

Dystonie

Was gibt es Neues?

- Bei Patienten mit schweren idiopathischen Dystonien kann eine an erfahrenen Zentren durchgeführte tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus eine deutliche Reduktion der dystonen Hyperkinesen sowie eine signifikante Besserung der Alltagsaktivitäten und Lebensqualität bewirken (**A**). Die zu erwartende durchschnittliche Symptomlinderung liegt bei etwa 50%. Die Behandlung sollte bei geeigneten Patienten frühzeitig erfolgen, um die Ausbildung von orthopädischen Folgeschäden aufgrund der abnormen Körperhaltungen zu verhindern (**C**).
- Zur selektiven peripheren Denervierung sollte primär ein Botulinumtoxin des Serotyps A eingesetzt werden, weil die Behandlung mit Botulinumtoxin B eine höhere Rate systemischer anticholinergischer Nebenwirkungen, eine kürzere Wirkdauer und ein größeres Risiko der Antikörperentwicklung aufweist (**B**).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Therapie der Wahl bei fokalen Dystonien (Blepharospasmus, zervikale Dystonie u. a.) ist die selektive periphere Denervierung mittels Botulinumtoxin A (**A**).
- Bei generalisierten Dystonien mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter sollte das Ansprechen auf L-Dopa in einem chronischen L-Dopa-Test untersucht werden (**B**).
- Für das Anticholinergikum Trihexyphenidyl ist die Wirksamkeit bei idiopathischen generalisierten Dystonien gut belegt (**A**), die Effekte bei fokalen Dystonien sind jedoch schwächer und der Behandlung mit Botulinumtoxin unterlegen (**B**).
- Die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus ist ein sehr wirksames Verfahren zur Behandlung schwerer idiopathischer segmentaler, multifokaler oder generalisierter Dystonien (**A**). Auch sekundäre Dystonien können sich in variablerem Ausmaß bessern. Patienten mit schweren, medikamentös therapierefraktären Dystonien sollten auf diese Therapiemöglichkeit hingewiesen und eventuell zur Beratung an ein Zentrum überwiesen werden, das über spezielle Erfahrung in der operativen Behandlung von Bewegungsstörungen verfügt (**C**).

Klassifikation

Der Begriff Dystonie bezeichnet eine Bewegungsstörung mit länger anhaltenden unwillkürlichen Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur, die häufig zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen, abnormen Haltungen oder bizarren Fehlstellungen von Körperteilen führen. Er steht synonym für eine eigenständige Krankheitsentität (idiopathische Torsionsdystonie und Varianten), ein klinisches Syndrom im Rahmen anderer Grunderkrankungen (symptomatische oder heredodegenerative Dystonie) oder ein Krankheitssymptom (z. B. „Off“-Dystonie bei Morbus Parkinson).

Die klinische Klassifikation der Dystonien erfolgt nach ätiologischen und phänomenologischen Kriterien. Nach Ätiologie und Pathogenese werden primäre (idiopathische), heredodegenerative (z. B. Panthotenkinase-assoziiierter Neurodystrophie, PKAN) und sekundäre (symptomatische) Dystonien (z. B. nach perinataler Hypoxie, Enzephalitis, Schlaganfall) unterschieden. Das wichtigste phänomenologische Kriterium der klinischen Dystonie-Klassifikation ist die topische Verteilung der unwillkürlichen Bewegungen (fokal, segmental, multifokal, generalisiert oder Hemidystonie), hinzu kommen Bewegungsart und Aktivierungsmodus. Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Einteilung ist das Alter bei Symptombeginn.

Mit dem Begriff der **idiopathischen fokalen oder segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters** wird

eine klinisch und möglicherweise auch genetisch heterogene Gruppe von dystonen Syndromen zusammengefasst, denen eine Erstmanifestation im mittleren Erwachsenenalter (zumeist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr), ein relativ gutartiger Verlauf ohne wesentliche Progressionsneigung sowie ein häufig gutes Ansprechen auf eine lokale Botulinumtoxin-Therapie gemeinsam ist. In der Summe machen die idiopathischen fokalen und segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters den größten Anteil der primären Dystonie-Syndrome aus.

Grundlagen

Bislang fehlen ausreichende Daten zur Epidemiologie der Dystonien. Schätzungen gehen von einer Mindestprävalenz von 40/100000 aus. Für eine wachsende Zahl dystoner Syndrome konnte in den letzten Jahren eine genetische Basis gefunden werden. Zunächst gelang dies für die idiopathische generalisierte Dystonie mit Beginn im Kindesalter (idiopathische Torsionsdystonie), die mit der erstmals von Oppenheim 1911 beschriebenen autosomal-dominant erblichen *Dystonia musculorum deformans* identisch ist. Der verantwortliche Genort liegt auf dem langen Arm von Chromosom 9 und wird mit DYT1 bezeichnet. Daneben sind andere Formen mit späterem Beginn und langsamerer Generalisierungstendenz nach fokalem Beginn im Erwachsenenalter beschrieben worden, bei denen ein autosomal-dominanter Erbgang mit Kopplung an einen Genort auf Chromosom 18 festgestellt wurde. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass auch ein Teil der idiopathischen fokalen oder segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters genetisch bedingt sein könnte. Eine allen Dystonien gemeinsame biochemische Funktionsstörung konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Die häufige Assoziation sekundärer Dystonien zu Läsionen im Bereich der Basalganglien und die Beeinflussung des dopaminergen Systems durch Medikamente, die eine Dystonie auslösen können, lassen jedoch vermuten, dass auch bei idiopathischen Formen eine Funktionsstörung im Bereich der Basalganglien ursächlich ist.

Diagnostik

Den Ausschlag für die Diagnose eines dystonen Syndroms gibt das Erkennen von bestimmten, typischen Bewegungsmustern, die durch langsam wiederholte Muskelkontraktionen verursacht werden und zu abnormen Körperhaltungen führen. Auch rascher wechselnde, myokloniforme Bewegungsmuster können vorkommen. Hiervon abzugrenzen ist jedoch das Syndrom der Myoklonus-Dystonie, einer autosomal-dominant erblichen Erkrankung, bei der eine dystone Bewegungsstörung gemeinsam mit blitzartig einschließenden Myoklonien (auch entfernter Körperabschnitte) auftritt, die charakteristischerweise alkoholresponsiv sind. Bei der Mehrzahl der Betroffenen wird dieses „Dystonie-Plus“-Syndrom durch eine Mutation im Epsilon-Sarkoglykan-Gen verursacht (DYT 11).

Tremor ist ein häufiges Begleitsymptom dystoner Bewegungsstörungen und wird in zwei Formen beobachtet:

1. als feinschlägiger Haltetremor der Hände, der einem gesteigerten physiologischen oder essenziellen Tremor ähnelt und bei etwa 25% der Patienten mit zervikaler Dystonie beobachtet wird;
2. als langsamerer (2– 5 Hz) und höheramplitudiger Tremor im Bereich des dystonen Körperabschnitts. Dieser dystone Tremor kann der eigentlichen Dystonie manchmal um Jahre vorausgehen und ist daher mitunter schwer zu diagnostizieren.

Andere zusätzliche neurologische Symptome wie Paresen, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie oder kognitive Leistungseinbußen schließen die Diagnose einer idiopathischen Dystonie aus.

Tabelle 1 Mögliche zusatzdiagnostische Untersuchungen bei dystonen Syndromen, die in Abhängigkeit von klinischem Befund und Anamnese ausgewählt werden sollten

	Idiopathische Dystonie (keine unvereinbaren Hinweise in Befund und Anamnese)		Verdacht aufsekundäre Dystonie
	Beginn im Kindes-,Jugendalter	Beginn im Erwachsenenalter	
Kraniale Kernspintomographie	+	+	+
EEG	+		+
Augenärztliche Spaltlampenuntersuchung	+	+*	+
Blut: BB, BSG, Leber-, Nierenwerte, Gerinnung	+	+	+
Coeruloplasmin	+	+*	+
Kupfer	+	+*	+
Lues-Serologie	+	+	+
Antinukleäre Antikörper (AK)	+		+
Schilddrüsen-AK	+		+
Immunelektrophorese			+
Aminosäuren			+
Lysosomale Enzyme			+
Langkettige Fettsäuren			+
Alpha-Fetoprotein			+
Blutausstrich (Akanthozyten)			+
Liquor	+		+
Urin: Kupferausscheidung	+	+*	+
Aminosäuren			+
Oligosaccharide			+
Mukopolysaccharide			+
Biopsien: Muskel			+
Genetische Untersuchung (z. B. DYT1, DYT 11, DRD)	+	(+)	

* Bei Erwachsenen unter 50 Jahren sollte ein Morbus Wilson mit diesen Screening-Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Bei der Differenzialdiagnose kommt der **Anamnese** eine zentrale Bedeutung zu. Insbesondere sind die Frage nach dem Lebensalter bei Symptombeginn, dem Geburtsverlauf, der frühkindlichen motorischen Entwicklung, den vorangegangenen Hirntraumen oder -entzündungen, der familiären Häufung von Bewegungsstörungen sowie die Medikamentenanamnese zu klären. Bei klinischen oder

anamnestischen Hinweisen auf eine symptomatische Form oder bei Beginn im Kindes- oder Jugendalter ist eine aufwändigere Diagnostik erforderlich, da eine Reihe von Stoffwechselstörungen ausgeschlossen werden muss, deren Behandlung möglicherweise sekundäre Folgeschäden verhindern kann. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über **sinnvolle Untersuchungen** bei dystonen Syndromen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Klinik.

Ogleich mittlerweile eine Reihe familiärer Dystonien genetisch klassifiziert werden konnte, ist eine **molekulargenetische Diagnostik** nur in gut begründeten Einzelfällen indiziert: Bei allen idiopathisch generalisierten Dystonie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter, insbesondere wenn die Symptomatik in Hand oder Fuß beginnt, ist an eine DYT1-Mutation zu denken. Auch bei negativer Familienanamnese ist wegen der reduzierten Penetranz und variablen Expression eine genetische Untersuchung auf das Vorliegen dieser Mutation sinnvoll. Bei der Myoklonus-Dystonie mit alkoholresponsiven Myoklonien, frühem Erkrankungsbeginn und positiver Familienanamnese lassen sich bei über 80% der Fälle heterozygote exonische Mutationen im Gen für Epsilon-Sarkoglykan (DYT11) nachweisen. Unwahrscheinlich sind Mutationen jedoch bei Patienten ohne Myoklonien, einem reinen Kopftremor oder einem Haltetremor der Extremitäten. Für die große Gruppe der idiopathischen fokalen oder segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters ist keine genetische Diagnostik sinnvoll.

Therapie

Unter den idiopathischen Dystonien ist nur die L-Dopa-sensitive Dystonie (**Segawa-Syndrom**) einer ursächlichen Behandlung zugänglich. Sie beruht auf einer autosomal-rezessiv vererbten Störung der 6-Pyrvoyl-Tetrahydrobiopterin-Synthese, die den Dopaminstoffwechsel beeinträchtigt. Unter lebenslanger Substitution von **L-Dopa** mit einem Dopadecarboxylaseinhibitor können die betroffenen Patienten praktisch symptomfrei werden. Da sich auch einige sekundäre Dystonien in geringerem Maße auf L-Dopa bessern, sollte bei allen Dystonien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter ein L-Dopa-Versuch am Beginn der Behandlung stehen (\leftrightarrow). Die Dosierung erfolgt einschleichend bis zu einer maximalen Tagesdosis von 3×200 mg L-Dopa täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen. Patienten mit Segawa-Syndrom sprechen in aller Regel bereits auf kleinste Mengen L-Dopa ($< 3 \times 100$ mg/d) dramatisch an (\leftrightarrow). Bei Beginn einer fokalen Dystonie im Erwachsenenalter lohnt sich ein solch langwieriger L-Dopa-Therapieversuch kaum, es sei denn, es handelt sich um eine sekundäre Dystonie, etwa bei einem Parkinson-Syndrom.

