

KAPITEL
Extrapyramidalmotorische Störungen

Dystonie

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
AWMF-Registernummer: 030/039
COI-Erklärung folgt

Federführend
Prof. Dr. Jens Volkmann, Würzburg
nl_direktion@klinik.uni-wuerzburg.de

21.08.2015: Gültigkeit der Leitlinie
nach Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat verlängert bis
29.9.2017

Was gibt es Neues?

- Die tiefe Hirnstimulation des Globus pallidus internus führte in einer prospektiven Pilotstudie bei Erwachsenen mit einer choreoathetoiden infantilen Zerebralparese nur zu einer moderaten Besserung dystoner Symptome. Ähnliche moderate Effekte wurden auch bei anderen sekundären Dystonien z. B. im Rahmen einer Neurodegeneration mit Brain Iron Accumulation (NBIA) beschrieben.
- Mehrere offene Studien belegen über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren einen anhaltend guten Effekt der tiefen Hirnstimulation des Globus pallidus bei Patienten mit primär generalisierter Dystonie.
- Botulinum-Toxin B war Botulinum-Toxin A in einer randomisierten Studie zur Behandlung von Patienten mit zervikaler Dystonie nicht unterlegen, verursachte aber häufiger Mundtrockenheit und Schluckstörungen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Therapie der Wahl bei fokalen Dystonien (Blepharospasmus, zervikale Dystonie u. a.) ist die selektive periphere Denervierung mittels Botulinum-Toxin A oder B.
- Bei generalisierten Dystonien mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter sollte das Ansprechen auf L-Dopa in einem chronischen L-Dopa-Test untersucht werden.
- Das Anticholinergikum Trihexyphenidyl ist bei idiopathisch generalisierten Dystonien wirksam, die Effekte bei fokalen Dystonien sind jedoch schwächer und der Behandlung mit Botulinum-Toxin unterlegen. Bei schweren, medikamentös therapierefraktären Dystonien sollte die Indikation zur tiefen Hirnstimulation geprüft werden. Hierzu ist die Vorstellung in einem Zentrum erforderlich, das spezielle Erfahrung in der interventionellen Therapie von Bewegungsstörungen besitzt. Für die primären segmentalen und generalisierten Dystonien ist die Effektivität dieser operativen Therapie gesichert.

Einführung

Dystonien sind seltene Erkrankungen, die aufgrund ihrer klinischen und ätiologischen Heterogenität schwer zu diagnostizieren und zu behandeln sind. Eine strukturierte Vorgehensweise, wie in dieser Leitlinie vorgeschlagen, soll die Versorgung Betroffener verbessern.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

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 Dystonie) oder ein Krankheitssymptom (z. B. „Off“-Dystonie bei Morbus Parkinson).

Klassifikation

Die klinische Klassifikation der Dystonien erfolgt nach ätiologischen und phänomenologischen Kriterien. Nach Ätiologie und Pathogenese werden primäre (idiopathische), hereditäre (z. B. Panthotenkinase-assoziierte 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 Botulinum-Toxin-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 40/100.000 aus. Für eine wachsende Zahl dystoner Syndrome konnte in den letzten Jahren eine genetische Basis gefunden werden (Müller 2009). 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 dem 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 (Albanese et al. 2010). 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) (Müller 2009).

Tremor ist ein häufiges Begleitsymptom dystoner Bewegungsstörungen und wird in 2 Formen beobachtet:

- als feinschlägiger Haltetremor der Hände, der einem gesteigerten physiologischen oder essenziellen Tremor ähnelt und bei etwa 25 % der Patienten mit zervikaler Dystonie beobachtet wird
- 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.

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 aufwendigere Diagnostik erforderlich, da eine Reihe von Stoffwechselstörungen ausgeschlossen werden muss, deren Behandlung möglicherweise sekundäre Folgeschäden

verhindern kann. ► Tab. 11.1 gibt eine Übersicht über sinnvolle Untersuchungen bei dystonen Syndromen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Klinik.

Tab. 11.1 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 auf sekundäre Dystonie
	Beginn im Kindes-, Jugendalter	Beginn im Erwachsenenalter	
kraniale Kernspintomografie	+	+	+
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, DYT6, DYT 11, DRD)	+	(+)	
<i>* Bei Erwachsenen unter 50 Jahren sollte ein Morbus Wilson mit diesen Screening-Untersuchungen ausgeschlossen werden.</i>			

Ogleich mittlerweile eine Reihe familiärer Dystonien genetisch klassifiziert werden konnte, ist eine molekulargenetische Diagnostik nur in gut begründeten Einzelfällen indiziert (Müller 2009). 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 einer familiären oder früh beginnenden generalisierten Dystonie mit kraniozervikalem Schwerpunkt kann eine Testung auf die DYT6-Mutation erfolgen. Bei der Myoklonus-Dystonie mit alkoholresponsiven Myoklonien, frühem Erkrankungsbeginn und positiver Familienanamnese lassen sich bei über 50 % der Fälle heterozygote exonische Mutationen im Gen für Epsilon-Sarkoglykan (DYT11) nachweisen (Müller 2009). Unwahrscheinlich sind Mutationen jedoch bei Patienten ohne Myoklonien, mit einem reinen Kopftremor oder einem Haltetremor der Extremitäten. Für die seltenen paroxysmalen Dystonien, die Dopa-sensitiven Dystonie und das Dystonie-Parkinson-Syndrom, stehen weitere molekulargenetische Tests zur Verfügung, die nach humangenetischer Beratung indiziert sein können (Albanese et al. 2010).

Für die große Gruppe der idiopathischen fokalen oder segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters ist keine genetische Diagnostik sinnvoll (Albanese et al. 2010).

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur 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 (Müller 2009). Unter lebenslanger Substitution von L-Dopa mit einem Dopadecarboxylase-Inhibitor 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. 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 täglich) dramatisch an (Hwang et al. 2001, Nutt u. Nygaard 2001, Albanese et al. 2006). 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 Botulinum-Toxin heute in der Regel Methode der ersten Wahl (Costa et al. 2005, Albanese et al. 2006, Albanese et al. 2010). Sind ausgedehntere Muskelpartien im Rahmen segmentaler oder generalisierter Dystonien betroffen, treten medikamentöse Behandlungsstrategien in den Vordergrund, während die Botulinum-Toxin-Therapie der Behandlung besonders störender Fokalsymptome vorbehalten bleibt. Chirurgische Behandlungsverfahren können bei konservativ therapierefraktären Fällen mit schwerer Behinderung indiziert sein (Albanese et al. 2010).

Pharmakotherapie

Botulinum-Toxin

Botulinum-Toxin A ist das Exotoxin von *Clostridium botulinum*, einem grampositiven anaeroben Sporenbildner. Immunologisch kann man 7 Typen (A, B, C1, C2, D, E, F) von Botulinum-Toxin unterscheiden. In Deutschland sind Botulinum-Toxin A (Dysport [AbobotulinumtoxinA], Botox [OnabotulinumtoxinA], Xeomin [IncobotulinumtoxinA]) und Botulinum-Toxin B (Neurobloc [RimabotulinumtoxinB]) zur Behandlung einiger Formen der fokalen Dystonie zugelassen. Proteinbestandteile des synaptischen Andockungs- und Fusionskomplexes für acetylcholin-speichernde Vesikel werden durch Botulinum-Toxin 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, das heißt, eine Muskelfaser wird von mehreren Nervenendigungen innerviert. Innerhalb weniger Wochen nach Botulinum-Toxin-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 Botulinum-Toxin (Moore u. Naumann 2003).

Die Behandlung mit Botulinum-Toxin erfordert Erfahrung in Diagnose und Therapie von Bewegungsstörungen, die Beherrschung der Injektionstechnik und lokalen Anatomie sowie Kenntnis von Pharmakologie der Toxinarrangementsformen. Eine Ausbildung in der Injektionstechnik ist Voraussetzung.

