

TAGUNGEN & KONGRESSE

Hannover

Erster Internationaler Kongress zur Behandlung der Dystonie

Mehr als 400 Dystonie-Experten kamen vom 6. bis 8. Mai zum 1. Internationalen Kongress zur Behandlung der Dystonie und diskutierten u. a. Behandlung, Ursachen und Diagnostik.

Dystonien zählen zu den häufigsten Bewegungsstörungen. Sie umfassen eine klinisch und genetisch äußerst heterogene Gruppe von Bewegungsstörungen, die definiert sind durch anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktionen, die zu repetitiven, unnormalen, manchmal schmerzhaften Bewegungen oder Haltungen führen. Betroffen sind u. a. Arme, Beine, Rumpf, Hals, Augenlider, Gesicht oder Stimmbänder. Die Muskelverkrampfungen sind oft mit kaum erträglichen Schmerzen verbunden, die auch zu schweren Schlafstörungen führen können. Die Lebensqualität der Betroffenen ist deutlich eingeschränkt. Die Therapie konnte in den letzten Jahren durch den Einsatz von Botulinumtoxin und Tiefe Hirnstimulation revolutioniert werden, beschrieben Prof. Eckart Altenmüller, Prof. Dirk Dressler und Prof. Joachim K. Krauss in ihrem Grußwort zum 1. Internationalen Kongress zur Behandlung der Dystonie in Hannover.

Prof. Petr Kanovsky, Prag, und Mitarbeiter stellten auf dem Kongress den Einsatz von komplexfreiem Botulinumtoxin A (Xeomin®) bei Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall vor. Sie untersuchten 148 Patienten über 89 Wochen. Der Muskeltonus der Patienten verbesserte sich signifikant und konsistent um mehr als einen Punkt auf der Ashworth-Skala. Median erhielten die Patienten 374 U pro Visite. Patienten und Ärzte bewerteten die Wirksamkeit als gut bis sehr gut.

Auch die funktionelle Behinderung der Patienten nahm signifikant und konsistent ab, wie anhand der Disability Assessment Scale (DAS) bestimmt wurde. Die Injektionen waren dabei sicher und gut verträglich, urteilten die Untersucher. Keiner der Patienten entwickelte Antikörper. Analoges berichteten Susanne Grafe und Angelika Hanschmann, Merz Pharmaceuticals GmbH, bei Patienten mit fokalen Dystonien. Sie analysierten in einer Metaanalyse vier kontrollierte Studien mit 613 Patienten, die an Blepharospasmus oder zervikalen Dystonien litten und mit komplexfreiem Botulinumtoxin A behandelt wurden. Sie verglichen die Ergebnisse dabei auch mit denen von 108 Patienten, die Placebo erhielten. Unter Botulinumtoxin verbesserte sich die Symptomatik der Patienten durchschnittlich um 25 % mehr als unter Placebo. Patienten und Ärzte bewerteten die Wirksamkeit als gut bis sehr gut. Antikörper waren nicht nachweisbar.

Antigenität

Antikörper waren auch Thema des Vortrags von Prof. Dirk Dressler, Hannover. Neutralisierende Antikörper können zum Therapieversagen bei Botulinumtoxinbehandlung führen. Als Risikofaktoren gelten hohe Dosierungen, niedrige Injektionsintervalle, Boosterinjektionen und Komplexproteine. Die Antigenität der zur Verfügung stehenden Botulinumtoxin-

präparate wird jedoch immer noch unterschiedlich diskutiert. Grund hierfür können die eingesetzten Testverfahren sein, die sich in ihrer Spezifität und Sensitivität unterscheiden. Dressler plädierte für den Einsatz des Hemidiaphragmaassays, der auch von der Expertenkommission des Bundesinstituts für Risikobewertung ausdrücklich unterstützt wird und deutlich sensitiver ist als der LD50-Aktivitätstest an Mäusen, und für den deutlich weniger Tiere eingesetzt werden müssen. Man müsse daran denken, dass Tests auch falsch positiv oder negativ sein können, und die Botulinumtoxinbehandlung nicht vorschnell abbrechen, so Dressler. Niedrige Antikörpertiter seien ebenfalls kein Grund für einen Therapieabbruch.

Tiefe Hirnstimulation

Die Tiefe Hirnstimulation gewinnt für Patienten mit segmentaler oder generalisierter Dystonie, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie in maximal tolerierter Dosis in ihrer Alltagsfunktion bzw. Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigt sind, zunehmend an Bedeutung. Als effektiver Stimulationsort gilt der Globus pallidus internus (GPi). Die Symptomatik kann damit langanhaltend um bis zu 50 % verbessert werden, noch deutlicher profitieren Patienten mit vorwiegend phasischer Dystonie. Hans-Holger Capelle, Hannover, berichtete auf dem Kongress auch von einer 34-jährigen Patientin mit Myoklonus, die besser auf eine Stimulation des Nucleus ventralis intermedialis thalami (Vim) profitierte. Dieser Punkt sollte daher bei der Suche nach dem optimalen Stimulationsort nicht vergessen werden, forderte Capelle.

Transkranielle Sonographie in der Diagnostik

Auch die Diagnostik konnte weiter verbessert werden. Heute stehen neue nicht-



Abb. 1: Transkranielle Sonographie

invasive, schnelle und kostengünstige Verfahren zur Verfügung. Ein Beispiel ist die transkranielle Dopplersonographie (TCS), die seit ihrer Einführung im Jahr 1982 durch *Aaslid* ein wichtiges Untersuchungsverfahren in der neurologischen Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen darstellt, beschrieb *David Skoloudik*, Tschechien. Zu Beginn der 90er Jahre wurde die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCS, Transcranial Color-Coded Duplex Sonography) als Kombination aus B-mode und pw-Dopplersonographie eingeführt. Mittels TCCS können zweidimensionale Abbildungen von Dopplersignalen aufgenommen werden, die einem Grauwert-Schnittbild des Gehirns überlagert sind. Die B-mode-Sonographie erlaubt zusätzlich die Darstellung des Hirnparenchyms und so von Abweichungen der Echogenität im Hirnstamm durch den intakten Schädelknochen. *Prof. Georg Becker* und Mitarbeiter konnten damit 1995 zum ersten Mal krankheitsspezifische strukturelle Veränderungen in der Substantia nigra (SN) bei M. Parkinson beschreiben. Mittlerweile sind auch Veränderungen der Echogenität in anderen Arealen, u. a. in der Hirnstammrhappe, bereits in frühen Stadien neurodegenerativer Er-

krankungen nachzuweisen, in denen die konventionelle MRT oft noch unauffällig ist. Tiefe echogene Hirnstrukturen können mittels TCS mit höherer Bildauflösung als im MRT abgebildet werden. Eine Hyperechogenität im SN ist z. B. ein Hinweis auf eine beeinträchtigte dopaminerge Funktion und ein zuverlässiger Prädiktor für M. Parkinson. Auch bei Dystonien wird TCS erfolgreich eingesetzt. Mit TCS ist dabei eine hochauflösende bildliche, nicht-invasive und relativ kostengünstige Darstellung echogener tiefer Hirnstrukturen möglich, die auch durch Bewegungen des Patienten nicht beeinträchtigt wird. Bei der idiopathischen Dystonie, aber auch bei neurologisch noch asymptomatischen Patienten mit Morbus Wilson, ist die zerebrale MRT in der Regel unauffällig, während die TCS hyperechogene Läsionen im Bereich des Linsenkerns identifiziert. Mit TCS kann die Diagnose gesichert und von tardiven Dyskinesien oder psychogenen Dystonien abgegrenzt werden. Auch bei Trägern der *THAP-1* Mutation, die mit DYT-6-Dystonien in Zusammenhang stehen, ist die Echogenität in der SN erhöht, während die Basalganglien nicht beeinträchtigt sind, wie u. a. eine Pilotstudie von *N. Brüggemann* und Mitarbeitern, Lübeck, zeigte. *THAP-1* kodiert einen Transkriptionsfaktor mit potenziell dopaminergem Mechanismus.

