

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Dystonie

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Chi Wang Ip, Würzburg

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

Vollständig überarbeitet: 1. Februar 2021

Gültig bis: 31. Januar 2026

Kapitel: Extrapyramidalmotorische Störungen

Zitierhinweis

Ip C. W. et al., Dystonie, S1-Leitlinie, 2021, in:
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.),
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der
Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
(abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Ip_C@ukw.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Redaktionskomitee

Prof. Dr. T. Bäumer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
Zentrum für Seltene Erkrankungen sowie Institut für Neurogenetik, Lübeck

Prof. Dr. A. Ceballos-Baumann, Schön Klinik München Schwabing sowie Schön
Klinik Neurologische Tagesklinik München, München

Prof. Dr. C. Klein, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
Institut für Neurogenetik, Lübeck

Prof. Dr. J. Müller, Klinik für Neurologie mit Stroke Unit, Vivantes Klinikum
Spandau, Berlin Spandau

Prof. Dr. M. Naumann, Universitätsklinikum Augsburg, Neurologie und
Klinische Neurophysiologie, Augsburg

Prof. Dr. V. Tronnier, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
Klinik für Neurochirurgie, Lübeck

Prof. Dr. J. Volkmann, Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik
und Poliklinik, Würzburg

Federführend:

Prof. Dr. C. W. Ip, Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und
Poliklinik, Würzburg.

E-Mail: ip_c@ukw.de

Was gibt es Neues?

- Die Klassifikation der Dystonien wurde anhand einer internationalen Konsensus-Arbeit geändert.
- Die in der vorliegenden Leitlinie verwendete Literatur basiert auf den bislang verwendeten Begriffen der primären und sekundären Dystonie der „alten“ Klassifikation, weswegen diese Begriffe in der aktuellen Leitlinie „Dystonie“ noch eingesetzt werden.
- Die Nomenklatur der genetischen Dystonien wurde überarbeitet und neue genetische Formen wurden ergänzt.
- Es existieren nun Langzeitergebnisse zur tiefen Hirnstimulation bei generalisierter Dystonie.
- Es existieren nun Daten zur tiefen Hirnstimulation bei zervikaler Dystonie.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Zahlreiche kombinierte und komplexe (seltener auch isolierte) Dystonien werden monogen vererbt. Diagnostische Gentests sind für alle diese Formen mittels Sequenzier-Panel vorhanden und können das diagnostische Prozedere erheblich verkürzen und auch bereits zu Beginn der diagnostischen Zusatzuntersuchungen indiziert sein (z. B. bei einer generalisierten Dystonie mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter).
- Therapie der Wahl bei fokalen Dystonien (Blepharospasmus, zervikale Dystonie u. a.) ist die selektive periphere Denervierung mittels Botulinumtoxin A.
- Bei in den Extremitäten beginnenden, später generalisierten Dystonien mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter sollte das Ansprechen auf L-Dopa in einem chronischen L-Dopa-Test über 8 Wochen untersucht werden.
- Das Anticholinergikum Trihexyphenidyl ist bei generalisierten Dystonien mit unbekannter Ursache wirksam, die Effekte bei fokalen Dystonien sind jedoch schwächer und der Behandlung mit Botulinumtoxin 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 sowie die zervikale Dystonie mit unzureichendem Ansprechen auf Botulinumtoxininjektionen ist die Effektivität der tiefen Hirnstimulation gesichert.

Inhalt

1	Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie.....	7
1.1	Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	7
1.2	Ziele der Leitlinie	7
1.3	Patientenzielgruppe.....	7
1.4	Versorgungsbereich	7
1.5	Adressaten der Leitlinie	7
1.6	Schlüsselwörter	7
2	Definition und Klassifikation	8
2.1	Begriffsdefinition	8
2.2	Klassifikation (s. Tabelle 1 und 2).....	8
2.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt	13
3	Grundlagen	13
4	Diagnostik	14
5	Therapie	17
5.1	Allgemeine Empfehlungen zur Therapie	17
5.2	Pharmakotherapie.....	18
5.3	Operative Therapien	27
5.4	Physikalische bzw. biomechanische Therapie- und Hilfsmittel sowie Orthesen zur symptomatischen Behandlung fokaler, segmentaler und generalisierter Dystonien	33
5.5	Körperlich aktivierende Therapien (Physiotherapie, Ergotherapie, Stimm- und Sprechtherapie)	35
5.6	Spezielle Therapieempfehlungen.....	39
6	Welches therapeutische Verfahren sollte primär bei den Dystonien eingesetzt werden? Welche Therapieform ist überlegen?	44
7	Wie sollte eine dystone Krise behandelt werden?	44
8	Besonderheiten für Österreich und die Schweiz.....	45
9	Methodik der Leitlinienentwicklung	45
10	Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	45
11	Danksagung	48
	Literatur	49

1 Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

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

1.2 Ziele der Leitlinie

Bereitstellung einer systematischen Entscheidungshilfe für Neurologen und Nervenärzte, die an der Diagnostik und Therapie von Patienten mit dystonen Bewegungsstörungen beteiligt sind.

1.3 Patientenzielgruppe

Erwachsene und Kinder mit dystonen Bewegungsstörungen

1.4 Versorgungsbereich

Ambulante und stationäre Versorgung sowie Diagnostik und Therapie

1.5 Adressaten der Leitlinie

Nervenärzte, Neurologen und Neurochirurgen

1.6 Schlüsselwörter

Dystonie, Torsionsdystonie, Torticollis spasmodicus, Blepharospasmus, Graphospasmus

2 Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinition

Der Begriff Dystonie bezeichnet eine Bewegungsstörung, die durch unwillkürliche, anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen verschiedener Körperteile gekennzeichnet ist, mit daraus resultierenden abnormen, oftmals repetitiven Bewegungen und/oder Fehlhaltungen. Diese weisen typischerweise ein bestimmtes Muster auf und können mit verdrehenden Bewegungen einhergehen oder tremorartig sein (Albanese et al., 2013). Dystone Bewegungsmuster werden bei Betroffenen oft durch willkürliche Muskelaktivität betroffener oder entfernter Muskelgruppen ausgelöst oder verstärkt (sog. Overflow-Effekt).

Der Begriff „Dystonie“ steht synonym für eine eigenständige Krankheitsentität (isolierte oder kombinierte Torsionsdystonie und Varianten (Albanese et al., 2013)), ein klinisches Syndrom im Rahmen anderer Grunderkrankungen (komplexe Dystonie) oder ein Krankheitssymptom (z. B. „Off“-Dystonie bei Morbus Parkinson).

2.2 Klassifikation (s. Tabelle 1 und 2)

Nach einem Konsensuspapier der Movement Disorder Society aus 2013 erfolgt die Klassifikation der Dystonien auf zwei Achsen, 1. der klinisch-phänomenologischen Präsentation und 2. der zugrunde liegenden Ätiologie. Die korrekte *klinische Klassifikation* eines dystonen Syndroms nach der Movement Disorder Society (Albanese et al., 2013) erfordert im ersten Schritt die Zuordnung nach *fünf klinisch-phänomenologischen Kriterien*: Alter bei Beginn (Säuglingsalter, Kindesalter, juvenil, frühes und spätes Erwachsenenalter), topische Verteilung der unwillkürlichen Bewegungen, (fokal, segmental, multifokal, generalisiert oder Hemidystonie), zeitlicher Verlauf der dystonen Symptome (im Langzeitverlauf statisch oder progredient, im Tagesverlauf persistierend, tageszeitlich fluktuierend, aufgabenspezifisch auftretend, paroxysmal) sowie die Assoziation mit weiteren neurologischen Symptomen (**Tabelle 1**). Ist die Dystonie einziges Zeichen der Erkrankung, spricht man von einer „isolierten Dystonie“, treten zusätzliche Bewegungsstörungen hinzu (z. B. Parkinsonismus bei der Dopa-responsiven Dystonie oder Myoklonus bei der Myoklonus-Dystonie), wird sie als „kombinierte Dystonie“ bezeichnet. Dystonie-Formen, bei denen die

Dystonie nur eine von mehreren Krankheitsmanifestationen oder sogar inkonstant vorhanden ist, werden als „komplexe Dystonien“ (z. B. M. Wilson) bezeichnet. Durch Einsatz dieser Kriterien sollen klassische dystone Syndrome klinisch korrekt erfasst werden. Ein Beispiel ist DYT-TOR1A (früher als DYT1-Dystonie geführt), die im Kindesalter beginnt, progredient zur Generalisierung führt und mit im Tagesverlauf persistierenden isolierten dystonen Symptomen einhergeht. Weitere Beispiele sind die sich ebenfalls mit isolierten dystonen Symptomen präsentierenden fokalen Dystonien des Erwachsenenalters wie Blepharospasmus, zervikale Dystonie oder Schreibkrampf. In der Summe machen die idiopathischen fokalen und segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters den größten Anteil der primären Dystonie-Syndrome aus, denen eine Erstmanifestation im mittleren Erwachsenenalter (zumeist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr), ein relativ gutartiger Verlauf ohne wesentliche Neigung zur Progredienz sowie ein häufig gutes Ansprechen auf eine lokale Botulinum-Neurotoxin (BoNT)-Therapie gemeinsam sind.

In einem zweiten Schritt ist ein klinisch-phänomenologisch charakterisiertes Dystonie-Syndrom einer *ätiologischen Gruppe oder Entität* zuzuordnen. Dies erfolgt entlang von zwei teilweise einander überlappenden Dimensionen: Nachweis oder Fehlen degenerativer oder sonstiger struktureller Gehirnveränderungen durch bildgebende Techniken sowie Einordnung als hereditäre oder erworbene Erkrankung. Die hieraus resultierende ätiologische Klassifikation der Dystonien ist in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Den von der Movement Disorder Society (Task Force for the Classification and Nomenclature of Inherited Movement Disorders) erarbeiteten Empfehlungen folgend (Marras et al., 2012; Marras et al., 2016), werden erbliche Dystonie-Formen mit bekanntem verursachendem Gendefekt mit dem Präfix „DYT“, gefolgt vom Gen, bezeichnet (z. B. DYT-Tor1A für die DYT1-Dystonie). Bei den kombinierten Dystonien gibt es z. T. kombinierte Präfixe (z. B. DYT/PARK). Eine Revision der alten Nomenklatur („DYT“ plus laufende Nummer) wurde erforderlich, da die ursprüngliche Liste nicht nur immer länger und unübersichtlicher wurde, sondern auch Duplikationen, Fehler und Platzhalter für Dystonie-Formen ohne bekanntes Gen enthielt (Genereviews.Dystonia: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/>). Im Rahmen der MDSGene-Initiative der Movement Disorder Society (www.mdsgene.org) bieten Website und eine aktuelle Übersicht (Lange et al., 2021) detaillierte Daten zu monogenen, überwiegend isolierten Dystonien, die aus der in der englischen

Sprache verfügbaren Weltliteratur zu diesen Genen extrahiert wurden. Eine Übersicht von Dystonie-Formen mit bekanntem verursachendem Gen in der neuen Nomenklatur findet sich in **Tabelle 3**. Bisher nicht ausreichend bestätigte Dystonie-Gene (z.B. CIZ1) sind in der Tabelle nicht enthalten, diagnostisches genetisches Testen kann für diese Gene aktuell nicht empfohlen werden.

