

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Universität Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

„Phänotypisierung eines Dystonie-Subtyps mit einem Erkrankungsbeginn in der Kindheit als Armtremor und späterer Ausbreitung auf andere Körperregionen“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Sarah Lavinia Florence Schiebler

aus Hamburg

Hamburg 2010

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.03.2010**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. Münchau

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Gerloff

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. K. Bentele

Inhalt

1. <u>Einleitung</u>	5
1.1. Überblick.....	5
1.2. Historie und Klassifikation der Dystonie.....	5
1.3. Das Symptom Tremor im Zusammenhang mit Dystonie.....	17
1.4. Fragestellung der Dissertation.....	20
2. <u>Material und Methoden</u>	20
2.1. Patientenaufnahmen und Einschlusskriterien.....	20
2.2. Dystonie-Untersuchungsbogen.....	21
2.3. Burke-Fahn-Marsden-Beurteilungsskala.....	22
2.4. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale.....	23
2.5. Klinische Tremor-Beurteilungsskala.....	24
2.6. Activity-of-Daily-Living-Beurteilungsskala.....	24
2.7. Videoaufnahme nach einem standardisierten Videoprotokoll.....	25
2.8. Analyse der Videoaufzeichnungen und Konsensus-Diagnose.....	26
2.9. Klassifizierung der Patientenpopulation.....	27
2.10. Genetische Untersuchung.....	27
3. <u>Datenanalyse</u>	28
4. <u>Ergebnisse</u>	29
4.1. Bestimmung der Häufigkeit.....	29
4.2. Klinische Daten.....	30
4.3. Erstsymptome.....	34
4.4. Symptome zum Untersuchungszeitpunkt und in der Videoanalyse.....	36
4.5. Zeitliches Auftreten einer ZD und eines Tremors.....	40
4.6. Schwere der Dystonie zum Untersuchungszeitpunkt.....	44
4.7. Schwere des Tremors zum Untersuchungszeitpunkt.....	46
4.8. Activity-of-Daily-Living-Beurteilungsskala.....	47
5. <u>Diskussion</u>	49
6. <u>Schlussfolgerung</u>	54
7. <u>Zusammenfassung</u>	56
8. <u>Literaturverzeichnis</u>	57
9. <u>Hinweis- und Abkürzungsverzeichnis</u>	62

10. Anhang	63
10.1. Dystonie-Untersuchungsbogen	63
10.2. Burke-Fahn-Marsden-Skala	66
10.3. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale	68
10.4. Klinische Tremor-Beurteilungsskala	69
10.5. Activity-of-Daily-Living-Beurteilungsskala	72
10.6. Videoprotokoll	74
11. Danksagung	76
12. Lebenslauf	77
13. Eidesstattliche Versicherung	80

1. Einleitung

1.1. Überblick

Die Einleitung soll einen kurzen Überblick über die Historie und die Klassifikation der Dystonie in der Humanmedizin vermitteln. Des Weiteren sollen bestehende Zusammenhänge mit dem Symptom Tremor dargestellt werden. Anschließend wird die Fragestellung der vorliegenden Dissertation erläutert.

1.2. Historie und Klassifikation der Dystonie

Etymologisch stammt die Bezeichnung „Dystonie“ aus der altgriechischen Sprache – zusammengesetzt aus dem Präfix $\delta\upsilon\sigma$ - und dem Substantiv $\tau\acute{o}\nu\omicron\varsigma$ – und bedeutet „fehlregulierte Spannung“.

Terminologisch hat der Begriff drei Bedeutungen. Die Dystonie bezeichnet eine eigenständige Krankheitsentität, nämlich die der primären bzw. idiopathischen Dystonie; sie steht für ein Syndrom, das mit einer anderen neurologischen Erkrankung verknüpft sein kann; oder sie wird als Beschreibung für ein Symptom verwendet.

Ein Patient mit einer Dystonie leidet in erster Linie unter einer fehlregulierten Spannung der quergestreiften Muskulatur, d.h. es besteht ein fehlerhaftes Zusammenspiel von agonistischen und antagonistischen Muskelgruppen aufgrund von fehlregulierten Nervenimpulsen, die zu langanhaltenden Kontraktionen und damit zu verdrehenden, repetitiven Bewegungen und abnormen Haltungen führen. Die Ursache wird vornehmlich in einer Regelkreisstörung der Basalganglien gesehen, die durch verminderte laterale Inhibition neben gewünschten motorischen Steuerprogrammen auch unerwünschte zulässt [1].

Ein Beispiel soll dieses Konzept vereinfacht darstellen: In einer sprechenden Menschenmenge ist es möglich, einer Stimme genau zuzuhören. Das liegt daran, dass alle anderen, unwichtigen Stimmen vom Empfänger unterdrückt werden, während die eine richtige Stimme in allen Facetten wahrgenommen wird (sogenannter Cocktailparty-Effekt). So sollen die Basalganglien als Empfänger der motorischen Programme fungieren und durch Suppression der unerwünschten Programme das eine bestimmte weiterleiten.

Wie es zur mangelhaften Unterdrückung in diesem komplexen Regelkreisgeflecht kommt, ist bislang ungeklärt.

Die Namensgebung der Erkrankung ist auf eine im Jahre 1911 veröffentlichte Mitteilung von Hermann Oppenheim zurückzuführen. Der deutsche Neurologe beschrieb eingehend Untersuchungen von vier jungen Patienten im Alter von 13 bis 16 Jahren, die sich bei ihm in der Poliklinik in den Jahren 1906 bis 1911 vorstellten. Er hatte in allen vier Fällen eine eigentümliche Haltung des Rumpfes beim Stehen und Gehen festgestellt, die sich in Bauch- oder Rückenlage teilweise aufheben ließ. Neben einer ausgeprägten Lordose oder Lordoskoliose der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule zeigten alle Patienten eine Gangstörung, die Oppenheim als „eigenartigste und wunderlichste“, die ihm je begegnet sei, beschrieb. Es erinnerte ihn an den „Gang eines Dromedars“, als ein Patient (Beobachtung II) beim Versuch zu gehen eine „vierfüßlerartige Haltung“ einnahm, während sich eine „sattelförmige Ausbuchtung des Rückens“ ergab. Es fielen ihm „rhythmische klonische Zuckungen“ besonders an der Bauch-, Becken- und Oberschenkelmuskulatur auf, die auch durch äußere Reize ausgelöst werden konnten. Viele Muskelgruppen zeigten eine „tonische Anspannung“, die sich vorwiegend bei „lokomotorischen Bewegungsakten“ einstellte, während gleichzeitig an anderen Muskelgruppen eine Hypotonie festzustellen war. Oppenheim nahm an, dass die Symptome weder einer „hysterischen Skoliose bzw. Lordose“ noch einer „idiopathischen bilateralen Athetose“ zuzuschreiben wären, da gegen die erstgenannte Erkrankung ein chronisch-progressiver Verlauf spreche und für die zweite Erkrankung Charakteristika, wie die Beteiligung der Gesichtsmuskulatur, fehlten. Er wählte indessen für diese „eigenartige Krampfkrankheit“ die Bezeichnung *dystonia musculorum deformans*. Dabei standen *dystonia* für den fluktuierenden Muskeltonus, *musculorum* und *deformans* für eine Haltungs- und Bewegungsdeformität muskulären Ursprungs [2]. Weitere Erstbeschreibungen von Patienten mit ähnlichen Symptomen – hierbei handelte es sich weitgehend um generalisierte Formen der Dystonie – wurden bereits in den Jahren 1897 von Roviralta [3], 1901 von Destarac [4], 1908 von Schwalbe [5], 1911 von Ziehen [6] und Flatau [7] angefertigt. Lluís Barraquer i Roviralta, ein spanischer Arzt aus Barcelona, beobachtete damals bei einem Patienten eine „verdrehte Haltung und Deformität der Bewegungen an

Rumpf und Extremitäten, begleitet von Muskelspasmen“. Er bezeichnete dieses klinische Bild aber als eine bilaterale Athetose („double atetosis“) [8]. Destarac, ein französischer Arzt, untersuchte eine junge Patientin, die Verdrehungen am Hals, einen Schreibkrampf und Fußkrämpfe hatte. Er stellte auch fest, dass die Symptome sich durch sensible Tricks verbesserten und bei Bewegungen verschlechterten [9]. Walter Schwalbe, ein Doktorand von Ziehen, beschrieb in seiner Dissertation, dass drei Familienmitglieder russischer Herkunft „choreiforme und ticartige Bewegungen“ zeigten. Er stellte in diesen Fällen einen Bezug zu „hysterischen Symptomen“ her, die psychiatrische Ursachen vermuten ließen. Sodann zog er den Schluss, dass es sich bei diesen Fällen um eine „Maladie des Tics (Tic général impulsif) mit mehr als gewöhnlich tonischen Elementen“ handle [10]. Ziehen demonstrierte im Jahre 1910 in einer Sitzung, die zeitgleich mit Oppenheims Mitteilung im Neurologischen Zentralblatt veröffentlicht wurde, den Fall einer zehnjährigen Patientin, die im Laufe von zweieinhalb Jahren Haltungsanomalien an Fuß, Hand und Rücken entwickelte und ein „Torquieren der Glieder“ zeigte. Der deutsche Psychiater warf zwar die Beziehung zur „Hysterie“ und zum „Tic impulsif“ in den Raum, vermutete aber eine „degenerative Krampfneurose“, bei der eine hereditäre Belastung eine besondere Rolle spiele [6]. Flatau, ein Nervenarzt aus Warschau, bemerkte bei der Untersuchung zweier junger Patienten (8 und 14 Jahre) eine Progredienz dieser neuartigen Krankheit, die bei beiden nach einer Typhuserkrankung und einem Unterschenkeltrauma an der entsprechenden unteren Extremität einsetzte und sich auf andere Extremitäten bis hin zum Hals fortpflanzte. Sie war durch langsame Spasmen gekennzeichnet, die von Zeit zu Zeit durch eine „stoß- und ruckartige Muskelkontraktion“ unterbrochen wurden, die so wirkte, als habe eine „verborgene Sprungfeder“ sie ausgelöst. Die „unwillkürlichen“, „drehenden“ und „bizarren spasmodischen“ Bewegungen ließen sich nicht eindeutig einer athetotischen oder choreatischen Erkrankung zuschreiben. Sie waren vielmehr asynchroner und disharmonischer Natur und konnten teilweise durch „Hilfsbewegungen“ aufgehoben werden. Flatau konnte bei diesen Patienten keine Hypotonie feststellen. Er hielt die Krankheitsbezeichnung „progressiver Torsionsspasmus“ für treffender als die von Oppenheim vorgesehene, da er glaubte, dass diese den Eindruck einer muskulären Störung erwecken könnte [7]. Wenige Jahre später schuf Kurt Mendel den heute gängigen (kombinierten) Begriff „Torsionsdystonie“, um davon die sekundären Dystonien durch Umwelttoxinen oder

neurodegenerative Erkrankungen abzugrenzen [11]. In den 30er Jahren entwickelte Frederick Tilney eine kinematographische Technik, um Bewegungsstörungen zu analysieren. Unter anderen nahm er eine Patientin auf, die wellenförmige und wurmartige Bewegungen zeigte („wavelike“, „vermicular“). Diese und weitere, später entstandene Aufnahmen wurden mit der Diagnose einer generalisierten Torsionsdystonie (TD) in einem neurologischen kinematographischen Atlas im Jahre 1944 von Goodhart und Balser veröffentlicht. Zur gleichen Zeit charakterisierte der in die USA emigrierte deutsche Arzt Ernst Herz mittels kinematografischer, elektrophysiologischer und psychoanalytischer Methoden die generalisierte TD. Anhand von Bildsequenzen (in einer sogenannten „frame-by-frame Analyse“) konnte er die Verteilung der „dystonischen Kontraktionen“ in ihrer zeitlichen Abfolge und örtlichen Beziehung zueinander detailliert darstellen. Seine Arbeiten bildeten als Lehrmaterial die Grundlage für die Diagnosestellung einer Dystonie nach bestimmten Kriterien und die Entwicklung neuer Therapieansätze [12, 13].

Schließlich konnten Marsden und Harrison in Veröffentlichungen von 1974 [14] und 1976 [15] den Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und Prognose deutlich veranschaulichen. Patienten mit einem Erkrankungsbeginn in der Kindheit zeigten einen schweren Verlauf, d.h. die Dystonie breitete sich auf viele Muskelregionen des Körpers aus, insbesondere waren zuerst die Extremitäten betroffen. Patienten mit einem späten Beginn im Erwachsenenalter zeigten einen leichteren Verlauf, d.h. die Dystonie beschränkte sich auf eine oder benachbarte Muskelgruppen. Marsden nannte diese Formen „fokale“ und „segmentale“ Dystonien, je nachdem, ob eine eng umgrenzte Körperregion oder mindestens zwei benachbarte Bereiche betroffen waren. Des Weiteren wurde nach einer Arbeit von Sarah Bunday angenommen, dass zwei genetische Formen der generalisierten TD vorlagen, nämlich eine autosomal-rezessive und eine autosomal-dominante Variante [16].

Nach heutigem Stand können diese Erkenntnisse mit folgenden Ergänzungen bestätigt werden: Nachdem im Jahre 1989 eine Mutation im DYT1-Gen auf dem Genlocus 9q32-q34 identifiziert wurde, die für die Entstehung einer generalisierten TD verantwortlich ist [17], konnte in weiteren Analysen festgestellt werden, dass die DYT1-Dystonie die häufigste genetische Form mit einem frühen Krankheitsbeginn ist. Sie hat indes einen autosomal-dominanten Erbgang mit einer

Penetranz von 30-40%, beginnt meist an einer Extremität und kann in unterschiedlicher Krankheitsausprägung vorkommen [18]. Das Ziehen-Schwalbe-Oppenheim-Syndrom wurde somit einer der hereditären primären Dystonie-Formen zugeordnet. Es ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 3,4 pro 100000 [19].

Dennoch konnte kein gemeinsames neuropathologisches Korrelat, wie z.B. eine auffällige *Substantia nigra* bei der Parkinson-Krankheit, ermittelt werden. Vielmehr zeigte sich in zellbiochemischen Untersuchungen, dass die hereditäre DYT1-Dystonie auf Zellfunktionsstörungen ohne ersichtliche Zelldegeneration zurückzuführen sei [20]. Mehrere Studien auf Systemebene ergaben, dass eine verminderte laterale Inhibition der kortikalen motorischen Efferenzen vorliegt, d.h. über den Regelkreis der Basalganglien eine geplante Bewegung nicht mehr ausreichend moduliert werden kann. Es resultiert daraus ein überschießendes motorisches Output, das im gleichen Zuge eine antagonistische Muskelkontraktion provoziert. Im Falle einer DYT1-Dystonie vermutet man, dass das mutierte Protein Torsin A für eine dopaminerge Funktionsstörung verantwortlich sei und darüber das *Striatum* fehlerhaft beeinflusse, da es verstärkt in der *Substantia nigra pars compacta* exprimiert werde [21]. Im Detail bedeutet dies, dass das *Striatum* (*Putamen* und *Ncl. caudatus*) über den direkten und indirekten Weg den *Globus pallidus internus* (GPi) fehlerhaft hemmt. Bei supprimierter Aktivität des GPi folgt eine verminderte Inhibition des ventralen Thalamus, der wiederum exzitatorisch auf den sensomotorischen Kortex wirkt [1]. Hingegen führt eine Strukturschädigung zu einer sekundären bzw. symptomatischen Dystonie (z.B. posttraumatisch oder umwelttoxisch). Frühe Studien zeigten, dass Läsionen in den Basalganglien, insbesondere im *Putamen* und *Globus pallidus*, zu dystonen Bewegungsstörungen führen können [22].

Durch Fahn *et al.* wurde in den 80er Jahren eine gängige Klassifikation aufgestellt, die sich in den letzten 20 Jahren insofern erweitert hat, als Dystonien sowohl im klinischen als auch im genotypischen Bild vielfältig variieren. Dieses Erkenntnis erschwert umso mehr die korrekte Aufstellung einer vollständigen Klassifikation dieser Bewegungsstörung. Der Ansatz der „genetischen Klassifikation“ basiert auf mehreren Kriterien, nach denen bestimmte primäre und sekundäre Dystonien und

auch Dystonie-Plus-Syndrome charakterisiert werden können. Zu diesen Kriterien gehören der Modus der Vererbung und molekulargenetische Befunde, wie u.a. eine Assoziation mit einem bestimmten Genlocus oder auch ein konkreter Gendefekt. Im Jahre 2005 wurden 15 monogene Formen (DYT1-15) unterschieden [23]. Diese Zahl ist mittlerweile auf 17 verschiedene Formen angewachsen [24]. Eine davon ist beispielsweise die DYT6-Dystonie, eine primäre Form der generalisierten TD mit einem autosomal-dominanten Erbgang und Krankheitsbeginn im Kindesalter. Anders als bei der DYT1-Dystonie beginnen Symptome häufig in der kraniozervikalen Region. In einer Studie, in der 160 Patienten mit generalisierter TD, positiver Familienanamnese oder laryngealer Dystonie genetisch auf verursachende Mutationen im THAP1 (DYT6)-Gen untersucht wurden, ergab sich bei zwei Patienten jeweils eine Mutation im Exon 3 des Gens. Vermutlich führen diese Mutationen zu einer Störung des nukleären Transports, wobei bei einem Patienten dem codierten Protein eine bestimmte Domäne bzw. eine ganze Signalsequenz fehlte, die als Initialfaktor erforderlich wäre dafür, dass es an einer bestimmten Stelle des Zellkerns andockt und zu der DNA transportiert wird. Phänotypisch zeigte sich bei diesem Patienten eine stärkere Krankheitsausprägung als bei dem zweiten, dem nur die letzten drei Aminosäuren der Domäne fehlten, sodass vermutlich der Transport teilweise noch funktionieren konnte. Beide entwickelten im Kindesalter eine laryngeale Dystonie bzw. spasmodische Dysphonie mit einer langsamen Ausbreitung auf andere Körperregionen. Vermutlich ist dieser Verlauf sehr charakteristisch für die DYT6-Dystonie [25].

Die ursprüngliche, von Fahn *et al.* eingeführte Klassifikation der Dystonien lässt sich auf drei wesentliche Gesichtspunkte reduzieren: die Ätiologie, die topische Symptomverteilung und das Manifestationsalter [26].

Die erwähnten seltenen Formen der generalisierten TD gehören ätiologisch zur primären, meist hereditären Form und beginnen im Kindes- und Jugendalter. Auf der anderen Seite steht die große Gruppe der fokalen Dystonien, die 90% der primären bzw. idiopathischen Dystonien ausmacht [19]. Zeman *et al.* hatten im Jahre 1960 die fokalen Dystonie-Formen als „formes frustes“ der generalisierten TD interpretiert [27]. Marsden *et al.* hielten die fokalen Dystonien, wie den Blepharospasmus (BS), die oromandibuläre Dystonie (OMD), den Tortikollis und

Schreibkrampf (SK), für „isolierte Manifestationen“ der idiopathischen TD mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter [28]. Häufig setzen die ersten Symptome im mittleren Erwachsenenalter ein (d.h. nach dem 26. Lebensjahr) und bleiben auf einzelne Körperregionen – meist die kranialen Muskelgruppen – begrenzt. Es sind auch genetische Assoziationen beschrieben worden, aber meist treten die fokalen Formen sporadisch auf, und eine multifaktorielle Genese wird in Betracht gezogen. Der einzige bis jetzt beschriebene Genlocus für eine reine fokale Dystonie ist DYT7 auf Chromosom 18p. Diese Form ist bei mehreren Mitgliedern einer Familie in Norddeutschland gefunden worden. Sie zeigten fast alle einen Tortikollis, aber einige auch nur einen posturalen Tremor oder eine spasmodische Dysphonie [29]. Die unterschiedlichen Phänotypen lassen vermuten, dass auch andere fokale Formen einen (noch nicht identifizierten) genetischen Hintergrund aufweisen könnten.

Für eine genetische Komponente bei fokalen Formen spricht auch, dass bei Untersuchung betroffener und nicht betroffener Körperregionen ähnliche neurophysiologische Auffälligkeiten entdeckt wurden [30]. Es zeigte sich z.B. bei einer neurophysiologischen Untersuchung des somatosensorischen Kortex bei Patienten mit fokaler Handdystonie, dass die Repräsentation der Fingerregion im Vergleich zu der von nicht betroffenen Personen bedeutend verändert ist [31], und bei einer weiteren Studie, dass auch die Repräsentation der klinisch nicht betroffenen Hand bei Patienten mit fokaler Handdystonie ähnliche, neurophysiologisch abnorme Veränderungen aufweist [32].

Der BS und die OMD wurden vermutlich schon im 16. Jahrhundert von Brueghel in einem Gemälde eines älteren Mannes mit zugekniffenen Augen und stark aufgerissenem Mund dargestellt. Dieses war u.a. Gegenstand eines Artikels von Marsden im Jahre 1976, der den Schluss zog, dass dieses sogenannte „Meige-Syndrom“ eine Variante der TD mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter sein könne [28]. Tatsächlich ist der BS eine idiopathische fokale Dystonie, die meist bei Frauen um das 60. Lebensjahr mit einem exzessiven Blinzeln oder Augenbrennen beginnt und durch ein breites Spektrum an verschiedenen Spasmusformen in Erscheinung treten kann. Die OMD tritt selten allein auf, sondern meist in Kombination mit einer spasmodischen Dysphonie oder einem BS [33].

Der *Torticollis spasmodicus* bzw. die idiopathische zervikale Dystonie (ZD) entspricht einer anfallsweise auftretenden Verdrehung oder Neigung des Kopfes und Halses. Dabei kann die Lage des Kopfes und Halses relativ zur Sagittalachse vier Haltungsformen hervorbringen, die als rotatorischer Torticollis, Antecollis, Retrocollis und Laterocollis bezeichnet werden. Diese können allein oder, was meistens der Fall ist, in Kombination miteinander, dauerhaft oder intermittierend auftreten. Weitere klinische Merkmale sind eine Abschwächung der Symptome in Ruhe (z.B. beim Liegen) und eine Verstärkung bei emotionaler Anspannung [33]. In der Literatur wurde der Ausdruck „torty colli“ zum ersten Mal von François Rabelais, dem Schriftsteller und Doktor der Medizin, verwendet, um einen schiefen Hals zu beschreiben [34]. Ausführlichen Recherchen von A. Steyerthal, dem leitenden Arzt der Wasserheilanstalt Kleinen, aus den Jahren 1904 [35] und 1906 [36] ist zu entnehmen, dass der *Torticollis spasmodicus* unter zahlreichen Bezeichnungen bekannt war, wie z.B. als *Caput obstipum spasmodicum*. Diesen Terminus benutzte Nicolaus Tulpius in seinem Buch *Observationes medicae* für einen Schiefhals, den er 1652 durch „Muskeldurchschneidung“ operierte. Erste Beschreibungen des Krankheitsbilds erfolgten schon im Jahre 1614 von Felix Plater. Er charakterisierte das klinische Bild eines Patienten als eine Art Krampf, durch den der Kopf zur linken Seite gedreht wurde („spasmi species, in qua caput in sinistrum latus torquebatur“). Ein unwillkürliches Zusammenziehen der Halsmuskulatur sei für die Neigung des Kopfes verantwortlich („...capitis inclinatio involuntaria seu contractio...“) [36].

Bei einer Untersuchung von drei Familienmitgliedern um 1900 stellte Steyerthal fest, dass die Mutter und die beiden Söhne etwa im gleichen Alter von 29 Jahren ähnliche Symptome entwickelten. Es zeigte sich ein „hervorspringender, hypertrophierter“ *Musculus sternocleidomastoideus*, der durch seine „Kontraktionen“ den Kopf ruckartig in eine schiefe Lage brachte. Steyerthal vermutete eine Krankheit des „centralen Neurons des *Nervus accessorius*“, die psychisch ausgelöst sei. Eine Vererblichkeit konnte er nicht ausschließen. Er nahm Bezug auf den durch Brissaud geprägten Begriff „Torticollis mental“, der implizieren soll, dass der „Torticollis“ von der „Hirnrinde“ ausgelöst werde und als eigenständige Krankheit oder auch als Teilerscheinung einer Hysterie oder Neurasthenie auftreten könne. Interessanterweise ließen sich die Symptome der drei Familienmitglieder wie auch bei den beschriebenen Fällen von Brissaud durch

einen „leisen Druck“ am Kinn oder am Hinterkopf, den der Patient mit seiner Hand oder einem einzelnen Finger selbst ausübte, lindern, ja sogar aufheben. Dieser Effekt konnte aber nicht von einer anderen Person oder einer Bandage von außen herbeigeführt werden [35].

Dieses Phänomen wird als „sensibler Trick“, „Gegendruckphänomen“ oder auch „*Geste antagonistique*“ bezeichnet und tritt häufig bei einer idiopathischen ZD auf. Man vermutet, dass zwei Drittel der Patienten mit einer idiopathischen ZD einen sensiblen Trick anwenden, um damit die Haltung bzw. Bewegungen und Schmerzen in ihrer Ausprägung abzumildern. Bemerkenswerterweise funktionierte in der Studie von Filipovic *et al.* der sensible Trick bei fast allen Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 32. Lebensjahr. Die Mechanismen, auf denen dieses einzigartige Phänomen beruht, das sehr charakteristisch für eine idiopathische fokale Dystonie ist, sind bis jetzt (noch) nicht bekannt [37].

Mittlerweile konnte in epidemiologischen Studien festgestellt werden, dass die idiopathische ZD die häufigste fokale Dystonie mit einer Prävalenz von 9 pro 100000 ist [19]. Frauen sind im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 38 bis 42 Jahren. In mehr als zwei Dritteln der Fälle wird die idiopathische ZD von Schmerzen begleitet. In 20% der Fälle treten auch andere fokale Dystonien auf, wie z.B. ein BS oder eine Arm-/ Handdystonie. In seltenen Fällen, insbesondere bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, kann es in den ersten fünf Jahren zu Remissionen von 2-3 Jahren kommen [33]. Neben einer sichtbaren Hypertrophie bestimmter Hals- und Nackenmuskeln, insbesondere des *Musculus sternocleidomastoideus*, zeigten Studien, dass sich bei Patienten mit einer idiopathischen ZD mäßiggradige bis schwere degenerative Veränderungen besonders in den C2/3-Facettengelenken entwickelten [38].

Die Ursache einer idiopathischen ZD ist nicht vollständig geklärt. Ebenso wie bei anderen Dystonien kommt eine funktionelle Störung in den Regelkreisen der Basalganglien in Betracht.

Mittels SPECT, in der ein bestimmter Stoff an striatale D2-Rezeptoren bindet, zeigte eine Studie eine Störung im indirekten Pfad der Regelkreise auf, die zur Disinhibition der thalamokortikalen Erregungsbahnen führen könnte [39].

Einen weiteren Ansatz liefert die Vermutung, dass eine gestörte Interaktion zwischen den Basalganglien und dem vestibulären System besteht. Insbesondere das *Striatum* und der *Globus pallidus* erhalten Afferenzen aus dem vestibulären

System und modulieren über verschiedene zwischengeschaltete *Nuclei* die vestibulären Projektionen zu den Halsmuskeln. Eine Verarbeitungsstörung der vestibulären Informationen in den Basalganglien bzw. eine Fehlfunktion des vestibulären Systems könnte zu einer abnormen Haltung des Halses führen. Dass ein gleichzeitiges Vorliegen einer Funktionsstörung der Basalganglien und einer zusätzlichen „segmentalen (vestibulären) Läsion“ zu einer ZD führt, wird durch Untersuchungen von ZD-Patienten mit Läsionen des achten Hirnnervs unterstützt. Diese „Doppelläsionshypothese“ lässt vermuten, dass Personen prädisponiert sein könnten für eine Regelkreisstörung der Basalganglien mit einem subklinischen Verlauf und erst bei einem zusätzlichen Trauma des vestibulären Systems eine ZD entwickeln [40].

Der SK wurde im Jahre 1893 von Gowers ausführlich beschrieben, damals aber als neurotische oder Hysterie-bedingte Erkrankung angesehen. Nach Sheehy *et al.* gehört der SK, wie auch die Musiker- und Golferdystonie, zur Gruppe der fokalen, aufgabenspezifischen Dystonien (FASD). Klinisch zeigt der Patient ein verstärktes Umgreifen des Stiftes oder teils auch stark extendierte Finger, während er einen Stift in die betroffene Hand nimmt oder bereits ein paar Worte geschrieben hat. Die Schriftqualität verschlechtert sich während des Schreibens. Solange sich die Symptome nur beim Schreibvorgang entwickeln, spricht man von einem „einfachen“, wenn sie auch bei anderen Tätigkeiten mit der betroffenen Hand auftreten, von einem „dystonen“ SK. Wenn Muskelgruppen, die nicht am Schreibvorgang beteiligt sind, ebenfalls dystone Bewegungen ausführen, spricht man von einer „Overflow“-Dystonie. Klinisch fällt während des Schreibens meist eine leichte Elevation oder Abduktion der Schulter auf. Die Patienten versuchen über Tricks den Schreibvorgang zu verbessern, indem sie den Stift anders halten oder die andere Hand zu Hilfe nehmen. Interessanterweise entwickelte sich bei vielen Patienten, die regelmäßig mit der nicht betroffenen Hand schrieben, auch dort eine aktionsspezifische Dystonie. Pathophysiologisch erklärten Sheehy *et al.*, dass sich im EMG aufgrund von Kokontraktionen der antagonistischen und agonistischen Muskelgruppen verlängerte Ausschläge („prolonged EMG bursts“) zeigten, wobei es schwierig gewesen war die entsprechenden Muskelgruppen zu identifizieren [41].

Anhand von somatosensorisch evozierten Potentialen konnte gezeigt werden, dass die kortikale Repräsentation der Finger einer betroffenen Hand im primären somatosensorischen Kortex anders geordnet war als bei nicht betroffenen Personen. Vor allem korrelierte die Schwere der Bewegungsstörung mit dem Grad der Veränderung. Wie es zur maladaptierten Reorganisation in diesem Gebiet kommt, ist bislang noch nicht klar. Sie könnte aber bei der Entwicklung einer Dystonie eine Rolle spielen, zumal das sensorische und das motorische System eng miteinander verflochten sind [31]. Meunier *et al.* zeigten wenig später, dass bei Patienten mit unilateraler Handdystonie die Repräsentation der nicht betroffenen Hand im S1 Kortex auch verändert ist, d.h. je schwerer der Ausprägungsgrad der Dystonie war, als desto kleiner erwies sich der topographische Abstand der rezeptiven Felder der einzelnen Finger. Man vermutet, dass eine genetische Vulnerabilität für eine dystone Bewegungsstörung („vulnerability trait for dystonia“) vorliegt, die auch die Entwicklung einer aktionsspezifischen Dystonie der nicht betroffenen Hand bei deren regelmäßiger Beanspruchung erklären könnte [32].

Im Rahmen einer DYT1-Dystonie kann der SK in seltenen Fällen das einzige Symptom bleiben, ohne dass es zu einer Generalisierung der Symptome kommt [33]. Hier bestätigt sich in der Tat der Ausdruck „forme fruste“, den Zeman *et al.* einst verwendeten.

Es wird angenommen, dass eine Prädisposition, sei sie genetisch oder erworben (z.B. posttraumatisch), und ein Triggerfaktor zusammen vorliegen müssen, um eine FASD entstehen zu lassen [42].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie beschäftigte sich mit der Ätiologie der Musiker-Dystonie. Man überprüfte die Annahme, ob neben einer genetischen Prädisposition auch umweltbezogene Risikofaktoren, wie z.B. die sich wiederholenden, präzise durchgeführten Fingerbewegungen bei professionellen Musikern, zur Auslösung einer FASD führen können. Die Untersuchung von 28 Patienten und ihrer Verwandten ergab, dass in 18 Familien je zwei bis vier Personen betroffen waren, d.h. sich bei ihnen auch eine Musiker-Dystonie oder eine andere FASD, ja sogar andere fokale Dystonien zeigten und in 12 Familien vermutlich ein autosomal-dominanter Erbgang vorlag. Diese Ergebnisse sind damit ein relevanter Hinweis für eine genetische Prädisposition der Musiker-Dystonie. Die umweltbezogenen Risikofaktoren, wie z.B. periphere Nervenverletzungen oder vor Beginn einer FASD bestehende Überlastungssyndrome in den affizierten Regionen,

waren bei betroffenen im Vergleich zu nicht betroffenen Personen hingegen nicht signifikant erhöht [43].

Sekundäre bzw. symptomatische Dystonien können im Rahmen hereditärer oder neurodegenerativer Erkrankungen entstehen und auf strukturelle Läsionen oder metabolische Störungen zurückgeführt werden.

Zu den häufigsten sekundären Formen gehören die tardiven und die durch einen perinatalen Hirnschaden hervorgerufenen Dystonien. Die regelmäßige Einnahme von Neuroleptika kann nach kurzer Zeit zu Frühdyskinesien, nach Absetzen noch Jahre später zu einer Dystonie führen, wobei sich häufig eine opisthotonische Haltung und stereotype Bewegungen feststellen lassen. Nach einem perinatalen Schaden können Dystonien verzögert im Jugend- oder Erwachsenenalter auftreten, sodass bei entsprechender Symptomatik die Frage nach Geburtskomplikationen immer gestellt werden sollte. Unter den hereditären Syndromen verursacht z.B. der Morbus Wilson eine Dystonie, insbesondere eine OMD mit Beginn vor dem 50. Lebensjahr. Typischerweise treten hier aufgrund der Kupferstoffwechselstörung auch andere neurologische bzw. organische Defizite, wie z.B. eine Ataxie oder ein Kayser-Fleischer-Ring in der Iris, auf.

Zusammenfassend lassen sich sekundäre Dystonien anhand der Anamnese, Lokalisation, Manifestationsart, Laborparameter und Bildgebung von primären Dystonien meist eindeutig differenzieren [44].

Neben den primären und sekundären Dystonien gibt es noch eine Gruppe der Dystonie-Plus-Syndrome. Zwei bedeutende Vertreter dieser Gruppe sind die Dopa-responsive Dystonie und das Myoklonus-Dystonie-Syndrom.

Im ersten Fall handelt sich um eine Form der Dystonie, die u.a. mit Parkinson-Symptomen assoziiert sein kann – nicht zu verwechseln mit einem Morbus Parkinson, bei dem sekundär dystone Symptome auftreten können. Bei Nachweis einer Mutation im DYT5-Gen wird von einem Segawa-Syndrom gesprochen. Dieses Syndrom zeichnet sich durch einen frühen Beginn im Kindesalter aus. Die Kinder zeigen häufig eine Gangstörung und Tagesschwankungen in der Symptomatik, die durch eine frühzeitige Therapie mit L-Dopa behandelt und gebessert werden kann.

Die zweite Form betrifft vor allem die Arm- und axiale Muskulatur. Eine Mutation im ϵ -Sarkoglykan-Gen verursacht aktionsinduzierte Myoklonien, die meist vor dem 20. Lebensjahr beginnen und durch Genuss alkoholischer Getränke gelindert werden können. Myoklonien kommen häufig auch im Rahmen einer idiopathischen Dystonie vor [45].

1.3. Das Symptom Tremor im Zusammenhang mit Dystonie

Der Tremor ist vermutlich die häufigste Bewegungsstörung und durch unwillkürliche, rhythmisch oszillierende Bewegungen meist an einer oder mehreren Extremitäten gekennzeichnet. Er wird durch reziprok alternierende oder synchrone Kontraktionen von antagonistischen Muskeln verursacht.

Er kann physiologisch oder medikamenteninduziert sein, als eine eigenständige Krankheitsentität, d.h. als essenzieller Tremor (ET), oder als Symptom im Rahmen anderer neurologischer oder internistischer Erkrankungen auftreten.

Die Klassifikation erfolgt nach der Ätiologie, den Aktivierungsbedingungen, der Frequenz und der topographischen Symptomverteilung.

Bei den Aktivierungsbedingungen unterscheidet man hauptsächlich zwei Formen, den Ruhe- und den Aktionstremor. Beim Ruhetremor handelt es um einen Tremor, der in entspannter Lage der betroffenen Region einsetzt und durch mentale Anstrengungen verstärkt werden kann. Infolge der Muskelaktivierung tritt der Aktionstremor auf, der drei Unterformen umfasst, den kinetischen Tremor, den Haltetremor und den Intentionstremor.

Der ET ist eine primäre Form, bei der die genauen pathophysiologischen Ursachen bislang ungeklärt sind. Vermutlich liegen bestimmte Oszillatoren in der unteren Olive und im Kleinhirn vor, die bei mangelnder Inhibition fehlregulierte Impulse an den motorischen Kortex abgeben können. Interessanterweise können die Symptome durch den Genuss von Alkohol gelindert werden, was auch für die Beteiligung des Kleinhirns bei der Entstehung eines ET spricht.

Die Diagnose eines ET stellt sich bei Vorliegen eines bilateralen, teils auch asymmetrischen Aktionstremors, insbesondere eines Haltetremors oder kinetischen Tremors mit einer Frequenz von 4-10Hz, der häufig die Hände und Unterarme, weniger häufig den Kopf und seltener auch die Stimme befallen kann.

Zugleich müssen bestimmte Kriterien, wie andere neurologische Defizite oder ein Entzugssyndrom, ausgeschlossen werden.

Die Erkrankung beginnt häufig um das 20. oder 60. Lebensjahr und verläuft langsam progredient. In 60% der Fälle lässt sich ein autosomal-dominanter Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz ermitteln. Es wurden zwei Genloci, 3q13 und 2p22, identifiziert, die mit einem ET assoziiert sind [46, 47].

Als Symptom kann der Tremor zusammen mit einer Dystonie auftreten. Schon Oppenheim beobachtete bei seinen Patienten mit generalisierter Dystonie einen Tremor. In einer Studie von Yanagisawa *et al.* wurde beschrieben, dass der Tremor als ein häufiges Symptom sowohl bei generalisierten Formen als auch bei den „formes frustes“ der Dystonie vorkomme [48]. Schließlich bestätigte eine weitere Studie von Jedyak *et al.*, dass ein Tremor als Begleiterscheinung in verschiedenen Formen der Dystonie, insbesondere bei generalisierten und fokalen Dystonien vorkommen und sogar als einziges Symptom ohne symptomatische Dystonie bei Familienangehörigen auftreten kann [49].

Bei einer primären Dystonie wird ein begleitender Tremor entweder als „dyston“ oder als „mit der Dystonie assoziiert“ eingestuft. Im ersten Fall handelt es sich um einen meist unregelmäßigen und niederfrequenten Aktionstremor von 3-6Hz, der in der gleichen Körperregion wie die Dystonie auftritt. D.h. ein Patient kann zu einer ZD auch einen Aktionstremor am Hals entwickeln. Im zweiten Fall zeigt sich der Tremor an einer von der Dystonie nicht betroffenen Körperpartie. Dieser Tremor tritt meist symmetrisch oder asymmetrisch als mittel- bis hochfrequenter Armhaltetremor in Erscheinung, z.B. als Haltetremor bei einem Patienten mit einer ZD [47, 50, 51, 52]. Tatsächlich finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer idiopathischen ZD ein Kopftremor und/oder ein Handtremor [33, 53]. Der Tremor kann einer Dystonie um Jahre voraus gehen. Marsden und Rivest stellten bei drei Patienten einen Armtremor mit einem frühen Beginn und die Entwicklung eines Tortikollis nach Jahren fest. Aus dieser Studie geht die Vermutung hervor, dass der bei bis zu 20% der Dystonie-Patienten auftretende, scheinbar „essenzielle“ Haltetremor in Wirklichkeit eine isolierte Manifestation der Dystonie darstellen könnte [54].

Der früh einsetzende Armtremor im Rahmen eines dystonen Syndroms ist klinisch mitunter schwer von einem essenziellen Tremor zu differenzieren, insbesondere wenn er im Kindes- und Jugendalter als einziges Symptom auftritt. Deshalb wird er in der Literatur oft auch als „essential-type tremor“ oder „ET-like-Tremor“ bezeichnet. Es besteht daher eine Unsicherheit in der Klassifikation und schließlich auch in der Diagnosestellung dieser Dystonieform und eines ET [52].

Manche Autoren favorisieren die Annahme einer Ko-morbidität aus Dystonie und ET [55], andere plädieren dafür, den „ET-like-Tremor“ bei Dystonie-Patienten als Manifestation der Dystonie aufzufassen und führen hierzu als Untermauerung genetische und elektrophysiologische Untersuchungen an [49, 54, 56].

Beispielsweise wurden in einer Studie von Münchau *et al.* Patienten mit idiopathischer ZD und einem „dystonen“ oder „ET-ähnlichen“ Armtremor mit Patienten mit ET verglichen. Dabei wurden ballistische Handgelenksbewegungen untersucht, die typischerweise zu einem triphasischen Aktivierungsmuster (auf eine Agonisten-Kontraktion folgt eine Antagonisten-Kontraktion, auf die wiederum eine Agonisten-Kontraktion folgt) im EMG führen. Bei den Patienten mit idiopathischer ZD trat, unabhängig von der Art des bei diesen Patienten bestehenden Tremors, eine stärkere Agonisten-Antagonisten-Kokontraktion auf. Demgegenüber war der Beginn der zweiten Agonisten-Kontraktion bei den ET-Patienten verspätet.

In einem weiteren Versuch wurde die reziproke Hemmung des H-Reflexes nach Stimulation des *N. medianus* in der Ellenbeuge durch Stimulation des *N. radialis* am Oberarm untersucht. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit ET und ZD, aber umso größere Schwankungen bei Patienten mit ZD. Insbesondere während der zweiten Phase der reziproken Inhibition, bei der der afferente Input über den *N. medianus* auf spinaler Ebene durch antidrome Aktivierung des *N. radialis* über spinale Interneurone präsynaptisch gehemmt wurde, kristallisierten sich zwei Subgruppen heraus.

Man stellte fest, dass eine Subgruppe von Patienten mit ZD unabhängig davon, ob sie klinisch einen dystonen oder einen ET-ähnlichen Tremor hatten, eine abnorme reziproke Hemmung aufwies, während die zweite Phase der reziproken Inhibition bei der anderen Subgruppe normal war.

In einer anschließenden Subgruppen-Analyse auf der Basis der unterschiedlichen Ergebnisse der reziproken Inhibition ließ sich in der ersten Gruppe (mit abnormer

reziproker Inhibition) bei den ballistischen Armbewegungen eine stärkere Kokontraktion des Agonisten und Antagonisten nachweisen. Zudem bestand diese Subgruppe ausschließlich aus denjenigen Patienten, deren Armtremor um bis zu etwa 20 Jahre der ZD vorausging, während bei den anderen ZD-Patienten der Armtremor in den meisten Fällen zeitgleich mit den Symptomen der ZD auftrat. Bei der ersten Subgruppe lag der Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr, wie auch bei Patienten mit ET. Im Vergleich zu den Patienten mit ET zeigte sich aber bei dieser Subgruppe eine langsamere Progression der Symptome. Diese neurophysiologische Arbeit legte nahe, dass in punkto Klassifikation des Armtremors bei ZD möglicherweise zwei Formen unterschieden werden können, zum einen ZD-Patienten, bei denen der Armtremor im mittleren Erwachsenenalter gleichzeitig mit der Dystonie auftritt; und eine Gruppe, bei der der Armtremor früher einsetzt und sich erst viele Jahre später Symptome einer ZD hinzugesellen [57, 58].

1.4. Fragestellung der Dissertation

Die vorliegende Dissertation dient der klinischen Phänotypisierung des oben vorgestellten Dystonie-Subtyps mit frühem Erkrankungsbeginn als Armtremor und späterer Entwicklung einer ZD. Ziel war eine genauere Charakterisierung dieses Dystonie-Subtyps durch Bestimmung der Häufigkeit, demographischer Variablen, Schweregradeinteilung der Dystonie und des Tremors, der Symptomprogredienz und -verteilung im Vergleich mit anderen ZD-Patienten in einer größeren unselektionierten Population von ZD-Patienten. Hierzu wurden klinische Beobachtungen herangezogen, validierte Skalen und Scores verwendet, Videoaufnahmen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt und in einer blind durchgeführten Analyse durch einen unabhängigen zweiten in der Betreuung von Dystonie-Patienten erfahrenen Untersucher evaluiert.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenaufnahmen und Einschlusskriterien

Regelmäßig kommen Patienten, die an Dystonie erkrankt sind, zur ambulanten Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen in die Sprechstunde für Bewegungsstörungen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Dieser Pool an Patienten bildete die Grundlage für die Erhebung der vorliegenden Studie. Es wurde ausschließlich Patienten mit einer definitiven ZD (Fahn *et al.*, 1988) für die Studie ausgewählt [26]. Nach Aufklärung über die Art der Untersuchung gaben 57 Patienten ihr schriftliches Einverständnis und wurden in die Studie eingeschlossen. Unter Zuhilfenahme der Patientenakten sowie einer standardisierten klinischen Untersuchung nach einem Dystonie-Untersuchungsbogen, der Videoanalyse und verschiedener Skalen, die im Folgenden inhaltlich dargestellt und in ihrer Funktion erläutert werden, wurden die Patienten klinisch charakterisiert. Alle Patienten wurden von Herrn Prof. Dr. Alexander Münchau (A.M., Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf) persönlich klinisch evaluiert. Sie wurden vor ihren an diesem Tag vorgesehenen Botulinumtoxin-Injektionen untersucht. Bei allen Patienten lag die letzte Injektionsbehandlung mindestens 3 Monate zurück.

In einem Zeitraum von Februar 2007 bis September 2008 wurden die Patienten auf insgesamt elf Videokassetten à 60min mittels einer handelsüblichen Videokamera, des Modells Sony DCR-PC 100E, aufgenommen. Danach wurden die für die Analyse wesentlichen Sequenzen mit einem Videoschnittprogramm, dem Windows Movie Maker von Microsoft, zusammengestellt und systematisch sortiert. Diese Videoaufnahmen waren dann Gegenstand einer blind durchgeführten Auswertung durch Herrn Dr. Alexander Schmidt (A.S., Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Lübeck).

2.2. Dystonie-Untersuchungsbogen

Der Dystonie-Untersuchungsbogen, der von A.M. in Anlehnung an zuvor am Institute of Neurology, Queen Square, London, entwickelte Evaluationsbögen konzipiert wurde, ist in vier Abschnitte unterteilt. Der erste und zweite Teil dienen der Erfassung von Daten eines Patienten bezüglich seiner Person, der Charakterisierung und dem Verlauf seiner Erkrankung (Anh.10.1.1.). Zur Beschreibung der Erkrankung, insbesondere des Erstphänomens, werden die Lokalisation der Symptome, die Art des Beginns, ggf. Abhängigkeit von der Tageszeit, Veränderungen unter Genuss alkoholischer Getränke oder ein eventueller Zusammenhang mit einem vorangegangenen Trauma ermittelt. Anamnestisch und aus der Patientenakte werden die zeitliche Dynamik der Krankheitsausbreitung und die aktuellen Beschwerden zusammengetragen. Im

dritten Abschnitt werden anamnestisch Risikofaktoren, Bewegungsstörungen in der Familie, regelmäßige, auch weit zurückliegende Medikationen sowie die laufende Behandlung mit Botulinumtoxin und das psychosoziale Umfeld erfragt (Anh.10.1.2.). Im letzten Abschnitt erfolgt der klinische Befund, der zum einen auf einer schematischen Skizze des menschlichen Körpers eingezeichnet und zum anderen in seiner Verteilung und Art beschrieben wird (Anh.10.1.3.). Z.B. werden bei einem Patienten, der eine ZD mit einem *Torticollis* nach links und einem Armtremor auf der linken Seite aufweist, die 3 und die 7 in der Skizze markiert, das Kürzel LTC als Hinweis für die Rotation des Kopfes nach links hinzugefügt und der Tremor in seiner Frequenz, Amplitude, Form und Verteilung charakterisiert. Falls zusätzliche Bewegungsstörungen und weitere klinische Auffälligkeiten wie z.B. Augenbewegungen bestehen, werden diese darunter notiert.

Grundsätzlich erfolgte eine kategoriale Einteilung der Dystonie und des Tremors mit Angabe der diagnostischen Sicherheit, wie bei der Evaluation von Dystonie-Patienten üblich [59, 60, 61, 62]. D.h. neben der Angabe, welche Körpersegmente in welcher Weise betroffen sind (z.B. Tortikollis nach rechts), wurde jeweils die diagnostische Sicherheit angegeben, und zwar als „möglich“ (Zeichen könnten auf Dystonie hinweisen, keine sichere Abweichung von der Norm), „wahrscheinlich“ (Abweichung von der Norm, ohne dass alle typischen, charakteristischen Zeichen einer Dystonie vorhanden sind) oder „definitiv“ (Abweichung von der Norm und typische/ charakteristische Zeichen einer Dystonie).

2.3. Burke-Fahn-Marsden (BFM)-Beurteilungsskala

Die aus zwei Teilen bestehende Beurteilungsskala für idiopathische TD wurde von Burke *et al.* erstellt und dient der Erfassung der Behinderung und des motorischen Schweregrads der Dystonie [59]. Damit werden die Funktionen und Einschränkungen des Körpers bei verschiedenen alltäglichen Tätigkeiten wie z.B. Essen, Hygiene, Anziehen und Schreiben geprüft und dokumentiert (Anh.10.2.). Zu jeder Tätigkeit gibt es eine Punkteskala von null bis vier, wobei null keine Dystonie und vier eine schwere Funktionseinschränkung durch Dystonie bedeutet. In der Behinderungsskala, dem ersten Teil, werden die den jeweiligen Tätigkeiten zugeordneten Punktzahlen addiert. Bei Erreichen des Maximalwerts von 30 kann von einer schweren Behinderung durch Dystonie ausgegangen werden (Anh.10.2.1.). Im zweiten Teil werden zuerst die Provokationsfaktoren ermittelt,

d.h. man bestimmt, in welchen Lebenslagen und bei welchen Bewegungen allgemein die dystonen Fehlhaltungen eintreten und wie gravierend das Sprechen und Schlucken bei dem Patienten beeinträchtigt sind. Sodann werden die Schwerefaktoren ermittelt, d.h. verschiedene Körperteile, z.B. der Nacken und die Arme, auf dystone Fehlhaltungen hin untersucht. Die Zahlenwerte des Provokationsfaktors werden mit den jeweiligen Zahlenwerten des gewichteten Schwerefaktors multipliziert und die Produkte addiert. Die höchste Gesamtsumme beträgt 120 Punkte und weist auf eine schwere motorische Störung durch Dystonie hin (Anh.10.2.2.). Durch diese Beurteilungsskala wurde der Schweregrad der Dystonie bei den Patienten in der vorliegenden Studie ermittelt.

2.4. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)

Die TWSTRS, die von Consky *et al.* eingeführt wurden [60], verifiziert erstens den aktuellen Schweregrad der ZD in Bezug auf die Rotation, Neigung und Lage des Kopfes im Verhältnis zu den Körperachsen, die Dauer dieser Abweichungen, die lindernde Wirkung verschiedener „Tricks“, den Schulterstand und den aktiven Bewegungsspielraum (Anh.10.3.1.). Im Gespräch mit dem Patienten werden zweitens die Einschränkungen und drittens die Schmerzen bewertet, die aus der Dystonie resultieren (Anh.10.3.2.). Die Behinderungen bei der Arbeit und im Alltagsleben (Körperpflege, Autofahren, Lesen, Fernsehen, Einkaufen, Ausgehen) werden durch den Patienten beurteilt und nach dem Grad der Beeinträchtigung von null bis fünf eingestuft, wobei null für keine und fünf für erhebliche Schwierigkeiten bis zur Unmöglichkeit der Ausführung steht. Die Schwere der Schmerzen wird in einem Punktwert ausgedrückt, der sich aus der stärksten, schwächsten und der gewöhnlichen Schmerzempfindung errechnet, die der Patient in der vorangegangenen Woche hatte und mit Hilfe einer Skala von null bis zehn bewertet, wobei zehn dem stärksten vorstellbaren Schmerz entspricht. Weitere Faktoren des Schmerzsegments sind die Schmerzdauer und die auf Grund des Schmerzes gefühlte Behinderung beim Ausführen von Handlungen. Maximal erreichbare 57 Punkte bedeuten eine schwere ZD mit starken Einschränkungen und andauernden Schmerzen. Häufig wendet man die TWSTRS im Verlauf einer Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen an, um mögliche Veränderungen in den drei genannten Untersuchungsaspekten festzustellen. In der vorliegenden

Studie konnten mittels der TWSTRS der Schweregrad der ZD, die Einschränkungen und Schmerzen bestimmt werden.

2.5. Klinische Tremor-Beurteilungsskala

Die klinische Tremor-Beurteilungsskala wurde von Fahn *et al.* entworfen und in einem Buch über die Parkinson-Erkrankung und Bewegungsstörungen veröffentlicht [61]. Ihre Funktion liegt darin, verschiedene Tremortypen in ihrem Schweregrad bei unterschiedlichen Tätigkeiten einzuschätzen. Es gibt drei große Abschnitte, die mehrere Prüfbereiche beinhalten. In Tabelle A werden Ruhe-, Halte- und Aktionstremor an Kopf, Rumpf, Stimme und Extremitäten bestimmt und mit einer Punktzahl von null bis vier bewertet, wobei vier einem stark ausgeprägten Tremor mit über 2cm Abweichung von der gewünschten Position entspricht (Anh.10.4.1.). In Abschnitt B werden die Handschrift und die Fähigkeit zu koordinierten Handbewegungen getestet (Anh.10.4.2.). Die Einschätzung erfolgt auch hier nach einer Skala von null bis vier, wobei vier eine starke Beeinträchtigung bzw. die Unfähigkeit zur Ausführung bedeutet. In Abschnitt C wird die Sprache von einem Untersucher getestet, weitere Items wie Essen, Trinken, Anziehen etc. anamnestisch erfragt und auf einer Skala von null bis vier bewertet (Anh.10.4.3.). Die Summe aller Punktwerte (von A-C) wird durch eine weitere Rechnung in eine Prozentangabe überführt, die einen bestimmten Schweregrad widerspiegelt. Eine Prozentzahl von 1-24% spricht für eine leichte, eine von 75-100% für eine schwere Einschränkung durch einen Tremor in den getesteten Tätigkeiten. Der Patient wird gebeten, selbst eine Einschätzung seiner Funktionen abzugeben. Diese Selbsteinschätzung wird dem Testergebnis zur Interpretation gegenübergestellt. Die Beurteilungsskala wird oft zur Untersuchung von Patienten, insbesondere von solchen mit einem ET, verwendet. In der vorliegenden Studie sollten mittels der klinischen Tremor-Beurteilungsskala ZD-Patienten mit einem Tremor identifiziert und charakterisiert werden.

2.6. Activity-of-Daily-Living (ADL)-Beurteilungsskala

Die Ausführung von verschiedenen Alltagsaktivitäten wird durch eine Beurteilungsskala gemessen, die Bain *et al.* [62] in 25 Tätigkeiten zusammengefasst haben (Anh.10.5.1). Im Gespräch mit dem Patienten oder mit Hilfe eines Fragebogens, den der Patienten selbst ausfüllt, wird die

Ausführungsqualität auf einer Skala von eins bis vier bewertet. Hierbei handelt es sich um Tätigkeiten wie z.B. das Löffeln einer Suppe oder das Zubinden von Schnürriemen. Ein Ergebnis von 25 Punkten spricht für einen Patienten ohne Tremor, d.h. er kann die Aktivitäten ohne Schwierigkeiten ausführen. Bei einem Patienten mit einem Punktwert von über 25 liegt eine Beeinträchtigung durch den Tremor vor, d.h. der Patient kann bestimmte Aktivitäten nur mit leichten bis erheblichen Schwierigkeiten oder gar nicht ausüben. Als Erweiterung zur ADL-Beurteilungsskala wurde ein weiterer Fragebogen erarbeitet, der den Einfluss des Tremors insbesondere auf das Sozialverhalten des Patienten bestimmen soll (Anh.10.5.2.). Auf einer Skala von eins bis vier schätzt der Patient ein, inwiefern er durch den Tremor von bestimmten Aktivitäten, z.B. öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen, abgehalten wurde. Dabei steht vier für die Aussage, dass er sich durch den Tremor gestört und körperlich eingeschränkt fühle, drei dafür, dass er ausschließlich körperlich eingeschränkt sei, zwei dafür, dass er sich durch den Tremor gestört fühle, aber nicht körperlich eingeschränkt sei, und eins dafür, dass er sich keinesfalls durch den Tremor gestört fühle.

2.7. Videoaufnahmen nach einem standardisierten Videoprotokoll für Dystonie

Das Protokoll besteht aus mehreren Aufgabenbereichen, die in der Forschungsabteilung für Bewegungsstörungen des medizinischen Zentrums Beth Israel entwickelt wurden. Mit Videoaufnahmen kann die Ausführung dieser Aufgaben durch einen Patienten mit einer ZD mit/ohne Tremor anschaulich untersucht und für die Betrachtung weiterer Aspekte archiviert werden. Als Dokumentation eines momentanen Zustands kann eine Aufnahme dem Vergleich mit anderen Videoaufnahmen desselben oder eines anderen Patienten dienen. Die Aufgaben des Protokolls lassen sich in zehn Bereiche katalogisieren, die darauf ausgerichtet sind, den Patienten umfassend in seiner Motorik und Koordination zu testen (Anh.10.6.1.). Die Aufzeichnung beginnt mit einer Ganzkörperaufnahme, wobei der Patient ruhig auf einem Stuhl frontal zur Kamera sitzt. Es werden dann verschiedene Körperteile, z.B. der Kopf im Portrait, dargestellt.

Der zweite Bereich umfasst die Aufnahme von verschiedenen Bewegungen und Haltepositionen der Arme und Hände. Der Patient wird gebeten, die Arme und Hände mit den Innenflächen nach unten und gespreizten Fingern nach vorne auszustrecken und für eine gewisse Zeit diese Position zu halten. Darauf werden die

Handinnenflächen abwechselnd langsam nach oben und wieder nach unten gewendet, während die Arme ausgestreckt bleiben. Als nächstes werden die Arme seitlich auf Schulterhöhe ausgestreckt, die Ellenbogengelenke maximal gebeugt und die Hände vor dem Gesicht gehalten („bat wing position“).

Der dritte und vierte Bereich untersucht die Koordination von Händen und Füßen. Der Patient wird gebeten, den Zeigefinger aus einer ausgestreckten Armhaltung zur Nasenspitze zu führen. Weitere Elemente sind, dass der Patient versucht, in möglichst schneller Weise die Finger aufeinander zu tippen oder die Hände zu einer Faust zu schließen bzw. wieder zu öffnen.

Die drei weiteren Bereiche sehen Aufgaben vor, die den Gleichgewichtssinn und die posturale Stabilität prüfen. Dafür soll der Patient mit verschränkten Armen aufstehen und sich wieder hinsetzen, auf einem langen Flur viermal hin- und zurückgehen und in einem Haltungsreflextest die Fähigkeit zeigen, den Körper in Balance zu halten. Der nächste Teil konzentriert sich auf die Sprachmotorik. Dabei wird der Patient gebeten, bestimmte Sätze aufzusagen, Vokale lange ertönen zu lassen und eine Geschichte laut vorzulesen (Anh.10.6.2.).

Der letzte Bereich wendet sich der Schreibfähigkeit zu. In der vorliegenden Studie wurde der Patient gebeten, den Aufgabenteil B der Klinischen Tremor-Beurteilungsskala vor laufender Kamera zu bearbeiten (Anh.10.4.2.). Danach sollte eine Archimedische Spirale ohne Auflegen der Arme gemalt werden. Ergänzend zu diesem Protokoll wurde auch das Eingießen von Wasser aus einem Becher in einen anderen aufgenommen.

2.8. Analyse der Videoaufzeichnungen und Konsensus-Diagnose

Von 46 der 57 Patienten lagen Videoaufzeichnungen vor. Der verblindete Zweituntersucher A.S. nahm auf der Grundlage der Videoaufnahmen eine klinische Charakterisierung der Patienten vor. Er verzeichnete die beobachteten Symptome und ihre diagnostische Wahrscheinlichkeit („möglich“, „wahrscheinlich“, „definitiv“) in einer Tabelle. Eine derartige kategoriale Einteilung (und Wertung) wurde für die Dystonie (z.B. ZD, wahrscheinlich; SK möglich) und den Tremor (z.B. Kopftremor, definitiv) vorgenommen. Darüber hinaus erfolgte für die beobachtete Dystonie eine Schweregradeinteilung nach der BFM-Beurteilungsskala und für den Tremor nach der klinischen Tremor-Beurteilungsskala.

Die Schweregradeinteilungen der Dystonie und des Tremors durch A.S. wurden denen von A.M. gegenübergestellt und der Grad der Übereinstimmung statistisch ermittelt. Bei Gruppenvergleichen wurden die durch A.M. erhobenen Schweregrade zugrunde gelegt.

Die kategorialen Einschätzungen von A.S. wurden tabellarisch denen von A.M. gegenübergestellt. Nur klinische Zeichen, die als „wahrscheinlich“ oder „definitiv“ eingeschätzt wurden, wurden bei der weiteren Analyse berücksichtigt, nicht jedoch die Bewertung „möglich“. Die Videos der Fälle, die von A.M. und A.S. relevant unterschiedlich eingeschätzt wurden (z.B. A.M. „möglich“, A.S. „definitiv“ etc.), wurden von beiden Untersuchern erneut gemeinsam begutachtet und diskutiert, bis ein Konsens in der Einschätzung erzielt wurde.

Bei den Fällen, für die keine Videoaufzeichnungen vorlagen, erfolgte die diagnostische kategoriale Einteilung nach den Angaben von A.M.

2.9. Klassifizierung der Patientenpopulation

Nach Erhebung der Anamnese, der klinischen Untersuchung und Auswertung der Skalen bzw. Scores wurden die Patienten in folgende Untergruppen eingeteilt:

1. Gruppe 1: ZD-Patienten ohne symptomatischen Armtremor, d.h. mit einem ADL-Wert von 25 (keine Einschränkungen im Alltag).
2. Gruppe 2: ZD-Patienten mit symptomatischem Armtremor (ADL-Wert >25), der gleichzeitig mit der ZD, danach bzw. weniger als 5 Jahren davor auftrat.
3. Gruppe 3: ZD-Patienten mit symptomatischem Armtremor, der mehr als 5 Jahre vor der ZD auftrat.

2.10. Genetische Untersuchung

Jedem Patienten, der dazu sein Einverständnis gab, wurden drei Blutröhrchen abgenommen und zur genetischen Untersuchung an die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Klein an die Lübecker Universitätsklinik weitergeschickt.

In dieser Untersuchung wird die DNA aus den T-Lymphozyten extrahiert und auf bestimmte Genmutationen, die mit einer Dystonie assoziiert sind, analysiert. Eine dieser Mutationen ist z.B. eine dreibasige (GAG-)Deletion im DYT1-Gen, das auf dem langen Arm des Chromosoms 9 liegt und das Protein namens Torsin A codiert. Genetische Untersuchungen sind nicht Gegenstand dieser Arbeit, werden aber nachfolgend vorgenommen und berichtet.

3. Datenanalyse

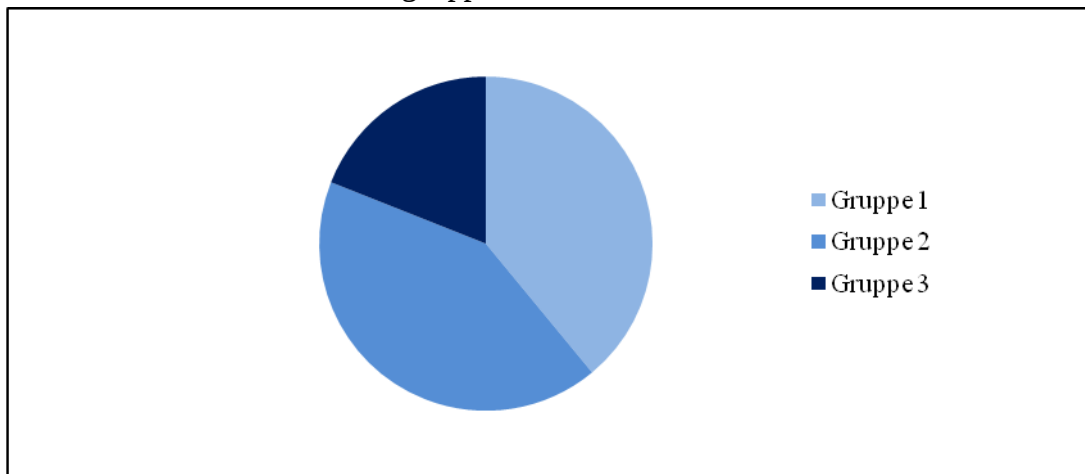
Die erhobenen Daten bzw. die Einzelergebnisse der Patienten, die aus den oben dargestellten Methoden resultierten, wurden in eine Microsoft Excel-Datei übertragen und mittels statistischer Analysen in dem Programm Statistika 7.1. berechnet. Daraus ließen sich Tabellen, Abbildungen und Box Plots erstellen, die verschiedene Aspekte der vorliegenden Studie beleuchten und thematisieren sollen. Da es sich bei den Daten im Wesentlichen um nicht-parametrische Daten handelt, kamen folgende statistische Tests zur Anwendung. Die Daten der drei Patientengruppen wurden mit einer Kruskal-Wallis ANOVA auf Gruppenunterschiede untersucht. Als post hoc Test wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Diskrete Variablen (Geschlecht, Familienanamnese, Dystonie-Kategorisierung) wurden mittels einer Kreuztabellenanalyse (Pearsons Chi-Quadrat-Test) auf Gruppenunterschiede untersucht. An denjenigen Stellen, an denen dieser statistische Test verwendet wurde, wird dies bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie gesondert aufgeführt. Die Interrater-Reliabilität wurde bei verschiedenen klinischen Skalen, die für die Untersuchung der Videoaufzeichnungen eingesetzt wurden, mit einer Regressionsanalyse untersucht. Das Niveau der Signifikanz wurde für alle Tests mit einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Bestimmung der Häufigkeit

Aus der Anamnese, dem Dystonie-Untersuchungsbogen und den Skalen bzw. Scores ergab sich, dass von allen untersuchten Patienten (n= 57) 22 der Gruppe 1, 24 der Gruppe 2 und 11 der Gruppe 3 zuzuordnen waren. Die Anteile in dieser Population betrugen demnach für die erste Gruppe ca. 39%, für die zweite ca. 42% und für die dritte ca. 19%.

Abb. 1: Darstellung prozentualer Anteile bestimmter Patientengruppen einer unselektionierten Population aus der Spezialambulanz für Dystonie-Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.



Gruppe 1: ZD-Patienten ohne symptomatischen Armtremor, d.h. mit einem ADL-Wert von 25.

Gruppe 2: ZD-Patienten mit symptomatischem Armtremor (ADL-Wert > 25), der gleichzeitig mit der ZD, danach bzw. weniger als 5 Jahren davor auftrat.

Gruppe 3: ZD-Patienten mit symptomatischem Armtremor, der mehr als 5 Jahre vor der ZD auftrat.

4.2. Klinische Daten

In Tabelle 1 sind klinische Daten, wie das Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Manifestationsalter der Erkrankung (erstes Symptom, das auf eine dystone Erkrankung hindeutete), Geschlecht und die Familienanamnese der Patienten aufgeführt, die den jeweiligen Gruppen zugeordnet sind.

Tab. 1: Klinische Daten der drei Gruppen.

Gruppe	1 (n=22)	2 (n=24)	3 (n=11)	Alle (n=57)
Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Mittelwert; Min.-Max.)	53; 35-79	66; 48-83	51; 18-74	58; 18-83
Manifestationsalter* (Mittelwert; Min.-Max.)	45; 26-70	51; 30-75	12; 4-40	41; 4-75
Geschlechterverhältnis (m:w)	7:15	7:17	9:2	23:34
Familienanamnese** (pos.;neg.;unbekannt)	3;19;0	6;13;5	5;5;1	14;37;6
Min.-Max. = jüngstes und höchstes Manifestationsalter in der Gruppe; m = männlich; w = weiblich; pos. = positive Familienanamnese; neg. = negative Familienanamnese; unbekannt = zu Bewegungsstörungen in der Familie lagen keine verlässlichen Angaben vor. * Manifestationsalter entspricht dem Alter, in dem die ersten Symptome einer dystonen Erkrankung, z.B. einer zervikalen Dystonie oder eines Tremors, aufgetreten sind. ** Eine positive Familienanamnese weist auf eine Bewegungsstörung in der Familie hin, die in der vorliegenden Studie nicht näher untersucht wurde.				

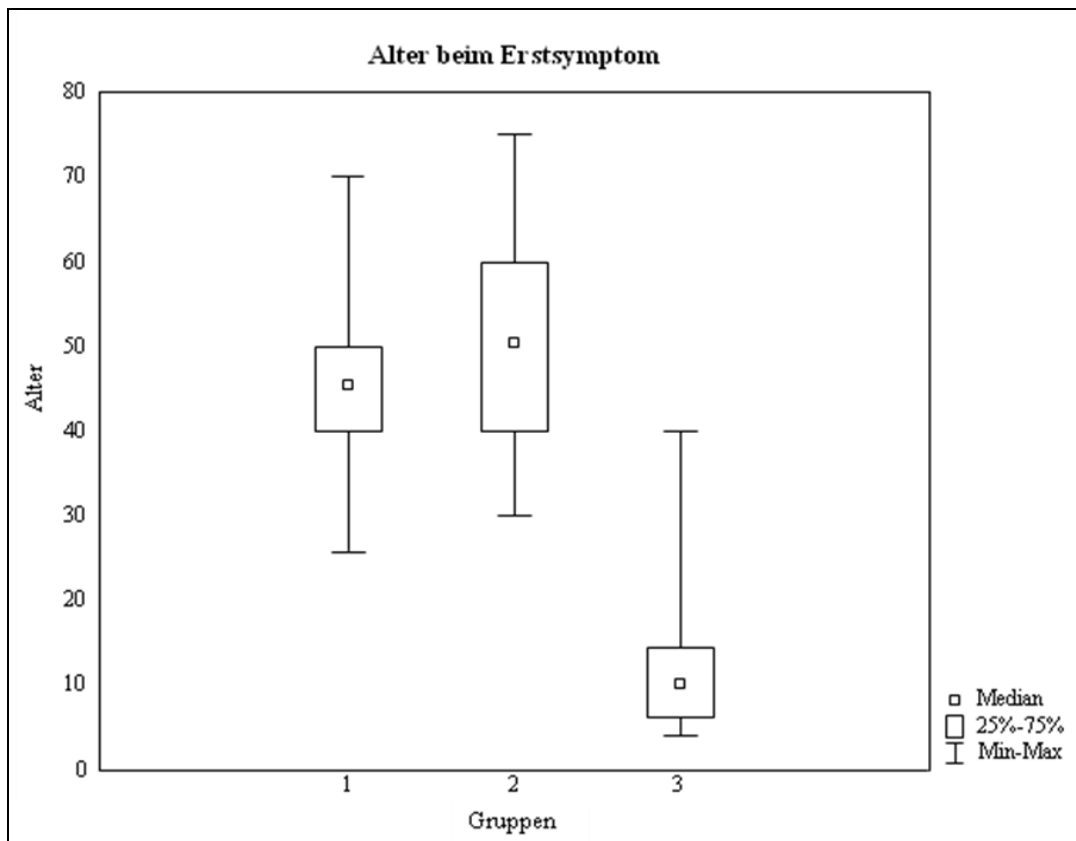


Abb. 2: Manifestationsalter in der jeweiligen Gruppe, wobei das Alter nach dem Auftreten der ersten Symptome einer dystonen Erkrankung, z.B. einer zervikalen Dystonie oder eines Tremors, bestimmt wurde.

Aus Abbildung 2 geht hervor, dass sich das Manifestationsalter in den Gruppen signifikant unterschied ($H(2, N = 57) = 25,3; p < 0,0001$). Die Gruppe 3 zeigte einen früheren Beginn der Symptome als die Gruppen 1 ($z = 3,9; p < 0,001$) und 2 ($z = 5,0; p < 0,001$).

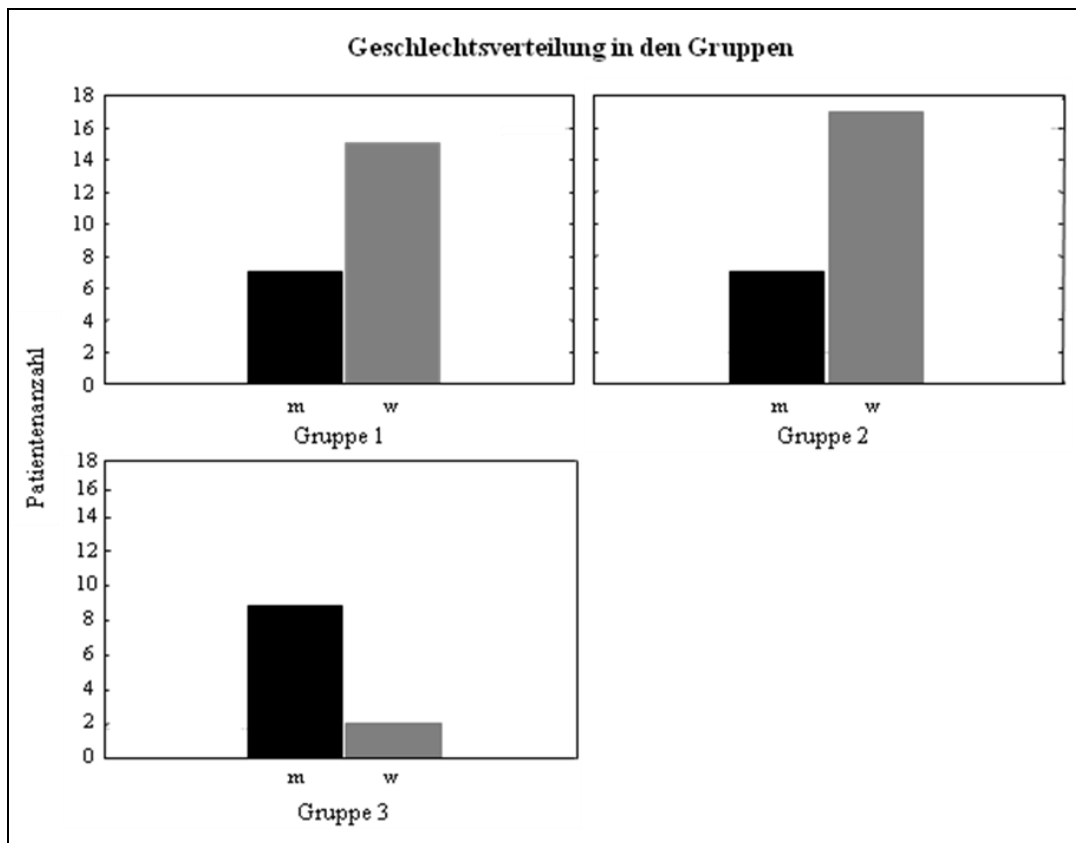


Abb. 3: Geschlechtsverteilung in der jeweiligen Gruppe; m = männlich; w = weiblich.

Das Geschlechterverhältnis verhielt sich in den Gruppen signifikant unterschiedlich (Pearsons Chi-Quadrat: 9,8; FG = 2; $p = 0,008$). In der Gruppe 3 überwogen Männer, in den Gruppen 1 und 2 Frauen (Abb. 3).

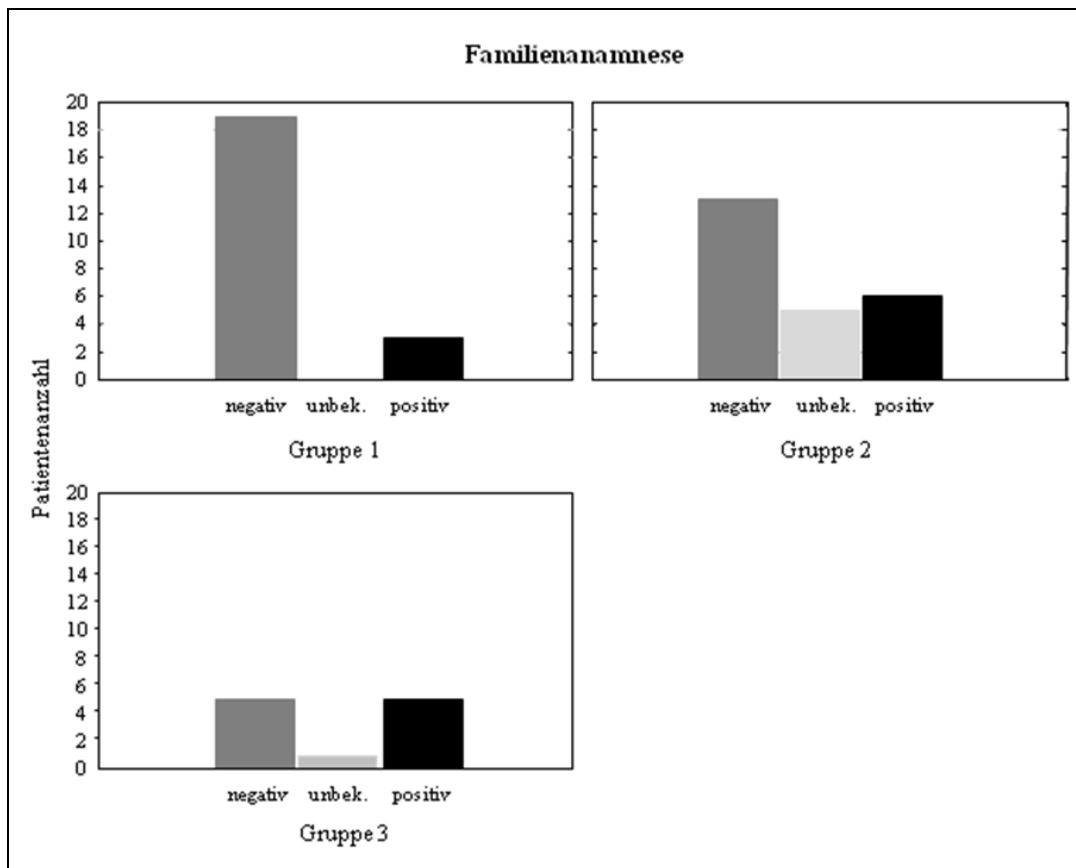


Abb. 4: Familienanamnese in der jeweiligen Gruppe; unbek. = zu Bewegungsstörungen in der Familie lagen keine verlässlichen Angaben vor.

Der Anteil der Patienten mit einer positiven Familienanamnese unterschied sich zwischen den Gruppen (Pearsons Chi-Quadrat: 10,4; FG = 4; $p = 0,03$).

In der Gruppe 3 war der Anteil der Patienten mit einer positiven Familienanamnese am höchsten im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2, in denen wiederum die Patienten mit einer negativen Familienanamnese deutlich überwogen (Abb. 4).

4.3. Erstsymptome

In Abbildung 5 sind die Erstsymptome der Patienten, die anamnestisch erhoben worden waren, detailliert dargestellt und den Gruppen zugeordnet. Eine weitere Abbildung veranschaulicht zusammenfassend die Verteilung von dystonen Symptomen und Tremorsymptomen innerhalb einer Gruppe.

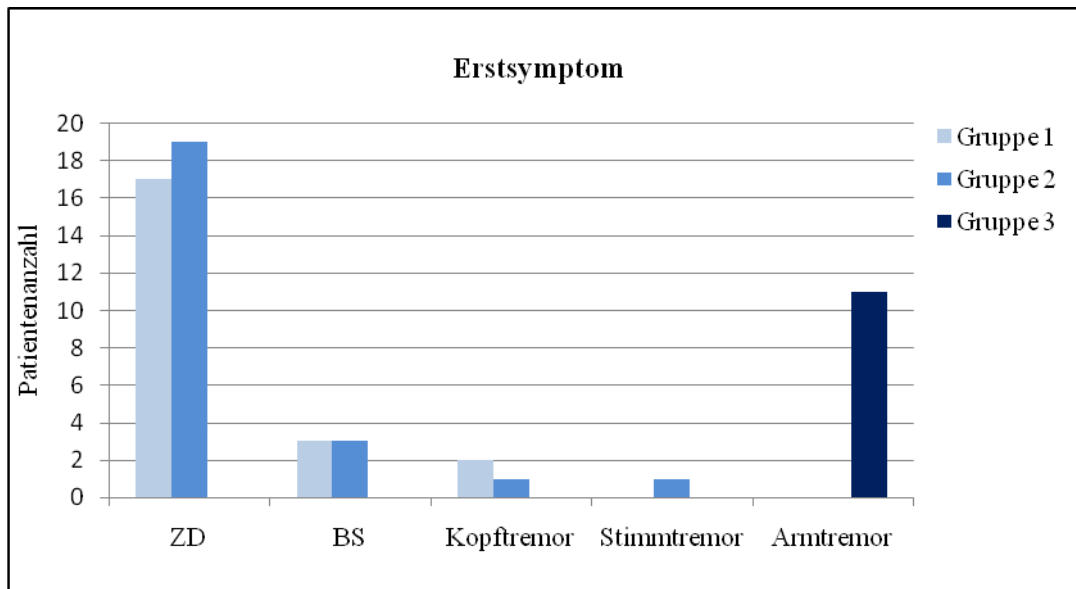


Abb. 5: Gruppen- und symptomorientierte Gegenüberstellung der Erstsymptome; ZD = zervikale Dystonie; BS = Blepharospasmus.

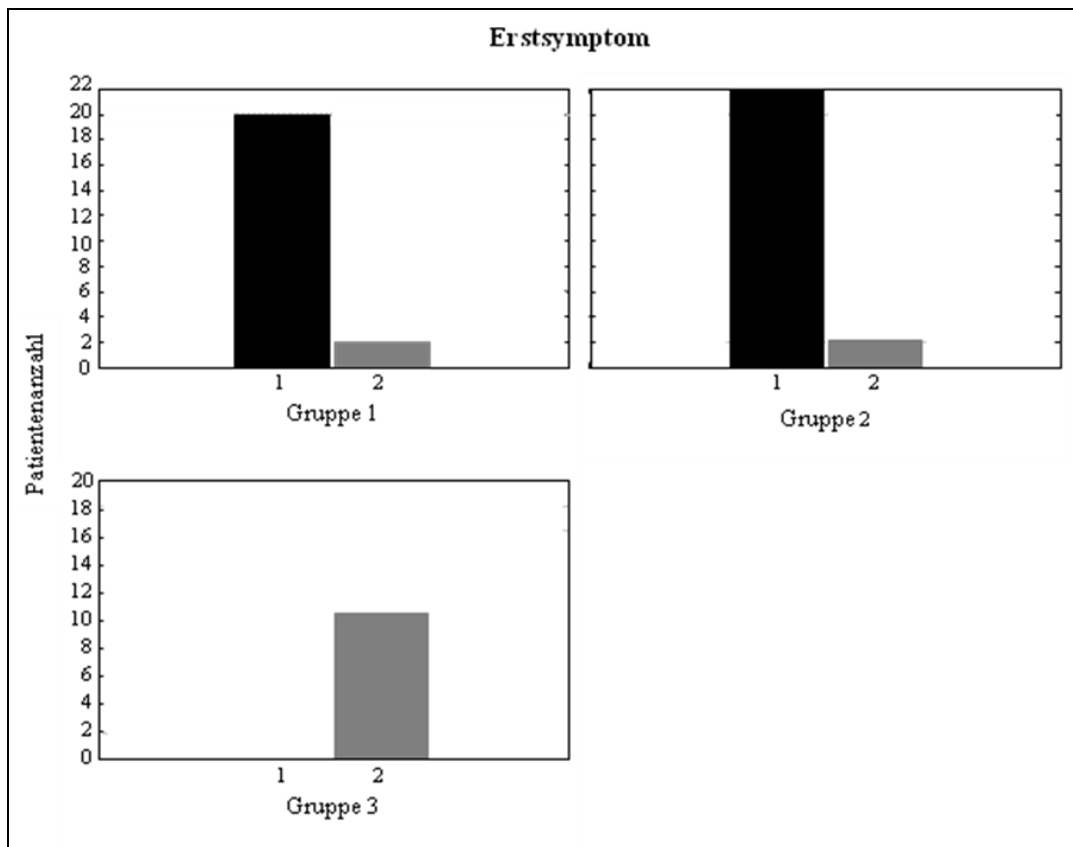


Abb. 6: Zusammenfassende Darstellung der Erstsymptome in der jeweiligen Gruppe; 1 = dystone Symptome (zervikale Dystonie und Blepharospasmus), 2 = Tremorsymptome (Arm-, Kopf- und Stimmtremor).

In der Häufigkeit der dystonen Symptome (ZD und BS) und der Tremorsymptome (Arm-, Kopf- und Stimmtremor) unterschied sich Gruppe 3 signifikant von den Gruppen 1 und 2 (Pearsons Chi-Quadrat: 31,6; FG = 2; $p < 0,0001$). In den Gruppen 1 und 2 fanden sich überwiegend dystone Symptome als Erstsymptome, während in der Gruppe 3 der Armtremor als Erstsymptom auftrat.

4.4. Symptome zum Untersuchungszeitpunkt und in der Videoanalyse

Folgende Abbildungen geben die Verteilung der Dystonien in den jeweiligen Gruppen wieder, die zum Zeitpunkt der Untersuchung festgestellt wurden. Dabei zeigten manche Patienten das klinische Bild einer segmentalen Dystonie, d.h. Dystonien an verschiedenen, aber benachbarten Körperregionen, so dass es bei Betrachtung der einzelnen Lokalisationen zu Überlappungen in den Patientenzahlen kam. Auf der Grundlage der kombinierten klinischen Untersuchung und Videoanalyse wurden ZD, BS, laryngeale Dystonie, OMD, Armdystonie und SK berücksichtigt.

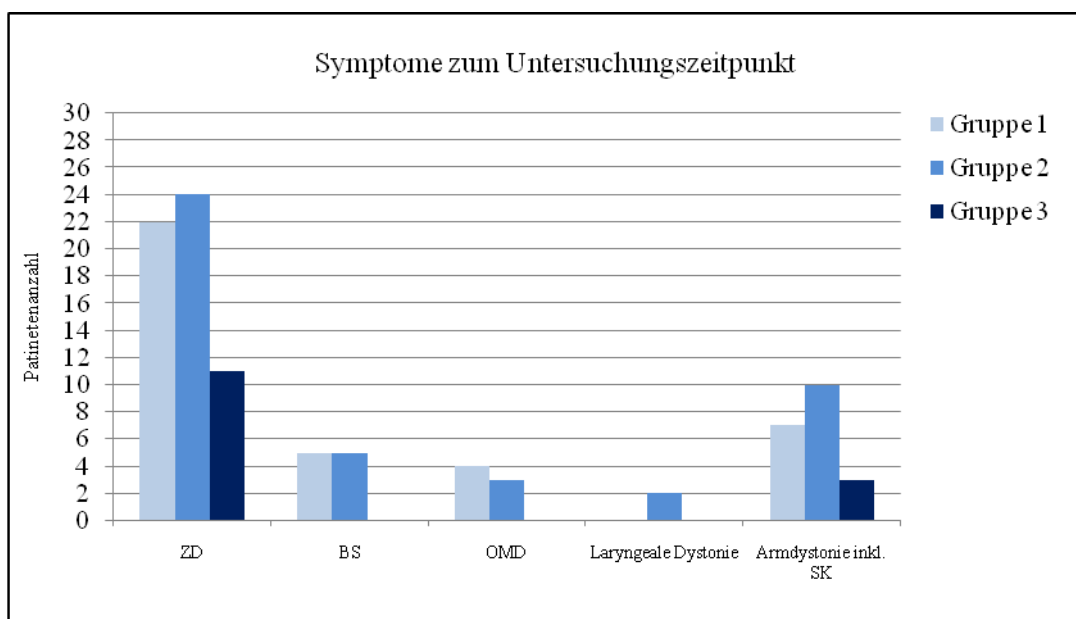


Abb. 7: Gruppen- und symptomorientierte Gegenüberstellung der Verteilung von Dystonien zum Zeitpunkt der Untersuchung; ZD = zervikale Dystonie; BS = Blepharospasmus; OMD oromandibuläre Dystonie; SK = Schreibkrampf.

Gruppe 1 und 2 zeigten jeweils sehr ähnliche Häufigkeiten von ZD, BS, OMD und Armdystonie bzw. SK. Bei Gruppe 2 war zusätzlich in zwei Fällen eine laryngeale Dystonie zu verzeichnen.

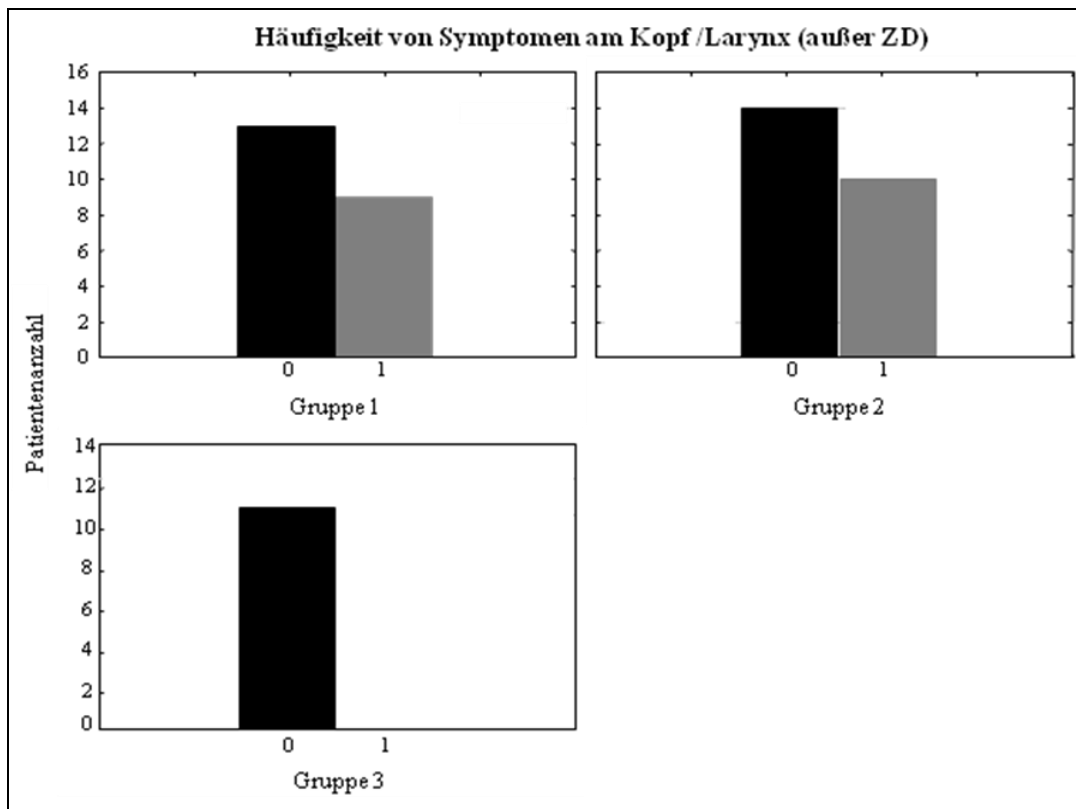


Abb. 8: Grafische Darstellung der Häufigkeit von dystonen Symptomen am Kopf/Larynx (außer zervikaler Dystonie) in der jeweiligen Gruppe; 0 = keine dystonen Symptome am Kopf/Larynx, 1 = Dystonie am Kopf/Larynx.

Aus Abbildung 8 geht hervor, dass dystone Symptome am Hals/Kopf (außer ZD), d.h. BS, OMD, laryngeale Dystonie, in den Gruppen unterschiedlich verteilt waren, d.h. mit relativ gleicher Häufigkeit in den Gruppen 1 und 2, aber nicht in Gruppe 3 vorkamen (Pearsons Chi-Quadrat: 6,8; FG = 2; $p = 0,03$).

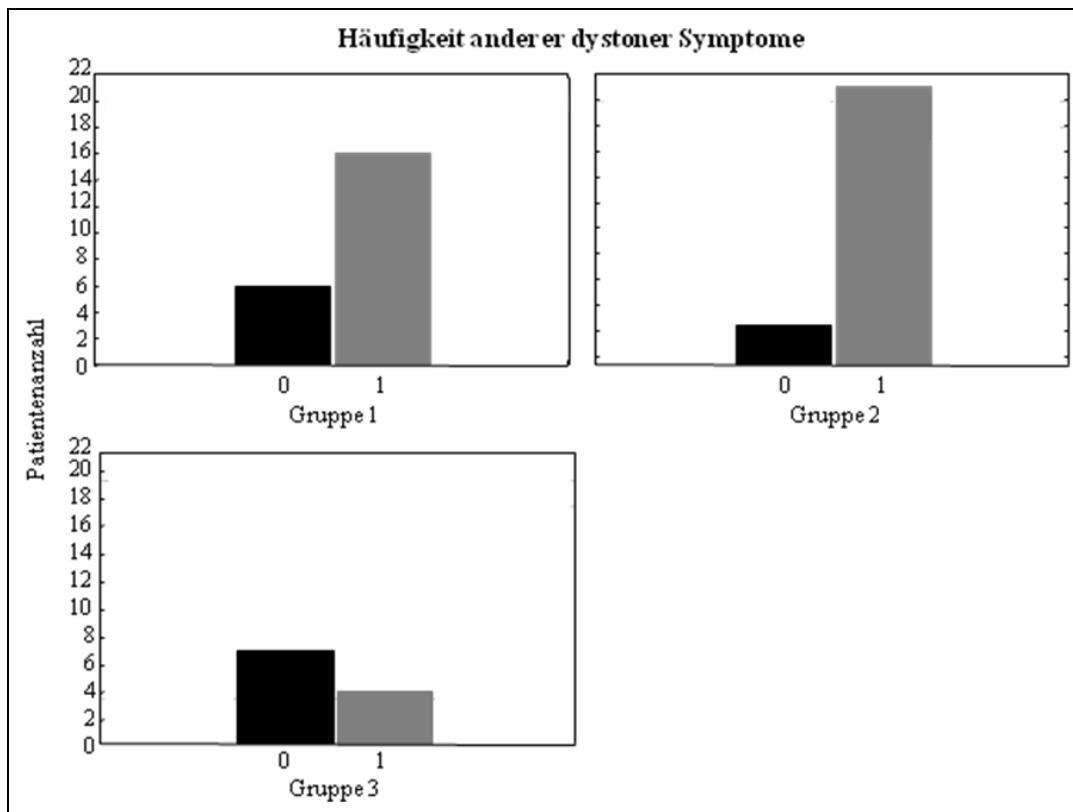


Abb. 9: Grafische Darstellung der Häufigkeit anderer dystoner Symptome in der jeweiligen Gruppe; 0 = keine anderen dystonen Symptome, 1 = Vorliegen anderer dystoner Symptome.

Auch alle anderen dystonen Symptome (Dystonie am Kopf/Larynx sowie Arm-Dystonie, d.h. Schreibkrampf, andere Aufgaben-bezogene Arm-Dystonie oder dystone Fehlhaltung im Armhalteversuch) traten in den Gruppen in unterschiedlicher Häufigkeit auf (Pearsons Chi-Quadrat: 9.8; FG = 2; $p = 0,007$). Sie fanden sich deutlich häufiger in den Gruppen 1 und 2 als in der Gruppe 3 (Abb. 9).

In Abbildung 10 werden verschiedene Lokalisationen des Tremors dargestellt, die sich zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung und Videoanalyse in den drei Gruppen zeigten. Es ließ sich in dieser Studie Tremor des Kopfes, der Stimme, der Zunge, der Arme und Beine feststellen. Dabei hatten manche Patienten einen Tremor an mehreren Stellen, was bei Betrachtung der einzelnen Lokalisationen zu Überlappungen in den Patientenzahlen führte. Bei 3 der 24 Patienten der Gruppe 2 ließ sich klinisch kein wahrscheinlicher bzw. definitiver Armtremor, lediglich ein möglicher Tremor, feststellen, obwohl diese Patienten während täglicher Aktivitäten eine Einschränkung durch einen Armtremor beschrieben ($ADL > 25$).

In Gruppe 1 befanden sich zehn Fälle mit einem Armtremor, der sich asymptomatisch verhielt (ADL = 25). Sieben Fälle hatten einen Kopftremor, der sich durch die hier aufgeführten Methoden nicht weiter von Gruppe 2 unterscheiden ließ. Vereinzelt kam auch ein Beintremor und Zungentremor vor. Die Gruppe 2 zeigte einen Tremor gleichermaßen an Händen, Armen und Kopf. Vereinzelt war ein Stimmtremor und Beintremor zu verzeichnen. Patienten der Gruppe 3 hatten überwiegend einen Armtremor, nur selten einen Kopf-, Stimm- oder Beintremor.

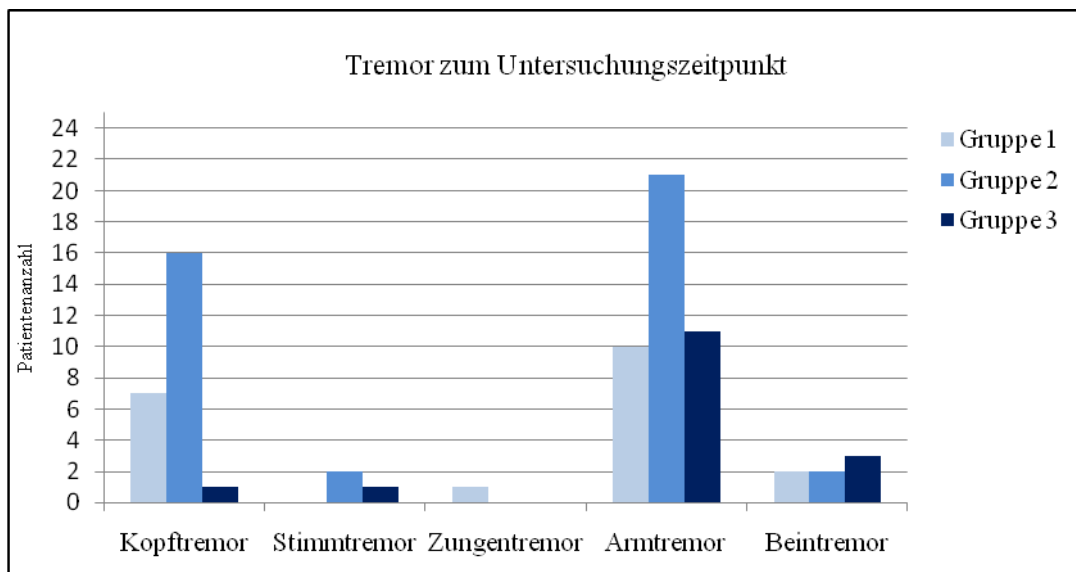


Abb. 10: Gruppen- und symptomorientierte Gegenüberstellung verschiedener Lokalisationen des Tremors zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Das Vorkommen eines Kopftremors war in den Gruppen signifikant unterschiedlich verteilt (Pearsons Chi-Quadrat: 11,8; FG = 2; $p = 0,002$). In der Gruppe 2 war ein Kopftremor häufiger als in den Gruppen 1 und 3 vertreten.

4.5. Zeitliches Auftreten einer ZD und eines Tremors

In Tabelle 2 sind für alle Gruppen der Beginn einer ZD und für Gruppe 2 und 3 der zeitliche Abstand zwischen dem Eintreten einer ZD und eines Tremors (Kopf- bzw. Armtremor) aufgeführt. Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Tab. 2: Beginn der ZD und zeitliches Intervall zwischen dem Eintreten einer ZD und eines Tremors in den drei Gruppen.

Gruppe	1(n=22)	2(n=24)	3(n=11)
Alter zu Beginn der ZD (Mittelwert; Min.-Max.)	45; 26-76	51; 30-75	40; 7-60
Alter zu Beginn des Kopftremors (Mittelwert; Min.-Max.)	49; 30-68 (n=7)	54; 39-75 (n=14)	20(n=1)
Alter zu Beginn des Armtremors (Mittelwert; Min.-Max.)	45; 40-50 (n=2)	54; 40-64 (n=8)	12; 4-40
Zeitliches Intervall zw. Auftreten einer ZD und eines Armtremors in Jahren* (Mittelwert; min., max.)	0(n=2)	+3; 0, +10 (n=8)	-26; -49, -3
Zeitliches Intervall zw. Auftreten einer ZD und eines Kopftremors in Jahren* (Mittelwert; min., max.)	0 (n=7)	+1; 0,+10 (n=14)	-6(n=1)
ZD = zervikale Dystonie; Min.-Max. = jüngstes und höchstes Alter in einer Gruppe zu Beginn der Symptome; min., max. = frühestes und spätestes Eintreten der Symptome zusätzl. zu einer ZD. *Das Alter zu Beginn der ZD wird als Ausgangspunkt für die Berechnung des Intervalls genommen, d.h. bei +3 trat der Tremor ca. 3 Jahre später, bei -26 ca. 26 Jahre früher als die ZD auf.			

In der Gruppe 2 konnte für zwei Fälle nicht das genaue Alter bei Beginn des Kopftremors ermittelt werden. Die Berechnung des zeitlichen Intervalls zwischen dem Auftreten eines Kopftremors und einer ZD erfolgte daher für 14 Fälle in der Gruppe 2. Der Beginn eines Armtremors konnte in 13 Fällen der Gruppe 2 nicht eindeutig ermittelt werden. Es ließ sich daher das zeitliche Intervall zwischen dem Eintreten einer ZD und eines Armtremors für acht Fälle aus der Gruppe 2 berechnen. Es ließ sich anamnestisch aber sicher feststellen, dass in diesen Fällen der Armtremor im engen zeitlichen Zusammenhang mit der ZD begonnen hatte. In acht von zehn Fällen der Gruppe 1 konnte der Patient sich nicht erinnern, wann der bei der klinischen Untersuchung augenfällige, von den Patienten zuvor nicht

bemerkte bzw. nicht als Einschränkung empfundene Armtremor begonnen hatte. Die übrigen zwei Patienten hatten einen (sie nicht behindernden) Tremor in einem bestimmten Alter bemerkt.

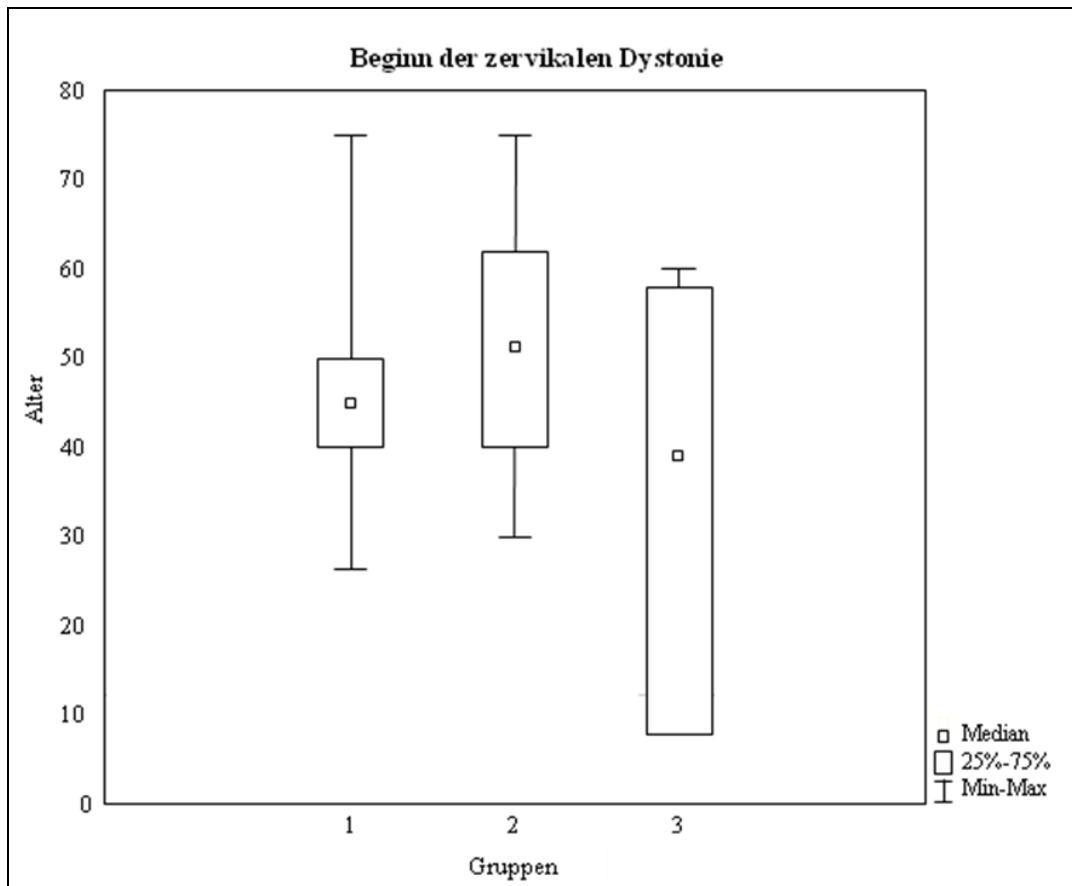


Abb. 11: Beginn einer ZD in den drei Gruppen.

Der Beginn des Auftretens einer ZD war in den Gruppen signifikant verschieden ($H(2, N = 57) = 7,0; p = 0,03$). In der Gruppe 3 zeigte sich ein früherer Beginn der ZD als in Gruppe 1 und 2 ($z = 2,5; p = 0,03$).

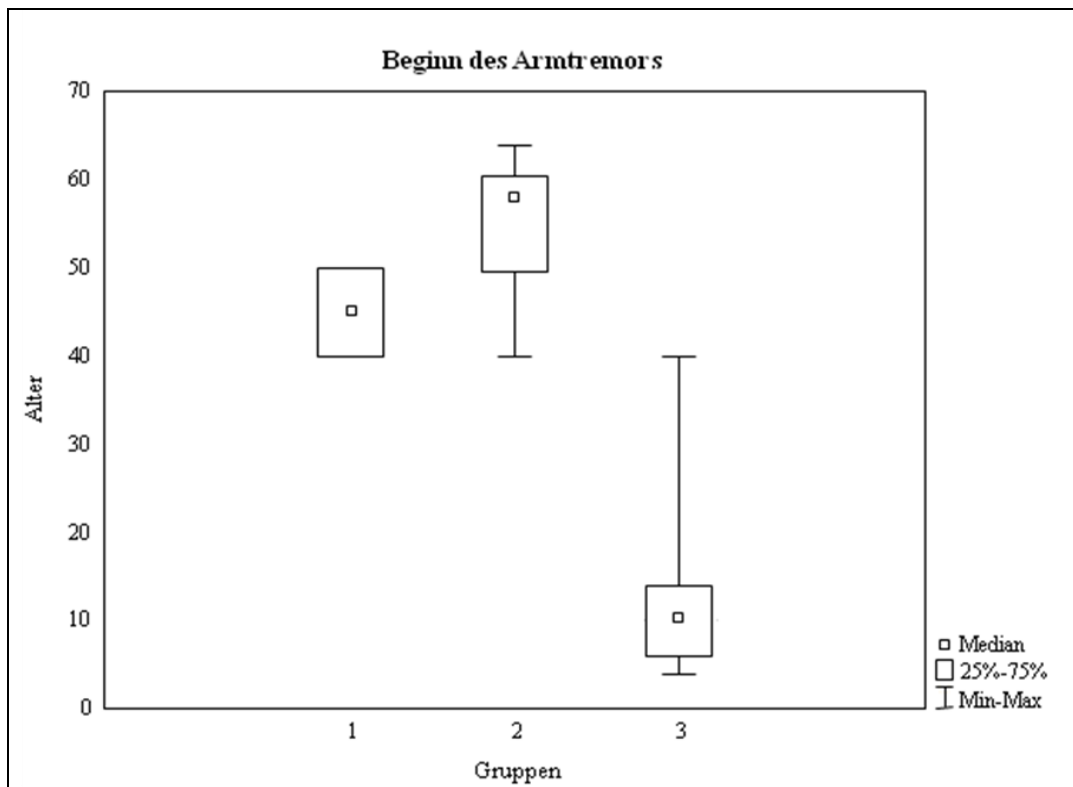


Abb. 12: Beginn des Armtremors in den drei Gruppen.

Auch hinsichtlich des Beginns des Tremors unterschieden sich die Gruppen ($H(2, N=21) = 14,7; p = 0,001$). In Gruppe 3 hatte der Tremor früher begonnen als in Gruppe 2 ($z = 3,7; p < 0,001$).

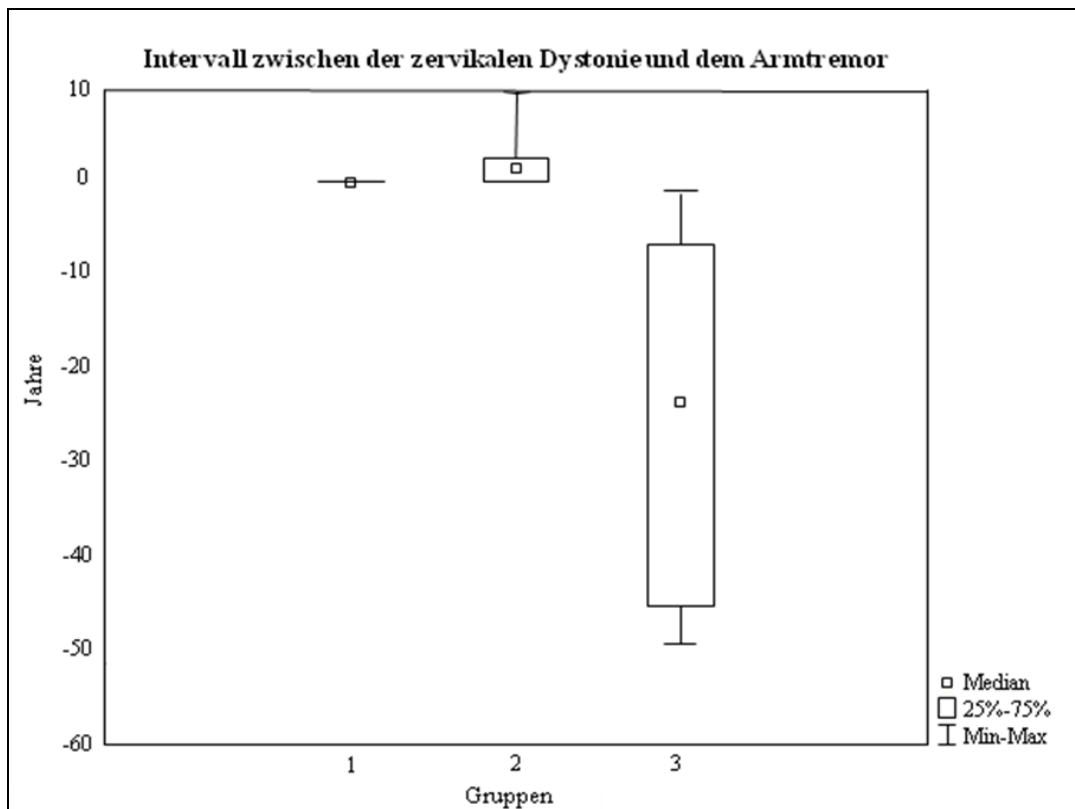


Abb. 13: Intervall zwischen dem Auftreten des Armtremors und der ZD in den drei Gruppen.

Entsprechend den Gruppierungsvoraussetzungen war das Intervall zwischen dem Auftreten des Armtremors und der ZD in den Gruppen unterschiedlich ($H(2, N = 21) = 7,97; p = 0,02$). Gruppe 3 zeigte ein größeres Intervall als Gruppe 2 ($z = 2.5; p = 0.03$).

4.6. Die Schwere der Dystonie zum Untersuchungszeitpunkt

Die Abbildungen 14 und 15 zeigen mediane Werte des Schweregrads der Dystonie nach der BFM- und TWSTR-Skala für jede Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

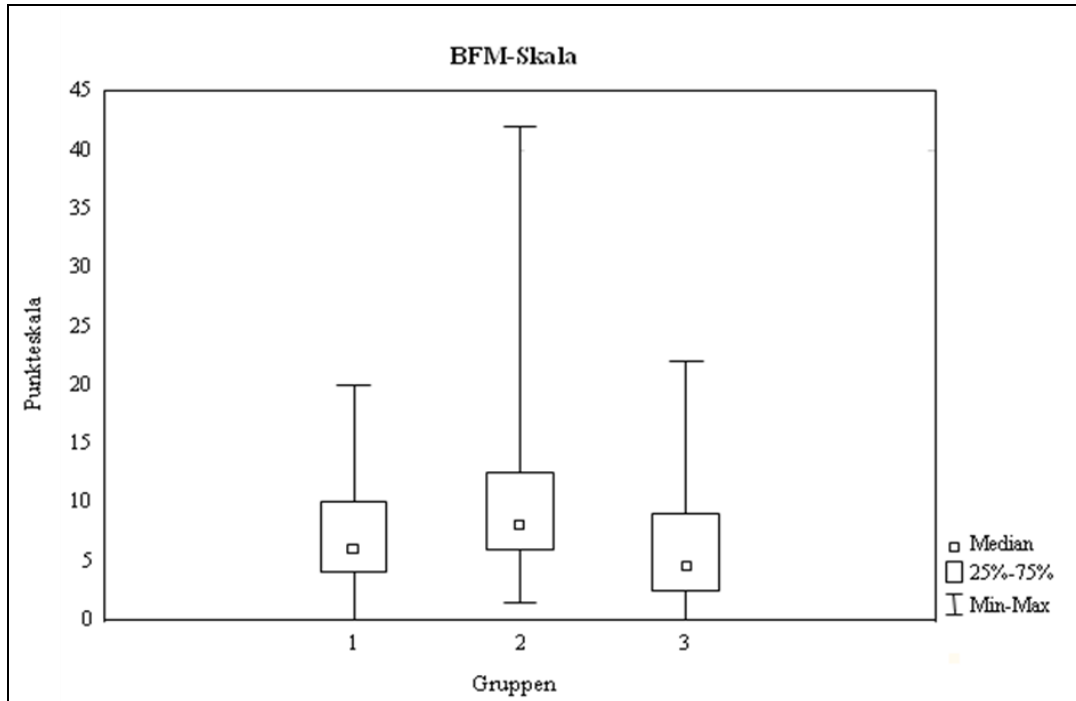


Abb. 14: Mediane Werte der BFM-Skala für jede Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

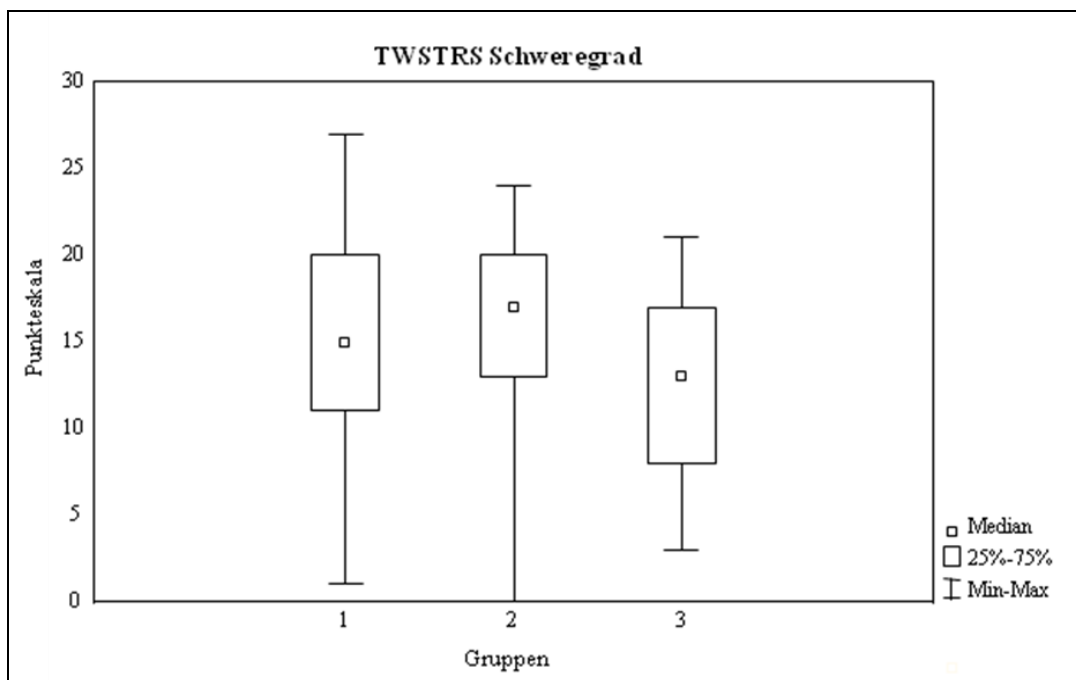


Abb. 15: Mediane Werte des TWSTRS für den Subscore Schweregrad der Dystonie für jede Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Die BFM-Skala ($H(2, N = 57) = 3,29; p = 0,19$ bei Interrater-Reliabilität $r^2 = 0,88$) und der TWSTRS-Subscore für die Schwere der ZD ($H(2, N = 57) = 3,29; p = 0,19$) ergaben keinen signifikanten Unterschied in den drei Gruppen.

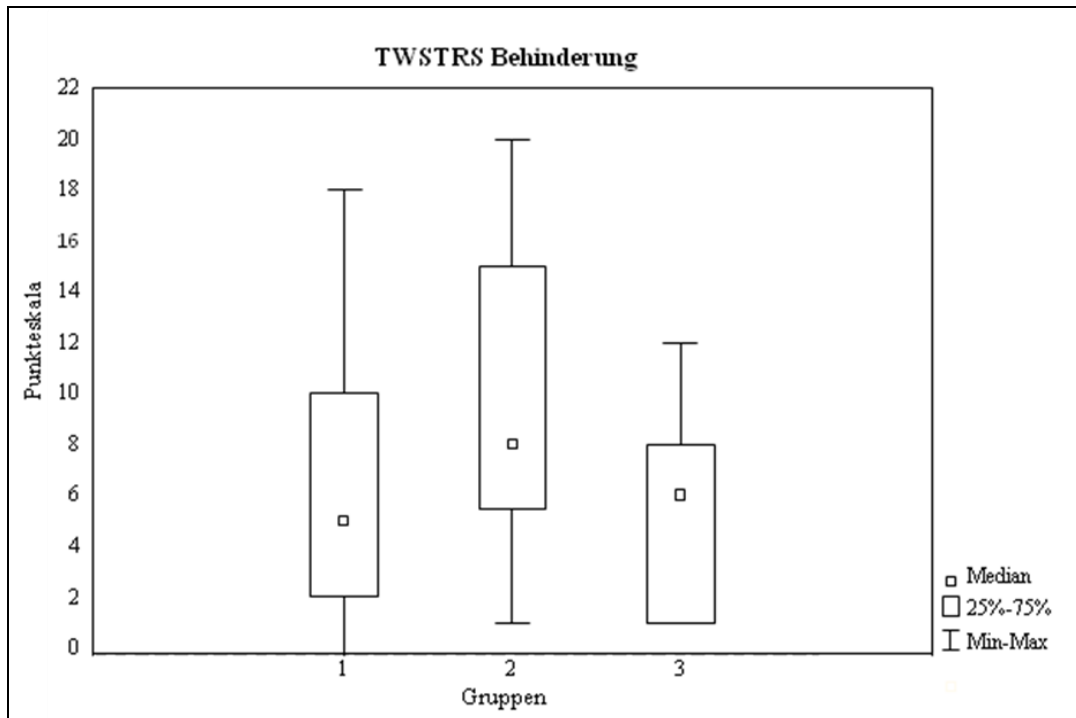


Abb. 16: Mediane Werte des TWSTRS für den Subscore Behinderung in der jeweiligen Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

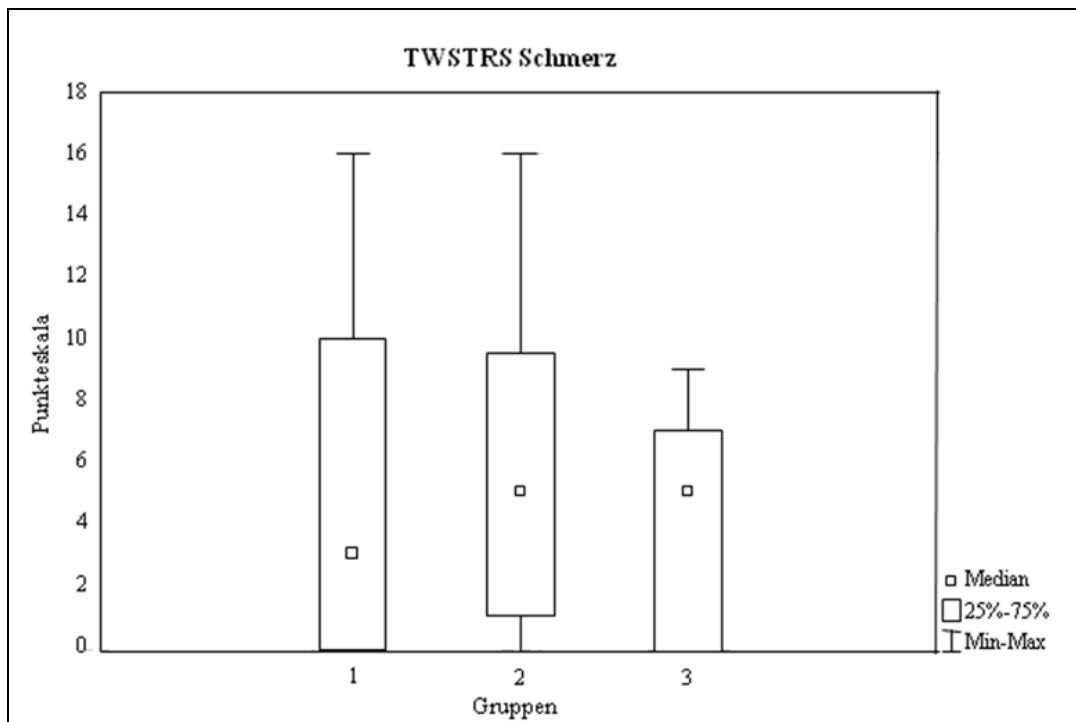


Abb. 17: Mediane Werte des TWSTRS für den Subscore Schmerz in der jeweiligen Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Anhand der Subscores „Behinderung“ und „Schmerz“ des TWSTRS ließen sich keine wesentlichen Unterschiede in den Gruppen feststellen ($H(2, N = 46) = 3,68$; $p = 0,16$ und $H(2, N = 46) = 0,23$; $p = 0,86$). Auch der Gesamtscore des TWSTRS zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen ($H(2, N = 46) = 2,07$; $p = 0,36$).

4.7. Die Schwere des Tremors zum Untersuchungszeitpunkt

Die Abbildungen 18 und 19 veranschaulichen den Ausprägungsgrad des Armtremors in der jeweiligen Gruppe.

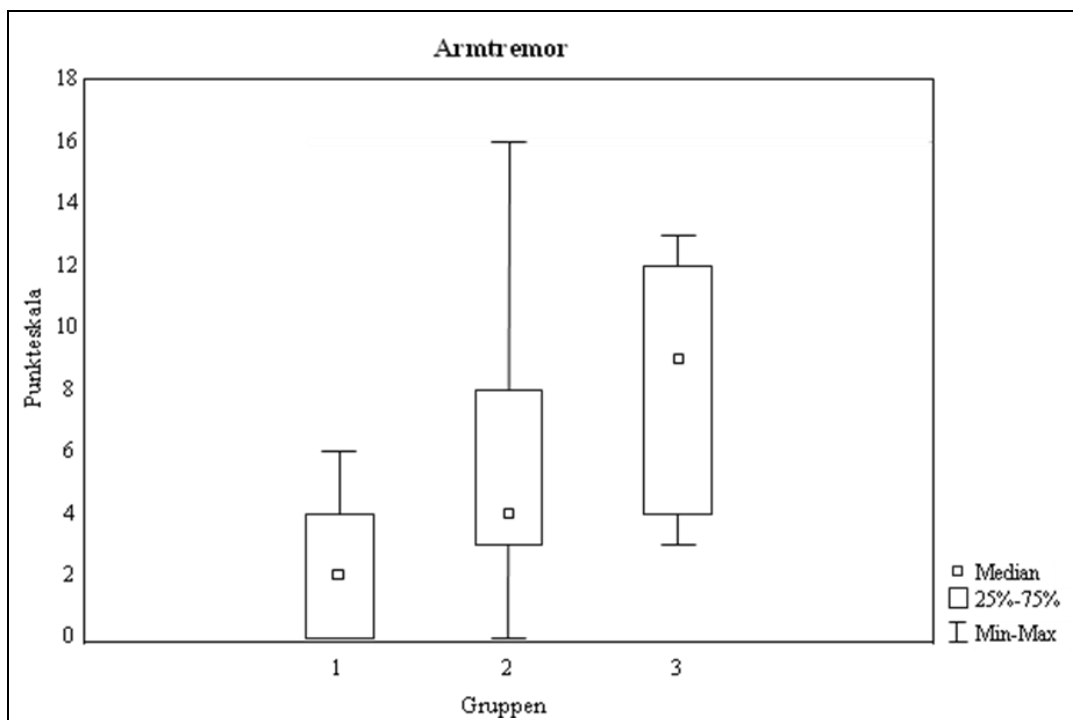


Abb. 18: Mediane Werte der Ausprägung des Armtremors in der jeweiligen Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Die Ausprägung des Armtremors verhielt sich in den Gruppen signifikant unterschiedlich ($H(2, N = 57) = 14,9$; $p = 0,0006$), wobei in der Gruppe 3 der Armtremor deutlich ausgeprägter war als in den Gruppen 2 ($z = 2,5$; $p = 0,04$) und 1 ($z = 3,7$; $p = 0,0007$) bei einer Interrater-Reliabilität von $r^2 = 0,55$.

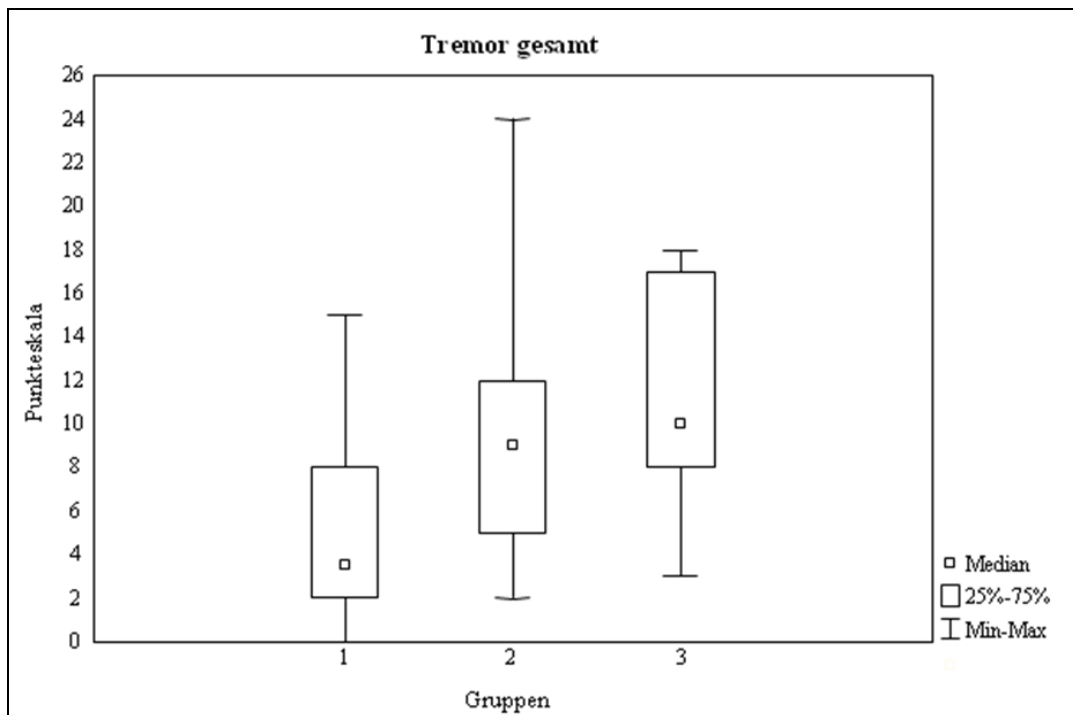


Abb. 19: Mediane Werte der Ausprägung des Tremors insgesamt in der jeweiligen Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Für den Gesamtscore Tremor ergab sich ebenfalls ein Gruppenunterschied ($H(2, N = 57) = 16,7; p = 0,0002$), wobei sich in der Gruppe 3 eine deutlichere Ausprägung zeigte als in den Gruppen 1 ($z = 3,5; p = 0,002$) und 2 ($z = 3,4; p = 0,002$) bei einer Interrater-Reliabilität von $r^2 = 0,88$.

4.8. Activity-of-Daily-Living-Beurteilungsskala

Die ADL-Werte, insbesondere des ersten Fragebogens bezogen auf die 25 Tätigkeiten, waren in den Gruppen signifikant unterschiedlich ($H(2, N = 56) = 43,8; p < 0,00001$), wobei die Werte der Gruppe 3 höher als die der Gruppe 1 ($z = 5,2; p < 0,0001$) und 2 ($z = 5,5; p < 0,0001$) waren.

Die ADL-Werte des zweiten Fragebogens, in dem es insbesondere um die Erfassung des subjektiven Gefühls einer Behinderung durch den Tremor ging, unterschieden sich zwischen den Gruppen ($H(2, N = 45) = 21,1 p < 0,00001$). Dabei wichen die ADL-Werte in Gruppe 1 von denen der Gruppe 2 ($z = 3,27; p < 0,00001$) und der Gruppe 3 ($z = 3,44; p < 0,00001$) ab, während der Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 nicht signifikant war ($z = 1,04; p = 0,89$).

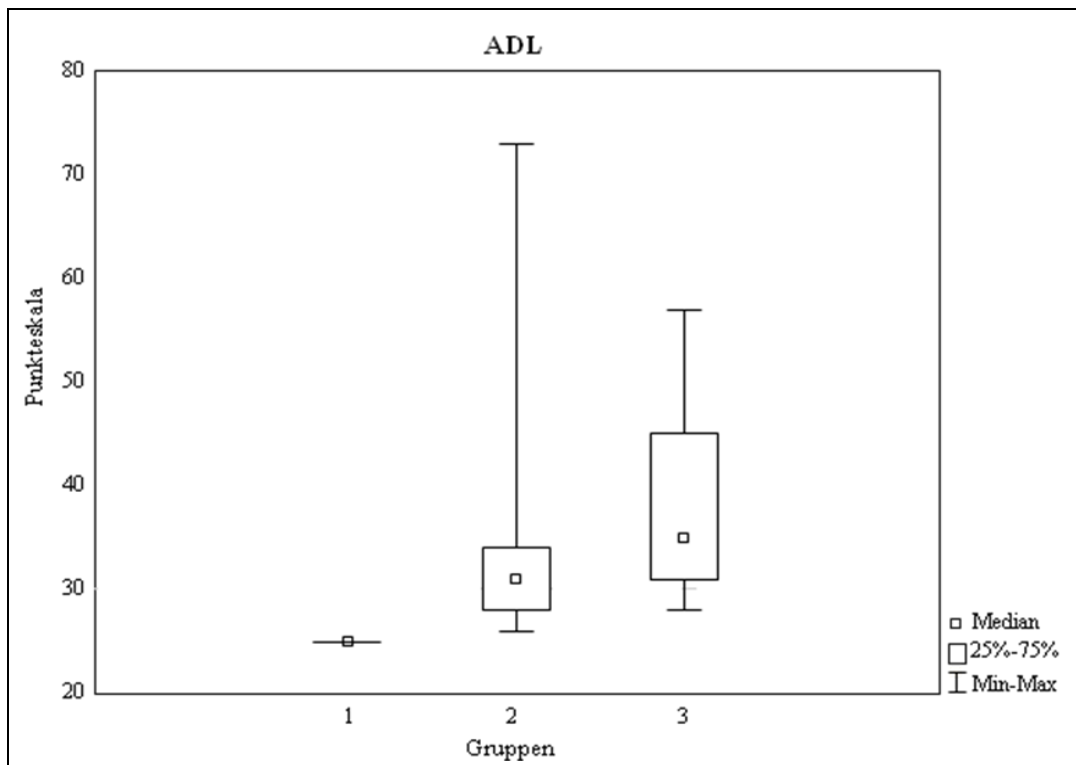


Abb. 20: Mediane Werte der ADL-Beurteilungsskala (Fragebogen 1) für jede Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

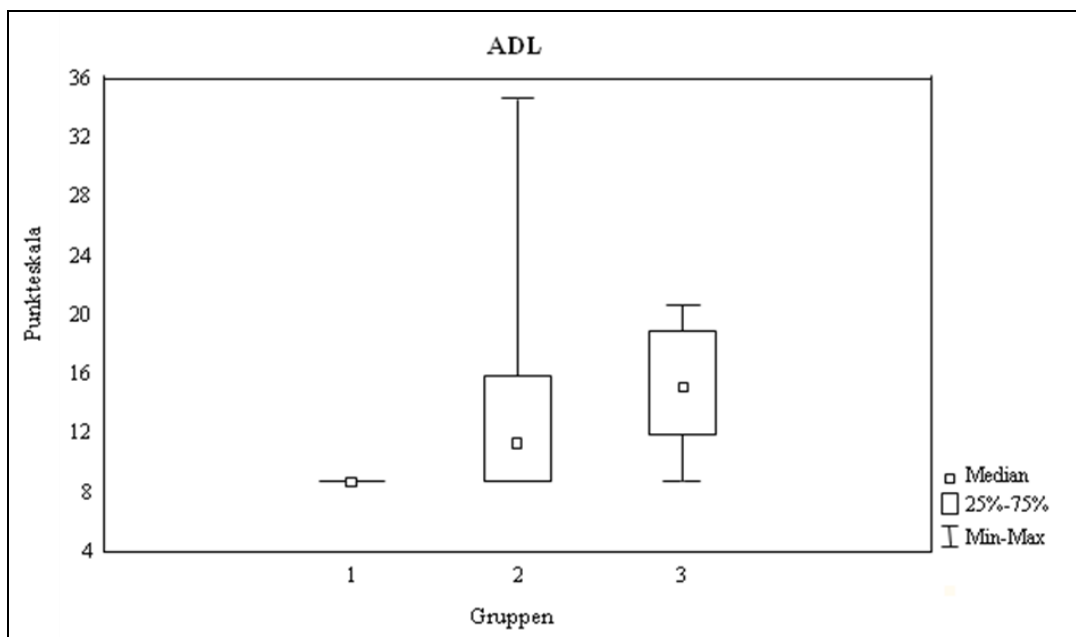


Abb. 21: Mediane Werte der ADL-Beurteilungsskala (Fragebogen 2) für jede Gruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung.

5. Diskussion

Die Hypothese, dass sich der in der Fragestellung beschriebene Dystonie-Subtyp von anderen Subtypen im klinischen Bild und Verlauf unterscheidet und sich ein charakteristischer Phänotyp herauschälen lässt, wird im Folgenden anhand der erzielten Ergebnisse der vorliegenden Studie geprüft.

Die unselektierte Population von 57 ZD-Patienten, die die Sprechstunde für die regelmäßige Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf besuchen, wurde nach der klinischen Untersuchung in drei Gruppen unterteilt. Diese Trennung basierte auf den anamnestischen Angaben, insbesondere in Bezug auf das Vorliegen und den Beginn eines Armtremors, den Ergebnissen der ADL-Beurteilungsskala und dem klinischen Befund.

Die Gruppe 1 enthielt diejenigen ZD-Patienten, die einen ADL-Wert von 25 aufwiesen. In dieser Gruppe zeigten zehn Patienten einen asymptomatischen Armtremor. Der Beginn ihrer Erkrankung an einer ZD lag durchschnittlich bei 45 Jahren (26-76; n=22). Mit 39% (n=22) der gesamten Patientenpopulation ist sie die zweitgrößte Gruppe in der vorliegenden Untersuchung.

Die größte Gruppe mit 42% (n=24) bestand aus denjenigen ZD-Patienten, die entweder weniger als fünf Jahre vor, gleichzeitig mit oder nach dem Auftreten einer ZD einen symptomatischen Armtremor entwickelten und einen ADL-Wert > 25 hatten. Der Erkrankungsbeginn der ZD lag durchschnittlich bei 51 Jahren (30-75; n=24), der des Armtremors bei 54 Jahren (n=8).

Der Gruppe 3 ließen sich 19% (n=11) der gesamten Patientenpopulation zuordnen. Bei diesen Patienten ging ein symptomatischer Armtremor (ADL-Wert > 25) den Symptomen einer ZD um mehr als fünf Jahre voraus. Der Erkrankungsbeginn des Armtremors lag durchschnittlich bei 12 Jahren (n=11), der der ZD bei 40 Jahren (7-60; n=11).

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die bereits früher geäußerte Vermutung, z.B. von Rivest *et al.*, dass es Dystonie-Patienten gibt, bei denen ein isolierter Armtremor das erste Symptom eines dystonen Syndroms ist [54]. Sie steht auch im

Einklang mit einer größeren klinisch-neurophysiologischen Untersuchung von ZD-Patienten mit assoziiertem Armtremor von Münchau *et al.*, die Argumente dafür lieferte, dass sich ZD-Patienten, bei denen die Symptome früh am Arm (als Tremor) begannen (Gruppe 3), von Patienten unterscheiden, bei denen der mit der ZD assoziierte Armtremor in engem zeitlichen Zusammenhang mit Symptomen der ZD auftrat (Gruppe 1 und 2). Bei Patienten, die der Gruppe 3 zugeordnet werden können, ließ sich eine abnorme prä-synaptische reziproke Inhibition des H-Reflexes am Unterarm feststellen als Ausdruck einer abnormen Kontrolle spinaler Interneurone, wahrscheinlich durch eine reduzierte Aktivität von Bahnen, die von den Basalganglien zum Rückenmark ziehen [57].

Auch wenn es somit Indizien für die Existenz einer Dystonie-Unterform entsprechend der Gruppe 3 gab, war bislang völlig unklar, ob es sich um eine zahlenmäßig bedeutsame Form handelt und auch, ob es neben einem frühen Auftreten eines Armtremors weitere klinische Charakteristika gibt, die eine Klassifizierung der Gruppe 3 als eigenständige Dystonie-Form rechtfertigen.

Die Häufigkeitsverteilung der Gruppen in der hier untersuchten unselektionierten Patientenpopulation dokumentiert nun, dass es sich um eine recht häufige Dystonie-Untergruppe handelt (etwa 20% der hier untersuchten ZD-Patienten).

Die klinischen Daten der vorliegenden Studie zeigten, wie nach den Einschlusskriterien zu erwarten, dass hinsichtlich des Manifestationsalters ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 3 und den übrigen Gruppen bestand. Die Tatsache, dass in der Gruppe 3 der Armtremor im Mittel im Alter von 12 Jahren (n=11) begann, in Gruppe 2 demgegenüber erst im Alter von 54 Jahren (n=8) und auch dass das Intervall zwischen dem Auftreten der ZD und des Armtremors in Gruppe 3 bei -26 Jahren (d.h. der Armtremor begann im Mittel lange vor dem Auftreten der ZD), in Gruppe 2 bei +3 Jahren lag (d.h. der Armtremor begann im Mittel nach dem Auftreten der ZD), deutet an, dass es keinen fließenden Übergang von Gruppe 3 zu den anderen Gruppen gibt. Dazu kommt, dass die ZD bei der Gruppe 3 durchschnittlich früher einsetzte als bei den Gruppen 1 und 2. Diese stark voneinander abweichenden Zahlen weisen darauf hin, dass es sich bei Gruppe 3 um eine eigene Entität handelt.

Bei Gruppe 3 handelt es sich somit um eine Form der Dystonie mit dem Erstsymptom Armtremor zumeist in der Kindheit und dem späteren Auftreten einer ZD, die wiederum früher beginnt als bei anderen ZD Patienten. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass bereits zu einem früheren Zeitpunkt klinische Zeichen einer ZD bestanden, diese jedoch so gering waren, dass sie von den Patienten nicht als Beeinträchtigung empfunden wurden.

Die Gruppe 3 unterschied sich nicht nur in Hinblick auf die Beziehung Armtremor/ZD, sondern auch in anderen demografischen/ biologischen Variablen. Die Gruppen 1 und 2 wurden mehrheitlich durch das weibliche Geschlecht nahezu in einem Verhältnis von 2:1 angeführt. Dieses Ergebnis entspricht dem vieler epidemiologischer Untersuchungen von Dystonie-Patienten [33]. Die Gruppe 3 zeigte hingegen eine Dominanz des männlichen Geschlechts. Hier waren 9 Männer gegenüber 2 Frauen betroffen.

Bei Betrachtung der Familienanamnese ergab sich, dass bei Patienten der Gruppe 3 häufiger eine Bewegungsstörung in der Familie bekannt war als bei denen der Gruppen 1 und 2.

Die Dominanz des männlichen Geschlechts und offenbar stärkere erbliche Belastung in Gruppe 3 könnten auf eine x-chromosomale Vererbung hindeuten. Es wurde bereits ein anderer Dystonie-Subtyp beschrieben, der mit einer Genmutation im X-Chromosom einhergeht. Dieses in einer Studie von Lee *et al.* als DYT3-Mutation beschriebene Dystonie-Parkinson-Syndrom (Lubag-Dystonie) wurde bei 42 männlichen Philippinen beobachtet, die neben einem dystonen Syndrom auch Parkinson-Symptome (z.B. Ruhetremor, posturale Instabilität, etc) zeigten. Das mittlere Erkrankungsalter lag in dieser Studie bei etwa 39 Jahren, d.h. es handelte sich bei dieser Form um eine im Erwachsenenalter beginnende Dystonie [63].

Nach der klinischen Untersuchung und Konsensus-Diagnosefindung auf Basis der Videoaufzeichnungen konnten weitere wesentliche Unterschiede im Hinblick auf den Ausbreitungsgrad des Tremors und die Verteilung der Dystonie zwischen den drei Gruppen festgestellt werden.

Im Einzelnen zeigte sich, dass in der Gruppe 3 seltener ein Kopftremor auftrat als in den Gruppen 1 und 2. Vielmehr beschränkte sich der Tremor in Gruppe 3 auf die Arme (n=11) und breitete sich nur sehr selten auf den Kopf (n=1), die Stimme (n=1) oder die Beine (n=3) aus. Hingegen variierten die Lokalisationen des Tremors in der Gruppe 2, in der bei Patienten Beintremor (n=2), Stimmtremor (n=2), Kopftremor (n=16) und Armtremor (n=21) vorkamen. In der Gruppe 1 hatten Patienten einen Zungentremor (n=1), Beintremor (n=2), Kopftremor (n=7) und asymptomatischen Armtremor (n=10).

Was die Verteilung der Dystonie angeht, hatten Patienten der Gruppe 3 gelegentlich eine Armdystonie, aber keinesfalls eine faziale, oromandibuläre oder laryngeale Dystonie. In den Gruppen 1 und 2 wiesen Patienten signifikant häufiger eine Dystonie am Kopf (außer einer ZD) bzw. andere Dystonien auf als diejenigen in der Gruppe 3. Im Detail hatten Patienten der Gruppe 2 zusätzlich zu einer ZD eine laryngeale Dystonie (n= 2), OMD (n=3), einen BS (n=5) und SK (n=10). In der Gruppe 1 präsentierten sich neben einer ZD auch eine OMD (n=4), ein BS (n=5) und SK (n=7).

Somit kann nicht nur in punkto Armtremor/ZD eine Gruppenunterscheidung erfolgen, sondern auch im Hinblick auf die Ausbreitung der Dystonie. Im Einklang mit zahlreichen früheren Arbeiten kam es in den Gruppen 1 und 2 oft zu einer Ausbreitung der Dystonie auf benachbarte Regionen, d.h. vom Nacken zum Kopf/Gesicht oder umgekehrt, während sich die Symptome bei den Patienten der Gruppe 3 vom Arm (als Tremor bzw. Dystonie) auf den Nacken (ZD) ausgebreitet hatten, nicht aber auf andere Körperregionen.

In der Schweregradeinteilung nach der BFM- und TWSTR-Skala, d.h. in der Schwere der Dystonie im Allgemeinen und ZD im Speziellen, ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen.

Der Armtremor bei den Patienten der Gruppe 3 war, verglichen mit Gruppe 2, klinisch schwerer ausgeprägt, was sich auch in höheren ADL-Werten in dieser Gruppe, also einer größeren Einschränkung durch den Armtremor im Alltag, widerspiegelte. Insbesondere spielte dabei der erste Fragebogen (Abfrage von

Schwierigkeiten in 25 Tätigkeiten) eine wichtigere Rolle für die Unterscheidung als der zweite, der sich mit dem persönlichen Befinden in einigen wenigen speziellen Lebenssituationen, wie der Bewerbung für einen Arbeitsplatz, befasste.

Möglicherweise konnten sich Patienten der Gruppe 3 auf gewisse Lebenssituationen besser oder genauso gut einstellen trotz eines schwerer ausgeprägten Armtremors, so dass die Bewältigung dieser Aufgaben auch nicht als schwieriger empfunden wurde als bei den Patienten der Gruppe 2.

In der Untersuchung wurde besonders auf die Schreibfähigkeit und die Haltepositionen der Hände geachtet. Dabei zeigten sich wesentliche Unterschiede in den Gruppen 2 und 3, wobei in Gruppe 3 die Patienten größere Schwierigkeiten hatten bestimmte Aufgaben (Schreiben, etc.) zu bewältigen.

Weder in der vorliegenden noch in einer früheren Arbeit (Münchau *et al.*, 2001) ließen sich in Hinblick auf die Armdystonie oder die klinische Phänomenologie des Armtremors (Positionsabhängigkeit, Amplitude, Rhythmik etc.) bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen [57]. Derartige klinische Zeichen sind bei der Unterscheidung zwischen einem ET und einem Tremor im Rahmen eines dystonen Syndroms nützlich [47, 52]. So strichen beispielsweise Jedynak *et al.* als Charakteristikum eines „dystoner Tremors“ dessen Lateralisierung und Irregularität heraus [49].

Eine weitere Studie bestätigte die Annahme hinsichtlich der Irregularität und Variabilität in der Amplitude des Handtremors bei ZD-Patienten und lieferte mit der Vermutung einer zur ET differenten Störung neuronaler Ionenkanäle und Signalübertragung in zentralen Oszillatoren eine mögliche Ursache dafür [65]. Die angeführten klinischen Zeichen des Armtremors erlauben aber offenbar ebenso wenig wie der Schweregrad der Dystonie eine sichere Differenzierung zwischen verschiedenen Dystonie-Subformen, wie sie hier definiert wurden.

Die vorliegende Studie beleuchtet ein grundsätzliches Problem bei der Klassifizierung junger Patienten mit Armtremor. Auch wenn diese zu Beginn ihrer Erkrankung keine oder nur sehr geringe dystone Symptome haben, die bei der initialen klinischen Evaluation nicht ins Auge stechen, und folglich als Patienten mit ET klassifiziert werden, kann sich offenbar viele Jahre später zusätzlich eine ZD entwickeln, sich der Tremor also als Tremor im Rahmen eines dystonen

Syndroms entpuppen. Liegt keine richtungsweisende positive Familienanamnese bei der Erstuntersuchung dieser Patienten vor, ist es folglich schwer möglich, zwischen einem ET und einem Dystonie-Syndrom mit Beginn am Arm (als Armtremor) und späterer Ausbreitung auf den Hals zu unterscheiden. Eindeutige Klarheit dürfte sich dann erst im weiteren Verlauf der Erkrankung einstellen. Für einen ET spräche z.B. eine allmähliche, aber eindeutige Progression der Symptome mit zunehmendem Lebensalter [66]. Demgegenüber ist der Armtremor bei Dystonie-Patienten, zumindest bei denen mit frühem Erkrankungsbeginn, nach den Ergebnissen dieser und anderer Arbeiten nicht stark progredient [64].

In zukünftigen Arbeiten sollte insbesondere der Frage nachgegangen werden, wie sich die klinischen Symptome bei Patienten der Gruppe 3 weiter entwickeln. Desweiteren könnten auch genetische Untersuchungen und spezielle bildgebende Verfahren, die insbesondere die zentralen Oszillatoren untersuchen, weitere Unterscheidungsmerkmale dieses Subtyps liefern.

Während durch die vorliegende Untersuchung zusammenfassend angesichts des Krankheitsverlaufs, der Patientencharakteristika und klinischer Merkmale eine recht klare Abgrenzung der Gruppe 3 von den beiden übrigen Gruppen gelang, unterschieden sich Gruppe 1 und 2 lediglich in Hinblick auf den Kopftremor, der in Gruppe 2 häufiger vorkam als in Gruppe 1. Die übrigen demografischen bzw. klinischen Variablen erlaubten keine Unterscheidung dieser Gruppen, sieht man von dem Einschlusskriterium symptomatischer vs. asymptomatischer Armtremor ab. Insofern muss offenbleiben, ob die Unterscheidung zwischen Gruppe 1 und 2 valide ist oder angesichts fehlender eindeutiger diskriminierender biologischer Charakteristika arbiträr.

6. Schlussfolgerung

Es ließ sich ein kategorialer Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3 feststellen, d.h. zwischen den ZD-Patienten mit einem Armtremor und zeitlich unterschiedlichem Beginn. Die Unterschiede in der Ausbreitung und Verteilung des Tremors und der Dystonie lassen eine Phänotypisierung des Dystonie-Subtyps (Gruppe 3) mit einem Erkrankungsbeginn in der Kindheit als Armtremor und

späterer Ausbreitung auf andere Körperregionen zu. Dieser Subtyp ist mit einem Häufigkeitsanteil von etwa 20% wichtig.

Die Anamnese, Videoanalyse und klinische Tremor-Beurteilungsskala brachten ausschlaggebende Unterschiede hinsichtlich des klinischen Verlaufs dieses speziellen Subtyps zu dem der anderen hervor. Der Subtyp zeigte einen frühen Beginn mit Armtremor im Kindesalter. Der Armtremor blieb meist ohne starke Ausbreitung in dieser Region bestehen und war schwerwiegender als bei anderen Subtypen. Die sich später entwickelnde Dystonie betraf meist den Arm und Hals, nicht die Augen und den Mund. Die ZD unterschied sich in der Schwere nicht von den anderen Subtypen.

Interessanterweise zeigte sich in dieser Studie eine Dominanz des männlichen Geschlechts, das an diesem Subtyp häufiger erkrankt war. Das könnte ein wesentlicher Hinweis für eine genetische Komponente möglicherweise mit Beteiligung des X-Chromosoms sein.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Erkenntnisse der vorliegenden Studie weitere Anhaltspunkte für das Bestehen eines speziellen Dystonie-Subtyps geliefert haben und dadurch eine Erweiterung in der Klassifikation der Dystonie nahelegen, die gleichzeitig einen Einfluss auf die Differentialdiagnostik eines Tremors hat.

7. Zusammenfassung

Die Aufgabe der vorliegenden Studie war sowohl die Feststellung der Häufigkeit als auch die klinische Phänotypisierung eines bestimmten Dystonie-Subtyps mit Erkrankungsbeginn als Armtremor in der Kindheit und späterer Ausbreitung auf andere Körperregionen. Unter Einsatz verschiedener in der Diagnostik einer Dystonie und eines Tremors etablierter Methoden wurde ein unselektioniertes Kollektiv von 57 ZD-Patienten, die eine regelmäßige Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen in der Sprechstunde für Bewegungsstörungen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Anspruch nehmen, untersucht. Eine der Methoden waren Videoaufzeichnungen, die gemäß einem standardisierten Videoprotokoll für Dystonie aufgenommen wurden und Gegenstand einer Analyse durch zwei in der Evaluation von Dystonie-Patienten erfahrene Untersucher, Herrn Prof. Dr. Münchau (Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf) und Herrn Dr. Schmid (Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Lübeck), waren. Das Patientenkollektiv konnte anhand der anamnestischen Angaben und des Ergebnisses der ADL-Beurteilungsskala in drei Gruppen unterteilt werden. In einer statistischen Analyse wurden die Ergebnisse der einzelnen Gruppen hinsichtlich verschiedener Aspekte wie der demographischen Variablen, des Schweregrads und der Symptomprogredienz der Dystonie und des Tremors miteinander verglichen. Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie sind, dass der spezielle Dystonie-Subtyp im mittleren Alter von 12 Jahren mit einem Armtremor begann. Der Armtremor blieb dann meist auf die Arme beschränkt und erwies sich in der klinischen Untersuchung als schwerwiegender als bei anderen Dystonie-Untergruppen. Im mittleren Alter von 40 Jahren entwickelte sich dann eine klinisch bedeutsame ZD, selten kamen andere Dystonien vor. Zudem zeigte sich ein Unterschied im Geschlechterverhältnis, insofern mehrheitlich Männer von diesem speziellen Dystonie-Subtyp betroffen waren. Damit unterschied sich dieser Subtyp in seinem Geschlechterverhältnis, seinem Beginn und der Ausbreitung des Tremors und der Dystonie von anderen Dystonie-Untergruppen. Es ergab sich ein Häufigkeitsanteil von etwa 20% für diesen Dystonie-Subtyp in der hier untersuchten Patientenpopulation.

8. Literaturverzeichnis

1. Hallet M. Dystonia: Abnormal movements result from loss of inhibition. In: Fahn S, Hallett M, DeLong MR (eds). *Dystonia 4: Advances in Neurology* 2004;94:1-7.
2. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurologisches Centralblatt*. Leipzig 1911;30:1090-1107.
3. Barraquer i Roviralta L. Contribución al estudio de la atetosis. *Gaceta Médica Catalana* 1897;20:385-391.
4. Destarac T. Torticollis spasmodique et spasmes fonctionnels. *Revue Neurologique* 1901;9:591–597.
5. Schwalbe MW. Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen. Berlin 1908.
6. Ziehen GT. Ein Fall von tonischer Torsionsneurose. Demonstrationen im Psychiatrischen Verein zu Berlin. *Neurologisches Centralblatt*. Leipzig 1911;30:109-110.
7. Flatau E, Sterling W. Progressiver Torsionsspasmus bei Kindern. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. Originalien, 1911;7:586–612.
8. Pearce JMS. Lluís Barraquer i Roviralta and the origins of torsion dystonia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004;75:582.
9. Gündel H, Ceballos-Baumann AO. Dystone Störungen und psychische Beeinträchtigung am Beispiel zervikaler Dystonie. In: Jahn T (ed). *Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen*. Berlin 2004;254.
10. Schwalbe 1908, zit. n. Oppenheim 1911.
11. Mendel K. Torsionsdystonie. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1919;46:309-361.
12. Cartwright L. *Screening the body: tracing medicine's visual culture*. 2nd ed, University of Minnesota Press 1995;3:72-76.
13. Goetz CG, Vilensky JA. Early cinematographic studies of generalized dystonia. *Movement Disorders* 2006;21:1561-1565.
14. Marsden CD, Harrison MJG. Idiopathic torsion dystonia (Dystonia Musculorum Deformans) A review of forty-two patients. *Brain* 1974;97:793-810.

15. Marsden CD, Harrison MJG, et al. The natural history of idiopathic torsion dystonia. In: Eldridge R, Fahn S (eds). *Dystonia. Advances in Neurology*. New York 1976;14:177-186.
16. Bunday S, Harrison MJG, Marsden CD. A genetic study of torsion dystonia. *Journal of medical genetics* 1975;12:12-19.
17. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-q34. *Neuron* 1989;2:1427-1434.
18. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The *DYT1* phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000;54:1746-1753.
19. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Movement Disorders* 1988;3:188-194.
20. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:222-234.
21. Schmidt A, Schneider SA, Hagenah J, Klein C. Dystonien. *Nervenarzt* 2008 (Suppl. 2);79:55-57.
22. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117:859-876.
23. Klein C. Movement disorders: classifications. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:425-439.
24. Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain* 2009;132:2005-2025.
25. Djarmati A, Schneider SA, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. <http://www.thelancet.com/neurology>, April 2, 2009;1-6.
26. Fahn et al. Concept and classification of Dystonia. In: Fahn et al. (eds). *Dystonia 2: Advances in Neurology*. Philadelphia 1988;50:1-8.
27. Zeman W, Kaebler R, Pasamanick B. Idiopathic dystonia musculorum deformans II: The formes frustes. *Neurology* 1960;10:1068-1075.
28. Marsden CD. Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1976;39(12):1204-1209.
29. Schmidt A, Schneider SA, Hagenah J, Klein C. Dystonien. *Nervenarzt* 2008 (Suppl 2);79:58-59.
30. Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007;130:1183-1193.

31. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 1998;44:828-831.
32. Meunier S, Garnero L, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 2001;50:521-527.
33. Tolosa ES, Martí MJ, Jost W. Idiopathische Torsionsdystonien mit Beginn im Erwachsenenalter. In: Watts RL, Koller WC (eds). *Movement Disorders: Neurologic Principles & Practice*, 2nd ed, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2007; 27-50.
34. Rabelais F. *Pantagruel*. Lyon 1532, Kap. IX, XX.
35. Steyerthal A, Solger B. Ueber Torticollis spasmodicus. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1904;38:949-977.
36. Steyerthal A. Zur Geschichte des Torticollis spasmodicus. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1906;41:29-48.
37. Filipovic SR, Jahanshahi M, Bhatia KP, et al. Clinical features of the *geste antagoniste* in cervical dystonia. In: Fahn S, Hallett M, DeLong MR (eds). *Dystonia 4: Advances in Neurology*. Philadelphia 2004;191-198.
38. Münchau A. *Klinische, genetische und elektrophysiologische Untersuchungen zur zervikalen Dystonie*. Hamburg 2002;67-71.
39. Dashtipour K, Lew M. Cervical dystonia. In: Stacy M (ed). *Handbook of Dystonia*. New York 2006;155-162.
40. Münchau A. *Klinische, genetische und elektrophysiologische Untersuchungen zur zervikalen Dystonie*. Hamburg 2002;21-39.
41. Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. *TINS* 1990;13:148-153.
42. Karp B. Limb dystonia. In: Stacy M (ed). *Handbook of Dystonia*. New York 2006;155-162.
43. Schmidt A, Jabusch HC, Altenmüller E, et al. Etiology of musician's dystonia: Familial or environmental?. *Neurology* 2009;72:1248-1254.
44. Dalvi A, Lyons KE, Pahwa R. Secondary Dystonias. In: Stacy M (ed). *Handbook of Dystonia*. New York 2006;245-266.
45. Ceballos-Baumann AO. Dystonien. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds). *Bewegungsstörungen*. Stuttgart u.a. 2005;9:139.
46. Deuschl G, Raethjen J, Köster B. Tremor. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds). *Bewegungsstörungen*. Stuttgart u.a. 2005;14:255-286.

47. Elble RJ. Differential Diagnosis and Clinical Characteristics of Essential Tremor. In: Lyons KE, Pahwa R (eds). *Handbook of Essential Tremor and Other Tremor Disorders*. Boca Raton 2005;77-87.
48. Yanagisawa N, Goto A, Narabayashi H. Familial Dystonia Musculorum Deformans and Tremor. *Journal of neurological Sciences* 1971;16:125-136.
49. Jedynak CP, Bonnet AM, Agid Y. Tremor and Idiopathic Dystonia. *Movement Disorders* 1991; 6:230-236.
50. Ceballos-Baumann AO. Dystonien. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds). *Bewegungsstörungen*. Stuttgart u.a. 2005;9:128-175.
51. Wilms H, Raethjen J. Tremor. *Nervenarzt* 2008;79:975-981.
52. Jankovic J, Mejia NI. Dystonic Tremor. In: Lyons KE, Pahwa R (eds). *Handbook of Essential Tremor and Other Tremor Disorders*. Boca Raton 2005;221-225.
53. Couch JR. Dystonia and tremor in spasmodic torticollis. *Adv Neurol* 1976;14:245-258.
54. Rivest J, Marsden D. Trunk and head tremor as isolated manifestations of dystonia. *Movement Disorders* 1990;5:60-65.
55. Koller WC, Busenbark K, Miner K, the Essential Tremor Study Group. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. *Ann Neurol* 1994;35:717-723.
56. Dürr A, Stevanin G, Jedynak CP. Familial essential tremor and idiopathic torsion dystonia are different genetic entities. *Neurology* 1993;43:2212-2214.
57. Münchau A, Schrag A, Rothwell C, et al. Arm tremor in cervical dystonia differs from essential tremor and can be classified by onset age and spread of symptoms. *Brain* 2001;124:1765-1776.
58. Münchau A. *Klinische, genetische und elektrophysiologische Untersuchungen zur zervikalen Dystonie*. Hamburg 2002;72-84.
59. 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;35:73-77.
60. Consky ES, Basinki A, Belle L et al. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): Assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990;40(suppl 1):445.
61. Fahn S, Tolosa E, Martin C. Clinical rating scale for tremor. In Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore 1988:225-234.

62. Bain PG, Findley LJ, Marsden CD et al. Assessing tremor severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993;56:868-873.
63. Lee LV, Kupke KG, Caballar-Gonzaga F, et al. The Phenotype of the X-Linked Dystonia-Parkinsonism Syndrome: An Assessment of 42 Cases in the Philippines. *Medicine* 1991;70:179-187.
64. Deuschl G, Heinen F, Guschlbauer B, et al. Hand Tremor in Patients With Spasmodic Torticollis. *Movement Disorders* 1997;12:547-552.
65. Shaikh AG, Jinnah HA, Tripp RM, et al. Irregularity distinguishes limb tremor in cervical dystonia from essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2008;79:187-189.
66. Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD. Rapid wrist movements in patients with essential tremor. The critical role of the second agonist burst. *Brain* 1994;117:39-47.

9. Hinweis- und Abkürzungsverzeichnis

Hinweis:

In der vorliegenden Dissertation bezeichnet der Ausdruck „Patient“, „Teilnehmer“ etc. im Allgemeinen gleichermaßen Patientinnen und Patienten, Teilnehmerinnen und Teilnehmer.

Abkürzungen:

AC	Anterocollis
ADL	Activity of Daily Living
ANOVA	Analysis of variance
BFM-S	Burke-Fahn-Marsden-Skala
BS	Blepharospasmus
EMG	Elektromyogramm
ET	Essenzieller Tremor
FASD	Fokale, aufgabenspezifische Dystonie
GPi	<i>Globus pallidus internus</i>
LLC	Linker Laterocollis
LTC	Linker Torticollis
OMD	Oromandibulare Dystonie
RC	Retrocollis
RLC	Rechter Laterocollis
RTC	Rechter Torticollis
SK	Schreibkrampf
TD	Torsionsdystonie
THAP1	Thanatos-associated protein domain-containing apoptosis-associated protein 1
TWSTRS	Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
ZD	Zervikale Dystonie

10. Anhang

10.1.1 Dystonie-Untersuchungsbogen: Abschnitt 1 und 2

Dystonie-Untersuchungsbogen

Datum der Untersuchung:

Untersucher:

Name:
(ggf. Aufkleber)

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Händigkeit:

Eingabe Datenbank (Datum):

Blut Lübeck (Datum):

Symptombeginn Dystonie:

Wann:

Wo (z.B. Hand, Larynx etc.):

Genaue Charakterisierung des Erstphänomens und des Verlaufs:
(tageszeitliche Schwankungen, Alkohol?, plötzlicher Beginn, Trauma zuvor,
Entwicklungsgeschwindigkeit etc.)

Ausbreitung:

Wann / zeitliche Dynamik (hier genaue Beschreibung der Einzelphänomene, Ablauf etc.)

Aktuelle Beschwerden:

Symptombeginn Tremor:

Wann:

Wo (z.B. Hand, Larynx etc.):

Genaue **Charakterisierung des Tremors** und des Verlaufs:
(tageszeitliche Schwankungen, Alkohol?, plötzlicher Beginn, Trauma zuvor,
Entwicklungsgeschwindigkeit etc.; bei welchen Tätigkeiten)

Ausbreitung:

Wann / zeitliche Dynamik (hier genaue Beschreibung der Einzelphänomene, Ablauf etc.)

Aktuelle Beschwerden:

10.1.2. Dystonie-Untersuchungsbogen: Abschnitt 3

Vorgeschichte: s. Fragebogen Lübeck
Hypoxie:

Trauma (siehe auch oben):

Anderes

Botulinumtoxinanamnese:

Seit wann:

Wann letzte Spritze:

Anderes

Psychosoziale Anamnese (Beruf!):

Risikofaktoren:

Familienanamnese (Stammbaum!):

Medikation aktuell und früher (Neuroleptika?):

10.1.3. Dystonie-Untersuchungsbogen: Abschnitt 4

Verteilung (Häkchen):

Generalisiert:

Hemi:

Multifokal:

Segmental:

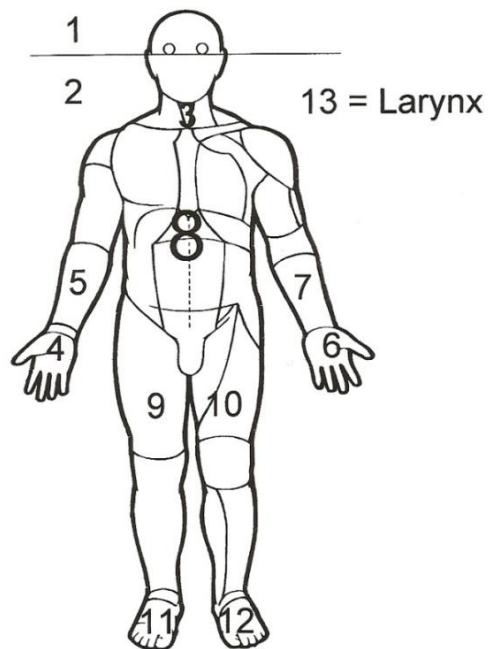
Fokal:

Andere:

Geste:

Zusätzliche Bewegungsstörungen
Myoklonus, Chorea, Park

Andere klinische Auffälligkeiten (Augenbewegungen!):



10.2.1. Burke-Fahn-Marsden-Beurteilungsskala: Behinderungsskala

A. Sprache ☐

0 – Normal.

1 – Leicht beeinträchtigt; keine Verständigungsschwierigkeiten.

2 – Leichte Verständigungsschwierigkeiten.

3 – Deutliche Verständigungsschwierigkeiten.

4 – Vollständige oder fast vollständige Anarthrie.

B. Handschrift (Tremor oder Dystonie) ☐

0 – Normal.

1 – Leicht beeinträchtigt; noch leserlich.

2 – Fast unleserlich.

3 – Unleserlich.

4 – Unfähig einen Stift zu ergreifen oder länger zu halten.

C. Essen ☐

0 – Normal.

1 – Benützt „Tricks“; keine Hilfe erforderlich.

2 – Kann essen, aber nicht schneiden.

3 – Kann nur mit den Fingern essen.

4 – Muß gefüttert werden.

D. Schlucken ☐

0 – Normal.

1 – Gelegentliches Würgen.

2 – Häufiges Würgen; Schluckstörungen.

3 – Unfähig, feste Nahrung zu schlucken.

4 – Erhebliche Schwierigkeiten, weiche und flüssige Nahrung zu schlucken.

E. Hygiene ☐

0 – Normal.

1 – Unbeholfen; jedoch keine Hilfe erforderlich.

2 – Braucht bei einigen Verrichtungen Hilfe.

3 – Braucht bei den meisten Verrichtungen Hilfe.

4 – Braucht bei allen Verrichtungen Hilfe.

F. Anziehen ☐

0 – Normal.

1 – Unbeholfen; jedoch keine Hilfe erforderlich.

2 – Braucht bei einigen Verrichtungen Hilfe.

3 – Braucht bei den meisten Verrichtungen Hilfe.

4 – Braucht bei allen Verrichtungen Hilfe.

G. Gehen ☐

0 – Normal.

1 – Leicht beeinträchtigt; kaum wahrnehmbar.

2 – Mäßig beeinträchtigt; eindeutig erkennbar.

3 – Stark beeinträchtigt.

4 – Braucht Hilfe beim Gehen.

5 – An den Rollstuhl gefesselt.

Funktion	Score
Sprache	0-4
Schreiben	0-4
Essen	0-4
Schlucken	0-4
Hygiene	0-4
Anziehen	0-4
Gehen	0-4
Summe	(Maximum = 30)

10.2.2. Burke-Fahn-Marsden-Beurteilungsskala: Skala zum motorischen Schweregrad

I. Provokationsfaktor

A. Allgemein

- 0 – Keine Dystonie in Ruhe oder bei Bewegung.
- 1 – Dystonie bei bestimmten Bewegungen.
- 2 – Dystonie bei vielen Bewegungen.
- 3 – Dystonie bei Bewegung eines entfernten Körperteils oder in Ruhe.
- 4 – Dystonie in Ruhe vorhanden.

B. Sprache und Schlucken

- 1 – Gelegentlich Sprache oder Schlucken beeinträchtigt.
- 2 – Häufig Sprache oder Schlucken beeinträchtigt.
- 3 – Häufig Sprache und gelegentlich Schlucken beeinträchtigt bzw. umgekehrt.
- 4 – Häufig Sprache und Schlucken beeinträchtigt.

II. Schwerefaktoren

Augen

- 0 – Keine Dystonie vorhanden.
- 1 – Geringfügig; Gelegentliches Blinzeln.
- 2 – Leicht; Häufiges Blinzeln ohne verlängerte Spasmen beim Lidschluß.
- 3 – Mäßig; Verlängerte Spasmen beim Lidschluß, aber Augen meist offen.
- 4 – Schwer; Verlängerte Spasmen beim Lidschluß; Augen mindestens 30% der Zeit geschlossen.

Mund

- 0 – Keine Dystonie vorhanden.
- 1 – Geringfügig; Gelegentliches Grimassieren oder andere Mundbewegungen (z. B. Kiefer geöffnet oder zusammengeklappt, Zungenbewegungen).
- 2 – Leicht; Bewegungen in weniger als 50% der Zeit.
- 3 – Fast ständig mäßige dystone Bewegungen oder Kontraktionen.
- 4 – Fast ständig schwere dystone Bewegungen oder Kontraktionen.

Sprache und Schlucken

- 0 – Normal.
- 1 – Geringfügig beeinträchtigt; keine Verständigungsschwierigkeiten oder nur gelegentliches Würgen.
- 2 – Leichte Verständigungsschwierigkeiten oder häufiges Würgen.
- 3 – Deutliche Verständigungsschwierigkeiten oder Unfähigkeit, feste Nahrung zu schlucken.
- 4 – Völlige oder fast völlige Anarthrie oder deutliche Schwierigkeiten, weiche oder flüssige Nahrung zu schlucken.

Nacken

- 0 – Keine Dystonie vorhanden.
- 1 – Geringfügige Beeinträchtigung; gelegentliches Verdrehen.
- 2 – Offensichtlicher Torticollis, leicht ausgeprägt.
- 3 – Mäßiges Verdrehen.
- 4 – Starkes Verdrehen.

Arm

- 0 – Keine Dystonie vorhanden.
- 1 – Geringfügig; klinisch unbedeutend.
- 2 – Leicht; Offensichtliche Dystonie, aber keine Behinderung.
- 3 – Mäßig; Fähigkeit zum Greifen erhalten.
- 4 – Schwer; Unfähig zu greifen.

Rumpf

- 0 – Keine Dystonie vorhanden.
- 1 – Geringfügig gebeugt; klinisch unbedeutend.
- 2 – Eindeutig gebeugt; jedoch keine Beeinträchtigung beim Stehen oder Gehen.
- 3 – Mäßig gebeugt; Beeinträchtigung beim Stehen oder Gehen.
- 4 – Stark gebeugt; Stehen oder Gehen unmöglich.

Bein

- 0 – Keine Dystonie vorhanden.
- 1 – Geringfügige Dystonie; jedoch keine Beeinträchtigung, klinisch unbedeutend.
- 2 – Leichte Dystonie; Gang lebhaft, ohne Hilfe möglich.
- 3 – Mäßige Dystonie; schwere Beeinträchtigung des Gehens bzw. Hilfe erforderlich.
- 4 – Schwere Dystonie; Unfähigkeit zum Stehen oder Gehen des betroffenen Beins.

Region	Provokationsfaktor		Schwerefaktor	Wichtung	Ergebnis
Augen	0-4	x	0-4	0,5	0-8
Mund	0-4	x	0-4	0,5	0-8
Sprache/Schlucken	0-4	x	0-4	1,0	0-16
Nacken	0-4	x	0-4	0,5	0-8
rechter Arm	0-4	x	0-4	1,0	0-16
linker Arm	0-4	x	0-4	1,0	0-16
Rumpf	0-4	x	0-4	1,0	0-16
rechtes Bein	0-4	x	0-4	1,0	0-16
linkes Bein	0-4	x	0-4	1,0	0-16
					Summe (Maximum = 120)

10.3.1. TWSTR-Skala: Teil 1



I. Torticollis Severity Scale

A. Maximal Excursion

1. Rotation (*turn: right or left*)

- 0 = None [0°]
- 1 = Slight [$< 1/4$ range, 1°–22°]
- 2 = Mild [$1/4 - 1/2$ range, 23°–45°]
- 3 = Moderate [$1/2 - 3/4$ range, 46°–67°]
- 4 = Severe [$> 3/4$ range, 68°–90°]

2. Laterocollis (*tilt: right or left, exclude shoulder elevation*)

- 0 = None [0°]
- 1 = Mild [1°–15°]
- 2 = Moderate [16°–35°]
- 3 = Severe [$> 35^\circ$]

3. Anterocollis/Retrocollis (*a or b*)

a. Anterocollis

- 0 = None
- 1 = Mild downward deviation of chin
- 2 = Moderate downward deviation (approximates $1/2$ possible range)
- 3 = Severe (chin approximates chest)

(continues inside)

b. Retrocollis

- 0 = None
- 1 = Mild backward deviation of vertex with upward deviation of chin
- 2 = Moderate backward deviation (approximates $1/2$ possible range)
- 3 = Severe (approximates full range)

4. Lateral shift (*right or left*)

- 0 = Absent
- 1 = Present

5. Sagittal shift (*forward or backward*)

- 0 = Absent
- 1 = Present

B. Duration Factor (*Weighted x 2*)

- 0 = None
- 1 = Occasional deviation ($< 25\%$ of the time, most often submaximal)
- 2 = Occasional deviation ($< 25\%$ of the time, often maximal) or Intermittent deviation (25%–50% of the time, most often submaximal)
- 3 = Intermittent deviation (25%–50% of the time, often maximal) or Frequent deviation (50%–75% of the time, most often submaximal)
- 4 = Frequent deviation (50%–75% of the time, often maximal) or Constant deviation ($> 75\%$ of the time, most often submaximal)
- 5 = Constant deviation ($> 75\%$ of the time, often maximal)

C. Effect of Sensory Tricks

- 0 = Complete relief by one or more tricks
- 1 = Partial or only limited relief by tricks
- 2 = Little or no benefit from tricks

D. Shoulder Elevation/Anterior Displacement

- 0 = Absent
- 1 = Mild ($< 1/3$ possible range, intermittent or constant)
- 2 = Moderate ($1/3 - 2/3$ possible range and constant, $> 75\%$ of the time) or Severe ($> 2/3$ possible range and intermittent)
- 3 = Severe and constant

E. Range of Motion (*without aid of sensory tricks*)

- 0 = Able to move to extreme opposite position
- 1 = Able to move head well past midline but not to extreme opposite position
- 2 = Able to move head barely past midline
- 3 = Able to move head toward but not past midline
- 4 = Barely able to move head beyond abnormal posture

F. Time (*up to 60 seconds*) for which patient is able to maintain head within 10° of neutral position without using sensory tricks (*mean of two attempts*)

- 0 = > 60 seconds
- 1 = 46–60 seconds
- 2 = 31–45 seconds
- 3 = 16–30 seconds
- 4 = < 15 seconds

II. Disability Scale (MAXIMUM = 20)

A. Work (*occupation or housework/home management*)

- 0 = No difficulty
- 1 = Normal work expectations with satisfactory performance at usual level of occupation but some interference by torticollis
- 2 = Most activities unlimited, selected activities very difficult and hampered but still possible with satisfactory performance
- 3 = Working at lower than usual occupation level; most activities hampered, all possible but with less than satisfactory performance in some activities
- 4 = Unable to engage in voluntary or gainful employment; still able to perform some domestic responsibilities satisfactorily
- 5 = Marginal or no ability to perform domestic responsibilities

10.3.2. TWSTR-Skala: Teil 2 und 3

B. Activities of Daily Living (*e.g., feeding, dressing, or hygiene, including washing, shaving, makeup, etc.*)

- 0 = No difficulty with any activity
- 1 = Activities unlimited but some interference by torticollis
- 2 = Most activities unlimited, selected activities very difficult and hampered but still possible using simple tricks
- 3 = Most activities hampered or laborious but still possible; may use extreme tricks
- 4 = All activities impaired; some impossible or require assistance
- 5 = Dependent on others in most self-care tasks

C. Driving

- 0 = No difficulty (or has never driven a car)
- 1 = Unlimited ability to drive but bothered by torticollis
- 2 = Unlimited ability to drive but requires tricks (including touching or holding face, holding head against head rest) to control torticollis
- 3 = Can drive only short distances
- 4 = Usually cannot drive because of torticollis
- 5 = Unable to drive and cannot ride in a car for long stretches as a passenger because of torticollis

D. Reading

- 1 = Unlimited ability to read in normal seated position but bothered by torticollis
- 2 = Unlimited ability to read in normal seated position but requires use of tricks to control torticollis
- 3 = Unlimited ability to read but requires extensive measures to control torticollis or is able to read only in nonseated position (e.g., lying down)
- 4 = Limited ability to read because of torticollis despite tricks
- 5 = Unable to read more than a few sentences because of torticollis

(continues on back)

E. Television

- 0 = No difficulty
- 1 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but bothered by torticollis
- 2 = Unlimited ability to watch television in normal seated position but requires use of tricks to control torticollis
- 3 = Unlimited ability to watch television but requires extensive measures to control torticollis or is able to view only in nonseated position (e.g., lying down)
- 4 = Limited ability to watch television because of torticollis
- 5 = Unable to watch television more than a few minutes because of torticollis

F. Activities Outside the Home (*e.g., shopping, walking about, movies, dining, and other recreational activities*)

- 0 = No difficulty
- 1 = Unlimited activities but bothered by torticollis
- 2 = Unlimited activities but requires simple tricks to accomplish
- 3 = Accomplishes activities only when accompanied by others because of torticollis
- 4 = Limited activities outside the home; certain activities impossible or given up because of torticollis
- 5 = Rarely if ever engages in activities outside the home

B. Duration of Pain

- 0 = None
- 1 = Present $< 10\%$ of the time
- 2 = Present 10%–25% of the time
- 3 = Present 26%–50% of the time
- 4 = Present 51%–75% of the time
- 5 = Present $> 76\%$ of the time

C. Disability Due to Pain

- 0 = No limitation or interference from pain
- 1 = Pain is quite bothersome but not a source of disability
- 2 = Pain definitely interferes with some tasks but is not a major contributor to disability
- 3 = Pain accounts for some (less than half) but not all of disability
- 4 = Pain is a major source of difficulty with activities; separate from this, head pulling is also a source of some (less than half) disability
- 5 = Pain is the major source of disability, without it most impaired activities could be performed quite satisfactorily despite the head pulling

1. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with Botulinum Toxin*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.;1994:211–237.

This rating scale is provided by WE MOVE. Additional scales and assessment forms are available at www.wemove.org (<http://www.wemove.org>)



©WE MOVE™

10.4.1. Abschnitt A der klinischen Tremor-Beurteilungsskala

A

1.-9. Tremor:

Beurteilung von Zungen-, Stimm-, Kopf-, Rumpf- und Kopftremor in Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionsbedingung (**s. Tab. A**)

(**in Ruhe:** für Kopf und Rumpf im Liegen; **in Haltebedingung:** o.Extr.: Arme ausgestreckt, Hände leicht gestreckt, Finger leicht gespreizt; u.Extr.: Beine in Hüfte und Knie gebeugt; Füße dorsalflektiert; Zunge hervorgestreckt; Kopf und Rumpf: im Sitzen o. Stehen; in **Aktion o. Intention:** o.Extr.: FNV u.a.; u.Extr.: Zeh zum Finger in gebeugter Haltung u.a.)

- 0 = Nicht vorhanden
- 1 = Gering ausgeprägt (<0.5cm); kaum wahrnehmbar; kann intermittierend auftreten.
- 2 = Mäßig ausgeprägt; Amplitude (0.5-1cm); kann intermittierend auftreten.
- 3 = Deutlich ausgeprägt (1-2cm).
- 4 = Stark ausgeprägt (>2cm).

A

(**in Ruhe:** für Kopf und Rumpf im Liegen; **in Haltebedingung:** o.Extr.: Arme ausgestreckt, Hände leicht gestreckt, Finger leicht gespreizt; u.Extr.: Beine in Hüfte und Knie gebeugt; Füße dorsalflektiert; Zunge hervorgestreckt; Kopf und Rumpf: im Sitzen o. Stehen; in **Aktion o. Intention:** o.Extr.: FNV u.a.; u.Extr.: Zeh zum Finger bei flektiertem Bein u.a.)

	Ruhetremor	Haltetremor	Aktions-/Int.tremor	Summe
1. Gesichtstremor		-----	-----	
2. Zungentremor			-----	
3. Stimmtremor	-----	-----		
4. Kopftremor			-----	
5. Tremor o. Extr. re.				
6. Tremor o. Extr. li.				
7. Rumpftremor			-----	
8. Tremor u. Extr. re.				
9. Tremor o. Extr. li.				

Gesamt:

(80P)

10.4.2. Abschnitt B der klinischen Tremor-Beurteilungsskala

B

10. Handschrift



Schreiben des Standardsatzes "Dies ist eine Probe meiner besten Handschrift" mit Unterschrift und Datum.

- 0 = Normal
- 1 = Geringe Beeinträchtigung; etwas unordentlich, zitterig.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung; leserlich aber mit erheblichem Zittern.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung; unleserlich.
- 4 = Starke Beeinträchtigung; unfähig einen Stift zum Papier zu führen ohne Mithilfe der anderen Hand.

11.-13. Zeichnen



Es müssen jeweils die beiden markierten Punkte der einzelnen Zeichnungen verbunden werden, ohne daß sich die Linien kreuzen. Prüfung beider Hände, Beginn mit der weniger stark beeinträchtigten Seite, **ohne Aufstützen der Hand oder des Arms.**

10. Schreiben:

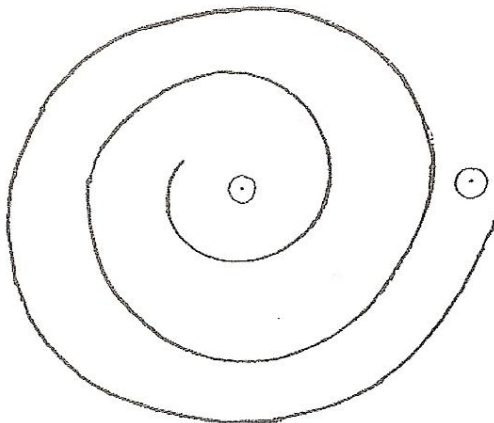
Dies ist eine Probe meiner besten Handschrift.

Name

Datum

11.-13. Zeichnen: mit rechter/linker Hand

A.



B.

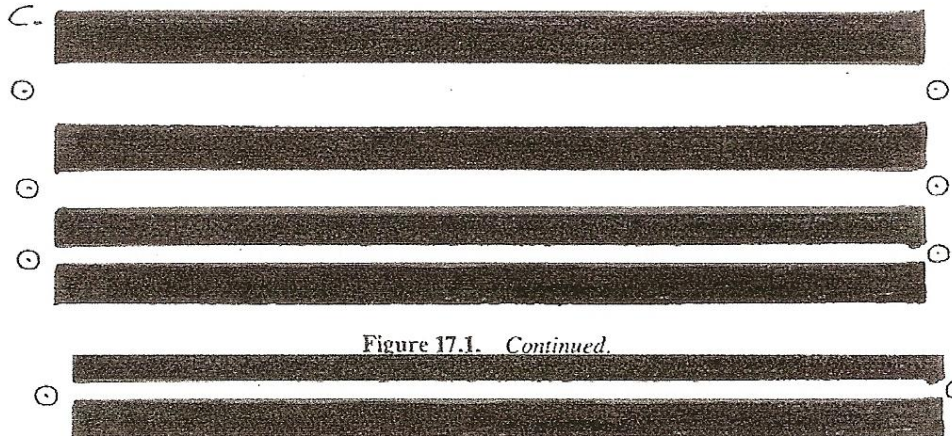
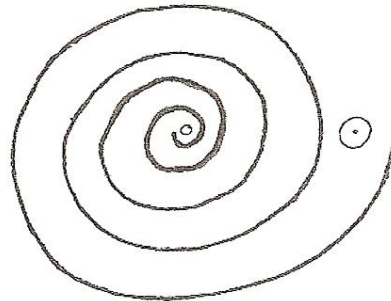


Figure 17.1. Continued.

Figure 17.1. Continued.

B

10.Handschrift (nur dominante Seite)			
	rechts	Links	Summe
11.Zeichnung A			
12.Zeichnung B			
13.Zeichnung C			
14.Wasser umfüllen			

Gesamt:

(36P)

10.4.3. Abschnitt C der klinischen Tremor-Beurteilungsskala

C

15. Sprache ☐

(durch den Untersucher geratet; einschließlich spasmodische Dysphonie, falls vorhanden)

- 0 = Normal.
- 1 = Leichtes Zittern der Stimme, nur bei Nervosität.
- 2 = Ständig leichtes Zittern der Stimme.
- 3 = Mäßiges Zittern der Stimme
- 4 = Starkes Zittern der Stimme. Einige Wörter schwer zu verstehen.

(Items 16-22 nach Anamnese geratet)

16. Essen ☐

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann feste Nahrung zum Mund führen, wobei nur selten etwas herunterfällt.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Erbsen u.ä. fallen häufig herunter, muß den Kopf weit über den Teller beugen.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung. Kann nicht selbständig schneiden oder braucht beide Hände zum Essen.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Braucht Hilfe beim Essen.

17. Aufnahme flüssiger Nahrung ☐

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann noch einen Löffel benutzen, wenn dieser nicht ganz gefüllt ist.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Kann keinen Löffel mehr benutzen, benutzt Tasse oder Glas.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung. Kann nur aus der Tasse trinken, wenn sie mit beiden Händen gehalten wird.
- 4 = Schwere Beeinträchtigung. Kann nur mit Strohhalm trinken.

18. Hygiene ☐

- 0 = Normal.
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Tätigkeiten selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern; benützt elektrischen Rasierapparat wegen des Tremors.
- 3 = Deutlichen Beeinträchtigung, feinmotorische Tätigkeiten, wie auflegen von Lippenstift, Rasieren (auch mit elektr. Rasierapparat) nur unter Zuhilfenahme der zweiten Hand möglich.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Unfähig feinmotorische Tätigkeiten auszuführen.

19. Anziehen ☐

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen allein ausführen, ist jedoch überdurchschnittlich vorsichtig.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Kann alle Verrichtungen selbständig ausführen, jedoch mit Fehlern.
- 3 = Deutlichen Beeinträchtigung. Braucht z.B. Hilfe beim Zuknöpfen oder Binden der Schuhbänder.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Braucht bei einfachen motorischen Tätigkeiten Hilfe.

20. Schreiben ☐

- 0 = Normal
- 1 = Leichte Beeinträchtigung. Leserlich kann noch Briefe schreiben.
- 2 = Mäßige Beeinträchtigung. Leserlich kann keine Brief mehr schreiben.
- 3 = Deutliche Beeinträchtigung. Unleserlich.
- 4 = Starke Beeinträchtigung. Unfähig Schecks o.ä. zu unterschreiben.

21. Beruf ☐

- 0 = Keine berufliche Beeinträchtigung.
- 1 = Kann noch arbeiten, muß jedoch vorsichtiger sein als der Durchschnitt.
- 2 = Kann noch arbeiten, jedoch mit Fehlern. Berufliche Beeinträchtigung durch den Tremor.
- 3 = Kann nicht mehr in seinem Beruf arbeiten. Arbeitswechsel wegen des Tremors. Tremor beeinträchtigt auch Hausarbeit, wie z.B. Bügeln.
- 4 = Kann keinem Beruf mehr nachgehen; starke Beeinträchtigung bei der Hausarbeit.

Soziale Aktivitäten (Zusatz-Item) ☐

- 0 = Unverändert
- 1 = Geringfügige Veränderung, hält Sozialkontakte aufrecht.
- 2 = Mäßige Veränderung, meidet Kontakt mit Fremden.
- 3 = Deutliche Veränderung, meidet Kontakt mit Freunden.
- 4 = Starke Veränderung, meidet jeglichen Kontakt mit der Außenwelt

C

15. Sprache	
16. Essen	
17. Trinken	
18. Hygiene	
19. Anziehen	
20. Schreiben	
21. Arbeit	

Gesamt: _____ (28P)

Gesamtsumme A/B/C: _____ (144P)

Schweregrad (erreichte Gesamtsumme x 100 / max.Summe (144P)): _____ (%)

Allg. Einschätzung des Untersuchers der funktionellen Einschränkung durch den Tremor:

- O = keine
- 1 = leicht (1-24%)
- 2 = mäßig (25-49%)
- 3 = deutlich (50-74%)
- 4 = schwer (75-100%)

Allg. Einschätzung des Patienten der funktionellen Einschränkung durch den Tremor:

- O = keine
- 1 = leicht (1-24%)
- 2 = mäßig (25-49%)
- 3 = deutlich (50-74%)
- 4 = schwer (75-100%)

10.5.1. ADL-Beurteilungsskala: Fragebogen 1

Aktivitäten des täglichen Lebens (nach Bain 1993):

1	Essen mit Messer und Gabel schneiden	1	2	3	4
2	Suppe löffeln	1	2	3	4
3	eine Tasse Tee halten	1	2	3	4
4	Milch aus einer Flasche in die Tasse zu schütten	1	2	3	4
5	Geschirr abwaschen und abtrocknen	1	2	3	4
6	Zähne putzen	1	2	3	4
7	mit einem Taschentuch die Nase putzen	1	2	3	4
8	ein Bad nehmen	1	2	3	4
9	den Waschraum benutzen	1	2	3	4
10	Gesicht und Hände waschen	1	2	3	4
11	Schnürbänder zubinden	1	2	3	4
12	Knöpfe zuknöpfen	1	2	3	4
13	Reißverschluß zuziehen	1	2	3	4
14	Brief schreiben	1	2	3	4
15	einen Brief in einen Umschlag stecken	1	2	3	4
16	eine Zeitung halten und lesen	1	2	3	4
17	Telefonnummer wählen	1	2	3	4
18	sich am Telefon verständigen	1	2	3	4
19	Fernsehen gucken	1	2	3	4
20	Wechselgeld greifen	1	2	3	4
21	einen Stecker in die Steckdose stecken	1	2	3	4
22	Tür aufschließen	1	2	3	4
23	Treppe auf- und absteigen	1	2	3	4
24	aus dem Stuhl aufstehen	1	2	3	4
25	einen Einkaufskorb tragen	1	2	3	4

Gesamtsumme _____ (/100P)

- 1 möglich ohne große Schwierigkeiten
- 2 möglich mit leichteren Schwierigkeiten
- 3 möglich mit erheblichen Schwierigkeiten
- 4 die Tätigkeit kann nicht durchgeführt werden

10.5.2. ADL-Beurteilungsskala: Fragebogen 2

Fragebogen zum Handicap:

Hat der Tremor Sie davon abgehalten

1	zu arbeiten?	1	2	3	4
2	sich für eine Arbeit zu bewerben?	1	2	3	4
3	selbständig Einkaufen zu gehen?	1	2	3	4
4	einem Hobby oder Sport nachzugehen?	1	2	3	4
5	öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen?	1	2	3	4
6	ein Auto zu fahren?	1	2	3	4
7	Essen zu gehen?	1	2	3	4
8	in die Ferien zu fahren?	1	2	3	4
9	eine Einladung zu einer Feier anzunehmen?	1	2	3	4

Gesamtsumme _____ (/36P)

- 1 Nein
- 2 Ja, da ich mich durch den Tremor gestört fühle
- 3 Ja, aufgrund der körperlichen Einschränkungen durch den Tremor
- 4 Ja, da ich mich durch den Tremor gestört und körperlich eingeschränkt fühle

Aktuelle Medikation:

10.6.1. Videoprotokoll

STANDARDISIERTES VIDEOPROTOKOLL DYSTONIE

Beth Israel Medical Center: Movement Disorders Research Center, Department. of Neurology

Ärmel bis zum Ellenbogen hochziehen, Socken und Schuhe ausziehen, Hosenbeine bis zum Knie hochziehen

Schreiben Sie auf ein Stück Papier (als Intro-Karte):

- Videotape ID Code & Initialen der Probanden (A, B, C...in der Reihenfolge des Erscheinens auf dem Band)
- Datum der Videoaufnahme

Bitte filmen Sie die gesamte Sequenz, während der Proband Ihnen frontal gegenüber sitzt.

- ☐ **FILMEN SIE DIE INTRO-KARTE für 10 Sekunden.**
- ☐ **GANZER KÖRPER:** Filmen Sie den Probanden auf einem Stuhl sitzend (vorzugsweise ein Stuhl ohne Armlehnen) in Ruhe, Füße flach auf dem Boden, Arme entspannt und auf den Oberschenkeln aufliegend. (Filmen Sie den ganzen Körper. Filmen Sie dann verschiedene Körperteile, inklusive des Gesichtes.)
- ☐ **KOPF:** (filmen Sie das Gesicht, inklusive Schultern)
 - a. Kopf langsam nach links drehen, dann nach rechts, nach oben, geradeaus gerichtet und nach unten.
 - b. Geradeaus schauen, den Kopf nach rechts neigen, so dass sich Ohr und Schulter berühren. Nach links wiederholen.
 - c. Zunge herausstrecken und hin und her bewegen
- ☐ **ARME UND HÄNDE:** (filmen Sie den Oberkörper)
 - a. Arme gestreckt nach vorne halten, mit gespreizten Fingern und Handflächen nach unten.
 - b. Hände langsam umdrehen, so dass die Handflächen zur Decke zeigen.
 - c. Handflächen langsam wieder nach unten drehen.
 - d. Flügelstellung machen: (beide Ellenbogen zur Seite strecken, so dass die Handflächen zum Boden zeigen und sich beide Hände gegenüberstehen; dicht beieinander, aber ohne sich zu berühren)
- ☐ **FINGER ZUR NASE:** (filmen Sie von vorn und nehmen Sie den Arm, Ellbogen und die Finger auf)
 - a. Mit dem Zeigefinger die Nase berühren, dann LANGSAM den Arm zur Seite ausstrecken
 - b. 5 mal mit jeder Hand machen.
- ☐ **SCHNELL AUF EINANDER FOLGENDE BEWEGUNGEN:** (jede 10 mal)
 - a. (filmen Sie beide Hände) Große, schnelle Tip-Bewegungen mit Daumen und Zeigefingern machen. (Zeigefinger auf Daumen)
 - b. Hände vollständig öffnen und zu eng geschlossenen Fäusten schließen.
 - c. (filmen Sie beide Füße) Mit dem Fuß aufstampfen und dafür den gesamten Fuß vom Boden heben. Mit der Zehe/ den Zehen auf den Boden tippen, während die Ferse auf dem Boden steht. Tippen abwechselnd mit Ferse und Zehen. Jede Bewegung mit dem anderen Fuß wiederholen.
- ☐ **STEHEN:**
 - a. Arme vor der Brust verschränken und ohne Hilfe aufstehen; Arme öffnen und wieder hinsetzen
 - b. (filmen Sie die gesamte Körperhaltung) Gesicht zur Kamera, vier Vierteldrehungen machen, dabei nach jeder Drehung anhalten.
- ☐ **HALTUNGSREFLEXTTEST :** (filmen Sie den ganzen Körper)

In stehender Position, entspannt, mit leicht auseinander gestellten Füßen. Bitten Sie eine Person, ungefähr einen halben Meter hinter den Probanden zu treten: die Person soll Ihre Hände auf die Schultern des Probanden legen und diesen (behutsam) zurückziehen, wobei der Proband sein Gleichgewicht wiederherstellen darf. (Probanden auffangen, bevor er umfällt.) 2-3 mal wiederholen.
- ☐ **GEHEN:** (filmen Sie den ganzen Körper; zeigen Sie verschiedene Körperteile (hineinzoomen), besonders die Füße. Versuchen Sie von vorne zu filmen). Einen langen Flur entlang gehen, 4-5 mal hin und zurück.
- ☐ **STIMME:**
 - a. 1 Minute über irgendein Thema sprechen, ohne Namen oder Verwandte zu nennen.
 - b. wiederholen:
 - „Liebe Lilly Lehmann“
 - „Dritte reitende Artilleriebrigade“
 - „Fischers Fritz fischt frische Fische“
 - c. jedes mal tief Luft holen:
 - ein langes „iiiiiiiiiii“ für 10 Sekunden halten
 - ein langes „aaahhh“ für 10 Sekunden halten
 - d. Regenbogengeschichte lesen
- ☐ **SCHREIBEN:** Filmen Sie in der folgenden Sequenz überwiegend den ganzen Oberkörper, inklusive Arm, Schulter und Hals. Um die Handhaltung zu zeigen, bitte hineinzoomen. Filmen Sie auch die Füße während des Schreibprozesses. Mit beiden Händen (erst rechts, dann links):
 - Heute ist ein schöner Sommertag in ... (3 mal)
 - eine vollständige Linie von verbundenen, kleinen, schrägen Schreibschrift l's (Schlingen) (3 mal)
 - Archimedes Spirale (klein in der Mitte der Seite beginnen und fortlaufend größer werden – **Ellenbogen und Handgelenk überm Tisch halten**)

zusätzlich: **pathologische Befunde aus körperlicher Untersuchung, Patient am Instrument** (ca. 1 Min.: Tonleiter 1 mal langsam und 1 mal schnell; eine Bewegung, die schlecht geht)

DIE REGENBOGENGESCHICHTE

Wenn das Sonnenlicht Regentropfen in der Luft streift, dann verhalten sie sich wie ein Prisma und formen einen Regenbogen. Der Regenbogen ist eine Aufspaltung von weißem Licht in viele schöne Farben. Diese nehmen die Gestalt eines langen, runden Bogens an, mit seinem Verlauf hoch oben und seinen zwei Enden scheinbar über den Horizont hinaus. Es befindet sich laut einer Legende ein Topf voll Gold an einem Ende. Menschen suchen, aber niemand hat ihn bisher gefunden. Wenn ein Mann Ausschau nach etwas außerhalb seiner Reichweite hält, sagen seine Freunde, er sucht nach dem Topf voll Gold am Ende des Regenbogens.

Fairbanks, G. (1960) *Voice and Articulation Drillbook*, New York, Evanston, and London: Harper & Row

11. Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater und Dozenten Prof. Dr. Alexander Münchau bedanken für den ansteckenden Enthusiasmus, den er in seinen Beruf legt. Eine meiner ersten Vorlesungen in der Klinik – ich hatte den Themenblock 4 („Kopf-Block“) als erstes gewählt – behandelte die Themen des Fachgebiets Neurologie, u.a. die Bewegungsstörungen. Ich folgte interessiert den Erzählungen zum klinischen Bild eines Morbus Parkinson und erinnerte mich sogleich an die in der Neurophysiologie gelernte Basalganglienschleife, ihre Afferenzen und Efferenzen über inhibitorische und exzitatorische Synapsen. Ich war begeistert von den Behandlungsmöglichkeiten des Ruhetremors im Rahmen einer Parkinsonschen Krankheit, z.B. durch eine Tiefenhirnstimulation, die durch eine Implantation von Elektroden in den *Nucleus subthalamicus* den Ruhetremor intraoperativ wie von Zauberhand stillen konnte. Als nächstes sah ich Bilder und Filme von Patienten mit verschiedenen dystonen Syndromen. Mir fiel auf, wie vielfältig die Dystonien doch sind und wie effektiv sie mit (fast) einem Medikament, dem Botulinumtoxin, behandelt werden können. Ich entschied mich sofort für eine medizinische Dissertation im Fachgebiet der Neurologie und begann diese nach Vorstellung bei meinem Betreuer Prof. Dr. Münchau im Januar 2007.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte ich zwei meiner Leidenschaften miteinander verbinden, das Filmen – in diesem Fall das Filmen von Patienten – und die Medizin. Ich hatte die Möglichkeit, den Ablauf der Sprechstunde für Bewegungsstörungen in der Ambulanz des UKE zu beobachten, bei Behandlungen der Patienten durch Herrn Prof. Dr. Münchau dabei zu sein und später sowohl für die vorliegende Studie als auch im Rahmen des Wahlthemenblocks Neurologie Patienten selbst aufnehmen und untersuchen zu dürfen. In diesem Zusammenhang gilt mein Dank für das Verständnis und die Geduld dem Team in der Poliklinik für Neurologie, in deren Räumlichkeiten ich die Patienten auf Video für die vorliegende Studie aufnehmen durfte.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Tobias Bäumer für die unkomplizierte Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Last but not least möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken für ihre liebevolle Unterstützung und Nervenstärke.

12. Lebenslauf

Sarah Lavinia Florence Schiebler

9.9.1985	in Hamburg geboren	Mutter: Sabine Schiebler Vater: Dr. Ralf Schiebler
1990-91	Internationale Schule	Hamburg-Othmarschen
1991-95	Grundschule Turmweg	Hamburg-Harvestehude
1995-2004	Gelehrtenschule des Johanneums	Hamburg-Winterhude
2001	Wirtschafts-Praktikum bei der Deutschen Bank	Hamburg-Uhlenhorst
2001-2002	Auslandsjahr	
	1. Trimester	King Richard III College Mallorca/Spanien
	2. Trimester	Hochalpinen Institut Ftan/Engadin/Schweiz
	3. Trimester	Peninsula Highschool Los Angeles/USA
19.6.2004	Abitur an der Gelehrtenschule des Johanneums	Hamburg-Winterhude
1.10.2004	Beginn des Studiums der Humanmedizin	Universität Hamburg
Februar/März 2005	Praktika für die Zusatzqualifikation in Molekularer Medizin unter der Leitung von Prof. Dr. Mayr	Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg
August/ September 2005	Krankenpflegepraktikum auf der Station Kinder 5	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Februar 2006	Praktikum für die Zusatzqualifikation in Molekularer Medizin unter der Leitung von Prof. Dr. Rune und Prof. Dr. Schuhmacher	Institut für Anatomie, Universität Hamburg
März/April 2006	Krankenpflegepraktikum auf der Station HNO 1	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
29.8.2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit sehr gutem Erfolg	Universität Hamburg

Januar 2007	Beginn meiner Dissertation in der Abteilung für Neurologie, Universität Hamburg, unter der Leitung von Prof. Dr. Gerloff und Prof. Dr. Münchau	Promotionsthema: „Phänotypisierung eines Dystonie-Subtyps mit einem Erkrankungsbeginn in der Kindheit als Armtremor und späterer Ausbreitung auf andere Körperregionen“
Februar 2007	Erhalt eines Fremdsprachenzertifikats für medizinisches Englisch mit Note „sehr gut“	Universität Hamburg
August 2007	Famulatur in der Herzchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Reichenspurner	Universitäres Herzzentrum, Hamburg
September 2007	Famulatur in der Orthopädie unter der Leitung von Prof. Dr. Kotz	Allgemeines Krankenhaus, Wien, Österreich
14.1.–16.3.2008	Famulatur in der Poliklinik für Neurologie unter der Leitung von Prof. Dr. Zangenmeister	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
16.7.–22.7.2008	Praktikum für die Zusatzqualifikation in Molekularer Medizin unter der Leitung von Dr. Engler	Institut für Neurophysiologie, Universität Hamburg
15.9.–26.9.2008	Praktikum für die Zusatzqualifikation in Molekularer Medizin unter der Leitung von Prof. Dr. Bauer	Institut für Vegetative Physiologie, Universität Hamburg
Februar 2009	Erhalt eines Fremdsprachenzertifikats für medizinisches Spanisch mit Note „sehr gut“	Universität Hamburg
22.6.–10.7.2009	Praktikum für die Zusatzqualifikation in Molekularer Medizin unter der Leitung von Prof. Dr. Mayr	Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg
10.8.–4.10.2009	Teil des Praktischen Jahres in der Klinik für Hepatobiliäre und Obere Gastrointestinalchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Storey	Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia
5.10.–1.11.2009	Teil des Praktischen Jahres in der Klinik für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Nashan	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

2.11.- 30.11.2009	Teil des Praktischen Jahres in der Klinik für Allgemeinchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Izbicki	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Dezember 2009	Erhalt eines Zertifikats über die Zusatzqualifikation in Grundlagen der Molekularen Medizin und Experimentellen Medizin	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
1.12.2009 - 28.3.2010	Teil des Praktischen Jahres in der Klinik für Innere Medizin	Luzerner Kantonsspital, Schweiz
29.3.-18.7.2010	Teil des Praktischen Jahres in der Klinik für Neurologie	National Hospital for Neurology & Neurosurgery, Queen Square, London, United Kingdom
13.6.-17.6.2010	Poster Session & Guided Poster Tour, 14. internationaler Kongress zu Morbus Parkinson und Bewegungsstörungen der Movement Disorder Society	Buenos Aires, Argentinien
21.9.-25.9.2010	Posterpräsentation auf der Neurowoche 2010, Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Mannheim, Deutschland
8.12.2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit gutem Erfolg	Universität Hamburg

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: