-Kraftgraden von 3 bis 4 und eine Dysarthrie. Der sonstige klinische Befund war unauffällig.

MG, ein 29-jähriger Mann, litt seit Aufnahme seiner Tätigkeit in dem betroffenen landwirtschaftlichen Betrieb vor 1 Jahr ebenfalls unter Muskelschwäche, die in Phasen von etwa 2- bis 3-wöchiger Dauer auftrat. Zwischen den Phasen kam es zu einer partiellen Erholung. Zusammen mit der Muskelschwäche klagte der Patient über einen gehäuften Harndrang mit 30-maligen Ausscheidungen geringer Harnmengen bei fortbestehendem Restharngefühl, gehäufte Diarrhöen und eine vermehrte Blendempfindlichkeit. In der neurologischen Untersuchung, die in einer Phase der partiellen Rückbildung der Beschwerden stattfand, zeigten sich eine symmetrische Tetraparese mit Medical Research Council-Kraftgraden von 3–4 und ein bilateral reduzierter Lidschluss.

NJ, eine 18-jährige Frau mit regelmäßigem Rinderkontakt, litt seit 2 Jahren an heftigem Sodbrennen und epigastrischem Schmerz. Ihre weitere Anamnese und ihre neurologische Untersuchung waren unauffällig.

3 Personen (HOS, MS, SJ) mit gelegentlichem Rinderkontakt waren anamnestisch und klinisch-neurologisch unauffällig. Beim Fehlen anderer Ursachen diagnostizierten wir bei den Patienten HRS, HKS und MG das Vorliegen eines chronischen Botulismus. Bei der Patientin NJ könnte eine BT-induzierte distale Ösophagus-Sphinkter-Schwäche vorliegen. Damit ist erstmalig das Krankheitsbild des chronischen Botulismus beim Erwachsenen beschrieben worden. Weitere Untersuchungen müssen folgen. Dabei werden neben dem Nachweis von freiem BT, der Bildung von BT-Antikörpern, neurophysiologischen Untersuchungen und gezielter weiterer apparativer Diagnostik insbesondere die Intoxikationswege zu untersuchen sein. Möglich erscheint eine intestinale Besiedelung mit *Clostridium botulinum* oder aber eine kontinuierliche exogene Zufuhr von BT. Schlussendlich wird zu untersuchen sein, welche epidemiologische Relevanz dieses neue Krankheitsbild haben wird. Nachdem die gesundheitspolitische Relevanz dieses Themas erkannt worden ist, werden die weiteren Untersuchungen im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzierten Projekts gefördert.

Resümee

Die Geschichte des BT ist die Geschichte eines zweimaligen Paradigmenwechsels, der jeweils durch eine vollständige Umkehr der Betrachtungsperspektive ausgelöst worden ist. Erkenntnisprozesse können linear verlaufen. Sie können jedoch auch zirkulär verlaufen. Dabei ist die einfache oder auch mehr-

fache Änderung der Betrachtungsperspektive ein entscheidender Faktor. Wichtig ist bei zirkulären Entwicklungen, dass bei jeder Umkehr der Betrachtungsperspektive ein Erkenntnisfortschritt induziert wird.

Möglicherweise kann das bewusste Herbeiführen von Perspektivwechseln Erkenntnisprozesse anstoßen. Daraus könnte sich ein Instrument zur Förderung von Erkenntnisgewinn entwickeln lassen.

Widmung



Herrn Prof. Dr. med. Reiner Benecke zum 60. Geburtstag gewidmet.

Interessenkonflikt: Keiner vorhanden.

Literatur

- 1 Kerner J. Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter f Naturwissenschaft u Arzneykunde* 1817; 3: 1–25
- 2 Kerner J. Neue Beobachtungen über die in Würthemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuß geräucherter Würste. Tübingen: Osiander GF, 1820
- 3 Kerner J. Das Fettgift und die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus. Ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart und Tübingen: Cotta-Verlag, 1822
- 4 Schantz EJ. Historical Perspective. In: Jankovic J, Hallett M (Hrsg). *Therapy with Botulinum Toxin*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, 1994: XXIII–XXVI
- 5 Drachman DB. Botulinum toxin as a tool for research on the nervous system. In: Simson LL (Hrsg). *Neuropoisons. Their Pathophysiological Actions*. Vol. 1. Poisons of Animal Origin. New York, London: Plenum Press, 1971: 325–347
- 6 Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973; 12: 924–927
- 7 Scott AB. Foreword. In: Jankovic J, Hallett M (Hrsg). *Therapy with Botulinum Toxin*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, 1994: VII–IX
- 8 Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17: 21–25
- 9 Roggenkämper P. Blepharospasmus-Behandlung mit Botulinus-Toxin (Verlaufsbeobachtungen). *Klin Monatsbl Augenheilk* 1986; 189: 283–285
- 10 Dressler D, Benecke R, Conrad B. Botulinum-Toxin in der Therapie kraniozervikaler Dystonien. *Nervenarzt* 1989; 60: 386–394
- 11 Truong DD, Dressler D, Hallett M. *Manual of Botulinum Toxin Therapy*. New York: Cambridge University Press, 2009
- 12 Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for blepharospasm: single-fibre EMG studies. *Neurology* 1986; 36: 545–547
- 13 Lange DJ, Brin MF, Warner CL et al. Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1987; 10: 552–555

- 14 *Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ et al.* Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. *Neurology* 1988; 38: 1780–1783
- 15 *Girlanda P, Vita G, Nicolosi C et al.* Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 844–845
- 16 *Dressler D, Adib Saberi F.* First high dose use of complex free botulinum toxin type A. *Mov Disord* 2006; 21 (Suppl 15): S640
- 17 *Dressler D, Benecke R.* Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003; 49: 34–38
- 18 *Tintner R, Gross R, Winzer UF et al.* Autonomic function after botulinum toxin type A or B: a double-blind, randomized trial. *Neurology* 2005; 65: 765–767
- 19 *Dubow J, Kim A, Leikin J et al.* Visual system side effects caused by parasympathetic dysfunction after botulinum toxin type B injections. *Mov Disord* 2005; 20: 877–880
- 20 *Ghei M, Maraj BH, Nathan S et al.* Autonomic side effects of Botulinum toxin Type B intravesical injections: report of 4 cases and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 543–544
- 21 *Claus D, Druschky A, Erbguth F.* Botulinum toxin: influence on respiratory heart rate variation. *Mov Disord* 1995; 10: 574–579
- 22 *Schnider P, Berger T, Schmied M et al.* Erhöhte Restharmengen nach lokaler Injektion von Botulinum-A-Toxin. *Nervenarzt* 1995; 66: 465–467
- 23 *Tiple D, Strano S, Colosimo C et al.* Autonomic cardiovascular function and baroreflex sensitivity in patients with cervical dystonia receiving treatment with botulinum toxin type A. *J Neurol* 2008; 255: 843–847
- 24 *Böhnel H, Schwagerick B, Gessler F.* Visceral botulism – a new form of bovine *Clostridium botulinum* toxication. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48: 373–383