



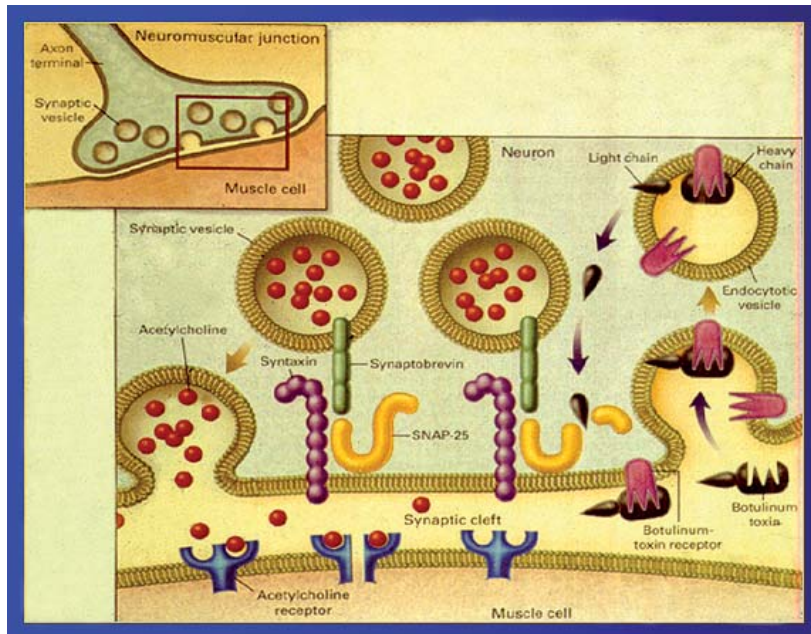
1/2006

Österreichische Post AG • info.mail • Entgelt bezahlt

P-aktuell

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft



Wirkungsweise von Botulinum Toxin

die rezenten Fortschritte in der molekularen Genetik der idiopathischen Dystonien. Darüber hinaus haben Arbeiten der letzten Jahre deutlich gemacht, dass die Prävalenz der Dystonien in der Bevölkerung wesentlich höher liegen dürfte, als bislang angenommen und mit 50 – 100 Betroffenen pro 100.000 fast halb so häufig wie die Parkinson-Krankheit sein dürfte. Dennoch bleiben noch immer viele Dystonie-Patienten undiagnostiziert und unbehandelt, woraus sich ein anhaltender Bedarf an Laien-Information und ärztlicher Fortbildung ergibt. Dies umso mehr, als in den letzten 20 Jahren erhebliche Fortschritte in der Therapie der Dystonien erreicht wurden, unter denen die Einführung der lokalen chemischen Denervierung mittels Botulinum Toxin vor ca. 20 Jahren und die zur Zeit im Gang befindliche Entwicklung der Tiefen Gehirnstimulation die wichtigsten Meilensteine darstellen.

Die Dystonie- und Botulinum Toxin-Arbeitsgruppe der Österreichischen Parkinson Gesellschaft hat unter Federführung der Kollegen Schneider, Schnider und Müller für diese Ausgabe von P-aktuell ein Konsensuspapier zum gegenwärtigen Verständnis der Epidemiologie, Genetik und Pathogenese, klinischen Klassifikation und dem therapeutischen Management der Dystonien zusammengefasst, welches für Neurologen und Nicht-Neurologen gleichermaßen nützlich und informativ ist.

W. POEWE

Editorial

Konsensuspapier Dystonie der ÖPG

Ursprünglich von Oppenheim 1911 als »Dystonia Musculorum Deformans« geprägt, hat das Syndrom der Dystonie nach wechselvoller Geschichte zwischen Psychogenie und Organizität heute einen festen Platz im Spektrum der extrapyramidalen motorischen Bewegungsstörungen gefunden.

Die klinische Syndrom-Definition ist seit Oppenheim's Beschreibung unverändert durch das Auftreten unwillkürlicher, anhaltender Muskelkontraktionen mit resultierender Fehlhaltung in variabler Kombination mit repetitiven

Bewegungsabläufen, Myoklonien und Tremor gekennzeichnet. Die organische Basis der dystonen Syndrome ist sowohl durch sekundäre Formen nach Medikamenten-Exposition oder Basalganglienläsionen erwiesen, wie durch

Konsensus Dystonie

A. Schneider, P. Schnider, J. Müller für die Österreichische Dystonie und Botulinum Toxin-Arbeitsgruppe (ÖDBAG)

Einleitung

Der Begriff Dystonie bezeichnet Syndrome unterschiedlicher Ätiologie und Prognose. Die gemeinsame klinische Charakteristik ist durch das Auftreten unwillkürlicher protrahierter Muskel-

kontraktionen gekennzeichnet. Daraus resultieren Fehlhaltung, repetitive Bewegungen und Tremor.

Epidemiologie

Frühere Arbeiten zur Epidemiologie

der Dystonien basierten überwiegend auf der Erfassung behandelter Patienten in einem bestimmten Einzugsbereich. So berichteten Nutt et al. (1988) eine Prävalenz primärer Dystonien von 40/100.000. Die Autoren dieser →





AKTUELLES THEMA

Arbeit merkten aber selbst an, dass vor allem aufgrund der mangelnden diagnostischen Erfassung von Patienten mit Dystonie die wirklichen Zahlen deutlich darüber liegen dürften.

Müller et al. (2002) haben in einer populationsbasierten Arbeit erstmalig die Prävalenz primärer Dystonien in einer randomisiert ausgewählten Bevölkerungsstichprobe nach standardisierten klinischen Kriterien untersucht. Dabei ergibt sich, wenn man den unteren Bereich des 95 % CI [98-481] dieser Daten als Grundlage für eine konservative Schätzung der Prävalenz primärer Dystonien in Österreich heranzieht, eine Zahl von 98/100.000. Das heißt in Österreich müsste man zumindest von ca. 8.000 Betroffenen mit einer primären Dystonie ausgehen. Interessanterweise waren zwei Drittel der Patienten zuvor trotz durchschnittlich 15-jähriger Krankheitsdauer nicht ärztlich diagnostiziert worden.

Eine weitere große Gruppe stellen Patienten mit medikamentös-induzierter Dystonie dar. In psychiatrischen Patientenkollektiven liegt die Prävalenz akuter dystoner Reaktionen auf Neuroleptika bei 15 – 35 %. Die häufig dauerhaft persistierenden tardiven Dystonien treten bei ca. 3 % der längerfristig mit Neuroleptika behandelten Patienten auf. Genaue epidemiologische Daten diesbezüglich fehlen.

Insgesamt zeigen diese Zahlen jedoch eindeutig, dass die Dystonie eine sehr häufige neurologische Erkrankung darstellt. Der große Leidensdruck der Betroffenen und die häufig guten Behandlungsmöglichkeiten unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Fortbildungsbemühungen, damit die Patienten möglichst frühzeitig zu einer adäqua-

ten Diagnostik und Therapie an neurologische Zentren oder niedergelassene Neurologen mit spezieller Expertise im Bereich Bewegungsstörungen zugewiesen werden.

Genetik

Für eine zunehmende Zahl dystoner Syndrome konnte in den letzten Jahren eine genetische Basis gefunden werden. Gegenwärtig lassen sich 15 Typen von primären Dystonien (DYT1-15) genetisch unterscheiden. Zunächst gelang dies für die idiopathische generalisierte Dystonie mit Beginn im Kindesalter (Idiopathische Torsionsdystonie; ITD), die mit der erstmals von Oppenheim (1911) beschriebenen autosomaldominant erblichen »Dystonia Musculorum Deformans« identisch ist. Der verantwortliche Genort liegt auf dem langen Arm von Chromosom 9 und wird mit DYT 1 bezeichnet. Weiterhin konnten Mutationen im GTP-Cyclohydrolase-I- und im Tyrosinhydroxylase-Gen gefunden werden, die im Zusammenhang mit der »Dopa-responsiven Dystonie« (DYT5, DYT14) stehen. Für die autosomal dominant vererbte alkohol-responsive Myoklonusdystonie (DYT11) konnte eine Mutation im ϵ -Sarkoglykan-Gen auf Chromosom 7q21 nachgewiesen werden. Eine Reihe weiterer Dystonieloci konnten bisher kartiert werden, deren Genprodukt derzeit noch unbekannt ist, darunter die für einen gemischten Dystoniephänotyp (DYT6); eine primäre Torsionsdystonie mit Beginn craniocervical oder im Bereich der Extremitäten bei einer italienischen Familie (DYT13); eine autosomal dominante Form der fokalen Dystonie mit Beginn im Erwachsenenalter bei einer

norddeutschen Familie auf Chromosom 18p (DYT7); drei Typen von paroxysmaler Dystonie (DYT8-10); das X-chromosomal vererbte Dystonie-Parkinson-Syndrom (DYT3), das Dystonie-Parkinson-Syndrom mit plötzlichem Beginn (DYT12). Für die autosomal rezessive Torsionsdystonie (DYT2) und einige größere Familien mit verschiedenen Formen dominant vererbter Torsionsdystonie (DYT4) konnten bisher keine positiven Kopplungsstudien durchgeführt werden. Zusätzlich kommen erbliche, aber sekundäre Dystoniesyndrome im Rahmen familiärer Basalganglienerkrankungen, Stoffwechselstörungen und Speicherkrankheiten sowie verschiedener X-chromosomal vererbter und anderer familiärer neurodegenerativer Syndrome vor.