Bei Verwendung höherer Dosen als bei der zervikalen Dystonie erhöhen kurzfristige Reinjektionen („Booster“-Injektionen) zur Wirkungsoptimierung 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 Fall eines sekundären Therapieversagens unter Botulinum-Toxin-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. In älteren Studien zur zervikalen Dystonie entwickelten je nach verwendetem Toxin 1–40 % der Patienten nach wiederholten Injektionen neutralisierende Antikörper (Kessler et al. 1999, Dressler u. Bigalke 2005). In jüngeren Serien liegt die Häufigkeit von Antikörpern gegen Botulinum-Toxin A mit 0,5–3 % sehr niedrig, da sich die Antigenität neuerer Botulinum-Toxin-Präparationen verringert hat (Brin et al. 2008, Dressler 2009, Naumann et al. 2010). Ein sekundäres Therapieversagen durch neutralisierende Antikörper lässt sich an einer ausbleibenden Atrophie des injizierten Muskels erkennen. Therapeutisch ist in diesen Fällen ein Wechsel auf den jeweils anderen Typ von Botulinum-Toxin möglich (Lew et al. 2000), aber meist tritt nach wenigen Injektionen erneut ein Therapieversagen auf (Dressler et al. 2003). Hinsichtlich der Auswahl des Serotyps für die Erstbehandlung ergab eine jüngere randomisierte Studie, dass Botulinum-Toxin B dem Botulinum-Toxin A bei zervikaler Dystonie in der klinischen Effektivität nicht unterlegen ist, aber häufiger Mundtrockenheit und Schluckstörungen verursacht (Pappert u. Germanson 2008).

Systemische Pharmakotherapie

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 Botulinum-Toxin-Therapie nicht befriedigend zu behandeln sind. Die Medikamenten-Studien sind fast ausnahmslos vor der Botulinum-Toxin-Ära durchgeführt worden und müssen daher heute vorsichtig beurteilt werden.

Anticholinergika

Trihexyphenidyl ist das Anticholinergikum, mit dem man die meiste Erfahrung bei Dystonie gewonnen hat (Burke u. Fahn 1983, 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 u. Fahn 1983). Auch bei der zervikalen Dystonie konnten moderate Effekte nachgewiesen werden (Nutt et al. 1984), die allerdings in einer Vergleichsstudie der selektiven Denervierung durch Botulinum-Toxin unterlegen waren (Brans et al. 1996, Costa et al. 2005).

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. Man kann auch andere Anticholinergika wie Biperiden versuchen, die annähernd dosisäquivalent sind.

Insbesondere bei Schulkindern sollte eine Psychometrie vor und nach dem Einsatz von Anticholinergika durchgeführt werden, um den Einfluss auf kognitive Funktionen zu monitorieren. Es kann zu Erhöhung der Transaminasen unter hochdosierten Anticholinergika kommen, weshalb eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte sinnvoll ist. Hochdosierte 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 und Chorea sind bei jugendlichen Dystonikern in der Regel weniger therapielimitierend als bei Erwachsenen. Der positive Effekt der Therapie ist außer in offenen Studien (Fahn 1983, Marsden et al. 1984) auch in 2 Crossover-Studien gegen Placebo erwiesen worden (Burke et al. 1986, Bressman u. Greene 2000). Bei Kindern mit infantiler Zerebralparese hat eine randomisierte Studie keinen Nutzen und eine offene Studie eine moderate Linderung dystoner Symptome durch Trihexyphenidyl gezeigt (Sanger et al. 2007). Eine Chorea bei eher hyperkinetischen Formen der infantilen Zerebralparese kann sich unter Trihexyphenidyl verschlechtern (Sanger et al. 2007).

Ein plötzliches Absetzen von hochdosierten 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, Baclofen, Benzodiazepine, Dopamin-Speicher-Entleerer (Tetrabenazin), Clozapin einzeln oder in Kombination empirisch versucht werden (Bressman u. Greene 2000, Albanese et al. 2006, Albanese et al. 2010). 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 ist Clonazepam eine Option. 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.

Operative Therapie

Chirurgische Behandlungsverfahren sind Patienten vorbehalten, deren Dystonie nicht ausreichend auf die medikamentöse Behandlung anspricht und zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, 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 Botulinum-Toxin-Behandlung zeigen und nicht ausreichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, kann die selektive periphere Denervierung indiziert sein, bei der die motorischen Nervenäste zu den betroffenen Muskeln (unter Aussparung der nicht betroffenen Muskeln) operativ aufgesucht und durchtrennt werden (Bartrand 1993, Münchau et al. 2001, Albanese et al. 2006, Albanese et al. 2010). Obsolet ist die früher durchgeführte Rhizotomie C1–C3, ebenso wie Myotomien oder Dekompressionen des M. sternocleidomastoideus (Albanese et al. 2010). 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 allerdings. 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). In einer einzelnen doppelblinden Studie zeigte sich ein besonders günstiger Effekt bei Patientinnen mit einer Dystonie auf dem Boden eines komplex-regionalen Schmerzsyndroms. 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, sodass diese Therapiestrategie derzeit spezialisierten Zentren in ausgewählten Einzelfällen vorbehalten bleiben sollte (Ford et al. 1996, Walker et al. 2000).

Stereotaktische Eingriffe und tiefe Hirnstimulation

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, unter anderem Sprechstörungen, insbesondere bei bilateralen Eingriffen. Aufgrund des guten Ansprechens dystoner Symptome bei der Parkinson-Krankheit nach Eingriffen im internen Globus pallidus (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.

Wegen der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen bei läsionellen Verfahren bietet sich heute alternativ die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) 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 bestätigen die in offenen Serien bereits beschriebene, eindrucksvolle Wirksamkeit der chronischen Hochfrequenzstimulation des Globus pallidus internus bei Patienten mit idiopathischen generalisierten und schweren segmentalen Dystonien (Kupsch et al. 2006, Vidailhet et al. 2005). In beiden Untersuchungen betrug die durchschnittliche Symptomlinderung auf der Burk Fahn Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) etwa 50 % nach 6–12 Monaten. Auch im Langzeitverlauf bis zu 3 Jahren waren die Behandlungseffekte unvermindert (Vidailhet et al. 2007). Weitere offene Studien bestätigen einen anhaltenden Effekt für bis zu 8 Jahre nach Operation (Isaias et al. 2009, Vidailhet et al. 2009). Am besten scheinen junge Patienten mit mobiler Dystonie und kürzerem Krankheitsverlauf zu profitieren (Isaias et al. 2009, Isaias et al. 2011). 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 (Kupsch et al. 2006, Vidailhet et al. 2005). 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 (Albanese et al. 2010). Eine prospektive Pilotstudie bei Erwachsenen mit dyston-choreoathetoider Form der infantilen Zerebralparese zeigte einen moderaten Effekt mit etwa 21 % Symptomreduktion, die in einzelnen Fällen aber funktionell relevant war (Vidailhet et al. 2009). In einer retrospektiven, multizentrischen Sammelkasuistik von 23 Patienten mit NBIA-Erkrankungen (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) ergab sich ebenfalls eine durchschnittlich 25%ige Verbesserung dystoner Symptome nach bilateraler Pallidumstimulation (Timmermann et al. 2010). Bei der tardiven Dystonie zeigte sich in offenen Serien (Gruber et al. 2009) und einer prospektiven Multizenterstudie (Damier et al. 2007) eine Verbesserung des Schweregrades dystoner Symptome von durchschnittlich 50 %.

Aufgrund der guten Erfolge bei primär generalisierten Dystonien wird die tiefe Hirnstimulation zunehmend auch in der Behandlung von weniger schwer betroffenen Patienten mit fokalen oder segmentalen Dystonien eingesetzt, die unbefriedigend auf die Therapie mit Botulinum-Toxin ansprechen. Mehrere Fallserien belegen eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit kraniozervikaler Dystonie (Meige-Syndrom) (Ostrem et al. 2007, Reese et al. 2011). Für die zervikale Dystonie liegt eine prospektive Studie vor, die bei einer kleinen Gruppe von 10 Patienten eine 42%ige Symptomlinderung und deutliche Verbesserungen des Schmerzes und der Lebensqualität gefunden hat (Kiss et al. 2007).

Wegen der sehr eingeschränkten medikamentösen Behandlungsalternativen und der guten Wirksamkeit kann die tiefe Hirnstimulation bei schweren segmentalen und generalisierten primären Dystonien empfohlen werden. Die operative Therapie sollte in diesen Fällen frühzeitig erwogen werden, bevor orthopädische Folgeschäden aufgrund der abnormen Fehlhaltungen die möglichen Behandlungserfolge limitieren. Auch bei primären fokalen Dystonien, die unzureichend auf die Botulinum-Toxin-Therapie ansprechen, scheint die tiefe Hirnstimulation eine wirksame Option darzustellen. Bei der heterogenen Gruppe der sekundären Dystonien ist die Entscheidung im Einzelfall zu treffen: Bei tardiven Dystonien sollte bei unzureichendem Effekt der medikamentösen Therapie die Option einer tiefen Hirnstimulation geprüft werden. Bei sekundären Dystonien aufgrund neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. NBIA) oder struktureller Hirnschädigungen (z. B. infantiler Zerebralparese) kann eine tiefe Hirnstimulation im Einzelfall hilfreich sein.

Spezielle Therapieempfehlungen

Die Mehrzahl der klinisch anerkannten Therapieverfahren bei dystonen Bewegungsstörungen ist 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.

Fokale Dystonien

Blepharospasmus

1. Botulinum-Toxin
2. Anticholinergika

Oromandibuläre Dystonie

1. Botulinum-Toxin
2. Anticholinergika
3. Tetrabenazin
4. medikamentöse Kombinationstherapie

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

1. Botulinum-Toxin
2. Anticholinergika
3. Tetrabenazin
4. medikamentöse Kombinationstherapie
5. selektive periphere Denervierung
6. tiefe Hirnstimulation

Schreibkrampf (Graphospasmus)

1. Botulinum-Toxin
2. ergotherapeutische Beratung
3. Anticholinergika

Laryngeale Dystonie (spasmodische Dysphonie)

- Botulinum-Toxin

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. Botulinum-Toxin bei störenden Fokalsymptomen
8. tiefe Hirnstimulation

Idiopathisch generalisierte Dystonien des Erwachsenenalters

1. Anticholinergika
2. Baclofen
3. Tetrabenazin
4. Benzodiazepine
5. medikamentöse Kombinationstherapie
6. Botulinum-Toxin bei störenden Fokalsymptomen
7. tiefe Hirnstimulation

Tardive Dystonien

1. Clozapin
2. Tetrabenazin
3. Anticholinergika

► Cave

Exazerbation einer vorbestehenden Psychose und Verstärkung choreatiformer Hyperkinesen

4. Baclofen

► Cave

Exazerbation einer vorbestehenden Psychose

5. Benzodiazepine
6. medikamentöse Kombinationstherapie
7. Botulinum-Toxin bei störenden Fokalsymptomen
8. tiefe Hirnstimulation

Andere sekundäre Dystonien

1. Anticholinergika

► Cave

Verstärkung choreatiformer Hyperkinesen

2. Baclofen
3. Tetrabenazin
4. Benzodiazepine
5. medikamentöse Kombinationstherapie
6. Botulinum-Toxin bei störenden Fokalsymptomen
7. tiefe Hirnstimulation

Behandlung der dystonen Krise

Bei schweren generalisierten Dystonien kann es zu krisenhaften Verschlechterungen der dystonen Verkrampfungen kommen, die den Patienten immobilisieren, die Atmung einschränken, zur Rhabdomyolyse führen und vital bedrohlich sind. 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. Die Behandlung erfolgt intensivmedizinisch und kann eine Relaxation und apparative Beatmung des Patienten erforderlich machen. Empirisch können Benzodiazepine und Baclofen – auch intrathekal (Dalvi et al. 1998) – zur Akutbehandlung eingesetzt werden. Bei schweren Verläufen wurde auch über das erfolgreiche Durchbrechen einer dystonen Krise mittels tiefer Hirnstimulation des Globus pallidus internus berichtet (Elkay et al. 2009, Grandas et al. 2011).

Versorgungskoordination

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.

Redaktionskomitee

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

Prof. Dr. Andreas Kupsch, Neurologische Klinik der Charité Berlin
Prof. Dr. Markus Naumann, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Klinikum Augsburg
Prof. Dr. Volker Tronnier, Neurochirurgische Klinik des UKSH Campus Lübeck
Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Für Österreich:

Prof. Dr. Werner Poewe, Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck

Für die Schweiz:

PD Dr. Alain Kaelin, Neurologische Universitätsklinik, Bern

Federführend: Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 11, B1, 97080 Würzburg
E-Mail: nl_direktion@klinik.uni-wuerzburg.de

Mitarbeit: Dr. Chi Wang Ip, Neurologische Klinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, bei der Durchführung und Bewertung der systematischen Literatursuche

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Kosten wurden von der DGN getragen.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Die Leitlinien aus den Jahren 2005 und 2008 wurde bei mehreren Fortbildungsseminaren der DGN und der DGKN mit Klinikern und niedergelassenen Neurologen diskutiert. Die Anmerkungen wurden in dieser Version berücksichtigt. Für die aktuelle Version wurde eine standardisierte Literatursuche und –bewertung durchgeführt, die allen Mitgliedern des Redaktionskomitees zur Verfügung stand. Die Revision wurde in mehreren E-Mail-Umläufen erstellt und korrigiert und endgültig verabschiedet in einer Telefonkonferenz der Autorengruppe.

Literatur

- Albanese A, Asmus F, Bhatia KP et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2010; 18: 5–18
- Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433–444
- Albright AL, Barry MJ, Shafiq DH et al. 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: 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: 1066–1072
- Bressman SB, Greene PE. Dystonia. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 275–285
- Brin MF, Comella CL, Jankovic J et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord* 2008; 23: 1353–1360
- Burke RE, Fahn S. Double-blind evaluation of trihexyphenidyl in dystonia. *Adv Neurol* 1983; 37: 189–192
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986; 36: 160–164
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003633
- Dalvi A, Fahn S, Ford B. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonic storm. *Mov Disord* 1998; 13: 611–612
- Damier P, Thobois S, Witjas T et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Archs Gen Psychiat* 2007; 64: 170–176
- Dressler D. Routine use of Xeomin in patients previously treated with Botox: long term results. *Eur J Neurol* 2009; 16 (Suppl. 2): 2–5
- Dressler D, Bigalke H. Botulinum toxin type B de novo therapy of cervical dystonia. *J Neurol* 2005; 252: 904–907
- Dressler D, Bigalke H, Benecke R. Botulinum toxin type B in antibody-induced botulinum toxin type A therapy failure. *J Neurol* 2003; 250: 967–969
- Elkay M, Silver K, Penn RD et al. Dystonic storm due to Batten's disease treated with pallidotomy and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2009; 24: 1048–1053
- Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 1983; 33: 1255–1261
- Ford B, Greene P, Louis ED et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Archs Neurol* 1996; 53: 1241–1246

- Grandas F, Fernandez-Carballal C, Guzman-de-Villoria J et al. Treatment of a dystonic storm with pallidal stimulation in a patient with PANK2 mutation. *Mov Disord* 2011; 26: 921–922
- Gruber D, Trottenberg T, Kivi A et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009; 73: 53–58
- Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK et al. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Rel Disord* 2001; 8: 1–5
- Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Archs Neurol* 2009; 66: 465–470
- Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *J Neurol* 2011; 258: 1469–1476
- Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 1999; 246: 265–74
- Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007; 130: 2879–2886
- Krack P, Vercueil L. Review of the functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2001; 8: 389–399
- Kupsch A, Benecke R, Müller J et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978–1990
- 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 (Suppl. 5): S29–S35
- Lohr TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A et al. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol* 2008; 255: 881–884
- Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1166–1673
- Moore P, Naumann M. Handbook of botulinum toxin treatment, 2. ed. Oxford: Blackwell Science; 2003
- Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009; 132: 2005–2025
- Münchau A, Palmer JD, Dressler D et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain* 2001; 124: 769–783
- Naumann M, Carruthers A, Carruthers J et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX(R)) across multiple indications. *Mov Disord* 2010; 25: 2211–2218
- Nutt JG, Hammerstad JP, deGarmo P et al. Cranial dystonia: double-blind crossover study of anticholinergics. *Neurology* 1984; 34: 215–217
- Nutt JG, Nygaard TG. Response to levodopa treatment in dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 2001; 58: 905–910
- Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurologisches Zentralblatt* 1911; 30: 1090–1107
- Ostrem JL, Marks WJ jr., Volz MM et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007; 22: 1885–1891
- Pappert EJ, Germanson T. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord* 2008; 23: 510–517
- Reese R, Gruber D, Schoenecker T et al. Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. *Mov Disord* 2011; 26: 691–698
- Sanger TD, Bastian A, Brunstrom J et al. Prospective open-label clinical trial of trihexyphenidyl in children with secondary dystonia due to cerebral palsy. *J Child Neurol* 2007; 22: 530–537
- Timmermann L, Pauls KAM, Wieland K et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010; 133: 701–712
- Vidailhet 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: 459–467
- Vidailhet 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: 223–229
- Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 709–717
- Walker RH, Danisi FO, Swope DM et al. Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience. *Mov Dis* 2000; 15: 1242–1247



Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie