

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Dystonien

Autoren



Gottfried Kranz

gottfried.kranz@meduniwien.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien



Thomas Sycha

thomas.sycha@meduniwien.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Dystonien sind nach dem essentiellen Tremor, dem Restless-legs-Syndrom und dem Morbus Parkinson die vierthäufigste Bewegungsstörung. Aufgrund ihrer klinischen und ätiologischen Heterogenität können sie schwer zu diagnostizieren und zu behandeln sein. Die Dystonie kann dabei das einzige Symptom sein („isolierte Dystonie“) oder von anderen Symptomen begleitet werden („kombinierte Dystonie“), sie kann aber auch eine Manifestation jedweder das Zentralnervensystem betreffenden Erkrankung sein, die das motorische System in Mitleidenschaft zieht (z. B. neurodegenerative, ischämische, traumatische Prozesse). Im vorliegenden P-Aktuell geben die Autoren Prof. Gottfried Kranz und Prof. Thomas Sycha ein umfassendes Update zum Thema Dystonie, beginnend bei der Klassifikation und Diagnostik, über die Pathophysiologie, bis hin zur Therapie. In den letzten 20 Jahren hat die Entwicklung neuer molekulargenetischer Technologien zur Entdeckung neuer Gene geführt, die vielen Dystoniesubtypen zugrunde liegen. Zusätzlich haben neue elektrophysiologische und bildgebende Verfahren einen tieferen Einblick in die Pathophysiologie ermöglicht, wobei nach wie vor viele Fragen offen bleiben. Erfreulicherweise stehen zur Behandlung der Dystonie evidenzbasierte Therapien zur Verfügung. Therapie der Wahl bei fokalen Dystonien ist die selektive periphere Denervierung mittels Botulinum-Toxin. Bei schweren, medikamentös therapierefraktären Dystonien soll die Indikation zur tiefen Hirnstimulation geprüft werden wobei die besten Erfolge bei primären segmentalen und generalisierten Dystonien zu erwarten sind. Auf der letzten Seite finden Sie eine Kurzinformation betreffend Änderungen im Curriculum für die Zertifizierung zur Botulinumtoxin-Anwenderin / zum Botulinumtoxin-Anwender.

Wir danken den beiden Autoren für diesen ausgezeichneten Übersichtsartikel und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre! Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian



●●● Definition

Der Begriff Dystonie wurde 1911 erstmals in der medizinischen Literatur als „dystonia musculorum deformans“ von Oppenheim verwendet (Oppenheim 1911). Über die Zeit wurden dieser

Begriff für unterschiedliche Krankheitsbilder verwendet, bis die noch gültige Definition von der Dystonia Medical Research Foundation publiziert wurde (Fahn 1987). Dem-

nach sind Dystonien hyperkinetische Bewegungsstörungen, bei denen es zu unwillkürlichen Bewegungen und Haltingsanomalien kommt.

●●● Einteilung der Dystonien

Dystonien kann man in primäre und sekundäre Formen einteilen. Unter primären Formen (zirka 80% aller Dystonien), werden Dystonien unbekannter Ursache und - soweit dies bekannt ist - genetische Entitäten verstanden. Diese treten meist als generalisierte Dystonien im Kindesalter und als fokale Formen im Erwachsenenalter auf. Sekundäre Dystonien (zirka 20% aller Dystonien) entstehen durch Läsionen im Nervensystem. Hier können verschiedene neurologische Erkrankungen (vaskuläre, traumatische, infektiöse, autoimmunologische, neoplastische und metabolische) die Ursache sein. Darüberhinaus können sekundäre Dystonien auch durch Medikamente ausgelöst werden. Die Liste der genetisch bedingten Dystonien reicht derzeit von DYT 1 bis DYT 20, wobei einige Formen wahrscheinlich mehrfach in der

Klassifizierung aufscheinen (**Tabelle 1**). Bei den primären monogenetischen Formen sind z.T. die Chromosomenlokalisationen (DYT 7, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20), z.T. auch die Gene (DYT1, 3, 5, 6, 8, 11, 12, 16, 18) bekannt. Es fehlt jedes Verständnis der daraus resultierenden Pathophysiologie, selbst dort, wo die primäre Proteinfunktion bekannt ist. Die fokalen Formen mit Manifestation im Erwachsenenalter, vertreten durch die zervikale Dystonie (ZD), den Blepharospasmus (BSP), die fokale Handdystonie (FHD) und die spasmodische Dysphonie, treten sporadisch auf, genetische Risikofaktoren können jedoch angenommen werden. In dieser Gruppe sind noch keine Gene oder selbst Chromosomenlokalisationen bekannt (mit Ausnahme von DYT7 und DYT 13, die in einzelnen Familien beschrieben wurden, die Gene selbst

sind aber auch hier unbekannt). Als dritte Form können die psychogenen Dystonien abgegrenzt werden.

Dystonien können auch auf Basis der Ausbreitung in fokale, segmentale, multifokale und generalisierte Formen eingeteilt werden. Fokale Dystonien sind auf eine Körperregion begrenzt (z.B. BSP, ZD, spasmodische Dysphonie, FHD). Sie machen zirka 90% aller Dystonien aus. Segmentale Dystonien betreffen zwei zusammenhängende Körperregionen (z.B. Meige-Syndrom = Blepharospasmus plus oromandibuläre Dystonie). Multifokale Dystonien betreffen zumindest 2 nicht aneinandergrenzende Regionen. Bei der generalisierten Dystonie handelt es sich um eine dystone Symptomatik an mehreren Körperregionen mit Befall zumindest einer unteren Extremität.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson Gesellschaft
Präsident: Univ.-Prof. Dr. E. Auff
Hermannngasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

EditorInnen:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. P. Schwingenschuh,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Graz, Auenbruggerplatz 22, 8010 Graz, Austria
petra.schwingenschuh@medunigraz.at

Konzeption & Gestaltung:

GÖSSERINGER. Creative Communication.
Agentur für kreative Kommunikation.
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria
www.goesseringer.at

Dr. A. Djamshidian,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Innsbruck, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Austria
atbin.djamshidian@i-med.ac.at

IMPRESSUM

Tabelle 1

Genetisch bedingte Dystonien (aus www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