Tabelle 1. Klinische Klassifikation der Dystonien

Alter bei Beginn
<ul style="list-style-type: none"> frühkindlich (bis 2 Jahre) kindlich (3–12 Jahre) jugendlich (13–20 Jahre) frühes Erwachsenenalter (21–40 Jahre) spätes Erwachsenenalter (> 40 Jahre)
Topik
<ul style="list-style-type: none"> fokal segmental multifokal generalisiert (mit oder ohne Beinbeteiligung) Hemidystonie
Zeitlicher Verlauf
<ul style="list-style-type: none"> Krankheitsdynamik <ul style="list-style-type: none"> - statisch - progredient Symptomvariabilität <ul style="list-style-type: none"> - persistierend - aktionsspezifisch - tageszeitlich - paroxysmal
Assoziierte Symptome
<ul style="list-style-type: none"> isolierte Dystonie kombiniert mit anderen Bewegungsstörungen kombiniert mit weiteren neurologischen Symptomen

Tabelle 2. Ätiologische Klassifikation der Dystonien (modifiziert nach Albanese et al., MDJ 2013)

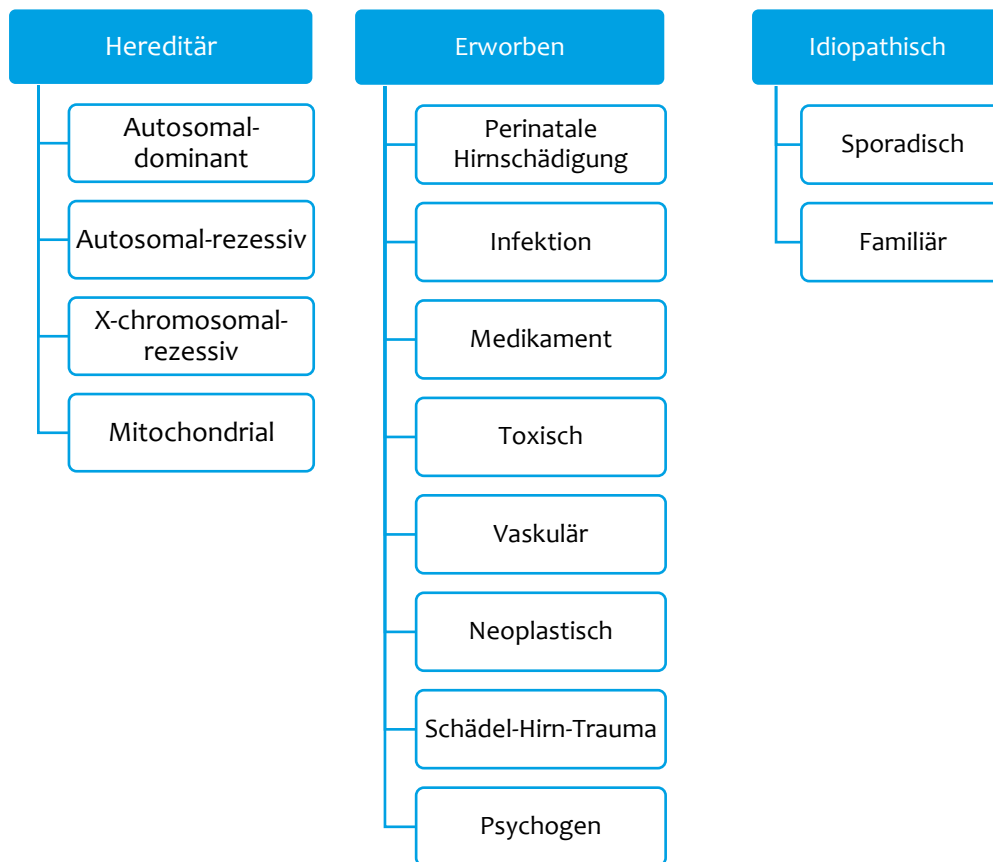


Tabelle 3. Erbliche Dystonie-Formen, bei denen die Dystonie einziges (isolierte Dystonie) oder prominentes und konsistentes Merkmal ist (kombinierte Dystonie). Diagnostisches genetisches Testen ist für all diese Gene verfügbar.

Dystonie-Form	Beschreibung	Erbgang	Ursprüngliches Symbol
Isolierte Dystonie			
DYT-TOR1A	Generalisierte Dystonie mit frühem Beginn	Autosomal-dominant	DYT1
DYT-THAP1	Im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter beginnende segmentale oder generalisierte Dystonie, häufig mit prominenter Dysphonie	Autosomal-dominant	DYT6
DYT-ANO3	Im Kindes- und Erwachsenenalter auftretende fokale (zervikale) oder segmentale Dystonie, begleitet von Tremor	Autosomal-dominant	DYT24
DYT-GNAL	Im Erwachsenenalter beginnende kraniozervikale Dystonie	Autosomal-dominant	DYT25
DYT-KMT2B#	Im Kindesalter und an den unteren Extremitäten beginnende, zumeist generalisierte Dystonie. Milde Gesichtsdysmorphien und z. T. leichte kognitive Einschränkungen	Autosomal-dominant	DYT28
DYT-VPS16	Dystonie mit Beginn im Jugendalter	Autosomal-dominant oder -rezessiv	Nicht vorhanden
Kombinierte Dystonie			
DYT/PARK-GCH1	Dopa-responsive Dystonie	Autosomal-dominant	DYT5a
DYT/PARK-TH	Dopa-responsive Dystonie Manifestation im Kindesalter. Zusätzliche klinische Zeichen wie Entwicklungsverzögerung, axiale Hypotonie, autonome Störungen, Spastizität möglich. Somit Überlappung mit komplexen Dystonien	Autosomal-rezessiv	DYT5b
DYT/PARK-SPR	Dopa-responsive Dystonie Im Kindesalter beginnende Dystonie, zusätzlich axiale Hypotonie, Entwicklungsverzögerung, autonome Störungen, Hyperreflexie möglich. Somit Überlappung mit komplexen Dystonien	Autosomal-rezessiv	Nicht vorhanden
DYT/PARK-ATP1A3	Dystonie-Parkinsonismus mit raschem Beginn	Autosomal-dominant	DYT12
DYT/PARK-TAF1*	Dystonie-Parkinsonismus bei Patienten philippinischer Herkunft	X-chromosomal	DYT3
DYT/PARK-PRKRA	In der Adoleszenz und an den unteren Extremitäten beginnendes, generalisiertes Dystonie-Parkinson-Syndrom	Autosomal-rezessiv	DYT16

Dystonie-Form	Beschreibung	Erbgang	Ursprüngliches Symbol
DYT/MYOC-SGCE	Myoklonus-Dystonie	Autosomal-dominant	DYT11
DYT/MYOC-KCTD17	Myoklonus-Dystonie	Autosomal-dominant	DYT26

#Aufgrund der (überwiegend milden) Zusatzzeichen wird diskutiert, ob Dystonien mit KMT2B-Mutationen alternativ den komplexen Dystonien zugeordnet werden sollten.

*Genetisches Testen ist bei Patienten philippinischen Ursprungs (Panay) aufgrund eines Gründer-Effekts (Gründer-Haplotyp) möglich.

2.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Unberücksichtigt bleiben experimentelle neurophysiologische Therapien (z. B. transkranielle Magnetstimulation, transkutane elektrische Nervenstimulation), die bislang nur an kleinen Patientenkollektiven und über unzureichend kurze Behandlungszeiträume erprobt wurden, sodass die klinische Relevanz nicht beurteilt werden kann.

3 Grundlagen

Bislang fehlen ausreichende Daten zur Epidemiologie der Dystonien. Eine aktuelle Metaanalyse der vorhandenen Daten schätzt eine Dystonie-Prävalenz von 16,4/100.000 für isolierte Dystonien (Steeves et al., Mov Disord, 2012). Für die kombinierten und komplexen Dystonie-Formen liegen keine epidemiologischen Daten vor. Für eine wachsende Zahl dystoner Syndrome konnte in den letzten Jahren eine genetische Basis gefunden werden (Klein, 2014). Zunächst gelang dies im Jahre 1994 für die Dopa-responsive Dystonie (DYT-GCH1). Ein weiterer Durchbruch gelang im Jahr 1997 mit der Entdeckung des TOR1A-Gens (früher DYT1) für die isolierte generalisierte Dystonie mit Beginn im Kindesalter, die wahrscheinlich mit der erstmals von Oppenheim 1911 beschriebenen (Oppenheim, 1911) und autosomal-dominant erblichen Dystonia musculorum deformans identisch ist (Klein & Fahn, 2013). Die Beobachtung, dass ca. 25 % der Patienten mit isolierten Dystonien mit Beginn im Erwachsenenalter eine positive Familienanamnese aufweisen, legt die Vermutung nahe, dass auch ein Teil der fokalen oder segmentalen Dystonien

des Erwachsenenalters genetisch bedingt sein könnte. Eine allen Dystonien gemeinsame biochemische Funktionsstörung konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Aktuell geht man bei den Dystonien von einer zentralen Störung im Netzwerk der Basalganglien, des Cerebellum und des Cortex aus, also denjenigen Regelkreisen des Gehirns, die für die Motorik wichtig sind (Neychev et al., 2008). Die häufige Assoziation komplexer Dystonien zu Läsionen im Bereich der Basalganglien und die Beeinflussung des dopaminergen Systems durch Medikamente, die eine Dystonie auslösen können, lassen vermuten, dass auch bei Dystonie-Formen ohne bekannte Ursache eine Funktionsstörung im Bereich der Basalganglien eine Rolle spielen. Zudem konnte bei Dystonie-Patienten, die keine offensichtliche Läsion der Basalganglien aufwiesen (z. B. durch eine Magnetresonanztomographie ersichtlich) anhand funktioneller Studien mit Positronen-Emissions-Tomographie eine veränderte Metabolitenaufnahme in den Basalganglien, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, beobachtet werden (Carbon et al., 2009; Neychev et al., 2011).

4 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., 2011). Auch rascher wechselnde, myokloniforme Bewegungsmuster können vorkommen. Hiervon abzugrenzen ist jedoch das Syndrom der Myoklonus-Dystonie, einer 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 diese kombinierte Dystonie durch eine Mutation im Epsilon-Sarkoglykan-Gen verursacht (DYT-SGCE) (Müller, 2009).

Tremor ist ein häufiges Begleitsymptom dystoner Bewegungsstörungen und findet sich bei über 50 % der Patienten (Norris et al., 2016). 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 Fragen nach dem Lebensalter bei Symptombeginn, dem Geburtsverlauf, der frühkindlichen motorischen Entwicklung, 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. Hierfür ist eine ergänzende kraniale Kernspintomographie zum Nachweis von strukturellen Hirnläsionen oder z. B. Kupferablagerungen im Gehirn (bei M. Wilson) hilfreich. **Tabelle 4** gibt eine Übersicht über sinnvolle Untersuchungen bei dystonen Syndromen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Klinik.

Bei ca. 25 % der Patienten findet sich eine positive Familienanamnese, allerdings findet sich in großen Registern (Dystonia Coalition, DysTract) bislang nur bei unter 3 % der Patienten eine monogene Ursache der Dystonie. Daher ist eine genetische Diagnostik nur in gut begründeten Einzelfällen sinnvoll: Z. B. ist bei allen isolierten generalisierten Dystonien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter, insbesondere wenn die Symptomatik in Hand oder Fuß beginnt, an eine Tor1A-Mutation zu denken (DYT-TOR1A) (Harbo et al., 2009). Auch bei negativer Familienanamnese ist wegen der reduzierten Penetranz und variablen Krankheitsausprägung eine genetische Untersuchung auf das Vorliegen dieser Mutation sinnvoll, wenn das Erkrankungsalter unter 26 Jahren liegt. Bei einer familiären oder früh beginnenden generalisierten Dystonie mit kraniozervikalem Schwerpunkt kann eine Testung auf Mutationen im THAP1- oder im GNAL-Gen (DYT-THAP1 und DYT-GNAL) erfolgen. Bei der Myoklonus-Dystonie mit alkoholresponsiven Myoklonien, frühem Erkrankungsbeginn und positiver Familienanamnese lassen sich bei über 50 % der Fälle heterozygote exonische Mutationen im Epsilon-Sarkoglykan-Gen (DYT-SCCE) nachweisen (Zimprich et al., 2001; Müller, 2009). Unwahrscheinlich sind Mutationen in diesem Gen jedoch bei Patienten ohne Myoklonien, mit einem reinen Kopftremor oder einem Haltetremor der Extremitäten. Für die insgesamt seltenen paroxysmalen Dystonien, die Dopa-responsive Dystonie und das Dystonie-Parkinson-Syndrom, stehen weitere molekulargenetische Tests zur Verfügung (Albanese et al., 2011) und werden

inzwischen überwiegend als sogenannte Panel-Diagnostik (bekannte Dystonie-Gene in einem Sequenzier-Panel kombiniert) durchgeführt.

Für die große Gruppe der isolierten fokalen oder segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters ist in der Regel eine genetische Diagnostik nicht sinnvoll, es sei denn, die Familienanamnese ist positiv. Hier finden sich in erster Linie Mutationen im GNAL-Gen (DYT-GNAL) (Albanese et al., 2011). Eine aktuelle Übersicht über die Häufigkeiten und Ausprägung klinischer Zeichen der monogenen isolierten Dystonien findet sich in PMID: 33502045 (Lange et al., 2021).

Tabelle 4. Sinnvolle Zusatzuntersuchungen

	Isolierte Dystonie		Kombinierte/ komplexe Dystonie
	Beginn im Kindes-, Jugendalter	Beginn im Erwachsenenalter	
Kraniale Kernspintomographie	+	(+°)	+
EEG			+
Augenärztliche Spaltlampenuntersuchung	+	(+)*	+
Blut:			
BB, BSG, Leber-, Nierenwerte, Gerinnung	+	+	+
Coeruloplasmin	+	(+)*	+
Kupfer	+	(+)*	+
Lues-Serologie		(+)	+
Antinukleäre Antikörper (AK)	+	(+)	+
Schilddrüsenhormone und AK	+		+
Immunelektrophorese			+
Aminosäuren			+
Lysosomale Enzyme			+
Langkettige Fettsäuren			+
Alpha-Fetoprotein			+
Blutausstrich (Akanthozyten)			+
Liquor:			
Biogene Amine und Katecholamine bei Dopa-responsiver Dystonie	+		+
Glucose und Laktat bei GLUT1-Defizienz Syndrom	+		+

	Isolierte Dystonie		Kombinierte/ komplexe Dystonie
	Beginn im Kindes-, Jugendalter	Beginn im Erwachsenenalter	
Urin:			
Kupferausscheidung	+	(+)*	+
Aminosäuren			+
Oligosaccharide			+
Mukopolysaccharide			+
Biopsien: Muskel			(+)
Genetische Untersuchung	+	(+)	+
L-Dopa-Test	+	(+)	+

*Bei Erwachsenen unter 50 Jahren sollte ein Morbus Wilson mit diesen Screening-Untersuchungen gesucht werden; *bei nicht progredienten fokalen Dystonien des höheren Alters (wie Blepharospasmus, zervikale Dystonie) selten indiziert

5 Therapie

5.1 Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Unter den kombinierten idiopathischen Dystonien ist nur die Dopa-responsive Dystonie (DYT/PARK-GCH1, Segawa-Syndrom) einer ursächlichen Behandlung zugänglich. Sie beruht auf einer autosomal-dominant vererbten Störung der 6-Pyrvoyl-Tetrahydrobiopterin-Synthese durch Mutation im Guanosintriphosphat-Cyclohydrolase 1 (GCH1)-Gen (kodiert für das schrittmachende Enzym für die Tetrahydrobiopterin-Synthese), die den Dopaminstoffwechsel beeinträchtigt (Müller, 2009). Unter lebenslanger Substitution von L-Dopa mit einem Dopadecarboxylaseinhibitor können die betroffenen Patienten praktisch symptomfrei werden, wobei das therapeutische Fenster insgesamt klein ist und viele Patienten auch unter Therapie diskrete residuelle dystone und Parkinson-Zeichen bieten (Hwang et al., 2001; Tadic et al., 2012). Da sich auch einige andere sekundäre Dystonie-Formen (z. B. die Myoklonus-Dystonie, aber auch symptomatische 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 (Nutt & Nygaard, 2001). Die Dosierung erfolgt einschleichend bis zu einer maximalen Tagesdosis von 3 x 200 mg (bei Kindern 10 mg/kg Körpergewicht täglich auf drei Einzeldosen verteilt) und 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 (Nutt and Nygaard, 2001). Auch bei Beginn einer fokalen Dystonie im Erwachsenenalter lohnt sich ein solch langwieriger L-Dopa-Therapieversuch, wenn man ein Parkinson-Dystonie-Syndrom, wie es etwa bei juvenilen, insbesondere vererbten Formen der Parkinson-Krankheit als Initialsymptom auftreten kann, vermutet.

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 BoNT in der Regel Therapie der ersten Wahl (Costa et al., 2005b, c; Costa et al., 2005a; Albanese et al., 2006; Albanese et al., 2011; Castelao et al., 2017). Bei Betroffensein ausgedehnter Muskelpartien im Rahmen segmentaler oder generalisierter Dystonien treten systemische, medikamentöse Behandlungsstrategien in den Vordergrund, während die BoNT-Therapie der Behandlung besonders störender Fokalsymptome vorbehalten bleibt. Chirurgische Behandlungsverfahren können bei konservativ therapierefraktären Fällen mit schwerer Behinderung indiziert sein (Krack & Vercueil, 2001; Albanese et al., 2011).

5.2 Pharmakotherapie

5.2.1 Botulinum-Neurotoxin

5.2.1.1 Allgemeines zu Botulinum-Neurotoxin

BoNT ist das Exotoxin von *Clostridium botulinum*, einem grampositiven anaeroben Sporenbildner. Immunologisch kann man sieben Serotypen (A, B, C (1 und 2), D, E, F, G) unterscheiden. Ein weiterer Serotyp (H) wurde in neueren Arbeiten beschrieben, allerdings ist die Diskussion kontrovers, ob es sich dabei tatsächlich um einen neuen Serotyp handelt. BoNT bindet mit der schweren Kette hochselektiv an Glykoproteine der Nerven terminale und wird dann unter Vermittlung von SV2 nach intrazellulär transportiert. Die katalytische Domäne der leichten Kette spaltet dort SNAP-25 (BoNT-A) und unterbricht die synaptische Transmission. Diese Störung der neuromuskulären Übertragung bewirkt eine Schwäche der Muskulatur, die je nach Applikationsweise und Dosierung des Toxins nach wenigen Tagen eintritt. Im Tierversuch kommt es zu einer polyneuronalen Reinnervation von Muskelfasern, d. h., eine

Muskelfaser wird von mehreren Nervenendigungen innerviert. Innerhalb weniger Wochen nach BoNT-Applikation kommt es zu einem 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 BoNT (Moore & Naumann, 2003).

In Deutschland sind momentan drei BoNT-Typ-A-Präparate (BOTOX – Onabotulinumtoxin, Dysport – Abobotulinumtoxin und Xeomin – Incobotulinumtoxin) zur Behandlung der zervikalen Dystonie und des Blepharospasmus zugelassen. Es bestehen zwischen den verschiedenen BoNT-A-Präparaten Unterschiede insbesondere hinsichtlich des Vorhandenseins (BOTOX, Dysport) oder Fehlens (Xeomin) nicht toxischer Komplexproteine. Ein BoNT-Typ-B-Präparat (Neurobloc – Rimabotulinumtoxin) ist zur Behandlung der zervikalen Dystonie in Deutschland zugelassen.

5.2.1.2 Fokale Dystonien

Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT-Therapie bei zervikaler Dystonie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT-A bei zervikaler Dystonie konnte in mehreren randomisierten und kontrollierten Studien nachgewiesen werden (Brashear et al., 1999; Truong et al., 2005; Brin et al., 2008; Charles et al., 2012; Fernandez et al., 2013; Mordin et al., 2014; Poewe et al., 2016; Castela et al., 2017). Die wichtigsten Faktoren für ein gutes Ansprechen sind korrekte Muskelauswahl und adäquate BoNT-Dosierung. Eine Injektionskontrolle mittels EMG oder Ultraschall kann im Falle von Problemen bei der Muskelidentifikation mittels Palpation hilfreich sein (Nijmeijer et al., 2012). Nach BoNT-Injektion beträgt die Wirklatenz ca. eine Woche, die Dauer des Maximaleffekts etwa 4 Wochen und die Dauer des Gesamteffekts durchschnittlich 10–12 Wochen mit jedoch interindividuell großem Streubereich. Anschließend ist eine Reinjektion erforderlich. Bei kurzfristiger BoNT-Reinjektion („Booster“-Injektionen) zur Wirkungsoptimierung besteht das Risiko der Antikörperentwicklung gegen das Toxin. Außerdem scheint die Häufigkeit des Auftretens von neutralisierenden Antikörpern mit der Dauer einer Behandlung und der injizierten Menge von BoNT assoziiert zu sein (Albrecht et al., 2019). Patienten werden in diesem Fall therapierefraktär. Ein sekundäres Therapieversagen lässt sich durch den Nachweis neutralisierender

Antikörper bestätigen. Es besteht eine klare Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen (Costa et al., 2005b). Die häufigsten Nebenwirkungen von BoNT sind Schwäche der Nackenmuskulatur, Dysphagie, trockener Mund/Halsschmerzen und Stimmveränderungen/Heiserkeit.

Für Incobotulinumtoxin konnte eine randomisierte kontrollierte Studie erstmals die Sicherheit flexibler Injektionsintervalle zwischen 6 und 20 Wochen in einem Dosisbereich zwischen 120 und 240 Units Incobotulinumtoxin pro Behandlung ohne signifikante Zunahme von Nebenwirkungen bei kürzerem Reinjektionsintervall nachweisen (Fernandez et al., 2013). Hinsichtlich der Auswahl des Serotyps für die Erstbehandlung zeigt BoNT Typ B (Rimabotulinumtoxin) gegenüber BoNT Typ A bei Patienten mit zervikaler Dystonie häufiger Mundtrockenheit und Dysphagie als Nebenwirkung (Dressler & Bigalke, 2005; Pappert et al., 2008). Zusätzlich besteht bei Behandlung mit BoNT-B gegenüber BoNT-A ein höheres Risiko für die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Patienten mit zervikaler Dystonie (Jankovic et al., 2006; Chinnapongse et al., 2010). Daher sollte Rimabotulinumtoxin nicht in der Erstbehandlung der zervikalen Dystonie zum Einsatz kommen.

Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT-Therapie bei Blepharospasmus

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT-A bei Patienten mit Blepharospasmus konnte in mehreren randomisierten und kontrollierten Studien mit einer hohen Effektstärke nachgewiesen werden, ca. 90 % der behandelten Patienten sprechen auf die Therapie an (Costa et al., 2005c; Roggenkamper et al., 2006; Truong et al., 2008; Jankovic et al., 2011). Eine kombinierte Behandlung von orbitalen und prä tarsalen Muskelanteilen kann das Ansprechen von Patienten mit Blepharospasmus verbessern (Esposito et al., 2014). Nach BoNT-Injektion beträgt die Wirklatenz ca. 3–4 Tage, die Dauer des Gesamteffekts durchschnittlich 12 Wochen mit jedoch interindividuell großem Streubereich. Anschließend ist eine Reinjektion erforderlich. Die Effektivität in der Langzeitbehandlung konnte in mehreren unkontrollierten Studien nachgewiesen werden (Ababneh et al., 2014; Streitova & Bares, 2014). Es besteht eine klare Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen von BoNT sind transiente Ptose, passagere Diplopie, vermehrtes Augen tränen und Hämatome an der Einstichstelle. Die

Nebenwirkungen sind in der Regel mild und klingen innerhalb von 2 Wochen meist vollständig ab (Jankovic et al., 2011; Truong et al., 2013).

Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT-Therapie bei oromandibulärer Dystonie

Klinisch ist bei der oromandibulären Dystonie (OMD) die Kieferschlussdystonie von der Kieferöffnungsdystonie zu unterscheiden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT-A bei Patienten mit Kieferschlussdystonie und Kieferöffnungsdystonie konnte in mehreren unkontrollierten Studien gezeigt werden (Tan & Jankovic, 1999; Bhattacharyya & Tarsy, 2001; Laskawi & Rohrbach, 2001; Sinclair et al., 2013). Die Kieferschlussdystonie zeigt ein besseres Ansprechen auf BoNT als die Kieferöffnungsdystonie, bei Letzterer ist auch häufiger mit passageren Nebenwirkungen im Sinne einer Dysarthrie und/oder Dysphagie zu rechnen (Tan & Jankovic, 1999; Bhattacharyya & Tarsy, 2001; Sinclair et al., 2013).

Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT-Therapie bei spasmodischer Dysphonie

Klinisch ist bei der spasmodischen Dysphonie (SD) die SD vom Adduktortyp mit gepresster Stimme und die SD vom Abduktortyp mit hauchender Stimme zu unterscheiden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT-A bei Patienten mit SD vom Adduktortyp wurde in einer randomisierten und kontrollierten Studie (Truong et al., 1991) sowie in mehreren und zum Teil größeren unkontrollierten Serien gezeigt (Blitzer et al., 1998; Langeveld et al., 2001; Watts et al., 2006; Watts et al., 2008). Die Injektionsbehandlungen können unilateral oder bilateral durchgeführt werden, eine direkte Vergleichsuntersuchung konnte keine Überlegenheit der bilateralen gegenüber der unilateralen Injektion zeigen (Adams et al., 1993). Die durchschnittlichen Besserungsraten bei der SD vom Adduktortyp liegen zwischen 70 und 95 % (Blitzer et al., 1998; Fulmer et al., 2011). Die Wirkdauer liegt bei Patienten mit SD vom Adduktortyp bei 12–16 Wochen (Blitzer et al., 1998). Als passagere Nebenwirkungen können milde Dysarthrie und Dysphagie sowie kleine Hämatome an der Injektionsstelle beobachtet werden (Truong et al., 1991).

Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT bei SD vom Abduktortyp ist unzureichend. Unkontrollierte Serien berichten einen geringeren Effekt und eine kürzere Wirkdauer der BoNT-Therapie bei SD vom Abduktortyp im Vergleich zur SD vom Adduktortyp; als mögliche

Nebenwirkung von BoNT bei SD vom Abduktortyp wird milder Stridor berichtet (Blitzer et al., 1998). BoNT-Injektionsbehandlungen bei spasmodischer Dysphonie sollten ausschließlich kontrolliert (EMG oder Laryngoskopie) durchgeführt werden, wobei kein Hinweis für die Überlegenheit einer Methode gegenüber der anderen besteht (Galardi et al., 2001).

Wirksamkeit und Sicherheit der BoNT-Therapie bei Schreibkrampf und Musikerkrampf

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT-A bei Patienten mit Schreib- und Musikerkrampf konnte in mehreren randomisierten und kontrollierten Studien nachgewiesen werden (Poungvarin, 1991; Tsui et al., 1993; Cole et al., 1995; Wissel et al., 1996; Kruisdijk et al., 2007). Das heterogene klinische Spektrum und die hohen Anforderungen an eine optimale Koordination der Handmotorik resultieren jedoch in einer deutlich geringeren Effektstärke von BoNT bei Schreib- und Musikerkrampf im Vergleich zu kraniozervikalen Dystonien. In Langzeituntersuchungen brechen ca. 50 % der Patienten aufgrund unzureichender Wirkung oder aufgrund lokaler Nebenwirkungen die BoNT-Therapie ab (Schuele et al., 2005; Kruisdijk et al., 2007; Ramirez-Castaneda & Jankovic, 2013). Es besteht eine klare Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung hinsichtlich der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen. Häufig tritt eine die Finger- und Handmotorik kompromittierende mehrwöchige Schwäche nach lokaler BoNT-Injektion auf (Wissel et al., 1996; Schuele et al., 2005; Kruisdijk et al., 2007). Es existieren keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen palpationsbasierter und apparategestützter BoNT-Injektionsbehandlung im Hinblick auf Wirksamkeit, Wirkdauer oder Nebenwirkungen bei Patienten mit Schreib- oder Musikerkrampf. Zur Injektionskontrolle können entweder EMG, lokale Elektrostimulation oder Sonographie verwendet werden. Eine offene Vergleichsstudie konnte keinen Unterschied im Behandlungsergebnis zwischen Elektrostimulations- und EMG-gesteuerter BoNT-Injektion nachweisen (Geenen et al., 1996). Hochaktuell hat im Januar 2021 der Gemeinsame Bundesausschuss eine Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen und die Off-label-Indikation für BoNT A zur Behandlung aufgabenspezifischer fokaler Dystonien als verordnungsfähig deklariert, somit also auch für den Schreibkrampf und den Musikerkrampf.

5.2.1.3 Segmentale, axiale und generalisierte Dystonien

Bei Affektion ausgedehnter Muskelpartien im Rahmen schwerer segmentaler, axialer oder generalisierter Dystonien treten systemische medikamentöse Behandlungsstrategien und operative Verfahren (THS) in den Vordergrund, während die BoNT-Therapie der Behandlung besonders störender Fokalsymptome vorbehalten bleibt und damit den o. g. Indikationsstellungen entspricht. Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von BoNT bei generalisierten Dystonien vor. Einzelne offene Fallserien berichten moderate Effekte von BoNT-A bei Patienten mit primärer oder tardiver axialer Dystonie ohne relevante Nebenwirkungen (Comella et al., 1998; Benecke & Dressler, 2007). Ein moderates bis exzellentes Ansprechen auf BoNT wird bei einzelnen Patienten mit Dystonie der unteren Extremitäten berichtet (Duarte et al., 1995; Schneider et al., 2006; Singer & Papapetropoulos, 2006; Martino et al., 2010).

5.2.2 Orale systemische Pharmakotherapie

5.2.2.1 Wirksamkeit und Sicherheit von Anticholinergika

Trihexyphenidyl ist das Anticholinergikum, mit dem die meiste Erfahrung bei Patienten mit Dystonie besteht (Burke & Fahn, 1983; Burke et al., 1986; Brans et al., 1996; Bressman & Greene, 2000). Biperiden ist annähernd dosisäquivalent. Die Aufdosierung von Trihexyphenidyl erfolgt einschleichend unter Berücksichtigung der Verträglichkeit. Neben kognitiven Nebenwirkungen insbesondere bei älteren Patienten kann es zu Harnverhalt und einer Erhöhung der Transaminasen unter Anticholinergika kommen. Eine regelmäßige Bestimmung der Leberwerte wird empfohlen. Das abrupte Absetzen von Anticholinergika ist unbedingt zu vermeiden, damit sich die Krankheitssymptome nicht krisenhaft verschlechtern.

Fokale Dystonien

Zervikale Dystonie: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Anticholinergika konnte bei Patienten mit zervikaler Dystonie in einer randomisierten und kontrollierten Studie nachgewiesen werden (Nutt et al., 1984), allerdings zeigten mehrere kontrollierte Vergleichsstudien eine Überlegenheit von BoNT-A gegenüber Anticholinergika in der Behandlung der zervikalen Dystonie

(Burke & Fahn, 1983; Fahn, 1983b; Burke et al., 1986; Brans et al., 1996; Bressman & Greene, 2000; Costa et al., 2005a).

Blepharospasmus: Eine kleine placebokontrollierte Crossover-Studie konnte keinen Effekt von Anticholinergika auf die Symptome des Blepharospasmus zeigen (Nutt et al., 1984), eine unkontrollierte Fallserie berichtete einen positiven Effekt bei lediglich 20 % der behandelten Patienten (Grandas et al., 1988). Eine prospektive, unkontrollierte Studie mit 24 Trihexyphenidyl-behandelten Patienten mit Blepharospasmus und/oder orofazialer Dystonie ergab bei 58 % eine milde, transiente (< 3 Monate) sowie bei 37 % eine ausgeprägte und dauerhafte Verbesserung der Symptome unter Therapie (Jankovic & Ford, 1983). Bei Nichtansprechen eines Blepharospasmus auf BoNT-Behandlungen kann eine Therapie mit Anticholinergika erwogen werden.

Es liegen keine kontrollierten Daten zur Wirksamkeit von Anticholinergika bei den übrigen fokalen Dystonien vor. In Einzelfallberichten (Duvoisin, 1983) und einer größeren retrospektiven Analyse (Lang et al., 1982) konnte mehrheitlich kein positiver Effekt der Anticholinergika auf oromandibuläre Dystonie und Schreibkrampf beobachtet werden, sodass der Einsatz von Anticholinergika bei den übrigen fokalen Dystonien nicht erwogen werden soll.

Segmentale und generalisierte Dystonien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Anticholinergika konnte bei Patienten mit generalisierter Torsionsdystonie in einer randomisierten und kontrollierten Studie nachgewiesen werden (Burke & Fahn, 1983; Burke et al., 1986). In mehreren größeren unkontrollierten Studien wurde ebenfalls die Effektivität von Anticholinergika bei Kindern und Erwachsenen mit schweren segmentalen und generalisierten Dystonien berichtet (Fahn, 1983a; Marsden et al., 1984). Eine weitere unkontrollierte Studie an Kindern mit sekundärer Dystonie im Rahmen einer infantilen Zerebralparese (ZP) konnte keinen Nutzen durch Trihexyphenidyl zeigen (Sanger et al., 2007). Gleichzeitig wurde bei manchen ZP-Kindern mit Chorea unter Trihexyphenidyl eine Zunahme der hyperkinetischen Bewegungsstörung beobachtet. Eine weitere ZP-Studie mit 16 Kindern kam zu einem ähnlichen Schluss, dass es nur insuffiziente Evidenz gibt bezüglich des Therapieeffekts von Trihexyphenidyl bei ZP auf die Endpunkte Verbesserung der Dystonie und der Armfunktion sowie vermehrte

Teilnahme an den Aktivitäten des täglichen Lebens (Rice & Waugh, 2009; Harvey et al., 2018).

Zusammenfassend soll der Einsatz von Anticholinergika insbesondere bei jüngeren Patienten mit primären schweren generalisierten Dystonien erwogen werden. Bei sekundären Dystonien im Rahmen einer ZP sollen Anticholinergika nicht erwogen werden.

5.2.2.2 Weitere orale Medikamente

Fokale Dystonien

Für den älteren Dopaminagonisten Lisurid wurden in einer kleinen offenen Serie positive Effekte bei verschiedenen primären fokalen (und tardiven) Dystonien berichtet (Quinn et al., 1985). Demgegenüber zeigte eine kontrollierte Studie mit Lisurid nur einen minimalen und passageren Effekt bei verschiedenen fokalen Dystonien (Nutt et al., 1985). Eine weitere kontrollierte Studie mit Bromocriptin konnte bei Patienten mit zervikaler Dystonie keinen Effekt nachweisen (Juntunen et al., 1979), sodass zur Behandlung fokaler Dystonien Dopaminagonisten nicht erwogen werden sollen. Auch die Behandlung mit Amantadin konnte bei Patienten mit zervikaler Dystonie in einer kontrollierten Studie keinen Effekt nachweisen (West, 1977). Für Tetrabenazin wurde in einer großen unkontrollierten Studie mit Follow-up über 24 Monate ein moderater Effekt für verschiedene Formen der fokalen Dystonie berichtet (Paleacu et al., 2004).

In mehreren älteren Fallberichten und unkontrollierten Fallserien wurden positive Effekte von Diazepam bei Patienten mit zervikaler Dystonie berichtet (Ahmad & Meeran, 1979). Aufgrund von Toleranzentwicklung und Abhängigkeitspotenzial sollten Benzodiazepine zur Langzeitbehandlung fokaler Dystonien jedoch äußerst zurückhaltend eingesetzt werden. Antiepileptika wie Valproat oder Levetiracetam sind bei fokalen kraniozervikalen Dystonien unwirksam (Tarsy & Simon, 2006).

Das Antiarrhythmikum Mexiletin hat in kleinen offenen Serien einen positiven Effekt bei Patienten mit zervikaler Dystonie gezeigt (Ohara et al., 1998; Lucetti et al., 2000). In einer kleinen offenen Serie konnte kein Effekt von Clozapin bei Patienten mit primärer zervikaler Dystonie nachgewiesen werden (Thiel et al., 1994). Demgegenüber berichteten mehrere offene Studien positive Effekte von Clozapin auf fokale Symptome bei schwerer tardiver Dystonie/Dyskinesie (Hazari et al., 2013). Olanzapin zeigte in einer kleinen offenen Serie an

Patienten mit tardiver zervikaler Dystonie ebenfalls positive Effekte (Lucetti et al., 2002).

Zusammengefasst kann bei Nichtansprechen auf BoNT bei Patienten mit primären fokalen Dystonien ein Behandlungsversuch mit Tetrabenazin und bei Patienten mit tardiver Dystonie ein Behandlungsversuch mit Clozapin oder Olanzapin erwogen werden.

Segmentale und generalisierte Dystonien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von L-Dopa konnte bei Patienten mit Dopa-responsiver Dystonie (Segawa-Syndrom) in mehreren größeren unkontrollierten Studien nachgewiesen werden. Patienten mit Dopa-responsiver Dystonie sprechen in aller Regel bereits auf geringe Mengen L-Dopa sehr gut und lang anhaltend an (Hwang et al., 2001; Nutt & Nygaard, 2001; Trender-Gerhard et al., 2009). Unter lebenslanger Substitution von L-Dopa können die betroffenen Patienten überwiegend eine langfristig gute Symptomkontrolle erzielen (Hwang et al., 2001). Vereinzelt können bei langjähriger Behandlung Wearing-off und milde Dyskinesien auftreten. Prinzipiell ist bei allen Dystonien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter ein L-Dopa-Behandlungsversuch über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen in ausreichender Tagesdosis (10 mg/kg Körpergewicht/Tag) indiziert (Hwang et al., 2001; Nutt & Nygaard, 2001; Trender-Gerhard et al., 2009).

In mehreren offenen Studien konnten moderate Effekte von Clozapin bei Patienten mit primären segmentalen und generalisierten Dystonien sowie bei Patienten mit schweren tardiven Dystonien gezeigt werden (Karp et al., 1999; Hazari et al., 2013; Grover et al., 2014). Für Tetrabenazin konnten in einer großen unkontrollierten Studie mit Follow-up über 24 Monate moderate Effekte bei Patienten mit generalisierter Dystonie nachgewiesen werden (Paleacu et al., 2004). Der GABA-B-Autorezeptoragonist Baclofen (orale Verabreichung) hat in mehreren offenen Studien positive Effekte bei Patienten mit segmentalen und generalisierten Dystonien gezeigt mit einer Ansprechrate von ca. 30 % (Greene, 1992). Unkontrollierte Studien berichteten bereits vor über 50 Jahren positive Effekte von Diazepam/Benzodiazepinen bei Patienten mit generalisierter Dystonie (Keats, 1963). Die Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen sollte jedoch aufgrund von Toleranzentwicklung und Abhängigkeitspotenzial möglichst vermieden werden, ist aber bei bestimmten Patienten vertretbar, wenn alle anderen

Therapieoptionen ausgeschöpft sind und ein festes Dosierschema eingehalten wird. Antiepileptika wie Valproat und Levetiracetam sind vermutlich bei Patienten mit segmentalen und generalisierten Dystonien unwirksam (Hering et al., 2007).

Mehrere Cochrane-Übersichten haben sich in den letzten Jahren mit der Behandlung von tardiven Dyskinesien (Dystonie nicht explizit erwähnt) mittels oraler Medikation beschäftigt (Alabed et al., 2018; Bergman & Soares-Weiser, 2018; El-Sayeh et al., 2018; Essali et al., 2018; Soares-Weiser et al., 2018a; Soares-Weiser et al., 2018b; Tammenmaa-Aho et al., 2018). Dabei wurde die Evidenzlage zumeist als nicht überzeugend bzw. von niedriger Qualität eingestuft, sodass es unmöglich sei, eine klare Empfehlung auszusprechen für eine Therapie mit GABA-Agonisten wie Baclofen und Valproat, Anticholinergika, Cholinergika, Calciumkanalblocker, Vitamin E, α -Methyldopa und Tetrabenazin. Es existiert eine einzige Cochrane-Übersichtsarbeit zu tardiven Dyskinesien, die explizit das Symptom der Dystonie erwähnt und eine positive Wirkung für die Behandlung der tardiven Dystonie mittels der Fettsäure Ethyl-EPA beschreibt, jedoch mit niedriger Evidenzlage (Soares-Weiser et al., 2018b).

5.3 Operative Therapien

5.3.1 Peripher denervierende Verfahren

5.3.1.1 Fokale Dystonien

Wirksamkeit und Sicherheit von operativ peripher denervierenden Verfahren – Therapie der zervikalen Dystonie

In Übereinstimmung mit den Europäischen Leitlinien (Albanese et al., 2006) und den NICE-Empfehlungen (www.nice.org.uk, 2004) ist eine selektive periphere Denervierung indiziert, wenn eine medikamentöse Therapie oder BoNT-Therapie erfolglos ist. Es liegen eine historische Übersichtsarbeit aus dem Johns-Hopkins-Krankenhaus (Vogel et al., 2010), eine Übersicht unkontrollierter Fallserien (Dent, 2002), eine prospektive Studie mit teilweise verblindeter Evaluierung (Munchau et al., 2001b) und vier weitere unkontrollierte Studien mit mind. 30 Patienten und langem Follow-up (26 Monate bis 29 Jahre) vor. Zwei Studien vergleichen die selektive Denervierung mit der tiefen Hirnstimulation (THS) im Globus pallidus internus (GPi). In der

ersten Studie (Huh et al., 2010) zeigten die Patienten mit THS bezüglich der postoperativen Werte in der TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) bessere Werte (Verbesserung um $17,19 \pm 5,93$ zu präoperativ) als mit der Denervierung (Verbesserung um $14,70 \pm 4,98$). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,326$). Lediglich in der Beurteilung der postoperativen Schmerzen zeigte sich ein Trend zugunsten der THS ($p = 0,094$). Einschränkend ist zu sagen, dass das Patientenkollektiv relativ klein war (16 Denervierung; 8 THS). Die zweite aktuelle Studie (Contarino et al., 2014) verglich 20 Patienten mit Denervierung und 15 Patienten mit GPI-THS. Die Autoren fanden signifikante Verbesserungen bezüglich des Global Outcome Score (GOS), der visuellen Analogskala (VAS) und des Tsui Score bei den Patienten mit THS im Vergleich zur peripheren selektiven Denervierung und favorisieren trotz der möglichen schwerwiegenden Komplikationen klar die THS. Die einzige prospektive Studie (Munchau et al., 2001b) zeigte, dass 68 % der Patienten im GOS eine signifikante Verbesserung 12 Monate nach der selektiven Denervierung aufwiesen.

