Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

Epidemiologie der Dystonie in München

Elisabete Castelon Konkiewitz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Privatdozent Dr. A. O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 08.10.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12. 12. 2001 angenommen.

Inhalt

1 Einleitung ..... S. 1
2 Problemstellung..... S. 7

3 Material und Methodik..... S.7

3.1 Einschlußkriterien..... S. 7
3.2 Erfassungsmethode ..... S. 7
3.3 Diagnosestellung..... S. 8
3.4 Erhebungsbogen ..... S. 8
3.5 Datenverarbeitung ..... S. 9
3.6 Statistische Auswertung S.10
4 Ergebnisse..... S.11
4.1 Erfassungszentren S.11
4.2 Ätiologie S.11
4.3 Topische Aufteilung S.12
4.4 Primäre Torsionsdystonie..... S.13
4.4.1 Fokale primäre Dystonie..... S.14
4.4.2 Segmentale primäre Dystonie..... S.14
4.4.3 Multifokale und generalisierte primäre Dystonie..... S.15
4.5 Sekundäre Dystonie..... S.16
4.6 Betroffene Körperregion..... S.19
4.7 Familienanamnese..... S.21
4.8 Geschlechtsverhältnis..... S.22
4.9 Manifestationsalter..... S.25
4.10 Patientenalter und Erkrankungsdauer zum Erhebungszeitpunkt..... S.27
4.11 Prävalenz..... S.29

5 Diskussion..... S.31

5.1 Erfassungsmethode und Prävalenz..... S.31
5.2 Topisches Verteilungsmuster..... S.33
5.3 Betroffene Körperregion..... S.35
5.4 Familienanamnese..... S.37
5.5 Geschlechtsverhältnis..... S.38
5.6 Manifestationsalter S.40
5.7 Erkrankungsdauer..... S.41

6 Zusammenfassung..... S.43
7 Literaturverzeichnis..... S.45
8 Anhang: Erhebungsbogen..... S.50
9 Danksagung..... S.51

1 Einleitung

Heute wird die Dystonie als Syndrom anhaltender Muskelkontraktionen definiert, die drehende und wiederholte Bewegungen oder abnorme Haltungen bewirken. Eingeführt wurde der Begriff *dystonia musculorum deformans* 1911 von Oppenheim. Dabei beschrieb er eine Störung mit fließenden Muskeltonusfluktuationen „zwischen hypoton und hyperton“, die häufig aber nicht ausschließlich in Zusammenhang mit willkürlichen Bewegungen standen (Oppenheim 1911, S. 1090).

Die Erstfallbeschreibung geht auf Schwalbe zurück, der 1908 über drei Mitglieder einer Familie berichtete, die an einer „eigentümlichen tonischen Krampfform mit hysterischen Symptomen“ litten. Nach der heutigen Klassifikation würden diese Fälle als DYT1- oder Oppenheims Dystonie eingestuft werden (Schwalbe1908).

Während Oppenheim eine organische Ursache für die Dystonie vermutete, glaubte Schwalbe an eine zugrundeliegende Störung psychischer Natur. Und so wurde jahrzehntelang die Diskussion über die Ätiologie dieses in ihrem Erscheinungsbild so merkwürdigen Syndroms sehr kontrovers weitergeführt.

1944 veröffentlichte Herz eine Arbeit, in der er dystone Bewegungen elektrophysiologisch und kinematographisch untersuchte. Dabei sah er die anhaltenden abnormen Haltungen als Kennzeichen dieses Syndroms, grenzte erstmals die primären von den symptomatischen Dystonien ab und legte die Kriterien für ihre Diagnose fest (Herz 1944, S. 305).

1960 erweiterte Zeman den Begriff Dystonie auf lokalisierte Bewegungsstörungen, die er als „forme fruste“ der generalisierten Dystonie ansah, da sie vermehrt bei Angehörigen von Patienten mit generalisierter Dystonie vorkamen (Zeman u. Mitarb. 1960, S.1068).

In den folgenden Jahren wurde zunehmend klarer, daß dieses Syndrom tatsächlich ein breites klinisches Spektrum aufwies. Anhand von Verlaufsbeobachtungen an 42 Patienten mit einer idiopathischen Torsionsdystonie (oder dystonia musculorum deformans) unterstrichen Marsden und Harrison den Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und Prognose dieses Syndroms.
Patienten mit Symptombeginn im Kindesalter wiesen meistens einen schweren Verlauf mit einer ausgeprägten Generalisierungstendenz auf. Setzte die Symptomatik dagegen erst im Erwachsenenalter ein, blieb sie entweder lokalisiert oder ihre Ausbreitung beschränkte sich auf benachbarte Körperregionen (Marsden und Harrison1974, S.801). 1976 führte Marsden die Begriffe fokale und segmentale Dystonie ein, um diese eher milderen Erscheinungsformen zu bezeichnen (Marsden und Mitarb. 1976, S.179).

Auf dieser Grundlage sind zwei Klassifikationsformen entstanden, die immer noch von klinischer Wichtigkeit sind. Einerseits eine Unterteilung nach dem Manifestationsalter (infantile Form: 0-12 Jahre, juvenile Form: 13-20 Jahre und adulte Form: nach dem 20sten Lebensjahr). Andererseits nach dem topischen Verteilungsmuster (fokale Dystonie: eine Körperregion betroffen, segmentale Dystonie: Symptomatik auf benachbarte Körperregionen begrenzt – hier wird in Abhängigkeit der Lokalisation der Störung von einer cranialen, brachialen, axialen, oder cruralen Dystonie geredet -; multifokale Dystonie: nicht benachbarte Körperregionen betroffen; generalisierte Dystonie: Ausdehnung auf mehrere nicht benachbarte Körperregionen, einschließlich mindestens eine der unteren Extremitäten; Hemidystonie: nur eine Körperseite an unterer und oberer Extremität betroffen).

Gleichzeitig führten Marsden und Harrison die bis heute akzeptierte Definition für die idiopathische Torsionsdystonie ein, indem sie die hierfür bereits von Herz 1944 festgelegten diagnostischen Kriterien aufgriffen: Die Krankheit ist klinisch durch dystone Bewegungen und Haltungen gekennzeichnet; anamnestisch wird über eine unauffällige perinatale und frühkindliche Entwicklung berichtet; es besteht kein Hinweis für eine auslösende Erkrankung oder Exposition zu Drogen, die bekanntlich eine Dystonie induzieren können; die klinisch neurologische Untersuchung ergibt keinen Anhalt für cerebelläre, pyramidale, sensible, oder intellektuelle Defizite; die Zusatzdiagnostik (Bildgebung und laborchemische Analysen) ergibt ebenfalls keinen Hinweis für einen zugrundeliegenden Erkrankungsprozess (Marsden und Harrison1974, S.794).

Die Dystonie fängt meistens fokal an, kann dabei jeden Körperteil betreffen und wird auch danach bezeichnet. So entstanden z.B. Begriffe wie zervikale oder laryngeale Dystonie (früher Torticollis spasmodicus bzw. spasmodische Dysphonie genannt), Blepharospasmus, Schreibkrampf, u.s.w. Diese Charakterisierung ist nicht nur deskriptiver Natur, sondern hat vor allem analog zum Manifestationsalter eine prognostische Bedeutung. Denn eine fokale Dystonie an Fuß oder Hand, die meistens im Kindes- oder Jugendalter beginnt, zeigt in der Regel eine ausgeprägte Generalisierungstendenz. Dagegen bleiben die Dystonien im craniozervikalen Bereich, die meistens im mittleren Erwachsenenalter vorkommen, fast immer fokal oder segmental (Marsden 1990, S.139).

Am Ende der 80er und insbesondere in den 90er Jahren kam es zu einem erheblichen Erkenntniszuwachs hinsichtlich der genetischen Grundlage der Dystonien, was neuerdings zu einer Revision der seit 1988 gängigen ätiologischen Klassifikation führte (Fahn1998, S.2). Die Unterteilung in idiopathische und sekundäre Dystonien sollte durch folgende ersetzt werden:

Primäre Dystonien: entsprechen der idiopathischen Torsionsdystonie, d. h. die Dystonie ist die einzige klinische Manifestation (wobei Tremor auch vorkommen kann). Der Begriff „idiopathisch“ sollte verlassen werden, weil er auf eine unklare Ätiologie hindeutete, dabei konnten aber viele primäre Dystonien auf eine genetische Grundlage zurückgeführt werden.

Segregationsanalysen zeigten, daß unter den Aschkenazi Juden die idiopatische Torsionsdystonie einen autosomal dominanten Vererbungsmodus mit 30-40% Penetranz und unterschiedlicher Expressivität aufweist (Bressman u. Mitarb. 1989, S.612)

Ebenfalls ergab eine englische Arbeit, daß im Vereinigten Königreich insgesamt 85% der generalisierten, multifokalen und segmentalen primären Dystonien mit einer Penetranz von ca. 40% und sehr unterschiedlicher Expressivität dominant vererbt werden (Fletcher u. Mitarb.1990, S.379). Bei den fokalen Dystonien hingegen ist die Rolle der genetischen Komponente weniger geklärt. Waddy berichtete, daß hierbei nur 25% der Patienten betroffene Angehörigen hatten (Waddy u. Mitarb. 1991, S.321). Segregationsanalysen sprachen hier für einen autosomal dominanten Vererbungsmodus, wobei die Frage, ob es sich um das gleiche für die generalisierte Dystonie verantwortliche Gen oder um verschiedene Gene handelte, offen blieb.

Mittels Kopplungsanalysen wurde bei einer großen nicht jüdischen Familie das Gen für die Torsionsdystonie auf dem langen Arm von Chromosom 9 lokalisiert (Ozelius u. Mitarb. 1989, S. 1427). In der Folgezeit konnte bei 12 Familien ostjüdischen Ursprungs (Aschkenazim) das Gen (DYT1) dem gleichen Lokus 9q34 zugeordnet werden (Kramer u. Mitarb. 1990, S.114). Weitere klinische Studien wiesen nach, daß das DYT1-Gen einem ganz bestimmten Phänotyp

entspricht (sogenannte Oppenheims Dystonie): Die Symptomatik beginnt in der Kindheit oder vor dem 28. Lebensjahr, meistens in einer Extremität und weist eine ausgeprägte Generalisierungstendenz auf (Bressman u. Mitarb. 1994, S.771).

Mit Hilfe von DNA-Polymorphismen konnte festgestellt werden, daß in der Aschkenazi-Bevölkerung die DYT1-Mutation vor ca. 350 Jahren im litauischen und belorussischen Raum entstand und sich im Rahmen der Migrationen im Laufe der Jahrhunderte geographisch verbreitete. In der gleichen Studie wurde die Häufigkeit des DYT1- Genes und der Torsionsdystonie in der New Yorker jüdischen Bevölkerung auf 1:2000 bzw. 1:6000 geschätzt (Risch u. Mitarb. 1995, S.152).

Während bei der ostjüdischen Bevölkerung mindestens 90% der primären Dystonien auf das DYT1-Gen zurückzuführen sind, ist bei Nichtjuden die Heterogenität groß. Hier können andere Mutationen ein klinisch identisches Phänotyp verursachen. Aus diesem Grund ist bei dieser Gruppe die bei der Aschkenazi Bevölkerung durchaus sinnvolle Gendiagnostik (über drei Marker: ASS, ABL und D9S63) nur von peripherer Bedeutung (Warner u. Mitarb. 1993, S.739).

Bei den familiären Dystonien des Erwachsenenalters scheint das DYT1-Gen nur eine geringe Rolle zu spielen. Bei einigen Familien konnte bereits das ursächliche Gen lokalisiert werden. So wurde bei zwei Mennonieten-Familien mit einer gemischten Form von autosomal dominanter Dystonie das verantwortliche Gen (DYT6) dem Lokus 8p21-22 zugeordnet (Almasy u. Mitarb. 1997, S.670) und bei einer deutschen Familie mit autosomal dominanter zervikaler Dystonie gelang eine Kartierung auf dem Chromosom 18p (DYT7) (Leube u. Mitarb. 1996, S.1673).

Die häufigsten Formen der primären Dystonien sind aber die sporadischen fokalen und segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters, deren Ätiologie noch ungeklärt ist.

Dystonie-plus Syndrome: Hier wird die Dystonie von anderen neurologischen Symptomen begleitet. Bislang sind zwei Formen bekannt: Die Dystonie mit Parkinsonismus - sogenannte DOPA sensitive Dystonie - und die Dystonie mit Myoklonus.

Die DOPA sensitive Dystonie (DSD) erhielt diesen Namen aufgrund des deutlichen Ansprechens der Symptomatik auf bereits kleine Dosen von L-DOPA. Dystonie und Parkinsonoid mit einer ausgeprägten Tagesfluktuation sind die klassischen klinischen Merkmale. Die Erkrankung beginnt meistens in der Kindheit mit Gangstörung. Manifestation in Form einer „spastischen Paraplegie“, oder einer „Zerebralparese“, sowie im Erwachsenenalter mit fokaler Dystonie im cranialen, Nacken-, oder Armbereich können aber auch vorkommen. So wird diese zwar seltene Erkrankung, deren genaue Häufigkeit noch unbekannt ist, wahrscheinlich häufig fehldiagnostiziert, dabei handelt es sich um eine behandelbare Entität (Bandmann u. Mitarb.1998, S. 289).

Die DSD wird autosomal dominant mit einer geschlechtsspezifischen Penetranz (höher bei Frauen) vererbt. Die meisten Fälle werden auf eine Mutation des Genes, das für die Enzyme guanosin-triphosphat-zyclohydrolase I kodiert, zurückgeführt. Kopplungsanalysen lokalisierten es auf dem Chromosom 14q22.1 (Ichinose u. Mitarb. 1994, S.236; Nygaard u. Mitarb. 1993, S.386). Ähnliche Phänotype können aber auch durch andere Mutationen entstehen, die rezessiv vererbt werden.

Beim Dystonie-Myoklonus-Syndrom ist der die Dystonie begleitende Myoklonus, meistens in der oberen Körperpartie, mit guter Ansprechbarkeit auf Alkohol und Clonazepam

kennzeichnend. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt. Eine genetische Kartierung war bisher nicht zu erreichen.

Sekundäre Dystonien: Hier ist die dystone Störung durch einen Umweltfaktor entstanden, der zu einer neurochemischen oder strukturellen Hirnläsion führte. Die Ursachen sind Exposition zu Dopaminrezeptorenblocker, perinataler Hirnschaden, zerebrovaskuläres Ereignis, Hirntrauma, Encephalitis, Tumor, unter anderen. Hier scheint das DYT1-Gen eine zu vernachlässigende Rolle zu spielen (Bressman u. Mitarb. 1998, S.113).

Heredodegenerative Erkrankungen: Hierzu gehören Erkrankungen, denen ein neurodegenerativer Prozeß zugrunde liegt. Viele sind genetisch bedingt. Eine Dystonie tritt hierbei nicht immer auf und, wenn vorhanden, wird sie meistens von anderen neurologischen Symptomen begleitet, vor allem von einem Parkinsonoid. Dazu zählen die Wilson-Krankheit, die Chorea-Huntington, der Morbus Parkinson, die Multisystematrophien, mitochondriale Enzephalopathien, unter vielen anderen.

Dyskinesie-Syndrome mit Dystonie: In dieser Kategorie befinden sich die paroxysmalen Dystonien (die kinesiogene und die nicht-kinesiogene dystone Choreoathetose; benigne paroxysmale Dyskinesien der Kindheit), die Tic-Störungen mit dystonen Tics und die hypnogene Dystonie. Hier kann eine differentialdiagnostische Abgrenzung von Epilepsien zumeist schwierig sein (Fahn u. Mitarb. 1998, S.7).

Die Pathophysiologie der Dystonie ist noch weitgehend ungeklärt. Dennoch herrscht insoweit Einigkeit darüber, daß diesem Syndrom zumindest partiell eine Funktionsstörung der Basalganglien zugrunde liegt. Denn bei Patienten mit Hemidystonie konnten strukturelle Läsionen im kontralateralen Basalganglienbereich, insbesondere im Putamen, oder im Thalamus eindeutig nachgewiesen werden (Marsden u. Mitarb. 1985, S. 463, Petigrew u. Mitarb. 1985, S.650); Medikamente, die bekanntlich den Stoffwechsel in den Basalganglien beeinflussen, wie z. B. Neuroleptika, können zu akuten und tardiven Dystonien führen. Außerdem kann sich eine Dystonie, wie bereits aufgeführt, bei erwiesenen Basalganglienerkrankungen, wie der Morbus Parkinson, entwickeln.