Designation	Dystonia type	MOI*	Gene locus	Gene	OMIM nr.
DYT1	Early-onset generalized torsion dystonia (TD)	AD	9q	GAG deletion in DYT1, TorsinA	128100
DYT2	AR TD	AR	Unknown	Unknown	224500
DYT3	X-linked dystonia parkinsonism: „lubag“	XR	Xq		314250
DYT4	NON-DYT1-TD: whispering dysphonia	AD	Unknown	Unknown	128101
DYT5a/DYT14 DYT5b	Dopa-responsive dystonia: Segawa syndrome	AD AR	14q 11p	GTP-cyclohydrlase Tyrosine hydroxylase	128230
DYT6	Adolescent-onset TD of mixed type	AD	8p	THAP1	602629
DYT7	Adult-onset focal dystonia	AD	18p	Unknown	602124
DYT8	Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesias	AD	2q	Myofibrillogenesis regulator 1	118800
DYT9	Paroxysmal choreoathetosis with episodic ataxia and spasticity	AD	1p	Unknown	601042
DYT10	Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis	AD	16p-q	Unknown	128200
DYT11	Myoclonus-dystonia	AD	7q	Epsilon-sarcoglycan	159900
DYT12	Rapid-onset dystonia parkinsonism	AD	19q	Na/K ATPase alpha 3	128235
DYT13	Multifocal segmental dystonia	AD	1p	Unknown	607671
DYT14/ DYT5	Dopa-responsive dystonia	AD	14q	GTP-cyclohydrlase	607195
DYT15	Myoclonus-dystonia	AD	18p	Unknown	607488
DYT16	Young-onset dystonia-(parkinsonism)	AR	2p	Stress response protein PRKRA	603424
DYT17	AR primary TD	AR	20pq	Unknown	212406
DYT18	Paroxysmal exertion-induced dyskinesia 2	AD	1p	Glucose transporter SCL2A1	612126
DYT19	Episodic kinesigenic dyskinesia 2	AD	16q	Unknown	611031

Legende: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XR, X-chromosomal recessive

* MOI = Mode of inheritance

Die Klassifikation in primäre und sekundäre Dystonien, sowie fokale, segmentale, multifokale und generalisierte Dystonien, hat eine wesentliche Bedeutung für die Diagnostik und Therapie. Primär sollte eine kausale Therapie bzw. Therapie der Grundkrankheit angestrebt werden. Dies ist vor allem bei sekundären Dystonieformen möglich. Es sollte daher immer nach potentiellen Ursachen der dystonen Symptomatik gesucht werden. Hier ist, falls es sich nicht um eine monogenetische Form handelt, ein früher Krankheitsbeginn (junge PatientInnen) und eine multifokale, segmentale oder generalisierte Symptomatik wegweisend. Weiters sprechen zusätzlich zur dystonen Symptomatik bestehende neurologische (z.B. Spastik), psychiatrische (z.B. Psychose) oder internistische (z.B. Leberschaden) Auffälligkeiten für das

Vorliegen einer sekundären Dystonie. Der Ausschluss einer sekundären Dystonie umfasst:

- 1) zerebrale Bildgebung mittels CCT, besser MRT (Ausschluss von strukturellen Läsionen wie Neoplasmen, vaskulären, entzündlichen Veränderungen etc.)
- 2) Spaltlampenuntersuchung, Coeruloplasmin und Kupfer im Serum, Kupfer im 24h Harn (M. Wilson)
- 3) Lues und HIV Serologie (Ausschluss von Infektionen)
- 4) Differentialblutbild (Ausschluss einer Neuroakanthozytose)

- 5) Aminosäuren in Blut und Harn (Ausschluss einer Aminosäurenstoffwechselstörung wie Lesch-Nyhan Syndrom, Homocysteinurie, M. Hartnup, Tyrosinämie)
- 6) Langkettige Fettsäuren im Blut (Ausschluss einer Lipidstoffwechselstörung wie M. Niemann-Pick, M. Gaucher, Gangliosidosen, HARP-Syndrom)

Bei begründetem Verdacht sollte in der Differentialdiagnostik auch eine genetische Testung (vor allem auf DYT 1) vorgenommen werden.



Gehirnfunktion bei Dystonien – Pathophysiologische Befunde

Die Tatsache, dass es sich bei idiopathischen Dystonien nicht um degenerative Erkrankungen handelt und auch kein bildgebendes Korrelat auszumachen ist, mag die Schwierigkeiten begründen, die ein Verständnis dieser Erkrankung schon historisch mit sich brachten. Dies umso mehr, da oft die klinischen Manifestationen ausgeprägt und im Alltag sehr beeinträchtigend für die Patienten sein können. Diese Verständnisschwierigkeiten können auch im Patientenalltag entstehen, wenn Behandler über die Erkrankung aufzuklären versuchen. Gerne wird dann die Metapher vom „Softwarefehler“ herangezogen, da die „Hardware“ auf den MRT-Bildern unauffällig ist.

Im Grunde handelt es sich also um funktionelle Störungen auf multiplen Ebenen des zentralen Nervensystems. Diese lassen sich in einer Vielzahl von elektrophysiologischen Untersuchungen und in funktionell bildgebenden Verfahren nachweisen.

Tatsächlich können aber bei idiopathischen Dystonien auch morphologische Veränderungen des Kortex und anderer Hirnregionen festgestellt werden. Diese sind aber nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden und zeigen sich beim einzelnen Patienten nicht. Auch wenn unterschiedliche Studien hier zum Teil nicht immer identische Ergebnisse lieferten, zeigen sich im Vergleich größerer Personenkohorten im Rahmen von „Voxelbasierter Morphometrie“ und „diffusionsgewichteter Bildgebung“ mikrostrukturelle Veränderungen etwa im sensomotorischen, prä- und supplementärmotorischen Kortex und im Kleinhirn, also in Regionen abseits der für die Dystonie traditionell ver-

antwortlich gemachten Basalganglien. Abgesehen von diesen Einschränkungen aber kann der Vergleich mit der veränderten Software bei Dystonien herangezogen werden.

Wie könnte man nun diese „Softwareveränderungen“ näher charakterisieren? Wie lassen sie sich nachweisen und in welchen Hirnregionen darstellen? Von Seiten der funktionellen Bildgebung weisen eine Vielzahl von Untersuchungen mittels fMRT, PET und MEG Aktivitätsänderungen etwa in kortikalen, subkortikalen zerebellären und basalganglionären Regionen auf, so dass heute bei der Dystonie von einer „Netzwerkerkrankung“ gesprochen wird, ohne aber die Orte der primären Störung und Aktivitätsänderung sicher ausmachen zu können.

Die pathophysiologischen Modelle primärer Dystonien stammen aber im Wesentlichen aus der Elektrophysiologie. Hier haben Techniken der transkraniellen Magnetstimulation in Form von kontinuierlicher repetitiver Stimulation (rTMS), Stimulation in kurzen Bursts (TBS), gepaarter Stimulation (sICI, IICI, ICF) und in Kombination mit peripherer elektrischer Stimulation (PAS) sowie alleinige periphere Stimulation (HFS) wesentliche Erkenntnisse geliefert. Ein Verfahren, das tierexperimentell und seit Einsatz der tiefen Hirnstimulation auch beim Menschen in Vivo neue Einblicke verschaffte, ist eine Methode, bei der lokale Feldpotentiale (LFP) direkt von Kernstrukturen der Basalganglien erfasst und abgeleitet werden.

All diese Verfahren haben eine Reihe von elektrophysiologischen Gemeinsamkeiten unter den verschiedenen

Ausprägungen der Dystonien hervorgebracht, auch wenn für bestimmte klinische Dystonieformen schwerpunktmäßig spezifische Veränderungen charakteristisch sind. Diese wesentlichen Veränderungen bestehen zusammengefasst aus einer abnormen Plastizität und einer gestörten Hemmung auf multiplen Ebenen des Nervensystems bei erhöhter kortikaler Erregbarkeit und abnorm synchronisierter Zellaktivität in den Basalganglien. In den letzten Jahren ist zunehmend auch das sensible System in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, s.u.

Basalganglien

Die zentrale Rolle der Basalganglien bei der Pathophysiologie der Dystonie beruht auf frühen Beobachtungen von Patienten, die nach Verletzungen derselben das klinische Bild einer Hemidystonie entwickelten. Andererseits konnten durch stereotaktische Eingriffe im Bereich der Basalganglien Dystonien verändert oder gebessert werden. Auch die tiefe Hirnstimulation setzt hier an. Die komplexen Verschaltungen und Zusammenhänge sogenannter Konnektome, etwa basalganglionärer-thalamo-kortikaler Schleifen aber auch Verbindungen der Basalganglien zu Kleinhirn, limbischem System und Hirnstamm werden heute erst in Ansätzen verstanden. Einerseits wird von pathologisch veränderten Aktivitätsgewichtungen innerhalb der Basalganglien-Kerngruppen ausgegangen (z.B. findet sich im motorischen System eine verstärkte striatopallidale Hemmung, was eine enthemmte pallidothalamischen Projektion zur Folge hat und in eine disinhibierte thalamo-

kortikalen Projektion und erhöhte kortikaler Erregungsbereitschaft mündet). Andererseits scheint die oben erwähnte pathologische Zellsynchronisationsaktivität eine wichtige Rolle zu spielen. Andrea Kühn (Barow 2014) konnte mittels lokaler Feldpotentiale am Menschen diese Synchronisationen im Bereich der Betafrequenz, bei der Dystonie aber vor allem als ausgeprägte Thetafrequenz nachweisen. Es ist derzeit noch Gegenstand laufender Untersuchungen, ob solche Synchronisationen per se ein pathologisches Korrelat darstellen, oder ob es nur die abnorme Länge solcher synchronisierter Zellaktivität ist, die den dystonen Phänotyp provoziert.

Kortex

Die erhöhte kortikale Erregbarkeit wurde durch eine Reihe von Untersuchungen bestätigt. Erregende Impulse auf den Kortex können so stärkere Reaktionen hervorrufen, als dies bei normalen Aktivitätszuständen der Fall wäre. Neben Vergrößerungen von Repräsentationsarealen und einer Überlappung von rezeptiven Feldern findet sich im dystonen Kortex eine gestörte sog. Umfeldhemmung (engl. Surround inhibition): Die Umfeldhemmung ist für die zeitliche und örtliche Selektivität einer Bewegung essentiell. Fehlt diese, so werden neben den intendierten Bewegungen gleichzeitig auch unwillkürliche Aktivierungen ganzer Muskelgruppen generiert. Das führt zu dem bekannten dystonen unselektiven Bewegungen oder zu stärkeren Verkrampfungen, wenn auch die Intensität der Kontraktion nicht limitiert werden kann. In zeitlicher Hinsicht führt die reduzierte Kontraktionshemmung zu ausgedehnten und anhaltenden Muskelaktivierungen. Diese erhöhte Aktivität lässt sich z.B. mittels repetitiver transkranieller magnetischer

oder elektrischer Hirnstimulation reduzieren. Durch dieses Verfahren ließ sich z.B. bei Blepharospasmuspatienten vorübergehend eine etwa 30% Verbesserung der Symptome erzielen (Kranz 2010). Bisher konnte jedoch noch kein Stimulationsmuster etabliert werden, das eine langanhaltende Verbesserung einer fokalen Dystonie herbeiführte. Interessante Ergebnisse stammen auch aus der Arbeitsgruppe um Eckart Altenmüller (siehe z.B. Furuya 2014) bei Patienten mit Musikerdystonien, die während einer elektrischen Hirnstimulation versuchten, physiologische Bewegungsabläufe neu einzulernen, was zumindest über mehrere Tage eine Verbesserung der Dystonie brachte. Weitere Anschlussuntersuchungen aus dieser Gruppe werden derzeit durchgeführt.

Cerebellum

Eine Hirnregion, die zunehmend ins Zentrum der Aufmerksamkeit rückt ist das Kleinhirn. Es ist bekannt, dass inhibierende und modulierende zerebelläre Projektionen, die über die Basalganglien die Hirnrinde erreichen, bei Dystonien nicht in gesundem Maße ablaufen. Eine experimentelle Veränderung der Kleinhirnaktivität ist aber technisch schwieriger umzusetzen und in seiner Wirkung auch noch nicht abschätzbar.

Hirnstamm

Mit dem Kleinhirn in enger funktionaler Verbindung steht der Hirnstamm, der aber auch wichtige modulierende und hemmende Einflüsse von den Basalganglien erhält. Über Hirnstammreflexe lässt sich das Inhibitionsniveau dort messen und beeinflussen. Insbesondere bei Blepharospasmus aber auch bei generalisierten Dystonien ließ sich z.B. eine reduzierte Hemmung

des Blinkreflexes nachweisen. Darüber hinaus fand man bei Dystonien dort auch ein hohes Maß an abnormer Plastizität. Der Blinkreflex hat seine Verschaltungen im Hirnstamm und erhält wichtige Einflüsse von den übrigen beschriebenen Hirnregionen. Durch phasisch applizierte, hochfrequente elektrische Stimulation konnten wir eine Normalisierung dieser abnormen Aktivität bewirken (Kranz 2013). Dies hatte aber keinen sicheren Einfluss auf die Klinik des Blepharospasmus selbst, was die Netzwerktheorie mit vielen Playern bei fokalen Dystonien unterstreicht. Interessanterweise hängt die Art des Einflusses (ob eine Verstärkung oder Abschwächung der pathologisch reduzierten Hemmung stattfindet) nicht primär von der Art oder Stärke der elektrischen Stimulation ab, sondern allein vom Zeitpunkt der Applikation. Ähnliche Phänomene lassen sich auch mit anderen Untersuchungs- und Stimulationstechniken wie der gepaarten assoziativen Stimulation (PAS) bei Dystonien nachweisen. Hierbei wird ein afferenter elektrischer Impuls mit einem transkraniellen Magnetstimulus kombiniert. Je nach zeitlicher Abfolge dieser beiden Stimuli kommt es zu einer kortikalen Fazilitation oder Inhibition.

Das sensible System

Schließlich muss noch das sensible System erwähnt werden, das bei dystonen Erkrankungen eine Reihe von Abnormalitäten aufweist. So zeigen Patienten mit fokaler Handdystonie eine abnorme Hitze- und Schmerzschwelle, eine gestörte Zweipunkt-Diskrimination und ein gestörtes Lageempfinden. Auch sensible Phänomene wie der sensorische Trick (antagonistische Geste), dystone Schmerzen oder Photophobie sind Charakteristika verschiedener Dystonieformen. Diese weitreichenden Beobachtungen, wie auch Arbeiten, die

zeigen, dass ein Training der Oberflächensensibilität fokale Dystonien verbessern kann, haben zuletzt die Frage aufgeworfen, ob es sich bei Dystonien nicht um eine primäre Affektion des sensiblen Systems handeln könnte. Kandidatenregionen sind hier der Thalamus, der primär sensible Kortex und insbesondere der posteriore parietale Kortex (PPC). Letztere Region

scheint bei Dystonien eine besonders wichtige Rolle einzunehmen, da sie sensible Informationen mit motorischen Impulsen vernetzt und so bei der Bewegungsplanung und Antizipation eine wichtige Rolle spielt.

Zusammenfassend darf allerdings festgehalten werden, dass trotz der großen Anzahl an Einzelerkenntnissen

bei der Pathophysiologie der Dystonien nicht geklärt ist, ob es sich bei den beschriebenen funktionellen Hirnveränderungen im Einzelfall um kompensatorische Mechanismen, um ein sekundäres Epiphänomen als Reaktion pathologischer Prozesse oder um einen Teil der dystonen Pathophysiologie selbst handelt.

●●● Kausale Therapieformen

Bei der Therapie der primären Dystonien sollte zunächst nach kausalen Behandlungsmöglichkeiten Ausschau gehalten werden. Da die Ursache der meisten Formen nicht bekannt ist, kann dieser Ansatz bisher nur bei der Segawa-Dystonie erfolgen. Diese, auch DOPA-responsive Dystonie genannte Form, wird meist autosomal dominant vererbt und entsteht durch einen Enzymdefekt bei der Dopaminsynthese (GTP-Cyclohydrolase I, seltener auto-

somal rezessiv durch einen Defekt in der Tyrosinhydroxylase). Dementsprechend handelt es sich bei der Therapie um eine Dopamin-Substitution. Obwohl diese Form nur selten vorkommt, sind die Behandlungserfolge dramatisch. Die Wirkung des Dopamins scheint mit der Zeit nicht nach zu lassen, sodass Patienten über Jahrzehnte erfolgreich behandelt werden können. Es gibt dabei jedoch auch seltenere Fälle, bei denen die Dystonie erst im Erwachsenenalter

als fokale Form in Erscheinung tritt. Man sollte daher das Segawa-Syndrom bei der Behandlung von Dystonien als Differentialdiagnose in Erwägung ziehen.

Bei sekundären Dystonien steht die Therapie der Grundkrankheit im Vordergrund.

●●● Symptomatische Therapieformen

Der Behandlungsalgorithmus orientiert sich hauptsächlich an der topischen Verteilung (Ausbreitung) der dystonen Symptomatik (vgl. auch Volkmann 2008). Diese werden in Form einer Flow Chart dargestellt (modifiziert nach Schmidt 2008, siehe Graphik):

Die symptomatische Therapie der ersten Wahl bei fokalen (und ggf. segmentalen) Dystonien ist die regelmäßige Verabreichung von lokalen intramuskulären Botulinumtoxin-Injektionen (siehe unten). Die systemische Medi-

kation mit Anticholinergika und atypischen Neuroleptika stellt lediglich eine Therapie der zweiten Wahl oder eine add-on Therapieform dar. Bei schwerer therapierefraktärer fokaler Dystonie können in Ausnahmefällen auch operative Verfahren zur Anwendung kommen (siehe unten).

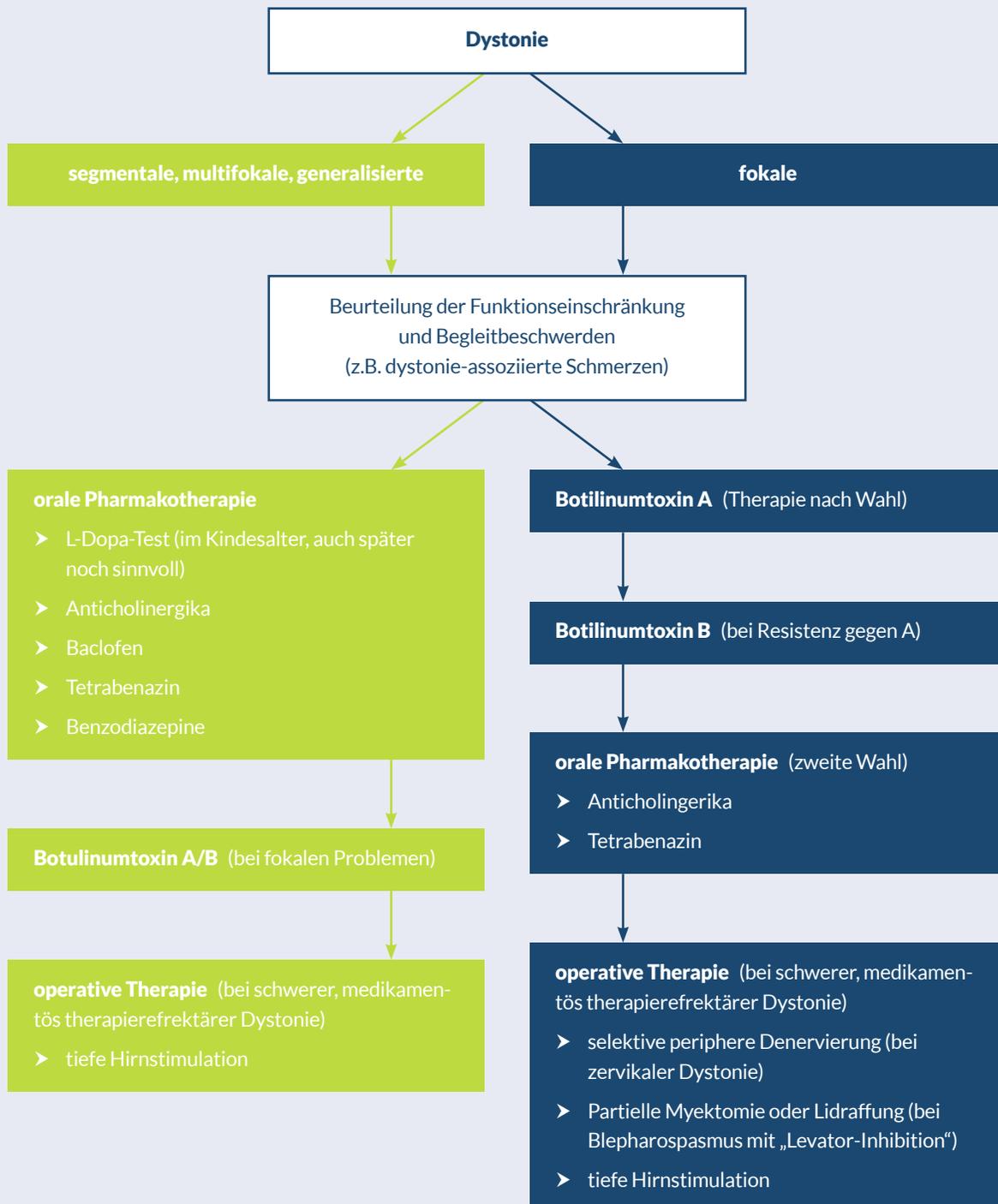
Die symptomatische Therapie der ersten Wahl bei multifokalen und generalisierten (und ggf. segmentalen) Dystonien ist die systemische Medikation mit L-Dopa, Anticholinergika, Baclofen, Benzodiazepinen und atypi-

