1000152242-001-01

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

# Dysport
# 500 Einheiten
# Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
***Clostridium botulinum* Toxin Typ A**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**
1. Was ist Dysport und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dysport beachten?
3. Wie ist Dysport anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dysport aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### 1. Was ist Dysport und wofür wird es angewendet?
*Clostridium botulinum* Toxin Typ A, der Wirkstoff von Dysport, hemmt die Erregungsübertragung von Nerven auf Muskeln und Schweißdrüsen. Es wird direkt am Wirkort injiziert und hat muskelentspannende und schweißhemmende Wirkung.
Dysport wird angewendet
- zur Behandlung der Symptome von **Blepharospasmus** (schwerer Lidkrampf, der zum unfreiwilligen Lidschluss führt), **hemifazialem Spasmus** und koexistierenden dystonen Bewegungsabläufen (halbseitige Bewegungsstörungen im Gesicht) bei Erwachsenen.
- zur Behandlung der Symptome einer **zervikalen Dystonie** (Torticollis spasmodicus, von Krämpfen begleiteter Schiefhals) mit Beginn im Erwachsenenalter.
- zur Behandlung der Symptome einer **Spastik der oberen Extremitäten** (unwillkürliche Verkrampfung der Arm- und Schultermuskulatur, die zu einer eingeschränkten Funktion des Arms und der Schulter führen kann) bei Erwachsenen.
- zur Behandlung der Symptome einer **Spastik des Fußgelenkes** (unwillkürliche Verkrampfung der Unterschenkelmuskulatur, die zu einer eingeschränkten Funktion des Unterschenkels führen kann) bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma.
- zur Behandlung der Symptome einer Spastik der oberen Extremitäten (unwillkürliche Verkrampfung der Armmuskulatur) bei Patienten (ab 2 Jahren) mit infantiler Zerebralparese (Bewegungsstörung aufgrund einer frühkindlichen Hirnschädigung).
- zur Behandlung der Symptome der **dynamischen Spitzfußstellung** (Equinovalgus-Deformität) infolge Spastik bei Patienten (ab 2 Jahren) mit infantiler Zerebralparese (Bewegungsstörung aufgrund einer frühkindlichen Hirnschädigung).
- zur Behandlung bei **Urinverlust (Harninkontinenz) aufgrund von Blasenproblemen** in Verbindung mit einer Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose bei Erwachsenen, die regelmäßig eine saubere intermittierende Katheterisierung durchführen
- zur Behandlung der Symptome der axillaren **Hyperhidrose** (übermäßige Achselschweißsekretion) bei Erwachsenen, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer äußerlichen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dysport beachten?
**Dysport darf nicht angewendet werden,**
- wenn Sie allergisch gegen *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie zum Zeitpunkt der Behandlung der Harninkontinenz eine Harnwegsinfektion haben.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:**
Es bestehen neben der Behandlung mit Dysport auch noch andere (medikamentöse, chirurgische) Behandlungsmethoden. Nicht alle Patienten sprechen auf die Behandlung mit Dysport an bzw. es kommt nur zu einer teilweisen Besserung. Voraussagbare Faktoren für die nicht gegebene bzw. verminderte Ansprechbarkeit sind nicht bekannt.
Vorsicht ist geboten,
- wenn Sie mit therapeutischen Dosen behandelt werden. Sie können möglicherweise mit einer übermäßigen Schwächung der Muskulatur reagieren. Das Risiko für das Auftreten solcher Nebenwirkungen könnte reduziert werden, indem die minimal wirksame Dosis angewendet und die empfohlene Dosis nicht überschritten wird.
- da nach Behandlung mit *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder B sehr selten von Todesfällen berichtet wurde, die vereinzelt von Schluckstörungen und/oder Lungenentzündung durch Einatmen von Fremdstoffen (Aspirationspneumonie) begleitet waren und/oder bei Patienten mit bedeutsamen Schwächezuständen (Asthenie) auftraten.
  Bei Patienten mit Erkrankungen wie gestörte Signalübertragung im Gehirn, Schluck- und Atemschwierigkeiten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten solcher Wirkungen. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter fachärztlicher Kontrolle erfolgen und nur dann, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt.
- wenn Sie bereits Schluck- und Atemschwierigkeiten haben, weil diese sich verstärken können, falls sich die Toxinwirkung zu den betreffenden Muskeln ausbreitet. Das Einatmen von Fremdstoffen (Aspiration) trat in seltenen Fällen auf und ist ein Risiko bei Patienten mit chronischen Atemstörungen.
- wenn Sie eine merklich gestörte Signalübertragung im Gehirn (z. B. Myasthenia gravis) haben, weil Sie dann mit einer übermäßigen Schwächung der Muskulatur auf die Behandlung mit Substanzen wie Dysport reagieren können.
- wenn Schluck-, Sprech- bzw. Atemstörungen auftreten. Der ärztliche Notdienst ist sofort zu benachrichtigen.
- wenn sich bei Ihnen Antikörper gegen *Clostridium botulinum* Toxin bilden, was selten vorkommen kann. Das kann angenommen werden, wenn sich der Therapieerfolg vermindert oder Dosiserhöhungen notwendig werden. Darum wird Ihnen Ihr Arzt die minimal wirksame Dosis innerhalb größtmöglicher Therapieintervalle verabreichen.
- wenn bei Ihnen Blutgerinnungsstörungen oder Infektionen bzw. Entzündungen an der geplanten Injektionsstelle auftreten.
- wenn die Muskeln an der geplanten Injektionsstelle Anzeichen von Muskelschwund (Atrophie) aufweisen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie wegen Spastik des Fußgelenks (unwillkürliche Verkrampfung der Unterschenkelmuskulatur) behandelt werden. Erwachsene und besonders ältere Patienten könnten ein erhöhtes Sturz-Risiko haben. Wenn Dysport in den Muskeln rund um das Auge angewendet wird, können die Augen trocken werden (siehe Abschnitt 4), wodurch die Oberfläche (Hornhaut) der Augen geschädigt werden kann.
Zur Vorbeugung können als Schutzmaßnahme Augentropfen, Salben oder ein Verschließen des Auges durch einen Verband notwendig sein. Ihr Arzt wird entscheiden, ob dies erforderlich ist.
Zum Zeitpunkt der Injektion in die Blase zur Behandlung von Harninkontinenz kann es aufgrund des Verfahrens, mit dem die Injektion verabreicht wird, möglicherweise zu unkontrollierten Reflexreaktionen Ihres Körpers kommen (autonome Dysreflexie, z. B. Schweißausbrüche, pochende Kopfschmerzen, Anstieg des Blutdrucks oder der Pulsfrequenz).
Dysport enthält eine geringe Menge eines Bluteiweißstoffes vom Menschen (Humanalbumin).
Das Risiko einer Übertragung von viralen Infektionen kann nach Verwendung von menschlichem Blut oder Blutprodukten nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.
Vor einer Anwendung von Dysport bei axillarer Hyperhidrose wird Ihr Arzt ausschließen, dass die vermehrte Schweißsekretion Zeichen oder Symptom einer inneren Erkrankung ist.
**Anwendung von Dysport zusammen mit anderen Arzneimitteln:**

**Anwendung von Dysport zusammen mit Nahr**
Sie können Dysport-Injektionen vor oder nach de
**Schwangerschaft und Stillzeit:**
Dysport darf während der Schwangerschaft nur a
Ist eine Behandlung während der Stillzeit erforde
Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von al
**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedie**

Achtung: Dieses Arzneimittel kann

Bei der Behandlung mit Dysport können Schw
zutreffen, dürfen Sie kein Fahrzeug steuern und k
**Dysport enthält Albumin**
Dysport enthält eine sehr kleine Menge Albumin
Es ist sehr unwahrscheinlich, dass dadurch ein
ausgeschlossen werden.

### 3. Wie ist Dysport anzuwenden?
Dieses Arzneimittel wird Ihnen Ihr Arzt verabrei
Dysport darf nur von Ärzten angewendet werden,
besitzen.
Die Einheiten von Dysport sind spezifisch für das
*Clostridium botulinum* Toxin Typ A übertragen w
Daher wird empfohlen, bei Langzeitbehandlu
A-Präparaten zu wechseln.
Dysport darf nach dem Auflösen nur für eine Beh
Rückverfolgbarkeit:
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arznei
Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneim
**Auflösungsvorschrift**
Das Herstellen der gebrauchsfertigen Dysport-In
Abschnitt 5. Wie ist Dysport aufzubewahren?). D
Durchstechflasche mit 500 Einheiten. Diese Volu
der Anwendungsgebiete sind, mit Ausnahme der
die es spezifische Anweisungen gibt (siehe unten

| Erhaltene Dosis in Einheiten pro ml | Lösu |
|---|---|
| 500 Einheiten | 1 ml |
| 200 Einheiten | 2,5 m |
| 100 Einheiten | 5 ml |

* Konservierungsmittelfreie 0,9%ige Natriumchl

Für die Behandlung der oberen Extremitäten od
Spastik bei Patienten mit infantiler Zerebralpare
der anhand der Einheiten pro Körpergewicht dos
Volumen für die Injektion zu erreichen.
**Anleitung zur Verdünnung bei Harninkontine**
Bei der Zubereitung ist darauf zu achten, dass d
auf zwei 10-ml-Spritzen aufgeteilt werden, wob
enthält.
Nach der Rekonstitution in der Spritze sollte das
*Verdünnungsanleitung unter Verwendung von 50*
• **Für eine Dosis von 600 Einheiten:** Reko
konservierungsmittelfreier 0,9 %iger (9 mg/ml)
der ersten Durchstechflasche und in die zweite
Sie anschließend 6 ml konservierungsmittelfrei
mischen Sie diese vorsichtig.
Daraus ergeben sich zwei 10-ml-Spritzen mit jew
• **Für eine Dosis von 800 Einheiten:** Reko
konservierungsmittelfreier 0,9 %iger (9 mg/ml)
ersten Durchstechflasche und in die zweite 10-
anschließend 5,5 ml konservierungsmittelfreie
mischen Sie diese vorsichtig.
Daraus ergeben sich zwei 10-ml-Spritzen mit jew
**Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und**
Dosierung
Die empfohlenen Dosierungen gelten für Erwach
Sichere und wirksame Dosierungen von Dyspo
koexistierenden dystonen Bewegungsabläufen si
*Bilateraler Blepharospasmus*
Bei Behandlungsbeginn insgesamt 40 Einheiten
(subkutane Injektion).
Falls erforderlich, kann bei Folgeinjektionen die
Erhöhung der Dosis kann jedoch das Risiko für l
Die Maximaldosis darf 120 Einheiten pro Auge n
*Unilateraler Blepharospasmus*
Wie bei bilateralem Blepharospasmus. Die Injekt
*Hemifazialer Spasmus und koexistierende dyston*
Wie bei bilateralem Blepharospasmus. Die Injekt
Art der Anwendung
Subkutane Injektion von 10 Einheiten medial
orbitalem Teil sowohl des oberen (siehe nachfolg
Augenringmuskels (M. orbicularis oculi). Um das
Nähe des Lidhebers (Levator palpebrae superior
vom Zentrum weg zu richten ist.

von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik, Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Botulinumtoxin in der Anamnese.
Die maximale Gesamtdosis Dysport, die pro Behandlungssitzung verabreicht wird, darf 16 Einheiten/kg bzw. gesamt 640 Einheiten für unilaterale Injektionen nicht überschreiten, je nachdem was niedriger ist. Bei bilateralen Injektionen beträgt die maximale Gesamtdosis 21 Einheiten/kg bzw. insgesamt 840 Einheiten pro Behandlungssitzung, je nachdem was niedriger ist.
Die verabreichte Gesamtdosis sollte zwischen den betroffenen spastischen Muskeln der oberen Extremitäten aufgeteilt werden. An einer einzelnen Injektionsstelle sollten nicht mehr als 0,5 ml Dysport verabreicht werden.
Die empfohlenen Dosierungen finden Sie in der nachfolgenden Tabelle.

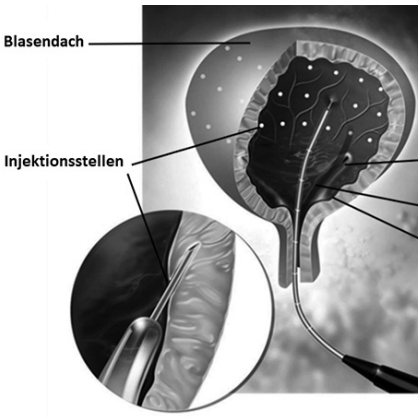
| **Muskel** | **Empfohlener Dosisbereich pro Muskel pro obere Extremität (Einheiten / kg Körpergewicht)** | **Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel** |
|---|---|---|
| Brachialis | 3 - 6 | Bis zu 2 |
| Brachioradialis | 1,5 - 3 | 1 |
| Biceps brachii | 3 - 6 | Bis zu 2 |
| Pronator teres | 1 - 2 | 1 |
| Pronator quadratus | 0,5 - 1 | 1 |
| Flexor carpi radialis | 2 - 4 | Bis zu 2 |
| Flexor carpi ulnaris | 1,5 - 3 | 1 |
| Flexor digitorum profundus | 1 - 2 | 1 |
| Flexor digitorum superficialis | 1,5 - 3 | Bis zu 4 |
| Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis | 0,5 - 1 | 1 |
| Adductor pollicis | 0,5 - 1 | 1 |
| **Gesamtdosis** | Bis zu 16 Einheiten/kg bei einer oberen Extremität (maximal 21 Einheiten/kg bei bilateralen Injektionen in beide obere Extremitäten) | |

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Abtasten festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.
Dauer der Anwendung
Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 16 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach 16-28 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von 34 Wochen oder mehr auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelspastik zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.
**Dynamischer Spitzfuß (infantile Zerebralparese)**
Die Anwendung von Dysport soll in der Behandlung des Spitzfußes erfahrenen Fachärzten vorbehalten bleiben.
Dosierung
Die Dosierung bei der Erstbehandlung sowie bei nachfolgenden Behandlungen sollte individuell angepasst werden, abhängig von Größe, Anzahl und Lage der beteiligten Muskeln, Schweregrad der Spastik (unwillkürliche Verkrampfung), Vorhandensein von lokaler Muskelschwäche, Ansprechen des Patienten auf frühere Behandlungen und/oder Nebenwirkungen mit Botulinumtoxin in der Vorgeschichte.
Die maximale Gesamtdosis Dysport, die pro Behandlungssitzung verabreicht wird, darf 15 Einheiten/kg für unilaterale oder 30 Einheiten/kg für bilaterale Injektionen in die unteren Extremitäten nicht überschreiten. Zusätzlich darf die Gesamtdosis Dysport pro Behandlungssitzung 1.000 Einheiten oder 30 Einheiten/kg nicht überschreiten, je nachdem was niedriger ist.
Die verabreichte Gesamtdosis sollte zwischen den betroffenen spastischen Muskeln der unteren Extremitäten aufgeteilt werden. Wenn möglich sollte die Dosis auf mehr als eine Injektionsstelle in den einzelnen Muskeln verteilt werden. An einer einzelnen Injektionsstelle sollten nicht mehr als 0,5 ml Dysport verabreicht werden. Die empfohlenen Dosierungen finden sich in der nachfolgenden Tabelle.

| **Muskel** | **Empfohlener Dosisbereich pro Muskel pro Bein (Einheiten/kg Körpergewicht)** | **Anzahl der Injektionsstellen pro Muskel** |
|---|---|---|
| Gastrocnemius | 5 bis 15 | bis zu 4 |
| Soleus | 4 bis 6 | bis zu 2 |
| Tibialis posterior | 3 bis 5 | bis zu 2 |
| **Gesamtdosis** | bis zu 15 Einheiten/kg/Bein | |

Obwohl die eigentlichen Injektionsstellen durch Abtasten festgelegt werden können, wird die Verwendung einer die Injektion unterstützenden Technik, z. B. Elektromyographie, elektrische Stimulation oder Ultraschall empfohlen, um die Injektionsstellen zu bestimmen.
Dauer der Anwendung
Die Behandlung mit Dysport sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Die Mehrheit der Patienten in klinischen Studien wurde nach etwa 16-22 Wochen erneut behandelt; bei einigen Patienten trat jedoch eine länger andauernde Wirkung von bis zu 28 Wochen auf. Durch den Grad und das Muster der Muskelverkrampfung zum Zeitpunkt der Wiederholungsinjektion können Anpassungen der Dysport-Dosis und der zu injizierenden Muskeln notwendig sein.
**Obere Extremitäten und dynamische Spitzfußstellung (infantile Zerebralparese)**
Dosierung
Wenn eine gleichzeitige Behandlung der oberen und unteren Extremitäten bei Patienten ab 2 Jahren notwendig ist, richtet sich die Dosierung nach der jeweiligen Indikation, also Behandlung der fokalen Spastik der oberen Extremitäten bzw. der dynamischen Spitzfußstellung bei infantiler Zerebralparese.
Die injizierte Dysport-Gesamtdosis darf 30 Einheiten/kg bzw. 1.000 Einheiten pro Behandlungssitzung, nicht überschreiten je nachdem was niedriger ist.
Art der Anwendung
Bei der Behandlung einer Spastik der oberen Extremitäten und/oder einer dynamischen Spitzfußstellung bei Patienten mit infantiler Zerebralparese wird Dysport in 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung aufgelöst und durch intramuskuläre Injektion wie oben beschrieben verabreicht.
Dauer der Anwendung
Die Behandlung der oberen und unteren Extremitäten sollte wiederholt werden, wenn die Wirkung der vorhergehenden Injektion nachgelassen hat, allerdings nicht früher als 12-16 Wochen nach der vorhergehenden Injektion. Der optimale Zeitpunkt einer nachfolgenden Behandlung richtet sich nach dem individuellen Fortschritt und Ansprechen auf die Therapie.
**Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität**
Dysport wird durch ein Verfahren namens Zytoskopie in den Blasenmuskel angewendet (nähere Informationen siehe weiter unten). Die erste Dosis, die dem Blasenmuskel verabreicht wird, beträgt 600 Einheiten, aber Ihr Arzt kann beschließen, die

Dosis von 800 Einheiten verwendet werden.
Dysport sollte bei Patienten angewendet we
durchführen. Die verabreichte Gesamtdosis sol
gleichmäßig über den gesamten Detrusor-Muske
Hilfe eines flexiblen oder starren Zystoskops in
wobei 0,5 ml an jeder Injektionsstelle appliziert
Natriumchlorid-Injektionslösung injiziert werden
Art der Anwendung




Dysport wird wie oben beschrieben durch Injekti
Bei der Behandlung von Harninkontinenz info
(9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung rek
800 Einheiten zu erhalten. Hinweise zur Rekon
„Auflösungsvorschrift".
Die Gabe von prophylaktischen Antibiotika sol
klinischen Studien angewendet werden (siehe au
Arzneimittel mit gerinnungshemmender Wirkung
am Tag danach wieder aufgenommen werden. Fal
der Verabreichung von Dysport angewendet wer
Vor der Injektion kann eine Lokalanästhesie der
des Zystoskops zu erleichtern. Falls erforderlich
(mit oder ohne Sedierung) oder eine Vollnarko
erfolgt, muss die Lokalanästhesielösung entleert,
werden, bevor mit der Injektion in den Detrusor-
Vor der Injektion sollte die Blase mit ausreichend
Visualisierung für die Injektionen zu erreichen.
Nach Verabreichung aller 30 Injektionen in den
0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung abgelassen w
beobachtet werden.
Dauer der Anwendung
Eine klinische Verbesserung wird in der Regel
Behandlung mit Dysport sollte durchgeführt wer
nicht früher als 12 Wochen nach der letzten Injek
**Axillare Hyperhidrose**
Dosierung
Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 100 Einh
Falls die gewünschte Wirkung nicht eintritt, könne
werden. Die Maximaldosis darf 200 Einheiten pr
Sichere und wirksame Dosierungen von Dyspor
lichen sind noch nicht ausreichend untersucht.
Art der Anwendung
Das Injektionsgebiet sollte zuvor anhand des I
desinfiziert werden. Anschließend erfolgen Injek
Dauer der Anwendung
Der maximale therapeutische Effekt kann innerha
wird die empfohlene Dosis die gesteigerte Achse
Der Zeitpunkt für weitere Injektionen sollte indiv
Maß angenommen hat, festgelegt werden. Es gi
tendenziell länger werden. Die Injektionen sollte
**Wenn Sie eine größere Menge von Dysport erh**
Wenn Ihnen mehr Dysport verabreicht wurde, als
werden.
Wenn Sie dies bemerken, kontaktieren Sie bitte s
Falls Sie Schwierigkeiten beim Atmen, Schlucke

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
Wie alle Arzneimittel kann Dysport Nebenwirku
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden

| | |
|---|---|
| **Sehr häufig:** | Mehr als 1 von 10 Behandel |
| **Häufig:** | Weniger als 1 von 10, aber m |
| **Gelegentlich:** | Weniger als 1 von 100, aber |
| **Selten:** | Weniger als 1 von 1.000, ab |
| **Sehr selten:** | Weniger als 1 von 10.000 B |
| **Nicht bekannt:** | Häufigkeit auf Grundlage de |

Nebenwirkungen können aufgrund einer zu tief e
Lähmung nahe liegender Muskelgruppen führen
**Alle Anwendungsgebiete**
Suchen Sie den ärztlichen Notdienst auf, falls S
Lippen, Zunge und/oder Hals, Hautrötung oder
allergisch reagieren.
Über Nebenwirkungen, für die eine sich von
wird (übermäßige Schwächung der Muskulatur,