Genetik

Neben *THAP-1* sind mittlerweile 19 weitere Genloci für primäre Dystonie, Dystonie-Plus-Syndrome und paroxysmale Dystonien identifiziert (DYT-1 bis -20). Beispielsweise werden DYT-6-Dystonien autosomal-dominant vererbt und ursprünglich in zwei Familien Amish-Mennonitischer Herkunft beschrieben. Das

Erkrankungsalter in diesen Familien liegt bei etwa 16 Jahren, und die Symptome beginnen häufig in der kraniozervikalen Region oder den oberen Extremitäten, seltener in den Beinen. Bei den Betroffenen konnte im Exon 2 des *THAP1*-Gens eine »Frameshift«-Mutation (F45fs73X) identifiziert werden. Eine weitere primäre Form ist die DYT1-Dystonie, die bereits in der Kindheit auftritt und als die häufigste erbliche Form gilt. Sie wird durch eine Deletion von drei Basenpaaren, GAG, im DYT1 (Torsin A-Gen)-Gen verursacht. Außerdem wurden die Gene für die Natrium/Kalium-ATPase alpha 3, epsilon-Sarcoglycan, Tyrosinhydroxylase, GTP-cyclohydrolase 1, Thanatos-associated-protein domain containing, apoptosis associated protein 1, protein kinase interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator (PRKRA) und solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1 (SCL2A1) identifiziert, wie *Prof. Thomas Gasser*, Tübingen, präsentierte. Immer noch sind aber viele Gene unbekannt, auch wenn an ihrer Identifizierung intensiv gearbeitet wird.

Behandlung genetischer Dystonien

Kennt man die genetische Ursache, kann man die entsprechenden Dystonien zum Teil auch gezielt behandeln, wie *Prof. Christine Klein*, Lübeck, erklärte. So profitieren Patienten mit DYT-5 (Segawa-Syndrom) und DYT-14 rasch oder innerhalb weniger Tage von einer Behandlung mit L-Dopa. Bei Kindern werden initial bis zu 25 mg einmal täglich eingesetzt, bei Erwachsenen 50 mg. Die Dosis kann dann langsam gesteigert werden. Das therapeutische Fenster ist jedoch in einigen Fällen eng, daher können auch transiente Dyskinesien auftreten. In der Regel sprechen die Betroffenen langfristig auf die Medikation an und können ein relativ normales Leben führen. Bei Patienten mit DYT-9 oder DYT-18, die durch paroxysmale Dyskinesien charakterisiert sind, ist der Glukosestoffwechsel beeinträchtigt. Halten diese Patienten eine ketogene Diät ein, d. h. ein Verhältnis von 3:1 für Fett zu Kohlenhydraten und Protein, können die Symptome vollständig abklingen. Allerdings ist die extrem fetthaltige Ernährung nur schwer einzuhalten. Bei paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesien (DYT-10) ist eine spezifische Behandlung mit Antiepileptika möglich, z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Lamotrigin,