schen Neuroleptika. Bei generalisierten Dystonien mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter sollte das Ansprechen auf L-Dopa mit einem L-Dopa-Test jedenfalls untersucht werden. Die lokale Anwendung von Botulinumtoxin erscheint hier nur bei umschriebenen Problemen wie fokaler Schmerzhaftigkeit oder Funktionsstörung sinnvoll. Die tiefe Hirnstimulation sollte bei generalisierten Dystonien jedenfalls erwogen werden und die Patienten an entsprechende spezialisierte Zentren zugewiesen werden (siehe unten).

Graphik 1

Behandlungsalgorithmus symptomatischer Therapieformen

(Modifiziert nach: Schmidt 2008)





Systemische pharmakologische Behandlung

Ist eine kausale Behandlung nicht möglich oder nicht ausreichend, muss symptomatisch therapiert werden (**Tabelle 2**). L-DOPA kann auch hier versucht werden, in der Regel sind aber deutlich höhere Dosen als bei der L-DOPA-responsiven Dystonie notwendig, bei oft geringem Ansprechen. In erster Linie kommen aber andere orale Systemtherapien wie Anticholinergika, GABA-erge Substanzen (Benzodiazepine, GABA-A; Baclofen, GABA-B) und im Weiteren auch atypische Neuroleptika zur Anwendung. Junge Patienten mit segmentalen oder generalisierten Formen tolerieren oft bei langsamer Aufdosierung höhere Dosen von Trihexyphenidyl, einem Anticholinergikum, welches vor allem vor der Botulinum Toxin Ära untersucht wurde. Bei entsprechend langsamer

Aufdosierung (1mg/Woche) werden oft Dosen über 30mg toleriert (sollte auch ausschleichend abgesetzt werden). Bei Adoleszenten va. jedoch bei älteren Patienten müssen die kognitiven Nebenwirkungen und auch die sonstigen anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt besonders beachtet werden. Muskelrelaxantien und Benzodiazepine wirken unspezifisch, können aber immer wieder vor allem als begleitende Therapie hilfreich sein. Die intrathekalen Baclofentherapie wurde auch bei Dystonien untersucht und zeigte bei schwersten Formen, die mit weiteren Symptomen wie einer generalisierten Spastik einher gehen (ICP), Verbesserungen bei Schmerzen und Lebensqualität, jedoch nur bei einem sehr geringen Anteil eine funktionelle

Verbesserung (Ford 1996). Während klassische Neuroleptika bei Dystonien nicht indiziert sind, können atypische Neuroleptika v.a. bei segmentalen und generalisierten Formen hilfreich sein. Unter diesen verdient Tetrabenazin besondere Erwähnung. Während es in Europa auch schon früher bei der Dystonie Anwendung fand, wurde es in den USA kaum verwendet. Jancovic et al. zeigte in einer retrospektiven Untersuchung, dass bei etwa 60% seiner über 400 behandelten Patienten deutliche Besserungen zu verzeichnen waren (Jancovic 1997). Die Myoklonus-Dystonie hingegen, DYT 11 und DYT 15, zeigt Ansprechen auf Ethanol, was Grund zur Hoffnung gibt, hier pharmakologisch verwandte Substanzen zu finden.

Tabelle 2

Systemische pharmakologische Therapie bei Dystonien (Beispiele häufig eingesetzter Substanzen)

Substanz / Substanzklasse	Produktname (Beispiel)	Dosierung	Bemerkung	wichtigste Nebenwirkungen
Trihexyphenidyl / Anticholinergikum	Parkopan 2mg Parkopan 5mg Tbl.	Beginn mit 1-2mg/Tag, Steigerung um 1mg/ 3-7 Tage	langsame Aufdosierung über Wochen	Kognition, peripher anticholinerg, Tachycardie
Biperiden / Anticholinergikum	Akineton 2mg ret.4mg Tbl	s.o.	s.o.	s.o.
Tetrazepam / Benzodiazepin	Myolastan 50mg FTbl.	Beginn mit 25mg, bis 200mg/Tag	Abhängigkeitspotential als Bedarf oft sehr wirksam	ZNS-Dämpfung
Tizanidin / Muskelrelaxans	Sirdalud 2mg/4mg Tbl. MR6mg Kps.	Beginn mit 2 (4)mg zur Nacht, bis 12mg/Tag	oft durch Müdigkeit limitierend, hilfreich bei sekundären verspannungsbedingten Schmerzen	ZNS (Müdigkeit)
Baclofen / Muskelrelaxans	Lioresal 10mg/25mg Tbl.	initial 2-3x5mg tägl., langsam steigern	s.o.	s.o., Hypotonie
Tetrabenazin	Tetmodis 25mg	initial 1-3x12,5mg	alle 3-4 Tage steigern, max. 200mg/Tag	Depression, Schlaflosigkeit, Benommenheit

●●● Therapie fokaler Dystonie

Intramuskuläre Injektionen mit Botulinum Toxin-A sind die Therapie der Wahl bei fokalen Dystonien. Das geringe Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig sehr überzeugendem therapeutischem Effekt macht den großen Erfolg dieser Substanzklasse aus. Allerdings sind für deren therapeutische Anwendung neben einer Expertise bei Diagnose und Therapie von Bewegungsstörungen auch Kenntnisse der lokalen Anatomie, der Injektionstechnik und der Pharmakologie der Toxine notwendig.

In Europa und den USA sind derzeit vier Präparate verfügbar, drei Typ-A Toxine, Onabotulinumtoxin (Botox®), Abobotulinumtoxin (Dysport®) und Incobotulinumtoxin (Xeomin®) und ein Typ-B Präparat, Rimabotulinumtoxin (Neurobloc®/Myobloc®). Diese wirken über eine irreversible Blockade von, je nach Toxin-Typ unterschiedlichen Fusionsproteinen bei der präsynaptischer Acetylcholin Vesikel-Fusion. Die daraus resultierende klinische Schwäche des behandelten Muskels beginnt meist einige Tage nach der Injektion und erreicht ihr Maximum nach ca. 3 Wochen.