Die **symptomatische Behandlung** der Dystonien richtet sich in erster Linie nach dem Verteilungsmuster der betroffenen Körperregionen. Bei fokalen Dystonien ist die selektive periphere Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch lokale Injektion von Botulinumtoxin heute in der Regel Methode der ersten Wahl (Cole et al. 1995, Brans et al. 1996, Bressman u. Greene 2000, Lew u. Brashear 2000, Ceballos-Baumann 2001, Jost u. Kohl 2001). Bei Betroffensein ausgedehnterer Muskelpartien im Rahmen segmentaler oder generalisierter Dystonien treten medikamentöse Behandlungsstrategien in den Vordergrund, während die Botulinumtoxin-Therapie der Behandlung besonders störender Fokalsymptome vorbehalten bleibt. Chirurgische Behandlungsverfahren können bei konservativ therapierefraktären Fällen mit schwerer Behinderung indiziert sein.

Botulinumtoxin-Therapie

Botulinumtoxin A ist das Exotoxin von *Clostridium botulinum*, einem grampositiven anaeroben Sporenbildner. Immunologisch kann man 7 Typen (A, B, C 1, C 2, D, E, F) von Botulinumtoxin unterscheiden. In Deutschland sind Botulinumtoxin A (Dysport, Botox, Xeomin) und B (Neurobloc) zur Behandlung einiger Formen der fokalen Dystonie zugelassen. Proteinbestandteile des synaptischen Andockungs- und Fusionskomplexes für acetylcholin-speichernde Vesikel werden durch Botulinumtoxin A und B in der Synapse funktionslos, wodurch die Freisetzung von Acetylcholin aus der Nervenendigung verhindert wird. Diese Störung der neuromuskulären Übertragung bewirkt eine

Schwäche der Muskulatur, die je nach Applikationsweise und Dosierung des Toxins nach wenigen Tagen eintritt. Im Tierversuch kommt es zu einer polyneuronalen Reinnervation von Muskelfasern, d. h., eine Muskelfaser wird von mehreren Nervenendigungen innerviert. Innerhalb weniger Wochen nach Botulinumtoxin-Applikation kommt es zum passageren kollateralen Aussprossen von Axonen und schließlich zur Restitution der neuromuskulären Synapse, wodurch der Muskel seine Funktion graduell wiedererlangt. Diese Phänomene entsprechen dem Zeitverlauf des Einsetzens und allmählichen Nachlassens des Effekts bei der klinischen Anwendung von Botulinumtoxin (Moore u. Naumann 2003).

Die Behandlung mit Botulinumtoxin erfordert Erfahrung in Diagnose und Therapie von Bewegungsstörungen, Beherrschung der Injektionstechnik und lokaler Anatomie sowie Kenntnis von Pharmakologie der Toxindarreichungsformen. Eine Ausbildung in der Injektionstechnik ist Voraussetzung.

Die Verwendung sehr hoher Dosen und kurzfristige Reinjektionen („Booster“-Injektionen) erhöhen das Risiko der Antikörperentwicklung gegen das Toxin. Patienten werden in diesem Fall therapierefraktär. Idealerweise sollten die Zeitabstände zwischen den Injektionen daher mindestens 8 Wochen, besser jedoch 3 Monate oder länger betragen. Im Falle eines sekundären Therapieversagens unter Botulinumtoxin-Behandlung sollten allerdings zunächst andere Gründe für das Nachlassen der positiven Wirkung (unzureichende Dosis, falsche Injektionspunkte, unrealistische Erwartungen des Patienten) ausgeschlossen werden, bevor ein Antikörper-Syndrom angenommen wird. Bei der zervikalen Dystonie entwickeln nach längerer Behandlungsdauer mit Botulinumtoxin A 3 – 10% der Patienten neutralisierende Antikörper. Dies lässt sich an einer ausbleibenden Atrophie des injizierten Muskels erkennen. Therapeutisch ist in diesen Fällen ein Wechsel auf Botulinumtoxin B möglich (Lew u. Brashear 2000). Die primäre Anwendung von Botulinumtoxin B erscheint nicht sinnvoll, weil die Rate systemischer anticholinergischer Nebenwirkungen höher, die Wirkdauer etwas kürzer und das Risiko der Antikörperentwicklung größer ist als bei Botulinumtoxin A (Comella et al. 2005) (↑).

Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie der Dystonie ist indiziert bei generalisierten und multifokalen Dystonien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter sowie bei fokalen und segmentalen Dystonien, die mit Botulinumtoxin-Therapie nicht befriedigend zu behandeln sind. Die Medikamenten-Studien sind fast ausnahmslos vor der Botulinumtoxin-Ära durchgeführt worden und müssen daher heute vorsichtig beurteilt werden.

o Anticholinergika

Trihexyphenidyl ist das Anticholinergikum, mit dem man die meiste Erfahrung bei Dystonie gewonnen hat (Burke et al. 1986, Brans et al. 1996, Bressman u. Greene 2000). Für die Torsionsdystonie konnte ein positiver Effekt in einer prospektiven doppelblinden Studie nachgewiesen werden (Burke et al. 1986) (↑). Auch bei der zervikalen Dystonie konnten moderate Effekte nachgewiesen werden (Nutt et al. 1984) (↑), die allerdings in einer Vergleichsstudie der selektiven Denervierung durch Botulinumtoxin unterlegen waren (Brans et al. 1996) (↑).

Man kann auch andere Anticholinergika wie Biperiden versuchen, die annähernd dosisäquivalent sind. Die Dosierung von Trihexyphenidyl erfolgt einschleichend (1– 2 mg pro Woche steigern) unter Anpassung an die Verträglichkeit. Dosen bis zu 100 mg werden von jungen Patienten vertragen, wenn die Aufdosierung sehr langsam erfolgt. Insbesondere bei Schulkindern sollte eine Psychometrie vor und nach dem Einsatz von Anticholinergika durchgeführt werden, um den Einfluss auf kognitive Funktionen zu monitoren. Es kann zu Erhöhung der Transaminasen unter hoch dosierten Anticholinergika kommen, weshalb eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte sinnvoll ist. Hoch dosierte Anticholinergika sind besonders bei jugendlichen Patienten mit generalisierter idiopathischer

Dystonie zu erwägen. Die unerwünschten Wirkungen wie verschwommen sehen, trockener Mund, Obstipation, Harnverhalt, kognitive Leistungseinbußen, Vergesslichkeit, Psychosyndrom, Chorea sind bei jugendlichen Dystonikern in der Regel weniger therapielimitierend als bei Erwachsenen. Der positive Effekt der Therapie ist neben vielen offenen Studien auch in einer Doppelblindstudie erwiesen worden.

Ein plötzliches Absetzen von hoch dosierten Anticholinergika ist zu vermeiden, da es zu einer Verschlechterung der Dystonie und einem Delir kommen kann.

○ Weitere Medikamente und Kombinationstherapie

Falls Anticholinergika keinen Erfolg zeigen, können von Spezialisten in Einzelfällen weitere Medikamente wie Antiepileptika (\leftrightarrow), Baclofen (Greene 1992) (\leftrightarrow), Benzodiazepine (\leftrightarrow), Dopamin-Speicher-Entleerer (Jankovic 1982) (\uparrow), Clozapin (\leftrightarrow) einzeln oder in Kombination empirisch versucht werden (Bressman u. Greene 2000). Antiepileptika sind praktisch nur bei den seltenen paroxysmalen kinesiogenen Dystonien effektiv. Benzodiazepine wirken unspezifisch, sind bei bestimmten Patienten trotz der Gewöhnungsproblematik aber zu vertreten. Für Patienten mit myokloniformen Aktivierungsmustern stellt Clonazepam mit eine Alternative dar. Typische Neuroleptika lindern wohl die Symptomatik über eine Dämpfung der affektiven Verstärkungsmomente und über die Auslösung eines Parkinsonoids, sind jedoch **kontraindiziert**, da hier das Risiko besteht, neben der Dystonie nun iatrogen ein zusätzliches tardives Dyskinesie-Syndrom zu induzieren.

Bei schweren generalisierten Dystonien kann es zu dystonen Krisen kommen, welche die Atmung einschränken, zur Rhabdomyolyse führen und eine Relaxation und apparative Beatmung des Patienten erforderlich machen können (\leftrightarrow). Auslöser ist meist das abrupte Absetzen der Medikation, eine schwere Allgemeinerkrankung (z. B. eine Pneumonie), die eine Verschlechterung der Dystonie bewirkt, oder der Ausfall eines Neurostimulationssystems durch technischen Defekt oder Batterieerschöpfung.

Operative Therapie

Chirurgische Behandlungsverfahren sind Patienten vorbehalten, deren Dystonie nicht ausreichend auf die medikamentöse Behandlung anspricht und zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität oder zu sekundären Gesundheitsschäden (z. B. einer progredienten zervikalen Myelopathie bei zervikaler Dystonie) führt. Die Indikationsstellung sollte im Einzelfall neurologischen Zentren vorbehalten bleiben, die ein interdisziplinäres Programm zur operativen Behandlung von Bewegungsstörungen mit spezialisierten, funktionellen Neurochirurgen anbieten.

○ Peripher denervierende Verfahren

Bei zervikalen Dystonien, die ein sekundäres Therapieversagen unter Botulinumtoxin-Behandlung zeigen und nicht ausreichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, kann die selektive periphere Denervierung indiziert sein (\leftrightarrow), bei der die motorischen Nervenäste zu den betroffenen Muskeln (unter Aussparung der nicht betroffenen Muskeln) operativ aufgesucht und durchtrennt werden (Bertrand 1993, Munchau et al. 2001). Obsolet ist die früher durchgeführte Rhizotomie C 1– C 3, ebenso wie Myotomien oder Dekompressionen des M. sternocleidomastoideus. Die selektive Denervierung kann bei ausgewählten, entsprechend aufgeklärten Patienten mit zervikaler Dystonie eine sichere Therapiealternative mit Erfolgsaussichten von etwa 70% darstellen. Prospektive Langzeitergebnisse (> 12 Monate) fehlen. Degenerative HWS-Veränderungen und präoperativ bestehende Dysphagien stellen relative Kontraindikationen dar.

○ Intrathekale Baclofengabe

Die intrathekale Applikation von Baclofen über einen lumbalen Katheter und eine abdominell, subkutan implantierte Pumpe ist in mehreren Einzelfallberichten und retrospektiven Studien als

palliative Behandlungsmaßnahme bei schweren generalisierten Dystonien mit vorwiegend axialer oder beinbetonter Manifestation beschrieben worden (Ford et al. 1996, Walker et al. 2000, Albright et al. 2001) (\leftrightarrow). In einer einzelnen, doppelblinden Studie zeigte sich ein besonders günstiger Effekt bei Patientinnen mit einer Dystonie auf dem Boden eines komplex-regionalen Schmerzsyndroms (van Hilten et al. 2000). Die Langzeitergebnisse sind aber insgesamt ernüchternd: Nur etwa 20– 30% der Patienten profitieren langfristig von einer intrathekalen Baclofentherapie im Sinne einer funktionellen motorischen Verbesserung, wenngleich signifikante Verbesserungen von Schmerzen, Pflege- und Lebensqualität besonders bei Patienten mit Zerebralparese erreicht werden konnten. Diesem Ergebnis ist eine hohe Zahl chirurgischer und technischer postoperativer Komplikationen (Infektionen, Katheterbruch, Diskonnektion, Dislokation) gegenüberzustellen, so dass diese Therapiestrategie derzeit spezialisierten Zentren in ausgewählten Einzelfällen vorbehalten bleiben sollte.

○ Stereotaktische Operationsverfahren

Generalisierte Dystonien sind einer medikamentösen Behandlung meist nur sehr eingeschränkt zugänglich. Stereotaktische Hirnoperationen werden aus dieser Indikation daher bereits seit den 70er Jahren angewandt (Krack u. Vercueil 2001). Unglücklicherweise ist die Dokumentation der behandelten Fälle meist unzureichend und es liegen keine prospektiven Untersuchungen zur Wirksamkeit vor. Retrospektiv erhobene Langzeitresultate nach Thalamotomie zeigen bei 25% der Patienten gute, bei 45% moderate Erfolge. 20% der Patienten hatten allerdings teilweise schwerwiegende Komplikationen (\leftrightarrow). Aufgrund des guten Ansprechens dystoner Symptome bei der Parkinson-Krankheit nach Eingriffen im internen Pallidum (GPi) und der zentralen Rolle dieses Kerngebiets in den derzeitigen pathophysiologischen Modellen von Basalganglienerkrankungen wird heute der GPi als Zielgebiet für stereotaktische Operationen bei Dystonien bevorzugt. Für die Pallidotomie liegen vorrangig anekdotische Berichte vor, die ein gutes, zumindest mittelfristiges Ansprechen bei symptomatischen Hemidystonien und idiopathischen generalisierten Dystonien (insbesondere DYT1-positiven) nahe legen (\leftrightarrow). Wegen der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen bei läsionellen Verfahren bietet sich heute alternativ die tiefe Hirnstimulation (DBS, Deep-Brain-Stimulation) an, bei der vermutlich eine reversible Blockade der Nervenzellaktivität im jeweiligen Kerngebiet durch die hochfrequente elektrische Reizung über chronisch implantierte Hirnelektroden erfolgt, die subkutan mit einem Schrittmachersystem verbunden sind.

Zwei prospektive und kontrollierte Studien haben kürzlich die eindrucksvolle Wirksamkeit der chronischen Hochfrequenzstimulation des Globus pallidus internus bei Patienten mit idiopathischen generalisierten und schweren segmentalen Dystonien belegt (Vidailhet et al. 2005, Kupsch et al. 2006). In beiden Untersuchungen betrug die durchschnittliche Symptomlinderung auf der Burk-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating-Scale (BFMDRS) etwa 50% nach 6– 12 Monaten ($\uparrow\uparrow$). Auch im Langzeitverlauf bis zu 3 Jahren waren die Behandlungseffekte unvermindert (Vidailhet et al. 2007). Am besten scheinen junge Patienten mit mobiler Dystonie zu profitieren. Sowohl die Alltagsfunktionen als auch die Lebensqualität konnten signifikant gebessert werden. Leichte stimulationsbedingte Sprechstörungen traten bei etwa 5% der Patienten auf, waren aber in keinem Fall therapielimitierend. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der tiefen Hirnstimulation war daher auch unter Berücksichtigung der seltenen operativen Komplikationen als günstig zu bewerten.

Bei sekundär generalisierten Dystonien sind die therapeutischen Ergebnisse der Pallidumstimulation bislang sehr variabel, von exzellent bis fehlend, aber die berichteten Fallzahlen sind zu klein, um eine Aussage hinsichtlich prädiktiver Faktoren machen zu können.

Wegen der sehr eingeschränkten medikamentösen Behandlungsalternativen und der guten Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation sollte bei schweren idiopathischen Dystonien frühzeitig die operative Therapie erwogen werden, bevor orthopädische Folgeschäden aufgrund der abnormen Fehlhaltungen die möglichen Behandlungserfolge limitieren.

Spezielle Therapie

Die Mehrzahl der klinisch anerkannten Therapieverfahren bei dystonen Bewegungsstörungen sind nicht oder nur unzureichend durch kontrollierte klinische Studien belegt. Die Heterogenität dystoner Bewegungsstörungen und die häufig nur kleinen Fallzahlen bei einzelnen dystonen Syndromen tragen hierzu ungünstig bei.

Die folgende Auflistung gibt Empfehlungen für die Behandlung der einzelnen dystonen Syndrome.

o Fokale Dystonien

Blepharospasmus

1. Botulinumtoxin (↑↑)
2. Anticholinergika (↔)

Oromandibuläre Dystonie

1. Botulinumtoxin (↔)
2. Anticholinergika (↔)
3. Tetrabenazin (↔)
4. Medikamentöse Kombinationstherapie (↔)

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

1. Botulinumtoxin (↑↑)
2. Anticholinergika (↑)
3. Tetrabenazin (↔)
4. Medikamentöse Kombinationstherapie (↔)
5. Selektive periphere Denervierung (↔)
6. Tiefe Hirnstimulation (↔)

Schreibkrampf (Graphospasmus)

1. Ergotherapeutische Beratung (↔)
2. Botulinumtoxin (↑↑)
3. Anticholinergika (↔)

Laryngeale Dystonie (spasmodische Dysphonie)

Botulinumtoxin (↑)

o Segmentale, multifokale und generalisierte Dystonien

Idiopathisch generalisierte Dystonien des Kinder- und Jugendalters

1. L-Dopa-Test (↔)
2. Anticholinergika (↑)
3. Baclofen (↔)
4. Tetrabenazin (↑)
5. Benzodiazepine (↔)
6. Medikamentöse Kombinationstherapie (↔)
7. Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (↔)
8. Tiefe Hirnstimulation (↑↑)

Idiopathisch generalisierte, multifokale oder schwere segmentale Dystonien des Erwachsenenalters

- 1) Anticholinergika (↑)
- 2) Baclofen (↔)
- 3) Tetrabenazin (↑)

- 4) Benzodiazepine (↔)
- 5) Medikamentöse Kombinationstherapie (↔)
- 6) Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (↔)
- 7) Tiefe Hirnstimulation (↑↑)

Tardive Dystonien

1. Anticholinergika (↔)

Cave

Exazerbation einer vorbestehenden Psychose

2. Clozapin (↔)
3. Tetrabenazin (↔)
4. Baclofen (↔)

Cave

Exazerbation einer vorbestehenden Psychose

5. Benzodiazepine (↔)
6. Medikamentöse Kombinationstherapie (↔)
7. Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (↔)
8. Tiefe Hirnstimulation (↔)

Andere sekundäre Dystonien

1. Anticholinergika (↔)
2. Baclofen (↔)
3. Tetrabenazin (↔)
4. Benzodiazepine (↔)
5. Medikamentöse Kombinationstherapie (↔)
6. Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (↔)
7. Tiefe Hirnstimulation (↔)

Ambulant/stationär

In der Regel ist eine ambulante Abklärung und Therapie ausreichend. Bei schweren Verlaufsformen und breiter Differenzialdiagnose kann eine stationäre Aufnahme sinnvoll sein. Die Abklärung einer möglichen operativen Behandlung erfolgt in der Regel stationär wegen der notwendigen umfangreichen Zusatzdiagnostik.

Expertengruppe

Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann, Neurologisches Krankenhaus München

Prof. Dr. Andreas Kupsch, Neurologische Klinik der Charité Berlin

Prof. Dr. Markus Naumann, Neurologische Klinik des Städt. Krankenhauses Augsburg

Prof. Dr. Volker Tronnier, Neurochirurgische Klinik des UKSH Campus Lübeck

Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Für Österreich: *Prof. Dr. Werner Poewe, Universitäts-Klinik für Neurologie, Innsbruck*

Für die Schweiz: *PD Dr. Alain Kaelin, Neurologische Universitätsklinik, Bern*

Federführend: Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität, Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel

E-Mail: j.volkmann@neurologie.uni-kiel.de

Die Konsensusbildung erfolgte mit einem modifizierten Delphi-Verfahren. Die Leitlinie wurde überarbeitet durch die Leitlinienkommission der DGN.

Literatur

- Albright AL, Barry MJ, Shafron DH, Ferson SS. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:652– 657.
- Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol* 1993;40(2):96– 103.
- Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology* 1996;46(4):1066– 1072.
- Bressman SB, Greene PE. Dystonia. *Curr Treat Options Neurol* 2000;2(3):275– 285.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986;36(2):160– 164.
- Ceballos-Baumann AO. Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *J Neurol* 2001;248(Suppl 1):14– 20.
- Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 1995; 10(4): 466– 471.
- Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;65(9):1423– 1429.
- Ford B, Greene P, Louis ED, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol* 1996; 53(12): 1241– 1246.
- Greene P. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(4):276– 288.
- Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol* 1982; 11(1):41– 47.
- Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2001;248(Suppl 1):21– 24.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355(19):1978– 1990.
- Krack P, Vercueil L. Review of the functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2001;8(5):389– 399.
- Lew MF, Brashear A, Factor S. The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 2000; 55(12):29– 35.
- Moore P, Naumann M, eds. *Handbook of botulinum toxin treatment*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 2003.
- Munchau A, Palmer JD, Dressler D, et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain* 2001;124(Pt 4):769– 783.
- Nutt JG, Hammerstad JP, de Garmo P, Carter J. Cranial dystonia: double-blind crossover study of anticholinergics. *Neurology* 1984;34:215– 217.
- van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hopf J, Voormolen JHC, Deelhas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625– 630.
- Vidalhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352(5):459– 467.
- Vidalhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007;6(3):223– 229.
- Walker RH, Danisi FO, Swope DM, et al. Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience. *Mov Disord* 2000;15(6):1242– 1247.