

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Effekte der Tiefen Hirnstimulation bei
pädiatrischen Patienten mit isolierten,
kombinierten und komplexen
generalisierten Dystonien**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina A. Lauritsch

aus St.Veit an der Glan
Österreich.

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (deutsch).....	1
Abstract (englisch)	2
1. Einleitung	3
1.1. Definition und historischer Überblick	3
1.2. Epidemiologie	4
1.3. Pathophysiologie	4
1.3.1. Basalganglionäre Dysfunktion.....	5
1.3.2. Verminderte Aktivität inhibitorischer Neurone	6
1.3.3. Sensorische Fehlfunktion	7
1.3.4. Maladaptive Plastizität.....	7
1.4. Klassifikation.....	9
1.5. Klinische Erscheinungsbilder	12
1.5.1. Isolierte Dystonien	12
1.5.2. Kombinierte und komplexe Dystonien	13
1.5.3. Sonderform: Status dystonicus	15
1.6. Diagnostik	16
1.7. Therapieoptionen	17
1.7.1. Tiefe Hirnstimulation (THS)	18
1.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	19
2. Methoden	21
2.1. Einschlusskriterien und Patienten.....	21
2.2. Demographische Daten	22
2.2.1. Isolierte Dystonien	22
2.2.2. Kombinierte und komplexe Dystonien	22
2.3. Operation	24
2.4. Stimulationsparameter	25
2.5. Klinische Evaluation	26
2.6. Standardisierte Videoanalyse und BFMDRS-Test	26
2.7. Funktionelle Verbesserung und Lebensqualität	27
2.8. Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Isolierte Dystonien	29
3.1.1. Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala.....	29
3.1.2. Motorischer Schweregrad der Dystonie (BFMDRS-M)	29
3.1.3. Mittlere, prozentuale Verbesserung	31
3.1.4. Responder versus Non-Responder	32

3.1.5.	Unterkategorienanalyse des BFMDRS	33
3.1.6.	Phasische versus tonisch-dystone Bewegungen	34
3.1.7.	Behinderungsgrad der Dystonie (BFMDRS-D).....	35
3.2.	Kombinierte und komplexe Dystonien	37
3.2.1.	Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala.....	37
3.2.2.	Motorischer Schweregrad der Dystonie (BFMDRS-M)	37
3.2.3.	Mittlere, prozentuale Verbesserung	38
3.2.4.	Unterkategorienanalyse des BFMDRS	39
3.2.5.	Hyperkinetische versus tonisch-dystone Bewegungen.....	40
3.2.6.	Behinderungsgrad der Dystonie (BFMDRS-D).....	41
3.3.	Stimulationsparameter	43
3.3.1.	Isolierte Dystonien	43
3.3.2.	Kombinierte und komplexe Dystonien	44
3.4.	Medikamente	46
3.4.1.	Isolierte Dystonien	46
3.4.2.	Kombinierte und komplexe Dystonien	47
3.5.	Komplikationen und Nebenwirkungen	48
3.5.1.	Isolierte Dystonien	48
3.5.2.	Kombinierte und komplexe Dystonien	49
3.6.	Funktionelle Verbesserung und Lebensqualität	50
3.6.1.	Isolierte Dystonien	50
3.6.2.	Kombinierte und komplexe Dystonien	52
3.7.	Prädiktive Faktoren	54
4.	Diskussion.....	55
4.1.	Effektivität und Sicherheit der Tiefen Hirnstimulation.....	55
4.1.1.	Isolierte Dystonien	55
4.1.2.	Kombinierte und komplexe Dystonien	57
4.1.3.	Stimulationsparameter.....	60
4.1.4.	Medikamente	61
4.1.5.	Komplikationen	61
4.2.	Prädiktive Faktoren für das Therapieergebnis der Tiefen Hirnstimulation .	62
4.2.1.	Alter zum Zeitpunkt der Operation und Krankheitsdauer.....	63
4.2.2.	DYT-TOR1A-Mutation	64
4.2.3.	Schweregrad der Erkrankung	64
4.2.4.	Plastizität.....	65
4.2.5.	Elektrodenlage.....	66
4.2.6.	Phasische bzw. hyperkinetische und tonisch-dystone Bewegungen...	67
4.2.7.	Muskuloskeletale Deformitäten	68

4.3. BFMDRS-Test - ein angemessenes Messinstrument?	69
4.4. Zusammenfassung und Ausblick	73
5. Abbildungsverzeichnis.....	75
6. Tabellenverzeichnis	77
7. Literaturverzeichnis	79
8. Anhang.....	93
9. Eidesstattliche Versicherung	98
10. Lebenslauf.....	99
11. Publikationsliste	100
12. Anteilserklärung an vorgelegten Publikationen.....	101
13. Danksagung	102

Abstrakt (deutsch)

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) hat sich als eine effektive und sichere Therapie bei erwachsenen Patienten mit isolierter Dystonie mit unzureichendem medikamentösen Therapieerfolg etabliert. Da es weltweit nur wenige Zentren gibt, die sich auf die Behandlung pädiatrischer Patienten mit Dystonien spezialisiert haben, konnten bislang nur wenige Publikationen die Auswirkungen der THS bei Dystonien im Kindesalter dokumentieren. In der vorliegenden Arbeit werden die kurz- und langfristigen Effekte der THS im Globus pallidus internus (GPi) bei einer Kohorte von 16 Kindern unter 21 Jahren (10 männliche) mit generalisierter Dystonie beschrieben, die zwischen 2000 und 2013 an der Charité Berlin behandelt wurden.

Wir untersuchten acht Kinder mit isolierter (mittleres Alter bei Operation $12,5 \pm 3,5$ Jahre) und acht Kinder mit kombinierter/komplexer generalisierter Dystonie (mittleres Alter bei Operation $14,4 \pm 1,6$ Jahre). Der motorische Schweregrad wurde mithilfe einer retrospektiven Videoanalyse unter Verwendung der Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala (BFMDRS-M) an drei Zeitpunkten erhoben: präoperativ, 1-Jahr postoperativ und an einem Langzeit-Termin. Die Behinderungsskala (BFMDRS-D) wurde anhand von Krankenakten für den präoperativen Zustand und durch Befragung postoperativ zum Langzeittermin dokumentiert.

Die Gruppe der isolierten Dystonien zeigte eine mittlere Verbesserung des BFMDRS-M von $54,4\% \pm 8,9\%$ zum 1-Jahres-Termin und $42,9\% \pm 11,6\%$ zum Langzeit-Termin; der BFMDRS-D verbesserte sich entsprechend um $59,8\% \pm 10,3\%$ und um $63,3\% \pm 7,8\%$. In der Gruppe der kombinierten/komplexen Dystonien variierten die Ergebnisse stark, jedoch beobachteten wir insgesamt ein geringeres Ansprechen auf die THS mit einer mittleren Verbesserung des BFMDRS-M von $23,6\% \pm 10,2\%$ nach einem Jahr und $25,5\% \pm 10,3\%$ zum Langzeit-Termin; und einer entsprechenden Verbesserung des BFMDRS-D von $20,8\% \pm 9,8\%$ und $24,5\% \pm 9,0\%$.

In dieser Studie wurden erstmalig verblindete Video-gestützte Untersuchungen zu den kurz- und langfristigen Effekten der pallidalen THS bei Kindern mit generalisierter Dystonie durchgeführt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die THS ein sicheres und langfristig effektives Verfahren zur Behandlung von Kindern mit isolierter generalisierter Dystonie und unzureichender medikamentöser Therapie ist, während Patienten mit kombinierten/komplexen Dystonien weniger gute motorische Ergebnisse aufweisen.

Abstract (englisch)

Pallidal deep brain stimulation (DBS) is an established treatment for refractory isolated dystonia in adults with several long-term studies documenting its efficacy and safety. As there are only a few experienced centres worldwide, clinical evidence for the long-term use of DBS in children suffering from dystonia is still limited. Here, we report the short and long-term effects of pallidal DBS in 16 children below the age of 21 (ten males) with generalized isolated or combined/complex dystonia, who underwent bilateral DBS in the globus pallidus internus (GPi) at the Charité, University Medicine Berlin between 2000 and 2013.

We assessed eight children with isolated (mean age at surgery 12.5 ± 3.5 years) and eight children with combined/complex generalized dystonia (mean age at surgery 14.4 ± 1.6 years). Symptom severity was assessed by retrospective video rating and using the Burke-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating-Scale (BFMDRS-M) at three time points: pre-operative, 1-year short-term follow-up (1y-FU) and long-term last follow-up (LT-FU, up to 13 years). Disability scores (BFMDRS-D) were documented from clinical charts and during the last follow-up.

Patients with isolated generalized dystonia showed a mean improvement in BFMDRS motor score (BFMDRS-M) of $54.4\% \pm 8.9\%$ at 1y-FU and $42.9\% \pm 11.6\%$ at LT-FU; disability scores (BFMDRS-D) improved by $59.8\% \pm 10.3\%$ and by $63.3\% \pm 7.8\%$, respectively. Response rates to DBS in patients with combined/complex generalized dystonia have been variable and were more modest with a mean improvement in the BFMDRS motor score of $23.6\% \pm 10.2\%$ at 1y-FU and $25.5\% \pm 10.3\%$ at LT-FU. The mean improvement in BFMDRS disability score was $20.8\% \pm 9.8\%$ at 1y-FU and $24.5\% \pm 9.0\%$ at LT-FU.

This study has been the first blinded, video-assessed rating of the short- and long-term effects of pallidal DBS in children with generalized dystonia. Our results confirm pallidal DBS as a safe and efficacious long-term treatment in children suffering from generalized dystonia, although better motor outcomes have been shown among children with isolated dystonia compared to those with combined/complex dystonia.

1. Einleitung

1.1. Definition und historischer Überblick

Als Dystonien bezeichnet man eine Gruppe von Bewegungsstörungen, die charakterisiert sind durch unwillkürliche, lang anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen, welche zu abnormen, oft repetitiven Bewegungen und Haltungen führen. Oftmals werden Dystonien durch Willkürbewegungen ausgelöst bzw. verstärkt, was man als „overflow“ bezeichnet. Mit der Dystonie kann ebenso ein Tremor vergesellschaftet sein (Albanese et al., 2013).

Als Erstes berichtete Markus Walter Schwalbe 1908 im Rahmen seiner Dissertation von einer Familie mit einer „eigentümlichen tonischen Krampfform mit hysterischen Symptomen“ (Schwalbe, 1908). Der Begriff Dystonie geht jedoch auf den Berliner Neurologen Hermann Oppenheim (1858-1919) zurück. Dieser dokumentierte drei Jahre später das zuvor unbekanntes Syndrom und bezeichnete es als *Dystonia musculorum deformans*. Dabei beschrieb er eine „eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters“, die er bei vier nicht miteinander verwandten jüdischen Kindern beobachtete und keiner anderen Bewegungsstörung zuordnen konnte (Oppenheim, 1911, Klein and Fahn, 2013). Während Schwalbe aufgrund der „hysterischen Symptome“ von einer psychischen Ursache ausging, vermutete Oppenheim schon früh eine organische Störung. Auch in der Folge wurde die Ätiologie der Dystonie kontrovers diskutiert. Aufgrund des Fehlens von organischen Korrelaten wurden viele Patienten fälschlicherweise als psychiatrisch erkrankt diagnostiziert (Munts and Koehler, 2010, Fahn and Eldridge, 1976).

1944 untersuchte der deutsche Arzt Ernst Herz dystone Bewegungen mittels kinematografischer und elektrophysiologischer Methoden. Anhand von Bildsequenzen konnte er die zeitliche und örtliche Verteilung der Kontraktionen darstellen und sah die anhaltenden abnormen Haltungen als Hauptmerkmal dieses Syndroms. Seine Arbeit bildete die Grundlage für die Festlegung von Diagnosekriterien, sowie die Abgrenzung der sog. primären von den sekundären bzw. symptomatischen Dystonien (Herz, 1944). Durch die Beschreibung mehrerer hereditärer Fälle Ende der fünfziger Jahre (Zeman et al., 1959) und ungenügenden Effekten der Psychotherapie bei Torsionsdystonien (Eldridge et al., 1969) wurde die organische Genese der Dystonie zunehmend klarer (Munts et al., 2010). Im Rahmen

von Verlaufsbeobachtungen proklamierten Charles David Marsden und Michael John Harrison in den siebziger Jahren den bedeutenden Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und Krankheitsverlauf: Bei einem frühen Krankheitsbeginn im Kindes- bzw. jungen Erwachsenenalter treten erste Symptome üblicherweise fokal an einer Extremität auf. Im Verlauf der Zeit können sich diese auf den ganzen Körper ausbreiten und in eine schwere generalisierte Form übergehen. Dagegen bleiben bei Erstmanifestation im Erwachsenenalter Beschwerden oftmals auf einzelne Körperregionen lokalisiert (Marsden and Harrison, 1974). Der Erfolg neurochirurgischer Techniken gab weitere Hinweise, dass es sich um eine zentralnervöse Erkrankung des Gehirns handeln musste (Munts et al., 2010, Cooper, 1969). In den achtziger und neunziger Jahren konnte die Identifizierung mehrerer Gendefekte ursächlich mit der Pathogenese in Zusammenhang gebracht werden (Ozelius et al., 1989, Nemeth, 2002). Heute werden Dystonien als organische Störung angesehen und gerade die vielen neu entdeckten genetischen Defekte unterstreichen die Notwendigkeit der intensivierten Forschung in diesem Bereich.

1.2. Epidemiologie

Bislang fehlen ausreichende Daten zur Epidemiologie der Dystonien. Die tatsächliche Anzahl an Fällen in der Bevölkerung ist unbekannt und Schätzungen zur Prävalenz liegen noch weit auseinander (Defazio, 2010). Sie variieren in verschiedenen Studien zwischen 0,2 und 5 pro 100 000 Einwohnern für die isoliert infantilen oder juvenilen Formen und zwischen 3-372/100 000 für isolierte Dystonien mit spätem Beginn (Wenning et al., 2005, Defazio et al., 2004, Volkmann, 2012). Höchstwahrscheinlich unterschätzen diese Daten die tatsächliche Prävalenz, da bis zur Diagnosestellung oftmals eine lange Zeit vergeht und manche Fälle nie diagnostiziert werden (Ceballos-Baumann, 2005).

1.3. Pathophysiologie

Obwohl die pathophysiologischen Grundlagen der Dystonien noch nicht restlos geklärt sind, konnten innerhalb der letzten 25 Jahre wichtige neurophysiologische Veränderungen identifiziert werden (Quartarone and Hallett, 2013, Ozelius et al., 2011). Aktuell geht man davon aus, dass es sich um eine Funktionsstörung der

motorischen Basalganglien-Kortex-Schleife ohne läSIONELLES Korrelat handelt, die auf einer Netzwerkerkrankung mit Beteiligung von Basalganglien, senso-motorischem Kortex, Hirnstamm, Rückenmark sowie Cerebellum basiert (Eidelberg et al., 1995, Berardelli et al., 1998).

1.3.1. Basalganglionäre Dysfunktion

Bei den Basalganglien handelt es sich um eine Gruppe von Kerngebieten, die an der Regelung motorischer, kognitiver und limbischer Funktionen beteiligt sind (Kaji, 2001). Als Kontrollstation besteht ihre Aufgabe mitunter darin, Bewegungsabläufe zu überprüfen und zu verfeinern. Innerhalb der Basalganglien gibt es zwei anatomisch wichtige Bahnen, die sich unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht befinden. Der sog. „direkte Weg“ fördert gewünschte Bewegungen, indem über das Striatum eine verstärkte Disinhibition des hemmenden Globus pallidus internus (GPi) vermittelt wird und somit zu einer thalamokortikalen Erregung führt. Demgegenüber werden über den inhibitorisch wirkenden „indirekten Weg“ ungewollte Bewegungen gehemmt. Durch Hemmung des Globus pallidus externus (GPe) wird der Nucleus subthalamicus (STN) inhibiert, wodurch wiederum eine verstärkte Aktivität des GPi und eine Disinhibition des Thalamus erreicht wird (Mink, 1996). Bei Dystonien ist dieses Gleichgewicht gestört, was zu einem Überschuss an Muskelaktivität führt (Hallett, 2004). Bisher ist noch nicht vollständig verstanden, ob dieses Ungleichgewicht durch eine relative Überaktivität der direkten Bahn oder eine relative Unteraktivität der indirekten Bahn verursacht wird. Man geht jedoch davon aus, dass die hyperkinetische Bewegungsstörung Ausdruck einer verminderten Aktivität der Neurone im GPi ist, welche zu einer verminderten Hemmung der erregenden Neurone des Thalamus und folglich einer erhöhten thalamo-kortikalen Erregung führen (Eidelberg et al., 1995). Abbildung 1 zeigt eine vereinfachte Darstellung der Basalganglienfunktion bei Gesunden und bei Dystonie.

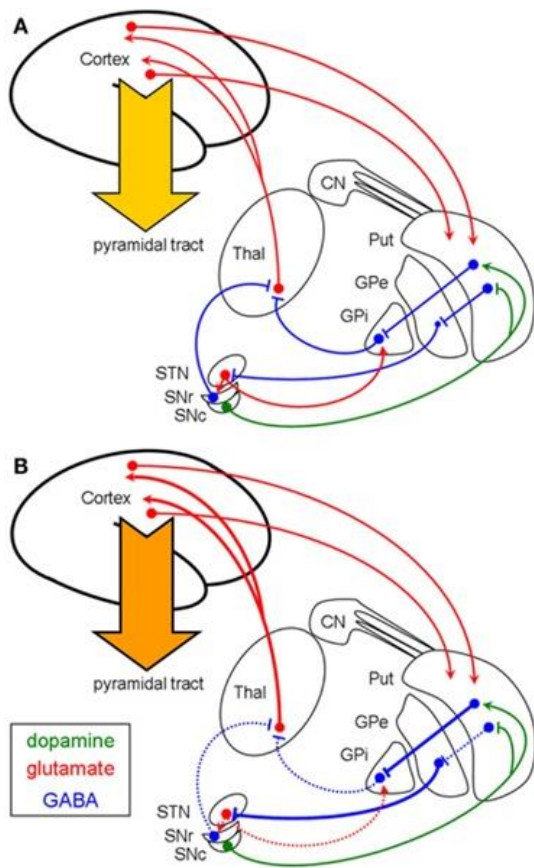


Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der Basalganglienfunktion bei **A)** Gesunden und **B)** bei Dystonie: eine relative Überaktivität der direkten Bahn bzw. eine relative Unteraktivität der indirekten Bahn führt zu einer verminderten Hemmung der erregenden Neurone des Thalamus und folglich einer erhöhten thalamo-kortikalen Erregung, welche in einer hyperkinetischen Bewegungsstörung resultiert (Oranger Pfeil). (Übernommen und modifiziert aus Amtage et al., 2013)

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Basalganglienfunktion (übernommen und modifiziert aus Amtage et al., 2013)

1.3.2. Verminderte Aktivität inhibitorischer Neurone

In elektromyographischen Untersuchungen (EMG) zeigten sich abnormal lange Aktivitätsperioden in dystonen Muskeln, Ko-Kontraktionen agonistischer und antagonistischer Muskeln sowie ein Aktivitätsüberschuss („overflow“) benachbarter Muskeln, die nicht aktiviert werden sollten (Herz, 1944, Cohen and Hallett, 1988). Das Auftreten solcher exzessiven Bewegungen und der Überschuss an Muskelaktivität könnte durch eine verminderte Aktivität inhibitorischer neuronaler Netzwerke erklärt werden, die mithilfe verschiedener Methoden sowohl bei den fokalen als auch bei den generalisierten Dystonien auf Rückenmark-, Hirnstamm- und kortikaler Ebene nachgewiesen wurden (Berardelli et al., 1998, Hallett, 2004). Beispielsweise konnten mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) Veränderungen der inhibitorischen Neurone auf kortikaler Ebene nachgewiesen werden (Quartarone et al., 2013). Mangelnde kortikale Inhibition könnte zu einer verstärkten und weniger fokussierten Muskelaktivierung und als Konsequenz zu einer reduzierten Umgebungshemmung mit verminderter Selektivität führen (Sohn and

Hallett, 2004). Dadurch kann das Auftreten von Muskelkontraktionen benachbarter oder sogar entfernt gelegener Muskelgruppen, die nicht unmittelbar mit dieser Bewegung befasst sind, erklärt werden (Berardelli et al., 1998). Nichtsdestotrotz muss erwähnt werden, dass solche Veränderungen auch bei anderen neurologischen Erkrankungen beobachtet wurden und daher nicht zwingend Dystonie-spezifisch sind (Espay et al., 2006).

1.3.3. Sensorische Fehlfunktion

Bei Dystonien handelt es sich sowohl um eine Erkrankung des motorischen als auch des sensorischen Systems und oftmals berichten Patienten einige Wochen bis Monate vor Auftreten motorischer Symptome von sensiblen Störungen, Schmerzen oder Missempfindungen. In verschiedenen Studien zeigten sich milde aber signifikante sensorische Fehlfunktionen im Bereich der räumlichen und zeitlichen Diskrimination, sowie einer gestörten Kinästhesie, die sich auch in nicht betroffenen Körperregionen fanden (Bara-Jimenez et al., 2000, Putzki et al., 2006, Tinazzi et al., 2002). Hinzukommend konnte festgestellt werden, dass sensorische Impulse einen modulierenden Effekt auf motorische Symptome haben können. So kommt es beispielsweise beim „sensorischem Trick“ bzw. der „Geste antagonist“ durch Berührung bestimmter Hautareale zu einer spontanen, transienten Verbesserung der dystonen Symptomatik.

1.3.4. Maladaptive Plastizität

Einen weiteren wichtigen Stellenwert in der Pathophysiologie der Dystonien hat die sog. „maladaptive“ Plastizität im sensomotorischen Kortex (Quartarone et al., 2006, Tamura et al., 2009). Plastizität bezeichnet die Eigenschaft des Nervensystems, sich an funktionelle und strukturelle Änderungen anzupassen und stellt somit die Grundlage für Lernprozesse dar. Sind diese Anpassungsmechanismen gestört (durch exzessive motorische Belastungen oder Traumata) kann sich durch inadäquate Verknüpfung neuronaler Netzwerke eine abnorme Plastizität im sensomotorischen Kortex ausbilden. Im Primatenmodell von Byl zeigte sich, dass eine abnorme sensorische Dauerreizung zur Ausbildung einer fokalen Dystonie und einer dramatischen Entdifferenzierung der somatotopen Gliederung im Handareal mit

Überlappung der Fingerrepräsentationen führen kann (Byl et al., 1997). Ein ähnliches Bild findet sich bei Patienten mit fokalen Dystonien, wie dem Schreibkrampf oder der Musikerdystonie, bei der es nach einer längeren Zeit motorischen Trainings nur bei Ausübung der Tätigkeit zum Auftreten von Symptomen kommt (Quartarone et al., 2003). Dennoch konnte auch bei professionellen Musikern ohne Dystonie eine gesteigerte Plastizität nachgewiesen werden, sodass diese neuronalen Veränderungen nicht unbedingt einen pathologischen Wert haben müssen (Rosenkranz et al., 2007).

Indirekte Daten weisen auch auf eine maladaptive Plastizität in den Basalganglien hin (Quartarone et al., 2013). Mithilfe von intraoperativen Ableitungen über Elektroden der Tiefen Hirnstimulation (THS) konnte bei Patienten mit generalisierter Dystonie ein erniedrigtes und irreguläres Entladungsmuster der Neurone im GPi nachgewiesen werden (Starr et al., 2005, Vitek et al., 1999). Ableitungen der lokalen Feldpotenziale im GPi von Patienten mit Dystonie zeigten erhöhte synchrone Theta Oszillationen im Frequenzbereich zwischen 4 - 12 Hz, die signifikant mit dem im EMG gemessenen Aktivitätsüberschuss dystoner Muskeln (Chen et al., 2006, Silberstein et al., 2003) und der Schwere der Dystonie bei Patienten mit zervikaler Dystonie korrelierte (Neumann et al., 2017). Die Koppelung zwischen dieser abnormen oszillatorischen Aktivität und der dystonen Muskelaktivität verläuft bidirektional, jedoch überwiegt der efferente motorische Output (Sharott et al., 2008). Diese abnormen synchronen Oszillationen könnten die Grundlage maladaptiver synaptischer Plastizität innerhalb der Basalganglien und des Kortex sein, denn vermutlich fördert eine gesteigerte oszillatorische Aktivität die kortikale Plastizität (Buzsaki and Draguhn, 2004). Es wird angenommen, dass die THS im GPi dystone Symptome durch Desynchronisation der exzessiven pallidalen Aktivität verbessert und dass auf diese Weise eine normale Plastizität im sensomotorischen Kortex wiederhergestellt, sowie eine Abnahme der unwillkürlichen Muskelkontraktionen bewirkt wird (Quartarone et al., 2013).

Schließlich ist noch nicht vollständig geklärt, ob die o.g. neurophysiologischen Veränderungen dieser Netzwerkerkrankung kausal, kompensatorisch oder epiphänomenal in Zusammenhang stehen und ob noch andere bislang unbekannt pathophysiologische Veränderungen eine Rolle spielen (Quartarone et al., 2013).

1.4. Klassifikation

In der Literatur wurden im Laufe der Zeit verschiedene Klassifikationsmöglichkeiten beschrieben, um das Krankheitsbild der Dystonie sinnvoll zu unterteilen (Fahn et al., 1976, Bressman, 2004). Im Folgenden, siehe Tabelle 1, soll die aktuell gültige Nomenklatur beschrieben werden, die 2013 von dem internationalen Fachgremium für Dystonien erstellt wurde (Albanese et al., 2013). Diese umfasst zwei Achsen: die klinischen Charakteristika und die Ätiologie.

Die **klinischen Charakteristika** als 1. Achse beschreiben die Phänomenologie der Dystonien anhand von fünf Kategorien, welche den Krankheitsbeginn, das Verteilungsmuster, das zeitliche Muster, assoziierte Bewegungsstörungen und weitere neurologische Symptome berücksichtigen.

Der *Krankheitsbeginn* unterscheidet zwischen dem Beginn im Säuglingsalter (Geburt bis 2. Lebensjahr), in der Kindheit (3. - 12. Lebensjahr), in der Adoleszenz (13. - 20. Lebensjahr), im jungen Erwachsenenalter (21. - 40. Lebensjahr) und im späten Erwachsenenalter (> 40. Lebensjahr).

Das *Verteilungsmuster* bezieht sich auf die betroffene Körperregion, welche fokal (ein Bereich), segmental (zwei benachbarten Regionen), multifokal (zwei oder mehrere nicht benachbarten Körperregionen), generalisiert (Rumpf und mindestens zwei andere Bereiche, mit oder ohne Beinbeteiligung) oder als Hemidystonie (nur eine Körperhälfte) auftreten kann.

Dystonien können *isoliert* oder *in Kombination* mit anderen Bewegungsstörungen auftreten. Bei der isolierten Form ist die Dystonie - mit der möglichen Ausnahme eines Tremors - das einzige Symptom, bei der kombinierten Form finden sich neben der bestehenden Dystonie weitere Bewegungsstörungen wie Myoklonien oder Parkinson-spezifische Symptome und bei den komplexen Formen können weitere neurologische Symptome auftreten.

Die zweite Achse konzentriert sich auf die **Ätiologie** und unterscheidet zwischen genetisch vererbt, erworben oder idiopathisch. Es handelt sich hierbei um eine Kategorie, die sich voraussichtlich in den kommenden Jahren noch weiterentwickeln wird (Albanese et al., 2013).

Achse I: Klinische Merkmale		Achse II: Ätiologie		
Manifestationsalter	Säuglingsalter: Geburt – 2. Jahre		Vererbt	autosomal-dominant
	Kindheit: 3. – 12. Jahre			autosomal-rezessiv
	Adoleszenz: 13 – 20 Jahre			X-chromosomal-rezessiv
	Junges Erwachsenenalter: 21. – 40. Jahre			mitochondrial
	Spätes Erwachsenenalter: > 40. Jahre			
Körperverteilung	Fokal		Erworben	Perinatales Geburtstrauma
	Segmental			Infektionen
	Multifokal			Medikamenten-induziert
	Generalisiert (mit oder ohne Beinbeteiligung)			Toxisch
	Hemidystonie			Vaskulär
Zeitliche Muster	Krankheitsverlauf	Variabilität	Idiopathisch (unklare Genese)	Neuroplastisch
	Statisch	Persistierend		Gehirntrauma
	Progressiv	Aktions- spezifisch		Psychogen (funktionell)
		Tages- abhängige Fluktuation		
Assoziierte Bewegungs- störungen:	Isolierte Dystonie (keine assoziierten Symptome)			Sporadisch
	Kombinierte Dystonie			Familiär
Weitere neurologische Symptome	Komplexe Dystonie			

Tabelle 1: Klassifikation der Dystonien (Übernommen und modifiziert aus Albanese et al., 2013)

Zur *Genetik* der Dystonien konnten in den letzten Jahren immer mehr Daten erhoben werden. Mittlerweile wurden bis zu 25 verschiedene genetische Mutationen (DYT) identifiziert, die sowohl als autosomal-dominanter, autosomal-rezessiver, X-chromosomaler wie mitochondrialer Erbgang auftreten können. Zunächst wurde diese DYT-Liste chronologisch nach ihrer Ersterscheinung sortiert, obwohl es sich

klinisch und genetisch um sehr heterogene Störungen handelt. Seit 2012 wird eine neue Nomenklatur empfohlen, in der nur bestätigte Gene eingeschlossen werden und dem DYT der Genort nachgestellt wird, für häufige Dystonien siehe Tabelle 2 (Klein, 2014, Marras et al., 2012).

Neue Abkürzung	Klinischer Verlauf	Erbgang	Alte Abkürzung
Isolierte Dystonien			
DYT-TOR1A	Generalisierte Dystonie mit frühen Beginn	AD	DYT1
DYT-THAP1	Gemischte Dystonie mit Beginn in der Adoleszenz	AD	DYT6
DYT-GNAL	Cranial-cervikale Dystonie mit Beginn im Erwachsenenalter	AD	DYT25
Kombinierte Dystonien			
<i>Dystonie mit Parkinson-spezifischer Symptome</i>			
DYT-GCH1	Dopa-responsive Dystonie	AD	DYT5a
DYT-TH	Dopa-responsive Dystonie	AR	DYT5b
DYT-ATP1A3	Dystonie-Parkinson-Syndrom mit raschem Beginn	AD	DYT12
DYT-TAF1	Dystonie-Parkinson-Syndrom	XR	DYT3
<i>Dystonie mit Myoklonien</i>			
DYT-SGCE	Myoklonus-Dystonie-Syndrom	AD	DYT11
<i>Paroxysmale Dystonie mit anderen Dyskinesien</i>			
DYT-PRRT2	Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie	AD	DYT10
DYT-MR-1	Paroxysmale nicht-kinesiogene Dyskinesie	AD	DYT8
AD = autosomal-dominant, AR = autosomal-rezessiv, XR = X-chromosomal-rezessiv			

Tabelle 2: Ausgewählte Beispiele aus der neuen Einteilung der genetisch-bestätigten, isolierten und kombinierten Dystonien (Übernommen und modifiziert aus Klein, 2014)

Erworbene Dystonien beruhen beispielsweise auf Läsionen des Zentralen Nervensystems, Stoffwechselstörungen, toxische Ursachen oder Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen, siehe Tabelle 3. In diesen Unterformen können mithilfe bildgebender Verfahren und/oder pathologischer Untersuchungen neuroanatomische Veränderungen nachgewiesen werden (Albanese et al., 2013, Calne and Lang, 1988, Tarsy and Simon, 2006).

Einteilung der erworbenen Dystonien	
Perinatales Geburtstrauma	Dystone Zerebralparese, Dystonie mit verspätetem Beginn
Infektionen	Virale Enzephalitis, Enzephalitis lethargica, subakute sklerosierende Panenzephalitis, HIV-Infektion, andere (Tuberkulose, Syphilis, etc.)
Medikamenten-induziert	Levodopa und Dopaminantagonisten, Neuroleptika (Dopaminrezeptorblocker), Antikonvulsiva, Calciumkanalblocker
Toxine	Mangan, Kobalt, Kohlenmonoxid, Cyanid, Methanol, Disulfiram, 3-Nitropropionsäure
Vaskuläre	Ischämie, Hemorrhagie, Arteriovenöse Malformation (inklusive Aneurysma)
Neoplastisch	Hirntumor, paraneoplastische Enzephalitis
Traumata	Schädel-Hirn-Trauma, Operationen (inklusive stereotaktische Ablationen), elektrische Verletzungen
Psychogen	funktionell

Tabelle 3: Exemplarische Einteilung der erworbenen Dystonien (Übernommen und modifiziert aus Albanese et al., 2013)

Entstehen Dystonien ohne diagnostizierbare Ursache, spricht man von *idiopathischen Dystonien*. Aktuell geht man jedoch davon aus, dass diese zukünftig mit Identifizierung neuer Genmutationen zunehmend besser eingeordnet werden können (Albanese et al., 2013).

1.5. Klinische Erscheinungsbilder

Mithilfe der ersten Achse der neuen Klassifikation können die o.g. klinischen Charakteristika erfasst und bei Bestehen weiterer neurologischer Symptome das Erkennen unterschiedlicher Dystonie-Syndromen erleichtert werden. Da sich Dystonie-Syndrome klinisch sehr variabel präsentieren können, sollen die folgenden Beispiele einen Überblick über häufige und charakteristische Dystonie-Syndrome im Kindesalter geben:

1.5.1. Isolierte Dystonien

Bei der isolierten Form ist die Dystonie das einzige klinische Merkmal mit möglicher Ausnahme eines zusätzlichen Tremors (Albanese et al., 2013). Aktuell sind drei Gene (DYT-TOR1A, DYT-THAP1 und DYT-GNAL) bekannt, die eine isolierte Dystonie

verursachen können (Klein, 2014). In dieser Arbeit soll jedoch nur auf die DYT-TOR1A Mutation eingegangen werden, da sie die häufigste Mutation bei Dystonien im Kindes- und Jugendalter ist. Die DYT-TOR1A-assoziierte generalisierte Dystonie tritt typischerweise im Kindes- und Jugendalter auf und verläuft in der Regel zunächst chronisch-progredient (Klein, 2014). Erste Symptome treten üblicherweise zwischen dem 8.-12. Lebensjahr auf (Tarsy et al., 2006, Uc and Rodnitzky, 2003). Initial präsentieren die Patienten meist fokale Beschwerden und häufig ist eine der unteren Extremitäten betroffen (Bressman, 2000). Innerhalb von wenigen Jahren können sich die Symptome auf den ganzen Körper ausweiten und somit generalisieren (Greene et al., 1995), wobei es im Allgemeinen nach 3 - 10 Jahren zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes kommt (Uc et al., 2003). Nach längerer Krankheitsdauer und fortgeschrittenem Stadium einer generalisierten Dystonie besteht jedoch die Gefahr, dass sich Muskelkontrakturen und skeletale Deformitäten ausbilden, welche zu Gang- und Haltungsabnormalitäten führen können (Volkman, 2012).

In über 70% der Fälle liegt eine genetische Veränderung vor, welche durch die Deletion eines GAG-Basenpaares auf dem Chromosom 9q34 im TOR1A-Gen verursacht wird (Ozelius et al., 1989, Nemeth, 2002, Klein, 2014). Das TOR1A-Gen kodiert für ein ATP-Bindungs-Protein, welches nach der ausgelösten Erkrankung Torsin A genannt wurde und hauptsächlich in der Substantia nigra exprimiert wird (Augood et al., 1998). TOR1A-assoziierte generalisierte Dystonien folgen einem autosomal-dominanten Vererbungsbild mit einer Penetranzrate (Prozentsatz der Individuen einer Population, der bei Anwesenheit eines bestimmten Gens den Phänotyp ausbildet) von ca. 30%, aber unterschiedlicher Expressivität (Ausmaß der Ausprägung eines genetischen Merkmals im Individuum) (Nemeth, 2002, Klein, 2014, Ozelius et al., 1997). Sofern bis zu einem gewissen Alter (ca. 30 Lebensjahr) keine Symptome auftreten, bleiben Mutationsträger üblicherweise für den Rest ihres Lebens nicht betroffen oder entwickeln nur milde Beschwerden wie einen Schreibkrampf (Klein, 2014).

1.5.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

Bei den kombinierten Dystonien wird die Dystonie von weiteren Bewegungsstörungen begleitet. Häufig kommen Myoklonien oder Parkinson-spezifische Symptome vor. Bei den komplexen Dystonien können auch andere

neurologische Beschwerden wie beispielsweise Pyramidenbahnzeichen zusätzlich auftreten.

1.5.2.1. Dystonien in Kombination mit Parkinson-spezifischen Symptomen

Das Dystonie-Parkinson-Syndrom mit raschem Beginn manifestiert sich vor allem im Kindes- und Jugendalter (Brashear et al., 2007). Charakteristischerweise kommt es innerhalb von Stunden bis Wochen zu einem abrupten Beginn von dystonen (Dysarthrie, Dysphagie, orofaziale Dystonien und dystone Spasmen) und parkinsonspezifischen (Bradykinese, posturale Instabilität und Rigor) Symptomen. Ursächlich für dieses Syndrom sind unterschiedliche Mutationen der alpha-3-Untereinheit der Natrium-Kalium-ATPase 1 im ATP1A3-Gen auf dem Chromosom 19q13 (Klein, 2014, Brashear et al., 2007, de Carvalho Aguiar et al., 2004). Es handelt sich hierbei um einen autosomal-dominanten Erbgang mit inkompletter Penetranz. In der Mehrzahl der beschriebenen Fälle geht dem Krankheitsausbruch eine besondere Belastungssituation, wie Fieber, körperliche Anstrengung oder emotionaler Stress, als möglicher Trigger voraus (Dobyns et al., 1993). Besonders hervorzuheben ist das fehlende Ansprechen auf L-Dopa-Präparate. In der Regel stabilisiert sich die Symptomatik im Verlauf und eine weitere Krankheitsprogression bleibt aus (Brashear et al., 2007).

1.5.2.2. Dystonien in Kombination mit Myoklonien

Beim Myoklonus-Dystonie-Syndrom handelt es sich um die Kombination einer Dystonie mit im Vordergrund stehenden Myoklonien. Als Ursache dieser Krankheit konnte eine heterozygote Mutation im Epsilon-Sarkoglykan-Gen (SGCE) identifiziert werden. Der autosomal-dominante Erbgang zeigt eine verminderte Penetranz und variable Ausprägung bei gleichmäßiger Geschlechtsverteilung (Männer:Frauen = 1:1) (Asmus et al., 2002, Zimprich et al., 2001). Typisch ist ein frühes Manifestationsalter im 1. oder 2. Lebensjahrzehnt mit gutartigem Verlauf ohne kontinuierliche Progression. Sowohl die Myoklonien als auch die Dystonien sind vorwiegend in der oberen Körperhälfte (vor allem Kopf, Rücken und Arme) lokalisiert (Quinn, 1996). Die dystone Symptomatik tritt häufig in Form eines Schiefhalses und/oder eines Schreibkrampfes auf. Meist werden die Symptome durch willkürliche

motorische Bewegungen, Anspannung und Aufregung ausgelöst bzw. verstärkt (Asmus et al., 2002, Zimprich et al., 2001). Ein besonderes Charakteristikum dieser Erkrankung ist das exzellente Ansprechen der Myoklonien, und weniger auch der Dystonie, auf Alkohol (Asmus et al., 2002, Quinn, 1996, Klein, 2004). Auffällig ist außerdem ein häufig kombiniertes Auftreten von psychischen Symptomen wie beispielweise Angst- und Zwangsstörungen (Zimprich et al., 2001).

1.5.2.3. Dystonien in Kombination mit Pyramidenbahnzeichen

Dystonien, die in Kombination mit Pyramidenbahnzeichen auftreten, gehen mit Symptomen wie Spastik, gesteigerten Muskeleigenreflexen, verbreiterten Reflexzonen und den sog. Pyramidenbahnzeichen (pathologischer Babinski-Reflex und nicht-erschöpfliche Kloni) einher. Sie werden auch als komplexe Dystonien bezeichnet, da sie eine heterogene Gruppe innerhalb der Dystonien darstellen und ihnen eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen zugrunde liegen kann. Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um Läsionen des Zentralen Nervensystems (Entzündungen, Hypoxien, Ischämien, etc.), aber auch Stoffwechselerkrankungen (Lesch-Nyhan-Syndrom) oder toxische Ursachen können das Entstehen von komplexen Dystonien begünstigen (Volkmann, 2012, Calne et al., 1988, Tarsy et al., 2006, Lumsden et al., 2013, Olaya et al., 2013, Alterman and Tagliati, 2007). Zerebrale Läsionen im Neugeborenen- und Säuglingsalter werden als infantile Zerebralparese bezeichnet und können zu Bewegungsstörungen führen (Olaya et al., 2013, Koy et al., 2013, Sanger et al., 2010). Mit einer Prävalenz von 2-3 pro 1000 Neugeborene bilden sie den häufigsten Grund komplexer Dystonien im Kindesalter. Typischerweise treten erste Symptome (z.B. unwillkürliche Bewegungen) im Säuglingsalter auf und können bis ins Erwachsenenalter langsam zunehmen, obwohl es sich bei zerebralen Läsionen um keine progressive Erkrankung handelt (Olaya et al., 2013, Koy et al., 2013). Zusätzlich zu Pyramidenbahnzeichen weisen die Patienten oft weitere neurologische Symptome wie eine Ataxie oder Athetose auf.

1.5.3. Sonderform: Status dystonicus

In seltenen Fällen entwickeln Dystoniekranke schwere Episoden generalisierter dystoner Symptome, die zu einem lebensbedrohlichen „dystonen Sturm“ (auch

„Status dystonicus“ genannt) führen können (Manji et al., 1998). Hierbei handelt es sich um einen seltenen (ca. 100 publizierte Fälle) neurologischen Notfall mit hoher Morbidität und Mortalität (Allen et al., 2014, Grosso et al., 2012). Schwerwiegende potentielle Komplikationen sind unter anderem akutes Lungenversagen, Rhabdomyolyse (Auflösung der quergestreiften Muskulatur) und Nierenversagen (Walcott et al., 2012). Als Triggerfaktoren gelten mitunter Fieber, Infektionen, Dosissteigerung bzw. plötzliches Absetzen von Medikamenten (Grosso et al., 2012). Bis heute gestaltet sich die Behandlung schwierig und eine intensivmedizinische Behandlung ist neben der Dystonie-spezifischen Medikation notwendig (Ruiz-Lopez and Fasano, 2017). Positive Erfolge konnten auch mit bilateraler pallidaler THS gemacht werden (Manji et al., 1998, Walcott et al., 2012).

1.6. Diagnostik

Da sich Dystonien aufgrund ihrer Heterogenität sehr unterschiedlich präsentieren können, besteht die Schwierigkeit zunächst oft im Erkennen des Krankheitsbildes (Lalli and Albanese, 2010). Hierbei handelt es sich um eine hauptsächlich klinische Diagnose (Albanese and Lalli, 2010). Eine ausführliche Erhebung der Anamnese und die aufmerksame neurologische Untersuchung sind daher essentiell.

Wichtige anamnestische Aspekte stellen der Geburtsverlauf, die frühkindliche motorische Entwicklung, das Alter bei Krankheitsbeginn, vorangegangene Hirntraumata oder -entzündungen, die Familienanamnese und eine detaillierte Medikamentenanamnese dar (Volkman, 2012, Tarsy et al., 2006).

Bei der neurologischen Untersuchung ist vor allem auf das charakteristische klinische Erscheinungsbild zu achten, welches mittels standardisierter Tests, wie beispielsweise der Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala (BFMDRS), dokumentiert werden sollte (Albanese et al., 2010). Dieser Test dient der Bewertung des Schweregrads von erwachsenen Patienten mit Dystonien (Burke et al., 1985). Er setzt sich aus zwei Teilen zusammen, in denen die motorischen Einschränkungen (BFMDRS-M) und der Behinderungsgrad (BFMDRS-D) durch die Dystonie in unterschiedlichen Alltagssituationen erfasst werden, siehe Anhang 1.

Bei generalisierten Dystonien, besonders im Kindesalter, ist in allen Fällen aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs eine molekulargenetische Untersuchung und ein Levodopa-Versuch zum Ausschluss der gut behandelbaren L-Dopa-responsiven

Dystonie sinnvoll (Tarsy et al., 2006, Bressman, 2000, Albanese et al., 2010, Klein et al., 1999).

Mit einer isolierten Dystonie nicht vereinbar sind andere neurologische Symptome wie Myoklonien, Parkinson-Symptome, Pyramidenbahnzeichen oder kognitive Leistungseinbußen. Diese weisen eher auf eine kombinierte Dystonie hin und erfordern zusätzliche, oftmals aufwendigere Untersuchungen, wie beispielsweise das Durchführen eines Stoffwechselscreenings (Volkmann, 2012). Entscheidend für die Diagnose einer komplexen Dystonie ist u.a. die Durchführung einer kranialen Kernspintomographie (Tarsy et al., 2006, Albanese et al., 2010, Meunier et al., 2003). Mithilfe dieser Bildgebung können Schlaganfälle, Traumata, posthypoxische Zustände oder Entzündungen nachgewiesen werden. Zu den weiteren empfohlenen Untersuchungen zählen eine laborchemische (BB, BSG, CK, Harnsäure, Leber-, Nierenwerte, Gerinnung), elektrophysiologische (EMG, EEG), Urin- und Liquor-Diagnostik (Volkmann, 2012).

1.7. Therapieoptionen

Bisher gibt es keine ursächliche Therapie und keine allgemein gültige Behandlungsmethode für Dystonien. Die symptomatische Behandlung dystoner Bewegungsstörungen wird von dem Verteilungsmuster und dem Schweregrad der Symptome bestimmt.

Methode der ersten Wahl bei den fokalen Dystonien sind wiederholte Injektionen mit Botulinum-Toxin, die zu einer dosisabhängigen und temporären Lähmung des betroffenen Muskels führen und somit eine Symptomfreiheit bewirken können (Albanese et al., 2006, Costa et al., 2005).

Sind mehrere Körperbereiche betroffen bzw. handelt es sich um eine generalisierte Form sollte zusätzlich eine orale Pharmakotherapie begonnen werden. Zum Einsatz kommen Anticholinergika, Tetrabenazine, Neuroleptika, Benzodiazepine oder orales Baclofen (Volkmann, 2012, Alterman et al., 2007, Ostrem and Starr, 2008). Die einzelnen Substanzen sollten bis zur verträglichen Höchstdosis als Monotherapie und bei fehlendem Ansprechen als Kombinationstherapie versucht werden. Zumeist kann jedoch durch orale medikamentöse Behandlungsmethoden bestenfalls eine Milderung der Symptome herbeigeführt werden und häufig überwiegen die Nebenwirkungen über die positiven Effekte.

Bei Ausbleiben eines oral-medikamentösen Therapieerfolges und/oder Auftreten sekundärer Gesundheitsschäden stellen operative Verfahren eine Therapiealternative dar. In der Vergangenheit konnte durch ablativ Verfahren wie der Pallidotomie oder der Thalamotomie beeindruckende Ergebnisse bei Patienten mit isolierten generalisierten Dystonien erzielt werden (Ondo et al., 1998). Allerdings konnten die generalisierten Beschwerden bei einseitiger Durchführung nicht ausreichend behandelt werden und die beidseitige Ausschaltung von Bezirken im Pallidum bzw. Thalamus führte aufgrund ihrer Irreversibilität teilweise zu schweren und gefährlichen Nebenwirkungen (kognitive Leistungsminderung, Dysarthrie, Dysphagie und Muskelschwäche) mit sich (Alterman et al., 2007, Hua et al., 2003). Mittlerweile hat sich die Tiefe Hirnstimulation als ein effektives Verfahren und als evidenzbasierte Therapie etabliert. Vorteile dieses Verfahrens sind die potentielle Reversibilität, die postoperative Anpassung der Stimulationsparameter und die Möglichkeit der beidseitigen Durchführung des Eingriffs mit geringem Risiko neurologischer Komplikationen.

1.7.1. Tiefe Hirnstimulation (THS)

Basierend auf der Pionierarbeit von Benabid konnte 1987 in Grenoble (Frankreich) die erste erfolgreiche THS mit Implantation der Stimulationselektroden im Thalamus zur Therapie von Patienten mit Tremor durchgeführt werden (Benabid et al., 1987). In der Folge wurden Patienten mit Morbus Parkinson, Dystonien, Tourette-Syndrom und neuerdings auch Depressionen behandelt (Deuschl et al., 2006, Kupsch et al., 2006, Schuurman et al., 2000).

Die THS ist ein Verfahren, das aus drei Teilschritten besteht: der stereotaktischen Implantation von Stimulationselektroden, der Implantation eines Pulsgenerators bzw. Stimulators und deren Konnektion. Die Elektrodenlage wird präoperativ MRT-basiert geplant und intraoperativ durch elektrophysiologische Ableitungen und klinische Testung verifiziert. Mithilfe eines stereotaktischen Rahmens, welcher höchste Genauigkeit und nahezu verletzungsfreies Operieren erlaubt, werden die Elektroden jeweils bilateral in den posteroventralen Teil des GPi platziert. Der Stimulator wird entweder in der gleichen Sitzung oder in einem zweiten Eingriff in den Oberbauch bzw. unter das Schlüsselbein implantiert und mit den Elektroden konnektiert.

Der genaue Wirkmechanismus ist bis heute nicht endgültig verstanden, jedoch vermutet man, dass durch die Stimulation sowohl eine Inhibition im Zielgebiet als auch eine Aktivierung von Nervenfasern in der Nähe der Elektroden bewirkt wird (Pralong et al., 2007). Bislang hat sich im Bereich der Basalganglien der GPi als geeignetster Stimulationsort bei Dystonien erwiesen (Kupsch et al., 2006, Coubes et al., 2004, Starr, 2002, Vidailhet et al., 2005, Volkmann et al., 2012, Vidailhet et al., 2007). Mithilfe dauerhafter hochfrequenter Stimulation wird ein läsionsähnlicher Effekt im Zielgebiet erzeugt und dadurch die pathologisch veränderte Nervenzellaktivität beeinflusst. Eine Verbesserung kann innerhalb von Wochen, Monaten und seltener erst nach Jahren auftreten.

Intraoperativ kann es, abgesehen von den allgemeinen Operationsrisiken, zu intrazerebralen Blutungen, Schlaganfällen und Hämatomen kommen (Marks et al., 2009). Weitaus häufiger können sich Nebenwirkungen erst einige Zeit nach der Operation entwickeln. Dabei treten besonders Infektionen und Hauterosionen im Bereich des Pulsgenerators, Fehllage der Elektroden oder Brüche des Extensionskabels bzw. der Elektroden auf (Constantoyannis et al., 2005). Stimulationsbedingt sind Dysarthrie und Phosphene häufige Nebenwirkungen sowie eine Bewegungsverlangsamung.

Im Kindesalter stellt die THS eine technische Herausforderung mit einigen Besonderheiten dar. Mit einer Inzidenzrate von 5-33% treten Infektionen als häufigste postoperative Komplikation der THS im Kindesalter auf (Marks et al., 2009). Insbesondere bei sehr jungen Patienten und hyperkinetischen Bewegungen wird der Eingriff daher unter Allgemeinanästhesie empfohlen. Darüber hinaus wird bei Kindern zur Reduktion nötiger Folgeeingriffe die Operation meist in einer Sitzung durchgeführt.

1.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Große randomisierte Studien mit erwachsenen Dystoniepatienten haben gezeigt, dass die THS eine effektive und sichere Therapiealternative bei isolierter Dystonie mit ausbleibenden medikamentösen Therapieerfolg ist (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005, Volkmann et al., 2012). Viele Dystonieformen manifestieren sich jedoch

bereits im frühen Kindesalter zwischen dem 5.-10. Lebensjahr und führen potenziell zu zunehmenden funktionellen Einschränkungen und einer Verminderung der Lebensqualität (Tarsy et al., 2006, Klein and Ozelius, 2002). Da es weltweit nur wenige Zentren gibt, die sich auf die Behandlung pädiatrischer Patienten mit Dystonien spezialisiert haben, konnten nur wenige Publikationen die Auswirkungen und Effektivität der THS bei Dystonien im Kindesalter dokumentieren (Alterman et al., 2007, Marks et al., 2009, Air et al., 2011, Borggraefe et al., 2010, Haridas et al., 2011, Parr et al., 2007). Darüber hinaus existieren bislang nur eine sehr geringe Anzahl an Langzeitergebnissen und keine verblindeten Studien zur pallidalen Hirnstimulation bei pädiatrischen Patienten mit Dystonien (Coubes et al., 2004, Cif et al., 2010, Markun et al., 2012, Mehrkens et al., 2010). Diese Informationen haben jedoch großen Einfluss auf die frühe und effektive Behandlung dieser Kinder, um eine altersentsprechende Entwicklung und soziale Integration gewährleisten zu können (Marks et al., 2009, Air et al., 2011).

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die Effektivität der pallidalen Hirnstimulation bei Kindern mit isolierten und kombinierten/komplexen Dystonien zu untersuchen. Neben den kurzfristigen Effekten sollten insbesondere die Langzeitwirkung und die Verträglichkeit der THS bei pädiatrischen Patienten evaluiert werden. Eine besondere Stärke dieser Arbeit ist die verblindete Auswertung der Daten und die Möglichkeit, die Effekte der THS bei Kindern mit isolierten als auch kombinierten und komplexen, generalisierten Dystonien miteinander zu vergleichen.

Folgende Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit geprüft werden:

1. Ist die Tiefe Hirnstimulation ein effektives und sicheres Verfahren zur Behandlung von isolierten, kombinierten und komplexen, generalisierten Dystonien im Kindesalter?
2. Gibt es prädiktive Faktoren zur Einschätzung eines besseren Therapieansprechens auf die Tiefe Hirnstimulation?
3. Ist der BFMDRS ein angemessenes Messinstrument zur Bewertung motorischer und funktioneller Einschränkungen, als auch der Lebensqualität bei isolierten, kombinierten und komplexen, generalisierten Dystonien?

2. Methoden

2.1. Einschlusskriterien und Patienten

Die vorliegende retrospektive Arbeit wurde in Einverständnis der Ethikkommission (EA2/149/12) durchgeführt. Nach Aufklärung und schriftlicher Einverständnisaussprache der Eltern und Kinder wurden die Patienten nach den folgenden Einschlusskriterien aufgenommen:

1. Vorliegen einer isolierten oder kombinierten bzw. komplexen, generalisierten Dystonie mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter, welche mit schweren funktionellen Einschränkungen einhergeht und/oder als Therapie-refraktär gilt.
2. Durchführung der Operation an der Klinik für Neurologie an der Charité Berlin zwischen 2000 - 2013 bzw. Durchführung der Operation in einer anderen Klinik, jedoch mit weiterer Betreuung in unserem Zentrum.
3. Alter unter 21. Jahren zum Zeitpunkt der Operation,
4. Ausschluss anderer neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen.

Insgesamt wurden in unserer Studie 16 Kinder (10 männliche) unter 21 Jahren eingeschlossen, die sich mit einer isolierten, kombinierten oder komplexen, generalisierten Dystonie mit Beginn im Kindesalter und ausbleibendem medikamentösen Therapieerfolg an der Klinik für Neurologie Charité Berlin in der Zeitspanne zwischen 2000 und 2013 vorstellten. Mithilfe von Krankenakten und Arztbriefen erfolgte retrospektiv die Erhebung klinischer Daten wie das Geschlecht, Diagnose, das Alter bei Krankheitsbeginn, das Alter zum Zeitpunkt der Operation, die Dauer der Erkrankung bis zur Operation, bisherige medikamentöse Behandlungsversuche und molekulargenetische als auch bildgebende Untersuchungsbefunde. Zusätzlich wurde präoperativ als auch im weiteren Beobachtungsverlauf das Vorhandensein von phasischen und tonisch-dystonen Bewegungen, sowie das Bestehen von Kontrakturen dokumentiert. In der Gruppe der kombinierten/komplexen Dystonien wurden Myoklonien und andere unwillkürlichen Überbewegungen als Hyperkinesien zusammengefasst und nicht weiter unterteilt. Anschließend wurden die Patienten - ihrer klinischen Ausprägung entsprechend - in die Gruppen isolierte oder kombinierte/komplexe Dystonie unterteilt.

2.2. Demographische Daten

Tabelle 4 zeigt die demographischen Daten und klinischen Charakteristika aller Patienten mit isolierter, kombinierter und komplexer, generalisierter Dystonie.

2.2.1. Isolierte Dystonien

Die Gruppe der isolierten Dystonien umfasste acht Patienten (davon fünf männliche), vergleiche dazu Krause et al. 2016. Der mittlere Krankheitsbeginn war im 7. Lebensjahr \pm 2,4 Jahre (zwischen 4.-11. Lebensjahr) und das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei 12,5 Jahren \pm 3,5 Jahre (zwischen 7.-17. Lebensjahr). Die Kinder mit isolierter Dystonie wiesen eine mittlere Krankheitsdauer von 5,5 Jahren \pm 3,5 Jahren (zwischen 1-10 Jahren) auf.

Präoperativ konnten bei allen Patienten strukturelle Abnormitäten mittels bildgebender Verfahren (MRT) ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden die Patienten auf das Vorliegen einer genetisch bedingten Dystonie getestet. Bei sechs Kindern stellte man eine DYT-TOR1A-Mutation fest, eines zeigte eine DYT-PRKRA-Mutation und ein Kind wies eine idiopathische generalisierte Dystonie auf, welche sich als DYT-TOR1A und DYT-THAP1 negativ erwies.

Bei vier Patienten überwogen präoperativ phasische Bewegungen und bei den vier weiteren Patienten tonische, dystone Fehlhaltungen. Zum Zeitpunkt der Operation bestanden bei zwei der acht Patienten (Fall 1 und 2) manifeste Kontrakturen.

2.2.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

Zur Gruppe der kombinierten/komplexen Dystonien zählten acht Patienten (davon fünf männliche). Der mittlere Krankheitsbeginn lag in dieser Gruppe bei 4,4 Jahren \pm 1,8 Jahre (zwischen dem 1.-16. Lebensjahr), das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 14,4 Jahren \pm 1,6 Jahre (zwischen dem 9.-20. Lebensjahr) und die mittlere Krankheitsdauer bei 10 Jahren \pm 2,1 Jahre (zwischen 3-19 Jahre).

Die Dystonie trat bei fünf Patienten in Kombination mit Pyramidenbahnzeichen, bei zwei Patienten mit Myoklonien und bei einem Patienten mit Parkinson-Symptomen auf. Bei den Patienten mit Pyramidenbahnzeichen zeigte sich ätiologisch bei zwei Patienten eine infantile Zerebralparese (Fall 9 und 10), bei einem Patienten ein

Fall #, Geschlecht	Isoliert/ Kombiniert (PBZ/M/P)	Diagnose	Krankheits beginn (Jahre)	Alter bei OP (Jahre)	Krankheits dauer (Jahre)	Patholog. MRT (J/N)	Bestehen einer Kontraktur (J/N)	Phasisch (P) / Hyperkinetisch (H) / Tonisch (T)
1 M	Isoliert	DYT-TOR1A-Dystonie	6	16	10	N	J	T
2 W	Isoliert	DYT-TOR1A-Dystonie	7	12	5	N	N	T
3 M	Isoliert	DYT-TOR1A-Dystonie	11	13	2	N	N	P
4 M	Isoliert	Idiopathische Dystonie	6	14	8	N	N	T
5 M	Isoliert	DYT-PRKRA-Dystonie	4	13	9	N	N	P
6 W	Isoliert	DYT-TOR1A-Dystonie	5	7	2	N	N	P
7 M	Isoliert	DYT-TOR1A-Dystonie	7	8	1	N	N	P
8 W	Isoliert	DYT-TOR1A-Dystonie	10	17	7	N	J	T
9 W	Kombiniert (PBZ)	IZP, perinatale Asphyxie	2	10	8	N	N	H+T
10 M	Kombiniert (PBZ)	IZP, unklar	1	20	19	N	J	H
11 M	Kombiniert (PBZ)	PHS, Thoraxtrauma	7	13	6	J	N	H
12 W	Kombiniert (PBZ)	RTCA, unklar	1	18	17	J	N	T + H
13 M	Kombiniert (PBZ)	LNS, HGPRT-Mutation	1	9	8	N	N	T + H
14 M	Kombiniert (M)	DYT-SGCE-MDS	3	17	14	N	N	H
15 W	Kombiniert (M)	Idiopathisches MDS	4	9	5	N	N	H
16 M	Kombiniert (P)	DYT-ATP1A3-DPS	16	19	3	N	N	T

PBZ = Pyramidenbahnzeichen, M = Myoklonien, P = Parkinson-spezifische-Symptome

IZP = Infantile Zerebralparese, PHS = Posthypoxischer Hirnschaden, LNS = Lesch-Nyhan-Syndrom, MDS = Myoklonus-Dystonie-Syndrom, DPS = Dystonie-Parkinson-Syndrom, RTCA = Unklare Reifungsstörung mit Tetraspastik und cerebellärer Atrophie

Tabelle 4: Demographische Daten und klinische Charakteristika aller Patienten mit isolierter, kombinierter und komplexer, generalisierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

hypoxischer Hirnschaden aufgrund eines Thoraxtraumas (Fall 11), bei einer Patientin eine unklare Reifungsstörung mit cerebellärer Atrophie und Tetraspastik (Fall 12) und bei einem Patienten ein gesichertes Lesch-Nyhan-Syndrom (Fall 13). Von den zwei Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom konnte nur bei einem Patienten (Fall 14) eine SGCE-Mutation nachgewiesen werden. Der Patient mit Parkinson-Symptomen (Fall 16) wies eine zugrundeliegende DYT-ATP1A3-Mutation und damit ein gesichertes Dystonie-Parkinson-Syndrom mit raschem Beginn auf.

In der präoperativen Bildgebung (MRT) zeigten sich bei zwei Patienten (Fall 11 und 12) strukturelle Auffälligkeiten, mitunter im Bereich der Basalganglien.

Bei fünf Patienten standen hyperkinetische Bewegungen im Vordergrund und bei drei Patienten tonische Fehlhaltungen, nur bei einem Patienten wurde präoperativ eine bestehende Kontraktur (Fall 10) festgestellt.

2.3. Operation

Alle Kinder wurden zwischen 2000 – 2013 an der Charité Berlin von demselben Neurochirurgen (Dr. Gerd-Helge Schneider) operiert, vergleiche dazu Krause et al. (2016). Einzige Ausnahme war Patient 7, bei dem die Implantation an der Universitätsklinik Heidelberg, aber das postoperative Management, sowie die weiteren Verlaufskontrollen an der Charité Berlin durchgeführt wurden.

Präoperativ wurden bei allen Patienten spezielle MRT-Aufnahmen zur Planung der Elektrodenlage durchgeführt. Die bilaterale Implantation der permanenten Stimulationselektroden erfolgte unter Allgemeinanästhesie und mithilfe eines rahmenbasierten Sterotaxiesystems in den posteroventrolateralen Anteil des GPi. Auf jeder Stimulationselektrode (Typ: 3387 oder 3389; Medtronic Neurological Division, Minneapolis, MN, USA) finden sich vier Kontakte. Die geplanten Koordinaten für die Spitze des Kontakts 0 liegen 20-21 mm von der Mittellinie, 2 mm vom mittleren Kommissurenpunkt und 2-6 mm unter der vorderen-hinteren Kommissurenlinie (AC-PC-Linie). Intraoperativ wurde die korrekte Elektrodenlage mittels Bildgebung, sowie Makrostimulation des Pallidums und anderer Umgebungsstrukturen (Innere Kapsel und Sehbahn) verifiziert. In der gleichen Sitzung oder in einem zweiten Eingriff erfolgte die Implantation des Neurostimulators (Kinetra, St. Jude, Activa PC oder Activa RC; Medtronic) in den linken Oberbauch und die Konnektion an die Stimulationselektroden mittels Verlängerungskabel. Alle Patienten erhielten eine perioperative Antibiose,

welche gut vertragen wurde.

Postoperativ wurde routinemäßig zum Ausschluss von Komplikationen und zur Lagekontrolle der implantierten Stimulationselektroden bei 14 von 16 Patienten ein hochauflösendes MRT oder CT durchgeführt. Die individuellen Elektrodenlagen wurden aus den postoperativen T2-gewichteten MRT-Bildern in einen standardisierten MRT-Bildatlas (Montreal Neurological Institute stereotactic space) übernommen und die besten Kontaktpaare identifiziert (Schönecker et al., 2009). Abbildung 2 zeigt die Lage der implantierten Stimulationselektroden im GPi bei einem der Patienten (Krause et al., 2016).

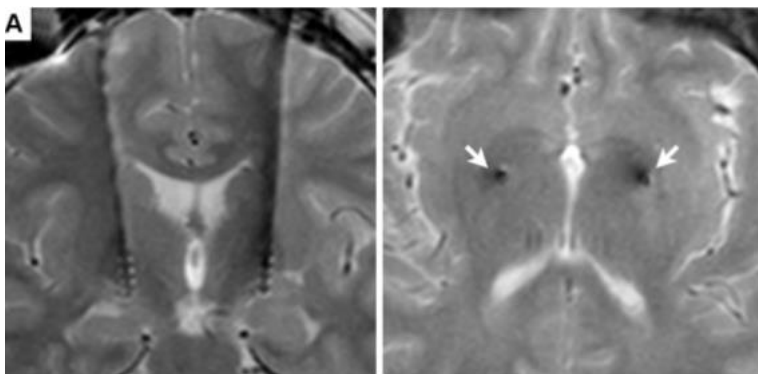


Abbildung 2: Lage der implantierten Stimulationselektroden im postoperativen MRT im Frontalschnitt (links) und im Bereich der aktiven Kontakte in der axialen Schnittebene (rechts). Die Pfeile zeigen auf die Artefakte der Stimulationselektroden im GPi, übernommen und modifiziert aus Krause et al. 2016.

Abbildung 2: Postoperative MRT-Aufnahmen mit Lage der implantierten Stimulationselektroden im GPi bei einem der Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

2.4. Stimulationsparameter

Die ersten Einstellungen wurden wenige Tage bis ungefähr eine Woche nach Implantation durchgeführt. Beginnend mit einer monopolen Einstellung wurde zunächst die Programmierung der am distal gelegenen Kontakte getestet. Bei allen Patienten erfolgte die initiale Stimulationstestung mit einer Frequenz von 130 Hz, einer Impulsdauer von 90 μ s und vorzugsweise einer monopolen Einstellung. Unter Beobachtung der Effekte und Nebenwirkungen (Dysarthrie, Bewegungsstörungen oder Phosphene) wurde in den folgenden Tagen die Amplitude soweit erhöht bis eine optimale Einstellung (maximale Reduktion pathologischer Bewegungsmuster unter minimaler Nebenwirkungen) gefunden wurde und die Patienten damit entlassen werden konnten. Da bei Dystoniekpatienten erste positive Effekte auf die THS häufig erst mit etwas Verzögerung (zwischen einer Woche bis hin zu mehreren Monaten) einsetzen, erfolgte die nächste stationäre Aufnahme zur Feineinstellung und Durchführung der Einzelkontakttestung nach 10 - 12 Wochen.

2.5. Klinische Evaluation

Die klinische Evaluation erfolgte an drei Zeitpunkten: präoperativ, ein Jahr postoperativ und an einem Langzeit-Termin (zwischen 2 und 13 Jahren nach der initialen Implantation). Dabei wurden anamnestische Daten wie der klinische Zustand, funktionelle Verbesserungen bzw. Verschlechterungen, medikamentöse Änderungen und die aktuellen Stimulationsparameter erfasst. Darüber hinaus wurde eine standardisierte klinische Untersuchung mithilfe der Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala (BFMDRS) sowie spezielle Videoaufnahmen durchgeführt, auf die Folgendem näher eingegangen werden soll, vergleiche dazu Krause et al. (2016).

2.6. Standardisierte Videoanalyse und BFMDRS-Test

Spezielle Videoaufnahmen wurden mithilfe eines standardisierten Protokolls für Dystonien zur Beurteilung der motorischen Einschränkung der Patienten zu den o.g. Zeitpunkten (präoperativ, ein Jahr postoperativ und an einem Langzeit-Termin) angefertigt. Das Protokoll beinhaltet mehrere Aufgabenbereiche, die unter anderem Motorik, Koordination, Gleichgewicht, Sprache und Schreibfähigkeit des Patienten umfassend testen, siehe Anhang 2. Die Aufnahmen wurden im Verlauf der Beobachtungszeit von wechselnden Mitarbeitern angefertigt. Nachdem ich in die korrekte Durchführung eingewiesen wurde, erfolgte der Großteil der restlichen Videos, insbesondere zum Langzeit-Termin, durch mich.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ich in die sachgerechte Anwendung des BFMDRS-Tests eingearbeitet. Dabei handelt es sich um einen zeitaufwendigen Test, der entsprechende Fachkenntnis voraussetzt und intensiven Trainings bedarf. Daher sollte ich zunächst anhand der standardisierten Videoaufnahmen eine erste Beurteilung des motorischen Schweregrads mithilfe des BFMDRS-Tests bei den Patienten mit isolierter Dystonie durchführen. Die Ergebnisse flossen nicht in diese Arbeit ein, sondern dienten lediglich zur Übung.

Im nächsten Schritt bewerteten drei erfahrenen Experten für Bewegungsstörungen (Prof. Dr. Andrea A. Kühn, Dr. Axel Lipp und Dr. Patricia Krause) unabhängig voneinander den motorischen Schweregrad der Dystonie mithilfe des BFMDRS-Tests anhand der standardisierten Videosequenzen zu den Zeitpunkten präoperativ, 1-Jahr

postoperativ und von dem Langzeit-Termin. Dr. Axel Lipp fungierte als verblindeter Bewerter (BR), da er nicht in die Therapie der Kinder involviert war und die Videosequenzen in zufälliger Reihenfolge, ohne Wissen der aktuellen Stimulationsverhältnisse beurteilte. Aufgrund der Altersentwicklung der Kinder ist eine komplett verblindete Bewertung nicht vollends durchführbar. Im Rahmen eines gemeinsamen Expertentreffens (bestehend aus den o.g. Experten) erfolgte eine zweite Videobewertung bei der die BFMDRS-Werte erneut überprüft und diskutiert wurden. Die Expertengruppe einigte sich auf einen gemeinsamen Endwert, der als Group-of-Experts (GoE)-Wert angegeben wird und als Expertenkonsens gilt. In der Analyse des BFMDRS-Test wurden die ermittelten Werte des motorischen BFMDRS in drei Unterkategorien geteilt, darunter Kopf/Hals (Abschnitt A-D), Rumpf (Abschnitt F) und Extremitäten (Abschnitt E und G), um zu überprüfen, ob die THS unterschiedliche Effekte auf die einzelnen Körperbereiche bei pädiatrischen Dystoniepatienten hat, vergleiche dazu die Arbeit von Krause et al. (2016).

Im Anschluss an das Expertentreffen und nachdem ich ausreichend mit der Methode vertraut gemacht wurde, erfolgte die Evaluation der standardisierten Videos mithilfe des BFMDRS-Tests in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien zu den o.g. Zeitpunkten durch mich mit Unterstützung der erfahrenen Neurologin Dr. Patricia Krause.

2.7. Funktionelle Verbesserung und Lebensqualität

Funktionelle Verbesserungen, die seit der Therapie mittels THS auftraten, wurden retrospektiv bei allen Patienten anamnestisch erhoben, vergleiche dazu Krause et al. (2016). Die Angaben wurden entweder von den Kindern alleine oder mit Unterstützung der Eltern gemeinsam gemacht und tabellarisch dokumentiert. Zuerst sollten die Patienten die drei wichtigsten, individuellen Einschränkungen nennen, die präoperativ bestanden haben. Beim Langzeit-Termin wurden die Kinder gebeten, die drei bedeutsamsten funktionellen Verbesserungen seit Therapiebeginn aufzuzählen. Zuletzt sollten die Kinder mithilfe einer numerischen Rating-Skala (NRS) angeben, um wie viel Prozent (0% = keine bis 100% = maximale Verbesserung) sich ihre individuelle Lebensqualität im Vergleich zum präoperativen Zustand verbessert hat.

2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung, vergleiche dazu die Arbeit von Krause et al. (2016), wurde mithilfe des Programms SPSS (IBM SPSS Statistik für Windows, Version 20, IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Werte der motorischen Einschränkung im BFMDRS-Test und in der Untergruppenanalyse waren in beiden Gruppen normal verteilt. Ebenso zeigte sich in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien eine Normalverteilung bei den Werten des Behinderungsgrades im BFMDRS-Test. Diese Werte wurden durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) zu den Zeitpunkten präoperativ, 1 Jahr postoperativ und dem Langzeit-Termin verglichen. Für die Post-hoc-Testung an den drei Zeitpunkten wurde der t-Test für abhängige Stichproben verwendet. Da in der Gruppe der isolierten Dystonien die Werte des Behinderungsgrades im BFMDRS-Test nicht normal verteilt waren, wurden nicht-parametrische Tests angewendet (Friedman-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde verwendet, um Änderungen innerhalb der Beurteilungsskala für die Behinderungsskala zu den Zeitpunkten präoperativ, 1 Jahr postoperativ und dem Langzeit-Termin, zu vergleichen. Zur Berechnung der Korrelation zwischen der mittleren, prozentualen Verbesserung und der Verbesserung der Lebensqualität erfolgte die Korrelationsanalyse nach Pearson (r). Als statistisches Signifikanzniveau wurde für alle Tests ein p-Wert von $< 0,05$ angenommen. Alle Daten werden, falls nicht anders gekennzeichnet, als Mittelwert und Standardfehler angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Isolierte Dystonien

3.1.1. Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala

Tabelle 5 zeigt alle erhobenen Werte des motorischen Schweregrades (BFMDRS-M) durch den verblindeten Bewerter und die Expertengruppe im BFMDRS-Test zu den Zeitpunkten präoperativ, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin bei den Patienten mit isolierter Dystonie. Zusätzlich wird die individuelle prozentuale Verbesserung des motorischen Schweregrades und des Behinderungsgrades jeweils zum 1-Jahres- und zum Langzeit-Termin abgebildet (Krause et al., 2016).

Isolierte Dystonien										
Pat	Verblindet BFMDRS-M (0-120 Punkte)			Individuelle Verbesserung in %		Expertengruppe BFMDRS-M (0-120 Punkte)			Verbesserung in %	
	Prä-OP	1-Jahr	Langzeit	1-Jahr	Langzeit	Prä-OP	1-Jahr	Langzeit	1-Jahr	Langzeit
1	74,5	34	35,5	54,4	52,3	80,5	35	36,5	56,5	54,7
2	41	9	24	78	41,5	47	13	21	72,3	55,3
3	22	21	25	4,5	-13,6	28	23	29	17,9	-3,6
4	16	11	11	31,3	31,3	24	15	17	37,5	29,2
5	72	18	22,5	75	68,8	92	25	21,5	72,8	76,6
6	52	16	41	69,2	21,2	62	22	28,5	64,5	54
7	50	15	1,5	70	97	73	11	2	84,9	94,5
8	36	17	20	52,8	44,4	44	19	17	56,8	61,4

Tabelle 5: Gesamtergebnis des motorischen BFMDRS-Tests bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

3.1.2. Motorischer Schweregrad der Dystonie (BFMDRS-M)

Der verblindete Untersucher ermittelte präoperativ einen mittleren motorischen BFMDRS-M von 45,4 Punkten \pm 7,5 Punkte (16 - 74,5 Punkte), zum 1-Jahres-Termin von 17,6 Punkten \pm 2,7 Punkte (9 - 34 Punkte; im Vgl. zu prä-operativ -27,8 Punkte; p

= 0,003) und beim Langzeit-Termin von 22,6 Punkten \pm 4,4 Punkte (1,5 - 41 Punkten; im Vgl. zu präoperativ -22,8 Punkte; $p = 0,015$), siehe Abbildung 3.

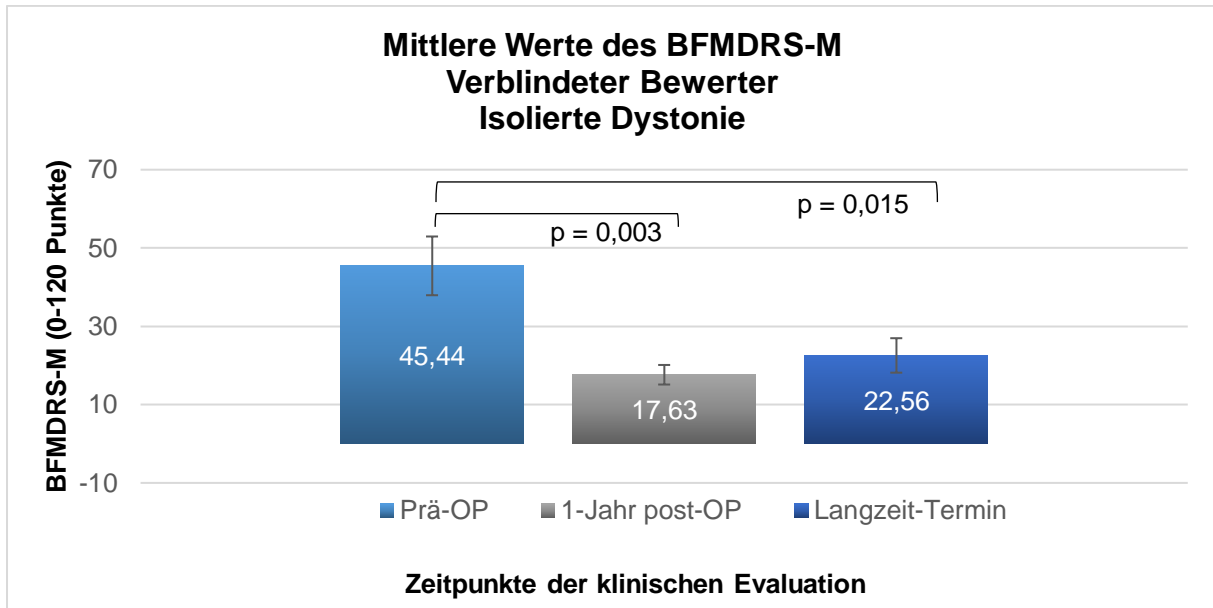


Abbildung 3: Verblindete Bewertung - Mittlere Werte des motorischen BFMDRS-M bei den Patienten mit isolierter Dystonie

Abbildung 4 zeigt die individuelle Verbesserung des motorischen BFMDRS-M aller Patienten mit isolierter Dystonie, bewertet durch den verblindeten Untersucher (Krause et al., 2016).

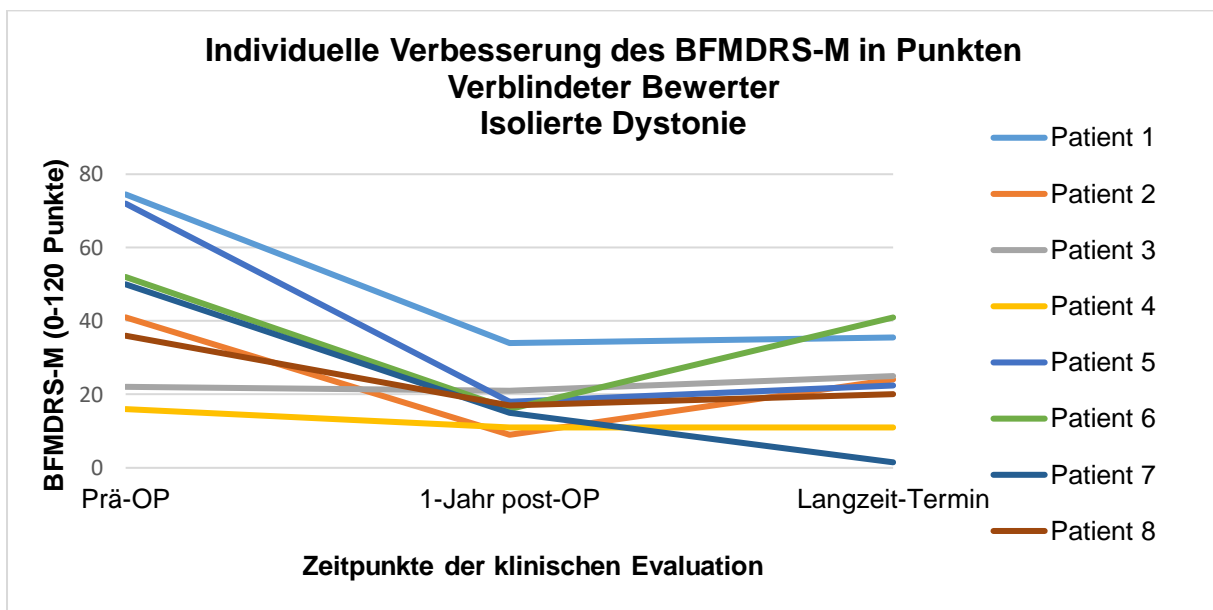


Abbildung 4: Verblindete Bewertung - Individuelle Verbesserung des motorischen BFMDRS-M in Punkten bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen aus Krause et al. (2016)

Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der Bewertung der Expertengruppe. Mittlere motorische BFMDRS-M-Werte lagen präoperativ bei 56,3 Punkten \pm 8,7 Punkte (24 - 80,5 Punkte), 1-Jahr-postoperativ bei 20,4 Punkten \pm 2,7 Punkte (11 - 35 Punkte; im Vgl. zu präoperativ -35,9; $p = 0,003$) und zum Langzeit-Termin bei 21,6 Punkten \pm 3,7 Punkte (2 - 65,5 Punkte; im Vgl. zu präoperativ -34,7; $p = 0,007$).

3.1.3. Mittlere, prozentuale Verbesserung

Abbildung 5 zeigt die mittlere, prozentuale Verbesserung der BFMDRS-M-Werte aller Patienten mit isolierter Dystonie zum 1-Jahres Termin und zum Langzeit-Termin im Vergleich zwischen der verblindeten Bewertung und der Bewertung durch die Expertengruppe. In der verblindeten Bewertung verbesserte sich der mittlere motorische BFMDRS-M-Wert im Vergleich zum präoperativen Wert nach einem Jahr um 54,4% \pm 8,9% (zwischen 4,6 - 78,1%; $p < 0,001$) und zum Langzeit-Termin um 42,9% \pm 11,6% (zwischen -13,6 - 97,0%; $p = 0,008$). In der Bewertung der Expertengruppe ergab sich im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert in der Gruppe der isolierten Dystonien eine mittlere Verbesserung des BFMDRS-M-Wertes von 57,9 % \pm 7,6% (zwischen 17,9 - 84,9%; $p < 0,001$) zum 1-Jahres-Termin und von 52,8% \pm 10,5% (zwischen -3,6 – 94,5%; $p = 0,001$) zum Langzeit-Termin. Im Vergleich der beiden Bewertungen zeigte sich beim Langzeit-Termin in der nicht-verblindeten Bewertung die Tendenz zu einer größeren Verbesserung des motorischen BFMDRS ($p = 0,057$), (Krause et al., 2016).

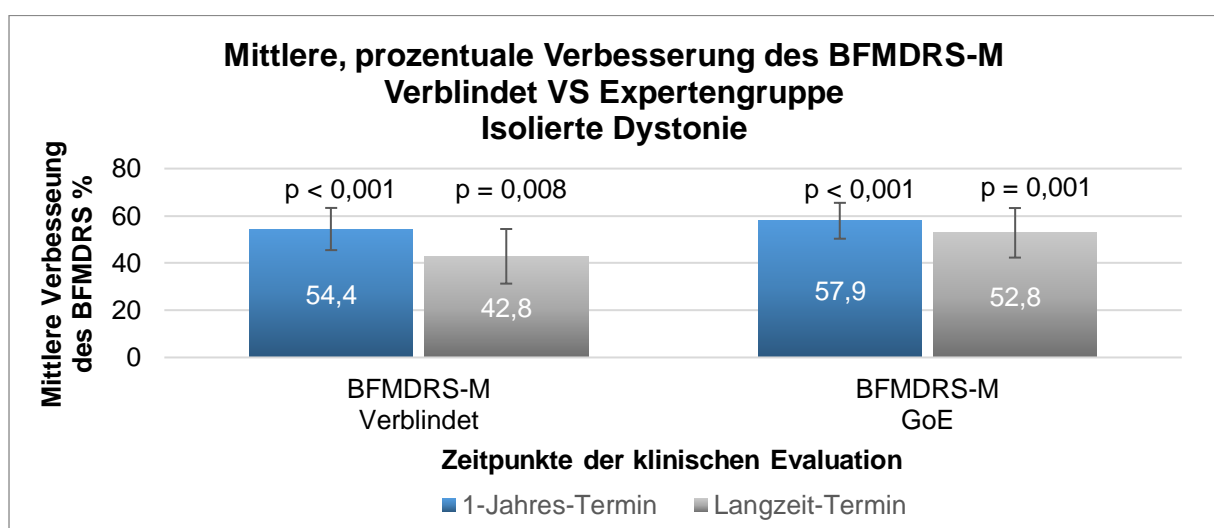


Abbildung 5: Mittlere, prozentuale Verbesserung des motorischen Schweregrades im Vergleich zwischen dem verblindeten Bewerter und der Expertengruppe im BFMDRS-Test bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

3.1.4. Responder versus Non-Responder

Sieben von acht Patienten sprachen auf die pallidale Tiefe Hirnstimulation mit einer relevanten klinischen Verbesserung von $> 25\%$ im BFMDRS-M an und wurden somit als sogenannte „Responder“ angesehen. Patient 3 gilt als sogenannter „Non-Responder“, da er unter der Tiefen Hirnstimulation eine klinische Verbesserung von weniger als 10% aufwies. Aufgrund einer, im postoperativen MRT festgestellten, zu weit lateralen Elektrodenlage im GPe und der ausbleibenden klinischen Verbesserung, wurde bei Patient 3 zwei Jahre nach der initialen Operation ein Elektrodenwechsel durchgeführt. Die initiale und revidierte Elektrodenlage im GPi von Patient 3 wird in der Abbildung 6 dargestellt (Krause et al., 2016).

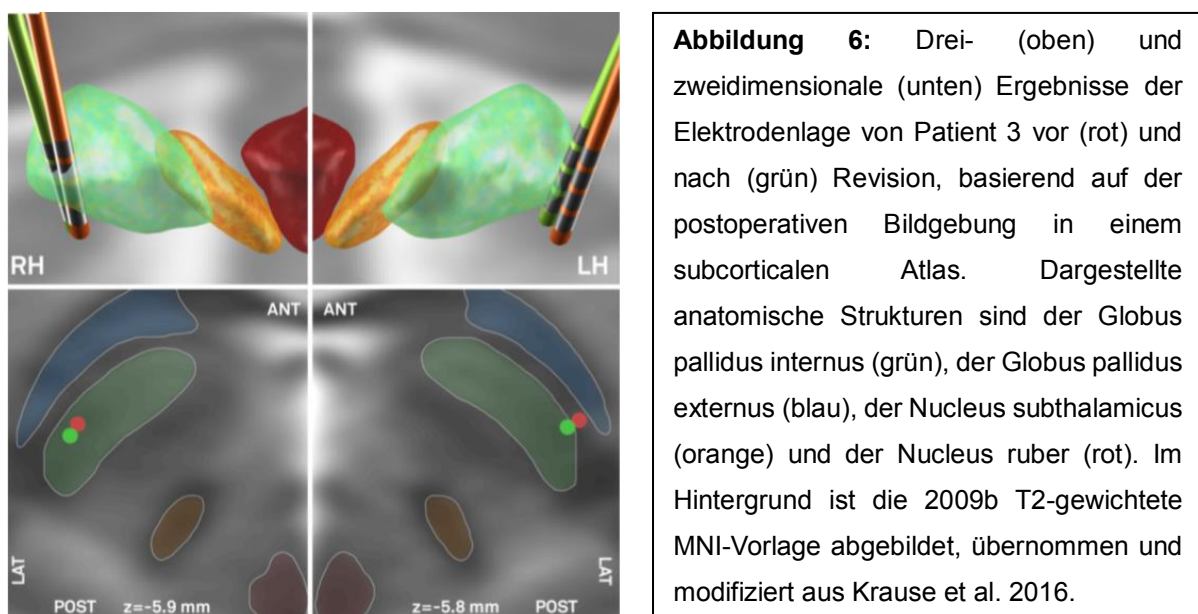


Abbildung 6: Elektrodenlage von Patient 3 vor und nach Revision, dargestellt mithilfe der MNI 152 2009b-Vorlage in einem zwei-/ dreidimensionalen subcorticalen Atlas, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

Ohne Patient 3 ergab sich im Vergleich zum präoperativen BFMDRS-M-Ergebnis in der verblindeten Bewertung eine mittlere Verbesserung von $61,5\% \pm 6,2\%$ (zwischen $31,3 - 78,1\%$, $p < 0,001$) zum 1-Jahres-Termin und von $50,9\% \pm 9,6\%$ (zwischen $21,2 - 97,0\%$; $p = 0,002$) zum Langzeit-Termin. In der Bewertung der Expertengruppe zeigte sich zum 1-Jahres-Termin eine mittlere Verbesserung von $63,6\% \pm 5,8\%$ (zwischen $37,5 - 84,9\%$, $p < 0,001$) und zum Langzeit-Termin von $60,8\% \pm 7,7\%$ (zwischen $29,2 - 94,5\%$; $p < 0,001$) im Vergleich zu den präoperativen Werten.

3.1.5. Unterkategorienanalyse des BFMDRS

Die Analyse der Unterkategorien des motorischen BFMDRS mit den Bereichen Kopf/Hals, Rumpf und Extremitäten erfolgte in der Gruppe der isolierten Dystonien anhand der Werte des verblindeten Bewerter, siehe Abbildung 7. Bei drei Patienten kam es beim Langzeit-Termin zu einer Zunahme dystoner Symptome mit einem entsprechenden Anstieg des motorischen BFMDRS von mehr als 5 Punkten. Patient 3 entwickelte neue Symptome im Bereich Kopf/Hals und Rumpf, Patient 5 im Bereich Kopf/Hals und bei Patient 6 kam es zu einer Beteiligung des Rumpfes. Dementsprechend wurde zur Berechnung der mittleren, prozentualen Verbesserung der einzelnen Unterkategorien des BFMDRS der Patient 5 aufgrund von Nullwerten im Bereich Kopf/Hals, der Patient 6 im Bereich Rumpf und der Patient 3 komplett (da im Bereich der Extremitäten nur präoperativ eine Beteiligung festgestellt werden konnte) ausgeschlossen. In der Gruppe der isolierten Dystonien zeigte sich nach einem Jahr kontinuierlicher Stimulation in allen Unterkategorien eine ähnliche mittlere prozentuale Verbesserung um ca. 65% (Kopf/Hals: 66,11% ± 15,92%, Rumpf: 68,75% ± 14,36% und Extremitäten: 63,70% ± 5,54%; $p < 0,01$). Jedoch konnte zum Langzeit-Termin nur in der Unterkategorie Extremitäten ein anhaltender Effekt auf die THS mit einer Verbesserung von 58,15% ± 7,46% ($p < 0,001$) nachgewiesen werden, während das anfangs sehr gute klinische Ergebnis auf die Stimulation im Bereich Kopf/Hals (33,16% ± 21,60%) und Rumpf (6,94% ± 42,32%) im Behandlungsverlauf abnahm (Krause et al., 2016).

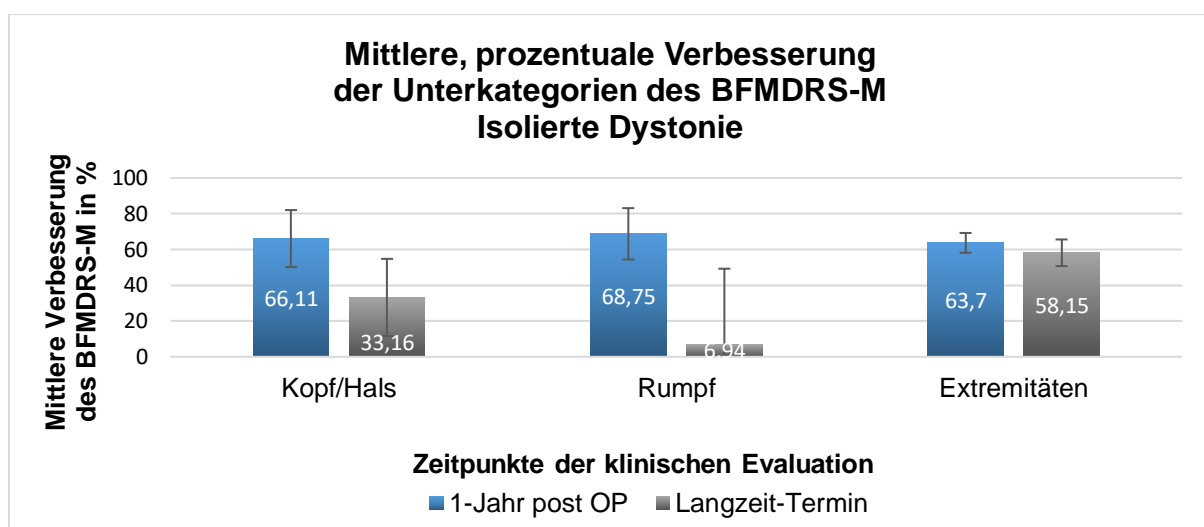


Abbildung 7: Mittlere prozentuale Verbesserung der Unterkategorien des motorischen BFMDRS durch den verblindeten Bewerter bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

3.1.6. Phasische versus tonisch-dystone Bewegungen

In unserer Kohorte beobachteten wir bei den Patienten mit ausgeprägten phasischen Dystonien innerhalb der ersten Tage nach Stimulationsbeginn eine Verbesserung der hyperkinetischen Bewegungen. Daher wurden die Patienten mit phasischen und die Patienten mit tonisch-dystonen Bewegungen zusätzlich gegenübergestellt und miteinander verglichen. Patient 3 wurde als sog. „Non-Responder“ klassifiziert und wurde deshalb nicht in diesen Vergleich miteinbezogen. Die Berechnung erfolgte mit den Ergebnissen aus der verblindeten Bewertung zum 1-Jahres- und Langzeit-Termin. Die Patienten mit ausgeprägter phasischer Dystonie (Patient 5,6 und 7) erzielten in der verblindeten Bewertung zum 1-Jahres-Termin eine motorische Verbesserung von $71,41\% \pm 1,81\%$ (zwischen 69,23 - 75%; $p = 0,001$) und zum Langzeit-Termin zeigte sich eine mittlere, prozentuale Verbesserung von $62,30\% \pm 22,13\%$ (zwischen 21,2 - 97,0%). Die Patienten mit tonisch-dystonen Fehlstellungen (Patienten 1,2,4,8) erreichten zum 1-Jahres-Termin in der verblindeten Bewertung eine motorische Verbesserung von $54,11\% \pm 8,28\%$ (zwischen 31,25 - 78,05%; $p = 0,01$) und zum Langzeit-Termin verbesserte sich der motorische BFMDRS um $42,38\% \pm 3,78\%$ (zwischen 31,3 - 52,3%; $p = 0,002$). In der Abbildung 8 wird der Vergleich zwischen den Patienten mit überwiegend phasischen und den mit tonisch-dystonen Bewegungen anhand der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS zum 1-Jahres und Langzeit-Termin in der verblindeten Bewertung dargestellt (Krause et al., 2016).

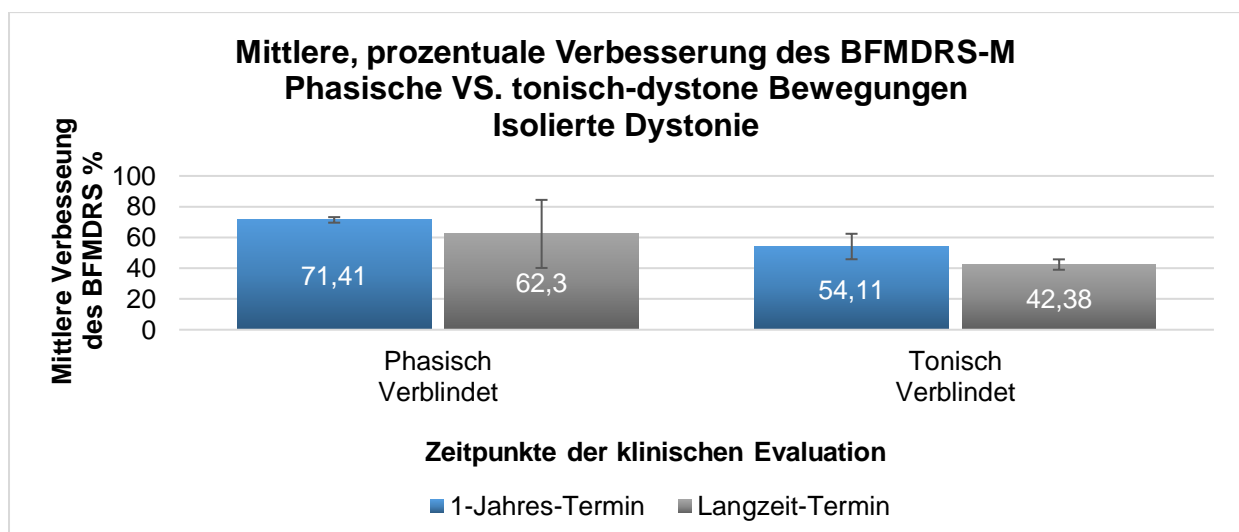


Abbildung 8: Phasische VS. tonisch-dystone Bewegungen im Vergleich anhand der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS in der verblindeten Bewertung zum 1-Jahres- und Langzeit-Termin in der Gruppe der isolierten Dystonien

3.1.7. Behinderungsgrad der Dystonie (BFMDRS-D)

Tabelle 6 zeigt alle erhobenen Werte des Behinderungsgrades (BFMDRS-D) im BFMDRS-Test zu den Zeitpunkten präoperativ, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin bei den Patienten mit isolierter Dystonie. Insgesamt zeigte sich in der Gruppe mit isolierter Dystonie eine Verbesserung des Behinderungsgrades der Dystonie (BFMDRS-D). Mittlere Werte des BFMDRS-D lagen präoperativ bei 16,4 Punkten \pm 3,2 Punkte (6 - 30 Punkte), zum 1-Jahres-Termin bei 5,0 Punkten \pm 0,9 Punkte (2 - 11 Punkte; im Vergleich zu präoperativ -11,4; $p < 0,01$) und beim Langzeit-Termin bei 4,6 Punkten \pm 1,0 Punkt (1 - 9 Punkte; im Vergleich zu präoperativ -11,8; $p = 0,01$), siehe Abbildung 9 (Krause et al., 2016).

Isolierte Dystonien				
BFMDRS-D (0-30 Punkte)			Verbesserung in %	
Prä-OP	1-Jahr	Langzeit	1-Jahr	Langzeit
14	5	9	64,3	35,7
15	2	6	86,7	60
6	6	3	0,0	50
7	4	4	42,9	42,9
30	4	3	86,7	90
24	11	8	54,2	66,7
25	4	1	84,0	100
10	4	3	60,0	61,4

Tabelle 6: Gesamtergebnis des Behinderungsgrades im BFMDRS-Tests bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

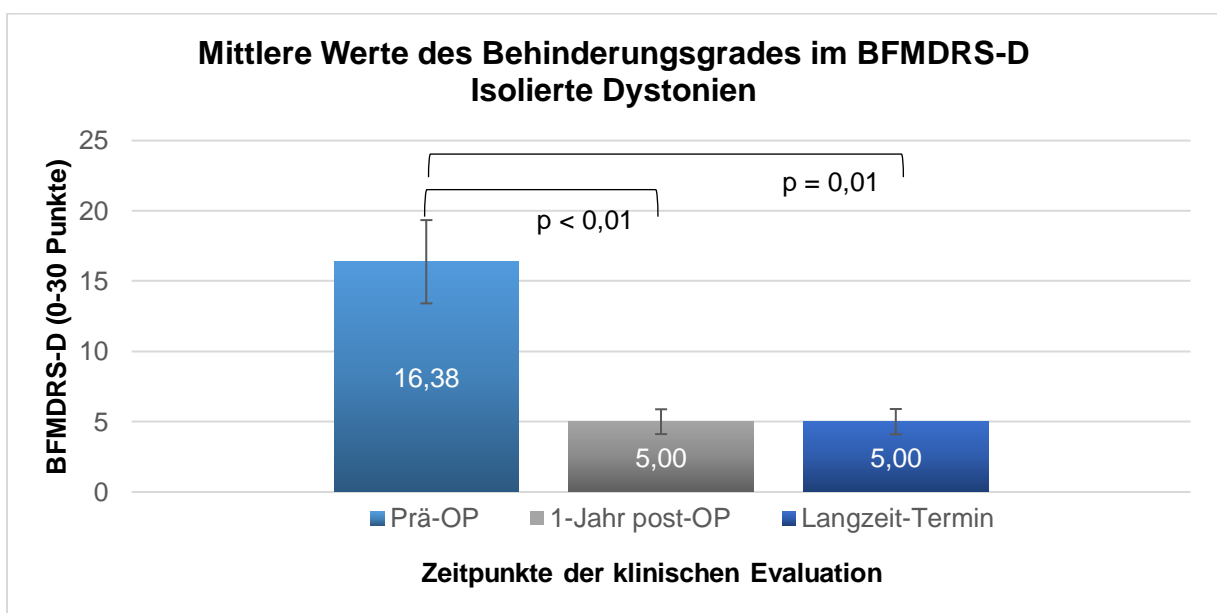


Abbildung 9: Mittlere Werte des Behinderungsgrads im BFMDRS-D der Patienten mit isolierter Dystonie

Daraus ergibt sich im Vergleich zu den präoperativen BFMDRS-D-Wert eine mittlere Verbesserung von $59,8\% \pm 10,3\%$ (zwischen 0 - 86,7%; $p = 0,001$) zum 1-Jahres-Termin und von $63,3\% \pm 7,8\%$ (zwischen 35,7 - 100%; $p < 0,001$) zum Langzeit-Termin. Ohne Patient 3 konnte eine mittlere Verbesserung von $68,4 \pm 6,6\%$ (Spanne von 42,9-86,7%) zum 1-Jahres-Termin und von $65,2 \pm 8,8\%$ (Spanne von 35,7-100%) erreicht werden. Abbildung 10 zeigt den Vergleich zwischen der mittleren, prozentualen Verbesserung des Behinderungsgrades im BFMDRS-D aller Patienten mit isolierter Dystonie und ohne Patient 3 zum 1-Jahres-Termin und zum Langzeit-Termin.

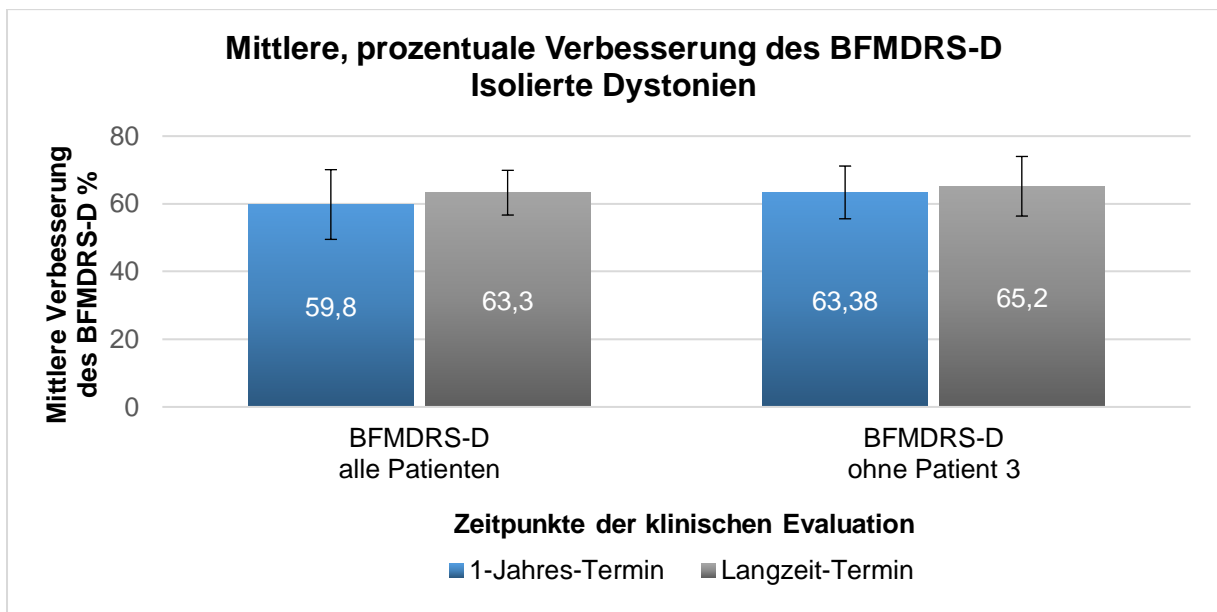


Abbildung 10: Mittlere, prozentuale Verbesserung des Behinderungsgrades im BFMDRS-D bei allen Patienten mit isolierter Dystonie im Vergleich ohne Patient 3, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

3.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

3.2.1. Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala

Alle Werte des motorischen Schweregrades (BFMDRS-M) und des Behinderungsgrades (BFMDRS-D) im BFMDRS-Test werden zu den Zeitpunkten präoperativ, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin gemeinsam mit der prozentualen Verbesserung zum 1-Jahres-Termin und zum Langzeit-Termin bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien in der Tabelle 7 dargestellt.

Kombinierte und komplexe Dystonien											
Pat	BFMDRS-M (10-120 Punkte)			Verbesserung in %		BFMDRS-D (0-30 Punkte)			Verbesserung in %		
	Prä-OP	1-Jahr	Langzeit	1-Jahr	Langzeit	Prä-OP	1-Jahr	Langzeit	1-Jahr	Langzeit	
9	89	86	86	3,4	3,4	25	24	24	4,0	4,0	
10	73	70,5	70	3,4	4,1	21	20	18	4,8	14,3	
11	43	37,5	38	12,8	11,6	21	14	15	33,3	28,6	
12	84	71	68	15,5	19,0	28	25	24	10,7	14,3	
13	87,5	82	79	6,3	9,7	27	27	26	0,0	3,7	
14	26	4,5	4	82,7	84,6	10	2	2	80,0	80,0	
15	96	45	43	53,1	55,2	30	20	18	33,3	40,0	
16	22	19,5	18,5	11,4	15,9	9	9	8	0,0	11,1	

Tabelle 7: Gesamtergebnis des BFMDRS-Tests bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien

3.2.2. Motorischer Schweregrad der Dystonie (BFMDRS-M)

In der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien wurde präoperativ ein mittlerer motorischer BFMDRS-M von 65,1 Punkten \pm 10,6 Punkte (22 - 96 Punkte), zum 1-Jahres-Termin von 52,0 Punkten \pm 10,6 Punkte (4,5 - 86 Punkte; im Vergleich zu präoperativ -13,1 Punkte; $p = 0,062$) und beim Langzeit-Termin von 50,8 Punkten \pm 10,5 Punkte (4 - 86 Punkten; im Vergleich zu präoperativ -14,3 Punkte; $p = 0,051$) ermittelt, siehe Abbildung 11.

Die individuelle Verbesserung des motorischen BFMDRS-M aller Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien wird in der Abbildung 12 dargestellt.

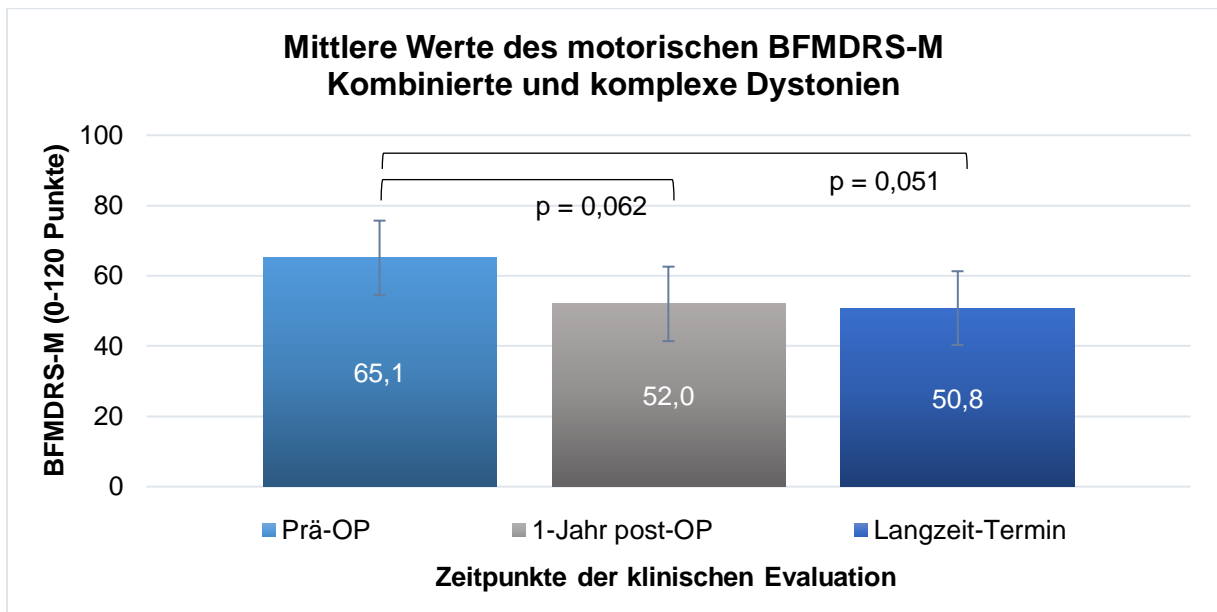


Abbildung 11: Mittlere Werte des motorischen BFMDRS der Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien

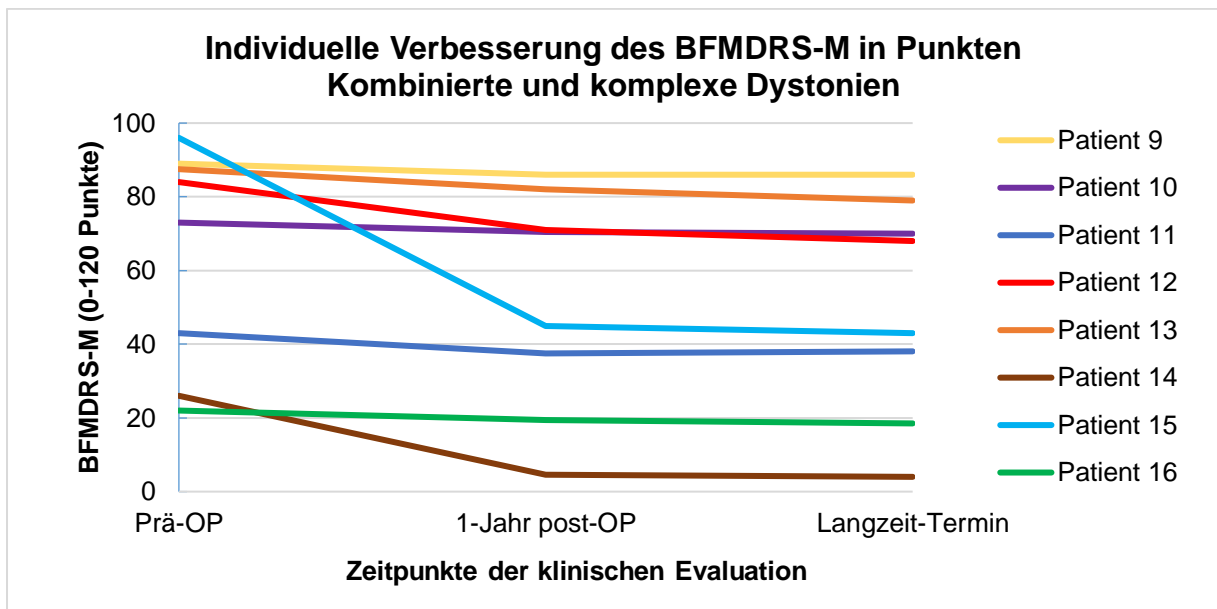


Abbildung 12: Individuelle Verbesserung des motorischen BFMDRS der Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien

3.2.3. Mittlere, prozentuale Verbesserung

Bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien zeigte sich eine mittlere, motorische Verbesserung des BFMDRS-M-Wert um $23,6\% \pm 10,2\%$ (zwischen 3,4 – 82,7%; $p = 0,05$) nach einem Jahr und zum Langzeit-Termin um $25,5\% \pm 10,3\%$ (zwischen 3,4 – 84,6%; $p = 0,04$), siehe Abbildung 13. Nur zwei der Patienten (Patient 14 und 15) erreichten unter der pallidalen Stimulation im motorischen Teil des

BFMDRS eine klinisch relevante Verbesserung von über 25% und wurden somit als sog. „Responder“ gewertet. Bei diesen beiden Patienten - mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom - verbesserte sich der motorische BFMDRS zum 1-Jahres-Termin um $67,91\% \pm 14,78\%$ (zwischen 53,1 - 82,7%) und zum Langzeit-Termin um $69,91\% \pm 14,70\%$ (zwischen 55,2 - 84,6%).

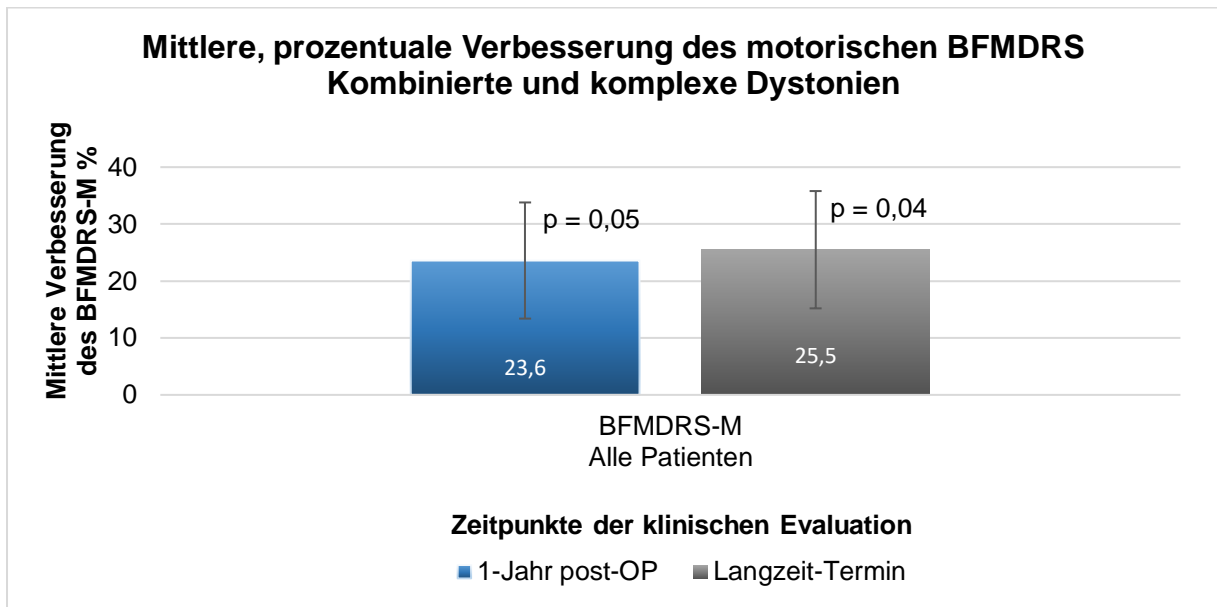


Abbildung 13: Mittlere, prozentuale Verbesserung des motorischen BFMDRS bei den Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie

3.2.4. Unterkategorienanalyse des BFMDRS

In der Gruppe mit kombinierten und komplexen Dystonien kam es zum 1-Jahres-Termin auch in allen Unterkategorien des motorischen BFMDRS zu einer Verbesserung, wobei die Ergebnisse weitaus variabler ausfielen: $36,33\% \pm 10,11\%$ ($p = 0,01$) im Bereich Kopf/Hals, $44,35\% \pm 15,79\%$ ($p = 0,04$) im Bereich des Rumpfes und $14,70\% \pm 10,48\%$ im Bereich der Extremitäten. Zum Langzeit-Termin konnte eine zunehmende Verbesserung in den Bereichen Kopf/Hals ($38,60\% \pm 9,09\%$; $p = 0,002$) und Extremitäten ($21,36\% \pm 11,55\%$, $p = 0,05$) festgestellt werden, während sich der Effekt in der Unterkategorie Rumpf verringerte ($29,76\% \pm 11,55\%$).

Abbildung 14 zeigt die mittlere prozentuale Verbesserung der einzelnen Unterkategorien des motorischen BFMDRS bei den Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie.

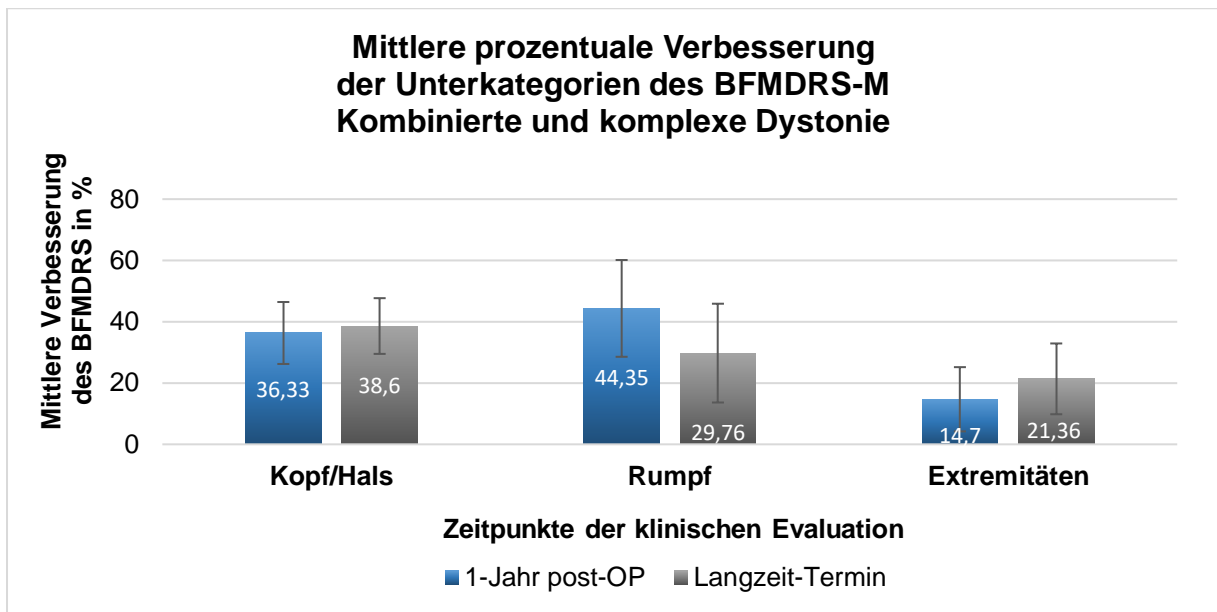


Abbildung 14: Mittlere prozentuale Verbesserung der Unterkategorien des motorischen BFMDRS in Prozent bei den Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie

3.2.5. Hyperkinetische versus tonisch-dystone Bewegungen

Die Patienten mit überwiegend hyperkinetischen Bewegungen (Patient 9,10,11,14 und 15) zeigten eine mittlere, prozentuale Verbesserung von $31,08\% \pm 15,84\%$ (zwischen 3,4-82,7%) zum 1-Jahres-Termin und zum Langzeit-Termin von $31,79\% \pm 16,31\%$ (3,4-84,6%). Dagegen beobachteten wir bei den Patienten mit tonisch-dystonen Bewegungen (Patient 12,13 und 16) kaum eine Verbesserung. Zum 1-Jahres-Termin ergab sich eine mittlere, prozentuale Verbesserung von $11,04\% \pm 2,06\%$ (6,3-15,5%) und zum Langzeit-Termin von $14,89\% \pm 2,75\%$ (9,7-19%).

Die Abbildung 15 zeigt den Vergleich zwischen den Patienten mit überwiegend hyperkinetischen und den Patienten mit tonisch-dystonen Bewegungen anhand der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien.

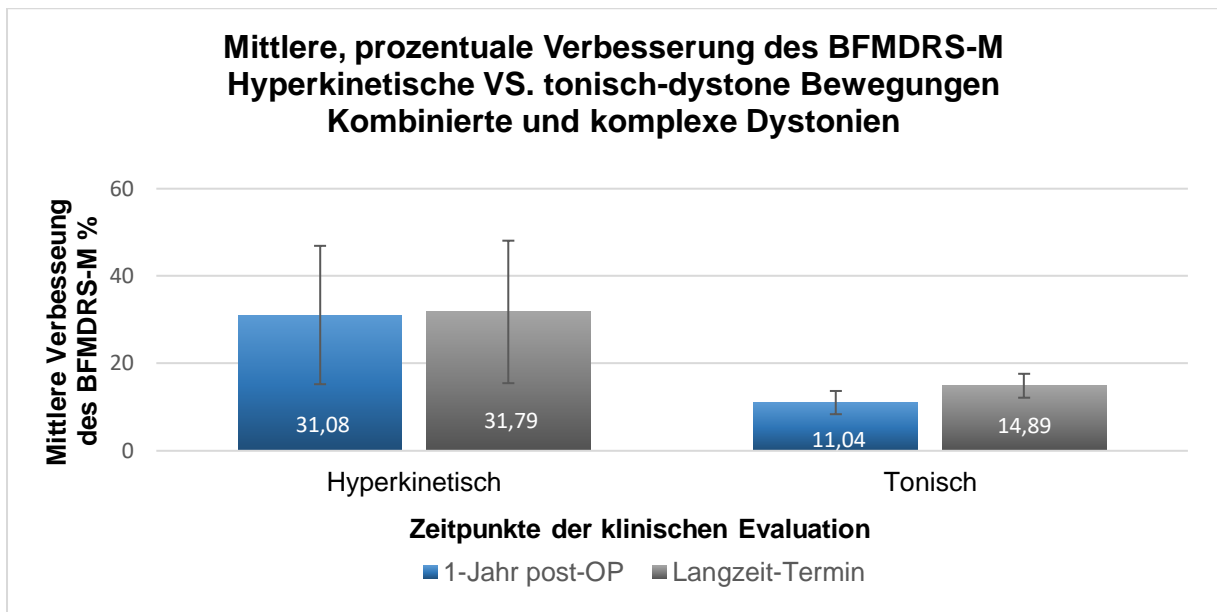


Abbildung 15: Hyperkinetische und tonisch-dystone Bewegungen im Vergleich anhand der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS zum 1-Jahres- und Langzeit-Termin bei den Patienten mit kombinierter und kombinierter Dystonie

3.2.6. Behinderungsgrad der Dystonie (BFMDRS-D)

Auch in der Gruppe mit kombinierten und komplexen Dystonien verbesserte sich der Behinderungsgrad der Dystonie (BFMDRS-D). Präoperativ lagen die mittleren Werte des BFMDRS-D bei 21,4 Punkten \pm 2,8 Punkte (9 - 30 Punkte), zum 1-Jahres-Termin bei 17,6 Punkten \pm 3,1 Punkte (2 - 27 Punkte; im Vergleich zu präoperativ -3,8 Punkte; $p = 0,03$) und beim Langzeit-Termin bei 16,9 Punkten \pm 3,0 Punkte (2 - 27 Punkte; im Vergleich zu präoperativ -4,5 Punkte; $p = 0,01$), siehe Abbildung 16.

Im Vergleich zu den präoperativen BFMDRS-D-Werten ermittelte sich eine mittlere Verbesserung von 20,8% \pm 9,8% (zwischen 4-80%; $p = 0,07$) zum 1-Jahres-Termin und von 24,5% \pm 9,0% (zwischen 3,7-80%; $p = 0,03$) zum Langzeit-Termin, siehe Abbildung 17.

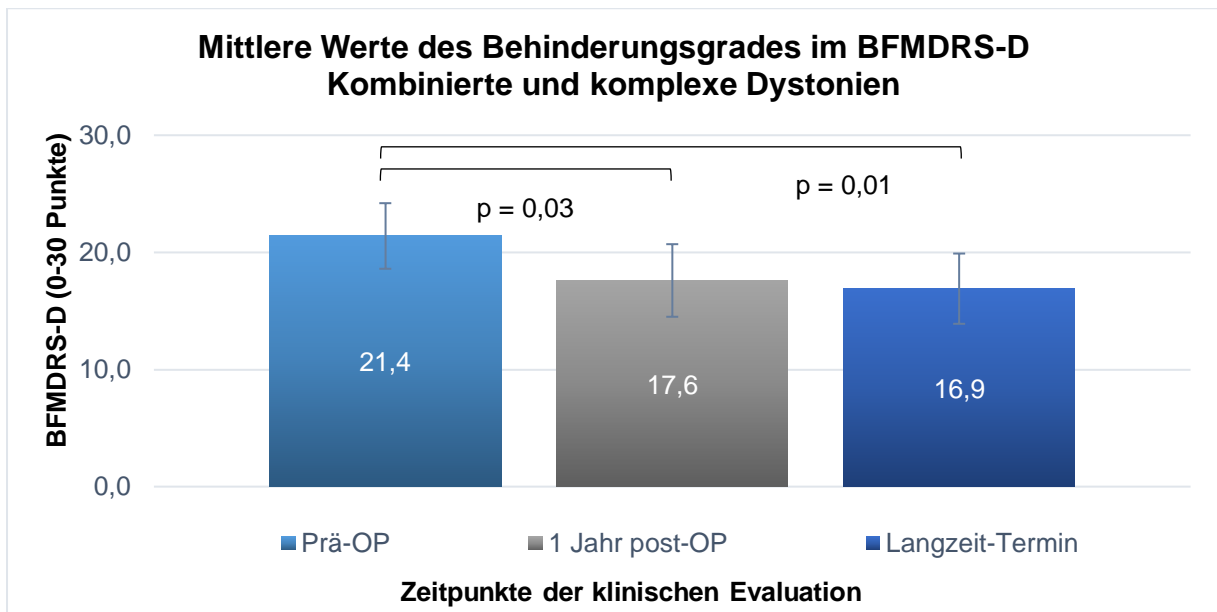


Abbildung 16: Mittlere Werte des Behinderungsgrades im BFMDRS-D bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien

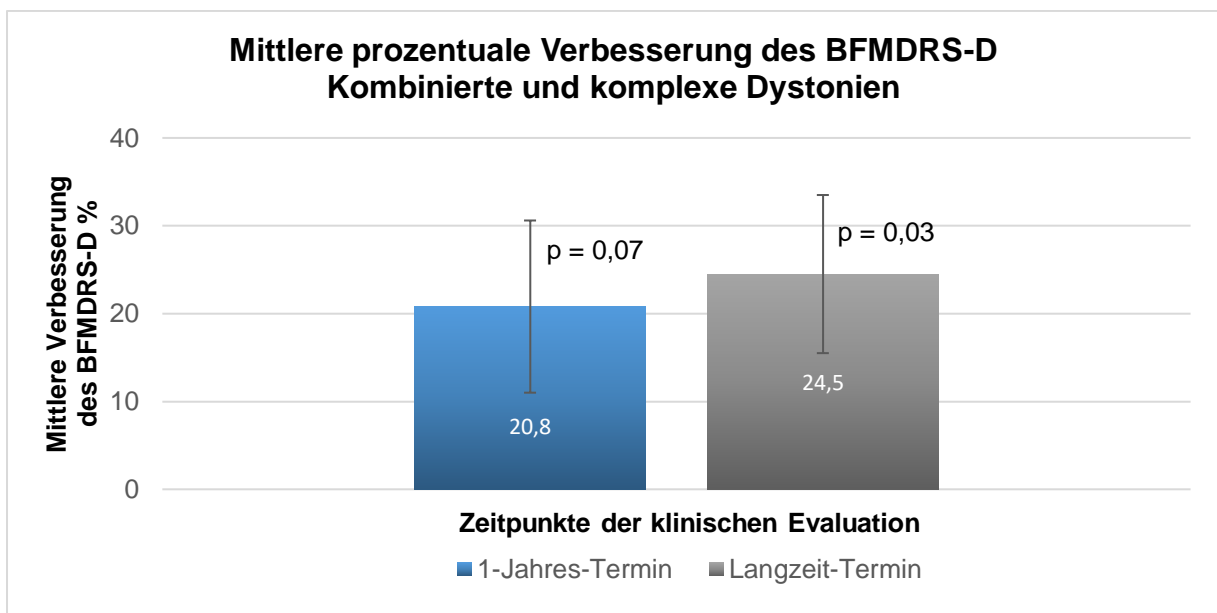


Abbildung 17: Mittlere Verbesserung des Behinderungsgrades im BFMDRS-D bei den Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie in Prozent

3.3. Stimulationsparameter

3.3.1. Isolierte Dystonien

Tabelle 8 und Tabelle 9 stellen die einzelnen Stimulationsparameter der Patienten mit isolierter Dystonie zum 1-Jahres-Termin und zum Langzeit-Termin dar.

Patient Nr.	Aktive Kontakte 1-Jahr post-OP	Amplitude (V) 1-Jahr post-OP	Frequenz (Hz) 1-Jahr post-OP	Impulsdauer (μ s) 1-Jahr post-OP
1	1- 5-	4.5 4.4	155	90
2	2-3- 5-6-	1.8 1.8	130	210
3	0+1-2+ 5-	1.5 1.5	210	90
4	0-1- 8-9-	1.6 1.6	130	90
5	2- 6-	2.0 4.5	130	90
6	2- 6-	3.0 2.5	160	60/90
7*	1- 5-	1.3mA 1.4mA	160	87
8	0-1+ 8-9+	3.0 3.2	160	90

* Bei Patient 7 wurde ein Neurostimulator von St. Jude implantiert.

Tabelle 8: Stimulationsparameter der Patienten mit isolierter Dystonie zum 1-Jahres-Termin

In der Gruppe der isolierten Dystonien lag die mittlere Frequenz nach einem Jahr kontinuierlicher Stimulation bei $154,4 \text{ Hz} \pm 9,4 \text{ Hz}$ (zwischen 130 - 210 Hz), die mittlere Impulsdauer bei $106,7 \mu\text{s} \pm 16,1 \mu\text{s}$ (zwischen 60 - 210 μs), die mittlere Amplitude auf der rechten Seite $2,3 \text{ V} \pm 0,4 \text{ V}$ (zwischen 1,3 - 4,5 V) und auf der linken Seite $2,6 \text{ V} \pm 0,5 \text{ V}$ (zwischen 1,4 - 4,4 V). Beim Langzeit-Termin zeigten sich bei den Patienten mit isolierter Dystonie eine mittlere Frequenz von $158,8 \text{ Hz} \pm 13,2 \text{ Hz}$ (zwischen 120 - 210 Hz) und eine mittlere Impulsdauer von $85,9 \mu\text{s} \pm 10,5 \mu\text{s}$ (zwischen 60 - 150 μs). Die mittlere Amplitude lag zu diesem Zeitpunkt auf der rechten Seite bei $2,7 \text{ V} \pm 0,6 \text{ V}$ (zwischen 0,9 - 5,9 V) und auf der linken Seite bei $2,5 \text{ V} \pm 0,4 \text{ V}$ (zwischen 1,1 - 4,2V) (Krause et al., 2016).

Patient Nr.	Aktive Kontakte Langzeit-Termin	Amplitude (V) Langzeit-Termin	Frequenz (Hz) Langzeit-Termin	Impulsdauer (μ s) Langzeit-Termin
1	1- 5-	4.2 4.2	130	90
2	0+2-3- 5-6-7-	5.9 3.0	210	150
3	1- 11-	0.9 1.1	130	90
4	0-1- 8-9-	1.1 1.1	130	90
5	1- 9-10+	2.4 3.1	180	60
6	2-3-* 11-10-*	3/1.3 2.1/3.3	120	60
7**	1- 5-	1.4 mA 1.6mA	160	87
8	0-1+ 4-5+	3.0 3.5	210	60

* Interleaving
** Bei Patient 7 wurde ein Neurostimulator von St. Jude implantiert.

Tabelle 9: Stimulationsparameter der Patienten mit isolierter Dystonie zum Langzeit-Termin

3.3.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

Die Stimulationsparameter der Gruppe mit kombinierten und komplexen Dystonien ergaben zum 1-Jahrestermin eine mittlere Frequenz von $120,5 \text{ Hz} \pm 13,2 \text{ Hz}$ (zwischen 74 - 180 Hz), eine mittlere Impulsdauer von $86,3 \mu\text{s} \pm 6,8 \mu\text{s}$ (zwischen 60 - 120 μs), eine mittlere Amplitude auf der rechten Seite von $3,2 \text{ V} \pm 0,6 \text{ V}$ (zwischen 1,5 – 5,5 V) und auf der linken Seite von $3,1 \text{ V} \pm 0,4 \text{ V}$ (zwischen 1,5 – 4,9 V), siehe Tabelle 10.

Tabelle 11 zeigt die Langzeit-Stimulationsparameter, wobei sich eine mittlere Frequenz von $143 \text{ Hz} \pm 15,6 \text{ Hz}$ (zwischen 74 - 210 Hz), eine mittlere Impulsdauer von $135 \mu\text{s} \pm 45,4 \mu\text{s}$ (zwischen 60 - 450 μs) und eine mittlere Amplitude auf der rechten Seite von $2,5 \text{ V} \pm 0,5 \text{ V}$ (zwischen 0,8 – 5,2 V) und auf der linken Seite von $2,3 \text{ V} \pm 0,4 \text{ V}$ (zwischen 0,8 – 5,2 V) ergab.

Patient 13 erhielt zwei 8-polige Stimulationselektroden und einen Vercise Neurostimulator von Boston Scientific.

Patient Nr.	Aktive Kontakte 1-Jahr post-OP	Amplitude (V) 1-Jahr post-OP	Frequenz (Hz) 1-Jahr post-OP	Impulsdauer (μ s) 1-Jahr post-OP
9	2- 6-	2,0 3,0	130	120
10	1- 5-	2,6 2,6	180	90
11	1- 9-	5,0 4,5	130	90
12	0- 8-	2,5 2,5	60	60
13*	1- (60%) 7- (40%) 9- (60%) 15- (40%)	4,9 mA 4,9 mA	74	90
14	1- 5-	3,4 3,4	130	90
15	1- 5-	5,5 4,5	130	90
16	0- 4-	1,5 1,5	130	60

* Bei Pat. 13 wurden zwei 8-polige Stimulationselektroden und ein Neurostimulator von Boston Scientific implantiert.

Tabelle 10: Stimulationsparameter der Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie zum 1-Jahres-Termin

Patient Nr.	Aktive Kontakte Langzeit-Termin	Amplitude (V) Langzeit-Termin	Frequenz (Hz) Langzeit-Termin	Impulsdauer (μ s) Langzeit-Termin
9	2-3-* 9-10-*	2,3 2,1	110	450
10	1- 5-	2,6 2,6	180	90
11	1- 10-	2,5 3,0	210	120
12	0- 8-	0,8 0,8	130	90
13**	1- (60%) 7- (40%) 9- (60%) 15- (40%)	5,2 mA 5,2 mA	74	90
14	1- 5-	3,6 3,6	130	90
15	1- 5-	4,5 2,8	180	90
16	0- 4-	1,5 1,5	130	60

* Interleaving
** Bei Pat. 13 wurden zwei 8-polige Stimulationselektroden und ein Neurostimulator von Boston Scientific implantiert.

Tabelle 11: Stimulationsparameter der Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie zum Langzeit-Termin

3.4. Medikamente

3.4.1. Isolierte Dystonien

In der Gruppe der isolierten Dystonien mussten mit Ausnahme von drei Patienten präoperativ alle Kinder regelmäßig zwischen 1-4 Medikamente pro Tag einnehmen (drei Patienten nahmen keine, drei Patienten zwischen 1-3 und zwei Patienten nahmen über 4 Medikamente ein), siehe Tabelle 12.

Patient Nr.	Medikation präoperativ	Medikation 1-Jahres-Termin	Medikation Langzeit-Termin
1	Trihexiphenidyl 9 mg/d Tetrabenazin 50 mg/d	Trihexiphenidyl 6 mg/d Tetrabenazin 25 mg/d	Keine Medikamente
2	Trihexiphenidyl 8 mg/d Pimozid 4 mg/d Tetrabenazin 100 mg/d	Trihexiphenidyl 10 mg/d Pimozid 1 mg/d Tetrabenazin 50 mg/d	Keine Medikamente
3	Trihexiphenidyl 16 mg/d	Keine Medikamente	Keine Medikamente
4	Keine Medikamente	Keine Medikamente	Keine Medikamente
5	Tetrabenazin 100 mg/d Carbamazepin 320 mg/d Tiapridex 100 mg/d Thiopental 3 mg/kg/h (Bedarfsmedikation: Chloralhydrat, Clonazepam, Diazepam, Midazolam, Piritramid, Nitrazepam)	Keine Medikamente	Keine Medikamente
6	Keine Medikamente	Keine Medikamente	Keine Medikamente
7	Trihexiphenidyl 52 mg/d Chloralhydrat 1-2 g (max. 3x/d) Midazolam 7 mg Phenobarbital	Keine Medikamente	Keine Medikamente
8	Keine Medikamente	Keine Medikamente	Keine Medikamente

Tabelle 12: Medikationsliste der Patienten mit isolierter Dystonie präoperativ, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

Zu den verschriebenen Medikamentengruppen zählten Anticholinergika (Trihexiphenidyl), Tetrabenazine, Neuroleptika (Pimozid), Antiepileptika (Carbamazepin), Antikonvulsiva (Clonazepam, Diazepam, Midazolam, Phenobarbital) und Sedativa (Thiopental, Chloralhydrat). Die Medikamenteneinnahme konnte in dieser Gruppe seit der Behandlung mittels Tiefer Hirnstimulation reduziert werden,

sodass zum 1-Jahres-Termin noch zwei Patienten zwischen 2-3 Medikamente (LA, IB) einnehmen mussten und zum Langzeit-Termin alle Patienten Medikamente-frei waren (Krause et al., 2016).

3.4.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

Tabelle 13 zeigt die Medikamentenliste in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien zum Zeitpunkt vor der Tiefen Hirnstimulation, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin. In der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien nahmen präoperativ fünf von acht Patienten regelmäßig 1-2 Medikamente pro Tag ein. Verschrieben wurden folgende Medikamentengruppen: Anticholinergika (Trihexiphenidyl), Tetrabenazine, Antikonvulsiva (Clonazepam, Valproat, Phenobarbital), Sedativa (Diphenhydramin), Muskelrelaxantien (Baclofen), und Urostatika (Allopurinol). Seit der pallidalen Stimulation konnte in dieser Gruppe eine Reduktion der Medikamenteneinnahme erreicht werden. Zum 1-Jahres-Termin mussten zwei Patienten regelmäßig 1-3 Medikamente und zum Langzeit-Termin drei Patienten nur noch ein Medikament einnehmen.

Patient Nr.	Medikation präoperativ	Medikation 1-Jahres-Termin	Medikation Langzeit-Termin
9	Nitomane 25 mg	Keine	Clonazepam 4mg/d
10	Clonazepam 4,5 mg/d Diphenhydramin 25 mg/d	Clonazepam 1,5 mg/d	Clonazepam 0,5 mg/d
11	Valproat 1 g/d	keine	keine
12	keine	keine	keine
13	Allopurinol 100 mg Baclofen 20mg/d	Allopurinol 100 mg/d Baclofen 15-10-10mg/d Phenobarbital 30 mg/d	Allopurinol
14	keine	keine	keine
15	keine	keine	keine
16	Artane 6mg/d	keine	keine

Tabelle 13: Medikationsliste der Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie präoperativ, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin

3.5. Komplikationen und Nebenwirkungen

Alle Komplikationen, die bei den Patienten mit isolierter, kombinierter und komplexer Dystonie im Verlauf der Behandlung auftraten, werden in Tabelle 14 dargestellt.

3.5.1. Isolierte Dystonien

In der Gruppe der isolierten Dystonien entwickelte kein Patient intraoperative Blutungen, Nachblutungen oder Infektionen. Im Laufe der Langzeit-Beobachtungen zeigten sich einige System-bedingte Komplikationen, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

Aufgrund einer Dislokation des Pulsgenerators musste bei der Patientin 2 ungefähr ein Jahr nach dem vierten Stimulatorwechsel eine Revision vorgenommen werden.

Bei Patient 3 ließ der initial gute Effekt auf die THS nach einem Intervall von ca. 6-10 Wochen nach. Im postoperativen MRT wurde eine Fehllage der Stimulationselektroden festgestellt, sodass zwei Jahre nach der ersten Operation die Revision der bilateralen Stimulationselektroden durchgeführt wurde.

Komplikationen		
Isolierte Dystonien		Kombinierte/Komplexe Dystonien
1	Dislokation des Neurostimulators	0
1	Elektrodenfehllage	0
10	Neurostimulatorwechsel bei Batterieentleerung	5
0	Blutung im Bereich der Elektroden spitze	1
0	Infektion der Neurostimulatortasche	4
0	Fehlfunktion der Extensionskabel	1

Tabelle 14: Komplikationen der Patienten mit isolierter, kombinierter und komplexer, generalisierter Dystonie

Abgesehen von der Revision des Neurostimulators und der Revision der Stimulationselektroden bei Patient 3, war der Hauptgrund für weitere operative Eingriffe in unserer Kohorte der Wechsel des Neurostimulators aufgrund von Batterieentleerung. In 13 Jahren Beobachtungszeit wurden bei vier Patienten insgesamt zehn Batteriewechsel durchgeführt. Das mittlere Wechsel-Intervall lag bei 34,1 Monaten \pm 3,3 Monaten (zwischen 17 und 48 Monaten) (Krause et al., 2016).

3.5.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

In der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien entwickelten fünf von acht Patienten im Verlauf der Behandlung mit der Tiefen Hirnstimulation Komplikationen.

In der postoperativ durchgeführten Bildgebung zeigte sich bei Patient 16 neben der korrekten Elektrodenlage, eine kleine Blutung im Bereich der rechten Elektrodenspitze, die jedoch als nicht-therapiebedürftig eingestuft wurde.

Bei Patient 13 kam es nach dem Einsetzen der bilateralen Stimulationselektroden und des abdominalen Impulsgebers zu einem komplizierten postoperativen Verlauf mit Fieber und positivem Wundabstrich von *Staphylococcus aureus* in der Bauchtasche. In zwei Schritten wurde zunächst der Neurostimulator und im Verlauf die Elektroden im Gesamten explantiert. Da erste postoperative Einstellungen der pallidalen Stimulation bereits einen positiven Effekt zeigen konnten, erfolgte ein Jahr später die komplikationslose Re-Implantation zweier 8-poliger Stimulationselektroden mit Zielgebiet im GPI und des wieder-aufladbaren Neurostimulators Vercise (Boston Scientific) im Abdominalbereich in einer Sitzung.

Patient 11 stellte sich fünf Monate nach initialer Implantation aufgrund einer unklaren progredienten Symptomzunahme erneut stationär vor. Aufgrund von erhöhten Impedanzen sämtlicher Kontakte der linken Stimulationselektrode wurde bei Verdacht auf eine Fehlfunktion die Revision des linken Extensionskabels erfolgreich und komplikationslos durchgeführt.

Bei Patientin 12 wurde wegen unklarer Schmerzen im linken Unterbauch drei Jahre nach initialer Implantation die Stimulatortasche operativ revidiert, seither traten keine Beschwerden mehr auf.

Bei der Patientin 15 traten im Behandlungsverlauf mehrmals Komplikationen auf. Zunächst entwickelte die Patientin ca. zwei Jahre nach der initialen Implantation in Folge des ersten Wechsels des Neurostimulators eine Infektion im Abdominalbereich. Es erfolgte die Revision des Neurostimulators mit Re-platzierung nach rechts abdominal und die Sanierung des Wundgebietes. Intraoperative Abstriche zeigten gram-positive Kokken, die kalkuliert mit Unacid behandelt wurden. Aufgrund einer erneuten Infektion ein Jahr später im Bereich der rechten abdominalen Neurostimulatortasche wurde die Teilexplantation des Neurostimulators und eines Anteils des Verbindungskabels bis nach infraclaviculär durchgeführt, welche einen Monat später mit Entfernung des Verbindungskabels von retroauriculär bis nach

infraclavicular erweitert werden musste. Intraoperative Abstriche zeigten eine Infektion mit *Staphylococcus epidermidis* und es erfolgte eine kalkulierte antibiotische Behandlung. Der postoperative Verlauf war zum Teil von schweren dystonen Phasen geprägt, sodass nach erfolgreicher Behandlung der Infektion zwei Monate später die erfolgreiche Re-Implantation des Neurostimulators Activa PC in den rechten Oberbauch mit Re-Konnektion an die Stimulationselektroden durchgeführt werden konnte.

Insgesamt wurden bei vier Patienten im Verlauf der Behandlung fünf Neurostimulatoren ausgewechselt. Das mittlere Intervall für den Wechsel lag bei 34,2 Monaten \pm 6,5 Monaten (zwischen 17 und 52 Monaten).

3.6. Funktionelle Verbesserung und Lebensqualität

Die in beiden Gruppen anamnestisch erhobenen Daten bezüglich individueller Einschränkungen vor Therapie, funktioneller Verbesserungen seit Therapiebeginn (zum Zeitpunkt des Langzeit-Termins) und die subjektive prozentuale Veränderung der Lebensqualität im Vergleich zum präoperativen Zustand wurden tabellarisch zusammengefasst und sind in Tabelle 15 (isolierte Dystonien) und in Tabelle 16 (kombinierte/komplexe Dystonien) einsehbar.

3.6.1. Isolierte Dystonien

Insgesamt zeigte sich in der Gruppe der isolierten Dystonien eine mittlere Verbesserung der subjektiven Lebensqualität von 79,1% \pm 6,3% (zwischen 40 – 98%). Sechs Patienten berichteten über eine Steigerung der subjektiven Lebensqualität von über 80% seit der Behandlung mithilfe der Tiefen Hirnstimulation.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson ergab sich zwischen der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS zum Langzeit-Termin und der Verbesserung der Lebensqualität ein Korrelationskoeffizient von 0,80 (p-Wert = 0,002). Statistisch zeigt sich damit eine signifikante Korrelation zwischen der motorischen Verbesserung und der verbesserten Lebensqualität.

Patient Nr.	Prä-OP	Post-OP	Subjektive Verbesserung in %
1	1. Rollstuhlpflichtig → selbstständiges Gehen/Stehen nicht möglich 2. Selbstständiges Anziehen + Hygiene 3. Schreiben unmöglich	1. Freies Gehen möglich, längere Strecken mittels Rollator 2. Gewinn an Selbstständigkeit: Körperpflege, Essen/Trinken 3. Schreiben leichtgradig eingeschränkt (umgelernt auf Linkshänder)	80%
2	1. Rollstuhlpflichtig → Gehstrecke ca. 10m 2. Schreiben unmöglich 3. Essen und Trinken ohne Verschütten nicht möglich	1. Gewinn an Selbstständigkeit (Trinken, Essen, lesbares Schreiben, Einkaufen wieder alleine möglich) 2. Gehstrecke ohne Einschränkungen → Rollstuhl nur für längere Strecken 3. Kann alleine leben und berufliche Ausbildung ausüben	70%
3	1. Rollstuhlpflichtig 2. Eingeschränktes und gestörtes Laufen mit einer Gehstrecke < 500m (Fortbewegung teilweise nur durch Krabbeln) 3. Motorische Unruhe + Schmerzen	1. Eingeschränktes Gehen, Fortbewegung mittels Unterarmgehstützen, weite Strecken mittels Rollstuhl 2. Ruhigeres Sitzen: durch bestimmte Knieposition werden Schmerzen reduziert	40% Krankheitsprogression
4	1. Sprache: undeutlich → Pat. spricht weniger 2. Kopfschiefhaltung 3. Schreiben: starkes Verkrampfen, unlesbares Schriftbild	1. Deutlichere Sprache, ohne Schluckbeschwerden 2. Freies Gehen ohne Unterstützung mit reduzierter Kopfschiefhaltung (kontrollierbar) 3. Gestärktes Selbstbewusstsein	90%
5	1. Lebensbedrohlicher dystoner Sturm 2. Fehlende Lebensqualität 3. Starke Schmerzen	1. Stehen/Gehen ohne Unterstützung möglich 2. Lesbares Schriftbild 3. Problemloses Essen und Trinken, jedoch beeinträchtigte Sprache durch Tracheotomie	90%
6	1. Sprache: leise und undeutlich 2. Essen/Trinken/Schreiben durch Armdystonie eingeschränkt 3. Freies Stehen nicht möglich, Gehen mit Unterstützung	1. Sprache: deutlicher 2. selteneres Verschlucken 3. Laufen besser mit Orthesen ca. 60min möglich	85% Krankheitsprogression
7	1. Starke Schmerzen durch Fehlstellung und Anspannung 2. Schluck- und Kaubeschwerden 3. Motorische Unruhe	1. Freies Gehen ohne Unterstützung gehen 2. Verbesserte Feinmotorik (Essen, Schreiben, Klavier spielen ohne Verkrampfungen) 3. Kauen ohne Schmerzen 4. Durchgängiges Schlafen	98%
8	1. Freies Gehen und Laufen nicht möglich, Rollstuhl bzw. Abhängigkeit von Unterarmgehstützen 2. Ziehen des Halses → Menschen starren mich an. 3. Geringe Schmerzen	1. Gehen ohne Unterarmgehstützen → Gehstrecke: ~ 500m 2. Kopfhaltung in Normalposition und Reduktion des Ziehens 3. Gewinn an Selbstständigkeit (Pat. macht gerade den Führerschein)	80 %

Tabelle 15: Funktionelle Verbesserungen der Gruppe mit isolierten Dystonien im Vergleich zwischen präoperativ und dem Langzeit-Termin, sowie subjektive Verbesserung der Lebensqualität in Prozent, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)

In der Gruppe der isolierten Dystonien zählte zu den häufigsten funktionellen Verbesserungen ein Gewinn an Mobilität und Selbstständigkeit. Präoperativ waren fünf Patienten (1, 2, 3, 5 und 8) auf die Benutzung eines Rollstuhls angewiesen. Zum Langzeit-Termin konnten dieselben Patienten wieder kurze Strecken ohne Unterstützung bewältigen und für längere Strecken wurden Unterarmgehstützen oder ein Rollstuhl zur Hilfe genommen

Bei zwei Patienten (3 und 6) wurde im Behandlungsverlauf aufgrund einer zusätzlichen Symptomausbreitung eine Progression der Erkrankung beobachtet und Patient 3 wurde durch die asymmetrische Elektrodenlage als sog. „Non-Responder“ gewertet. Subjektiv ergab sich jedoch für beide Patienten seit der Behandlung mittels THS eine Verbesserung der Lebensqualität, sogar von 40% bei Patient 3 aufgrund der Abnahme von phasischen Beinbewegungen, die präoperativ ein ruhiges Sitzen und Gehen nahezu unmöglich machten (Krause et al., 2016).

3.6.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

In der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien ergab sich eine mittlere Verbesserung der subjektiven Lebensqualität von $50,9\% \pm 13,8\%$ (zwischen 7-100%). In der Korrelationsanalyse nach Pearson wurde zwischen der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS zum Langzeit-Termin und der Verbesserung der Lebensqualität keine signifikante Korrelation gezeigt ($r = 0,434$; p -Wert = $0,94$). Somit ergibt sich statistisch keine signifikante Korrelation zwischen der motorischen Verbesserung und der verbesserten Lebensqualität.

Bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien ergaben sich als häufigste funktionelle Verbesserungen die Reduktion hyperkinetischer Bewegungen und der damit einhergehende Gewinn an Selbstständigkeit. Fünf Patienten gaben eine Abnahme an Häufigkeit und Intensität hyperkinetischer Bewegungen an, die mitunter zu einer verbesserten Mobilität, gesteigerten Konzentrationsfähigkeit und einer Fixierungsreduktion führte. Für Patient 10 verbesserte sich die subjektive Lebensqualität sogar um 100% aufgrund der völligen Abwesenheit von hyperkinetischen Bewegungen.

Patient Nr.	Prä-OP	Post-OP	Subjektive Verbesserung in %
9	1. Leise und unverständliche Sprache 2. Hyperkinesien der Hände → vollkommene Abhängigkeit in Bezug auf Laufen, Essen, Trinken, Schreiben + Hygiene 3. Stimmung: weinerlich-wütend	1. Reduktion der Hyperkinesien und Chorea → Hände müssen nicht mehr fixiert werden, Beine können angestellt werden 2. Besser verständliche Sprache 3. Stimmung: sehr gut, ausgeglichen	60%
10	1. Erhebliche Einschränkung durch Myoklonien 2. Körperliche Abhängigkeit (Essen wird gereicht, deutliche Unterstützung bei Hygiene, Schreiben nicht möglich) 3. Dysarthrie mit Artikulations- und Modulationsprobleme	1. Abwesenheit von Myoklonien 2. Gewinn an Selbstständigkeit: Anziehen + Hygiene begrenzt alleine möglich, Schreiben mittels PC 3. Möglichkeit eine Ausbildung zu machen (Bürokraft)	100%
11	1. Kann nicht alleine essen und trinken oder sich anziehen 2. Eingeschränkte Gehstrecke mit ca. 500m 3. Häufiges Verschlucken	1. Reduktion der Aggressivität, verbesserte schulische Leistung 2. Reduktion des Torticollis und der Kopfmyoklonien 3. Reduktion der Myoklonien der Hände: kann besser greifen	25% Krankheits- progression
12	1. Gehen/Stehen nicht möglich -> Rollstuhlpflichtig 2. Vollständige Abhängigkeit 3. Deutliche Dysarthrie und Dysphagie	1. Löffel/Becher halten und zum Mund führen 2. Reduktion der Dysphagie 3. Reduktion der orofazialen Dyskinesien	15% Krankheits- progression
13	1. Selbstverletzungspotential: Beißen in die Zunge/Finger 2. Gang- und Standunfähigkeit 3. Sprachstörung, Mutilismus	1. Abnahme der Aggressivität + Häufigkeit von Selbstverletzungen 2. Reduktion der dyston-bedingten Muskeltonuserhöhung 3. Besser verständliche Sprache	20%
14	1. Myoklonien des Kopfes 2. Myoklonien der Arme: Essen/Trinken/Schreiben selbstständig nicht möglich 3. Schonhaltung beim Laufen: Arme hinter Rücken verschränkt um Kopfmyoklonien zu vermeiden	1. Reduktion Kopfmyoklonien in Häufigkeit und Intensität 2. Reduktion Armmyoklonien: Essen und Trinken ohne Unterstützung, Schreiben für alle lesbar, keine Schonhaltung 3. Gestärktes Selbstbewusstsein, bessere Konzentrationsfähigkeit, Gewinn an Unabhängigkeit (Führerschein)	80%
15	1. Myoklonien, die den Alltag massiv einschränken 2. Kein selbstständiges Essen/Trinken/Schreiben 3. Dysarthrie: schwer verständliche Sprache	1. Abwesenheit von Myoklonien 2. Selbstständiges Essen/Trinken/Schreiben wieder möglich 3. Reduktion der Krankenhausaufenthalte und Möglichkeit, wieder in die Schule gehen zu können	100%
16	1. Deutliche Dysarthrie 2. Eingeschränkte Gehstrecke 3. Gestörte Willküraktivität der Arme und Beine rechts>links	1. Sprache: etwas deutlicher 2. Minimale Zunahme der Gehstrecke 3. Verbesserung beim Greifen und Schreiben 4. Motorische Verschlechterung	7%

Tabelle 16: Funktionelle Verbesserungen der Gruppe mit kombinierten und komplexen Dystonien im Vergleich zwischen vor der THS und dem Langzeit-Termin, sowie subjektive Verbesserung der Lebensqualität in Prozent

Bei Patient 13 mit Lesch-Nyhan-Syndrom beobachteten wir zudem eine Abnahme des autoaggressiven Verhaltens, welche mit einer signifikanten Reduktion der Selbstverletzungen des Patienten einherging. Hingegen zeigte Patient 16 insgesamt ein sehr geringes Ansprechen auf die THS und bei zwei weiteren Patienten (11 und 12) wurde im Verlauf der Behandlung eine Krankheitsprogression bemerkt, welche sich vermutlich auch in der geringen Verbesserung der subjektiven Lebensqualität dieser Patienten widerspiegelt.

3.7. Prädiktive Faktoren

Es zeigte sich in beiden Gruppen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der im BFMDRS gemessenen klinischen Verbesserung durch die Tiefe Hirnstimulation und dem Alter bei Krankheitsbeginn, Alter bei Operation, Quotient aus Krankheitsdauer und Alter bei Operation oder dem DYT-TOR1A-Status.

4. Diskussion

In dieser Arbeit werden die kurz- und langfristigen Effekte der Tiefen Hirnstimulation (THS) im Globus pallidus internus (GPi) bei einer Kohorte von 16 Kindern (< 21 Jahren) mit isolierten, kombinierten und komplexen, generalisierten Dystonien beschrieben, die in einem Beobachtungszeitraum von 13 Jahren an der Klinik für Neurologie, Charité Berlin behandelt wurden, siehe dazu auch die Arbeit von Krause et al. (2016). Die Diskussion erfolgt anhand der o.g. Fragestellungen.

4.1. Effektivität und Sicherheit der Tiefen Hirnstimulation

Vergleichbar mit anderen Studien konnte auch in dieser Arbeit eine relevante Verbesserung im motorischen Teil des BFMDRS-Tests bei isolierten, kombinierten und komplexen, generalisierten Dystonien im Kindesalter festgestellt werden, wobei die Patienten mit isolierter Dystonie ein besseres Ansprechen auf die THS zeigten, als die Patienten mit kombinierten/komplexen Dystonien (Lumsden et al., 2013, Alterman et al., 2007, Air et al., 2011, Borggraefe et al., 2010, Haridas et al., 2011, Parr et al., 2007, Krause et al., 2016, Zorzi et al., 2005). Erstmals werden in unserer Arbeit Langzeitdaten zur THS bei Kindern mit generalisierten Dystonien und effektiver, kontinuierlicher pallidaler Stimulation präsentiert (Krause et al., 2016).

4.1.1. Isolierte Dystonien

In der Gruppe der isolierten Dystonien wurden sieben von acht der Patienten als sogenannte „Responder“ gewertet, da sie durch die THS eine signifikante Verbesserung von über 25% in dem motorischen Teil des BFMDRS-Tests erzielten. Zum 1-Jahres-Termin zeigte sich im motorischen Teil des BFMDRS-Tests eine Verbesserung von ungefähr 54% in der verblindeten Bewertung (Krause et al., 2016). Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen von kontrollierten Studien bei erwachsenen Dystoniepatienten (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005). Die Kurzzeit-Daten jüngerer Open-Label-Studien haben bei Kindern mit generalisierter Dystonie eine größere motorische Verbesserung als bei den Erwachsenen beobachtet (Coubes et al., 2004). In unserer Kohorte variierten die motorischen Ergebnisse sehr stark mit Werten von 4,6 bis 97% (Krause et al., 2016). In der Arbeit von Zorzi et al.

konnte auch eine größere Variabilität des motorischen Ansprechens auf die THS festgestellt werden (Zorzi et al., 2005). Insgesamt fielen unsere Ergebnisse im Vergleich zu ähnlichen Studien geringer aus (Lumsden et al., 2013, Alterman et al., 2007, Air et al., 2011, Borggraefe et al., 2010, Haridas et al., 2011, Parr et al., 2007, Krause et al., 2016, Zorzi et al., 2005). Gründe dafür könnten mitunter die verblindete Bewertung und die relativ kleine Kohortengröße sein. Eine weitere wichtige Voraussetzung für die Effektivität der THS ist die regelrechte Elektrodenlage. Patient 3 unserer Kohorte wurde aufgrund der Elektrodenfehlage initial als sog. „Non-Responder“ eingestuft, jedoch kam es nach Elektrodenwechsel zu einer klinisch signifikanten Verbesserung seiner dystonen Symptome. Ebenso hat die Krankheitsprogression einen erheblichen Einfluss auf das Ergebnis der THS. Bei Patient 3 und 6 kam es zur Entwicklung neuer Symptome an weiteren Körperregionen während der Stimulation. Dies reflektiert vermutlich den natürlichen Krankheitsverlauf, der sich bei vererbten isolierten Dystonien über eine längere Zeitspanne hinweg noch verschlechtern kann. Solche Krankheitsverläufe sprechen dafür, dass eine schwerere Krankheitsausprägung eine negative Prognose auf die THS zur Folge haben kann. Mit über 10 Jahren kontinuierlicher pallidaler Stimulation kann unsere Arbeit die ersten Langzeitergebnisse mit einem anhaltenden positiven Effekt der THS bei Kindern mit isolierter generalisierter Dystonie präsentieren. Die verblindete Bewertung ergab zum Langzeit-Termin eine motorische Verbesserung von 43%. Dieses Ergebnis unterschied sich im Vergleich zur Expertengruppe um ca. 10%, mit Tendenz zu einer größeren Verbesserung in der nicht-verblindeten Bewertung. Daher stellt die verblindete Bewertung eine besondere Stärke unserer Studie dar, die solch einer beurteilungsabhängigen Verzerrung durch den Bewerter entgegenwirkt. Die Analyse der Unterkategorien des motorischen BFMDRS zeigte zum 1-Jahres-Termin in allen Unterkategorien eine signifikante Verbesserung (zwischen 64-69%), jedoch konnte beim Langzeit-Termin nur im Bereich der Extremitäten eine anhaltende Verbesserung (~58%) nachgewiesen werden. Vidailhet et al. konnten bereits ähnliche Ergebnisse bei erwachsenen Dystonieklienten feststellen, sodass dieser Aspekt präoperativ beachtet werden und eine gründliche Evaluation des Verteilungsmusters der Dystonie erfolgen sollte (Vidailhet et al., 2005).

Ein besseres Ansprechen auf die THS konnte bei Patienten mit überwiegend phasischen Bewegungen im Vergleich zu tonischen dystonen Fehlstellungen beobachtet werden (Krauss et al., 2003, Tagliati et al., 2004, Volkmann and Benecke,

2002). Ebenso verbesserten sich in unserer Kohorte phasische Bewegungen bereits innerhalb der ersten Tage nach Stimulationsbeginn und zum 1-Jahres-Termin konnten die Patienten mit ausgeprägter phasischer Dystonie (Patienten 5,6 und 7) eine mittlere motorische Verbesserung von über 70% erreichen. Aufgrund der kleinen Fallzahl unserer Studie war eine statistische Auswertung der Subkategorien jedoch nicht möglich.

4.1.2. Kombinierte und komplexe Dystonien

Die Ergebnisse bei Kindern mit kombinierten und komplexen Dystonien variieren stark in der Literatur und die Effektivität der THS ist in dieser heterogenen Gruppe noch unklar (Gimeno et al., 2012). In unserer Kohorte konnte in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien im motorischen Abschnitt des BFMDRS-Tests nur ein geringeres Ansprechen auf die Tiefe Hirnstimulation mit einer Verbesserung von 23,6% \pm 10,2% zum 1-Jahres-Termin und 25,5% \pm 10,3% zum Langzeit-Termin beobachtet werden.

Die Unterkategorienanalyse des BFMDRS-Tests zeigte, ähnlich der Ergebnisse von Vidailhet et al., bei den Patienten unserer Kohorte zum 1-Jahres-Termin eine leichte motorische Verbesserung aller Unterkategorien (Vidailhet et al., 2009), jedoch hielt diese langfristig nur in den Bereichen Kopf/Hals und Extremitäten an.

In der Behinderungsskala des BFMDRS-D-Tests ergab sich eine leichte Reduktion des Behinderungsgrad von 20,8% \pm 9,8% beim 1-Jahres- und von 24,5% \pm 9,0% beim Langzeit-Termin.

Diese moderaten Ergebnisse sind vermutlich das Resultat mehrerer Faktoren: Zunächst waren die Patienten dieser Gruppe insgesamt schwerer betroffen, was sich präoperativ in den wesentlich höheren Ausgangswerten im BFMDRS-Test widerspiegelte. Lumsden et al., zeigten, dass sich durch die prozentuale Angabe der Verbesserung des BFMDRS absolute Änderungen bei höheren Ausgangswerten nur schwer abzeichnen können. So führt beispielsweise eine Reduktion von 10 Punkten im BFMDRS-M-Wert bei einem Patienten mit einem Ausgangswert von 20 Punkten zu einer 50%igen Verbesserung, während die gleiche Reduktion an Punkten bei einem Patienten mit einem Ausgangswert von 100 Punkten im BFMDRS-M-Wert nur eine 10%-ige Verbesserung ausdrückt (Lumsden et al., 2013).

Zusätzlich ergaben sich innerhalb dieser Gruppe sehr unterschiedliche Ergebnisse,

was vermutlich auf die Heterogenität der einzelnen Ätiologien zurückzuführen ist. Im Weiteren soll hier die Effektivität der THS im Hinblick auf die Ätiologie der Erkrankung genauer diskutiert werden.

4.1.2.1. Zerebralparese/ hypoxischer Hirnschaden

Vergleichbar mit anderen Studien zeigte sich auch in unserer Kohorte, dass Verbesserungen des motorischen Schweregrades im BFMDRS-M bei Patienten mit Zerebralparese geringer ausfallen als bei isolierten Dystonien (Lumsden et al., 2013, Air et al., 2011, Vidailhet et al., 2009, Marks et al., 2011). Strukturelle Störungen im Bereich von Basalganglien, Thalamus, Kleinhirn, Kortex und der weißen Substanz führen vermutlich zu einer gestörten neuronalen Verschaltung und verringern dadurch die Kapazität des Zentralen Nervensystems auf die THS anzusprechen (Lumsden et al., 2013). Darüber hinaus muss auch beachtet werden, dass eine exakte Platzierung der Stimulationselektroden bei Schädigung der Basalganglien vermutlich erschwert ist (Koy et al., 2013, Vidailhet et al., 2009).

4.1.2.2. Lesch-Nyhan-Syndrom

Fallberichte von Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom beschreiben eine Verbesserung der Dystonie sowie des selbstverletzenden Verhaltens durch die kontinuierliche Stimulation des GPi (Cif et al., 2007, Deon et al., 2012, Piedimonte et al., 2015, Taira et al., 2003). Cif et al. berichteten zudem von einer doppelten Stimulation im motorischen und limbischen GPi, um neben der Automutilation auch die Bewegungsstörung zu verbessern (Cif et al., 2007). In unserer Kohorte zeigte Patient 13 bereits bei den ersten Einstellungen der GPi-Stimulation eine Reduktion des autoaggressiven Verhaltens und der dystonen Überstreckungen von Kopf und Rumpf, jedoch kam es zu einer leichten Zunahme der tonischen Spitz-Fuß-Stellung. Nach Abklingen einer postoperativ entwickelten Infektion, die die Explantation des gesamten Systems erforderlich machte, erfolgte die Re-Implantation von zwei Stimulationselektroden in den motorischen GPi. Bei unserem Patienten ergab sich dadurch eine Verbesserung der Verhaltensstörung und eine leichte Reduktion dystoner Symptome.

4.1.2.3. Myoklonus-Dystonie-Syndrom

Die Anzahl an Studien zu den Effekten der THS bei Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom ist derzeit noch sehr begrenzt, jedoch wird von einem guten Ansprechen dystoner Symptome, und einem sogar noch besseren Ergebnis der Myoklonien auf die pallidale Stimulation berichtet (Azoulay-Zyss et al., 2011, Cif et al., 2004, Jog and Kumar, 2009, Kuhn et al., 2014, Kurtis et al., 2010, Rocha et al., 2016, Gruber et al., 2010, Roze et al., 2015). Die größte Studie beschreibt 10 Patienten, davon 9 Patienten mit genetisch-gesicherter SGCE-Mutation, die eine mittlere Verbesserung der Dystonie von 12-27% und von 61-66% der Myoklonien durch die bilaterale Stimulation des GPi/VIM erreichen konnten (Gruber et al., 2010). Durch die bilaterale pallidale Stimulation des GPi beobachteten Azoulay-Zyss et al. eine mittlere Verbesserung von 80% sowohl der Myoklonien, als auch der Dystonie im BFMDRS (Azoulay-Zyss et al., 2011). Auch in unserer Kohorte beobachteten wir bei den Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom (Patient/in 14 und 15) durch die THS eine signifikante Reduktion der Myoklonien, sowie der Dystonie mit einer Verbesserung des motorischen BFMDRS von über 60%, wobei nur bei einem der beiden Patienten (14) eine genetische Mutation im SGCE-Gen festgestellt werden konnte. Bei diesem Patienten stellte sich nach zwei Jahren kontinuierlicher pallidaler Stimulation eine Verbesserung des motorischen BFMDRS von 84% ein und bei der Patientin 15 - ohne nachweisbare Mutation – kam es zum Langzeit-Termin zu einer Verbesserung von 55%. Die Mehrzahl der Studien konnte bei den Patienten eine SGCE-Mutation identifizieren, sodass die Effektivität der THS bei Patienten ohne genetische Veränderung noch unklar bleibt (Rocha et al., 2016, Vidailhet et al., 2013).

4.1.2.4. Dystonie-Parkinson-Syndrom mit raschem Beginn

Aktuell gibt es vier publizierte Fallberichte zur Implantation von pallidalen Stimulationselektroden bei Patienten mit Dystonie-Parkinson-Syndrom. Bei all diesen Arbeiten konnte nur ein geringer bis kein Effekt der THS auf die dystone Symptomatik festgestellt werden (Deutschlander et al., 2005, Kamm et al., 2008, Pittock et al., 2000, Brücke et al., 2014). Jedoch konnte bei zwei dieser Fallberichte keine Mutation im ATP1A3-Gen nachgewiesen werden (Deutschlander et al., 2005, Pittock et al., 2000), sodass eine geringe Vergleichbarkeit mit dem Patienten 16 aus unserer Kohorte

besteht (Brücke et al., 2014). Der andere Fallbericht beschreibt eine geringe klinische Verbesserung des Rumpfes und im craniocervikalen Bereich (Kamm et al., 2008). Auch Patient 16 zeigte nur ein geringes Ansprechen mit einer maximalen motorischen Verbesserung von ca. 15% zum Langzeit-Termin und profitierte somit nicht von der pallidalen Stimulation trotz mehrfacher Einstellungsversuche zur Optimierung des Therapieeffektes (Brücke et al., 2014). Da die Erkrankung auf einer Mutation im ATP1A3-Gen beruht, die zu einer neurochemischen Störung führt, stellt sich die Therapie mithilfe der THS bei Patienten mit Dystonie-Parkinson-Syndrom vermutlich schwieriger dar als bei anderen Dystonieformen. Bislang waren alle Therapieversuche mittels kontinuierlicher, pallidaler Stimulation erfolglos, sodass diese Behandlung nicht empfohlen wird (Brücke et al., 2014).

4.1.3. Stimulationsparameter

Bislang gibt es keine evidenzbasierte Empfehlung für eine standardisierte Stimulationseinstellung bei pädiatrischen Patienten mit isolierter Dystonie (Kupsch et al., 2011). Eine Metaanalyse zu den Effekten der THS bei Patienten mit Zerebralparese konnte auch keine spezifischen Parameter identifizieren, die zu einer signifikanten Verbesserung dystoner Symptome führen (Koy et al., 2013). Kupsch et al. empfehlen die initiale Stimulationstestung mit einer Frequenz von 130 Hz, einer Impulsdauer zwischen 60-210 μ s und vorzugsweise einer monopolaren Einstellung, sodass wir diese initiale Standardeinstellung bei allen Patienten unserer Kohorte anwendeten (Kupsch et al., 2011).

In unserer Kohorte erfolgte die Anpassung der Stimulationsparameter auf Basis von Beschwerdereduktion und stimulations-assoziierten Nebenwirkungen während der regulären Wiedervorstellungstermine der Patienten. Wie auch Kupsch et al. beobachteten wir als häufigste stimulations-assoziierte Nebenwirkungen Muskelverkrampfungen, Phosphene (Lichtwahrnehmungen), Sprech- und Sensibilitätsstörungen, die sich in der Regel als reversibel erwiesen (Kupsch et al., 2011). Solche Nebenwirkungen stellen einen limitierenden Faktor für die optimale Programmierung der Zielparameter dar, die durch sog. „Interleaving-Programme“ (wechselnde Stimulation mit zwei unterschiedlichen Programmen) reduziert werden können. In unserer Kohorte variierten die Stimulationsparameter jedes einzelnen Patienten im Behandlungsverlauf abhängig vom individuellen

Ansprechen auf die THS, jedoch wurden in beiden Gruppen ähnliche Stimulationsparameter verwendet.

4.1.4. Medikamente

Vor der Implantation pallidaler Stimulationselektroden wurden 10 von 16 unserer Patienten medikamentös behandelt. Insgesamt konnte im Verlauf der Behandlung bei allen Patienten die Anzahl und Häufigkeit der eingenommenen Medikamente stetig reduziert werden. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass alle Patienten mit isolierter Dystonie zum Langzeit-Termin keine Medikamente mehr einnehmen mussten. Hingegen konnte in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien nicht bei allen Patienten die Medikamenteneinnahme reduziert werden. Die Patientin 9 wurde bei neu aufgetretener Startle-Reaktion mit Clonazepam behandelt. Bei Patient 10 konnte die Einnahme von Clonazepam zur Behandlung von Einschlafstörungen zumindest reduziert werden.

4.1.5. Komplikationen

In unserer Kohorte traten in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien häufiger Komplikationen auf als bei den Patienten mit isolierter Dystonie. Bei Letzteren beobachteten wir, abgesehen von einer Revision des Impulsgenerators bei Dislokation und einer bilateralen Elektrodenrevision bei Fehllage der initialen Elektroden, keine weiteren System-bedingten Nebenwirkungen innerhalb der Langzeit-Periode. Basierend auf klinischen Erfahrungen wird diskutiert, ob System-bedingte Dislokationen bei pädiatrischen Patienten aufgrund des starken körperlichen Wachstums, vor allem in der Pubertät, häufiger vorkommen (Woopen et al., 2013). Hierfür gab es in unserer Kohorte jedoch keinen Anhalt.

Postoperative Infektionen haben sich mit einer Inzidenzrate von 5-33% als häufigste Komplikation der THS bei Dystoniepatienten im Kindesalter erwiesen, wobei dies auch nur eine Reflexion der aktuell noch geringen Fallzahlen sein kann (Alterman et al., 2007, Marks et al., 2009, Constantoyannis et al., 2005, Air et al., 2011, Haridas et al., 2011). Auch in unserer Studie traten Infektionen häufiger in der Gruppe der kombinierten/komplexen Dystonien auf, was mit den Literaturangaben übereinstimmt und auf eine erhöhte Vulnerabilität dieser Kohorte hinweisen lässt (Alterman et al.,

2007). Die meisten System-bedingten Infektionen entstehen im Bereich des Pulsgenerators, von wo sie sich entlang des Konnektionskabels ausbreiten und sekundär zu Infektionen der Elektroden führen können (Haridas et al., 2011). In unserer Kohorte entstanden in der Mehrzahl der Fälle Infektionen im Bereich der abdominellen Stimulatortasche, welche die operative Revision von Neurostimulator oder Extensionskabel bis hin zur Teil- und Komplettexplantation des gesamten Systems zur Folge hatte. Vermutlich spielt die Größe des Pulsgenerators eine wichtige Rolle, da die Erwachsenenmodelle, die bei den Kindern benutzt werden, in Relation zu dem kleinen Körper relativ groß sind. Dadurch können sich Spannungen in dünneren Hautbereichen entwickeln, welche eine Verlangsamung des Heilungsprozesses und einer Steigerung des Infektionsrisikos mit sich bringen können (Haridas et al., 2011). Die Platzierung des Pulsgenerators im Abdominalbereich hat den Vorteil, dass er dort in das subfasziale Gewebe implantiert werden kann, wo die Haut dicker und strapazierfähiger ist. Dennoch kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, welche Auswirkungen das Körperwachstum auf das Kabelsystem hat (Marks et al., 2009).

Schlussfolgerung: Die THS hat sich als eine langfristig effektive Behandlungsalternative bei Therapie-refraktären isolierten Dystonien im Kindesalter etabliert, die zu einer signifikanten Verbesserung motorischer Beschwerden und zu einer relevanten Medikamentenreduktion führen kann. In der Unterkategorienanalyse zeigte sich bei den Patienten mit isolierter generalisierter Dystonie die stabilste Verbesserung im Bereich der Extremitäten. Bei den kombinierten und komplexen Dystonien variierten die positiven Effekte, wobei ein vielversprechendes Ergebnis bei den Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom beobachtet wurde. System-bedingte Infektionen stellen eine häufige und ernstzunehmende Komplikation der THS bei pädiatrischen Patienten dar, die im Extremfall eine Explantation des gesamten Systems zur Folge haben können. Bislang gibt es keine spezifischen, auf pädiatrische Patienten abgestimmten Stimulationsparameter, weshalb anfänglich meist die Standardeinstellungen für Erwachsene angewendet werden.

4.2. Prädiktive Faktoren für das Therapieergebnis der Tiefen Hirnstimulation

Prädiktive Faktoren, um ein besseres Therapieansprechen auf die THS bei Kindern mit Dystonien einschätzen zu können, werden bislang kontrovers diskutiert. Diese sind

von Bedeutung, da im Kindesalter auftretende Dystonien einen großen Einfluss auf Wachstum, Entwicklung, Bildung und soziale Integration haben können (Lumsden et al., 2013). Weitere Forschung in diesem Bereich ist notwendig, um Patienten, Eltern und Betreuern bei Themen wie Prognose von motorischen als auch nicht-motorischen Beschwerden adäquat beraten zu können (Woopen et al., 2013, Lin et al., 2014).

4.2.1. Alter zum Zeitpunkt der Operation und Krankheitsdauer

Erkenntnisse neuerer Studien bei Patienten mit isolierten Dystonien ergaben, dass ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation (< 21 Jahre) und eine kürzere Krankheitsdauer (< 15 Jahre) mit einem besseren klinischen Ergebnis und einem schnelleren Ansprechen auf die THS assoziiert sein könnten (Lumsden et al., 2013, Markun et al., 2012, Isaias et al., 2008, Isaias et al., 2009, Isaias et al., 2011). Ältere Studien konnten hingegen keine Korrelation zwischen einem positiven klinischen Ergebnis und dem Krankheitsbeginn, dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und der Krankheitsdauer feststellen (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005). Auch in unserer Patientenkohorte zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung durch die THS und dem Alter bei Krankheitsbeginn, dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und der Krankheitsdauer. Vermutlich reflektieren diese Ergebnisse jedoch hauptsächlich die geringe Patientenzahl und die Tatsache, dass es sich um eine klinisch sehr heterogene Gruppe handelt.

Kinder mit komplexen Dystonien weisen häufig eine längere Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Operation auf. Das liegt wahrscheinlich einerseits daran, dass der Erkrankungsbeginn wesentlich früher auftritt als bei den Patienten mit isolierter Dystonie und andererseits an der Schwierigkeit des frühen Erkennens bzw. der richtigen Zuordnung dieses komplexen Krankheitsbildes (Lin et al., 2014). In unserer Kohorte lag der mittlere Krankheitsbeginn bei den Kindern mit isolierter Dystonie bei 7 Jahren \pm 2,4 Jahre und die mittlere Krankheitsdauer bei 5,5 Jahren \pm 3,5 Jahre, während die Kinder mit kombinierter und komplexer Dystonie einen mittleren Krankheitsbeginn von 4,4 Jahren \pm 1,8 Jahre und eine mittlere Krankheitsdauer von 10 Jahren \pm 2,1 Jahre aufwiesen. Somit waren die Kinder mit kombinierter und komplexer Dystonie im Vergleich zu den mit isolierter Dystonie zum Erkrankungsbeginn beinahe halb so alt und wiesen zum Zeitpunkt der Operation eine beinahe doppelt so lange Krankheitsdauer auf. Neben einer kürzeren Krankheitsdauer

könnte auch ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation bei Patienten mit Zerebralparese entscheidend sein. Marks et al., berichten von wesentlich besseren Ergebnissen der bilateralen pallidalen Stimulation bei Patienten unter 16 Jahren mit dyskinetischer Zerebralparese im Vergleich zu der Gruppe der Erwachsenen (Marks et al., 2011). Unabhängig von der Ätiologie, profitieren vermutlich alle Kinder mit Dystonien von einer kürzeren Krankheitsdauer, da dadurch Schmerzen reduziert, das Entstehen von Kontrakturen vermieden und eine größere Eigenständigkeit erlangt werden kann (Lin et al., 2014).

4.2.2. DYT-TOR1A-Mutation

Das Vorliegen einer DYT-TOR1A-Mutation wurde in mehreren Studien mit einem besseren Therapieergebnis in Verbindung gebracht (Coubes et al., 2004, Borggraefe et al., 2010, Andrews et al., 2010, Yianni et al., 2003). Andere Studien konnten wiederum keine Korrelation zwischen einem besseren Ansprechen auf die THS und dem DYT-TOR1A-Status feststellen (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005, Isaias et al., 2008). Eine Korrelation zwischen Therapieergebnis und dem DYT-TOR1A-Status konnte auch in unserer Kohorte nicht identifiziert werden. Isaias et al., bemerkten, dass DYT-TOR1A-positive Patienten mit sehr gutem klinischen Ergebnis durch die THS auch ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation und eine kürzere Krankheitsdauer aufwiesen. Vermutlich handelt es sich beim DYT-TOR1A-Status somit nicht um einen unabhängigen Prognosefaktor, jedoch könnte diese Mutation in Verbindung mit einem jüngeren Alter und einer kürzeren Krankheitsdauer zu einem besseren Ansprechen auf die THS beitragen (Isaias et al., 2011).

4.2.3. Schweregrad der Erkrankung

Der Schweregrad der Erkrankung scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Therapieergebnis der THS bei Kindern und Erwachsenen mit DYT-TOR1A-positiver als auch -negativer Dystonie zu haben (Borggraefe et al., 2010, Woopen et al., 2013, Andrews et al., 2010). Ebenso konnte in einer Metaanalyse bei Kindern mit dyskinetischer Zerebralparese eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der Dystonie und dem klinischen Ergebnis der THS ermittelt werden (Koy et al., 2013). Ein niedriger präoperativer Schweregrad in der BFMDRS-Beurteilung

führt vermutlich zu einem besseren Ansprechen auf die THS. Patienten mit einer Verbesserung von weniger als 20% im BFMDRS-Test werden als sog. „Non-Responder“ bezeichnet. Koy et al. weisen darauf hin, dass Patienten mit dyskinetischer Zerebralparese und einem präoperativen Wert von über 85 Punkten im motorischen BFMDRS ein größeres Risiko haben, ein geringeres Ansprechen auf die THS zu zeigen und somit als sog. „Non-Responder“ klassifiziert zu werden (Koy et al., 2013).

Dennoch konnte, vergleichbar mit anderen Autoren, auch in unserer Kohorte keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Therapieergebnis nachgewiesen werden (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005, Krause et al., 2016, Isaias et al., 2008, Isaias et al., 2011). Jedoch liegt diese ausbleibende Korrelation vermutlich an der geringen Patientenzahl unserer Kohorte und eine abschließende Aussage kann in dieser Studie nicht gemacht werden. Allerdings sollte die THS auch bei Patienten mit therapierefraktärer Dystonie und schweren funktionellen Einschränkungen unabhängig von den präoperativen BFMDRS-Werten evaluiert werden (Isaias et al., 2008).

4.2.4. Plastizität

Eine Reihe von Ergebnissen deutet darauf hin, dass isolierte Dystonien durch eine reduzierte Umgebungshemmung und abnorme Plastizität im Zentralen Nervensystem verursacht werden (Lumsden et al., 2013, Tanabe et al., 2009, Tisch et al., 2007, Vitek, 2002). Bis sich ein modulierender Effekt der THS auf die neuronale Aktivität und Reorganisation einstellt, braucht es möglicherweise Monate. Damit vereinbar entfaltet sich die maximale Wirkung meist erst mit zunehmender Stimulation (Lumsden et al., 2013, Tanabe et al., 2009, Tisch et al., 2007). Eine maladaptive Plastizität könnte in Kombination mit längeren Perioden abnormer Bewegungen im kindlichen Gehirn zur Förderung dyskinetischer Bewegungsprogramme beitragen und infolgedessen zu einer verminderten Kapazität des Zentralen Nervensystems führen, auf externe Reize, wie die THS, zu reagieren. Demzufolge würde eine kürzere Krankheitsdauer das schnellere Ansprechen auf die THS erklären (Lumsden et al., 2013, Isaias et al., 2008). In unserer Kohorte wies keiner der Patienten mit isolierter Dystonie vor Stimulationsbeginn eine Krankheitsdauer über 10 Jahre auf (Krause et al., 2016). Bei zwei Patienten mit Pyramidenbahnzeichen bestand die Erkrankung über 15 Jahre.

Welches Ausmaß Dystonien auf die wichtigen Phasen der frühkindlichen Entwicklung, das sich entwickelnde Gehirn bzw. auf das muskuloskeletale System der betroffenen Kinder haben, ist momentan noch unklar (Lin et al., 2014). Eine frühe Behandlung mithilfe der THS könnte sich vorteilhaft auf das Erlernen und Wiedererlangen motorischer Aufgaben auswirken, da motorische Fertigkeiten vermutlich für alle Aspekte der Entwicklung, inklusive kognitiver Fähigkeiten und sozialer Interaktionen, von Bedeutung sind (Woopen et al., 2013).

4.2.5. Elektrodenlage

Grundvoraussetzung eines guten klinischen Effektes ist die exakte Elektrodenlage. Seit den ersten positiven Erfolgen durch die Pallidotomie, konnte sich der GPi als Zielgebiet der THS bei Dystonien bewähren (Coubes et al., 2004, Starr, 2002). Die besten klinischen Ergebnisse, insbesondere im Bereich der Arme und des Rumpfes, werden durch Stimulation des posteroventralen Anteils des GPi erzielt, während ein äquivalenter Effekt durch Stimulation des anterodorsalen Anteils im Bereich der Beine erreicht werden kann (Tisch et al., 2007). Demgegenüber kann die Stimulation des benachbarten Globus pallidus externus nicht nur eine ausbleibende Verbesserung, sondern auch eine Verschlechterung der Dystonie zur Folge haben (Houeto et al., 2007). Dieser Effekt ist von Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit komplexen Dystonien, insbesondere bei Patienten mit Zerebralparese (Vidailhet et al., 2009). Starr et al., konnten zeigen, dass sich eine präzise Platzierung der Elektroden positiv auf das Ergebnis der THS bei Patienten mit primärer Dystonie auswirkt und dadurch Nebenwirkungen durch Stimulation umliegender Strukturen reduziert werden können (Starr et al., 2004). Jedoch können auch Patienten mit korrekter Elektrodenlage suboptimale Ergebnisse aufweisen (Kleiner-Fisman et al., 2007). In dieser Situation sollte für mindestens sechs bis zwölf Monate eine intensive Testung unterschiedlicher Stimulationsparameter durchgeführt werden, um ein verzögertes Ansprechen auf die Therapie abzuwarten, bevor man eine zusätzliche Implantation von Stimulationselektroden oder ein alternatives Zielgebiet in Erwägung zieht (Kupsch et al., 2011).

In unserer Kohorte erfolgte bei allen Patienten die Implantation der bilateralen Stimulationselektroden in den posteroventralen Anteil des GPi und die korrekte Platzierung der Elektroden wurde postoperativ mithilfe bildgebender Verfahren

überprüft. Bei Patient 3 wurde in der postoperativen Bildgebung eine asymmetrische Elektrodenlage mit Fehllage links mehr als rechts im medialen Anteil des GPi festgestellt, sodass man zwei Jahre später einen erfolgreichen Elektrodenwechsel mit neuem Zielort im lateralen Anteil des GPi durchführte.

4.2.6. Phasische bzw. hyperkinetische und tonisch-dystone Bewegungen

Phasische oder auch hyperkinetische Bewegungen sind durch unwillkürliche, schnelle und repetitive Bewegungen charakterisiert, während anhaltende Muskelkontraktionen und abnorme Haltungen als tonisch bezeichnet werden. Dieses klinische Merkmal wird als ein weiterer prognostischer Indikator vorgeschlagen, da Patienten mit phasischen Bewegungen ein im Vergleich besseres und schnelleres Ansprechen auf die THS zeigen, als Patienten mit vorherrschend tonisch-dystonen Symptomen (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005, Vidailhet et al., 2009). Auch in unserer Kohorte verbesserten sich hyperkinetische Bewegungen in den ersten Tagen nach Stimulationsbeginn und Patienten mit ausgeprägten phasischen Dystonien (Patient 5,6 und 7) erzielten zum 1-Jahres-Termin eine motorische Verbesserung von über 70% (Krause et al., 2016). Demgegenüber konnten Isaias et al. keine ähnlich signifikanten Änderungen im klinischen Ergebnis zwischen Patienten mit tonischen und phasischen Bewegungen nachweisen (Isaias et al., 2008).

Klinisch beobachteten wir in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien bei den Patienten mit Myoklonien und anderen hyperkinetischen Bewegungen (Patienten 9,10,11,14 und 15) ein schnelleres sowie besseres Therapieergebnis als bei den Patienten mit anhaltenden tonischen Fehlstellungen. Insbesondere die Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom erreichten neben der Reduktion von Myoklonien eine relevante klinische Verbesserung der Dystonie mit einer Verbesserung von über 60% im motorischen BFMDRS-Wert. Bei Patient 10 kam es zu keiner signifikanten Verbesserung des motorischen BFMDRS-Wertes aufgrund des Fortbestehens dystoner Fehlstellungen von Armen, Beinen und des Kopfes. Nichtsdestotrotz führte die dauerhafte Abnahme phasischer Bewegungen zu einem relevanten Gewinn an Selbstständigkeit und Lebensqualität.

4.2.7. Muskuloskeletale Deformitäten

Besonders bei Patienten mit langer Krankheitsdauer können, durch anhaltende dystone Kontrakturen, Muskelverkürzungen und skeletale Veränderungen entstehen, die zu Bewegungseinschränkungen bzw. Fehlhaltungen führen. Sie stellen ein ernstzunehmendes Problem dar, da sie das Rehabilitationspotential limitieren und eine mögliche Ursache für chronische Schmerzen oder eine funktionelle Behinderung sein können. Vidailhet et al. beschreiben, dass ein besseres Therapieansprechen bei Patienten mit geringer Spastik und vorrangig phasischen Bewegungen erreicht werden kann (Vidailhet et al., 2007). Präoperativ bestehende Kontrakturen und skeletale Deformitäten haben einen negativen Einfluss auf das Resultat der THS (Marks et al., 2009, Zorzi et al., 2005, Isaias et al., 2009). Da auch bei Patienten mit Zerebralparese irreversible muskuloskeletale Veränderungen nicht durch die THS beeinflusst werden können (Vidailhet et al., 2009), sollte eine operative Intervention bei Therapie-refraktären Dystonien im Kindesalter schon früh angeboten werden, um dystone Fehlstellungen zu vermeiden (Air et al., 2011, Isaias et al., 2008, Andrews et al., 2010). In unserer Kohorte wiesen die Patienten 1, 2 und 10 präoperativ bestehende Kontrakturen auf, die durch die THS nur beschränkt beeinflusst werden konnten und im Verlauf eine zusätzliche orthopädische Behandlung mit chirurgischen Eingriffen nötig machten. Interessanterweise profitierten die Patienten 1 und 2, die präoperativ einen sehr hohen motorischen BFMDRS-Wert aufwiesen, dauerhaft von der THS mit einem guten klinischen Ergebnis. Gleichermaßen erreichte der Patient 10, bei dem zwar keine signifikante Verbesserung des motorischen BFMDRS-Wertes zu verzeichnen war, durch Abwesenheit phasischer Bewegungen langfristig sein subjektives Therapieziel und berichtete von einem erheblichen Gewinn an Lebensqualität.

Schlussfolgerung: Das Bestehen von prädiktiven Faktoren zur Einschätzung eines besseren Therapieansprechens auf die THS wird bislang kontrovers diskutiert. In der Literatur werden ein jüngeres Alter zum Erkrankungsbeginn, ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Operation, eine kürzere Krankheitsdauer, ein positiver DYT-TOR1A-Status, ein geringerer präoperativer Schweregrad und fehlende muskuloskeletale Deformitäten mit einem besseren Ergebnis der THS beschrieben. Aufgrund der geringen Fallzahl und der damit unzureichenden statistischen Aussagekraft konnten in

unserer Kohorte keine statistisch-signifikanten Prognosefaktoren für die Effektivität der THS definiert werden. Trotzdem konnte auch in unserer Kohorte gezeigt werden, dass die Patienten mit phasischer Dystonie schneller und stärker von der THS profitierten als Patienten mit überwiegend tonischen Verkrampfungen.

4.3. BFMDRS-Test - ein angemessenes Messinstrument?

Der BFMDRS-Test wurde ursprünglich zur Bewertung motorischer und funktioneller Einschränkungen bei erwachsenen Patienten mit isolierten Dystonien entwickelt (Burke et al., 1985). Mittlerweile konnte sich diese Beurteilungsskala als Hauptmessinstrument zur Bewertung der Effektivität der THS bei Dystonien als zuverlässiger internationaler Test etablieren (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005, Air et al., 2011, Borggraefe et al., 2010, Haridas et al., 2011). Dennoch weist der BFMDRS-Test auch seine Limitationen auf.

Der motorische Teil des BFMDRS wird zur quantitativen Beurteilung von dystonen Symptomen verwendet, jedoch ist er nicht in der Lage bedeutsame qualitative Veränderungen durch die THS im Schweregrad der Dystonie im vollen Umfang zu erfassen (Gimeno et al., 2012). Dies zeigt sich vor allem bei Patienten mit Zerebralparese, da hier meist schon eine geringe motorische Verbesserung im Bereich der oberen Extremität zu einer Erleichterung funktioneller Aktivitäten, erhöhter Selbstständigkeit und einer Reduktion des Betreuungsaufwandes führen kann (Vidailhet et al., 2009, Marks et al., 2011). Auch in unserer Kohorte beobachteten wir bei den Patienten mit Zerebralparese (Patienten 9 und 10), trotz geringer prozentualer Veränderungen des motorischen BFMDRS, einen bedeutsamen Gewinn an Mobilität, Autonomie und Lebensqualität.

Eine ähnliche Problematik zeigt sich bei der Behinderungsskala des BFMDRS, da auch hier assoziierte Verbesserungen in Bereichen wie Schulfähigkeit, Pflegebedürftigkeit und Schmerzen nicht erfasst werden (Gimeno et al., 2012). Bereits geringe prozentuale Änderungen des Behinderungsgrades im BFMDRS können einen entscheidenden Nutzen für die Patienten als auch die Betreuer haben, jedoch werden diese Bereiche in den Ergebnissen des BFMDRS-Tests nicht reflektiert (Air et al., 2011, Gimeno et al., 2012, Vidailhet et al., 2009, Woopen et al., 2013). Beispielsweise musste Patient 1 aus unserer Kohorte präoperativ in eine Körperbehinderten-Schule wechseln, zum Langzeit-Termin verbesserte sich der Behinderungsgrad im BFMDRS

um ca. 35%, jedoch konnte der Patient postoperativ einen Realschulabschluss erlangen, sein Fachabitur absolvieren und anschließend Wirtschaftswissenschaften studieren. Aktuell macht der Patient seinen Master im Ausland und lebt unabhängig von zusätzlicher Unterstützung.

Oftmals sind Kinder mit Dystonien motorisch sehr schwer betroffen, während ihre kognitiven Fähigkeiten kaum oder nicht beeinträchtigt sind. Für schwer betroffene Kinder mit generalisierten Dystonien ist eine schulische, sportliche sowie soziale Teilnahme und damit konsequenterweise ein Heranwachsen in einer normalen Umgebung äußerst schwierig. Daher können die Auswirkungen einer Verbesserung und der darin resultierenden Steigerung von Mobilität und Autonomie gar nicht überschätzt werden (Woopen et al., 2013).

Bei dem BFMDRS-Test handelt es sich um eine objektive Beurteilungsskala, jedoch reflektieren die resultierenden Ergebnisse die subjektive Wahrnehmung der Patienten oftmals zu gering, insbesondere was Veränderungen im Alltag und die Lebensqualität angeht (Gimeno et al., 2012, Andrews et al., 2010). Um dieser Problematik entgegenzuwirken wurden die Patienten unserer Kohorte zum Langzeit-Termin gebeten, retrospektiv ihre wichtigsten funktionellen Verbesserungen seit der Behandlung als auch subjektive Veränderungen ihrer Lebensqualität in Prozent anzugeben. In der Gruppe der isolierten Dystonien wurde als häufigste funktionelle Verbesserung ein Gewinn an Autonomie genannt. Dieser Gewinn an Selbstständigkeit zeigte sich in mehreren Bereichen, mitunter in Bildung und sozialer Integration, wie bereits ausführlich bei Patient 1 beschrieben.

Diese funktionellen Verbesserungen spiegelten sich bei den Patienten mit isolierter Dystonie auch in den Angaben der subjektiven Lebensqualität mit einer mittleren Verbesserung von beinahe 80% wider. In der Korrelationsanalyse nach Pearson stellte sich heraus, dass bei den Patienten mit isolierter, generalisierter Dystonie eine größere, prozentuale Verbesserung des motorischen BFMDRS mit einer verbesserten Lebensqualität korreliert. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in Studien mit erwachsenen Patienten mit generalisierter isolierter Dystonie beobachtet werden, bei denen die Lebensqualität mithilfe des Short Form 36- Gesundheitsfragebogen (SF-36) gemessen wurde und eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die bilaterale THS zeigte (Kupsch et al., 2006, Vidailhet et al., 2005, Mueller et al., 2008). Ebenso konnten Gruber et al. bei Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom neben den motorischen Verbesserungen im BFMDRS-Test in zwei

Kategorien des SF-36 (allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Veränderungen des Gesundheitszustandes) eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität feststellen (Gruber et al., 2010). In unserer Kohorte berichteten die Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom, die ein gutes Ansprechen auf die THS zeigten, auch von einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Lebensqualität von ca. 80%, während sie bei den Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom und Dystonie-Parkinson-Syndrom - ähnlich dem Ergebnis des motorischen BFMDRS-Tests - sehr gering ausfiel. Bei erwachsenen Patienten mit Zerebralparese beschreiben Vidailhet et al. eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in zwei Unterkategorien des SF-36 (Körperliche Schmerzen und psychisches Wohlbefinden) neben den sehr heterogenen Ergebnissen im motorischen BFMDRS (Vidailhet et al., 2009). Auch in unserer Kohorte zeigte sich, trotz ausbleibender signifikanter Verbesserungen im motorischen BFMDRS, bei den Patienten mit Zerebralparese eine Verbesserung der subjektiven Lebensqualität. Insgesamt konnte in der Gruppe der kombinierten und komplexen Dystonien keine signifikante Korrelation zwischen der motorischen Verbesserung durch die THS und der Lebensqualität nachgewiesen werden. Dies kann neben der geringen Fallzahl und der Heterogenität der Gruppe, vor allem darauf zurückgeführt werden, dass der BFMDRS-Test nicht in der Lage ist, diese funktionellen Verbesserungen adäquat abzubilden.

Unsere Ergebnisse geben einen Hinweis auf bedeutsame Veränderungen in Bereichen wie Lebensqualität und Teilnahme an verschiedenen Lebensbereichen, die für die Patienten, Eltern und Betreuer durchaus von großer Bedeutung sind. Dennoch ist aufgrund der geringen Fallzahl unserer Kohorte eine abschließende Aussage nicht möglich. Langfristig sollte auf internationaler Ebene zusammengearbeitet werden, um mithilfe einer größeren Patientendatenbank multizentrische Studien durchzuführen. Erste Ansätze in diese Richtung sind bereits im Rahmen einer deutschen Registerstudie zur THS bei pädiatrischen Patienten mit Dystonien verwirklicht worden (Koy et al., 2017).

Darüber hinaus ist das Verwenden von standardisierten Lebensqualität-Fragebögen für Kinder zu empfehlen, um die altersabhängigen und entwicklungsbedingten Belange dieser pädiatrischen Patienten adäquat zu reflektieren. Der in vielen Studien verwendete SF-36 Gesundheitsfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität wird für Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 14 Jahren empfohlen und ist daher nicht zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern geeignet (Bullinger and

Kirchberger, 1998). Stattdessen existieren im deutschsprachigen Raum weitere Fragebögen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre, wie beispielsweise der Kidscreen® oder der DISABKIDS®-Gesundheitsfragebogen (Bullinger et al., 2002, Ravens-Sieberer et al., 2005). Bei beiden handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre entwickelt und normiert wurden. Es stehen verschiedene Versionen sowohl als Fragebögen für Kinder und Jugendliche als auch als Elternfragebögen in mehreren Sprachen und in Kurz- oder Langform zur Auswahl. Der DISABKIDS®-Fragebogen bietet zudem unterschiedliche Versionen für Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 7 und 8 bis 16 Jahren an, die auf die kognitive Entwicklung der Kinder und Jugendlichen abgestimmt sind. Außerdem sind einige krankheitsspezifische Module (z.B. Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und Epilepsie) vorhanden um die Lebensqualität bei einer chronischen Erkrankung und/oder Behinderung zu messen. Dieser Fragebogen könnte in zukünftigen Studien zur THS gezielt für die Erfassung der gesundheitlichen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit isolierten und kombinierten/komplexen Dystonien verwendet werden, da es sogar ein krankheitsspezifisches Modul für Patienten mit infantiler Zerebralparese gibt.

Zuletzt muss bei der Bewertung der unterschiedlichen Dystonieformen beachtet werden, dass bei Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien neben der Dystonie auch noch weitere neurologische Symptome existieren, die nicht mit dem BFMDRS-Test erfasst werden können. Deshalb sind weitere Tests nötig, wie beispielsweise die Unified-Myoclonus-Rating-Scale für Patienten mit Myoklonien, die Unified-Parkinson-Disease-Rating-Scale für Patienten mit Parkinson-Symptomen und die Barry-Albright-Dystonie-Skala sowie die Dyskinesia-Impairment-Scale für Patienten mit Zerebralparese, um eine sorgfältige Evaluation dieser komplexen Erkrankungen zu ermöglichen (Lumsden et al., 2013, Monbaliu et al., 2010, Barry et al., 1999).

Schlussfolgerung: Bisläng konnte sich der BFMDRS-Test als Hauptmessinstrument zur Beurteilung der Effektivität der THS bei Dystonien als zuverlässiger internationaler Test etablieren. Dennoch ist dieser Test nicht in der Lage, bedeutsame qualitative Veränderungen durch die THS im Schweregrad der Dystonie im vollen Umfang zu erfassen oder einen Hinweis auf Veränderungen in Bereichen wie Lebensqualität,

Pflegebedürftigkeit oder Teilnahme an verschiedenen Lebensbereichen zu geben. Die Behandlung mittels THS führte bei all unseren Patienten zu bedeutsamen funktionellen Verbesserungen und einer damit einhergehenden subjektiven Steigerung der Lebensqualität, welche jedoch nicht mit den üblichen Messinstrumenten erfasst werden konnte. Es sollten daher in zukünftigen Arbeiten standardisierte Lebensqualitäts-Fragebögen für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre (z.B. der DISABKIDS®-Fragebogen) sowie die Verwendung weiterer Tests erwogen werden, um eine sorgfältige Evaluation der THS bei isolierten, kombinierten und komplexen generalisierten Dystonien zu ermöglichen.

4.4. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit präsentiert sowohl die positiven Aspekte als auch die Herausforderungen der THS bei der Behandlung von Kindern mit isolierten, kombinierten und komplexen generalisierten Dystonien. Mit einer Beobachtungszeit von bis zu 13 Jahren ist diese Arbeit eine der ersten Langzeitstudien zur THS bei Kindern mit generalisierten Dystonien, die darüber hinaus sowohl Patienten mit isolierter als auch kombinierter/komplexer Dystonie miteinander vergleicht. Obwohl die Ergebnisse innerhalb der beiden Gruppen stark variieren, haben sich in beiden Gruppen relevante motorische Verbesserungen durch die kontinuierliche pallidale Stimulation in der Langzeitperiode gezeigt.

Mit einer langfristigen, mittleren Verbesserung von 50,9% in der Gruppe der isolierten Dystonien unterstützen diese Ergebnisse die THS als sichere und anhaltende Therapie bei Kindern mit isolierter generalisierter Dystonie.

Zudem konnte in der Unterkategorienanalyse des BFMDRS im Bereich der Extremitäten die stabilste motorische Verbesserung während des Therapieverlaufs festgestellt werden, was die Bedeutung des Verteilungsmusters bei Dystonien hervorhebt.

Bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien beobachteten wir insgesamt ein geringeres Ansprechen auf die THS, was jedoch auf die Heterogenität in der Ätiologie der Dystonie und den insgesamt höheren Schweregrad zurückzuführen ist. Dennoch zeigten sich auch in dieser Gruppe vielversprechende Ergebnisse, insbesondere bei den Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom.

Als besondere Stärke dieser Arbeit ist die verblindete Beurteilung des Schweregrades bei der Gruppe mit isolierten Dystonien anhand von standardisierten Videosequenzen

zu nennen, die in zufälliger Reihenfolge und ohne Wissen der aktuellen Stimulationsverhältnisse beurteilt wurden, um beurteilungsabhängige Störfaktoren zu reduzieren. Gleichzeitig könnte dies jedoch die - im Vergleich zu anderen Studien - geringer ausfallenden Ergebnisse unserer pädiatrischen Kohorte erklären.

Eine der Limitationen dieser retrospektiven Arbeit stellt die geringe Fallzahl innerhalb der beiden Gruppen dar, die mit einer unzureichenden, statistischen Aussagekraft einhergeht. Dies erschwert die Möglichkeit statistisch-signifikante Prognosefaktoren für die Effektivität der THS zu definieren. Weitere Limitationen sind die unterschiedliche Krankheitsdauer und die in einem unserer Patienten aufgetretene Elektrodenfehlage. All diese Faktoren zusammengenommen könnten das Gesamtergebnis negativ beeinflusst haben. Nichtsdestotrotz vermitteln unsere Ergebnisse ein realistisches Bild der Effekte der THS bei einer Kohorte von 16 Kindern mit generalisierten Dystonien aus einem einzelnen Zentrum.

Trotz positiver Ergebnisse in der Behandlung von Kindern mit generalisierten Dystonien mittels THS, sollten weitere Studien, insbesondere zu den Patienten mit komplexen Dystonien, durchgeführt werden, um herauszufinden, welche Kinder von der THS profitieren und um zukünftig eine altersentsprechende Entwicklung und soziale Integration dieser Kinder gewährleisten zu können. Da es bislang nur wenig Daten zur THS bei Kindern gibt und die Patientenzahlen in den einzelnen Zentren oftmals sehr klein sind, sollten diese Zentren zusammenarbeiten und große Patientenkohorten bilden, um in der Zukunft aussagekräftigere Schlussfolgerungen ableiten zu können (Krause et al., 2016).

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Basalganglienfunktion (übernommen und modifiziert aus Amtage et al., 2013).....	6
Abbildung 2: Postoperative MRT-Aufnahmen mit Lage der implantierten Stimulationselektroden im GPi bei einem der Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016).....	25
Abbildung 3: Verblindete Bewertung - Mittlere Werte des motorischen BFMDRS-M bei den Patienten mit isolierter Dystonie.....	30
Abbildung 4: Verblindete Bewertung - Individuelle Verbesserung des motorischen BFMDRS-M in Punkten bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen aus Krause et al. (2016)	30
Abbildung 5: Mittlere, prozentuale Verbesserung des motorischen Schweregrades im Vergleich zwischen dem verblindeten Bewerber und der Expertengruppe im BFMDRS-Test bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)	31
Abbildung 6: Elektrodenlage von Patient 3 vor und nach Revision, dargestellt mithilfe der MNI 152 2009b-Vorlage in einem zwei-/ dreidimensionalen subcorticalen Atlas, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016).....	32
Abbildung 7: Mittlere prozentuale Verbesserung der Unterkategorien des motorischen BFMDRS durch den verblindeten Bewerber bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016).....	33
Abbildung 8: Phasische VS. tonisch-dystone Bewegungen im Vergleich anhand der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS in der verblindeten Bewertung zum 1-Jahres- und Langzeit-Termin in der Gruppe der isolierten Dystonien	34
Abbildung 9: Mittlere Werte des Behinderungsgrads im BFMDRS-D der Patienten mit isolierter Dystonie	35
Abbildung 10: Mittlere, prozentuale Verbesserung des Behinderungsgrades im BFMDRS-D bei allen Patienten mit isolierter Dystonie im Vergleich ohne Patient 3, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016).....	36
Abbildung 11: Mittlere Werte des motorischen BFMDRS der Patienten mit	

kombinierten und komplexen Dystonien	38
Abbildung 12: Individuelle Verbesserung des motorischen BFMDRS der Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien	38
Abbildung 13: Mittlere, prozentuale Verbesserung des motorischen BFMDRS bei den Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie	39
Abbildung 14: Mittlere prozentuale Verbesserung der Unterkategorien des motorischen BFMDRS in Prozent bei den Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie	40
Abbildung 15: Hyperkinetische und tonisch-dystone Bewegungen im Vergleich anhand der mittleren, prozentualen Verbesserung des motorischen BFMDRS zum 1-Jahres- und Langzeit-Termin bei den Patienten mit kombinierter und kombinierter Dystonie	41
Abbildung 16: Mittlere Werte des Behinderungsgrads im BFMDRS-D bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien.....	42
Abbildung 17: Mittlere Verbesserung des Behinderungsgrades im BFMDRS-D bei den Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie in Prozent	42

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Dystonien (Übernommen und modifiziert aus Albanese et al., 2013)	10
Tabelle 2: Ausgewählte Beispiele aus der neuen Einteilung der genetisch-bestätigten, isolierten und kombinierten Dystonien (Übernommen und modifiziert aus Klein, 2014)	11
Tabelle 3: Exemplarische Einteilung der erworbenen Dystonien (Übernommen und modifiziert aus Albanese et al., 2013)	12
Tabelle 4: Demographische Daten und klinische Charakteristika aller Patienten mit isolierter, kombinierter und komplexer, generalisierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)	23
Tabelle 5: Gesamtergebnis des motorischen BFMDRS-Tests bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)	29
Tabelle 6: Gesamtergebnis des Behinderungsgrades im BFMDRS-Tests bei den Patienten mit isolierter Dystonie, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)	35
Tabelle 7: Gesamtergebnis des BFMDRS-Tests bei den Patienten mit kombinierten und komplexen Dystonien	37
Tabelle 8: Stimulationsparameter der Patienten mit isolierter Dystonie zum 1-Jahres-Termin	43
Tabelle 9: Stimulationsparameter der Patienten mit isolierter Dystonie zum Langzeit-Termin	44
Tabelle 10: Stimulationsparameter der Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie zum 1-Jahres-Termin	45
Tabelle 11: Stimulationsparameter der Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie zum Langzeit-Termin	45
Tabelle 12: Medikationsliste der Patienten mit isolierter Dystonie präoperativ, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)	46

Tabelle 13: Medikationsliste der Patienten mit kombinierter und komplexer Dystonie präoperativ, 1-Jahr postoperativ und zum Langzeit-Termin	47
Tabelle 14: Komplikationen der Patienten mit isolierter, kombinierter und komplexer, generalisierter Dystonie	48
Tabelle 15: Funktionelle Verbesserungen der Gruppe mit isolierten Dystonien im Vergleich zwischen präoperativ und dem Langzeit-Termin, sowie subjektive Verbesserung der Lebensqualität in Prozent, übernommen und modifiziert aus Krause et al. (2016)	51
Tabelle 16: Funktionelle Verbesserungen der Gruppe mit kombinierten und komplexen Dystonien im Vergleich zwischen vor der THS und dem Langzeit-Termin, sowie subjektive Verbesserung der Lebensqualität in Prozent	53

7. Literaturverzeichnis

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.* 2013;28(7):863-73.
2. Schwalbe W. Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen. Universitätsdruckerei Gustav Schade, Berlin. 1908.
3. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica pogrressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurol Centralblatt.* 1911; 30:1090-107.
4. Klein C, Fahn S. Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. *Mov Disord.* 2013;28(7):851-62.
5. Munts AG, Koehler PJ. How psychogenic is dystonia? Views from past to present. *Brain.* 2010;133(Pt 5):1552-64.
6. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv Neurol.* 1976;14:1-5.
7. Herz E. Dystonia I Historical review: Analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. *Arch Neurol Psychiatry.* 1944;51:305-18.
8. Zeman W, Kaelbling R, Pasamanick B, Jenkins JT. Idiopathic dystonia musculorum deformans. I. The hereditary pattern. *Am J Hum Genet.* 1959;11(2 Part 1):188-202.
9. Eldridge R, Riklan M, Cooper IS. The limited role of psychotherapy in torsion dystonia. Experience with 44 cases. *JAMA.* 1969;210(4):705-8.
10. Marsden CD, Harrison MJ. Idiopathic torsion dystonia (dystonia musculorum deformans). A review of forty-two patients. *Brain.* 1974;97(4):793-810.
11. Cooper IS. Dystonia musculorum deformans: natural history and neurosurgical alleviation. *J Pediatr.* 1969;74(4):585-92.
12. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, Kwiatkowski DJ, Brin MF, Bressman SB, et

- al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. *Neuron*. 1989;2(5):1427-34.
13. Nemeth AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain*. 2002;125(Pt 4):695-721.
14. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 1:9-14.
15. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Muller J, Hogg B, Saletu M, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol*. 2005;4(12):815-20.
16. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol*. 2004;3(11):673-8.
17. Volkmann J. Dystonie. In: Oertel WH, Deuschl G, Poewe W, editors. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
18. Ceballos-Baumann AO. Dystonien. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B, editors. *Bewegungsstörungen* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2005. p. 128-80.
19. Quartarone A, Hallett M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28(7):958-67.
20. Ozelius LJ, Lubarr N, Bressman SB. Milestones in dystonia. *Mov Disord*. 2011;26(6):1106-26.
21. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Przedborski S, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain*. 1995;118 (Pt 6):1473-84.
22. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998;121 (Pt 7):1195-212.
23. Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating device for motor control. *J Med Invest*. 2001;48(3-4):142-6.

24. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* 1996;50(4):381-425.
25. Hallett M. Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol.* 2004;94:1-9.
26. Cohen LG, Hallett M. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology.* 1988;38(7):1005-12.
27. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 2004;56(4):595-9.
28. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol.* 2006;59(5):825-34.
29. Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology.* 2000;55(12):1869-73.
30. Putzki N, Stude P, Konczak J, Graf K, Diener HC, Maschke M. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord.* 2006;21(6):754-60.
31. Tinazzi M, Fiaschi A, Frasson E, Fiorio M, Cortese F, Aglioti SM. Deficits of temporal discrimination in dystonia are independent from the spatial distance between the loci of tactile stimulation. *Mov Disord.* 2002;17(2):333-8.
32. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci.* 2006;29(4):192-9.
33. Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, et al. Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain.* 2009;132(Pt 3):749-55.
34. Byl NN, Merzenich MM, Cheung S, Bedenbaugh P, Nagarajan SS, Jenkins WM. A primate model for studying focal dystonia and repetitive strain injury: effects on the primary somatosensory cortex. *Phys Ther.* 1997;77(3):269-84.
35. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain.* 2003;126(Pt 12):2586-96.

36. Rosenkranz K, Willamson A, Rothwell JC. Motorcortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in professional musicians. *J Neurosci*. 2007;27(19):5200-6.
37. Starr PA, Rau GM, Davis V, Marks WJ, Jr., Ostrem JL, Simmons D, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol*. 2005;93(6):3165-76.
38. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, Kaneoke Y, Evatt M, DeLong MR, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol*. 1999;46(1):22-35.
39. Chen CC, Kuhn AA, Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Neuronal activity in globus pallidus interna can be synchronized to local field potential activity over 3-12 Hz in patients with dystonia. *Exp Neurol*. 2006;202(2):480-6.
40. Silberstein P, Kuhn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wohrle JC, et al. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain*. 2003;126(Pt 12):2597-608.
41. Neumann WJ, Horn A, Ewert S, Huebl J, Brucke C, Slentz C, et al. A localized pallidal physiomaerker in cervical dystonia. *Ann Neurol*. 2017;82(6):912-24.
42. Sharott A, Grosse P, Kuhn AA, Salih F, Engel AK, Kupsch A, et al. Is the synchronization between pallidal and muscle activity in primary dystonia due to peripheral afferance or a motor drive? *Brain*. 2008;131(Pt 2):473-84.
43. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 2004;304(5679):1926-9.
44. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol*. 2004;94:101-7.
45. Klein C. Genetics in dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20 Suppl 1:S137-42.
46. Marras C, Lohmann K, Lang A, Klein C. Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology*. 2012;78(13):1016-24.

47. Calne DB, Lang AE. Secondary dystonia. *Adv Neurol.* 1988;50:9-33.
48. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med.* 2006;355(8):818-29.
49. Uc EY, Rodnitzky RL. Childhood dystonia. *Semin Pediatr Neurol.* 2003;10(1):52-61.
50. Bressman SB. Dystonia update. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(5):239-51.
51. Greene P, Kang UJ, Fahn S. Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord.* 1995;10(2):143-52.
52. Augood SJ, Penney JB, Jr., Friberg IK, Breakefield XO, Young AB, Ozelius LJ, et al. Expression of the early-onset torsion dystonia gene (DYT1) in human brain. *Ann Neurol.* 1998;43(5):669-73.
53. Ozelius LJ, Hewett J, Kramer P, Bressman SB, Shalish C, de Leon D, et al. Fine localization of the torsion dystonia gene (DYT1) on human chromosome 9q34: YAC map and linkage disequilibrium. *Genome Res.* 1997;7(5):483-94.
54. Brashear A, Dobyens WB, de Carvalho Aguiar P, Borg M, Frijns CJ, Gollamudi S, et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. *Brain.* 2007;130(Pt 3):828-35.
55. de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M, et al. Mutations in the Na⁺/K⁺ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron.* 2004;43(2):169-75.
56. Dobyens WB, Ozelius LJ, Kramer PL, Brashear A, Farlow MR, Perry TR, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. *Neurology.* 1993;43(12):2596-602.
57. Asmus F, Zimprich A, Tezenas Du Montcel S, Kabus C, Deuschl G, Kupsch A, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol.* 2002;52(4):489-92.
58. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D, Bertram M, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(1):66-9.

59. Quinn NP. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. *Mov Disord.* 1996;11(2):119-24.
60. Klein C. [Genetics of dystonia]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2004;72(4):220-32; quiz 33-4.
61. Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H, Tustin K, Baker L, Perides S, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(6):567-74.
62. Olaya JE, Christian E, Ferman D, Luc Q, Krieger MD, Sanger TD, et al. Deep brain stimulation in children and young adults with secondary dystonia: the Children's Hospital Los Angeles experience. *Neurosurg Focus.* 2013;35(5):E7.
63. Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(9):1033-40.
64. Koy A, Hellmich M, Pauls KA, Marks W, Lin JP, Fricke O, et al. Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: a meta-analysis. *Mov Disord.* 2013;28(5):647-54.
65. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE, Mink JW, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord.* 2010;25(11):1538-49.
66. Manji H, Howard RS, Miller DH, Hirsch NP, Carr L, Bhatia K, et al. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain.* 1998;121 (Pt 2):243-52.
67. Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(2):105-12.
68. Grosso S, Verrotti A, Messina M, Sacchini M, Balestri P. Management of status dystonicus in children. Cases report and review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(4):390-5.
69. Walcott BP, Nahed BV, Kahle KT, Duhaime AC, Sharma N, Eskandar EN. Deep brain stimulation for medically refractory life-threatening status dystonicus in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(1):99-102.

70. Ruiz-Lopez M, Fasano A. Rethinking status dystonicus. *Mov Disord*. 2017;32(12):1667-76.
71. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis. *Mov Disord*. 2010;25(11):1619-26.
72. Albanese A, Lalli S. Distinguishing scan without evidence of dopaminergic depletion patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical diagnosis of dystonia is required. *Mov Disord*. 2010;25(16):2899.
73. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985;35(1):73-7.
74. Klein C, Friedman J, Bressman S, Vieregge P, Brin MF, Pramstaller PP, et al. Genetic testing for early-onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. *Genet Test*. 1999;3(4):323-8.
75. Meunier S, Lehericy S, Garnero L, Vidailhet M. Dystonia: lessons from brain mapping. *Neuroscientist*. 2003;9(1):76-81.
76. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13(5):433-44.
77. Costa PG, Aoki L, Saraiva FP, Matayoshi S. [Botulinum toxin in the treatment of facial dystonia: evaluation of its efficacy and patients' satisfaction along the treatment]. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(4):471-4.
78. Ostrem JL, Starr PA. Treatment of dystonia with deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2008;5(2):320-30.
79. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord*. 1998;13(4):693-8.
80. Hua Z, Guodong G, Qinchuan L, Yaqun Z, Qinfen W, Xuelian W. Analysis of complications of radiofrequency pallidotomy. *Neurosurgery*. 2003;52(1):89-99;

discussion -101.

81. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-6.
82. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
83. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1978-90.
84. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000;342(7):461-8.
85. Pralong E, Pollo C, Villemure JG, Debatisse D. Opposite effects of internal globus pallidus stimulation on pallidal neurones activity. *Mov Disord.* 2007;22(13):1879-84.
86. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg.* 2004;101(2):189-94.
87. Starr PA. Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus or Globus pallidus internus: technical approach. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002;79(3-4):118-45.
88. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med.* 2005;352(5):459-67.
89. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Muller J, Kuhn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(12):1029-38.
90. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a

prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):223-9.

91. Marks WA, Honeycutt J, Acosta F, Reed M. Deep brain stimulation for pediatric movement disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):90-8.

92. Constantoyannis C, Berk C, Honey CR, Mendez I, Brownstone RM. Reducing hardware-related complications of deep brain stimulation. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(2):194-200.

93. Klein C, Ozelius LJ. Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(4):491-7.

94. Air EL, Ostrem JL, Sanger TD, Starr PA. Deep brain stimulation in children: experience and technical pearls. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(6):566-74.

95. Borggraefe I, Mehrkens JH, Telegravciska M, Berweck S, Botzel K, Heinen F. Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia--report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. *Brain Dev.* 2010;32(3):223-8.

96. Haridas A, Tagliati M, Osborn I, Isaias I, Gologorsky Y, Bressman SB, et al. Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. *Neurosurgery.* 2011;68(3):738-43; discussion 43.

97. Parr JR, Green AL, Joint C, Andrew M, Gregory RP, Scott RB, et al. Deep brain stimulation in childhood: an effective treatment for early onset idiopathic generalised dystonia. *Arch Dis Child.* 2007;92(8):708-11.

98. Cif L, Vasques X, Gonzalez V, Ravel P, Biolsi B, Collod-Beroud G, et al. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. *Mov Disord.* 2010;25(3):289-99.

99. Markun LC, Starr PA, Air EL, Marks WJ, Jr., Volz MM, Ostrem JL. Shorter disease duration correlates with improved long-term deep brain stimulation outcomes in young-onset DYT1 dystonia. *Neurosurgery.* 2012;71(2):325-30.

100. Mehrkens JH, Borggraefe I, Feddersen B, Heinen F, Botzel K. Early globus pallidus internus stimulation in pediatric patients with generalized primary dystonia: long-term efficacy and safety. *J Child Neurol.* 2010;25(11):1355-61.

101. Krause P, Lauritsch K, Lipp A, Horn A, Weschke B, Kupsch A, et al. Long-term results of deep brain stimulation in a cohort of eight children with isolated dystonia. *J Neurol.* 2016;263(11):2319-26.
102. Schönecker T, Kupsch A, Kuhn AA, Schneider GH, Hoffmann KT. Automated optimization of subcortical cerebral MR imaging-atlas coregistration for improved postoperative electrode localization in deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(10):1914-21.
103. Zorzi G, Marras C, Nardocci N, Franzini A, Chiapparini L, Maccagnano E, et al. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord.* 2005;20(9):1194-200.
104. Krauss JK, Loher TJ, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burgunder JM. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-dYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. *J Neurosurg.* 2003;98(4):785-92.
105. Tagliati M, Shils J, Sun C, Alterman R. Deep brain stimulation for dystonia. *Expert Rev Med Devices.* 2004;1(1):33-41.
106. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S112-5.
107. Gimeno H, Tustin K, Selway R, Lin JP. Beyond the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale: deep brain stimulation in childhood secondary dystonia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):501-8.
108. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, Thobois S, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol.* 2009;8(8):709-17.
109. Marks WA, Honeycutt J, Acosta F, Jr., Reed M, Bailey L, Pomykal A, et al. Dystonia due to cerebral palsy responds to deep brain stimulation of the globus pallidus internus. *Mov Disord.* 2011;26(9):1748-51.
110. Cif L, Biolsi B, Gavarini S, Saux A, Robles SG, Tancu C, et al. Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease.

Mov Disord. 2007;22(14):2126-9.

111. Deon LL, Kalichman MA, Booth CL, Slavin KV, Gaebler-Spira DJ. Pallidal deep-brain stimulation associated with complete remission of self-injurious behaviors in a patient with Lesch-Nyhan syndrome: a case report. *J Child Neurol.* 2012;27(1):117-20.

112. Piedimonte F, Andreani JC, Piedimonte L, Micheli F, Graff P, Bacaro V. Remarkable clinical improvement with bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in a case of Lesch-Nyhan disease: five-year follow-up. *Neuromodulation.* 2015;18(2):118-22; discussion 22.

113. Taira T, Kobayashi T, Hori T. Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with lesch-nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report. *J Neurosurg.* 2003;98(2):414-6.

114. Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML, Navarro S, Yelnik J, Clot F, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus-dystonia due to epsilon-sarcoglycan mutations: a pilot study. *Arch Neurol.* 2011;68(1):94-8.

115. Cif L, Valente EM, Hemm S, Coubes C, Vayssiere N, Serrat S, et al. Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord.* 2004;19(6):724-7.

116. Jog M, Kumar H. Bilateral pallidal deep brain stimulation in a case of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord.* 2009;24(10):1547-9.

117. Kuhn AA, Krause P, Lauritsch K, Zentner C, Brucke C, Schneider GH. Early surgical treatment in a case of myoclonus dystonia syndrome. *J Child Neurol.* 2014;29(11):NP149-50.

118. Kurtis MM, San Luciano M, Yu Q, Goodman RR, Ford B, Raymond D, et al. Clinical and neurophysiological improvement of SGCE myoclonus-dystonia with GPi deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(2):149-52.

119. Rocha H, Linhares P, Chamadoira C, Rosas MJ, Vaz R. Early deep brain stimulation in patients with myoclonus-dystonia syndrome. *J Clin Neurosci.* 2016;27:17-21.

120. Gruber D, Kuhn AA, Schoenecker T, Kivi A, Trottenberg T, Hoffmann KT, et al.

- Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Mov Disord.* 2010;25(11):1733-43.
121. Roze E, Vidailhet M, Hubsch C, Navarro S, Grabli D. Pallidal stimulation for myoclonus-dystonia: Ten years' outcome in two patients. *Mov Disord.* 2015;30(6):871-2.
122. Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(9):1029-42.
123. Deutschlander A, Asmus F, Gasser T, Steude U, Botzel K. Sporadic rapid-onset dystonia-parkinsonism syndrome: failure of bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord.* 2005;20(2):254-7.
124. Kamm C, Fogel W, Wachter T, Schweitzer K, Berg D, Kruger R, et al. Novel ATP1A3 mutation in a sporadic RDP patient with minimal benefit from deep brain stimulation. *Neurology.* 2008;70(16 Pt 2):1501-3.
125. Pittock SJ, Joyce C, O'Keane V, Hogle B, Hardiman MO, Brett F, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: a clinical and genetic analysis of a new kindred. *Neurology.* 2000;55(7):991-5.
126. Brücke C, Horn A, Huppke P, Kupsch A, Schneider GH, Kuhn AA. Failure of Pallidal Deep Brain Stimulation in a Case of Rapid-Onset Dystonia Parkinsonism (DYT12). *Mov Disord.* 2014;2(1):76-8.
127. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, et al. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 1:S37-53.
128. Woopen C, Pauls KA, Koy A, Moro E, Timmermann L. Early application of deep brain stimulation: clinical and ethical aspects. *Prog Neurobiol.* 2013;110:74-88.
129. Lin JP, Lumsden DE, Gimeno H, Kaminska M. The impact and prognosis for dystonia in childhood including dystonic cerebral palsy: a clinical and demographic tertiary cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(11):1239-44.
130. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in

patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1895-902.

131. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol*. 2009;66(4):465-70.

132. Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, Burgunder JM, Ostrem JL, Alterman RL, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *J Neurol*. 2011;258(8):1469-76.

133. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(12):1383-9.

134. Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord*. 2003;18(4):436-42.

135. Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, Dauer WT. Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):598-609.

136. Tisch S, Rothwell JC, Limousin P, Hariz MI, Corcos DM. The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2007;15(2):166-72.

137. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S49-62.

138. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, Bhatia KP, Quinn N, Ashkan K, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1314-9.

139. Houeto JL, Yelnik J, Bardinet E, Vercueil L, Krystkowiak P, Mesnage V, et al. Acute deep-brain stimulation of the internal and external globus pallidus in primary dystonia: functional mapping of the pallidum. *Arch Neurol*. 2007;64(9):1281-6.

140. Starr PA, Turner RS, Rau G, Lindsey N, Heath S, Volz M, et al. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. *Neurosurg Focus*.

2004;17(1):E4.

141. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg*. 2007;107(1):29-36.

2007;107(1):29-36.

142. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, Poewe W, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord*. 2008;23(1):131-4.

2008;23(1):131-4.

143. Koy A, Weinsheimer M, Pauls KA, Kuhn AA, Krause P, Huebl J, et al. German registry of paediatric deep brain stimulation in patients with childhood-onset dystonia (GEPESTIM). *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(1):136-46.

144. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand.

Göttingen: Hogrefe Verlag; 1998.

145. Bullinger M, Schmidt S, Petersen C, Group D. Assessing quality of life of children with chronic health conditions and disabilities: a European approach. *Int J Rehabil Res*. 2002;25(3):197-206.

146. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Duer W, et al. KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005;5(3):353-64.

147. Monbaliu E, Ortibus E, Roelens F, Desloovere K, Deklerck J, Prinzie P, et al. Rating scales for dystonia in cerebral palsy: reliability and validity. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(6):570-5.

148. Barry MJ, VanSwearingen JM, Albright AL. Reliability and responsiveness of the Barry-Albright Dystonia Scale. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(6):404-11.

8. Anhang

Anhang 1: Burke-Fahn-Marsden-Dystonie-Beurteilungsskala

Burke-Fahn-Marsden Evaluation Scale for Dystonia:

1. Dystonia movement scale:

Region	Provoking Factor	Severity Factor	Weight	Product	Result
Eyes	0-4	x 0-4	0.5	0-8	_____
Mouth	0-4	x 0-4	0.5	0-8	_____
Speech/ swallowing	0-4	x 0-4	1.0	0-16	_____
Neck	0-4	x 0-4	0.5	0-8	_____
Right arm	0-4	x 0-4	1.0	0-16	_____
Left arm	0-4	x 0-4	1.0	0-16	_____
Trunk	0-4	x 0-4	1.0	0-16	_____
Right leg	0-4	x 0-4	1.0	0-16	_____
Left leg	0-4	x 0-4	1.0	0-16	_____

Sum: (maximum = 120): _____

2. Disability scale:

Function	Score	Result
Speech	0-4	_____
Writing	0-4	_____
Feeding	0-4	_____
Eating	0-4	_____
Hygiene	0-4	_____
Dressing	0-4	_____
Walking	0-6	_____

Sum: (Maximum = 30): _____

Name: _____ Vorname: _____

Untersucher: _____ Station: _____ Datum: _____

Bemerkungen: _____

Dystonia movement scale:

- I. Provoking factor
- A. General
- 0 = No dystonia at rest or with action
 - 1 = Dystonia on particular action
 - 2 = Dystonia on many actions
 - 3 = Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest
 - 4 = Severe dystonia, present at rest
- B. Speech and swallowing
- 0 = No dystonia
 - 1 = Occasional, either or both
 - 2 = Frequent, one and occasional other
 - 3 = Frequent, one and occasional other
 - 4 = Frequent, both
- II. Severity factors
- A. Eyes
- 0 = No dystonia present
 - 1 = Mild; occasional blinks
 - 2 = Mild; frequent blinking without prolonged spasms of eye closure
 - 3 = Moderate; prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time
 - 4 = Severe; most of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time
- B. Mouth
- 0 = No dystonia present
 - 1 = Slightly involved; speech easily understood or occasional choking open or clenched, tongue movement
 - 2 = Mild; movement present less than 50% of the time
 - 3 = Moderate; dystonic movements or contractions present most of the time
 - 4 = Severe; dystonic movements or contractions present most of the time
- C. Speech and swallowing
- 0 = No dystonia present
 - 1 = Slightly involved; speech easily understood or occasional choking
 - 2 = Some difficulty in understanding speech or inability to swallow firm foods
 - 3 = Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods and liquids
 - 4 = Complete or almost complete anarthria, or marked difficulty swallowing soft foods and liquids
- D. Neck
- 0 = No dystonia present
 - 1 = Slight; occasional pulling
 - 2 = Mild; frequent pulling, but mild
 - 3 = Moderate pulling
 - 4 = Extreme pulling
- E. Arm
- 0 = No dystonia present
 - 1 = Slight dystonia; clinically insignificant
 - 2 = Mild; obvious dystonia, but not disabling
 - 3 = Moderate; able to grasp, with some manual function
 - 4 = Severe; no useful grasp

F. Trunk

- 0 = No dystonia present
 - 1 = Slightly involved; clinically insignificant
 - 2 = Some difficulty in understanding
 - 3 = Moderate bending, but not interfering with standing or walking
 - 4 = Extreme bending of trunk preventing standing or walking
- G. Leg
- 0 = No dystonia present
 - 1 = Slight dystonia, but not causing impairment, clinically insignificant
 - 2 = Mild dystonia; walks steadily and unaided
 - 3 = Moderate; needs assistance with walking or requires assistance
 - 4 = Severe; unable to stand or walk on involved leg

Disability scale:

- A. Speech
- 0 = Normal
 - 1 = Slightly involved; easily understood
 - 2 = Some difficulty in understanding
 - 3 = Moderate; able to grasp, with some manual function
 - 4 = Complete or almost complete anarthria
- B. Handwriting (tremor or dystonia)
- 0 = Normal
 - 1 = Mild; difficult, legible
 - 2 = Almost illegible
 - 3 = Illegible
- C. Feeds
- 0 = Normal
 - 1 = Uses "licks", independent
 - 2 = Can feed, but not eat
 - 3 = Needs help with most activities
 - 4 = Completely dependent
- D. Eating/swallowing
- 0 = Normal
 - 1 = Mild; occasional choking
 - 2 = Chokes frequently, difficulty swallowing
 - 3 = Unable to swallow firm foods
 - 4 = Severe; marked difficulty swallowing soft foods and liquids
- E. Hygiene
- 0 = Normal
 - 1 = Clumsy, independent
 - 2 = Needs help with most activities
 - 3 = Needs help with most activities
 - 4 = Needs help with all activities
- F. Dressing
- 0 = Normal
 - 1 = Clumsy, independent
 - 2 = Needs help with some activities
 - 3 = Needs help with most activities
 - 4 = Needs help with all activities
- G. Walking
- 0 = Normal
 - 1 = Slightly abnormal, hardly noticeable
 - 2 = Mild; obvious dystonia, but not disabling
 - 3 = Considerably abnormal
 - 4 = Severe; needs assistance to walk
 - 5 = Wheelchair bound

Anhang 2: Anleitung zur Durchführung von dokumentierenden Videoaufnahmen bei Patienten mit Bewegungsstörungen

Einverständniserklärung:

Bevor Filmaufnahmen gemacht werden, sollte der Patient über den Nutzen, Sinn und Verwendung der Aufnahme informiert werden. Es sollte ein schriftliches Einverständnis erbeten werden, welches auf dem entsprechenden Formblatt zu dokumentieren ist. Das Original dieser Einverständniserklärung verbleibt in der Patientenakte, eine Kopie erhält der Patient und eine weitere Kopie wird mit dem Filmmaterial archiviert.

Zeitpunkt der Aufnahme und Verfassung des Patienten:

Für eine Filmaufnahme sollte ein Zeitpunkt gewählt werden, an welchem die Aufnahme ohne besonderen Zeitdruck entstehen kann und der Patient (bei möglicherweise wechselnder Phänomenologie) die zu dokumentierenden Bewegungsstörungen in geeigneter Ausprägung aufweist. Hierzu sollten ggf. auch Medikamentenpausen vorgenommen werden.

Darüber hinaus ist es trotz des u. g. Videoprotokolls essentiell, dass sich der Kameramann über den wesentlichen Aspekt der Bewegungsstörung im Klaren ist und diesen besonders gut (ggf. mit Nahaufnahmen) und ausführlich dokumentiert. Hierbei sollte man sich auch durch den Patienten leiten lassen und erfragen, worin die hauptsächlichsten Behinderungen durch die Bewegungsstörung liegen. Weiter ist es wichtig, die Kleidung (oder Entkleidung) des Patienten so zu wählen, dass alle wesentlichen Aspekte der Bewegungsstörung bewertet werden können (z. B. kann man das Einkrallen von Zehen beim Laufen in Schuhen und Socken offensichtlich nicht beurteilen).

Ort der Aufnahme:

Als Ort für die Aufnahme sollte möglichst ein gut ausgeleuchteter Raum gewählt werden, z. B. der Seminarraum. Für längere Gehstrecken eignen sich auch gut beleuchtete Flure. Alle Lampen sollten eingeschaltet werden. Auf Gegenlicht durch Türen und Fenster sollte dringend geachtet werden, da die Filmqualität sonst negativ beeinflusst wird! Es sollte ein geeigneter und möglichst homogener Hintergrund gewählt und auf weitere „Darsteller“ im Video verzichtet werden (sofern es nicht bei einzelnen Aufgaben, z. B. Prüfung der Standfestigkeit erforderlich ist).

Kamera, Filmmaterial und Technik:

Mit der Funktion der Kamera sollte man sich vor Beginn der Aufnahme und ohne einen wartenden Patienten vertraut machen. Es sollten möglichst Folgeaufnahmen auf einem dem Patienten zugewiesenen Band hintereinander aufgenommen werden. Hierbei ist dringend darauf zu achten, dass nicht versehentlich vorherige Aufnahmen überspielt werden! Es sollte der Film also unter Sicht bis zum Ende vorgespult werden und eine kurze Pause zwischen den einzelnen Aufnahmen eingefügt werden.

Nach Möglichkeit sollte die Kamera so eingestellt werden, dass das Datum automatisch eingeblendet wird. Zu Beginn der Aufnahme sollten auch verbal oder als entsprechend beschriftetes und abgefilmtes DIN-A-4-Blatt Besonderheiten oder bestimmte Aufnahmebedingungen sowie der Patientennamen aufgenommen werden.

Es sollte, wenn immer möglich, ein Stativ für die Aufnahme benutzt werden, damit nicht der Tremor des Filmenden mit dem des Patienten verwechselt wird. Auch sollte die Kamera immer waagrecht gehalten werden und nicht verkippt, wie man das ggf. bei einer Fotokamera macht. Es versteht sich von selbst, dass das Bild in jeder Situation möglich gut ausgenutzt wird (ggf. Zoom benutzen).

Kennzeichnung des Videomaterials:

Das Videoband sollte gut leserlich den Namen, Vornamen und das Geburtsdatum des Patienten (Etikette) tragen. Dazu ist die Diagnose, das Aufnahmedatum und die Bedingung zu dokumentieren (z.B. primäre generalisierte Dystonie, 04.11.05, 16:00, Aufnahme mit bds. pallidaler DBS)

Videoprotokoll

1. DOKUMENTATION DER FILMBEDINGUNG (s. o.)

2. AUFNAHME IM STEHEN

Kameraeinstellung auf ganzen Körper

- a. Pat. von vorne, 10 s
von der Seite, 10 s
von hinten, 10 s
von der anderen Seite, 10 s
- b. Pat. zur Kamera gedreht mit geschlossenen Beinen und dann geschlossenen Augen (Romberg-Test), 10 s

3. AUFNAHME IM GEHEN

Kameraeinstellung auf ganzen Körper

- a. ohne Anweisungen bzgl. Körperkontrolle
2 x vor und zurück, d.h. auf Kamera zu und weg (je 6-7 Schritte)
2 x hin und her gehen (je 6-7 Schritte seitlich)
 - b. mit Anweisungen unwillkürlichen Bewegungen keinen Widerstand entgegen zu setzen (z.B. Kopf in Maximalposition rotieren zu lassen)
2 x vor und zurück, d.h. auf Kamera zu und weg (je 6-7 Schritte)
2 x hin und her gehen (je 6-7 Schritte seitlich)
- Gehen im Seiltänzerengang auf die Kamera zu (6-7 Schritte)

4. AUFNAHME IM SITZEN in bequemer Sitzposition

Kameraeinstellung auf ganzen Körper

- a. ohne Anweisungen 30 s
- b. mit Anweisungen unwillkürlichen Bewegungen keinen Widerstand entgegen zu setzen (z.B. Kopf in Maximalposition rotieren zu lassen) 30 s

5. AUFNAHME IM SITZEN MIT ABLENKUNGS/ AKTIVIERUNGSMANÖVER

Einstellung auf Gesicht und Hals

- a. Augen öffnen und schließen, 10 x
- b. Zunge herausstrecken und halten über einige Sek.
- c. Mund öffnen und schließen, 5 x

Kameraeinstellung Oberkörper (incl. Kopf, keine Position vorgeben)

- a. Fingertapping re. 10 s, li. 10 s
- b. Repetitiver Faustschluss re. 10 s, li. 10 s
- c. Pro-Supination bei ausgestreckten Armen, synchron beidseits, 10 s
- d. Armvorhalteversuch mit pronierten Händen
 1. Arme ausgestreckt, 10 s
 2. Arme im Ellbogen angewinkelt, 10 s
- e. Finger-Nase-Versuch (vom Finger des Untersuchers zur Nase), 10 s pro Seite
- f. Eingießen von Flüssigkeit in ein Glas
- g. Becher zum Mund führen und Trinken mit re. und li. Hand
- h. Schreiben (Schreibschrift „lllll“ ohne Absetzen, Spirale mit re. und li. Hand ohne Auflegen)
- i. Blatt mit Schreibübung abfilmen/photographieren
- j. Text laut vorlesen: („Der Papagei und die Katze“)
- k. Von 1 bis 10 zählen

- l. Vokal „iiii“ mehrere Sekunden laut halten
- m. Patient wird aufgefordert kurz über evtl. vorhandene Schmerzen und Mißempfindungen zu berichten (max. 30 s)

Ganzkörperansicht

- d. Fußtapping re. 10 s , li. 10 s

6. ZEITDAUER IN NEUTRALPOSITION (Abweichung bis 10 Grad gilt als Neutralposition)

Kameraeinstellung Kopf/Hals/Schultern

Unter aktiver Kopfkontrolle doch ohne sensorische Tricks oder Abstützen.
Der Patient wird aufgefordert, den Kopf so lange als möglich in Mittelstellung zu halten (soll dabei nicht sprechen) – max. 60 s. 2 Versuche hintereinander.

7. EFFEKT SENSORISCHER TRICKS

Kameraeinstellung Kopf/Hals/Schultern

Fragen nach Geste-Manövern, diese kurz demonstrieren lassen.
Wenn dystone Symptomatik wieder schlechter wird, soll der Patient den Effekt des/der sensorischen Tricks demonstrieren.

8. AUSMAß DER BEWEGLICHKEIT (ohne Hilfe sensorischer Tricks)

Kameraeinstellung Kopf/Hals/Schultern

Aufforderung zur

- maximalen Rotation nach re. und li.
- max. Anteflexion
- max. Retroflexion
- max. Lateroflexion nach re. und li.

Wiederholung der gesamten Sequenz ein zweites Mal.

9. LIEGEN IN RÜCKENLAGE (auf einer flachen Liege)

Kameraeinstellung zuerst *Ganzkörper* 10 s, dann *Oberkörper (incl. Kopf)* 10 s, dann aus dem Liegen, falls möglich, selbstständig aufstehen lassen

Standardtext zur Beurteilung einer Dysarthrie

Der Papagei und die Katze

Ein Mann kaufte sich einen herrlich bunten Papagei. Er sperrte den Vogel aber nicht in den Käfig und kettete ihn auch nicht an eine Stange, sondern ließ ihn überall im Haus frei herumfliegen. Der Papagei war darüber entzückt, flatterte von Zimmer zu Zimmer und kreischte, so laut er konnte. Endlich klammerte er sich an eine dicke Vorhangkordel. "Wer um alles in der Welt bist du denn?" fräste eine ärgerliche Stimme von unten. "Hör sofort mit dem Lärm auf!" Der Papagei sah eine Katze, die ihn vom Fußboden herauf anstarrte. "Ich bin ein Papagei. Ich bin gerade angekommen und kann soviel Lärm machen, wie ich will!" antwortete er. "Ich habe mein ganzes Leben lang hier gelebt", sagte die Katze. "Ich bin in diesem Haus geboren, und ich lernte von meiner Mutter, dass man sich am besten ganz leise verhält." "Na, dann verhalt dich nur ruhig", erwiderte der Papagei munter. "Ich weiß nicht, warum du hier bist, aber ich weiß, was ich zu tun habe. Mein Herr hat mich meiner Stimme wegen gekauft, und ich will dafür sorgen, dass er sie auch hört.

Einwilligungserklärung

Verbleib: Original beim Video, Kopie in Patientenakte sowie beim Patienten

Patientenname: _____

Geb.-Datum: _____

Hiermit erkläre ich mich als oben genannter Patient damit einverstanden, dass die von mir im Rahmen der medizinischen Dokumentation in der Charité angefertigten **Videoaufnahmen** ungekürzt oder in zusammengeschnittener Form zu den folgenden Zwecken verwendet werden dürfen:

- *Zur Dokumentation der Erkrankung bzw. des Krankheitsverlaufs*
- *Zu Lehrzwecken im Rahmen ärztlicher Fortbildungen*
- *Zu Lehrzwecken im Rahmen wissenschaftlicher Vorträge*
- *Zu Lehrzwecken im Rahmen der Studentenausbildung*
- *Zur Demonstration ähnlich betroffener Patienten im Rahmen von Aufklärungsgesprächen*
- *Zur Veröffentlichung in wissenschaftlichen Journalen als Videobegleitmaterial*

(Nicht gewünschte Bereiche habe ich ggf. gestrichen.)

Datum, Ort & Unterschrift des o. g. Patienten

Unterschrift des aufklärenden Arztes:

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina A. Lauritsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Effekte der Tiefen Hirnstimulation bei pädiatrischen Patienten mit isolierten, kombinierten und komplexen, generalisierten Dystonien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsliste

- 1) Krause P, Lauritsch K, Lipp A, Horn A, Weschke B, Kupsch A, et al. Long-term results of deep brain stimulation in a cohort of eight children with isolated dystonia. *J Neurol.* 2016;263(11):2319-26.
- 2) Kuhn AA, Krause P, Lauritsch K, Zentner C, Brucke C, Schneider GH. Early surgical treatment in a case of myoclonus dystonia syndrome. *J Child Neurol.* 2014;29(11):NP149-50.

12. Anteilserklärung an vorgelegten Publikationen

Katharina A. Lauritsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Krause P, Lauritsch K, Lipp A, Horn A, Weschke B, Kupsch A, et al. Long-term results of deep brain stimulation in a cohort of eight children with isolated dystonia. J Neurol. 2016;263(11):2319-26.

Beitrag im Einzelnen:

- Durchführung der Datenerhebung
- Primäre Auswertung der Ergebnisse

Publikation 2:

Kuhn AA, Krause P, Lauritsch K, Zentner C, Brucke C, Schneider GH. Early surgical treatment in a case of myoclonus dystonia syndrome. J Child Neurol. 2014;29(11):NP149-50.

Beitrag im Einzelnen:

- Durchführung der Datenerhebung
- Primäre Auswertung der Ergebnisse

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin (Prof. Andrea A. Kühn)

Unterschrift der Doktorandin (Katharina A. Lauritsch)

13. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Kühn für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit.

Besonders danken möchte ich meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. Krause für ihre stets freundliche Hilfe bei der Einarbeitung, die umfassende Unterstützung bei der Klärung von Problemen und das sorgfältige Korrekturlesen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Patienten und ihren Eltern bedanken, die sich bereit erklärt haben, für die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zur Verfügung zu stehen.

Mein besonderer und tiefer Dank gilt meinen Eltern, die es mir durch ihre uneingeschränkte Unterstützung ermöglicht haben, Medizin zu studieren und alle meine Ziele und Träume zu verwirklichen.

Danken möchte ich außerdem meinen Freunden, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und über die ganze Zeit großartig unterstützt haben.

Zuletzt danke ich meinem Freund Alexander für die Geduld und den Rückhalt, den er mir während der ganzen Arbeit immer wieder gegeben hat.

Vielen Dank!