Jahrgang 29

Nummer 1/2007

Botulinumtoxin (UP. Masche) 1

Botulinumtoxin, das Produkt von *Clostridium botulinum* und eines der stärksten Gifte, wird in verschiedenen Bereichen der Medizin therapeutisch verwendet. Insbesondere bei gewissen neurologischen Erkrankungen wie Dystonien oder Spastizität gilt es als etablierte Behandlung; bei anderen möglichen Einsatzgebieten ist die Rolle noch nicht exakt definiert. In der öffentlichen Diskussion steht Botulinumtoxin in erster Linie wegen der Anwendung in der ästhetischen Medizin, was zahlenmässig zum Haupteinsatzgebiet geworden sein dürfte.

Übersicht

Botulinumtoxin

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von P. Fuhr, A. Horst, A. Kaelin, H.E. Killer, R. Rüdlinger, B. Rzany, B. Schurch

Clostridium botulinum ist ein anaerobes grampositives Bakterium mit weltweiter Verbreitung, dessen Sporen im Boden und im Wasser vorkommen und auch Hitze bis 100°C überstehen können. Es produziert *Botulinumtoxin*, von dem sieben verschiedene Serotypen bekannt sind (A bis G) und das – mit einer letalen Dosis in der Grössenordnung von 10^{-9} g/kg – den Platz als eines der stärksten Gifte überhaupt beansprucht. Es ist Ursache des *Botulismus*, der klassischerweise nach Einnahme von Nahrungsmitteln auftritt, die nicht korrekt konserviert worden sind («botulus» heisst lateinisch Wurst); er kann sich aber auch ausbilden, wenn das Toxin als Aerosol inhaliert wird oder Clostridien in Wunden gelangen, wo anaerobe Bedingungen herrschen. Der Botulismus zeichnet sich durch eine Vielfalt vor allem neurologischer und gastrointestinaler Symptome aus. Die Hauptmanifestation ist eine symmetrische, schlaffe Lähmung, die sich vom Kopf her (mit Hirnnervenausfällen) auf Arme und Beine ausbreitet. Frühsymptome, über welche die meisten Betroffenen klagen, sind ophthalmologische Beschwerden wie verschwommenes Sehen, Doppelbilder und Lidptose.

Botulinumtoxin ist ein hitzelabiles Makromolekül, bestehend aus einem Neurotoxin und weiteren, nicht-toxischen Proteinen, die zum Teil hämagglutinierend wirken und die den Komplex schützen und stabilisieren. Beim Neurotoxin handelt es sich um zwei unterschiedlich lange Polypeptide, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die lange Kette ist verantwortlich für die Rezeptorbindung an den Nervenendigungen, für die Aufnahme in die Neuronen und für die Selektivität der Wirkung auf periphere motorische und vegetative Nervenfasern. Dort entfaltet die kurze Kette die neurotoxischen Wirkungen,

indem sie als zinkhaltige Metalloprotease die Spaltung von Proteinen einleitet, die für die Freisetzung des Neurotransmitters *Acetylcholin* benötigt werden (nicht beeinflusst werden die Synthese oder die Speicherung von Acetylcholin). Dadurch kommt es zu einer *Blockade der cholinergen Übertragung* an den präganglionären und den parasymphatischen postganglionären Endigungen sowie an der motorischen Endplatte. Alle 7 Serotypen hemmen die Acetylcholinfreisetzung; sie haben jedoch nicht alle dieselben intrazellulären Zielproteine, weshalb sie sich im genauen Wirkungsmechanismus und ihrer Potenz etwas unterscheiden. Botulinumtoxin hemmt möglicherweise auch die Freisetzung anderer Neurotransmitter; diskutiert wird insbesondere eine Beeinflussung nozizeptiver Neuropeptide (Substanz P u.a.). Der Effekt von Botulinumtoxin hält wochen- bis monatelang an. Die lähmende Wirkung tritt je nach Muskelgrösse innerhalb von 2 bis 14 Tagen ein, erreicht nach wenigen Wochen ein Maximum und klingt nach 2 bis 3 Monaten ab, dadurch eingeleitet, dass sich neue Synapsen bilden («sprouting») und die alten sich erholen.^{1,2}

Seit etwa 30 Jahren wird Botulinumtoxin als medizinische Substanz verwendet. Zunächst bei wenigen ophthalmologischen und neurologischen Leiden eingesetzt, erfreut es sich unterdessen infolge der kosmetischen Anwendungen grösster Popularität. Verwendet wird Botulinumtoxin in Form der beiden Serotypen A und B, wobei in der Schweiz zur Zeit *nur Präparate mit dem Serotyp A* offiziell zugelassen sind: Das eine Präparat wird als Botox® für therapeutische und als Vistabel® für kosmetische Zwecke angeboten, das andere unter dem Namen Dysport® für therapeutische Anwendungen.