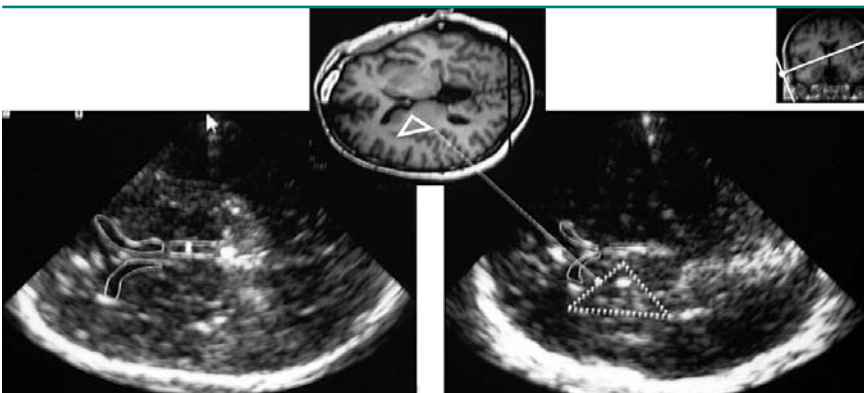


Abb. 2: Hyperechogenität des Linsenkerns bei primärer Dystonie

DYT1	generalisierte Torsions-Dystonie mit frühem Beginn
DYT2	autosomal rezessive primäre Torsionsdystonie (PTD)
DYT3	X-chromosomal vererbter Dystonie-Parkinsonismus, »Lubag«
DYT4	Flüster-Dysphonie, »nicht-DYT1-PTD«
DYT5	Dopa-responsive Dystonie, Segawa-Syndrom
DYT6	»gemischte« PTD mit Beginn im Jugendalter
DYT7	fokale PTD mit spätem Beginn
DYT8	paroxysmale nichtkinesiogene Dystonie
DYT9	paroxysmale Choreoathetose mit episodischer Ataxie und Spastik (CSE)
DYT10	paroxysmale kinesiogene Choreoathetose
DYT11	Myoklonus-Dystonie (M-D)
DYT12	Dystonie-Parkinsonismus mit plötzlichem Beginn (RDP)
DYT13	multi fokale oder segmentale PTD mit frühem Beginn
DYT14	identisch mit DYT5
DYT15	Myoklonus-Dystonie
DYT16	Dystonie-Parkinsonismus mit frühem Beginn
DYT17	rezessive primäre Dystonie
DYT18	paroxysmale anstrengungsinduzierte Dystonie (PED)
DYT19	episodische kinesiogene Dyskinesie
DYT20	paroxysmale nichtkinesiogene Dystonie

Tab. 1 Bisher bekannte primäre Dystonien

Gabapentin. Die Dosierung ist dabei niedriger als bei Epilepsie. Für DYT-12 und -16 wurde dagegen noch keine erfolgreiche Behandlungsmethode entdeckt. Bei den restlichen DYT-Dystonien ist eine symptomatische Therapie mit oraler Medikation, Botulinumtoxinbehandlung, physikalischer Therapie und/oder Tiefe Hirnstimulation möglich. »Jetzt müssen weitere genspezifische oder Gentherapien entwickelt werden«, schloss Klein. Hier seien aber noch weitere Studien notwendig.

[Dr. Katrin Wolf, Eitorf]

Management der zervikalen Dystonie

Patientenzufriedenheit im Fokus

Bei Patienten mit zervikaler Dystonie sollten im interdisziplinären Behandlungsplan nicht nur die Bewegungsstörungen, sondern auch Schmerzen, Angst und Depression berücksichtigt werden. So das Fazit der Experten auf einem Satellitensymposium im Rahmen des 1st International Congress on Treatment of Dystonia in Hannover.

Dystonien sind charakterisiert durch unwillkürliche Verkrampfungen von Muskeln, die zu bizarren Körperhaltungen und -bewegungen führen. Die zervikale Dystonie ist mit einer geschätzten Prävalenz von 5,7 auf 100.000 Einwohner in Europa die häufigste fokale Dystonie. Dabei kann eine Vielzahl von Nackenmuskeln in unterschiedlichen Kombinationen betroffen sein.

Dementsprechend vielfältig ist auch das klinische Bild: Torticollis (Rotation des Kopfes und Verdrehung des Halses zur Seite), Laterocollis (Drehung, Beugung oder Überstreckung des Halses zur Seite), Retrocollis (starke Rückwärtsneigung des Kopfes) oder Anterocollis (übermäßige Beugung des Kopfes nach vorne). Auch psychisch sind die Patienten beeinträchtigt. Die Betroffenen haben ein geringeres Selbstwertgefühl, leiden an Schmerzen und Depressionen, fühlen sich stigmatisiert und ziehen sich aus der Gesellschaft zurück. Ihre Lebensqualität ist deutlich eingeschränkt [1] und ist nach einer epidemiologischen Studie vergleichbar mit der von Patienten mit Multipler Sklerose oder Parkinson-Erkrankung [2]. Die Patienten sollten daher in der Praxis gezielt danach gefragt werden, wie sie ihre Lebensqualität einschätzen, forderte Prof. Joaquim J. Ferreira, Lissabon (Portugal). Schmerzen, Depressionen und Angst sind dabei die stärksten Prädiktoren für eine verringerte Lebensqualität [3]. So leiden rund 75% der Patienten mit zervikaler Dystonie an Schmerzen im Bereich des Nackens, des Rückens oder im Schulterbereich. Die Ursache hierfür ist noch weitgehend ungeklärt. Offensichtlich besteht keine eindeutige Korrelation mit dem Ausmaß der Bewegungsstörungen. »Eine Behandlung sollte daher nicht nur auf die Bewegungsstörungen abzielen, sondern auch auf Schmerzen und Depressionen«, plädierte Ferreira.

»Die effektivste Behandlungsmethode, die uns heute für die Patienten zur

Verfügung steht, ist eine Injektion mit Botulinumtoxin,« erklärte Prof. Mark F. Lew, Los Angeles (USA). Dabei stehen zwei Subtypen (BoNT-A und -B) zur Auswahl. In den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union ist NeuroBloc® das einzige Botulinumtoxin vom Typ B (BoNT Typ B), das zur Behandlung der zervikalen Dystonie zugelassen ist.

Wirksamkeit und Sicherheit untermauern eine Vielzahl von Studien. Auch Schmerzen verringern sich relevant, wie anhand der Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) Subskala für

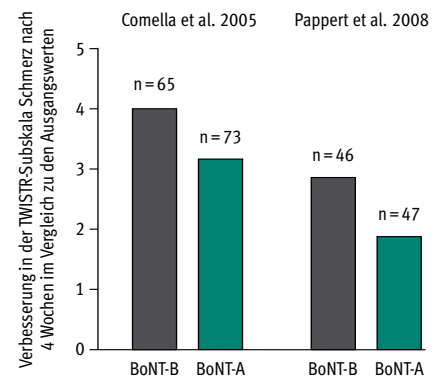


Abb. 1: Schmerzreduktion unter BoNT Typ B im Vergleich zu Typ A. Die Schmerzreduktion unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen beiden Gruppen

Schmerzen nachgewiesen wurde (Abb. 1). Wie Lew vorstellte, war nach einer Metaanalyse der beiden Zulassungsstudien 301 und 302 eine signifikante Schmerzlinderung, bereits nach median 2,6 Wochen unter BoNT Typ B (10.000 E) im Vergleich zu Placebo zu beobachten [4]. Eine signifikante Schmerzlinderung war definiert als mindestens 20% Verbesserung auf der TWSTRS-Schmerz-Skala. Der Effekt blieb auch langfristig über 12 Wochen erhalten.

Lew stellte außerdem die Ergebnisse der ersten Vergleichsstudien zwischen BoNT Typ A und BoNT Typ B vor.

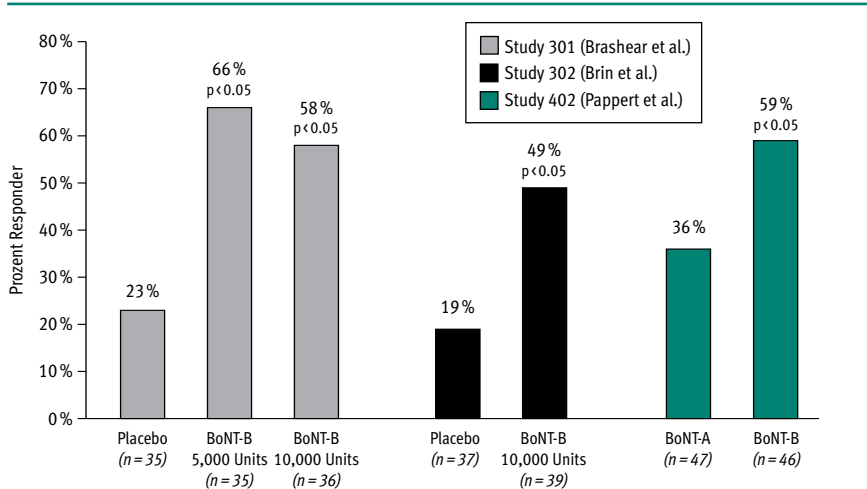


Abb. 1: Metaanalyse Responderate unter BoNT Typ B und Typ A (modifiziert nach Lew et al. 2010)

Vergleichsstudien von BoNT A und BoNT B

Comella und Mitarbeiter beobachteten 139 Patienten, die randomisiert entweder BoNT Typ A (Botox®, mittlere Dosierung 205 E, n=74) oder BoNT Typ B NeuroBloc® (mittlere Dosierung 8520 E, n=65) erhielten [5]. Nach vierwöchiger Behandlung waren Wirksamkeit und Dauer des Behandlungseffekts beider Subtypen vergleichbar. In der BoNT-B-Gruppe traten leichte Mundtrockenheit und Dysphagie häufiger auf als unter BoNT-A.

Die Nichtunterlegenheit von BoNT Typ B bestätigte auch eine weitere Studie mit 111 toxinnativen Patienten [6]. Wirksamkeit, Wirkdauer und Verträglichkeit waren vergleichbar bis auf Mundtrockenheit, die unter BoNT Typ B häufiger auftrat.