Ätiologie

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.

Klassifikation

Dystonien können unterteilt werden nach Ätiologie (idiopathisch, genetisch, symptomatisch), Alter bei Krankheitsbeginn (infantil, juvenil, adult) und ihrer topischen Verteilung: fokal – auf eine Körperregion begrenzt; segmental – auf zwei benachbarte Körperregionen begrenzt; multifokal – zwei



oder mehrere nicht benachbarte Körperregionen betreffend; generalisiert – Ausdehnung auf mehrere nicht benachbarte Körperregionen einschließlich mindestens einer der unteren Extremitäten (typisch bei infantilem oder häufig auch bei juvenilem Krankheitsbeginn); Hemidystonie – eine Körperseite betreffend (typisch bei sekundären Dystonien nach Hirnläsion).

Primäre Dystonien

Essentieller Blepharospasmus

Beim essentiellen Blepharospasmus kommt es infolge unwillkürlicher Aktivität im M. orbicularis oculi zu phasischen oder tonischen Blinzelkrämpfen mit deutlicher Beeinträchtigung der Sehfunktion. Die dystone Störung ist bei nahezu der Hälfte der Blepharospasmuspatienten mit unwillkürlichem Grimassieren oder Kaubewegungen (Mitbeteiligung der oromandibulären Muskulatur) verbunden. Diese Symptomatik wird dann als »Meige-Syndrom« bezeichnet.

Zervikale Dystonie

Eine unwillkürliche tonische und/oder phasische Aktivierung in Halsmuskeln führt zu abnormen Kopfbewegungen und -haltungen. Subjektive Beschwerden ergeben sich vor allem aus der Zwangshaltung mit Einschränkung der freien Kopfbeweglichkeit. Häufig entwickeln sich zusätzlich Nacken- und Kopfschmerzen. Je nach dominierender Zwangshaltung oder Bewegungsrichtung des Kopfes unterscheidet man den am häufigsten vorkommenden rotatorischen Torticollis von einem Latero-, Retro- oder sehr seltenen reinen Anterocollis. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommen Kombinationen

aus diesen Fehlhaltungen oder -bewegungen vor. Etwa 2/3 aller Patienten kennen ein oder mehrere Hilfs- oder Trickmanöver, »Geste antagonist«, mit denen sie eine passagere Linderung mitunter bis zum Verschwinden der dystonen Symptomatik erzielen können. Am häufigsten wird hierbei eine Handbewegung zur Wange genannt. Typisch ist auch eine Abnahme der Symptome in entspannter Situation und eine Zunahme bei oder nach körperlicher Anstrengung oder Stress.

Extremitätendystonien (z.B. Schreibkrampf oder Graphospasmus)

Beim Schreiben auftretende unwillkürliche tonische oder phasische Aktivierungen von Hand- und/oder Armmuskeln mit resultierender abnormer Schreibhaltung oder -bewegung. Unterschieden wird der einfache (nur das Schreiben betroffen) vom dystonen Schreibkrampf (neben dem Schreiben können auch andere Tätigkeiten der betroffenen Hand die dystone Symptomatik induzieren). Darüber hinaus werden auch andere aktionsinduzierte Dystonien (z.B. bei Musikern) und nicht aktionsinduzierte Dystonien im Bereich der Extremitäten unterschieden.

Oromandibuläre Dystonie

Beim selteneren Kieferöffnungstyp kommt es durch dystone Aktivität der Mm. pterygoidei laterales und/oder M. digastricus zu einer unwillkürlichen Kieferöffnung. Bei der häufigeren oromandibulären Dystonie mit unwillkürlichem Kieferschluss kommt es zu dystonen Kontraktionen der Mm. masseteres, temporales oder pterygoidei mediales und dadurch zu

Schwierigkeiten, beim Reden oder Essen den Mund zu öffnen.

Spasmodische Dystonie

Bei der laryngealen Dystonie überwiegt die spasmodische Dysphonie vom Adduktor-Typ. Unwillkürliche Kontraktionen der Mm. vocales mit Schluss der Stimmbandritze führen zu gepresster Heiserkeit mit deutlich vermehrter Sprechanstrengung und häufigen Abbrüchen.

Primäre generalisierte Dystonie (Idiopathische Torsionsdystonie)

Die idiopathische Torsionsdystonie (ITD) ist eine autosomal-dominant erbliche Dystonieform mit Beginn in der Kindheit oder Jugend. Ein Genort (DYT1) konnte auf dem langen Arm des Chromosoms 9 lokalisiert werden. Betroffene entwickeln zu meist zwischen dem 9. und 12. Lebensjahr erste Symptome, wobei primär eine asymmetrische Fußdystonie mit Symptomverstärkung beim Gehen ein häufiges Initialsymptom darstellt. Im Verlauf weniger Jahre kommt es zu einer proximalen Ausbreitung der Symptome, so dass neben einer cruralen Dystonie (Dystonie des Beins und angrenzender Rumpfteile) auch axiale Muskelgruppen, die Nackenmuskulatur oder die oberen Extremitäten und der Gesichtsbereich in die Dystonie eingeschlossen werden.

Sekundäre (symptomatische) Dystonien

Medikamentös-induzierte Dystonien:

In erster Linie Dopaminrezeptorblocker (insbesondere klassische Neuroleptika) →



AKTUELLES THEMA

Strukturell und biochemisch induzierte Dystonien

Tabelle 1: Sekundäre (symptomatische) Dystonien

<i>Neurodegenerative Erkrankungen</i>	
• Mb. Wilson	• Pallidale Degeneration
• Gangliosidosen	• Parkinsonsyndrome
• Lesh Nyhan Syndrom	• Traumata
• Speicherkrankheiten	• Gefäßerkrankungen
• Neuroakanthocytose	• Raumforderung

Tabelle 2: Die diagnostische Abklärung und die Auswahl der Tests sollte sich immer nach dem klinischen Bild richten (keine Schrotschussdiagnostik) und sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Untersuchungen	Idiopathische Dystonie	(keine unvereinbaren Hinweise in Befund und Anamnese)	Verdacht auf sekundäre Dystonie
	Beginn im Kindes- und Jugendalter	Beginn im Erwachsenenalter	
MRT	+	+	+
Spaltlampenuntersuchung	+	+	+
BB, BSG, LFP, NFP, Gerinnung	+		+
Coeruloplasmin	+	+	+
Kupfer	+	+	+
Antinukleäre Antikörper	+		+
Schilddrüsen-AK	+		+
Immunelektrophorese			+
Aminosäuren			+
Lysosomale Enzyme			+
Langkettige Fettsäuren			+
Blutausstrich (Akanthozyten)			+
Kupferausscheidung im Harn	+	+	+
Aminosäuren im Harn			+
Oligosaccharide im Harn			+
Mukopolysaccharide			+
Genetische Untersuchungen	Siehe Genetik	Siehe Genetik	Siehe Genetik

Therapie

Einleitung

Die derzeitigen Behandlungsoptionen können lediglich zu einer Symptom-minderung führen, eine Heilung primärer Dystonieformen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Im Zentrum der symptomatischen Therapie insbesondere bei fokalen Dystonieformen steht der Einsatz von Botulinum Toxin. Da derzeit vier Botulinum Toxin-Präparate in Österreich erhältlich sind, ist es empfehlenswert bei Folgebehandlungen dasselbe Präparat zu verwenden.

Unter allen systemischen Pharmakotherapien sind Anticholinergika am häufigsten hilfreich und kommen bei segmentalen und generalisierten Dystonien zum Einsatz.

Die chirurgische Intervention im Sinne der tiefen Gehirnstimulation am Globus pallidus internus (GPI) gewinnt zunehmend an Bedeutung.

An nichtmedikamentösen Behandlungsansätzen kommt auch der Neurophysiotherapie, unterschiedlichen Entspannungstechniken, der Anpassung von Hilfsmitteln und psychotherapeutischen Verfahren im Sinne einer besseren Krankheitsbewältigung eine gewisse Bedeutung im Einzelfall zu.

Botulinum Toxin

Aufbau und Wirkung

Botulinum Toxin ist ein geruchloses und farbloses Toxin, das unter anaeroben Bedingungen vom Sporenbildner Clostridium botulinum gebildet wird. Sieben verschiedene Serotypen sind bislang bekannt (A, B, C, D, E, F und G). Für den klinischen Gebrauch stehen derzeit drei Präparate zur Verfügung, die den Serotyp A enthalten





(Botox[®], Dysport[®], Xeomin[®]) und ein Präparat, das den Serotyp B enthält (Neurobloc[®]).

Botulinum Toxin blockiert selektiv cholinerge Synapsen und hemmt somit die Freisetzung von Acetylcholin. Bei dem Toxin handelt es sich um ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 150 kD, bestehend aus einer langen und einer kurzen Eiweißkette, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Die schwere Kette kann in 2 etwa gleich große Anteile zerlegt werden, die funktionell unterschiedliche Aufgaben haben. Während das C-terminale Ende für die Bindung an die neuronale Membran verantwortlich ist, scheint der aminoternale Anteil für den Transport innerhalb der Zelle verantwortlich zu sein. Für die eigentliche toxische Wirkung ist die leichte Kette verantwortlich, die als Zinkendoprotease zu einer Proteolyse der sogenannten SNARE Proteine (VAMP, SNAP 25, Syntaxin) führt. Die Folge ist eine Blockierung der Acetylcholinfreisetzung. Nach intramuskulärer Injektion kommt es klinisch zu einer streng dosisabhängigen passageren Schwäche mit Atrophie im injizierten Muskel. Durch unterschiedliche Regenerationsvorgänge (Restitution, Nachbildung der defekten SNARE Proteine) in der Nervenendigung kommt es allerdings nach einigen Monaten zu einer Reparatur des defekten Freisetzungsmechanismus. Klinisch kommt es erneut zu einer Zunahme der Muskelaktivität, sodass nach einigen Monaten Wiederholungsbehandlungen notwendig werden.

Unterschiedliche Serotypen unterschei-

den sich in ihrer Wirkpotenz (Serotyp A hat höchste Wirkpotenz), ihrer Wirkdauer, ihrem Verteilungsverhalten in der Nervenendigung (Serotyp A verteilt sich vorwiegend an der Membran, Serotyp B verteilt sich in der gesamten Zelle) und ihren Substraten. Während SNAP 25 nur von den Serotypen A, C, E proteolytisch gespalten wird, wird VAMP von den Serotypen B, D, F und G gespalten. Syntaxin wird nur vom Serotyp C gespalten.

Folgende Präparate kommen in Österreich zur Anwendung:

Präparate, die den Serotyp A enthalten

BOTOX[®] (Allergan)

Eine Ampulle enthält 100 MU Trockensubstanz, die mit 1 oder 2 ml (10 MU bzw. 5 MU / 0,1 ml) rekonstituiert wird. Eine Aufbewahrung des Präparates im Kühlschrank ist notwendig. Eine Zulassung in Österreich besteht für die Behandlung der zervikalen Dystonie, des Blepharospasmus und des hemifazialen Spasmus.

DYSPO[®] (Ipsen)

Eine Durchstichflasche enthält 500 MU Botulinum Toxin A, die für den klinischen Gebrauch meist mit 2,5 ml NaCL verdünnt werden. Eine Aufbewahrung des Präparates im Kühlschrank ist notwendig. Eine Zulassung besteht für die Behandlung der zervikalen Dystonie, des Blepharospasmus und des hemifazialen Spasmus.

XEOMIN[®] (Merz)

Eine Ampulle Xeomin enthält ebenfalls 100 mu Botulinumtoxin Typ A. Das Präparat ist in Deutschland bereits seit 2005 für die Behandlung der zervikalen

Dystonie und des Blepharospasmus zugelassen und ist in Österreich derzeit nur über Klinikanforderung zu beziehen. Mit einer Zulassung in Österreich ist erst ab 2007 zu rechnen. Das Präparat kann bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden. Die Verdünnung erfolgt mit 2 ml NaCL.

Präparate, die den Serotyp B enthalten

NEUROBLOC[®] (Elan)

Neurobloc[®] ist das einzige derzeit verfügbare Präparat, das den Serotyp B enthält. Ein Fläschchen enthält entweder 2500, 5000 oder 10000 MU in einer 2 ml gebrauchsfertigen Lösung. Eine weitere Verdünnung mit NaCl ist bei Bedarf möglich. Das Präparat sollte ebenfalls im Kühlschrank aufbewahrt werden. Eine Zulassung besteht zur Behandlung der zervikalen Dystonie. Ein Einsatz kann auch nach erfolgter Antikörperbildung gegen den Serotyp A erwogen werden.

Nebenwirkungen und

Antikörperbildung

Nebenwirkungen sind selten, immer reversibel und äußern sich in einer über das beabsichtigte therapeutische Maß hinausgehenden Schwäche in den injizierten bzw. bei Wirkungsausbreitung auch in den benachbarten Muskeln, die durch Diffusion erreicht werden (Ptose, Schluckstörung etc.). 2–5% der Patienten entwickeln während einer Langzeitbehandlung neutralisierende Antikörper. Um einen »Booster-Effekt« auf das Immunsystem zu vermeiden, sollten die Injektionsintervalle mindestens 10 Wochen betragen. Auch Veränderungen der Präparate mit Abnahme des Proteingehaltes haben dazu geführt,





AKTUELLES THEMA

dass die Frequenz der Antikörperbildung reduziert werden konnte. Langzeitdaten über mehr als 15 Jahre zeigen beim überwiegenden Teil der Patienten eine anhaltende und gute Wirkung.

Behandlung des essentiellen

Blepharospasmus

Beim Blepharospasmus werden die bilateralen tonischen Kontraktionen beider Mm. Orbiculares oculi mit anfänglich lidrandfernen und bei schlechten Ansprechen mit lidrandnahen Injektionen behandelt. An mindestens drei Stellen pro Auge werden perioculäre subkutane Injektion von 10-15 MU Botox oder 50-60 MU Dysport® jeweils pro Auge injiziert (Erstbehandlung).

Beim Levatorinhibitionstyp des Blepharospasmus sind lidrandnahe Injektionen in niedrigerer Dosierung an insgesamt drei Stellen (20 bis 30 MU Dysport® bzw. 5 bis 15 MU Botox® pro Auge) zu empfehlen. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit einer Ptose größer als bei lidrandfernen Injektionen (M. levator palpebrae - »Müller Lidheber«). Bei schlechtem Ansprechen kann die Gesamtdosis und die Dosis pro Stelle erhöht werden, auch eine Kombination von lidrandnahen und lidrandfernen Injektionsstellen ist oft hilfreich.

Behandlung der zervikalen Dystonie

Am häufigsten sind der M. sternocleidomastoideus, der M. splenius capitis und der M. trapezius betroffen. Eine Mitbeteiligung der kleinen Kopfmuskeln zwischen Axis und Os occipitale, des M. levator scapulae und des M. semispinalis ist möglich.

Im Rahmen einer Erstbehandlung werden insgesamt zwischen 100-150 MU Botox® oder 400-600 MU Dysport® intramuskulär auf die betroffenen Muskeln verteilt. Mindestens zwei Injektionspunkte pro Muskel sind ratsam. Die Gesamtdosis verteilt sich auf 2-4 Muskeln je nach dystoner Fehllhaltung. Untersuchungen konnten zeigen, dass eine EMG gezielte Injektionstechnik – bei gleichzeitiger Einsparung an Botulinumtoxindosis – zum Teil bessere Ergebnisse ermöglicht. Üblicherweise wird eine EMG gezielte Injektionstechnik bei schlechtem Ansprechen oder bei sehr komplexen dystonen Syndromen verwendet.

Alle verfügbaren Präparate sind für die Behandlung der zervikalen Dystonie zugelassen. Bei Wiederholungsbehandlungen ist bei gutem Ansprechen eine Dosisreduktion meist nicht möglich. Bei ungenügender Wirkung muss Muskelauswahl, Dosis und Injektionstechnik überprüft und angepasst werden.

Andere fokale dystone Syndrome

Auch bei anderen fokalen dystonen Syndromen (aktionsinduzierte Dystonien, Schreibkrampf, andere Extremitätendystonie, spasmodische Dystonie, oromandibuläre Dystonie) ist die Anwendung von Botulinum Toxin wissenschaftlich gut abgesichert, auch wenn keine entsprechende Zulassung für diese Erkrankungen besteht. In Anbetracht fehlender Behandlungsalternativen ist ein frühzeitiger Einsatz im Sinne eines Heilversuchs sinnvoll.

Dokumentation

Wir empfehlen folgende Informatio-

nen bei jeder Behandlung festzuhalten: Präparat, Verdünnung, Gesamtdosis, Dosis pro Muskel, Dosis pro Injektionsstelle. Weiters empfehlen wir bei der Behandlung der zervikalen Dystonie vor Behandlung die Durchführung der TSUI Skala und bei Schmerzen die VAS Skala. Bei Patienten mit Blepharospasmus empfehlen wir die Elston Skala. Fakultativ können vor Behandlung standardisierte Videoaufnahmen durchgeführt werden.

Orale Medikamente

Anticholinergika

Anticholinergika kommt bei segmentalen und generalisierten Dystonieformen zum Einsatz, während fokale Syndrome eher selten auf systemische Therapien ansprechen. Eine Kombination mit intramuskulären Botulinum Toxininjektionen kann in ausgewählten Fällen durchaus Sinn machen.

Eine langsame Aufdosierung von Trihexyphenidyl (früher Artane® in Österreich, Parkopan® in Deutschland) ist am besten untersucht. Bei Dosen über 30 mg/Tag konnten in bis zu 70% der Patienten Symptomabnahmen erzielt werden. Die Grenze der Verträglichkeit ist bei Erwachsenen oft schon bei 10-20 mg/Tag erreicht. Allerdings ist diese Substanz (Artane®) in Österreich nicht mehr erhältlich. Als Ersatz wird derzeit vor allem Biperiden = Akineton® (initial 4 mg/Tag, Steigerung alle vier Tage um 2 mg) eingesetzt oder es muss Trihexyphenidyl über die internationale Apotheke angefordert werden.

L- Dopa und Dopaminagonisten

Bei jungen Patienten, oder bei einem



frühen Beginn der Erkrankung muss auch an die sehr seltene doparesponsive Dystonie gedacht werden. Im Zweifelsfall ist ein Therapieversuch mit L-Dopa 600 mg täglich über mehrere Wochen angezeigt. Bei Dopa-responsiver Dystonie kann eine Therapie mit L-Dopa über Jahre fortgeführt werden. Fluktuationen treten meist nicht auf.

Dopaminantagonisten – Tetrabenazin
Die Dopamin-Speichervesikel-entleerende Substanz Tetrabenazin zeigte in einer Dosierung von 200 mg sowohl in einer kleinen doppelblinden Studie als auch im Langzeitverlauf mäßige Besserung, allerdings treten an Nebenwirkungen Depression, Parkinsonismus, Hypotonie, Sedierung, und Schlaflosigkeit auf. Tetrabenazin muß ebenfalls über die internationale Apotheke bezogen werden.

Dopaminantagonisten – Dopamin-Rezeptorblocker (Neuroleptika)
Abgesehen von anekdotischen Berichten gibt es keine kontrollierten Untersuchungen über den Einsatz von typischen Neuroleptika bei Dystonien. Im klinischen Alltag wird zum Beispiel Tiaprid in einer Tagesdosierung von 200-300 mg/Tag in Einzelfällen mit Erfolg eingesetzt. Auch atypische Neuroleptika (Clozapin, Quetiapin, Pimozid) wurden nur in kleinen offenen Studien untersucht.

Weiters sei darauf hingewiesen, dass eine Tripelkombination aus Anticholinergikum, Dopaminrezeptorblocker und dem Dopamin-Entspeicherer Tetrabenazine bei segmentalen oder generalisierten Dystonien nützlich sein kann.

Andere orale Pharmaka
Weiters werden auch Benzodiazepine (z.B.: Clonazepam 3-6 mg/Tag) bei dystonen Syndromen mit begleitenden Myoklonien oder Tremorkomponenten eingesetzt. Neben sedierenden Effekten besteht auch die Gefahr der Abhängigkeit und des Wirkverlustes. In Einzelfällen wurde auch über Besserungen nach GABA Agonisten (Baclofen) berichtet.

Tiefe Gehirnstimulation
Die idiopathischen Dystonien sind keiner kausalen Therapie zugänglich. Bei fokalen Dystonien sind gute Erfolge mit lokalen Botulinum Toxin-Injektionen zu erreichen, wohingegen schwere segmentale oder generalisierte Dystonien bisher nicht befriedigend behandelbar sind. Die Patienten sind bei normaler kognitiver Funktion in allen Alltagsverrichtungen schwer behindert. In den letzten Jahren sind zunehmend positive Ergebnisse der tiefen Gehirnstimulation des Globus pallidus internus (GPI-DBS) insbesondere bei Patienten mit primären generalisierten Dystonien in offenen Studien bzw. Kasuistiken publiziert worden. Die weltweit erste randomisierte, placebo-kontrollierte und multizentrische Studie zur bilateralen GPI-DBS bei Patienten mit therapierefraktärer primärer segmentaler und generalisierter Dystonie konnte unter Beteiligung der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck im November 2004 abgeschlossen werden, die Studienergebnisse werden in Kürze publiziert.

Risiken der Operation sind intrazerebrale Blutungen mit bleibender Behinderung oder Tod des Patienten (Häu-

figkeit ca. 1%), Infektionen des implantierten Materials (Häufigkeit ca. 10%) mit sekundärer Wundheilung oder der Notwendigkeit einer Revisionsoperation. Aufgrund des Operationsrisikos sollte die Indikation zur Operation genau begründet sein. Der derzeitige Wissensstand über Effektivität und Langzeitwirkungen ist noch unzureichend, weshalb weitere kontrollierte Studien unbedingt erforderlich sind. Aktuell können folgende **vorläufige Indikationsempfehlungen** für die bilaterale GPI-DBS gegeben werden, wobei der Patient insbesondere auch über die fehlenden Langzeiterfahrungen mit der Methode aufgeklärt werden muss:

- Primäre generalisierte Dystonie mit oder ohne Vorliegen einer DYT1 Mutation
- Therapierefraktäre primäre zervikale oder segmentale Dystonie. Therapierefraktär bedeutet Nichtansprechen auf mehrere BTX-A und BTX-B Injektionen (inklusive AK-Nachweis) und Nichtansprechen auf orale antidystone Medikamente (Anticholinergika, Dopaminantagonisten, Dopaminentspeicherer, Clonazepam, etc.).
- Therapierefraktäre tardive Dystonie bei psychiatrisch stabilen Patienten
- Bei Patienten mit sekundären generalisierten Dystonien (Z.n. Perinatal-schaden, traumatische Basalganglienschäden, traumatische Basalganglienschäden etc.) scheint durch die bilaterale GPI-DBS mehrheitlich keine Verbesserung zu erreichen.