Die Dosis von Botulinumtoxin wird in Einheiten biologischer Aktivität (E) angegeben; 1 E entspricht der Menge, die in einem standardisierten Tiermodell 50% der Tiere tötet (LD₅₀). Da die Bestimmung im Tierversuch bei den einzelnen Präparaten verschieden durchgeführt wird, kann die biologische Aktivität nicht eins zu eins gegenübergestellt werden. Botox® bzw. Vistabel® werden als zwischen 3- bis 5-mal potenter eingestuft als Dysport® (1 E Botox®/Vistabel® ≈ 3-5 E Dysport®).² Die Dosierung von Botulinumtoxin bewegt sich – je nach Indikation und Präparat – zwischen ein paar wenigen und mehreren hundert Einheiten. Eine Durchstichflasche enthält bei Botox®

Tabelle 1: Offizielle Indikationen von Botulinumtoxin in der Schweiz

Therapeutische Anwendung

Blepharospasmus
Hemifazialer Spasmus
Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)
Fokale Spastizitäten nach Schlaganfall (z.B. Armspastik)
Spitzfuss bei Zerebralparese (Kinder ab 2 Jahren)
Strabismus (ab 12 Jahren)

Kosmetische Anwendung

Mittel- bis schwergradige Glabellafalten*
Axilläre Hyperhidrose*

* Keine Kassenzulässigkeit

100 E (zu CHF 429.–), bei Vistabel® ebenfalls 100 E (zu CHF 358.40) und bei Dysport® 500 E (zu CHF 540.95). Botulinumtoxin ist kassenzulässig für die meisten therapeutischen (nicht aber kosmetischen) Indikationen, für die eine offizielle Zulassung besteht.

Klinische Anwendung

Die Anzahl der Krankheitsbilder, bei denen eine Behandlung mit Botulinumtoxin durchgeführt oder in Erwägung gezogen wird, wächst ständig (die Wirkungsweise von Botulinumtoxin setzt voraus, dass es sich um ein lokalisiertes, auf eine Körperregion beschränktes Problem handelt). Die wichtigsten Gruppen bilden Erkrankungen, bei denen eine abnorme oder verstärkte Aktivität von Skelettmuskeln, von glatten Muskeln im Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt oder von exokrinen Drüsen besteht.

Die Behandlung mit Botulinumtoxin besteht aus *lokalen* Injektionen. Am Ort, wo man Botulinumtoxin spritzt, wird die Acetylcholinfreisetzung der motorischen und autonomen Neuronen gehemmt. Bei intramuskulärer Anwendung führt man die Injektion oft unter *elektromyographischer* oder *sonographischer Kontrolle* durch, um die Zielmuskulatur exakt zu treffen; denn für den Therapieerfolg ist die richtige Auswahl der Injektionsorte ausschlaggebend. Wie erwähnt, ist die Wirkung von Botulinumtoxin vorübergehend, so dass wiederholte Anwendungen nötig sind.

Im Folgenden werden einzelne Indikationen von Botulinumtoxin näher besprochen. Die Auswahl beschränkt sich auf diejenigen Indikationen, für die Botulinumtoxin zugelassen ist (vgl. Tabelle 1) oder zu denen umfangreichere klinische Studien vorliegen. Generell gibt es *nicht viele kontrollierte Daten* zur Anwendung von Botulinumtoxin; dies hat damit zu tun, dass Botulinumtoxin für etliche Indikationen als einzige oder eindeutig wirksamste Behandlung angesehen wird, was die Bildung von Kontrollgruppen erschwert. Zudem war in den meisten Studien die Beobachtungszeit relativ kurz, indem die Wirkung von lediglich einer oder zwei Injektionsbehandlungen verfolgt wurde.

Fokale Dystonien

Dystonien sind unwillkürliche, anhaltende Muskelkontraktionen, die zu abnormen Bewegungen und verzerrenden Körperhaltungen führen. Mehrheitlich treten sie *fokal* auf, äussern sich also nur an einer Körperregion, zum Beispiel im Bereich der Kopf-, Hals- oder Schultermuskulatur.

Bei *Blepharospasmus* – der häufigsten fokalen Dystonie, bestehend aus unwillkürlichen Kontraktionen der beiden Mm. orbitales oculi – gilt Botulinumtoxin mangels Alternativen und wegen seiner offensichtlichen Wirksamkeit als Mittel der Wahl. In Fallserien und offen geführten Studien, die ein paar tausend Personen umfassten, liess sich mit Botulinumtoxin bei rund 90% der Behandelten eine 2 bis 3½ Monate dauernde Besserung erreichen.³

Die zweithäufigste Form der fokalen Dystonien, die *zervikale Dystonie* (Torticollis spasmodicus), ist charakterisiert durch abnorme Kopfhaltungen, oft verbunden mit Schmerzen der Hals- und Schultermuskulatur. Eine Metaanalyse von 13 placebokontrollierten Studien ergab, dass eine Botulinumtoxin-Injektion sowohl den objektiven Zustand (Ausmass der Kopfabweichung, Schulterhochstand) als auch die Schmerzen signifikant zu beeinflussen vermag.⁴ In einem Doppelblindvergleich mit *Trihexyphenidyl* (Artane®), in der Schweiz nicht mehr im Handel) nützte Botulinumtoxin besser und rief weniger Nebenwirkungen hervor als dieses Anticholinergikum.⁵

Auch beim sogenannten *Schreibkrampf* («writer's cramp») oder der *spasmodischen Dysphonie* (laryngeale Dystonie) beobachtete man in kleinen placebokontrollierten Studien eine überlegene Wirkung von Botulinumtoxin.^{6,7}

Andere Hyperkinesien

Bei *hemifazialem Spasmus* treten einseitige Muskelzuckungen im Versorgungsgebiet des N. facialis auf (Mund- und Augenregion). Botulinumtoxin wird auch hier als Therapie der Wahl bezeichnet (gegenüber der chirurgischen Dekompression des N. facialis), wobei bei der postparalytischen Form besondere Vorsicht geboten ist. Ähnlich wie beim Blepharospasmus verfügt man über einen grossen Umfang an Daten, die jedoch praktisch alle aus unkontrollierten Studien stammen. In diesen Untersuchungen berichteten mindestens 75% der Behandelten über eine gute bis sehr gute Besserung. Die Wirkdauer einer Injektion lag bei etwa 2½ bis 4 Monaten. In einzelnen Fällen konnte die Therapie mit Botulinumtoxin über einen Verlauf von 11 Jahren beobachtet werden.³

Auch zur Linderung eines *Tremors*, zum Beispiel der Hand, kann Botulinumtoxin manchmal helfen.⁸

Spastische Erkrankungen

In mehreren placebokontrollierten Studien prüfte man Botulinumtoxin bei Erwachsenen, die nach einem Schlaganfall, wegen multipler Sklerose oder nach einem Schädel-Hirn-Trauma an *Spastizität* litten. In allen konnte mit Botulinumtoxin, in die spastische Muskulatur gespritzt, eine signifikante Reduktion des Muskeltonus erzielt werden. Zum Teil liess sich auch der Grad der Behinderung vermindern, indem die Körperpflege oder das Anziehen erleichtert wurden.⁹ Dabei ist zu berücksichtigen, dass vor allem die *passive* Funktion verbessert wird.

Bei *Zerebralparese*, häufigster Ursache einer Spastizität bei Kindern, wird Botulinumtoxin ebenfalls eingesetzt. Injektionen in die Wadenmuskulatur führen zum Beispiel bei Spitzfussstellung zu einer ähnlichen Verbesserung des Gangbildes wie die Verwendung von Schienen.¹⁰

Selbstverständlich sollte Botulinumtoxin bei spastischen Erkrankungen in einer Reihe mit anderen Massnahmen (Physiotherapie, systemisch wirkende Medikamente) stehen.

Strabismus

Bei Strabismus fand die erste klinische Anwendung von Botulinumtoxin statt. Mit einer Botulinumtoxin-Injektion in die äusseren Augenmuskeln kann die Abweichung der Sehachsen bei verschiedenen Schielformen um etwa 50% bis 80% korrigiert werden.¹¹ Kontrollierte Vergleiche mit Strabismuschirurgischen Eingriffen liegen aber nicht vor. Botulinumtoxin kommt am ehesten in Frage bei Strabismus mit geringer Achsenabweichung (wobei bei Innen- die besseren Erfolgschancen bestehen als bei Aussenschielen), bei paralytischem Strabismus (vor allem Abduzensparese), bei aktiver endokriner Orbitopathie, für eine postoperative Nachkorrektur oder wenn eine Operation ausser Betracht fällt.¹²

Krankheiten des autonomen Nervensystems

Übermässiges Schwitzen unter den Achseln, an Händen oder an Füssen – das auf einer hypothalamischen Dysfunktion beruhen kann – lässt sich mit *intradermalen* Botulinumtoxin-Injektionen behandeln. In zwei Doppelblindstudien wurde bei Personen mit *axillärer Hyperhidrose* gezeigt, dass Botulinumtoxin in einem viel höheren Prozentsatz zu einer mindestens 50%-igen Abnahme der Schweissproduktion führt als Placebo.^{13,14} Die mediane Wirkdauer betrug bei Botulinumtoxin rund 200 Tage, was die Erfahrung bestätigte, dass die Wirkung bei Hyperhidrose (bzw. bei Störungen des autonomen Nervensystems) deutlich länger sein kann als bei anderen Erkrankungen.

Bei *Sialorrhoe* lässt sich der Speichelfluss, wie es vor allem bei Parkinsonkranken untersucht wurde, mit Botulinumtoxin-Injektionen in die Speicheldrüsen verringern.¹⁵ Vermehrter *Tränenfluss* während des Essens als Folge einer Fazialisparese (Krokodilstränen) kann durch Botulinumtoxin-Injektionen in die Tränendrüse gemildert werden.

Schmerzzustände

Über die Muskelrelaxation kann Botulinumtoxin analgetisch wirken (eventuell spielt ebenfalls die oben erwähnte Beeinflussung von schmerzübertragenden Substanzen eine Rolle), weshalb es auch bei eigentlichen Schmerzzuständen untersucht wurde. Zu *chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates* – Kreuzschmerzen, Epicondylitis u.a. – finden sich einzelne Studien, die über eine Schmerzlinderung berichten. Ein eindeutiger Nutzen ist aber bislang nicht nachgewiesen worden.¹⁶

Bei *Migräne* sowie Spannungs- und zervikogenen *Kopfschmerzen* ergaben sich mit Botulinumtoxin sowohl positive wie negative Resultate; eine endgültige Schlussfolgerung ist deshalb nicht möglich.¹⁷

Gastrointestinale Erkrankungen

In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass sich mit Botulinumtoxin eine *Achalasie* behandeln lässt. In den ersten Wochen nach der endoskopischen Injektion in den unteren Ösophagussphinkter sind Abnahme von Sphinkterdruck und Beschwerden (Dysphagie, Aufstossen u.a.) etwa gleich gut wie nach pneumatischer Dilatation oder einer chirurgischen Myotomie. Im Langzeitverlauf beobachtet man aber nach einer Botulinumtoxin-Injektion das schlechtere Ergebnis.^{18,19}

Bei *chronischer Analfissur* können Botulinumtoxin-Injektionen in die anale Sphinktermuskulatur zur Heilung beitragen. Der

Effekt scheint allerdings nicht besser zu sein als mit Nitroglycerin-Salbe und weniger gut als bei einer chirurgischen Sphinkterotomie.²⁰

Neurogene Blasenstörungen

Botulinumtoxin wird bei verschiedenen Formen von Dysfunktionen im unteren Harntrakt eingesetzt. Die submuköse Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusormuskel wird als Behandlungsmöglichkeit bei *Detrusorhyperaktivität* angegeben, wenn Anticholinergika zu wenig wirken oder nicht vertragen werden. Untersucht wurde der Effekt vor allem bei Fällen mit neurogener Ursache. So liess sich bei Personen mit Rückenmarksverletzung oder multipler Sklerose die Anzahl von Inkontinenzepisoden gegenüber Placebo signifikant senken.²¹

Faltenbehandlung

Botulinumtoxin-Injektionen im Gesicht dürften heutzutage die häufigste Behandlung in der ästhetischen Medizin sein. Es wird vor allem zur *Behandlung von mimisch bedingten Falten* verschiedenster Lokalisation verwendet, beispielsweise im Bereich der Glabella (Zornesfalten), der Stirn, des lateralen Augenwinkels (Krähenfüsse), des Mundes oder der Hals-Nacken-Region; dabei wird es zuweilen auch mit Füllsubstanzen wie Kollagen oder Hyaluronsäure-Derivaten kombiniert.²² Durch Botulinumtoxin wird die mimische Muskulatur relaxiert, die durch ihre Aktivität zur übermässigen Faltenbildung beiträgt. Am besten untersucht ist die Anwendung bei Glabellafalten, der zur Zeit einzigen offiziellen Indikation. In mehreren Doppelblindstudien wurde gezeigt, dass Botulinumtoxin Glabellafalten in einem signifikant höheren Prozentsatz vermindert oder zum Verschwinden bringt als Placebo. Die Wirkung von Botulinumtoxin hielt in über 50% der Fälle 3 Monate und in über 25% der Fälle 6 Monate lang an. Auch zur Anwendung bei Stirnfalten und bei Krähenfüssen gibt es vereinzelte placebokontrollierte Studien, die einen Vorteil von Botulinumtoxin dokumentieren.^{23,24}

Nebenwirkungen und Vorsichtsmassnahmen

Häufigste Nebenwirkung einer Behandlung mit Botulinumtoxin sind *injektionsbedingte lokale Reaktionen oder Komplikationen*, die mehrheitlich gutartig verlaufen, wie Schmerzen, Hautrötung und -schwellung, Blutungen, vorübergehende Hypästhesie oder Verletzungen benachbarter Strukturen.

Durch eine übermässige lokale Wirkung können *Muskeln geschwächt* oder *Drüsen gehemmt* werden, die *im Randbereich des Zielgebietes* liegen – Nebenwirkungen, die wie die gewünschten Effekte ebenfalls lang anhalten können. Bei einer Anwendung im Gesicht kann Botulinumtoxin (anscheinend häufiger bei den nicht-ästhetischen Indikationen) zu Lidptose, Lagophthalmus, Doppelbildern oder Einschränkung der Mimik führen, bei Anwendung in der Halsregion zu Dysphagie, Heiserkeit oder Mundtrockenheit; daraus können sich dann sekundär weitere Komplikationen entwickeln (Keratitis mit Hornhautulzera, Aspirationspneumonie). Auch einzelne Fälle eines leichten Botulismus mit generalisierter Muskelschwäche sind beschrieben.²⁵ Schwere Botulismus-Fälle haben sich erst mit hochkonzentrierten, nicht offiziell zugelassenen Präparaten ereignet.²⁶ Um eine Ausbreitung übers Zielgebiet zu verhin-

dern, sollten immer möglichst kleine Dosen sowie Injektionsvolumina verwendet werden.

Bei einer Langzeitanwendung ist damit zu rechnen, dass sich an den behandelten Muskeln eine Atrophie ausbildet (was bei hypertrophen, dystonen Muskeln erwünscht ist). Hingegen ist bislang nicht beobachtet worden, dass sich bei den Synapsen eine Dauerschädigung entwickeln würde.

Selten kommen *Allgemeinreaktionen* wie Übelkeit, Müdigkeit oder grippeartige Symptome vor, vor allem wenn hohe Dosen wie bei der Behandlung der Spastizität grosser Muskelgruppen verwendet werden. Auch über einzelne Fälle von Hautausschlägen oder anaphylaktischen Reaktionen wurde berichtet (wobei zum Teil ein Zusammenhang mit beigemischtem Lidocain postuliert wird).

Bei einem kleinen Prozentsatz der Behandelten löst Botulinumtoxin die *Bildung von Antikörpern* aus, was bei erneuter Anwendung mit einer verminderten Wirkung einhergehen kann. Das Risiko der Antikörperbildung scheint mit der Höhe der Dosis und der Verabreichungsfrequenz zuzunehmen; es wird deshalb empfohlen, bis zu einer nächsten Behandlung jeweils mindestens 3 Monate zu warten.

Als *Kontraindikation* für Botulinumtoxin gelten vorbestehende neuromuskuläre Erkrankungen (Myasthenia gravis u.a.). Vorsicht ist geboten, wenn Botulinumtoxin mit anderen Medikamenten kombiniert wird, welche die neuromuskuläre Übertragung hemmen (z.B. Aminoglykoside, Muskelrelaxantien). In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Botulinumtoxin mangels Daten nicht verwendet werden.

Schlussfolgerungen

Botulinumtoxin wird zunehmend in verschiedenen medizinischen Gebieten als therapeutische Substanz eingesetzt, wobei viele Anwendungen ausserhalb der offiziellen Indikationen geschehen («off label»). Bei Krankheiten wie Dystonien und Spastizität ist Botulinumtoxin als eine eindeutige Erweiterung oder Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten zu betrachten, was – zum Beispiel bei einer Spastik – auch eine günstigere Prognose in Bezug auf Langzeitfolgen bedeuten kann. Allerdings ist die Anwendung von Botulinumtoxin über eine längere Frist *im Rahmen klinischer Studien* noch kaum untersucht. Als weiterer Nachteil fällt ins Gewicht, dass die Behandlung mit einem gewissen Aufwand verbunden ist und wegen der sich verlierenden Wirkung regelmässig wiederholt werden muss. Dies ist sicher auch ein Grund dafür, dass der Stellenwert von Botulinumtoxin bei anderen in Frage kommenden Einsatzgebieten noch nicht festgelegt werden kann. Dass Botulinumtoxin mit der Anwendung in der ästhetischen Medizin Platz in der «Lifestyle-Liga» gefunden hat, trifft den Zeitgeist: die Frage nach dem Krankheitswert von Falten und nach dem Sinn einer medikamentösen Retusche wird allein durch das Angebot offenbar genügend beantwortet.

Botulinumtoxin gehört *nur in die Hände von versierten Fachleuten*, da es sich einerseits um eine potentiell gefährliche Substanz handelt, andererseits der Therapieerfolg wesentlich durch die Erfahrung der behandelnden Person bestimmt wird.

Literatur

- 1 Naumann M, ed. Botulinumtoxin – Wirkprinzip und klinische Anwendung. Bremen: Uni-Med, 2003
- 2 Dressler D. Nervenarzt 2006; 77: 912-21
- 3 Jost WH, Kohl A. J Neurol 2001; 248 (Suppl 1): 21-4

- 4 Costa J et al. Cochrane Database Syst Rev 2005; (1): CD003633
- 5 Brans JW et al. Neurology 1996; 46: 1066-72
- 6 Kruisdijk JJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 264-70
- 7 Truong DD et al. Laryngoscope 1991; 101: 630-4
- 8 Jankovic J. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 951-7
- 9 Sheean G. Drug Saf 2006; 29: 31-48
- 10 Ade-Hall RA, Moore AP. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001408
- 11 Bell MS et al. Pharmacotherapy 2000; 20: 1079-91
- 12 Crouch ER. Curr Opin Ophthalmol 2006; 17: 435-40
- 13 Naumann M, Lowe NJ. Br Med J 2001; 323: 596-9
- 14 Lowe NJ et al. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 604-11
- 15 Lim M et al. Clin Otolaryngol 2006; 31: 267-72
- 16 Monnier G et al. Joint Bone Spine 2006; 73: 667-71
- 17 Evers S et al. Cephalalgia 2002; 22: 699-710
- 18 Leyden JE et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD005046
- 19 Zaninotto G et al. Ann Surg 2004; 239: 364-70
- 20 Nelson R. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD003431
- 21 Schurch B. Drugs 2006; 66: 1301-18
- 22 Flynn TC. Semin Cutan Med Surg 2006; 25: 115-21
- 23 Kaltreider SA et al. Ophthalmology 2005; 112: 1159-67
- 24 De Maio M, Rzany B, eds. Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine. Heidelberg: Springer, 2007
- 25 Coté TR et al. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 407-15
- 26 Chertow DS et al. JAMA 2006; 296: 2476-9

Review dieser Nummer:

Prof. Dr. P. Fuhr, Neurologische Klinik, Universitätsspital, CH-4031 Basel
Dr. A. Horst, Fachgebiet Neurologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-8401 Winterthur
PD Dr. A. Kaelin, Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik, Inselspital, CH-3010 Bern
PD Dr. H.E. Killer, Augenklinik, Kantonsspital, CH-5001 Aarau
PD Dr. R. Rüdinger, Rämistrasse 37, CH-8001 Zürich
Prof. Dr. B. Rzany, Klinik für Dermatologie, Charité Universitätsmedizin, D-10117 Berlin
Prof. Dr. Brigitte Schurch, Paraplegikerzentrum, Universitätsklinik Balgrist, CH-8008 Zürich

Haben Sie Ihr Abonnement schon bezahlt?

Noch sind viele Abonnemente dieses Jahrgangs nicht bezahlt. Bitte: Helfen Sie uns Mahnkosten sparen und sehen Sie nach, ob Ihr Abonnement schon bezahlt ist. Vielen Dank!

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 29 (2007, 20 Nummern): 98 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2007 Infomed Wil. All rights reserved.