Bezüglich der Schmerzreduktion, gemessen anhand der TWSTR-Schmerz-Skala, scheinen mehr Patienten auf BoNT Typ B anzusprechen. Vier Wochen nach Injektion war die Responderrate unter BoNT Typ B signifikant höher sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu BoNT Typ A [7]. So das Ergebnis einer Metaanalyse der Daten aus den Zulassungsstudien 301 und 302 sowie der Studie von Pappert und Mitarbeitern, wie Lew vorstellte.

Langzeitwirksamkeit

Dass die Patienten auch langanhaltend von der Behandlung mit BoNT Typ B profitieren, zeigte jetzt eine weitere Studie von Lew mit 427 Patienten über vier Jahre [8]. Bewegungsstörungen, Schmerzen und Gesamtzustand der Patienten verbesserten sich über die gesamte Studiendauer

kontinuierlich, während die Verträglichkeit zunahm.

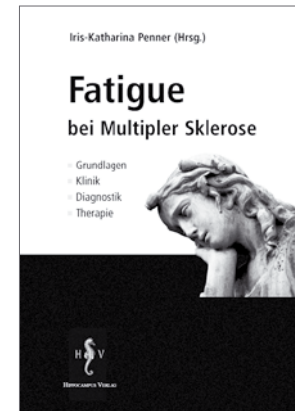
»BoNT-B ist sicher und sehr effektiv, auch bei Patienten, die nicht auf BoNT-A ansprechen,« fasste Lew zusammen. »Wichtig ist auch das schnelle Ansprechen der Patienten, meist bereits innerhalb der ersten beiden Wochen nach Injektion. BoNT-B sollte meiner Meinung nach als First Line Therapie bei Patienten mit zervikaler Dystonie und starken Schmerzen erwogen werden.«

[Dr. Katrin Wolf, Eitorf]

Literatur

1. Coelho M et al. European Neurological Review 2010; 4: 74-78.
2. Camfield L et al. Mov Disord 2002; 17: 838-844.
3. Ben-Shlomo Y et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 608-614.
4. Lew MF et al. Posterpräsentation AAN 60th Annual Meeting Chicago 2008.
5. Comella CL et al. Neurology 2005; 65: 1423-1429.
6. Pappert EJ, Germanson T, Mov Disord 2008; 23: 510-517.
7. Lew MF et al. Pain Med 2009; 10: 229.
8. Lew MF. Posterpräsentation 1st International Congress on Treatment of Dystonia, Hannover 2010.

Symposium »Management of Cervical Dystonia: Are we addressing the needs of the Patients?« am 6. Mai in Hannover im Rahmen des 1st International Congress on Treatment of Dystonia, Hannover, veranstaltet von Eisai GmbH



Iris-Katharina Penner (Hrsg.)

Fatigue bei Multipler Sklerose

Grundlagen–Klinik–Diagnostik–Therapie

Hippocampus Verlag,
Bad Honnef 2008

geb., 184 S., zahlr. Tab. und Abb.
€ 49,00; ISBN 978-3-936817-32-4

Die Fatigue als MS-bedingte Erschöpfung trifft Schätzungen zufolge 7–95% aller MS-Patienten. Der seitens der Betroffenen subjektiv wahrgenommene Mangel an mentaler und/oder physischer Energie schränkt die Lebensqualität erheblich ein. Fatigue kann zu allen Zeitpunkten der Erkrankung auftreten, ist oftmals ein Initialsymptom und besteht meist während des gesamten Krankheitsverlaufs. Nicht selten sind die Auswirkungen der Fatigue derart gravierend, dass eine deutliche Reduktion des Arbeitspensums oder gar eine Arbeitsunfähigkeit die Folge sind. Obgleich das Wissen um die unterschiedlichen Dimensionen der Fatigue, ihre Prävalenz und Auswirkungen auf die Lebensqualität in den letzten 5–10 Jahren deutlich angewachsen ist, sind die Erkenntnisse zu Ätiologie und Pathophysiologie nach wie vor dürftig. Das vorliegende Buch hat sich zum Ziel gesetzt, die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse von den Grundlagen über Klinik und Diagnostik bis hin zur Therapie zusammenzutragen und auf diese Weise das Verständnis für das Symptomspektrum und in letzter Konsequenz für die betroffenen Patienten zu verbessern.

Für Ärzte, Psychologen, Physiotherapeuten, Betroffene und Angehörige