Literatur bei den Autoren





EVENTS

Kongresskalender 2006

April 19-21, 2006

**Association of British Neurologists.
Brighton, England.**

Contact:

Association of British Neurologists,
Ormond House, 27 Boswell Street,
London, WC1N 3JZ England;
TEL: +1 020-7405-4060;
E-mail: info@theabn.org;
Web site: <http://www.theabn.org/index.php>

May 17-19, 2006

**Targeting Adenosine A2A
Receptors in Parkinson's Disease.
Boston, MA, USA.**

Contact:

Galina Slezinger, MassGeneral
Institute for Neurodegenerative
Disease, Boston, MA USA;
TEL: +1 617-724-9611;
FAX: +1 617-724-1480;
E-mail: michaels@helix.mgh.harvard.edu;
Web site: www.A2APD.org

May 27-31, 2006

**ENS
Sixteenth Meeting of the
European Neurological Society
Lausanne, Switzerland**
<http://www.akm.ch/ens2006/>

June 11-16, 2006

**10th International Child
Neurology Congress.
Montreal, Quebec, Canada.**

Contact:

Congress Secretariat, 759 Square
Victoria, Suite 300, Montreal,
Quebec, Canada;
TEL: +1 514-286-0855,
FAX: +1 514-286-6066,
E-mail: info@eventsintl.com,
Web site: www.icnc2006.com

June 12-14, 2006

**5th International Congress
on Mental Dysfunction
in Parkinson's Disease.
Amsterdam, The Netherlands.**

Contact:

J. Desel-Willems, SCEM Conference
Services, P.O. Box 21, Tricht, 4196
ZG The Netherlands;
TEL: +1 31-345-57-66-42;
FAX: +1-31-345-57-17-81;
E-mail: scem@scem.nl;
Web site: www.mdpdamsterdam.nl

June 13-17, 2006

**The Canadian Congress of
Neurological Sciences (CCNS)
41st Annual Scientific Meeting .
Montreal, Quebec, Canada.**

Contact:

The CCNS Secretariat Office, 7015
Macleod Trail SW, Suite 709,
Calgary, AB T2H 2K6 Canada;
TEL: +1 403-229-9544;
FAX: +1 403-229-1661;
E-mail: brains@ccns.org;
Web site: www.ccns.org.

September 2-5, 2006

**EFNS
10th Congress of the European
Federation of Neurological
Sciences
Glasgow, Scotland**
<http://efns2006.efns.org/>

April 1-8, 2006

**AAN Annual Meeting
58th Meeting of the American
Academy of Neurology
San Diego, California, USA**
Web site: www.neurology.org

October 28 - November 2, 2006

**Movement Disorders
10th International Congress of
Parkinson's Disease and Movement
Disorders,
Kyoto, Japan**

www.movementdisorders.org

Diese Sonderausgabe konnte erstellt
werden mit freundlicher
Unterstützung der Drucklegung von
PHARMA ALLERGAN GmbH.

Kontaktadresse:

Pharma Allergan GmbH
Twin Tower 12A/Wienerbergstraße 11
A-1110 Wien

Ansprechpartner:
Wolfgang Niedereder
Tel: +43/1/99460-6355
Fax: +43/1/319-2597
www.allergan.at

und

IPSEN PHARMA.

Kontaktadresse:

Ipsen Pharma
Einsteinstraße 30
D-76275 Ertlingen
Ansprechpartner:
Sabine Pingel
Tel: +49 7243 184-0
Fax: +49 61367623819
www.ipsen.com

Impressum:

Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft,
Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020
Innsbruck, Tel: +43/512/504/23850, Fax: +43/512/
504-23852 • Für den Inhalt verantwortlich: O.Univ.-
Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning,
OÄ Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof.
Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anich-
str. 35, A-6020 Innsbruck, Tel: + 43/512/504/81811,
Fax: +43/512/504-23852, e-mail: gregor.wenning@uibk.ac.at; Co-Editor: OÄ Dr. R. Katzenschlager,
Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien,
e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption:
Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck •
April 2006