Durch Aussprossung von kollateralen Axonen innerhalb weniger Wochen nach Applikation kommt es zur graduellen Reinnervation, was schließlich dazu führt, dass der Muskel seine volle Funktion wieder aufnimmt. Dies resultiert klinisch in einem graduellen Nachlassen des gewünschten Therapieerfolges und macht eine neuerliche Behandlung notwendig. Während durch die neuromuskuläre Blockade klinisch häufig mit einem zwei bis drei Monate anhaltenden Effekt gerechnet werden kann, ist etwa der anhidrotische Effekt bei der neuroglandulären Blockade klinisch bis zu ½ Jahr wirk-

sam (Schnider 2001) und konnte experimentell auch noch nach über einem Jahr festgestellt werden. Reinjektionen sollten wegen der Gefahr der Bildung neutralisierender Antikörper mit einem Abstand von mindestens 8 bis 12 Wochen erfolgen. Allerdings liegt die Wahrscheinlichkeit einer Antikörperbildung, je nach Indikationsgebiet zwischen 1 und 5%, sodass bei sekundärem

Therapieversagen zunächst an andere Ursachen, wie falsche Dosis oder Injektionspunkte, gedacht werden sollte.

Wenn Antikörper nachgewiesen wurden, kann eine Therapieumstellung auf Botulinum Toxin B erfolgen. Die primäre Anwendung von Typ-B bei Dystonien kann jedoch wegen stärkerer autonomer Nebenwirkungen und der höheren

BOTOX®
Botulinumtoxin Typ A
Molekül mit gezielter sensomotorischer Wirkung

2000*	2000*	2000*	2000*	2002*	2003*	2011*	2012*	2013*	2014*
Hemifaziale Spasmen ¹	Blepharospasmus ¹	Zervikale Dystonie ¹	Spastik der unteren Extremitäten bei infanziler Zerebralparese ¹	Spastik der oberen Extremitäten nach einem Schlaganfall ¹	Hyperhidrose ¹	Neurogene Dehnungs-hyperreflexivität ¹	Chronische Migräne ¹	Idiopathische Überaktive Blase ¹	Spastik des Fußgelenkes nach Schlaganfall ¹

* Jahr der jeweiligen Indikationszulassung.

Allergan – Der Pionier in der Botulinumtoxin-Forschung.

¹ Für weitere Informationen verweisen wir auf die Fachinformation BOTOX®, Allergan

März 2016 AT/0028/2016

Immunogenität nicht empfohlen werden (Leitlinien der DGN 2008). Für die Typ-A Präparate ist die Evidenzlage bei fokalen Dystonien (und für Typ-B Präparate bei Torticollis) sehr gut (Simpson 2008). Es besteht jedoch kein völliger Konsens über die relativen klinischen Wirkstärken der unterschiedlichen Präparate. Als grober Anhaltspunkt werden Umrechnungsfaktoren von Botox: Xeomin: Dysport: Neurobloc von 1:1:3:40-50 in der Literatur angegeben (Dressler 2006).

Trotz des großen Erfolgs der Botulinum Toxine bei fokalen Dystonien und Dystonie-assoziierten Schmerzen, haben diese auch ihre Limitationen. Neben den genannten immunologischen Aspekten wäre beispielsweise eine Verlängerung der Wirkdauer wünschenswert, da viele Patienten zwischen den Injektionsintervallen einen Rückgang ihrer Symptome erleben.

Zum Auffinden der Injektionsstellen- und Muskel werden je nach Indikation

die freie Injektion anhand anatomische Landmarks, die EMG-gezielte Injektion oder Elektrostimulation empfohlen.

Weiters hat sich in den letzten Jahren die ultraschallgezielte Injektionstechnik als äußerst hilfreich und zumindest in speziellen Indikationen (z.B. Musikerdystonie) als fast unverzichtbar gezeigt.

Während Physiotherapie auch bei generalisierten Dystonien hilfreich ist, wurde sie bei fokalen Formen, insbesondere bei der fokalen Handdystonie im Rahmen von systematischen Trainingsprogrammen eingesetzt. Wie sich beispielsweise am Schreibkrampf zeigte, lässt sich diese aufgabenspezifische Dystonieform schon dadurch verbessern, dass ein nur leicht geändertes Motorprogramm abgerufen wird. Dies kann beim Schreibkrampf durch eine Schreibhilfe erreicht werden oder dadurch, dass das dystone motorische Programm leicht verändert und damit umgangen wird oder der sensible Input modifiziert wird.

Andere Verfahren wie die selektive chirurgische Denervierung, periphere Chirurgie und oberflächliche Hirnstimulation können bei fokalen Dystonien bei unzureichendem Ansprechen auf Botulinumtoxin erwogen werden:

Bei Patienten mit ausgeprägtem BSP und schlechtem Ansprechen auf Botulinum Toxin kann die (partielle) Myektomie eine gute Therapieoption darstellen. Selektive chirurgische Denervierung wird häufiger bei ZD verwendet, hat jedoch häufig nur temporären Erfolg und wird meist erst bei ausgeprägten klinischen Symptomen und gleichzeitig fehlendem medikamentösen Ansprechen angewendet. Nicht-invasive oberflächliche Hirnstimulation befindet sich noch in einem

MERZ

I AM MATS

I HAVE GOALS.
I HAVE ASPIRATIONS.
HELP ME ACHIEVE THEM.
Mats, 57, Dystonia patient

XEOMIN
100 LD₅₀ units

XEOMIN
Botulinum neurotoxin type A
STRIVING TO PROVIDE MORE GOOD DAYS

Merz 2016-007

experimentellen Stadium, scheint jedoch vielversprechend. Elektrophysiologischen Konzepten der Dystonie folgend, handelt es sich bei den Interventionen darum, die verminderte mo-

torische kortikale Hemmung wieder herzustellen. Methoden, die sich dazu eignen sind die transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) oder die direkten elektrischen Gleichstrombehandlung.

Die tiefe Hirnstimulation gewinnt unter den fokalen Dystonien zumindest bei der zervikalen Dystonie immer mehr an Bedeutung und wird im nächsten Absatz besprochen.

●●● Therapie generalisierter Dystonien

Neben den bereits erwähnten pharmakologischen Ansätzen und der begleitenden Physiotherapie kommen hier häufig als einzig effektive Option invasive Therapieverfahren in Betracht. Tiefer gelegene Hirnstrukturen können mit der läsionellen Hirnchirurgie und der tiefen Hirnstimulation (THS) erreicht werden. Während in Europa und den USA vornehmlich letztere Anwendung findet, werden in Japan und China läsionelle Verfahren wie die stereotaktische Thalamotomie und Pallidotomie noch durchgeführt. Aufgrund der Irreversibilität läsioneller Verfahren und der Möglichkeit der vielschichtigen Adaptation der THS, wird diese in Europa und den USA favorisiert. Dabei kommt es über implantierte Hirnelektroden durch hochfrequente elektrische Stimulation zu einer funktionell reversiblen Blockade und Modulation der Zellaktivität im Bereich der Zielstruktur und deren Schaltkreise.

Als Zielgebiet der Stimulation wird heute bei Dystonien der Globus pallidus internus (GPI) bevorzugt. Bereits anekdotische Berichte über die Pallidotomie bei generalisierten Dystonien und symptomatischen Hemidystonien wiesen ein gutes Ansprechen auf. In einer ersten retrospektiven Arbeit wurden seit den späten 1990 Jahren verschiedene Arten von Dystonien mittels GPI-THS operiert und es zeigte sich, dass vor allem Patienten mit primärer

Dystonie ansprachen (Vercueil 2001). In einer folgenden deutschen Studie zeigte sich drei Monate nach Beginn der Stimulation eine Verbesserung der Dystonie um 38% und nach 20 Monaten eine weitere mittlere Verbesserung von insgesamt 63% bei einer Verbesserung der Dystonie-assoziierten Schmerzen um 50% (Krauss 2002).

Eine größere französische prospektive, kontrollierte Studie mit einer follow-up Arbeit nach drei Jahren bestätigte dann, dass dieses gute Ansprechen bei generalisierter Dystonie über die Zeit anhält und dass mit einem vollen Ansprechen im Mittel erst nach etwa drei Monaten postoperativ, gelegentlich auch später, gerechnet werden kann. Zusätzlich konnten auch unter Stimulation signifikante Verbesserungen bei der Lebensqualität gefunden werden (Müller 2008).

Durch eine weitere große prospektive Studie gestützt (Kupsch 2006) mit Follow up nach fünf Jahren (Volkman 2012), konnten die bisher bekannten Daten bestätigt werden, so dass die THS bei generalisierten Dystonien nun als Therapie der ersten Wahl betrachtet werden kann. Vor allem Patienten mit gesicherter DYT1, wenn sie nicht zu spät operiert werden, scheinen besonders gut anzusprechen. Bei sekundären Dystonien zeigen Fallserien bei tardiven Dystonien ein gutes, bei dyski-

netischen CP Patienten und PKAN ein mäßiges Ansprechen.

Bei fokalen Dystonien findet sich neben einigen nicht-kontrollierten Arbeiten, die ein gutes Ansprechen zeigten, eine randomisiert-kontrollierte Studie bei cervikaler Dystonie, die ein gutes Ansprechen bestätigt (Volkman 2014). Bei rein kranialen Dystonien ist die Datenlage gering. Ostrem und Starr beschrieben, dass GPI-THS bei Patienten mit zervikaler und zusätzlich kranialer Dystonie auch im kranialen Bereich deutliche Verbesserungen bringen kann (Bermann 2009). Zugleich traten bei manchen Patienten neben der Verbesserung der Dystonie auch zunehmende bradykinetische Veränderungen, häufig Gangstörungen auf. Dies wurde auch in einer großen, deutschen, retrospektiven Studie mit 71 Patienten beschrieben (Schrader 2011), wie auch das Auftreten von Mikrographie unter Stimulation (Blahak 2011). Ostrem et.al. verwendeten daher in einer prospektiven Arbeit den Nucleus subthalamicus (STN) als Zielgebiet bei 9 Patienten mit zervikaler Dystonie und konnten bis zu 12 Monate nach Beginn der Stimulation bei ähnlich gutem Ansprechen keine parkinsonoiden Nebenwirkungen feststellen. Die Dreijahresbeobachtungsstudie dieser Patientengruppe wurde 2016 publiziert und bestätigte die guten Ergebnisse. Die Nebenwirkungen betrafen

die Stimmung und Gewichtszunahme, wie dies bei dieser Zielregion bei M. Parkinson schon bekannt ist.

Während die THS häufig überzeugende klinische Effekte zeigt, fehlt doch jedes wirkliche pathophysiologische Verständnis für deren Wirkungsweise. Es ist aber davon auszugehen, dass, ähnlich wie bei M. Parkinson, unterschiedliche klinische Komponenten der Bewegungsstörung verschieden schnell (und verschieden gut) ansprechen. Bemerkenswert scheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass der therapeutische Effekt nach GPI-THS bei Dystonien eher verzögert eintritt, während er beispielsweise nach Thalamus-Stimulation generell rascher eintritt. Neben der funktionell läsionellen Wirkung ist auch von einer Unterdrückung abnorm verstärkter oszillatorischer Zellsynchronizität in basalganglionären Kernstrukturen auszugehen. So konnte im Bereich der GPI-THS gezeigt werden, dass phasische-dystone Komponenten rascher ansprechen als tonische und erstere auch mit einer Abnahme lokaler niedrig-frequenter oszillatorischer Aktivität im GPI korrelieren (Barow 2014). Rezent wurde auch ein prominentes Theta-Delta Band bei tardiven Dystonien beschrieben (Trenado 2016). Im Gegensatz dazu lassen später eintretende Wirkungen plastische Adaptationsvorgänge vermuten, deren genaue Wirkungsweise noch offen ist. Zukünftige Entwicklungen der DBS zielen einerseits darauf ab, das elektrische Feld durch directionale Steuerung dem Zielgebiet anzupassen. Ein anderer interessanter Ansatz ist adaptive Stimulation, die sich in einem Feedbackmechanismus an oszillatorischer Synchronizität orientiert und dadurch gezielter, batterieschonender und potentiell nebenwirkungsärmer therapieren kann.

Neue Zulassung

Dysport® hilft noch mehr Patienten

Dysport® ist eine injizierbare Form von Botulinumtoxin Typ A, das aus Clostridium botulinum Bakterien isoliert und aufbereitet wird. Es wird als gefriergetrocknetes Pulver produziert und aufgelöst verabreicht. Dysport® wurde erstmals 1990 in England zur Behandlung von Blepharospasmen und Spasmus Hemifacialis registriert und ist in mehr als 80 Ländern bei verschiedenen Indikationen zugelassen, darunter: Blepharospasmus, Spasmus Hemifacialis, Torticollis Spasmodicus (auch als zervikale Dystonie bezeichnet), Spitzfuß bei Infantiler Zerebralparese, axillare Hyperhidrose, Glabellafalten („Zornesfalten“). Die Wirkung von Dysport® auf die hypertonen Muskeln ist nur lokal.

Dysport® ist seit Dezember 2015 in Österreich zur symptomatischen Behandlung einer fokalen Armspastik bei Erwachsenen unabhängig von der Ätiologie zugelassen sowie zur symptomatischen Behandlung einer zervikalen Dystonie, von idiopathischem Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien, Spitzfuß bei Infantiler Zerebralparese und axillarer Hyperhidrose.





Therapie psychogener Dystonien

Die psychogene Dystonie stellt eine der häufigsten Formen von psychogenen Bewegungsstörungen dar. Sie bereitet allerdings, verglichen mit anderen psychogenen Bewegungsmustern wie dem psychogenen Tremor oder psychogenen Myoklonien manchmal Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung, was die lange historische Debatte um die Ursache von Dystonien überhaupt erklären mag.

Ziel ist es, statt einer Ausschlussdiagnose, die Diagnose einer psychogenen Dystonie auf positive erkennbare Merkmale und Befunde zu stützen. Anamnestisch und phänomenologisch findet sich häufig im Alltag der Patienten eine stärkere Beeinträchtigung durch die Bewegungsstörung, als dies bei vergleichbaren organischen Dystonien der Fall wäre. Auch zeigen sich eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität, eine häufige Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen und ein fehlendes Ansprechen auf sonst erfolgreiche Therapien. Häufig ist die dominante Körperseite betroffen.

Die wichtigsten Kriterien sind die Inkonsistenz der dystonen Bewegungen und das Abweichen der Bewegungsmuster von den bekannten Mustern bei Dystonien, was große Erfahrung der behandelnden Bewegungsstörungsspezialisten voraussetzt (Lang 2011). Solche

Merkmale, wenn auch charakteristisch, zeigen keine hohe Sensitivität oder Spezifität. Wünschenswert wäre also eine einfache apparative Methode, um zwischen psychogenen und organischen Formen unterscheiden zu können. Die gepaarte assoziative Stimulation (PAS) könnte sich hier als Methode etablieren. Diese zeigt abnorme Befunde nur bei organischer Dystonie, wie Quartarone et.al zeigen konnte (Quartarone 2009). Bei BSP könnte die Blink Reflex Habituation als Test herangezogen werden (Schwingenschuh 2011). Sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, so hätten wir möglicherweise Instrumente in der Hand um laborunterstützt die Diagnose einer psychogenen Dystonie zu stellen.

Bevor mit der Behandlung einer psychogenen Dystonie begonnen werden kann, muss der Patient die Diagnose einmal akzeptieren, was manchmal ein längerer Weg sein kann. Dazu ist ein gutes Arzt-Patienten Verhältnis notwendig. Zur Therapie sollte dann ein multidisziplinärer Ansatz aus Neurologen, Psychiatern, Physio- und Psychotherapeuten gewählt werden.

Psychotherapie ist hilfreich, hier hat sich zuletzt die kognitive Verhaltenstherapie als effektiv erwiesen. Antidepressiva und Anxiolytika können eingesetzt werden, da komorbide Depressionen oder Angststörungen

vorliegen können, deren pharmakologische Behandlung die psychogene Dystonie verbessern kann. Sicherlich muss auf diesem Gebiet noch einiges getan werden, aber es ist schon ein wichtiger erster Schritt, den Patienten zu diagnostizieren und so auf die richtige Therapieschiene zu bringen.

●●● Literatur

- Barow E, Neumann WJ, Brücke C et al. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain*. 2014;137:3012-24.
- Berman BD, Starr PA, Marks WJ Jr, Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87:37-44.
- Blahak C, Capelle HH, Baezner H, et. al. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of hypokinesia? *J Neural Transm*. 2011;118:549-553.
- Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol*. 2006;13:11-15.
- Dressler D. Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations. *Nervenarzt*. 2006;77:912-921.
- Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In Marsden CD, Fahn S (eds). *Movement Disorders vol 2*. London, Butterworths 1987, 332-358.
- Ford B, Greene P, Louis ED, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch. Neurol*. 1996; 53: 1241- 1246.
- Furuya S, Nitsche MA, Paulus W, Altenmüller E. Surmounting retraining limits in musicians' dystonia by transcranial stimulation. *Ann Neurol*. 2014;75:700-7.
- Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997;48:358-362.
- Kranz G, Shamim EA, Lin PT, et. al. Transcranial magnetic brain stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study. *Neurology*. 2010;75:1465-1471.
- Kranz G, Shamim EA, Lin PT, Kranz GS, Hallett M. Long-term depression-like plasticity of the blink reflex for the treatment of blepharospasm. *Mov Disord*. 2013;28:498-503.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J, et. al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355:1978-90.
- Lang AE, Voon V. Psychogenic movement disorders: past developments, current status, and future directions. *Mov Disord*. 2011;1175-1186.
- Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, et. al. Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord*. 2008;23:131-134.
- Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurol Zentralblatt*. 1911;30:1090-1107.
- Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, et. al. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain*. 2009;132:2871-2877.
- Schmidt A, Schneider SA, Hagenah J, Klein C. Dystonien. *Nervenarzt*. 2008 79:53-63.
- Schnider P, Moraru E, Kittler H, et. al. Botulinum toxin in the treatment of focal hyperhidrosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113:36-41.

- Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, et. al. GPI-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology*. 2011;77:483-488.
- Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, et. al. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. 2011;76:610-614.
- Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et. al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70:1699-1706.
- Taira T, Ochiai T, Goto S, Hori T. Multimodal neurosurgical strategies for the management of dystonias. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;99:29-31.
- Vercueil L, Pollak P, Fraix V, et. al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol*. 2001;248:695-700.
- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et. al. French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. 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. French SPIDY Study Group. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol*. 2007;6:223-229.
- Volkmann J, Ceballos-Baumann A, Kupsch A, et. al. Dystonie. In Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Berlin, Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_011.pdf
- Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, et. al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11:1029-38.
- Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, et. al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:875-84.

NEU

Neues Curriculum für die Zertifizierung zum Botulinumtoxin-Anwender / zur Botulinumtoxin-Anwenderin

In den letzten Jahren ist es durch neue zugelassene Indikationen (chronische Migräne, neurogene Blase, Spastik der unteren Extremität) und neue Hilfsmethoden zur BoNT Injektion (insbesondere Ultraschall) zu einer Erweiterung der Anforderungen an das Fortbildungs- und Zertifizierungsprogramm gekommen.

Im Rahmen der letzten Jahrestagung der Österreichischen Parkinsongesellschaft wurde daher beschlossen, das Curriculum für die Zertifizierung zum Botulinumtoxin-Anwender/zur Botulinumtoxin-Anwenderin durch diese neuen Inhalte zu ergänzen und damit die Module umzustellen.

Alle Interessierten, die neu mit der Ausbildung beginnen, müssen nunmehr 5 Module absolvieren.

Wer nach dem „alten“ Curriculum mehr als nur 1 Modul absolviert hat, bekommt die Möglichkeit, die Zertifizierung nach der alten Ausbildungsordnung abzuschließen. Aus diesem Grund werden noch einmal alle 4 Module an einem Tag angeboten. Hier können die noch fehlenden Module absolviert werden.

Neben der Ergänzung der Inhalte in den Zertifizierungskursen ist im neuen Curriculum auch ein zusätzlicher Nachweis der Teilnahme an einem Workshop mit dem Thema „Ultraschall-gezielte Injektionstechnik“ im Rahmen der praktischen Fortbildungen („Zertifizierungs-Workshops“) verpflichtend.

Die dokumentierten 50 Behandlungen im eigenen Bereich (Klinik oder Ordination) bleiben unverändert. Genauere Informationen werden demnächst auf der Homepage der ÖDBAG unter www.botulinum.at veröffentlicht.

TERMIN

Samstag, 13. Mai 2017

Modul I - 9:00 Uhr

Modul II - 11:30 Uhr

Modul III - 14:00 Uhr

Modul IV - 16:30 Uhr

Ort

Universitätsklinik für Neurologie
Roter Bettenturm, Ebene 14, Raum H0.05

Kosten

pro Modul: € 25,00