Die unkontrollierten, retrospektiven Studien weisen teilweise hohe Patientenzahlen auf mit langem Follow-up, aber ohne Nutzung bewährter klinischer Skalen: z. B. Gesamtpopulation von $n = 362$, davon $n = 207$ mit Follow-up von 2–29 Jahren, 71 % exzellentes Outcome, 17 % gutes Outcome (Chen et al., 2000); $n = 155$ mit Follow-up von $n = 140$ im Mittel 32,8 Monate (3–124), 18 exzellent (TWSTRS von 51 auf 10), 50 gut (TWSTRS von 46 auf 34), 34 mäßiger Erfolg (TWSTRS von 53 auf 43), 19 wenig Erfolg (54 auf 45), 19 kein Erfolg (4 auf 46) (Braun & Richter, 2002); $n = 260$ mit Follow-up von $n = 167$ über 5 Jahre und $n = 64$ über 10 Jahre, 40 % exzellent, 44 % sehr gut, 10 % mäßig, 2 % schlecht (Bertrand, 1993).

Nebenwirkungen sind Taubheit oder Dysästhesie im Bereich des N. occipitalis major (bei C2-Durchtrennung); temporäre Occipitalisneuralgie; mögliche Wundinfektion und das Risiko der Luftembolie (2 %), wenn in sitzender Position operiert wird (Girard et al., 2003). Die Schluckfunktion bessert sich in der Regel durch die verbesserte Kopf- und Halsposition; lediglich wenige Patienten ohne präoperative Schluckstörung berichten über eine verzögerte Schluckinitiation nach der Operation (Munchau et al., 2001a).

Intradurale Rhizotomien (Friedman et al., 1993) und mikrovaskuläre Dekompressionen (der C2-Wurzel) (Jho & Jannetta, 1995) gelten heute als obsolet.

5.3.1.2 Segmentale und generalisierte Dystonien

Wirksamkeit und Sicherheit von operativ peripher denervierenden Verfahren – Therapie von segmentalen Dystonien

Es liegen keine Studien zu peripher denervierenden Verfahren bei segmentalen Dystonien vor. Insofern kann keine Empfehlung ausgesprochen werden. Rhizotomien werden gelegentlich bei Zerebralpareesen mit gemischt dystonen und spastischen Krankheitsbildern ausgeführt, wobei die Indikation insbesondere die spastische Komponente ist.

Wirksamkeit und Sicherheit von operativ peripher denervierenden Verfahren – Therapie von generalisierten Dystonien

Es gibt keine Hinweise auf die Wirksamkeit peripher denervierender Verfahren bei der generalisierten Dystonie.

5.3.2 Intrathekale Baclofengabe

5.3.2.1 Fokale Dystonien

Wirksamkeit und Sicherheit einer intrathekalen Baclofengabe – Therapie der fokalen oder segmentalen Dystonien

Es gibt keine qualitativ hochwertigen Studien oder größere Fallserien zu der Therapie bei fokalen oder segmentalen Dystonien. Ein Fallbericht von zwei Patienten mit einer zervikalen Dystonie und Schreibkrampf berichtet von einer Besserung durch hochzervikal intrathekal appliziertes Baclofen (in Kombination mit Hydromorphon) als vierstündig applizierter Bolus (Dykstra et al., 2005).

Komplikationen der intrathekalen Baclofentherapie sind die Entwicklung eines lebensbedrohlichen Status dystonicus nach Pumpen- oder Katheterversagen (Muirhead et al., 2010; Specchio et al., 2011). In einer großen pädiatrischen Patientenkohorte (n = 430) erlitten 25 % der Kinder mindestens eine Komplikation bei der intrathekalen Baclofengabe über einen Zeitraum von 14 Jahren (Motta & Antonello, 2014). 5 % erlitten mehr als eine Komplikation. Im Einzelnen: 9,3 % erlitten eine Infektion durch das implantierte System, 4,9 % eine Liquorfistel, 15 % eine Katheterkomplikation (Okklusion, Migration oder Bruch). Die Rate infektiöser Komplikationen wurde in einer weiteren Studie

(n = 139, Beobachtung über 15 Jahre: Infektionsrate 5 %) untersucht (Dickey et al., 2013).

Bedenkt man Wirksamkeit und Sicherheit gemeinsam, gibt es keine eindeutige, studienbelegte Indikation für die intrathekale Baclofengabe bei fokalen oder segmentalen Dystonien.

5.3.2.2 Generalisierte Dystonien

Wirksamkeit und Sicherheit einer intrathekalen Baclofengabe – Therapie der generalisierten Dystonien

Die spinale intrathekale Gabe oder intraventrikuläre Gabe ist bei Patienten mit primärer oder sekundärer generalisierter Dystonie beschrieben (Albright et al., 1996; Albright et al., 2001), die refraktär auf orale Medikamente waren. Es handelt sich um retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen. In der Studie von Albright (2001) werden 33 Patienten beschrieben, von denen mehr als 75 % an einer Zerebralparese oder einer anderen sekundären Dystonie (z. B. NBIA, postmeningitisch) litten. Die Dystonie-Scores (Barry-Albright Dystonia = BAD Scores) sanken signifikant nach 2-jähriger Therapie ($p < 0,005$). Komplikationen traten bei 38 % der Patienten auf. Die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten IDYS-Studie zur intrathekalen Baclofengabe in 17 Patienten mit dystoner Zerebralparese, verglichen mit 16 mit Placebo behandelten Patienten, ergaben in der Verum-Gruppe eine signifikante klinische Verbesserung, gemessen an dem Erreichen von definierten Zielen (Goal Attainment Scale/GAS) (Bonouvrié et al., 2019).

Da nur Einzelfälle einer primären Dystonie innerhalb der Serien publiziert wurden, ist keine Empfehlung zur intrathekalen Baclofengabe bei primärer generalisierter Dystonie abzugeben. Hier ist die THS des GPi sicherlich als etablierte bessere Alternative zu betrachten. Bei therapieresistenten Patienten mit sekundären generalisierten Dystonien, insbesondere bei begleitender Spastik, kann nach vorliegender Literatur ein Therapieversuch mit intrathekalem Baclofen unternommen werden. Dabei ist zu beachten, dass die intrathekale Therapie mit Baclofen bei sekundären Dystonien durch ein niedriges chirurgisches Risiko, aber ein hohes Medikamenten-induziertes und Hardware-induziertes Risikopotenzial gekennzeichnet ist (Albanese et al., 2006).

Ob die intraventrikuläre Gabe eine bessere und vor allem risikoärmere Methode bei sekundären Dystonien ist oder nur den Fällen mit gehäuften

spinalen Komplikationen vorbehalten sein sollte, kann anhand der relativ kleinen Beobachtungsstudien nicht abschließend beurteilt werden (Rocque & Leland Albright, 2012; Turner et al., 2012).

5.3.3 Tiefe Hirnstimulation

5.3.3.1 Wirksamkeit und Sicherheit der tiefen Hirnstimulation – Therapie der fokalen und der segmentalen Dystonien

Aufgrund der guten Erfolge bei primär generalisierten Dystonien wird die THS zunehmend auch in der Behandlung von weniger schwer betroffenen Patienten mit fokalen oder segmentalen Dystonien eingesetzt, die unbefriedigend auf die Therapie mit BoNT oder oralen Medikamenten ansprechen. Mehrere Fallserien belegen eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit kraniozervikaler Dystonie (Meige-Syndrom) (Ostrem et al., 2007; Reese et al., 2011; Tian et al., 2019). 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). Eine multizentrische Studie mit 62 Patienten mit einer zervikalen Dystonie zeigte, dass eine bilaterale pallidale THS über 3 Monate effektiv die Schwere der Dystonie, gemessen an der Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating (TWSTR)-Skala, um 40 % reduzierte (Volkman et al., 2014).

5.3.3.2 Wirksamkeit und Sicherheit der tiefen Hirnstimulation – Therapie der generalisierten Dystonien

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 & 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, u. a. Sprechstörungen insbesondere bei bilateralen Eingriffen. Aufgrund des guten Ansprechens dystoner Symptome bei der Parkinson-Krankheit nach Eingriffen im 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 bei Vorliegen einer Tor1A-Mutation) nahelegen. Wegen der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen bei läsionellen Verfahren bietet sich heute alternativ die THS 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 GPi bei Patienten mit idiopathischen generalisierten und schweren segmentalen Dystonien (Vidailhet et al., 2005; Kupsch et al., 2006). In beiden Untersuchungen betrug die durchschnittliche Symptomlinderung auf der Burke-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating-Scale (BFMDRS) etwa 50 % nach 6 bis 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 8–16 Jahre nach Operation (Krause et al., 2016; Krause et al., 2020). Am meisten scheinen junge Patienten mit mobiler Dystonie und kürzerem Krankheitsverlauf zu profitieren (Isaias et al., 2008). 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 (Vidailhet et al., 2005; Kupsch et al., 2006). Das Risiko-Nutzen-Verhältnis der THS 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. 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 einer Studie mit 25 Patienten eine Verbesserung der Symptomatik um 41 % (Gruber et al., 2018). In einer Metaanalyse, die Patienten mit einer Pallidum- und Nucleus-subthalamicus-Stimulation beinhaltete, fand sich eine Verbesserung des Schweregrades dystoner Symptome im BFMDRS von ca. 76 % (Macerollo & Deuschl, 2018).

Wegen der sehr eingeschränkten medikamentösen Behandlungsalternativen und der guten Wirksamkeit kann die THS bei moderaten bis schweren primären segmentalen und generalisierten sowie zervikalen Dystonien empfohlen werden. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine rezente Cochrane-Übersichtsarbeit, die nach Literaturrecherche zwei Studien identifizierte, die den Qualitätsansprüchen genügten (Kupsch et al., 2006; Volkmann et al., 2014; Rodrigues et al., 2019). Die operative Therapie soll 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 BoNT-Therapie ansprechen, scheint die THS 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 THS geprüft werden. Bei sekundären Dystonien aufgrund neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. NBIA) oder struktureller Hirnschädigungen (z. B. infantiler Zerebralparese) kann eine THS im Einzelfall hilfreich sein.

5.4 Physikalische bzw. biomechanische Therapie- und Hilfsmittel sowie Orthesen zur symptomatischen Behandlung fokaler, segmentaler und generalisierter Dystonien

Zusätzlich zur individualisierten spezifischen ärztlichen, physio- und ergotherapeutischen Beratung und Behandlung stellen neben oder zusätzlich zu lokalen oder systemischen medikamentösen oder chirurgischen Behandlungsformen bei verschiedenen Dystonie-Formen lokal einzusetzende physikalische bzw. biomechanische Therapie- und Hilfsmittel sowie Orthesen

(zu verordnen über Hilfs- und Heilmittelkatalog) einen Weg der spezifischen und individualisierten Therapie zu einer besseren Kontrolle von einzelnen Symptomen im Sinne einer symptomatischen Therapie der Dystonie und ihrer Folgen dar. Diese Therapien orientieren sich sehr am individuellen Störungsbild und größere Studien liegen zu keiner Therapieform vor.

5.4.1 Physikalische bzw. biomechanische Hilfsmittel sowie Orthesen („orthopädische Hilfsmittel“)

5.4.1.1 Wirksamkeit des Kinesio-Tapings bei zervikaler Dystonie

In einer randomisierten Sham-kontrollierten Pilotstudie im Cross-over-Design zeigte sich eine Reduktion der Dystonie-assoziierten Schmerzen (Pelosin et al., 2013). Die dystonen Symptome selbst blieben unverändert.

5.4.1.2 Wirksamkeit und Sicherheit von biomechanischen Hilfsmitteln (mechanische Schienungen/Stützen) und Hilfsmitteln zu Trick-Manövern

Der Einsatz von einer Ptosis-Brille (Ptosis-Stützen/Bügel) wird auch von Betroffenen empfohlen (Website der DDG: <https://www.dystonie.de/behandlungen/hilfsmittel/>), wenn andere Therapien nicht helfen, ausreichend die Augen offen zu halten (Freitag, 2010). Hierzu gibt es jedoch nur wenige Einzelfallbeschreibungen (Bedar, 2011). Zum Einsatz eines sogenannten Geste Device (Trick-Manöver-Hilfsmittel) bei tardiven zervikalen Dystonien mit Retrocollishaltung liegt eine Fallserie ohne Kontrollgruppe mit 6 Patienten vor, die positive Effekte auf eine ophisthotone Zwangshaltung für die Patienten beschreibt (Cheng et al., 1993). Bezüglich des Einsatzes von Hilfsmitteln im Mund-Kiefer-Bereich wurden drei Untersuchungen publiziert, die durch Schienungen bzw. sensorische Reize (Trick-Manöver) im Mundbereich (Kiefer- bzw. Zahnsplints oder Zahnprothesen) Verbesserungen erreichen wollten (de Entrambasaguas et al., 2007; Satoh et al., 2011; Schneider & Hoffman, 2011). Die Möglichkeit, dass positive Effekte auf eine Beschäftigungsdystonie der oberen Extremität mit einer temporären Immobilisierung einhergehen, konnte nur in einer Fallserie dargestellt und nie reproduziert werden (Priori et al., 2001). Zwei kleinere Fallserien zeigten mittels langfristig eingesetzter Kombinationen von einem Sensibilitäts- und Koordinationstraining (z. B. *Senso Motor Retuning*) mit einer Splint-

Immobilisation von betroffenen Extremitätenabschnitten (Arm- und Finger-Splints) positive Effekte auf die aktionsspezifischen dystonen Symptome von Musikern (Pianisten und Gitarristen) (Candia et al., 2002; Waissman et al., 2013). Nur wenige Einzelfallberichte liegen zu positiven Effekten durch das Tragen von biomechanisch schienenden stabilisierenden Orthesen des Sprung- (Ankle-Foot-Orthesen = AFO) und Kniegelenks und anderer spezifisch tonusreduzierender Orthesen (Tone Reducing Ankle Foot Orthosis = TRAFO), sowie orthopädischer Schuhe bei Patienten mit Extremitätendystonien oder generalisierten Dystonien vor (Hurvitz et al., 1988; Moberg-Wolff, 1998; Mirlicourtois et al., 2009).

Insgesamt ist die Datenlage überschaubar und häufig werden Verfahren sehr individuell angepasst, was sich an dem anekdotischen Charakter der vielen kleinen Fallserien und Einzelberichte zeigt. Daher lassen sich keine allgemeinen Therapieempfehlungen ableiten.

5.4.1.3 Wirksamkeit und Sicherheit von Schreiborthesen

Zum sich günstig auswirkenden isolierten Einsatz von Schreiborthesen (*writing orthotic device* = WOD) zur Verbesserung der Möglichkeiten für Betroffene zu schreiben, der Schriftqualität und des Schreibkomforts in der symptomatischen Therapie beim Schreibkrampf und beim isolierten Schreibtremor sind insgesamt 45 Patienten in drei Fallserien (9, 15 und 20 Patienten) und einem Einzelfallbericht publiziert (Koller & Vetere-Overfield, 1989; Ranawaya & Lang, 1991; Espay et al., 2005; Singam et al., 2013). Es liegen keine RCTs vor. Der bezüglich der benannten Symptome günstige und nebenwirkungsfreie Einsatz von WOD erlaubt jedoch die Empfehlung, vor der Behandlung mit Therapien mit Nebenwirkungen zuerst eine Beratung und einen Versuch mit Schreiborthesen durchzuführen.

5.5 Körperlich aktivierende Therapien (Physiotherapie, Ergotherapie, Stimm- und Sprechtherapie)

Aktivierende Therapien (Physiotherapie, Stimm- und Sprechtherapie, Ergotherapie) haben in den Behandlungspräferenzen von Patienten einen hohen Stellenwert bei der Behandlung von Dystonien. Erhebungen aus Deutschland (Junker et al., 2004) und den USA (Fleming et al., 2012) legen nahe, dass über 50 % der Patienten aktivierende Therapien in Anspruch nehmen, bei einem großen Teil zusätzlich zur BoNT-Behandlung.

5.5.1 Fokale Dystonien

5.5.1.1 Wirksamkeit und Sicherheit von körperlich aktivierenden Therapien – Behandlung der zervikalen Dystonie

Bisher finden sich zwei Metaanalysen zur Behandlung mit aktivierenden Therapien der zervikalen Dystonie (Delnooz et al., 2009; De Pauw et al., 2014). In der ersten Metaanalyse (Delnooz et al., 2009) aus 2009 wurden 20 Studien (davon 12 Kasuistiken) analysiert, in der jüngsten (De Pauw et al., 2014) aus 2014 wurden 16 Studien aufgenommen, von denen wiederum 9 Studien nur Kasuistiken bzw. unkontrollierte Fallserien darstellten.

In drei randomisierten kontrollierten Studien wurde EMG-Biofeedback untersucht (Jahanshahi et al., 1991; Duddy & McLellan, 1995; Smania et al., 2003) und zeigte keine positive Wirkung. Die kasuistischen Berichte zum Einsatz von transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS), Vibrationstherapie, galvanischer und akustischer vestibulärer Stimulation sowie von kognitiver Therapie lassen keine Schlussfolgerungen zu und sollten wie EMG-Biofeedback nicht eingesetzt werden.

Physiotherapie als eine Kombination von Entspannungstechniken, individualisiertem posturalem Haltungs- und Antagonistentraining, passiver Dehnung und Wahrnehmungsschulung wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien mit jeweils 20 Patienten in Kombination mit der BoNT-Behandlung untersucht (Queiroz et al., 2012; Boyce et al., 2013). Es ergab sich ein Trend zur Verbesserung von Schmerz, zervikalem Bewegungsumfang und Lebensqualität und Depression bei den Patienten, die zusätzlich zur BoNT-Behandlung der Physiotherapie zugeführt wurden. Trotz methodischer Probleme wie Standardisierung von Physiotherapie und geeigneter Kontrollgruppe bei zervikaler Dystonie sollte Physiotherapie – in der Regel zusätzlich zur BoNT-Therapie – erwogen werden, wenn Zugang zu mit Dystonie erfahrenen Therapeuten besteht.

5.5.1.2 Wirksamkeit und Sicherheit von körperlich aktivierenden Therapien – Behandlung der laryngealen Dystonie, spasmodischen Dysphonie vom Adduktortyp

Bei der Behandlung der spasmodischen Dysphonie vom Adduktortyp gibt es bisher neben Kasuistiken eine Fallserie (n = 27) (Delnooz et al., 2009). Stimmtherapie (für die hyperfunktionelle Komponente) kann die Dauer der

positiven Wirkung nach einer BoNT-Behandlung verlängern (Murry & Woodson, 1995).

Eine Stimmtherapie kann bei Patienten mit spasmodischer Dysphonie unter BoNT-Therapie erwogen werden.

5.5.1.3 Wirksamkeit und Sicherheit von körperlich aktivierenden Therapien – Behandlung des Blepharospasmus und der oromandibulären Dystonie

Für den Blepharospasmus und die oromandibuläre Dystonie finden sich wenige Einzelfallberichte zu Biofeedback, Aufbissschienen, Entspannungstechniken (Delnooz et al., 2009). Empfehlungen können davon nicht abgeleitet werden.

5.5.2 Segmentale, multifokale und generalisierte Dystonien

Bei generalisierter Dystonie gibt es einige Einzelfallberichte zu Orthesen, TENS, Kommunikatoren, Rollstühlen (Delnooz et al., 2009). Ebenso wurde der therapeutische Einfluss von Tanzen auf Patienten mit Dystonie im Sinne eines sensorischen Tricks beschrieben (Molho et al., 1996). Empfehlungen können davon nicht abgeleitet werden.

5.5.3 Aktionsinduzierte Handdystonie, Schreibkrampf, Musikerkrampf

Im Gegensatz zu den bisher in diesem Abschnitt erörterten Dystonien finden sich bei der Behandlung der aktionsinduzierten Handdystonie bzw. des Schreibkrampfs und der Musikerdystonie mehr Studien zu aktivierenden Therapien. Gründe hierfür sind, dass beim Schreibkrampf BoNT von etwa 50 % der Patienten schon nach einem Jahr nicht mehr als Behandlung weiterverfolgt wird, unter anderem weil die vorübergehende BoNT-induzierte lokale Muskelschwäche beeinträchtigender sein kann als die Dystonie per se (Karp et al., 1994; Turjanski et al., 1996; Kruisdijk et al., 2007). Ergo- und physiotherapeutisches Training, EMG-Biofeedback, TENS, Orthesen und Schreibhilfen, „Constrained Induced Movement Therapy“ bis hin zur Kühltherapie wurden untersucht (Ranawaya & Lang, 1991; Candia et al., 1999; Tas et al., 2001; Pohl et al., 2002; Schenk et al., 2004; Tinazzi et al., 2005; Zeuner et al., 2005; Baur et al., 2006; McKenzie et al., 2009; Singam et al., 2013).

In einer frühen Untersuchung (n = 20) mit einer Schreiborthese wurde bei 75 % der Patienten eine Reduktion der Dystonie und bei 25 % eine Zunahme der Lesbarkeit angegeben, wobei etwa die Hälfte der Patienten das spezielle Schreibgerät längerfristig wenig hilfreich fanden (Ranawaya & Lang, 1991). In einer späteren Studie konnte eine Abnahme des Drucks auf die Schreibfläche, aber keine Verbesserung in Geschwindigkeit und Lesbarkeit dokumentiert werden (Baur et al., 2006). Auch bei primärem Schreibtremor konnte in einer einfach verblindeten Studie bei 9 Patienten eine Schreibhilfe erhebliche Besserungen von Schreibparametern bringen, hingegen in einer weiteren kontrollierten Studie (n = 15) half eine Schreiborthese nur den Patienten mit fokaler Handdystonie, aber nicht den Patienten mit einem primären Schreibtremor (Singam et al., 2013).

Bei Patienten mit Schreibkrampf sollten vor BoNT-Behandlungen erst einmal Schreiborthesen (z. B. zunächst gröbere und dickere Schreibgeräte) versucht werden.

TENS wurde in einer doppelblinden, Cross-over-RCT bei 10 Schreibkrampf-Patienten für hilfreich (Tinazzi et al., 2005), in einer weiteren doppelblinden, Cross-over-RCT bei neun Patienten mit primärem Schreibtremor für schädlich befunden (Meunier et al., 2011), was auf eine unterschiedliche Pathophysiologie dieser Entitäten hinweist. TENS kann somit bei Patienten mit Schreibkrampf erwogen werden.

In einer kontrollierten Studie verbesserte Kühlung der Hand und des Unterarms in 15° C kaltem Wasser für 5 Minuten Schreibparameter von Schreibkrampf-Patienten (Pohl et al., 2002). Kühlung vor dem Schreiben kann erwogen werden.

Individualisiertes ergo- und physiotherapeutisches Training mit und ohne BoNT-Therapie zeigte in zwei größeren kontrollierten Studien mit 26 (Berg et al., 1999) und 50 Patienten (Schenk et al., 2004) positive Effekte. Eine Therapiestunde 1x/Monat über 4 Monate führte zu Besserung in kinematischen Schreibparametern (Schenk et al., 2004). Weitere Studien bestätigen positive Effekte eines ergo- und physiotherapeutischen Trainings (Zeuner & Hallett, 2003; Zeuner et al., 2005; Byl et al., 2009). Dies gilt erweitert auch für spezifische Trainingstechniken bei Patienten mit Musikerkrämpfen (Candia et al., 2003; van Vugt et al., 2014).

Bei aktionsinduzierten Dystonien wie dem Schreibkrampf sollte ein ergo- und physiotherapeutisches Training vor einer BoNT-Therapie erwogen werden, wenn mit diesen Bewegungsstörungen erfahrene Therapeuten verfügbar sind.

5.6 Spezielle Therapieempfehlungen

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

5.6.1 Empfehlungen für die Behandlung der einzelnen dystonen Syndrome

5.6.1.1 Fokale Dystonien

Blepharospasmus

1. Botulinumtoxin (soll erwogen werden)
2. Anticholinergika (kann erwogen werden)
3. Tetrabenazin (kann erwogen werden)
4. tiefe Hirnstimulation (kann bei Meige-Syndrom erwogen werden)

Oromandibuläre Dystonie

1. Botulinumtoxin (sollte erwogen werden)
2. Tetrabenazin (kann erwogen werden)
3. tiefe Hirnstimulation (kann bei Meige-Syndrom erwogen werden)

Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus)

1. Botulinumtoxin (soll erwogen werden)
2. tiefe Hirnstimulation (soll erwogen werden)
3. selektive periphere Denervierung (sollte bei erfolgloser Botulinumtoxintherapie erwogen werden)
4. Anticholinergika (sollte erwogen werden)

5. Tetrabenazin (kann erwogen werden)

Schreibkrampf (Graphospasmus)

Botulinumtoxin (soll erwogen werden)

Laryngeale Dystonie (spasmodische Dysphonie)

Botulinumtoxin (soll für den Adduktortyp erwogen werden)

5.6.1.2 Segmentale, multifokale und generalisierte Dystonien

Idiopathische generalisierte Dystonien des Kinder- und Jugendalters

1. L-Dopa-Test (soll bei Dopa-responsiver Dystonie erwogen werden)
2. Anticholinergika (soll erwogen werden)
3. tiefe Hirnstimulation (soll erwogen werden)
4. Baclofen (kann erwogen werden)
5. Tetrabenazin (kann erwogen werden)
6. Benzodiazepine (kann erwogen werden)
7. Clozapin (kann erwogen werden)
8. Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (soll erwogen werden)

Idiopathische generalisierte Dystonien des Erwachsenenalters

1. Anticholinergika (soll erwogen werden)
2. tiefe Hirnstimulation (soll erwogen werden)
3. Baclofen (kann erwogen werden)
4. Tetrabenazin (kann erwogen werden)
5. Benzodiazepine (kann erwogen werden)
6. Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (soll erwogen werden)

5.6.1.3 Tardive Dystonien

1. Clozapin (kann erwogen werden)
2. Olanzapin (kann erwogen werden)

3. tiefe Hirnstimulation (kann erwogen werden)
4. Tetrabenazin (kann erwogen werden)
5. Anticholinergika (kann erwogen werden)

Cave:

Exazerbation einer vorbestehenden Psychose und Verstärkung choreatiformer Hyperkinesen

6. Baclofen (kann erwogen werden)

Cave:

Exazerbation einer vorbestehenden Psychose

7. Benzodiazepine (kann erwogen werden)
8. Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (soll erwogen werden)

5.6.1.4 Andere sekundäre Dystonien

1. Anticholinergika (kann erwogen werden, soll bei ZP nicht erwogen werden)

Cave:

Verstärkung choreatiformer Hyperkinesen

2. Baclofen oral (kann erwogen werden)
3. Tetrabenazin (kann erwogen werden)
4. Benzodiazepine (kann erwogen werden)
5. Botulinumtoxin bei störenden Fokalsymptomen (soll erwogen werden)
6. tiefe Hirnstimulation (kann erwogen werden)
7. Baclofen intrathekal (sollte bei ZP erwogen werden; bei sonstigen sekundären Dystonien kann eine Behandlung erwogen werden)

5.6.2 Spezielle Therapieempfehlungen zu physikalischen bzw. biomechanischen Hilfsmitteln sowie Orthesen

5.6.2.1 Fokale Dystonien

Blepharospasmus

Der Einsatz einer sogenannten Ptosis- oder Ptosis-Steg-Brille (Brille mit eingearbeitetem Bügel zum mechanischen Anheben/Abstützen des Oberlids) oder einer auch seitlich schützenden Sonnenbrille (Abschirmung der Augen von mechanischen und visuellen Reizen) kann erwogen werden.

Oromandibuläre Dystonie/sogenannte Luftbläser-Dystonie (Embouchure Dystonia)

Der Einsatz von Kiefer- bzw. Zahnsplints oder Zahnprothesen kann erwogen werden.

Zervikale Dystonie

Zur Behandlung von begleitenden Schmerzen sollte der Einsatz von Kinesio-Taping erwogen werden.

Schreibkrampf/Musikerkrampf

Der Einsatz von Schreiborthesen soll bei Schreibkrampf und Schreibtremor angeboten werden.

Zur Behandlung begleitender Schmerzen und Missempfindungen sollte der Einsatz von Kinesio-Taping erwogen werden.

Der mit einem langfristigen spezifischen Training kombinierte Einsatz einer Unterarm- und Finger-Splint-Immobilisation sollte bei Klavier- und Gitarrenspielern mit Musikerkrämpfen erwogen werden.

Die isolierte kurzzeitige Immobilisierung in einem Arm-Splint kann bei beschäftigungsbezogenen Dystonien erwogen werden.

Layngeale Dystonie

Keine Hilfsmittlempfehlung

5.6.2.2 Segmentale, multifokale und generalisierte Dystonien

Extremitätendystonien, idiopathische generalisierte Dystonie des Kindes- und Jugendalters, idiopathische generalisierte Dystonie des Erwachsenenalters

Zur Behandlung von begleitenden Schmerzen sollte der Einsatz von Kinesio-Taping erwogen werden.

Das Tragen von gelenkstabilisierenden und tonusregulierenden Orthesen und orthopädischen Schuhen kann erwogen werden.

Bei schweren Mobilitätseinschränkungen sollten der frühe Einsatz und die Anpassung sowie das Training mit einem Elektrorollstuhl angeboten werden.

5.6.2.3 Tardive Dystonie

Der Einsatz eines sogenannten Geste Device (Trick-Manöver-Hilfsmittel) kann bei tardiven zervikalen Dystonien mit Retrocollis- bzw. Ophistotonushaltungen erwogen werden.

5.6.2.4 Andere sekundäre Dystonien

Zur Behandlung von begleitenden Schmerzen bei Dystonien kann der Einsatz von Kinesio-Taping erwogen werden.

Das Tragen von Orthesen (besonders des Sprunggelenks) und orthopädischen Schuhen kann erwogen werden.

Das Tragen von Splints (zur langfristigen Ruhigstellung in einem Lykra-Splint) sollte erwogen werden.

Bei schweren Mobilitätseinschränkungen sollten der frühe Einsatz und die Anpassung sowie das Training mit einem Elektrorollstuhl angeboten werden.

6 Welches therapeutische Verfahren sollte primär bei den Dystonien eingesetzt werden? Welche Therapieform ist überlegen?

Während zur Behandlung der zervikalen Dystonie und des Blepharospasmus Vergleichsstudien mit unterschiedlichen BoNT vorliegen, die bzgl. Wirksamkeit keine Unterschiede zeigten, gibt es bislang bei fokalen und generalisierten Dystonien keine aussagekräftigen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von BoNT bzw. THS im Vergleich zu einer oralen Medikation oder anderen Therapieverfahren. Lediglich in mehreren kontrollierten Studien bei zervikaler Dystonie konnte die Überlegenheit von BoNT im Vergleich zu Anticholinergika nachgewiesen werden (Burke & Fahn, 1983; Fahn, 1983b; Burke et al., 1986; Brans et al., 1996; Bressman & Greene, 2000; Costa et al., 2005a). Unter Experten besteht jedoch der Konsens, dass BoNT die Therapie der ersten Wahl bei zervikaler Dystonie, Blepharospasmus und spasmodischer Dysphonie (Adduktortyp) darstellt und auch beim Schreibkrampf ein Therapieversuch indiziert ist. Die THS ist bei idiopathischen generalisierten bzw. ausgedehnten segmentalen Dystonien die derzeit wirksamste Therapieform, soll aber auch bei zervikaler Dystonie erwogen werden.

7 Wie sollte eine dystone Krise behandelt werden?

Bei schweren generalisierten Dystonien kann es zu krisenhaften Verschlechterungen der dystonen Verkrampfungen kommen, welche 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) zur Akutbehandlung eingesetzt werden. Bei schweren Verläufen wurde auch über das erfolgreiche Durchbrechen einer dystonen Krise mittels THS des GPI berichtet (Dalvi et al., 1998; Grandas et al., 2011).

8 Besonderheiten für Österreich und die Schweiz

Österreich

Die Zulassung der BoNT-Präparate entspricht derjenigen in Deutschland. Die Medikamentenkosten (und z. T. auch die Behandlungskosten) werden von den gesetzlichen Krankenversicherungen jedoch nur dann übernommen, wenn die Behandlung durch eine(n) Facharzt/Fachärztin für Neurologie mit Zertifizierung („für die qualifizierte Behandlung mit BoNT in neurologischen Indikationen“) erfolgt.

Schweiz

Leider ist das Anticholinergikum Trihexyphenidyl in der Schweiz nicht im Handel, sondern nur das Präparat Biperiden.

9 Methodik der Leitlinienentwicklung

Es liegt hier eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vor. Diese ist ohne industrielle Unterstützung oder Einflussnahme entstanden und durch die Kommission Leitlinien der DGN korrigiert worden. Diese Leitlinie ist durch die Expertengruppe im Umlaufverfahren endgültig am 20.03.2021 und von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

10 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch den Koordinator Prof. Dr. Ip, dessen Interessen wurden von einem anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN bewertet.