Anhand von Studien mit Positronenemissionstomographie (PET), dem MPTP-Parkinson-Tiermodell, sowie elektrophysiologischer Untersuchungen wird derzeit dem Globus pallidus internus eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Dystonie zugeschrieben. Seine abnorme und verminderte Aktivität würde zu einer reduzierten Inhibition thalamischer Projektionskerne führen, die wiederum mit einer erhöhten thalamischen kortikalen Projektion verbunden wäre.

Dieses Erklärungsmodell, das die Dystonie als hyperkinetisches Syndrom auf dem Boden einer thalamischen Enthemmung ansieht, ist jedoch bei weitem nicht ausreichend. Die Frage nach den pathophysiologischen und phänomenologischen Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen Dystonie und Chorea bleibt, z.B., noch offen (Crossman u. Mitarb. 1998, S. 21). Des weiteren wird zunehmend eine cerebelläre und Hirnstammbeteiligung diskutiert, da bei PET-Untersuchungen Alterationen der Deoxyglucoseaktivität auch in diesen Regionen nachgewiesen wurden (Eidelberg 1998, S. 131). So bewegt sich heute das Verständnis der Dystonie in die Richtung, ihre Ursache nicht bei einer anatomischen Einheit zu suchen, sondern sie als Folge einer Störung von parallel und gleichzeitig arbeitenden Netzwerken anzusehen, die über- bzw. unteraktiv sind. Hier scheint nicht nur das quantitative Element, sondern auch die zeitliche Einordnung der neuronalen Aktivität von Wichtigkeit zu sein (Crossman u. Brotchie 1998, S.21).

Große Fortschritte machte im letzten Jahrzehnt die symptomatische Behandlung der Dystonie. Dazu beigetragen hat vor allem die Introdution von Botulinumtoxin in den achtziger Jahren. Zudem erlebten die chirurgischen Therapiemöglichkeiten eine Renaissance. Insbesondere die stereotaktischen Eingriffe, vor allem die Thalamotomie, die Pallidotomie und die Implantation von Stimulationselektroden, aber auch die intrathekale Baclofenverabreichung gewinnen zunehmend an Bedeutung.

In der Tat stellte die Einführung der Therapie mit Botulinumtoxin in die medizinische Praxis eine Revolution dar. Es handelt sich hierbei um das Exotoxin von Clostridium botulinum - einem grampositiven anaeroben Sporenbilder - dessen Herstellung mittels Isolierung aus Bakterienkultur erfolgt. Nach lokaler Injektion in die überaktive Muskulatur bindet sich das Toxin an präsynaptische Rezeptoren, was zu seiner Endozytose und irreversibler Hemmung der Azetylcholinfreisetzung führt. Durch diese Störung der präsynaptischen Übertragung kommt es zu einer Schwäche der Muskulatur, die je nach Applikationsweise und Dosierung des Toxins nach Stunden oder Tagen eintreten kann. Mit einer Latenz von etwa 7 Tagen reagieren Muskel und Nerv auf die funktionelle Denervierung mit Synthese von neuen Azetylcholinrezeptoren und kollateraler Ausprossung von Axonen, was eine Reinervation von Muskelfasern und Wiedererlangung ihrer Funktion bewirkt.

Durch den Advent dieser effektiven, spezifischen und nebenwirkungsarmen Behandlungsmöglichkeit, die inzwischen bei fast allen Formen der fokalen Dystonien angewendet wird, erlangte die Dystonie allgemein mehr Aufmerksamkeit im ärztlichen Kreis. Dieses jahrzehntelang als Rarität angesehene Syndrom wurde nun deutlich häufiger diagnostiziert. Auch die Frage nach epidemiologischen Daten, vor allem als Basis für eine rationelle Planung der Patientenversorgung, da die Kosten dieses Therapieverfahrens nicht unerheblich sind, wurde zunehmend wichtiger. Darüber wurde jedoch bislang wenig erforscht.

Bereits in frühester Zeit erkannte man, daß dieses Syndrom häufiger bei Aschkenazi Juden vorkam. So handelte es sich bei den 3 von Schwalbe 1908 beschriebenen Fällen um eine ostjüdische Familie. 1984 errechnete Zilber in dieser Gruppe in Israel für die primären Dystonien eine Prävalenz von ca. 1:23.000, was im Vergleich zu den Juden afro-asiatischen Ursprungs ungefähr fünf mal höher lag (Zilber u. Mitarb. 1984, S.13). Dieses Ergebnis wurde von Risch (Risch u. Mitarb. 1995, S.156) als schwere Unterschätzung kritisiert, da hierbei nur die schwersten Fälle mit generalisierter Dystonie erfasst wurden, die eigentlich aber nur einen kleinen Teil des gesamten Patientenguts darstellen. Außerdem ist aus anderen Arbeiten bekannt, daß viele Dystoniefälle nicht diagnostiziert werden. Die Symptomatik kann so diskret sein, daß sie erst bei gezielter Untersuchung festgestellt werden kann. So berichteten Fletcher und Bressman in ihren Familienuntersuchungen, daß ungefähr die Hälfte der betroffenen Angehörigen von Dystoniepatienten bis dahin als solches nicht erkannt worden waren (Fletcher u. Mitarb. 1990, S.379; Bressman u. Mitarb. 1989, S.616).

1990 veröffentlichte Nutt eine sehr detaillierte und umfangreiche Arbeit, die auf einer retrospektiven Sichtung von Patientenakten von der Mayo Klinik aus den Jahren 1950-1982 in Rochester basierte (Nutt u. Mitarb. 1990, S.188). Hierbei kam er auf eine Prävalenz von 3,4 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,4-12,4) pro100.000 Einwohner für die generalisierte und 29,5 (17,2-47,9) pro100.000 für die fokalen primären Dystonien. Diese Daten waren lange Zeit die einzigen zuverlässigen in der Literatur, auf die sämtliche Lehrbücher zurückgriffen.

1998 folgte eine englische Arbeit, die neben der Rekrutierung von Patienten aus verschiedenen Institutionen aus dem nordenglischen Raum, sich einiger komplementärer Methoden bediente (Duffey u. Mitarb. 1998; S.123). Vor allem wurde hier, um eine

größtmögliche Patientenzahl zu erfassen, eine umfangreiche Öffentlichkeitsarbeit betrieben, bei der die Bevölkerung von den Medien über die Dystonie aufgeklärt und auf ihre Anzeichen aufmerksam gemacht wurde. Das Ergebnis war eine Prävalenz von 1,4 (95% KI 1,0-1,9) pro100.000 Einwohner für die generalisierte und 12,9 (11,5-14,3) pro100.000 für die fokalen primären Dystonien. In Übereinstimmung mit den Daten von Rochester war die adulte Form deutlich häufiger als die infantile und juvenile, wobei die isolierte zervikale Dystonie gefolgt vom isolierten Blepharospasmus die häufigste Dystonieform darstellte. Ebenfalls bestätigten sich die Daten, was die Geschlechtsverteilung betraf. Während unter den craniozervikalen Dystonien die Frauen im Übergewicht waren, war unter den Schreibkrampfpatienten das männliche Geschlecht häufiger anzutreffen.

Erwähnenswert ist im weiteren eine finnische Arbeit über die zervikale Dystonie, die mit 20,9 pro100.000 für die Frauen und 13 pro 100.000 für die Männer auf eine erheblich höhere Prävalenz kam (Erjanti u. Mitarb. 1996, S.215). Im Gegensatz hierzu lieferte eine japanische Studie, die auf einer retrospektiven Erfassung basierte, für die gesamten fokalen Dystonien eine Prävalenz von lediglich 6,12 (95% KI 3,1-9,2) pro100.000 Einwohner (Nakashima u. Mitarb. 1995, S.440).

Die tatsächliche Prävalenz der Dystonie ist weiterhin nur schwer einzuschätzen aufgrund zahlreicher auf eine komplette Erfassung hinderlich wirkender Faktoren. Wie bereits erwähnt, kann die Ausprägung der Symptomatik sehr unterschiedlich sein. Vor allem aber hat die Dystonie soziale Auswirkungen auf die Betroffenen. So berichtete Butler, daß wiederholte Fehldiagnostizierung, Einstufung der Störung als psychogen, sowie ihr häufig entstellender Charakter viele Patienten zu Resignation und Zurückgezogenheit führen, was ihre Erfassung und richtige Behandlung noch mehr erschweren (Butler u. Mitarb. 1998, S.351).

Unklar bleibt, inwiefern die unterschiedlichen Prävalenzangaben auf die Methodik der jeweiligen Arbeiten, auf die sozioökonomischen Gegebenheiten der jeweiligen Bevölkerung - medizinische Versorgungsstruktur, Informationsstand von Patienten und Ärzten, Bewußtsein für die Dystonie - zurückzuführen sind und inwiefern sie einen genetischen Faktor widerspiegeln. Aus diesem Grund ist die Übertragung von Daten aus anderen Ländern nicht unproblematisch, was die Untersuchung der epidemiologischen Verhältnisse dieses Syndroms im eigenen Land besonders wichtig macht.

2 Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit wird die Prävalenz der Dystonie innerhalb der Stadt München im Jahr 1996 untersucht.

Ziel hierbei ist es zum Einen die Gesamtprävalenz dieser Erkrankung festzustellen, sowie zum Anderen sie nach verschiedenen Kriterien zu unterteilen. Die damit entstehenden Patientenkollektive sollen in ihren klinischen und epidemiologischen Merkmalen dargestellt und untereinander verglichen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sollen im Hinblick auf die bisher veröffentlichte Literatur über Dystonie diskutiert werden.

3 Material und Methodik

3.1 Einschlußkriterien

Eingeschlossen wurden alle an Dystonie erkrankten Patienten, die zum Prävalenzdatum vom 01.06.1996 innerhalb der offiziellen Grenzen der Stadt München lebten.

3.2 Erfassungsmethode

Erfaßt wurden Dystoniepatienten, die sich im Laufe des Jahres 1996 in den Ambulanzen für Bewegungsstörungen der Kliniken rechts der Isar und Großhadern vorstellten.

Darüber hinaus erfolgte in der TU München eine retrospektive Erfassung. Hier wurde zunächst einerseits mit einem Karteisystem gearbeitet, das alle Patienten enthielt, die zwischen 1989 und 1995 in der Ambulanz für Bewegungsstörung vorstellig wurden und bei denen eine Dystonie diagnostiziert wurde. Andererseits wurde im EDV-System durch Eingabe verschiedener „Schlüsselwörter“ (Dystonie, Hemidystonie, Schreibkrampf, spasmodische Dysphonie, Tortikollis, Meige, Blepharospasmus, u.s.w.) unter den zwischen 1992 und 1996 in der Neurologischen Klinik aufgesetzten Arztbriefen, die Diagnose Dystonie herausgesucht. Anschließend wurden die Akten der somit herausgefilterten Patienten studiert und ihnen die wichtigsten Daten zur Erkrankung entnommen. Schließlich wurden diese Patienten, oder ihre Hausärzte telephonisch kontaktiert, wobei vor allem die

Einschlusskriterien überprüft wurden, aber auch einige Informationen aus den Akten anamnestisch ergänzt werden konnten.

Des weiteren wurden zwei niedergelassene Kollegen (ein Phoniater und ein Neurologe), die in ihren Praxen Behandlung mit Botulinum-Toxin durchführten, sowie weitere Münchner neurologische Kliniken über die vorliegende Untersuchung informiert und um die Erfassung ihrer Dystoniepatienten gebeten.

3.3 Diagnosestellung

Die Diagnose wurde klinisch bei nahezu allen Fällen von einem Neurologen , meistens von einem in Bewegungsstörungen versierten Arzt, gestellt. Ausnahme hierbei bildeten lediglich die aus einer phoniatrischen Praxis stammenden Patienten, bei denen eine laryngeale Dystonie von einem Phoniater diagnostiziert wurde.

3.4 Erhebungsbogen

Zur Erleichterung der Datenerhebung wurde ein Erhebungsbogen benutzt, der im Rahmen einer europäischen Studie (ESDE (The Epidemiological Study of Dystonia in Europe) Collaborative Group, siehe Anhang Seite 50) erstellt worden war. Dieser wurde vom jeweiligen untersuchenden Arzt ausgefüllt. Bei den retrospektiv eingeschlossenen Patienten wurden, wie bereits erwähnt, die nötigen Informationen aus den entsprechenden Akten entnommen und ggf. anamnestisch ergänzt.

Der Erhebungsbogen bestand aus sieben Abschnitten:

Im ersten Abschnitt wurde das Erfassungszentrum, d.h. die Klinik oder Praxis, von der der Patient stammte, mit einer Kennziffer identifiziert. Des weiteren wurden die Initialen, das Geburtsdatum und das Geschlecht des Patienten angegeben.

Im zweiten Absatz wurden die Einschlusskriterien, im Jahr 1996 am Leben und in München wohnhaft zu sein, überprüft. Zudem wurde die Erfassungsmethode (im Laufe des Erfassungszeitraumes vom 1996 oder retrospektiv) mit einer Kennziffer vermerkt.

Im dritten Absatz wurde nach dem Sicherheitsgrad bei der Diagnosestellung untersucht. Hierbei galt folgende Einteilung:

Mögliche Dystonie: wenn die Anamnese mit dem Vorliegen eines dystonen Syndroms vereinbar war, bei der klinischen Untersuchung jedoch eindeutige Zeichen hierfür fehlten.

Eindeutige Dystonie: wenn sowohl die Anamnese (mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten), als auch die klinische Untersuchung sichere Hinweise für ein dystones Syndrom lieferten.

In die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden ausschließlich die Patienten, die die Kriterien für eine eindeutige Dystonie erfüllten.

Im vierten Absatz wurde die Dystonie nach der Ätiologie klassifiziert. Hier erfolgte die Einteilung nach der bis 1998 geltenden Klassifikation in primäre und sekundäre Dystonien (Fahn 1988, S.1), wobei die Dystonie-plus-Syndrome und die Dyskinesie-Syndrome mit Dystonie zu den primären und die heredodegenerativen Erkrankungen zu den sekundären Dystonien zählten.

Die ätiologische Zuordnung der Dystonie richtete sich vor allem nach den anamnestischen Angaben und der klinisch-neurologischen Untersuchung.

Zur Diagnosestellung einer tardiven Dystonie sollte der Patient das Neuroleptikum (oder ein anderes gesichert extrapyramidalmotorisch wirksames Medikament) über zumindest drei Monate eingenommen und sich die Symptomatik innerhalb von drei Monaten nach dessen Absetzen entwickelt haben.

Im fünften Abschnitt sollte(n) anhand der klinischen Untersuchung die von der Dystonie betroffene(n) Körperregion(en) aufgezeichnet werden. Hier wurde zusätzlich vom Arzt eine grobe, allgemeine Einschätzung des Schweregrads der dystonen Störung vorgenommen, der mittels einem, zwei oder drei Pluszeichen (für leichte, mittelgradige oder schwere Symptomatik) bei dem oder den entsprechenden Körperteil(en) dargestellt wurde.

Bei der zervikalen Dystonie wurde im Erhebungsbogen nochmals nach Tortikollis, Antekollis und Retrokollis differenziert. Ebenfalls wurde beim Vorliegen einer laryngealen Dystonie der Typ (Adduktor-, Abduktor-, oder Mischtyp) angegeben.

Im sechsten Absatz wurde das anamnestisch erhobene Manifestationsalter dokumentiert.

Zuletzt wurde auf die Familienanamnese eingegangen, die positiv, negativ, oder unbekannt ausfallen konnte. Hierbei wurde ausschließlich nach dem Vorhandensein eines dystonen Syndroms im Angehörigenkreis untersucht. Andere Bewegungsstörungen, wie Tremor- oder Parkinson-Syndrome, wurden somit nicht berücksichtigt. Im positiven Fall sollte der Verwandtschaftsgrad angegeben werden, wobei unter Verwandten ersten Grades die Eltern, Geschwister und Kinder zu verstehen waren.

Die Patientenangaben zur Familienanamnese wurden nicht durch eine klinisch-neurologische Untersuchung der Angehörigen seitens des aufnehmenden Arztes überprüft.

3.5 Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden im Excel-Programm eingegeben und bearbeitet. Anhand der Markierungen vom fünften Abschnitt des Erhebungsbogens wurde die Dystonie je nach topischer Aufteilung in fokal, segmental, multifokal, generalisiert, sowie Hemidystonie unterteilt.

Die segmentale Dystonie wurde weiter in cranial, axial, brachial und crural differenziert.

Zur Berechnung der Prävalenz der verschiedenen Dystonieformen für das Jahr 1996 wurde der Mittelwert der Münchner Einwohnerzahl zwischen Dezember 1995 und Dezember 1996 genommen. Diese Daten wurden vom Statistischen Amt zur Verfügung gestellt.

3.6 Statistische Auswertung

Zum Vergleich normal verteilter kontinuierlicher Merkmale, wie das Manifestationsalter bei den verschiedenen Dystonieformen und in Abhängigkeit vom Geschlecht und die Erkrankungsdauer bei den verschiedenen Dystonieformen wurde der t-Test durchgeführt (bei der Erkrankungsdauer kann man davon ausgehen, daß keine Normalverteilung vorliegt, aber der t-Test ist gegen Abweichungen von der Normalverteilung robust und wurde deswegen auch dann durchgeführt).

Handelte es sich bei den zu vergleichenden Merkmalen um nicht kontinuierliche Merkmale (Geschlechtsverhältnis bei den verschiedenen Dystonieformen), wurde der Vergleich mit dem Vierfeldertest (X^2-Test) durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Es wurde stets eine zweiseitige Prüfung durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Erfassungszentren

Insgesamt konnten 230 Patienten erfasst werden. Über zwei drittel der Fälle (158 Pat. (68,7%)) stammten von der Neurologischen Klinik der TU München, wobei die Mehrzahl davon (135Pat.(85,4%)) im Laufe des Jahres 1996 in der Ambulanz für Bewegungsstörungen erfasst wurde. Die weiteren 23 Fälle beruhten auf einer retrospektiven Erhebung, wobei hiervon lediglich 4 Pat. nicht im Karteisystem der Ambulanz für Bewegungsstörungen eingeschlossen, d.h. ausschließlich stationär behandelt worden waren.

Im Laufe des Jahres 1996 wurden 51 aller Fälle (22,2%) im Klinikum Großhadern und 15 (6,5%) in der Tagesklinik München- Nord erhoben. Ebenfalls im diesen Zeitraum wurden 2 Pat. (0,9%) in einer neurologischen und 4 in einer phoniatrischen Praxis (1,7%) erfaßt.

Somit wurden insgesamt 90,9% der Fälle an den Universitätskliniken identifiziert, hierbei 89% innerhalb der Erfassungsperiode vom 1996 und 11% retrospektiv. Die weiteren 9,1% stammten aus anderen Kliniken und Praxen (Tab.1).

.

TABELLE 1. Erfassungszentren

Behandlungsinstitution	Patientenzahl	Prozentzahl
Neurologische Klinik TU München	158	68,7%
Neurologische Klinik Großhadern	51	22,2%
Tagesklinik Nord	15	6,5%
Niedergelassener Neurologe	2	0,9%
Niedergelassener HNO-Arzt	4	1,7%
Total	230	100,0%

4.2 Ätiologie

Bei der Mehrzahl der Patienten (188 Fälle (81,7%)) wurde eine primäre Dystonie (PTD) diagnostiziert. Die übrigen 42 Fälle wurden als sekundäre Dystonie eingestuft.

Fälle von DOPA-sensitiver Dystonie, Dystonie-Myoklonus-Syndrom, oder Dyskinesie-Syndromen mit Dystonie wurden nicht festgestellt.

Unter den sekundären Dystonien war die tardive Dystonie mit Abstand (81%) die häufigste Ursache. Bei 4 Pat. wurde die Symptomatik auf ein zerebrovaskuläres Ereignis und bei 2 auf einen perinatalen Hirnschaden zurückgeführt.

Des weiteren wurde ein Patient mit einer Kortikobasalganglionären Degeneration (CBGD) identifiziert, sowie einer, bei dem die Dystonie im kausalen Zusammenhang mit einer lokalen Operation gesehen wurde.

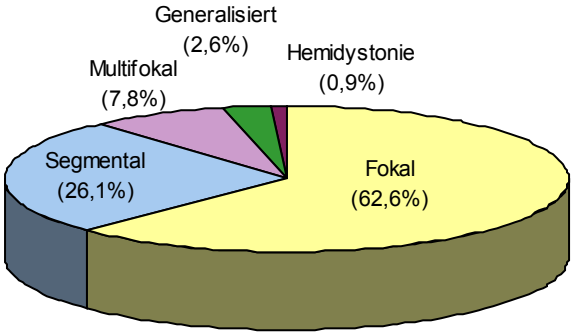
TABELLE 2. Sekundäre Dystonien

Ätiologie	Patientenzahl	Prozentzahl
Neuroleptikaeinnahme	34	81,0%
Cerebrovaskuläres Ereignis	4	9,5%
Perinataler Hirnschaden	2	4,8%
CBGD	1	2,4%
Postoperativ	1	2,4%
Total	42	100,0%

4.3 Topische Aufteilung

Über die Hälfte der Patienten (144 (62,6%)) wies eine fokale und ca. ein Viertel (60 (26,1%)) eine segmentale Dystonie auf. Multifokal erkrankt waren 18 Patienten (7,8%), eine generalisierte Dystonie zeigte sich bei 6 (2,6%). Lediglich in 2 Fällen (0,87%) wurde eine Hemidystonie diagnostiziert (ABB.1).

ABBILDUNG 1.Topische Aufteilung der Dystonien



Der Anteil primärer und sekundärer Dystonien war in Abhängigkeit vom topischen Verteilungsmuster unterschiedlich. So waren 93,1% der fokalen Dystonien eine PTD, während 35,0% der segmentalen, 38,9% der multifokalen 33,3% der generalisierten

Dystonien sowie beide Fälle von Hemidystonie auf eine zugrundeliegende sekundäre Ursache zurückzuführen waren (Tab.3)

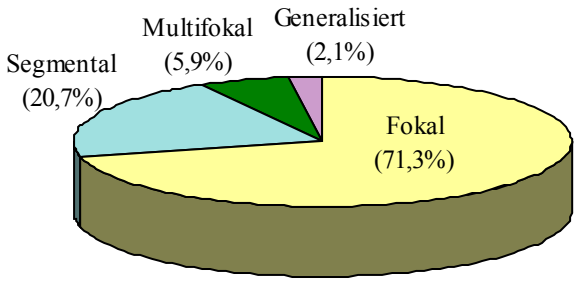
TABELLE 3.Anteil primärer und sekundärer Dystonie in Abhängigkeit vom topischen Verteilungsmuster

	Primäre Dystonie(P)		Sekundäre Dystonie(S)		Verhältnis
Dystonietyp	Patientenzahl	Prozentzahl	Patientenzahl	Prozentzahl	P/S
Fokal	134	93,1%	10	6,9%	13,4 : 1
Segmental	39	65,0%	21	35,0%	1,9 : 1
Multifokal	11	61,1%	7	38,9%	1,6 : 1
Generalisiert	4	66,7%	2	33,3%	2,0 : 1
Hemidystonie	0	0,0%	2	100,0%	0,0 : 1
Total	188	81,7%	42	18,3%	4,5 : 1

4.4 Primäre Torsionsdystonie

In der Gruppe der PTD litten, wie in der Tab.3 gezeigt, 134 Patienten (71,3%) an einer fokalen, 39 (20,7%) an einer segmentalen, 11 (5,9%) an einer multifokalen und 4 (2,1%) an einer generalisierten Dystonie (ABB.2).

ABBILDUNG 2. Topische Aufteilung der ITD



4.4.1 Fokale PTD

Die häufigste Form der fokalen PTD war die zervikale Dystonie, die mehr als die Hälfte der Fälle ausmachte (53,7%). Mit 30,6% war der Blepharospasmus die zweithäufigste Form. An dritter Stelle kam mit 9,7% die laryngeale Dystonie. Hierbei handelte es sich bei 10 Patienten um einen Adduktor-, bei 2 um einen Abduktor- und bei einem um einen Mischtyp.

Drei Patienten litten unter einem isolierten Schreibkrampf. Bei 2 bestand eine Arm/Hand-, bei weiteren 2 eine oromandibuläre und bei einem eine pharyngeale Dystonie (Tab.4).

TABELLE 4. Fokale PTD

Dystonietyp	Patientenzahl	Prozentzahl
Blepharospasmus	41	30,6%
Oromandibuläre Dystonie	2	1,5%
Zervikale Dystonie	72	53,7%
Laryngeale Dystonie	13	9,7%
Pharyngeale Dystonie	1	0,7%
Schreibkrampf	3	2,2%
Arm/Handdystonie	2	1,5%
Total	134	100,0%

4.4.2 Segmentale PTD

Bei allen 39 Fällen von segmentaler PTD handelte es sich um eine Dystonie im craniozervikalen Bereich, wobei bei 89,7% davon (35 Pat.) ein Meige-Syndrom vorlag, während nur 4 Patienten (10,3%) unter anderen Formen der cranialen Dystonie litten (Tab.5).

TABELLE5. Segmentale craniale ITD (ohne Meige-Syndrom)

Initialen	Geschlecht	Dystonie	MA	ED	FA
SM	W	BS/PD	62	05	neg.
BM	W	BS/CD/LD	51	10	n.b.
LL	M	BS/CD	58	18	neg.
GO	W	OM/CD	10	54	neg.

MA = Manifestationsalter, ED = Erkrankungsdauer in Jahren, FA = Familienanamnese, BS = Blepharospasmus, CD = zervikale Dystonie, LD = laryngeale Dystonie, OM = oromandibuläre Dystonie, PD = pharyngeale Dystonie, n.b. = nicht bekannt

Das Meige-Syndrom zeigte sich in 62,9% der Fälle (22 Pat.) isoliert und in 13 in Kombination mit anderen cranialen Dystonien, wobei hier die Mehrzahl (6 Patienten) nur

eine zusätzliche Dystonie aufwies. Bei 4 Patienten waren zwei und bei jeweils einem Patienten drei bzw. vier zusätzliche craniale Dystonien vorhanden.

Die dem Meige-Syndrom am häufigsten begleitende Dystonie war in dieser Gruppe die zervikale Dystonie (9 Pat.). An zweiter Stelle kam mit 5 Betroffenen die laryngeale Dystonie. Eine zusätzliche Zungen- bzw. pharyngeale Dystonie war jeweils bei 4 Patienten zu beobachten (Tab.6).

TABELLE 6. Patienten mit zusätzlichen cranialen Dystonien zu dem Meige-Syndrom

Initialen	Geschlecht	zusätzliche Dystonie	MA	ED	FA
EL	M	ZD	73	02	neg.
GN	M	CD	45	10	neg.
HA	W	CD	60	09	neg.
ML	W	CD	51	02	neg.
TS	W	CD	69	08	neg.
AS	W	PD	61	09	pos. (2. Grad) *
RL	M	CD	22	32	neg.
RG	M	ZD/LD	68	01	n.b.
EF	W	ZD/CD	39	30	neg.
MM	W	CD/LD	42	37	neg.
HH	M	ZD/CD/LD/PD	55	04	pos. (1. Grad) *
KI	W	CD/LD/PD	61	14	neg.
EF	W	LD/PD	48	15	neg.

MA = Manifestationsalter, ED = Erkrankungsdauer in Jahren, FA = Familienanamnese, CD = zervikale Dystonie, PD = pharyngeale Dystonie, ZD = Zungendystonie, LD = laryngeale Dystonie, n.b. = nicht bekannt
* Verwandtschaftsgrad bei positiver Familienanamnese

4.4.3 Multifokale und generalisierte PTD

Insgesamt wurden 11 Fälle von multifokaler und 4 von generalisierter PTD festgestellt. Die Geschlechtsverteilung war in beiden Gruppen mit 5 Frauen und 6 Männern in der ersten und 2 Frauen und 2 Männern in der zweiten gleich.

Das durchschnittliche Manifestationsalter jedoch unterschied sich beträchtlich. Während es bei den multifokal Erkrankten bei 39,9 Jahren lag, betrug es in der Gruppe der generalisierten

Dystonie 9,8 Jahre. Bei der jeweiligen Erkrankungsdauer ergaben sich dagegen vergleichbare Werte (17,6 bzw. 22,0 Jahre).

Eine positive Familienanamnese war in beiden Gruppen bei keinem Patienten eruierbar (Tab.7).

TABELLE 7. Multifokale/generalisierte PTD

Initialen	Geschlecht	Dystonietyp	Dystonie/Betroffene Körperregion	MA	ED	FA
WK	M	MF	BS/OM/re. OE	6	79	n.b.
SJ	W	MF	BS/OM/CD/LD/re OE/Stamm	36	19	neg.
WH	M	MF	OM/CD/Stamm	16	29	neg.
GC	W	MF	BS/OM/CD/LD/SK	49	4	n.b.
PB	M	MF	CD/re. OE/li. OE	64	16	neg.
HB	M	MF	CD/re. Arm/li. Arm/SK/Stamm	39	6	neg.
KT	M	GEN	OM/CD/LD/SK/Stamm/re. UE/li. UE	7	22	neg.
WP	M	MF	CD/SK/Stamm	8	32	neg.
RR	W	MF	CD/re. OE/li. OE	52	1	neg.
HS	W	MF	BS/OM/ZD/CD/li. UE	76	7	neg.
SS	M	GEN	CD/re. OE/li. OE/re. UE/li. UE	14	17	neg.
PT	M	MF	CD/re. OE/Stamm	24	0	neg.
CZ	W	GEN	BS/OM/CD/LD/re. OE/li. OE/Stamm/li. Fuß	11	39	neg.
RE	W	MF	BS/OM/ZD/SK	69	1	neg.
MS	W	GEN	re. OE/re. UE/li. UE	7	10	neg.

MF = multifokale Dystonie, GEN = generalisierte Dystonie, MA = Manifestationsalter, ED = Erkrankungsdauer in Jahren, FA = Familienanamnese, BS = Blepharospasmus, OM = oromandibuläre Dystonie, CD = zervikale Dystonie, ZD = Zungendystonie, SK = Schreibkrampf, OE = obere Extremität, UE = untere Extremität, re. = rechte, li = linke, n.b. = nicht bekannt

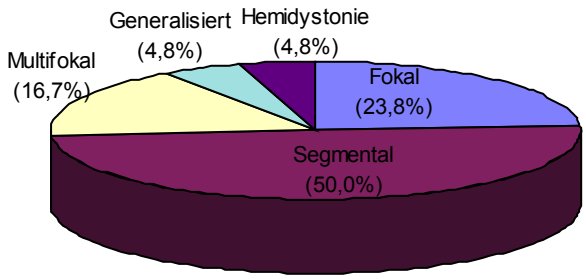
4.5 Sekundäre Dystonie

Betrachtet man jetzt die topische Aufteilung unter den sekundären Dystonien ergibt sich zwischen den fokalen und segmentalen Formen im Vergleich zu der Gruppe der PTD ein nahezu umgekehrtes Verhältnis. Hier machten die ersten nur 23,8% der Fälle aus, während die Hälfte der Patienten von einer segmentalen Dystonie betroffen waren. Auch die multifokalen Dystonien waren mit 16,7% verhältnismäßig unter den sekundären Dystonien häufiger vertreten. Bei jeweils 4,8% der Fälle bestand eine generalisierte bzw. eine Hemidystonie (Tab.8, ABB.3).

TABELLE 8. Topische Aufteilung der sekundären Dystonien

Dystonietyp	Patientenzahl	Prozentzahl
Fokal	10	23,8%
Segmental	21	50,0%
Multifokal	7	16,7%
Generalisiert	2	4,8%
Hemidystonie	2	4,8%
Total	42	100,0%

ABBILDUNG 3. Topische Aufteilung der sekundären Dystonien



Dieses Verteilungsmuster spiegelt weitestgehend das der tardiven Dystonien wider. In dieser Gruppe litt über die Hälfte der Patienten (58,9%, 20 Fälle) an einer segmentalen Dystonie. Die fokal und multifokal Erkrankten machten beide jeweils 20,6% der Fälle (7 Patienten) aus. Patienten mit einer generalisierten oder einer Hemidystonie fanden sich hier nicht. Somit waren 1/3 der gesamten segmentalen, 38,9% der multifokalen und 4,9% der fokalen Dystonien auf Neuroleptikaeinnahme zurückzuführen (Tab.9). Bei den fokalen tardiven Dystonien handelte es sich um drei Fälle von Blepharospasmus und vier Fälle von zervikaler Dystonie. Bei den 20 Patienten mit einer segmentalen tardiven Dystonie waren alle bis auf einen, der eine brachiale Dystonie aufwies, im cranialen Bereich erkrankt, wobei bei 18 davon ein Meige-Syndrom bestand (Tab.10).

TABELLE 9. Anteil der tardiven Dystonie in Abhängigkeit vom topischen Verteilungsmuster

		Tardive Dystonie	
Dystonietyp	Gesamte Patientenzahl	Patientenzahl	prozentualer Anteil zu Gesamtpatientenzahl
Fokal	144	7	4,9%
Segmental	60	20	33,3%
Multifokal	18	7	38,9%
Generalisiert	6	0	0,0%
Hemidystonie	2	0	0,0%
Total	230	34	14,8%

TABELLE 10. Patienten mit einer sekundären Dystonie

Initialen	Geschl.	Ätiologie	Dystonietyp	Dystonie/Betroffene Körperregion	MA	ED	FA
ER	m	Neur.	fokal	BS	22	38	neg.
LM	w	Neur.	fokal	BS	56	6	n.b.
IB	w	Neur.	fokal	BS	60	6	neg.
RO	m	Neur.	fokal	CD	43	13	neg.
GM	m	Neur.	fokal	CD	32	03	neg.
AH	w	Neur.	fokal	CD	63	16	neg.
AD	w	Neur.	fokal	CD	37	12	neg.
DK	w	Neur.	segmental	BS/CD	42	1	neg.
DM	w	Neur.	segmental	BS/OM	62	7	neg.
HG	w	Neur.	segmental	BS/OM/CD	49	16	neg.
JH	m	Neur.	segmental	BS/CD	49	12	neg.
TD	w	Neur.	segmental	OM/ZD	72	1	n.b.
AW	w	Neur.	segmental	OM/ZD	28	0	pos.
CT	m	Neur.	segmental	BS/OM	61	2	n.b.
DS	w	Neur.	segmental	BS/OM/ZD/LD	44	24	neg.
JS	m	Neur.	segmental	re. u. li. OE	78	0	neg.
ML	w	Neur.	segmental	BS/OM	50	3	n.b.
VK	w	Neur.	segmental	BS/OM	80	3	n.b.
LK	w	Neur.	segmental	BS/OM/ZD/LD/PD/CD	18	28	neg.
SK	w	Neur.	segmental	BS/OM	56	2	neg.
MH	w	Neur.	segmental	BS/OM	62	11	n.b.
IG	w	Neur.	segmental	BS/OM/ZD/CD	62	9	neg.
AE	w	Neur.	segmental	BS/OM/ZD/CD	73	4	neg.
KE	w	Neur.	segmental	BS/OM/ZD/CD/PD	46	1	neg.
TE	w	Neur.	segmental	BS/OM	58	16	neg.
MD	w	Neur.	segmental	BS/OM	72	2	neg.
VA	w	Neur.	segmental	BS/OM	60	8	neg.
HH	m	Neur.	MF	CD/li. OE/Stamm	40	3	neg.
GW	w	Neur.	MF	BS/OM/ZD/CD/Stamm	62	7	neg.
CS	m	Neur.	MF	OM/CD/li. u. re. OE/Stamm	27	10	n.b.
JH	m	Neur.	MF	BS/OM/CD/re. OE	49	12	neg.
RE	w	Neur.	MF	CD/re. u. li. OE	42	2	neg.
AB	w	Neur.	MF	BS/OM/ZD/CD/SK	47	38	n.b.
RO	m	Neur.	MF	OM/CD/Stamm	43	13	neg.
WG	w	Zv	fokal	SK	56	1	n.b.
SH	w	Zv	fokal	li. OE	42	1	neg.
IT	w	Zv	Hemidystonie	li. OE/li. UE	74	1	neg.
SH	w	Zv	Hemidystonie	li. OE/li. UE	53	2	neg.
LM	w	PH	generalisiert	CD/li. u. re. OE/Stamm/li. u. re. UE	0	27	neg.
BL	w	PH	generalisiert	OM/ZD/PD/Stamm/re. u. li. UE	0	32	neg.
EB	w	CBGD	segmental	li. u. re. OE	76	1	neg.
BG	w	OP li.OE	fokal	li. OE	42	1	n.b.

Neur. = Neuroleptikaeinnahme, zv = zerebrovaskuläres Ereignis, PH = perinataler Hirnschaden, CBGD = Kortikobasalganglionäre Degeneration, OP = Operativer Eingriff, MF = multifokale Dystonie, MA = Manifestationsalter, ED = Erkrankungsdauer in Jahren, FA = Familienanamnese, BS = Blepharospasmus, OM = oromandibuläre Dystonie, ZD = Zungendystonie, CD = zervikale Dystonie, SK = Schreibkrampf, PD = pharyngeale Dystonie, LD = laryngeale Dystonie,OE = obere Extremität, UE = untere Extremität, n.b. = nicht bekannt

4.6 Betroffene Körperregion

Bei einer Untersuchung der von der Dystonie betroffenen Körperteile unabhängig von der ätiologischen Zuordnung oder dem topischen Verteilungsmuster ergibt sich, daß 50,0% aller Patienten (115 Fälle) eine Dystonie im Nackenbereich aufwiesen, die somit das häufigste Symptom darstellte, gefolgt vom Blepharospasmus (47,0% (108 Pat.)).

Die dritthäufigste Symptomatik war mit 30,0% (69 Pat.) die oromandibuläre Dystonie. An vierter Stelle kam mit 10,9% (25 Pat.) die laryngeale Dystonie (davon 20 Adduktor-, 5 Abduktor- und 1 Mischtyp).

Die zervikale Dystonie äußerte sich meistens isoliert (66,1%), während sich der Blepharospasmus und die oromandibuläre Dystonie in der Mehrzahl der Fälle im Rahmen einer segmentalen Dystonie und hierbei meistens miteinander kombiniert als Meige-Syndrom zeigten. Dieses betraf insgesamt 59 Patienten, was 54,7% der Blepharospasmuspatienten bzw. 85,6% der Fälle von oromandibulärer Dystonie bedeutete.

In etwas mehr als der Hälfte (52,0%, 13 Pat.) der insgesamt 25 Fälle manifestierte sich die laryngeale Dystonie isoliert, in 32,0% (8 Pat.) im Rahmen einer segmentalen und in jeweils 8,0% (2 Pat.) einer multifokalen bzw. einer generalisierten Dystonie.

Eine brachiale Dystonie lag bei 22 Patienten vor, wobei am häufigsten im Rahmen einer multifokalen, oder einer generalisierten Dystonie (zusammen 14 Pat. bzw. 63,7% der Fälle). Bei 18,2% (4 Pat.) manifestierte sie sich isoliert und jeweils bei 9,1% (2 Fälle) als Teil einer segmentalen Dystonie bzw. einer Hemidystonie.

Eine linguale Dystonie bestand bei 16 Patienten, wobei sie im keinen Fall isoliert auftrat, sondern in der Mehrzahl der Fälle (68,8%, 11 Pat.) im Rahmen einer segmentalen Dystonie, bei 25,0% (4 Pat.) als Teil einer multifokalen und bei 6,3% (1 Pat.) als Teil einer generalisierten Dystonie.

13 Patienten wiesen eine axiale Dystonie auf, wobei 69,2% von denen (9 Pat.) an einer multifokalen und 30,8% (4 Pat.) an einer generalisierten Dystonie litten.

Bei 66,7% (6 Fälle) der insgesamt 9 Patienten, die Symptome in den unteren Extremitäten zeigten, handelte es sich um eine generalisierte Dystonie. Bei den weiteren Fällen bestand eine Hemidystonie (2 Fälle,22,2%) bzw. eine multifokale Dystonie (1 Fall, 11,1%).

Ein Schreibkrampf war insgesamt bei 10 Patienten nachweisbar, davon bei 4 Fällen in isolierter Form, bei der Hälfte (5 Pat.) im Rahmen einer multifokalen Dystonie und in einem Fall als Teil einer generalisierten Dystonie.

Bei 9 Patienten wurde eine pharyngeale Dystonie diagnostiziert, davon lediglich in einem Fall isoliert. In der Mehrheit der Fälle (77,8%) zeigte sich eine segmentale und bei einem weiteren Patienten bestand eine generalisierte Dystonie (Tab.11).

TABELLE 11. Topisches Verteilungsmuster der Dystonien und symptomatischer Körperteil

		fokale Dystonie		segment. Dystonie		multifok. Dystonie		general. Dystonie	
Betr.Körperregion	Gesamte Patientenzahl	Patienten-zahl	Prozent-zahl	Patienten-zahl	Prozent-zahl	Patienten-zahl	Prozent-zahl	Patienten-zahl	Prozent-zahl
Augen	108	44	40,7%	55	50,9%	8	7,4%	1	0,9%
Mund/Kiefer	69	2	2,9%	53	76,8%	11	15,9%	3	4,3%
Nacken	115	76	66,1%	19	16,5%	16	13,9%	4	3,5%
Larynx	25	13	52,0%	8	32,0%	2	8,0%	2	8,0%
Pharynx	9	1	11,1%	7	77,8%	0	0,0%	1	11,1%
Zunge	16	0	0,0%	11	68,8%	4	25,0%	1	6,3%
Hand(SK)	10	4	40,0%	0	0,0%	5	50,0%	1	10,0%
Hand/Arm	22	4	18,2%	2	9,1%	10	45,5%	4	18,2%
Bein/Fuß	9	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	6	66,7%
Stamm	13	0	0,0%	0	0,0%	9	69,2%	4	30,8%

Bem: Hemidystonie (2 Fälle) in dieser Tabelle nicht dargestellt.
SK = Schreibkrampf

Das Verhältnis zwischen primärer und sekundärer Dystonie war in Abhängigkeit von der betroffenen Körperregion unterschiedlich. So handelte es sich bei der großen Mehrheit der Patienten, die einen Blepharospasmus, einen Schreibkrampf, eine zervikale, oder eine laryngeale Dystonie aufwiesen, um eine PTD (jeweils 78,7%, 80,0%, 83,5% und 92,0% der Fälle). Dagegen hatten über die Hälfte der Patienten (62,5%) mit einer Zungensymptomatik eine sekundäre Dystonie.

Bei der brachialen, axialen sowie bei der Dystonie der unteren Extremität zeigte sich ein weitgehend symmetrisches Verhältnis zwischen primärer und sekundärer Ursache, hier litten jeweils 50,0%, 53,9%,und 55,6% der Patienten unter einer PTD.

Bei einer oromandibulären oder pharyngealen Symptomatik waren jeweils 2/3 der Fälle eine primäre und 1/3 eine sekundäre Dystonie (Tab.12).

TABELLE 12. Anteil primärer und sekundärer Dystonie in Abhängigkeit vom symptomatischen Körperteil

	PTD		Sekundäre Dystonie		Verhältnis
Betr.Körperregion	Patientenzahl	Prozentzahl	Patientenzahl	Prozentzahl	Sekundär/Primär
Augen	85	78,7%	23	21,3%	1 : 3,7
Mund/Kiefer	46	66,7%	23	33,3%	1 : 2,0
Nacken	96	83,5%	19	16,5%	1 : 5,1
Larynx	23	92,0%	2	8,0%	1 : 11,5
Pharynx	6	66,7%	3	33,3%	1 : 2,0
Zunge	6	37,5%	10	62,5%	1 : 0,6
Hand(SK)	8	80,0%	2	20,0%	1 : 4,0
Hand/Arm	11	50,0%	11	50,0%	1 : 1,0
Bein/Fuß	5	55,6%	4	44,4%	1 : 1,3
Stamm	7	53,8%	6	46,2%	1 : 1,2

4.7 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese wurde lediglich von 17 Patienten angegeben, d. h. von 7,4% der Gesamtpatientenzahl. Hierbei handelte es sich bei 16 von denen um eine PTD und bei einem um eine sekundäre Dystonie.

Unter den primären Dystonien waren 13 Patienten fokal und 3 segmental erkrankt. Eine weitere Differenzierung ergab, daß 9,8% (4 Pat.) des isolierten Blepharospasmus, 11,1% (8 Pat.) der isolierten zervikalen Dystonie, 50% der isolierten oromandibulären Dystonie (allerdings hier 1 von insgesamt nur 2 Fälle), sowie 8,6% (3 Pat.) des Meige-Syndroms der Anamnese zufolge familiär waren.

In der Gruppe der multifokalen und der generalisierten PTD war keine positive Familienanamnese eruierbar.

Beim einzigen Patienten unter den sekundären Dystonien, der über eine familiäre Belastung berichtete, handelte es sich um eine neuroleptikainduzierte segmentale Dystonie im lingualen und oromandibulären Bereich (Tab.13).

TABELLE 13.Patienten mit einer positiven Familienanamnese

Initialen	Geschlecht	Dystonietyp	Betr. Körperregion	MA	ED	Verwandtschschaftsgrad
CM	w	fokale PTD	BS	46	06	1. Grad
GE	w	fokale PTD	CD	35	16	2. Grad
HE	m	fokale PTD	OM	0	20	1. Grad
KH	w	fokale PTD	CD	49	03	1. Grad
MM	w	fokale PTD	BS	46	03	1. Grad
SJ	w	fokale PTD	CD	27	21	1. und 2. Grad
WT	m	fokale PTD	CD	43	06	1. Grad
MS	w	fokale PTD	CD	25	20	2. Grad
OL	m	fokale PTD	CD	38	16	1. Grad
VH	w	fokale PTD	CD	49	07	1. Grad
RF	m	fokale PTD	CD	63	01	1. Grad
KG	w	fokale PTD	BS	47	04	1. Grad
MS	w	fokale PTD	BS	60	07	1. Grad
SG	w	Segmentale PTD	BS/OM	60	08	2. Grad
AS	w	Segmentale PTD	BS/OM/PD	61	09	2. Grad
HH	m	Segmentale PTD	BS/OM/PD/ZD/CD/LD	55	04	1. Grad
AW	w	Segmentale tardive Dystonie	OM/ZD	28	0	1. Grad

MA= Manifestationsalter, ED= Erkrankungsdauer in Jahren, BS= Blepharospasmus, CD= zervikale Dystonie, OM= oromandibuläre Dystonie, PD= pharyngeale Dystonie, ZD= Zungendystonie, LD= laryngeale Dystonie

Bei der Mehrheit der Fälle lag eine negative Familienanamnese vor. So verneinten 78,7% der PTD Patienten eine familiäre Belastung, während 12,8% diese als unbekannt bezeichneten (Tab.14).

Unter den sekundären Dystonien gaben 31 Patienten (73,8%) eine negative und 10 (23,8%) eine unbekannte familiäre Vorgeschichte an.

TABELLE 14. Anteil negativer und unbekannter Familienanamnese innerhalb der PTD

		Familienanamnese			
		negativ		unbekannt	
Dystonietyp	Patientenzahl	Patientenzahl	Prozentzahl	Patientenzahl	Prozentzahl
Fokal	134	102	76,1%	19	14,2%
Segmental	39	33	84,6%	3	7,7%
Multifokal	11	9	81,8%	2	18,2%
Generalisiert	4	4	100,0%	0	0,0%
Total	188	148	78,7%	24	12,8%

4.8 Geschlechtsverhältnis:

Insgesamt wurden 82 Männer und 148 Frauen in dieser Arbeit erfasst, woraus sich ein Verhältnis Mann/Frau von 1:1,8 ergab, d.h. die Frauen waren nahezu zweimal häufiger an Dystonie erkrankt als die Männer.

In der Gruppe der PTD waren 72 Männer und 116 Frauen eingeschlossen, was einem Verhältnis Mann/Frau von 1:1,6 entspricht (Tab.15).

Betrachtet man jetzt die fokalen PTD, stellt sich heraus, daß beim isolierten Blepharospasmus und bei der isolierten laryngealen Dystonie die Frauen mehr als doppelt so häufig vertreten waren als die Männer (Verhältnis 1:2,2 bzw. 1:2,3). Bei der isolierten zervikalen Dystonie war ebenfalls eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts erkennbar (1:1,3). Die 3 am isolierten Schreibkrampf erkrankten Patienten waren hingegen ausschließlich männlichen Geschlechts. Diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant ($0,2<p<0,3$, X^2-Test).

Unter den zwei Fällen von isolierter oromandibulärer Dystonie war einer weiblichen und einer männlichen Geschlechts. Der einzige Fall von isolierter pharyngealer Dystonie, sowie die zwei Fälle von Arm/Handdystonie waren weiblichen Geschlechts (Tab.16).

TABELLE 15. Geschlechtsverhältnis innerhalb der PTD

Dystonietyp	Patientenzahl		Prozent		Verhältnis
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	m : f
Fokal	82	52	61,2%	38,8%	1 : 1,6
Segmental	27	12	69,2%	30,8%	1 : 2,3
Multifokal	5	6	45,5%	54,5%	1 : 0,8
Generalisiert	2	2	50,0%	50,0%	1 : 1,0
Total	116	72	61,7%	38,3%	1 : 1,6

$0,30<p<0,50$, X^2-Test

TABELLE 16. Geschlechtsverhältnis innerhalb den fokalen PTD

	Patientenzahl		Prozent		Verhältnis
Dystonietyp	Männer	Frauen	Männer	Frauen	m : f
Blepharospasmus	13	28	31,7%	68,3%	1 : 2,2
Oromandibuläre Dystonie	1	1	50,0%	50,0%	1 : 1,0
Zervikale Dystonie	31	41	43,1%	56,9%	1 : 1,3
Laryngeale Dystonie	4	9	30,8%	69,2%	1 : 2,3
Pharyngeale Dystonie	0	1	0,0%	100,0%	
Schreibkrampf	3	0	100,0%	0,0%	
Arm/Handdystonie	0	2	0,0%	100,0%	
Total	52	82	38,8%	61,2%	1 : 1,6

$0,20<p<0,30$, X^2-Test

Innerhalb der segmentalen PTD zeigte sich, obwohl statistisch nicht signifikant ($0,7<p<0,8$, X^2-Test), eine erhebliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, wobei die Frauen um den Faktor 2,3 häufiger erkrankt waren, was weitgehend das Geschlechtsverhältnis innerhalb des primären Meige-Syndroms (1:2,2) widerspiegelte (Tab.17).

TABELLE 17.Geschlechtsverhältnis innerhalb den segmentalen PTD

	Gesamte	Männer		Frauen		Verhältnis
Dystonietyp	Patientenzahl	Patientenzahl	Prozentzahl	Patientenzahl	Prozentzahl	Mann/Frau
Isol.Meige- Syndrom	22	6	27,3%	16	72,7%	1 : 2,7
Meige-Syndrom plus	13	5	38,5%	8	61,5%	1 : 1,6
Meige- Syndrom /Gesamt	35	11	31,4%	24	68,6%	1 : 2,2
Sonstige craniale Dystonien	4	1	25,0%	3	75,0%	1 : 3,0
Craniale Dystonien / Gesamt	39	12	30,8%	27	69,2%	1 : 2,3

Meige-Syndrom plus=Meige-Syndrom und zusätzliche craniale Dystonien (Tab.6), $0,7<p<0,8$, X^2-Test

Bei der multifokalen und generalisierten PTD ließ sich, wie bereits im Abschnitt 4.4.3. erwähnt, bei der allerdings geringen Patientenzahl keine geschlechtliche Übergewichtung erkennen (Tab.7 und Tab.15).

In der Gruppe der sekundären Dystonien waren die Frauen insgesamt 3,2 mal häufiger vertreten als die Männer, an einer tardiven Dystonie waren sie 2,4 mal häufiger erkrankt, während bei allen anderen ätiologischen Kategorien ausschließlich weibliche Patienten zu finden waren (Tab.10).

Innerhalb der tardiven Dystonie waren 85% der Patienten, die ein segmentales Verteilungsmuster aufwiesen, Frauen, woraus sich hier ein Geschlechtsverhältnis von 1:5,7 ergab, während bei den fokal und multifokal Erkrankten eine weitgehend symmetrische Geschlechtsverteilung zu beobachten war. Umgekehrt läßt sich aus derselben Tab. ebenfalls entnehmen, daß 71% der an einer tardiven Dystonie erkrankten Frauen eine segmentale Verteilung zeigten. Das statistische Signifikanzniveau von 0,05 wurde aber nicht erreicht ($0,05<p<0,01$, X^2-Test). (Tab.18).

TABELLE 18. Geschlechtsverhältnis innerhalb der tardiven Dystonie

				Verhältnis		
	Patientenzahl	Männer	Frauen	Mann		Frau
Fokal	7	3	4	1	:	1,3
Segmental	20	3	17	1	:	5,7
Multifokal	7	4	3	1	:	0,8
Total	34	10	24	1	:	2,4

$0,05<p<0,1$, X^2-Test

Eine Gegenüberstellung des Geschlechtsverhältnisses und des symptomatischen Körperteils unabhängig von der ätiologischen Zuordnung oder dem topischen Verteilungsmuster der Dystonie ergab, daß die Symptome Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie und laryngeale Dystonie bei Frauen über zweimal häufiger als bei Männern auftraten (Verhältnis 1:2,6). Von einem Schreibkrampf bzw. einer axialen Dystonie dagegen waren die Männer im Geschlechtervergleich etwas häufiger betroffen (Verhältnis 1:0,7 bzw. 1:0,6).

Im erheblichen Übergewicht waren die Frauen bei der lingualen, pharyngealen, sowie der Dystonie der unteren Extremität (Verhältnis jeweils 1:4,3, 1:8,0 und 1:3,5). Bei der zervikalen und der brachialen Dystonie zeichnete sich mit einem Verhältnis von 1:1,4 eine eher diskrete Bevorzugung des weiblichen Geschlechts ab (Tab.19).

TABELLE 19.Geschlechtsverhältnis in Abhängigkeit vom symptomatischen Körperteil

Betr.Körperregion	Männer	Frauen	Mann/Frau
Augen	30	78	1 : 2,6
Mund/Kiefer	19	50	1 : 2,6
Nacken	49	66	1 : 1,4
Larynx	7	18	1 : 2,6
Pharynx	1	8	1 : 8,0
Zunge	3	13	1 : 4,3
Hand (SK)	6	4	1 : 0,7
Hand/Arm	9	13	1 : 1,4
Bein/Fuß	2	7	1 : 3,5
Stamm	8	5	1 : 0,6

SK=Schreibkrampf

4.9 Manifestationsalter

Unter den primären Dystonien ließen sich hinsichtlich der Manifestation der Erkrankung verschiedene Altersgruppen erkennen. Die schwereren Dystonieformen hatten, wie zu erwarten, einen früheren Beginn. So betrug das mittlere Manifestationsalter bei der generalisierten Dystonie 9,8 Jahre, bei der multifokalen 39,9, bei der segmentalen 55,0 und bei der fokalen 46,9 (Tab.20).

Innerhalb der verschiedenen cranialen segmentalen PTD zeigte sich im Bezug auf das Manifestationsalter ein weitgehend homogenes Bild. Eine Abweichung stellte hierbei eine Patientin mit einer Kombination von oromandibulärer und zervikaler Dystonie dar, die bereits im 10. Lebensjahr erkrankte (Tab.5).

Ein Geschlechtervergleich ergab kein signifikantes Ergebnis (Tab. 20), obwohl innerhalb der multifokalen PTD einen beträchtlichen Unterschied zu beobachten war. Während bei den Frauen das mittlere Manifestationsalter 56,4 Jahre betrug, manifestierte sich die Dystonie bei den Männern durchschnittlich bereits im Alter von 26,2 Jahren. Hierbei wurden mit einer Ausnahme alle Patientinnen erst nach dem 40. Lebensjahr symptomatisch (Spektrum von 36 bis 76 Jahren). Unter den männlichen Patienten dagegen war die Hälfte bereits vor dem 20. Lebensjahr erkrankt (im Alter von 6, 8 und 16 Jahren). In zwei Fällen begannen die Symptome zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr (24 und 39 Jahren) und bei einem einzigen Fall im Alter von 64 Jahren (Tab.7).

TABELLE 20. Manifestationsalter (in Jahren) innerhalb der PTD in Abhängigkeit vom Geschlecht

Dystonietyp	Durchschnittliches Manifestationsalter						
	Gesamt	SA	Frauen	SA	Männer	SA	p-Wert*
Fokal	46,9	15,0	48,8	15,5	43,8	13,7	p>0,5
Segmental	55,0	12,8	55,1	12,9	54,8	12,6	p>0,5
Multifokal	39,9	23,3	56,4	14,4	26,2	20,2	0,2<p<0,5
Generalisiert	9,8	2,9	9,0	2,0	10,5	3,5	p>0,5

SA: Standardabweichung
*t-Test

Eine weitere Untersuchung innerhalb der fokalen primären Dystonien ergab, daß in Abhängigkeit der Symptomatik ebenfalls verschiedene Manifestationsalter zu beobachten waren.

Beim isolierten Blepharospasmus betrug das durchschnittliche Manifestationsalter bei den Frauen 59,6 und bei den Männern 51,9 Jahren, was im Geschlechtervergleich eine statistisch signifikante Differenz von knapp 8 Jahren ausmachte (p=0,04).

Die zervikale Dystonie manifestierte sich in einem deutlich jüngeren Lebensalter und ohne erkennbaren Unterschied zwischen den Geschlechtern (Mittelwert bei den Frauen 41,7 und bei den Männern 41,5 Jahren). Bei der laryngealen Dystonie wurden ebenfalls die Patienten beiden Geschlechts in gleicher Weise, auch in der fünften Lebensdekade symptomatisch, hier jedoch in einem etwas späteren Abschnitt (Mittelwert jeweils 48,1 und 47,8 Jahren). Bei diesen extrem ähnlichen Werten wurde auf einen statistischen Geschlechtervergleich verzichtet.

Bei den drei Fällen von isoliertem Schreibkrampf betrug das durchschnittliche Manifestationsalter 43.0 Jahren, bei den zwei Fällen von isolierter oromandibulärer Dystonie 21.6 (wegen einer Patientin, die bereits im ersten Lebensjahr symptomatisch wurde) , bei den zwei Fällen von Arm/Handdystonie 41.6 und beim einzigen Fall einer isolierten pharyngealen Dystonie 66.0 Jahre (Tab.21).

TABELLE 21. Manifestationsalter (in Jahren) innerhalb der fokalen PTD in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Durchschnittliches Manifestationsalter					
Dystonietyp	Gesamt	SA	Frauen	SA	Männer	SA
Blepharospasmus	57,1	10,9	59,6§	10,0	51,8§	10,8
Oromandibuläre Dystonie	21,5	21,5	43,0	0,0	0,0*	0,0
Zervikale Dystonie	41,6	14,1	41,7	15,1	41,5	12,8
Laryngeale Dystonie	48,0	11,2	48,1	13,4	47,8	2,2
Pharyngeale Dystonie	66,0	0,0	66,0	0,0		
Schreibkrampf	43,0	7,1			43,0	7,1
Arm/Handdystonie	41,5	9,5	41,5	9,5		

SA: Standardabweichung
*im ersten Lebensjahr
§ statistisch signifikant (p=0,04, t-Test)

Eine sekundäre Dystonie manifestierte sich nach einem zerebrovaskulären Ereignis durchschnittlich im 56. Lebensjahr, bei der Patientin mit einer segmentalen brachialen Dystonie im Rahmen einer Kortikobasalganglionären Degeneration im 76. und bei der Patientin mit einer fokalen Dystonie der oberen Extremität nach einer lokalen Operation im 42. (Tab.10).

Bei der tardiven Dystonie bestand, obgleich insgesamt statistisch nicht signifikant, eine deutliche Differenz zwischen den Geschlechtern. Während hier die Frauen im Durchschnitt mit 54,2 Jahren erkrankten, lag das mittlere Manifestationsalter bei den Männern bei 44,4 Jahren, ($0,05<p<0,1$, t-Test). Innerhalb der fokalen tardiven Dystonien war diese Differenz (bei allerdings insgesamt lediglich 7 Patienten) mit fast 22 Jahren am Deutlichsten. Hier

betrug das mittlere Manifestationsalter bei den Frauen 54,0 und bei den Männern 32,3 Jahre. In der Gruppe der multifokal Erkrankten, ebenfalls insgesamt 7 Fälle, wurden die Frauen durchschnittlich mit 50,3 und die Männer mit 39,8 Jahren symptomatisch (Tab.22). Bei den segmentalen tardiven Dystonien dagegen war der Trend umgekehrt jedoch nicht signifikant. Hier lag das mittlere Manifestationsalter bei den Frauen bei 54,9 und bei den Männern bei 59,3 Jahren.

TABELLE 22. Manifestationsalter (in Jahren) innerhalb der tardiven Dystonie

	Durchschnittliches Manifestationsalter				
	Männer	SA	Frauen	SA	p-Wert*
Fokal	32,3	8,6	54,0	10,1	0,05<p<0,1
Segmental	59,3	6,0	54,9	16,0	0,2<p<0,5
Multifokal	39,8	8,0	50,3	8,5	0,1<p<0,2
Total	44,4	15,6	54,2	14,3	0,05<p<0,1

SA: Standardabweichung

* t-Test

4.10 Patientenalter und Erkrankungsdauer zum Erhebungszeitpunkt

Zum Zeitpunkt der Erhebung, d.h. im Jahr 1996, betrug im Durchschnitt das Alter der Patienten 59,3 und die Dauer der Erkrankung 11,5 Jahre. Hier war, trotz der sehr breiten Streuung, wie die Standartabweichungen zeigen, im Durchschnitt kein nennenswerter Unterschied zwischen primärer und sekundärer Dystonie, oder zwischen Männern und Frauen zu beobachten. (Tab.23 und 24).

TABELLE 23. Alter und Erkrankungsdauer (in Jahren) bei den PTD und den sekundären Dystonien

		Durchschnittsalter zum		Durchschnittliche	
Dystonietyp	Patientenzahl	Erhebungszeitpunkt	SA	Erkrankungsdauer	SA
Primäre Dystonie	188	59,34	14,00	11,99	11,26
Sekundäre Dystonie	42	59,12	15,35	9,40	10,28
Total	230	59,30	14,26	11,52	11,13

SA: Standardabweichung

TABELLE 24. Alter und Erkrankungsdauer (in Jahren) in Abhängigkeit vom Geschlecht

	Patientenzahl	Durchschnittsalter zum Erhebungszeitpunkt	SA	Durchschnittliche Erkrankungsdauer	SA
Männer	82	55,71	14,29	12,32	12,36
Frauen	148	61,29	13,84	11,07	10,36
Gesamt	230	59,30	14,26	11,52	11,13

SA: Standardabweichung

Innerhalb der primären Dystonien bewegte sich das durchschnittliche Alter der Patienten bei den fokalen, segmentalen und multifokalen Dystonien in einem Spektrum von 57,6 bis 66,6 Jahren, während die Patienten mit einer generalisierten Dystonie deutlich jünger waren (Mittelwert 31,8). Hinsichtlich der Erkrankungsdauer wiesen die Patienten mit einer generalisierten bzw. einer multifokalen Dystonie eine erheblich längere Krankheitsgeschichte (Durchschnittswert jeweils 22,0 und 17,6 Jahren) als diejenigen mit einer fokalen oder segmentalen Dystonie (Durchschnittswert 11,3 bzw. 11,7 Jahren) auf, wobei auch hier die Streuung sehr groß war (Tab.25). Somit konnte hier eine Korrelation zwischen Dauer und Schweregrad der Erkrankung nicht festgestellt werden (p=0.09, t-test).

TABELLE 25. Alter und Erkrankungsdauer (in Jahren) innerhalb der PTD

Dystonietyp	Patientenzahl	Durchschnittliches Alter zum Erhebungszeitpunkt	SA	Durchschnittliche Erkrankungsdauer	SA
Fokal	134	58,2	13,4	11,3	9,7
Segmental	39	66,6	8,6	11,7	10,8
Multifokal	11	57,5	18,7	17,6	22,2
Generalisiert	4	31,8	11,8	22,0	10,7
Total	188	59,3	14,0	12,0	11,3

SA: Standardabweichung

p=0.09, t-test

Bei nahezu allen fokalen Dystonien lag das durchschnittliche Alter der Patienten oberhalb des 40. Lebensjahres. Die einzige Abweichung stellte die isolierte oromandibuläre Dystonie mit einem Mittelwert vom 36,5 Jahren dar, was auf eine zwanzigjährige Patientin zurückzuführen war. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer wies eine breite Streuung von 3,0 bis 15,0 Jahren auf, wobei die meisten Patienten eine Krankheitsgeschichte von mehr als 5 Jahren hatten. (Tab.26).

TABELLE 26.Alter und Erkrankungsdauer (in Jahren) innerhalb der fokalen PTD

Dystonietyp	Patientenzahl	Durchschnittliches Alter zum Erhebungszeitpunkt	SA	Durchschnittliche Erkrankungsdauer	SA
Blepharospasmus	41	65,6	9,6	8,5	7,9
Oromandibuläre Dystonie	2	36,5	16,5	15,0	5,0
Zervikale Dystonie	72	55,6	14,0	14,0	10,6
Laryngeale Dystonie	13	54,5	9,3	6,5	4,6
Pharyngeale Dystonie	1	69,0	0,0	3,0	0,0
Zungendystonie	0				
Schreibkrampf	3	48,7	10,3	5,7	3,7
Arm/Handdystonie	2	55,0	2,0	13,5	11,5
Bein/Fußdystonie	0				
Total	134	58,2	13,4	11,3	11,3

SA: Standardabweichung

Innerhalb der sekundären Dystonien betrug das durchschnittliche Alter sowie die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei den zwei Patienten mit einer generalisierten Dystonie infolge eines perinatalen Hirnschadens 29,5 Jahre. Die Patienten mit Z.n. zerebrovaskulärem Ereignis waren durchschnittlich 57,5 Jahre alt und seit 1,3 Jahren symptomatisch. Die Patientin mit einer segmentalen brachialen Dystonie im Rahmen einer CBGD war 77 Jahre alt und seit 1 Jahr symptomatisch und der Patient mit einer fokalen brachialen Dystonie infolge einer lokalen Operation war 43 Jahre alt und seit 1 Jahr symptomatisch.(Tab.10).

In der Gruppe der tardiven Dystonie waren die Patienten im Durchschnitt 61,0 Jahre alt und seit 9,7 Jahren symptomatisch. Hier war ein Zusammenhang zwischen Dauer der Erkrankung und Vielzahl der betroffenen Körperteile ebenso wie bei den primären Dystonien nicht erkennbar**.** So betrug die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei den Patienten mit einer fokalen Dystonie 13,4 Jahre, während bei den segmental und multifokal Erkrankten 7,5 bzw. 12,1. Deswegen wurde hier auf eine statistische Auswertung verzichtet.

4.11 Prävalenz

Ausgehend vom Mittelwert zwischen der Münchner Einwohnerzahl vom Dezember 1995 und Dezember 1996 (1.322.883 Einwohner) ergab sich in dieser Stadt eine Gesamtprävalenz der Dystonie für das Jahr 1996 von 17,4 (95% Konfidenzintervall (KI) 15,1-19,7) pro 100.000 Einwohner, hiervon 14,2 (95% KI 12,2-16,3) für die primären und 3,2 (95% KI 2,2-4,1) für die sekundären Dystonien.

Eine geschlechtsspezifische Berechnung ergab eine Prävalenz von 21,8 (95% KI 19,3-24,3) für die Frauen und 12,7 (95% KI 10,8-14,6) für die Männer (Einwohnerzahl 678.941 bzw. 643.942).

Innerhalb der PTD lag die Prävalenz der fokalen Dystonien bei 10,1 (95% KI 8,4-11,9), der segmentalen bei 3,0 (95% KI 2,0-3,9)_ hierunter des Meige-Syndroms bei 2,6 (95% KI 1,7-3,4)_, der multifokalen bei 0,8 (95% KI 0,3-1,3) und der generalisierten bei 0,3 (95% KI 0,0-0,6) pro 100.000 Einwohner.
In der Tab.27 werden die Prävalenzraten der einzelnen fokalen Dystonien dargestellt.

TABELLE 27. Prävalenz der fokalen PTD pro 100.000 Einwohner

Dystonietyp	Patientenzahl	Prävalenz	95% KI
Blepharospasmus	41	3,1	2,1-4,1
Oromandibuläre Dystonie	2	0,2	0,1-0,4
Zervikale Dystonie	72	5,4	4,2-6,7
Laryngeale Dystonie	13	1,0	0,4-1,5
Pharyngeale Dystonie	1	0,1	0,1-0,2
Schreibkrampf	3	0,2	0,0-0,5
Arm/Handdystonie	2	0,2	0,1-0,4
Total	134	10,1	8,4-11,9

KI: Konfidenzintervall

Eine weitere Differenzierung nach symptomatischer Körperregion unabhängig von der ätiologischen oder topischen Zuordnung ergibt für das Symptom Blepharospasmus eine Prävalenz von 8,2 (95% KI 6,6-9,8), für die oromandibuläre Dystonie von 5,2 (95% KI 4,0-6,4), für die zervikale Dystonie von 8,7 (95% KI 7,1-10,3), für die laryngeale Dystonie von 1,9 (95% KI 1,2-2,6), für die pharyngeale Dystonie von 0,7 (95% KI 0,2-1,2), für die Zungendystonie von 1,2 (95% KI 0,6-1,8), für den Schreibkrampf von 0,8 (95% KI 0,3-1,3), für die brachiale Dystonie von 1,7 (95% KI 1,0-2,4), für die krurale Dystonie von 0,7 (95% KI 0,2-1,2) und für die axiale Dystonie von 1,0 (95% KI 0,5-1,5) pro 100.000 Einwohner.

Die Prävalenz der tardiven Dystonie betrug 2,6 (95% KI 1,7-3,4), der Dystonie sekundär zu einem zerebrovaskulären Ereignis 0,3 (95% KI 0,0-0,6), sekundär zu einem perinatalen Hirnschaden 0,2 (95% KI 0,1-0,4) pro 100.000 Einwohner, im Rahmen einer CBGD und sekundär zu einer lokalen Operation 0,8 (95% KI 0,3-1,3) pro 1 Million Einwohner.

5 Diskussion

5.1 Erfassungsmethode und Prävalenz:

Diese Arbeit ist die erste, die die Epidemiologie der Dystonie in Deutschland untersucht. München bietet dabei einige Vorteile, da es sich um eine Stadt mit gut definierten Grenzen und relativ genau bekannter Bevölkerungszahl handelt. Zudem erfolgte die Versorgung der Dystoniepatienten schwerpunktmäßig in den zwei Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen der Universitätskliniken, wo die Patientenerfassung zum größten Teil stattfand. Andere Praxen und Kliniken, die bekanntlich auch Dystoniepatienten behandelten, wurden ebenfalls in diese Studie mit einbezogen.

Natürlich sind die hier dargestellten Daten eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz dieser Erkrankung, da nur die diagnostizierten Fälle erfasst wurden. Dabei ist die Dystonie, wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit erwähnt (S.6), ein noch unterdiagnostiziertes Syndrom. Dies liegt einerseits an der Symptomatik, die so gering ausgeprägt sein kann, daß selbst die Betroffenen sich derer nicht bewußt sind, andererseits aber auch am noch unzureichenden Bewußtsein für dieses Syndrom seitens der Ärzte. Das Ausmaß der hier vorliegenden Unterschätzung läßt sich nicht genau beurteilen.

Doch gerade die Tatsache, daß diese Daten aus Spezialkliniken stammen, und damit von erfahrenen Kollegen, die sich nach internationalen diagnostischen Kriterien richteten, macht sie in ihrem Informationsinhalt besonders zuverlässig. So handelt es sich hier um eine zwar zurückhaltende Einschätzung, die jedoch in ihrem deskriptiven Charakter wahrscheinlich der Realität sehr nahe kommt und mit anderen Daten aus der Literatur deswegen gut vergleichbar ist.

Eine „door-to-door“ Erfassung, die als Standardmethode zur Bestimmung der Prävalenz einer Krankheit gilt, wäre in diesem Fall nicht unproblematisch. Denn aufgrund ihres großen Aufwandes beschränken sich diese Untersuchungen meistens auf eine kleine Bevölkerungsgruppe, was gerade bei einer seltenen Erkrankung wie der Dystonie ein nicht unerhebliches Risiko der inkompletten Erfassung mit sich bringt. Ein anschauliches Beispiel dafür ist eine ägyptische Arbeit, in der 42.000 Menschen befragt wurden, aber kein Fall von generalisierter Dystonie identifiziert werden konnte (Kandil u. Mitarb. 1994, S.202).

Auch die Einbeziehung von Kollegen aus anderen Fächern wäre alleine wahrscheinlich wenig ergiebig. Denn das Problem der nicht erkannten Dystoniefälle, die deswegen in den Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen nicht erscheinen, wäre damit nicht gelöst. Außerdem käme das Problem der Genauigkeit und Auswertbarkeit der Informationen hinzu.

Zieht man die zwei umfangreichsten bisher durchgeführten Arbeiten über die Epidemiologie der Dystonie zum Vergleich heran, entsprechen die für München geschätzten Prävalenzraten der gesamten primären Dystonien und der fokalen primären Dystonien von 14,2 (95% KI 12,2-16,3) bzw. 10,1 (8,4-11,9) pro 100.000 Einwohner weitgehend den von Duffey für den Norden Englands angegebenen 14,3 (12,8-15,8) bzw. 12,9 (11,5-14,3). Beide Werte liegen aber deutlich unter den von Nutt für Rochester angegebenen 29,5 (17,2-47,9) allein für die fokalen und 3,4 (0,4-12,4) für die generalisierten Dystonien (Duffey u. Mitarb. 1998, S.124, Nutt u. Mitarb. 1988, S.188).

Aussagekräftig erscheint uns auch der Vergleich mit den Daten von der Epidemiologischen Studie der Dystonie in Europa (ESDE). Es handelte sich hierbei um eine Querschnittsstudie durch acht westeuropäische Länder. Die Erfassungsmethode war mit der von unserer Arbeit vergleichbar, da hier ebenfalls der Schwerpunkt auf spezialisierten Bewegungsstörungsambulanzen, die mit Botulinumtoxin therapierten, lag. Das Ergebnis war eine Gesamtprävalenz der primären Dystonien von 15,2 pro 100.000 Einwohner (95% KI:14,2-16,2). Eine weitere Unterteilung ergab 11,7 pro 100.000 (10,8-12,6) für die fokalen, 3,2 (2,7-3,6) für die segmentalen und 2,4 (1,3-4,1) für die multifokalen Dystonien. Somit war anhand dieser Daten unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle keine signifikante Divergenz zwischen der Prävalenzraten vom unseren Raum und einem westeuropäischen Durchschnitt festzustellen. (ESDE (The Epidemiological Study of Dystonia in Europe) Collaborative Group. 2000, S.787).

Auffällig in unseren Ergebnissen ist dennoch die sehr niedrige Zahl der identifizierten Fälle von primärer generalisierter Dystonie - lediglich 4 Patienten - die einer Prävalenz von 0,3 (0,0-0,6) pro 100.000 entspricht (Duffey berichtete in seiner Serie über 1,4 (1,0-1,9)). Dies dürfte zumindest partiell daran liegen, daß sich die generalisierte Dystonie im Kindesalter manifestiert und somit meistens von Kinderärzten diagnostiziert und behandelt wird. Hinzu kommt, daß diese Patienten in der Regel wenig von einer Therapie mit Botulinumtoxin profitieren und dadurch in einer Spezialambulanz für Bewegungsstörung im Vergleich zu lokalisierteren Dystonieformen eher seltener behandelt werden.

Diese Gründe erklären möglicherweise auch die Tatsache, daß in dieser Arbeit keine Fälle von DOPA-sensitiver Dystonie erfasst wurden. Außerdem wird diese Krankheit aufgrund ihres sehr breiten klinischen Spektrums mit zum Teil atypischen Manifestationsformen noch häufig als zerebrale Parese, primäre Dystonie, Parkinson-Syndrom u.a. fehldiagnostiziert (Bandmann u. Mitarb. 1998, S. 283). Dabei schätzte Nygaard, daß die DOPA-sensitive Dystonie 5 bis10% der primären Dystoniefälle des Kindes- und Jugendalter ausmachen dürfte (Nygaard u. Mitarb. 1988, S.381).

Bei den sekundären Dystonien, die mit 42 Patienten eine Prävalenz von 3,2 (2,2-4,1) pro 100.000 erreichten und 18,3% des gesamten Patientenkollektivs ausmachten, könnte ebenfalls ein Erfassungsproblem vorliegen. Denn bei vielen sekundären Dystonien handelt es sich auch um Störungen, die im Kindesalter symptomatisch werden. Trotzdem ist der hier angegebene Anteil der sekundären Dystonien mit den Angaben der Literatur weitgehend vergleichbar. So berichtete Fahn aus seiner Erfahrung im Dystonie Forschungszentrum an der Columbia University, daß insgesamt 23% der Dystoniefälle - 12% der fokalen, 14% der segmentalen, 46% der multifokalen, 42% der generalisierten Dystonien, sowie die große Mehrheit der Hemidystonien - auf eine sekundäre Ursache beruhten (Fahn u. Mitarb. 1987, S.332). In unserem Kollektiv machten die sekundären Dystonien 6,9% der fokalen, 35% der segmentalen, 38,9% der multifokalen, 33,3% der generalisierten, sowie alle Fälle von Hemidystonie (2 Pat.) aus.

Besondere Übereinstimmung der Daten fand sich bei den fokalen Dystonien, die in der Mehrzahl der Fälle eine primäre Dystonie darstellten, sowie bei den Hemidystonien, denen in der Regel eine sekundäre Ursache zugrunde lag. Diese Verhältnisse sind in der Literatur gut bekannt, vor allem der symptomatische Charakter der Hemidystonie wurde ausführlich beschrieben (Pettigrew u. Mitarb. 1985, S. 650, Marsden u. Mitarb 1985, S. 463).

Mit 34 Fällen erreichte die tardive Dystonie eine Prävalenz von 2,6 (1,7-3,4) pro 100.000 Einwohner und stellte bei weitem die häufigste Ursache unter den sekundären Dystonien dar.

In der Literatur wurde bisher ihre Prävalenz nur bei psychiatrischen Patienten, die mit Neuroleptika behandelt wurden, untersucht. Die Angaben schwanken hierbei zwischen 0,4 und 21% (Adityanjee u. Mitarb. 1999, S.716), was zum Teil methodische Gründe hat, wie die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen, die Genauigkeit der Patientenuntersuchung, unterschiedliche adoptierte Definitionen und diagnostische Kriterien, u.a.. Trotz dieser Unterschiede machen diese Zahlen deutlich, daß es sich hier um keine seltene iatrogene Störung handelt.

Obwohl die tardive Dystonie in unserem Kollektiv knapp 15% der Fälle ausmacht, ist es anzunehmen, daß ein nicht unerheblicher Anteil dieser Patienten nicht erreicht wurde, da sie größtenteils in der Psychiatrie behandelt werden.

5.2 Topisches Verteilungsmuster

Innerhalb der primären Dystonien waren erwartungsgemäß und in Übereinstimmung mit der gesamten Literatur die fokalen und die segmentalen Dystonien die häufigsten Formen und stellten mit jeweils 134 und 39 Patienten 71,3% bzw. 20,7% der Fälle dar. Die multifokalen und generalisierten Dystonien dagegen machten mit jeweils 11 und 4 Patienten 5,9% und 2,1% aus. Auf die auffällig niedrige Zahl der identifizierten Patienten mit generalisierter Dystonie wurde bereits im vorigen Abschnitt eingegangen.

Innerhalb der fokalen PTD war die isolierte zervikale Dystonie mit 72 Patienten (53,7% der Fälle) die häufigste Form, gefolgt von Blepharospasmus (41 Patienten, 30,6% der Fälle), laryngealer Dystonie (13 Fälle, 9,7%) und Schreibkrampf (3 Patienten, 2,2%) in dieser Reihenfolge. Des weiteren fanden sich jeweils 2 Fälle (1,5%) von oromandibulärer Dystonie und fokaler Dystonie der oberen Extremität , sowie 1 Fall (0,7%) von isolierter pharyngealer Dystonie. An einer segmentalen Dystonie waren 39 Patienten erkrankt (alle im craniozervikalen Bereich), wobei die Mehrheit davon (35 Patienten, 89,7%) ein Meige-Syndrom aufwies, hiervon wiederum 22 in isolierter Form. Rechnete man das Meige-Syndrom zu den fokalen Dystonien hinzu, würde es hier die dritthäufigste Dystonieform darstellen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Duffey und ESDE darin überein, daß die zervikale Dystonie gefolgt vom Blepharospasmus die häufigste fokale Dystonieform darstellt, was dafür spricht, daß es sich hier um ein echtes Phänomen handelt. Denn beide Arbeiten erfaßten eine große Zahl von Patienten aus verschiedenen Behandlungszentren, wobei die letzte eine multizentrische europäische Studie war, die Daten aus acht verschiedenen Ländern sammelte (Duffey u. Mitarb. 1998, S.124, ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871). In den Arbeiten von Nutt und Soland dagegen kommen nach der zervikalen Dystonie der Schreibkrampf und das Meige-Syndrom an zweiter Stelle. Nutt identifizierte allerdings insgesamt nur 17 Fälle von fokaler Dystonie, was die Ergebnisse relativiert. Die Daten von Soland stammen aus einer retrospektiven Aktensichtung aus einer Spezialklinik, was mögliche Selektionseffekte nicht ausschließen läßt (Nutt u. Mitarb. 1988, S.192, Soland u. Mitarb. 1996, S. 204).

Unabhängig von den methodischen Interventionsfaktoren, die einen Vergleich erschweren, fällt trotzdem auf, daß sich unsere Ergebnisse hinsichtlich des Anteils der Schreibkrampfpatienten von den anderen unterscheiden. So machte diese Gruppe in den Kollektiven von Nutt, Soland und ESDE jeweils 21%, 19% und 12,9% der fokalen Dystonien aus, bei Duffey stellte sie gar 5,1% der gesamten primären Dystonien dar. In unserem

Kollektiv dagegen, wie bereits erwähnt, bestanden nur 2,2% der fokalen Dystonien aus einem Schreibkrampf (Nutt u. Mitarb. 1988, S. 192, Soland u. Mitarb. 1996 S. 204, ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871, Duffey u. Mitarb. 1998, S. 124).

Es drängt sich der Verdacht auf, daß diese, sowie andere Beschäftigungsdystonien im unserem Raum noch unter- bzw. fehldiagnostiziert werden.

Bei Betrachtung der sekundären Dystonien ist in der Subgruppe der tardiven Dystonie festzustellen, daß über die Hälfte der Patienten (58,9%) ein segmentales Verteilungsmuster aufwies. Außerdem fiel auf, daß mit einer Ausnahme alle Patienten im craniozervikalen Bereich symptomatisch waren (somit 97,0% der Fälle), wobei 18 (52,9%) an einem Meige-Syndrom, oder besser gesagt, wie von Jankovic vorgeschlagen, an einer tardiven fazialen Dystonie litten (Jankovic 1983, S.409). Ebenfalls bei 18 Patienten, wie bereits in der Tabelle 10 dargestellt, war eine Dystonie im Nackenbereich festzustellen.

Diese Ergebnisse passen zu anderen Arbeiten, die beschrieben, daß 64% - 72% der Patienten mit einer tardiven Dystonie segmental erkrankt waren, wobei insgesamt 83%, so Kang in seiner Untersuchung, eine craniozervikale Dystonie zeigten (Burke u. Mitarb. 1982, S. 1339, Kang u. Mitarb. 1988, S.418). Des weiteren bestätigen unsere Daten die Erkenntnisse, daß die Neuroleptikaeinnahme die häufigste Ursache für ein sekundäres Meige-Syndrom darstellt (Tolosa u. Mitarb. 1988, S. 512).

Der Stammbereich war in diesem Kollektiv bei 4 Patienten (11,8%) betroffen und die oberen Extremitäten bei 5 (14,7%), was etwas von den Daten von Kang abweicht, der diesbezüglich 35% bzw. 42% der gesamten Patienten angibt. Dennoch war in unserem Kollektiv die Einnahme von Neuroleptika für 38,9% der Fälle von multifokaler Dystonie verantwortlich. Dagegen waren lediglich 4,9% der fokalen Dystonien auf diese Ursache zurückzuführen. Es handelte sich hier um insgesamt sieben Patienten, wobei vier davon eine zervikale Dystonie und drei einen Blepharospasmus aufwiesen.

Von unseren Ergebnissen ausgehend könnte man zusammenfassend sagen, daß in einer Bewegungsstörungsambulanz ungefähr jeder dritte Patient, der eine segmentale bzw. eine multifokale Dystonie im craniozervikalen, axialen, oder brachialen Bereich aufweist, eine tardive Dystonie hat. Diese zwar sehr grobe Einschätzung ist jedoch hinsichtlich der Diagnostik bei der Dystonie nicht ohne pragmatischen Wert, da sie die Häufigkeit dieser iatrogenen Störung besonders verdeutlicht.

Fälle von tardiver generalisierter Dystonie wurden nicht festgestellt, was eine gewisse Unterschätzung sein könnte. Obwohl die Seltenheit der Dystonie in generalisierter Form und überhaupt der Symptomatik an den unteren Extremitäten nach Neuroleptikaexposition in der Literatur mehrmals beschrieben wurde, wie eine aktuelle Übersichtsarbeit zeigt (Adityanjee u. Mitarb. 1999, S. 718), machte diese Gruppe in den Serien von Burke und Kang jeweils 13% und 14,2% der tardiven Dystonien aus (Burke u. Mitarb. 1982, S. 1336, Kang u. Mitarb. 1988, S. 417).

5.3 Betroffene Körperregion:

Durch die Ablösung der Dystonie als Symptomatik von ätiologischen und topischen Unterteilungen wurden die Verhältnisse in unserem Patientenkollektiv aus einer anderen Perspektive untersucht und dargestellt. So war die zervikale Dystonie, die bei der Hälfte der Patienten vorlag, das häufigste Symptom und trat meistens in isolierter Form (66,1%, 76 Pat.) oder im Rahmen einer segmentalen Dystonie (16,5%, 19 Pat) auf. Das zweithäufigste Symptom war der Blepharospasmus, gefolgt von der oromandibulären Dystonie, wobei diese beiden Symptome in der Mehrzahl der Fälle kombiniert als Meige-Syndrom auftraten. Dies betraf 54,7% der Blepharospasmuspatienten und 85,6% derjenigen mit einer oromandibulären Dystonie. Die laryngeale Dystonie war mit 25 Patienten das vierthäufigste Symptom und trat meistens isoliert oder im Rahmen einer segmentalen Dystonie auf (52% bzw. 32% der Fälle). Bei der Mehrzahl der Patienten, die eines der o.g. Symptome aufwiesen, handelte es sich um eine primäre Dystonie.

Eine Zungensymptomatik entwickelte sich meistens im Rahmen einer segmentalen Dystonie. Nimmt man die 6 Fälle von primärer lingualer Dystonie, so hatten 4 Patienten eine segmentale Dystonie im craniozervikalen Bereich, 1 eine multifokale und 1 eine generalisierte Dystonie. Ähnlich sah es bei einer pharyngealen Symptomatik aus. Hier handelte es sich unter den 6 Fällen von primärer Dystonie bei 1 um eine fokale und bei 5 um eine segmentale Dystonie (Tab.5, Tab.6, Tab.7).

Diese Ergebnisse beruhen auf der bereits bekannten Tatsache, daß die Mehrzahl der Dystoniefälle aus primären fokalen und segmentalen Dystonien des Erwachsenenalters besteht, die sich im craniozervikalen Bereich manifestieren und über die benachbarten Körperregionen hinaus selten ausbreiten (Fahn 1998, S. 3). So beschrieb Greene anhand einer retrospektiven Aktensichtung, daß bei 75% der insgesamt 158 Patienten mit einer zervikalen Dystonie die Symptomatik auch nach mehreren Jahren isoliert blieb. Unter den übrigen 25% erfolgte die Ausbreitung zumeist im cranialen Bereich. Lediglich 14 Patienten entwickelten eine axiale bzw. 20 eine Armdystonie. Ähnlicherweise berichtete Jahanshahi, daß unter 72 Fällen von zervikaler Dystonie als erste Manifestation 49 (68%) fokal blieben und 23 (31,9%) sich zu einer segmentalen Form entwickelten. In den Arbeiten von Chan und Jankovic wird eine extrazervikale Ausbreitung bei ca. 20% der Patienten angegeben (Greene u. Mitarb. 1995, S. 149, Jahanshahi u. Mitarb. 1990, S. 548, Chan u. Mitarb. 1991, S. 119, Jankovic u. Mitarb. 1991, S. 1088).

Bezüglich der laryngealen Dystonie wurde von Greene in der oben genannten Arbeit eine Ausbreitung der Dystonie in 14% der Fälle (11 von 79 Pat) festgestellt, hierbei zumeist in die untere Gesichtsmuskulatur, den Kieferbereich, die Zunge und den Nacken. In der Serie von Blitzer erlebten 19% (6 von 32) der Patienten eine Ausbreitung der Symptome über die laryngeale Dystonie hinaus (Greene u. Mitarb. 1995, S. 150, Blitzer u. Mitarb. 1988, S. 639).

Auch die Häufigkeit der Kombination von oromandibulärer Dystonie und Blepharospasmus wurde in der Literatur wiederholt beschrieben. So berichtete Greene, daß 68% der Patienten mit einem primären isolierten Blepharospasmus als erste Manifestation im Laufe einiger Jahre ein Übergreifen der Dystonie auf die Muskulatur des unteren Gesichtsbereiches erlebten. Ebenfalls beschrieb Jankovic, daß 61 von 100 Patienten mit einem Meige-Syndrom das

komplette Syndrom entwickelten, während nur bei 23 die Symptomatik sich auf einen isolierten Blepharospasmus beschränkte und bei 7 auf die untere Gesichtsmuskulatur. Fahn stellte in seinem Kollektiv fest, daß insgesamt 45% (89 von 198) der Blepharospasmuspatienten eine fokale Dystonie hatten, 34% (68 von 198) ein Meige-Syndrom im Rahmen einer segmentalen Dystonie im craniozervikalen Bereich, während die übrigen 21% ein Übergreifen der Dystonie über die craniozervikale Region hinaus erlebten. In der Serie von Marsden wiesen von 39 Patienten mit einem Meige-Syndrom 13 (33%) einen isolierten Blepharospasmus, 9 (23%) eine isolierte oromandibuläre Dystonie und 17 (43%) das komplette Syndrom auf. Insgesamt 10 Patienten (25%) zeigten eine zusätzliche extracranielle Symptomatik (Greene u. Mitarb. 1995, S. 148, Jankovic u. Mitarb. 1983, S. 402, Fahn u. Mitarb. 1988, S.129, Marsden 1976, S.1204).

Eine axiale, eine brachiale Dystonie, sowie ein Schreibkrampf manifestierten sich in unserem Kollektiv in der Mehrzahl der Fälle im Rahmen einer multifokalen Dystonie mit Aussparung der unteren Extremitäten. So hatten 5 unter den insgesamt 7 Patienten mit einer primären axialen Dystonie eine zusätzliche Symptomatik im craniozervikalen Bereich und/oder an den oberen Extremitäten, während 2 an einer generalisierten Dystonie litten. Analog handelte es sich unter den 11 Fällen von primärer brachialer Dystonie bei 2 um eine fokale, bei 6 um eine multifokale und bei 3 um eine generalisierte Dystonie. Unter den Patienten mit einem primären Schreibkrampf waren 3 fokal und 4 multifokal erkrankt, 1 hatte eine generalisierte Dystonie (Siehe Tab.7).

Anzumerken ist hierbei, daß die multifokalen Dystonien in unserem Kollektiv sich meistens nach dem 20. Lebensjahr manifestierten und somit in die Kategorie der Dystonie des Erwachsenenalters einzuordnen sind (mit Ausnahme von 3 Patienten, die jeweils im Alter von 6, 8 und 20 Jahren symptomatisch wurden, allerdings wohl bemerkt nicht an den unteren Extremitäten). Dies vereinbart sich mit der Literatur, die die Symptomatik im Stamm und im oberen Extremitätenbereich (einschließlich Schreibkrampf) in den meisten Fällen im Zusammenhang mit der Dystonie des Erwachsenenalters ansieht, die eine geringe Generalisierungstendenz aufweist. Bereits 1976 berichtete Marsden anhand von insgesamt 72 Fällen, daß bei einer Manifestation nach dem 20. Lebensjahr die Dystonie fast immer in den oberen Extremitäten oder im axialen Bereich begann und im Verlauf entweder fokal oder segmental blieb. Bhatia beschrieb in einer Arbeit in der er 18 Patienten mit axialer Dystonie als vorwiegender Symptomatik untersuchte, daß die Dystonie entweder fokal war oder benachbarte Körperregionen mit einbezog, sprich den craniozervikalen Bereich und die oberen Extremitäten. Greene beschrieb, daß 41% (30 von 74) der Patienten mit einer brachialen Dystonie als Erstmanifestation eine Ausbreitung der Symptome zeigten, hierbei am häufigsten auf die andere obere Extremität, den Nacken, den unteren Gesichtsbereich, den Stamm und die Larynx in dieser Reihenfolge. Im keinen Fall war ein Übergreifen auf die unteren Extremitäten festzustellen (Marsden u. Mitarb. 1976, S. 183, Greene u. Mitarb. 1995, S.150, Bhatia u. Mitarb. 1997, S.788).

Zusammenfassend, obwohl es sich bei dieser Arbeit um eine Momentaufnahme und nicht um eine Verlaufsbeobachtung handelte, in der die Entwicklung und Ausbreitung der Dystonie dynamisch in Zusammenhang mit der erstbetroffenen Körperregion untersucht wurde, sind die hier dargestellten Daten in Übereinstimmung mit der Literatur und bestätigen die Erkenntnisse, daß das erste Symptom der Dystonie neben dem Manifestationsalter von großer prognostischer Bedeutung ist.

5.4 Familienanamnese

Bei der Analyse unserer Ergebnisse bezüglich der familiären Vorbelastung der Patienten muß vorerst einschränkend daran erinnert werden, daß sie allein auf anamnestischen Angaben beruhen und somit wahrscheinlich eine große Unterschätzung darstellen. Denn die Diskrepanz zwischen den Angaben der Patienten und der tatsächlichen Zahl der betroffenen Angehörigen wurde in der Literatur wiederholt beschrieben. So waren in der Arbeit von Fletcher knapp die Hälfte der betroffenen Angehörigen von Dystoniepatienten asymptomatisch; Waddy berichtete in einer Familienstudie, daß unter den 9 im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung festgestellten sekundären Fällen, nur 5 von den Indexpatienten erwähnt worden waren. Ebenfalls berichtete Leube, daß unter den 17 Index-Patienten, deren Angehörigen untersucht wurden, bei 13 sekundäre Fälle nachgewiesen werden konnten, wobei lediglich 4 eine positive Familienanamnese angegeben hatten (Fletcher u. Mitarb. 1990, S.379, Waddy u. Mitarb. 1991, S.320, Leube u. Mitarb. 1997, S.1000).

Interessant ist dennoch ein Vergleich mit anderen Daten, die ebenfalls auf anamnestischen Angaben basieren. So war in unserem Patientenkollektiv bei 8,5% der Fälle von primärer Dystonie eine positive Familienanamnese zu erheben, wobei es sich hier bei allen um eine Dystonie im craniozervikalen Bereich handelte, die sich bis auf eine einzige Ausnahme (eine Patientin mit einer oromandibulärer Dystonie seit dem ersten Lebensjahr) im Erwachsenenalter manifestierte. Eine weitere Differenzierung ergab, daß 9,8% des Blepharospasmus, 11,1% der isolierten zervikalen Dystonie, 50% der isolierten oromandibulären Dystonie (bei allerdings nur 2 Patienten insgesamt), sowie 8,6% des Meige-Syndroms der Anamnese zufolge familiär waren.

Diese Daten passen zu anderen Literaturangaben von 10 - 13% mit positiver Familienanamnese innerhalb der zervikalen Dystonie (Chan und Mitarb. 1991, S.122, Greene u. Mitarb. 1995, S.148, Jankovic u. Mitarb. 1991, S.1088, Duane 1988, S. 475), sowie 3 - 9,5% innerhalb des Blepharospasmus, der oromandibulären Dystonie und des Meige-Syndroms (Greene u. Mitarb. 1995, S.148, Jankovic u. Mitarb. 1983, S.407, Grandas u. Mitarb.1988, S.768), wobei sich diese Arbeiten auf die jeweils betroffene Körperregion bezogen und dabei nicht nur die fokalen Dystonien berücksichtigten.

Vor allem vereinbaren sich unsere Ergebnisse mit der wachsenden Erkenntnis, daß ein nicht unerheblicher Anteil der Dystonien des Erwachsenenalters hereditär ist. So ergab eine familiengenetische Untersuchung, daß 25% der fokalen primären Dystonien familiär waren und wahrscheinlich autosomal dominant mit niedriger Penetranz vererbt wurden (Waddy u. Mitab. 1991, S. 320). Insbesondere Familien mit zervikaler Dystonie wurden wiederholt beschrieben (Uitti und Maraganore 1993, S. 489, Bressman u. Mitarb 1996, S.681), wobei bei einer deutschen Familie mit einem autosomal dominanten Tortikollis das ursächliche Gen (DYT7) mittels Kopplungsanalysen auf dem Chromosom 18p zugeordnet werden konnte (Leube u. Mitarb. 1996, S.1673). Bei anderen Familien ist die genetische Grundlage weniger geklärt, vor allem aber scheint die DYT1-Mutation hierbei keine Rolle zu spielen (Bressman u. Mitarb. 1996, S. 681).

Überraschend in unseren Ergebnissen war, daß keiner der 4 Patienten mit einer primären generalisierten oder der 11 mit einer primären multifokalen Dystonie eine familiäre Vorgeschichte angaben. Dabei werden, von einer britischen Studie ausgehend, ungefähr 85% der primären segmentalen, multifokalen und generalisierten Dystonien autosomal dominant

vererbt, allerdings mit niedriger Penetranz (ca. 40%) und sehr variabler Expressivität, was die negative Familienanamnese zum Teil erklärt. (Fletcher u. Mitarb. 1990, S. 379).

Dennoch konnte im unserem Kollektiv bei einem Patienten (KT, Tab.7) im Rahmen einer genetischen Studie (Kamm u. Mitarb. 1999, S.681) die GAG-Deletion im DYT1 Gen nachgewiesen werden. Es handelte sich um einen nicht-jüdischen Patienten mit dem typischen DYT1-Phänotyp mit Symptombeginn distal an der unteren Extremität im Alter von 7 Jahren. In dieser Studie wurde bei insgesamt 3 von 5 Patienten mit dem typischen DYT1-Phänotyp die GAG-Deletion nachgewiesen, sowie bei einem Patienten mit einer multifokalen Dystonie mit Beginn am Arm im 8. Lebensjahr, bei dem es aber aufgrund der noch kurzen Krankheitsdauer (2 Jahre) und der raschen Progredienz anzunehmen war, daß sich eine generalisierte Dystonie entwickeln könnte. Dagegen war die Mutation bei 2 Patienten mit einer generalisierten Dystonie mit Beginn im Kindesalter, allerdings im Nackenbereich, sowie bei 5 multifokal, 14 segmental und 30 fokal (isolierte zervikale Dystonie) erkrankten, nicht feststellbar. Nur ein Patient unter den Trägern hatte eine positive Familienanamnese. Die Daten von dieser Studie, die Patienten aus verschiedenen Regionen in Deutschland untersuchte, sprechen für eine genetische Heterogenität innerhalb der Bevölkerung. Ebenfalls ergab eine britische Arbeit, daß schätzungsweise nur ca. 55% der familiären primären Dystonien bei nicht-jüdischen Europäern der DYT1-Mutation auf dem Chromosom 9q34 zuzuordnen sind (Warner u. Mitarb. 1993, S.739). Bei der ostjüdischen Bevölkerung sind es zumindest 90% (Bressman u. Mitarb. 1994, S. 771).

5.5 Geschlechtsverhältnis:

Insgesamt standen in unserem Kollektiv die männlichen und die weiblichen Patienten in einem Verhältnis von 1:1,8 zueinander, was dem von Butler angegebenen 1:1,95 nahe kommt (Butler u. Mitarb. 1998, S.353).

Innerhalb der primären Dystonien waren bei einigen fokalen Formen- Blepharospasmus, laryngealer und in geringerem Ausmaß auch bei der zervikalen Dystonie- eine Übergewichtung der Frauen erkennbar (Verhältnis jeweils 1:2,2, 1:2,3, 1:1,3). Ebenfalls waren die Frauen innerhalb der segmentalen Dystonien (die, wie bereits erwähnt, zu knapp 90% aus einem Meige-Syndrom bestanden) in deutlichem Übergewicht (1:2,3). Dagegen fiel auf, daß alle, die unter einem isolierten Schreibkrampf litten (allerdings insgesamt nur 3 Patienten) männlichen Geschlechts waren.

Diese Daten, obwohl statistisch nicht signifikant, werden von anderen Beobachtungen der Literatur bestätigt, die die Tendenz beschreiben, bei der die primären Dystonien im craniozervikalen Bereich eher beim weiblichen Geschlecht auftreten, während der Schreibkrampf eher beim männlichen. So wird beim Blepharospasmus ein Mann/Frau-Verhältnis zwischen 1:1,33 und 1:3,6 angegeben (ESDE Collaborative Group 1999; S1871 , Marsden 1976, S.1205, Nutt u. Mitarb. 1988, S.191, Soland u. Mitarb. 1996, S.204, Grandas u. Mitarb. 1988, S.767, Jankovic u. Mitarb. 1983, S. 402, Duffey u. Mitarb. 1998, S.124). Bei der zervikalen Dystonie wiesen die Angaben eine Streuung von 1:1,3 bis 1:4,5 aus (ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871, Nutt u. Mitarb.1988, S.191, Chan u. Mitarb. 1991, S.119, Claypool u. Mitarb. 1995, S.608, Erjanti u. Mitarb. 1996, S.215, Soland u. Mitarb. 1996, S.204, Jankovic u. Mitarb. 1991, S.1088, Duffey u. Mitarb. 1998, S.124). Ebenfalls sind die Frauen bei der laryngealen Dystonie mit einem Verhältnis von. 1:1,4 bis 1:4,5 im Übergewicht. Nutt konnte in seinem Kollektiv keine Geschlechtsbevorzugung erkennen, bei allerdings insgesamt nur 4 Patienten. Dagegen scheint der Schreibkrampf eher das männliche

Geschlecht zu treffen. So wird in den oben genannten Arbeiten von Soland ein Verhältnis von 2:1, von ESDE Collaborative Group 1,3:1 und von Duffey 1,4:1 angegeben. Nutt fand in seinem Kollektiv unter den 4 Schreibkrampfpatienten keine Frau (Soland u. Mitarb. 1996, S.204, ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871, Duffey u. Mitarb. 1998, S. 124, Blitzer u. Mitarb. 1988, S.636, Rosenfield 1988, S.538, Nutt u. Mitarb. 1988, S. 191).

Bei der primären überwiegend axialen Dystonie wird eine Prädominanz des männlichen Geschlechts (10:8) beschrieben (Bhatia u. Mitarb. 1997, S.788). Betrachtet man in unserem Kollektiv die Gruppe mit einer primären axialen Dystonie, so findet man auch hier unter 7 Patienten 5 männlichen und nur 2 weiblichen Geschlechts (Tab. 7).

Einschränkend festzustellen ist hierbei, daß in einigen der oben erwähnten Arbeiten die fokalen Dystonien nicht differenziert betrachtet und teilweise sogar tardive Dystonien in die Erfassung mit einbezogen wurden. Zudem basieren viele dieser Arbeiten auf einer retrospektiven Aktensichtung aus einer bestimmten Klinik, was an einen möglichen Selektionseffekt denken läßt. Dennoch spricht die weitgehende Übereinstimmung der Daten für ein echtes Phänomen.

Die Ursache hierfür ist aber noch ungeklärt. Duane spekulierte mit der Möglichkeit einer Interaktion zwischen sexuellen Hormonen und Rezeptoren im Gehirn, die bei Frauen einen begünstigenden Effekt bei der Manifestation einiger fokaler Dystonien bewirken könnte (Duane 1988, S.485). Diese Hypothese wird durch die Erkenntnis von Bedard, daß Östrogen das nigrostriatale-dopaminergische System beeinflußen kann, bekräftigt (Bedard u. Mitarb. 1984, S.494).

Innerhalb der multifokalen und der generalisierten Dystonien war dagegen in unserem allerdings sehr kleinen Patientenkollektiv keine Geschlechtsbevorzugung zu erkennen, was ebenfalls anderen Beobachtungen der Literatur entspricht (Bressmann u. Mitarb. 1989, S.617, Fletcher u. Mitarb. 1990, S.384).

Bei einer Betrachtung der sekundären Dystonien bemerkenswert ist, obwohl statistisch nicht signifikant, die deutliche Übergewichtung der Frauen innerhalb der tardiven Dystonien (Verhältnis 1:2,4). Dies widerspricht anderen Literaturangaben, die hierbei eine Bevorzugung der Männer beschreiben (Burke u. Mitarb. 1982, S.1336, van Harten u. Mitarb. 1996, S.200, Friedman u. Mitarb. 1987, S.802, Kang u. Mitarb. 1988, S.424).

Ein näherer Blick zeigt, wie bereits in der Tabelle 18 dargestellt, daß sich dies aus dem Verhältnis innerhalb der segmentalen tardiven Dystonien ergibt. Hier überwogen die Frauen gegenüber den Männern um den Faktor 5,7, während innerhalb der fokalen und der multifokalen Dystonien bei einer allerdings sehr kleinen Patientenzahl eine gleichgeschlechtliche Verteilung vorlag. Anders ausgedrückt waren 87,6% der Frauen fokal oder segmental und nur 12,4% multifokal erkrankt, während 40% der männlichen Patienten eine multifokale Dystonie aufwiesen. Die Patientenzahl ist aber zu klein um hieraus irgendwelche Schlußfolgerungen abzuleiten. Außerdem wird in der Literatur kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des Schweregrads der tardiven Dystonien beschrieben. Schließlich läßt die Divergenz zwischen dem Geschlechtsverhältnis in unserer Gruppe und den verschiedenen Beobachtungen der Literatur am ehesten an einen Selektionseffekt denken.

5.6 Manifestationsalter

Bereits 1974 wurde von Marsden und Harrison die Korrelation zwischen Manifestationsalter und Prognose sehr detailliert beschrieben und in zahlreichen weiteren Arbeiten in der Literatur stets bestätigt (Marsden u. Harrison 1974, S.793). So hatten auch im unseren Kollektiv erwartungsgemäß die schwereren Dystonieformen einen früheren Beginn. Das durchschnittliche Manifestationsalter bei den primären generalisierten Dystonien betrug 9,8 Jahren, bei den multifokalen 39,9, bei den segmentalen 55,0 und bei den fokalen 46,9.

Ein Geschlechtervergleich ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied, obwohl innerhalb der multifokalen Dystonien die Männer früher erkrankten. So betrug bei ihnen das durchschnittliche Manifestationsalter 26,2 Jahren, wobei 3 Patienten vor dem 20. Lebensjahr symptomatisch wurden, während bei den Frauen der Durchschnitt bei 56,4 Jahren lag. Bei Betrachtung der Tab.7 ist jedoch innerhalb der multifokalen Dystonie eine Korrelation zwischen Manifestationsalter und Vielzahl der betroffenen Körperteile nicht erkennbar. So haben die Patienten, die im Kindesalter erkrankten, auch nach vielen Jahren keine generalisierte Dystonie entwickelt. Dies zeigt besonders deutlich, wie bereits diskutiert, den prognostischen Wert der symptomatisch Körperteile, da sich bei diesen Patienten die Dystonie im craniozervikalen, axialen und oberen Extremitätenbereich abspielte.

Das durchschnittliche Manifestationsalter beim isolierten Blepharospasmus und bei den segmentalen Dystonien (knapp 90% ein Meige- Syndrom) war mit 57,1 bzw. 55,0 Jahren deutlich höher als das bei den isolierten zervikalen (41,6) und laryngealen (48,0) Dystonien sowie das beim isolierten Schreibkrampf (43,0). Diese Beobachtung wird in der Literatur vielfach bestätigt, obwohl hierbei ein breites Spektrum vorliegt. So werden in verschiedenen Arbeiten das Manifestationsalter beim Blepharospasmus und Meige- Syndrom zwischen 52 und 59 Jahren angegeben (Greene u. Mitarb. 1995, S. 149, ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871, Marsden 1976, S.1205, Grandas u. Mitarb. 1988, S. 767, Jankovic u. Mitarb. 1983, S.402). Bei der zervikalen Dystonie schwanken diesbezüglich die Angaben zwischen 41 und 50 Jahren (Greene u. Mitarb. 1995, S. 149, ESDE Collaborative Group, S. 1871, Jankovic u. Mitarb. 1991, S. 1088, Chan u. Mitarb. 1991, S. 119, Jahanshahi u. Mitarb. 1990, S. 548, Duane 1988, S. 473). Die Autoren von der ESDE Collaborative Group berichteten bei der laryngealen Dystonie über ein durchschnittliches Manifestationsalter von 51 Jahren, Blitzer von 35 und Rosenfield von 39 bis 46 Jahren (ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871, Blitzer u. Mitarb. 1988, S. 636, Rosenfield 1988, S. 540). Beim Schreibkrampf wird ein Durchschnitt zwischen 37 und 40 Jahren angegeben (ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871, Sheehy u. Mitarb. 1988, S. 459).

Männer und Frauen waren in den Gruppen der isolierten zervikalen und laryngealen Dystonien im Durchschnitt nahezu im gleichen Alter erkrankt. Dagegen konnte beim Blepharospasmus ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, hier manifestierte sich die Symptomatik bei den männlichen Patienten in einem deutlich früheren Alter (51,8 versus 59,6). Bei den übrigen fokalen Dystonien war aufgrund der geringen Patientenzahl keine Aussage hinsichtlich dieser Fragestellung möglich.

In der hier bereits mehrmals erwähnten epidemiologischen Studie der Dystonie in Europa wurde in einem großen Kollektiv von insgesamt 957 Patienten zum ersten Mal in der Literatur von geschlechtsspezifischen Unterschieden beim Manifestationsalter der Dystonie berichtet (ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871). Es wurde beobachtet, daß die

männlichen Patienten bei den generalisierten, segmentalen, sowie bei einigen fokalen Dystonien- Blepharospasmus, zervikaler Dystonie- ein statistisch signifikantes früheres Manifestationsalter aufwiesen, während es beim isolierten Schreibkrampf und bei der isolierten Dystonie der oberen Extremität umgekehrt war. Die Autoren spekulierten anhand dieser Ergebnisse mit der Möglichkeit von geschlechtsabhängigen genetischen oder nicht genetischen Faktoren, wie z.B. sexuelle Hormone, die die klinische Manifestation der Dystonie beeinflussen könnten. Diese Beobachtungen erfordern aber weitere Bestätigung.

Innerhalb der tardiven Dystonien war in unserem Kollektiv ein zwar insgesamt nicht statistisch signifikanter, aber dennoch beträchtlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Manifestationsalters zu beobachten. Während die Männer durchschnittlich im Alter von 44,4 Jahren erkrankten, lag der Durchschnitt bei den Frauen bei 54,2 Jahren. Die Daten der Literatur sind diesbezüglich widersprüchlich, wie eine vor kurzem veröffentlichte Übersichtsarbeit zeigte (Adityanjee u. Mitarb. 1999, S. 720). Dennoch werden unsere Ergebnisse von anderen bestätigt. So lag in der Serie von Burke das mittlere Erkrankungsalter bei den Männern bei 29,0 Jahren, bei den Frauen dagegen bei 41,5 Jahren. Er beobachtete außerdem, daß 5 von 6 Patienten mit einer generalisierten Dystonie männlichen Geschlechts waren (auch in unserem Kollektiv wiesen die Männer im Vergleich zu den Frauen tendenziell schwerere Dystonieformen auf). Dennoch konnte aufgrund der kleinen Patientenzahl daraus kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Schweregrad der Dystonie abgeleitet werden. Es wurde allein die Tendenz beschrieben, daß jüngere Patienten schwerere Formen der Dystonie entwickelten (Burke u. Mitarb. 1982, S. 1335). Ebenfalls wurde von Kang ein früheres Manifestationsalter bei den männlichen Patienten beschrieben (34 versus 44 Jahren), sowie auch der Zusammenhang zwischen Alter und Ausprägung der Symptome beobachtet (Kang u. Mitarb. 1988, S. 416).

So zeigen diese Daten vor allem, daß weitere Untersuchungen notwendig sind, um zu klären, ob auch bei der tardiven Dystonie geschlechtsabhängige Faktoren bei der klinischen Manifestation eine Rolle spielen.

5.7 Erkrankungsdauer

Die Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Vielzahl der betroffenen Körperteile bei der Dystonie wurde in der Literatur mehrmals beschrieben. Vor allem wurde untersucht ausgehend von einer bestimmten Symptomatik im welchen Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit ein Übergreifen auf andere Körperteile stattfand, oder mit anderen Worten in welchem Zeitraum und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Progredienz zu erwarten war. Die Bedeutung dieser Frage bei der Patientenberatung bedarf keiner Verdeutlichung.

So beschrieben Marsden und Harrison bei der Dystonie des Kindesalters, vor allem beim Beginn an der unteren Extremität, eine ausgeprägte Generalisierungstendenz mit rascher Progredienz, die meistens innerhalb der ersten 10, häufig in den ersten 5 Jahren stattfand. Bei den Dystonien des Erwachsenenalters, die meistens fokal blieben oder sich auf benachbarte Körperregionen beschränkten, war die Progredienz variabler und insgesamt langsamer, dennoch in den meisten Fällen auch innerhalb der ersten 10 Jahren abgeschlossen (Marsden u. Harrison 1974, S. 796, Marsden u. Mitarb. 1976, S. 179).
Greene konnte in seiner retrospektiven Arbeit, die 587 Fälle untersuchte, den Zusammenhang zwischen Progredienzrate, erstem Symptom und Manifestationsalter besonders deutlich darstellen. So dauerte es bei einer Manifestation bis zum 21. Lebensjahr durchschnittlich 4,7

Jahre bis sich eine Dystonie der unteren Extremität auf weitere 4 Körperteile ausbreitete, während beim Beginn an der oberen Extremität der Durchschnitt bei 11,4 Jahren lag. Andererseits bei einer Manifestation nach dem 21. Lebensjahr betrug die Durchschnittsdauer einer Symptomausbreitung beim initialen isolierten Blepharospasmus 8,8 Jahren, bei einer initialen isolierten laryngealen, zervikalen und brachialen Dystonie jeweils 7,3, 6,7 und 5 Jahre (Greene u. Mitarb. 1995, S. 143).

In unserem Kollektiv aber konnte keine Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Schweregrad der Dystonie festgestellt werden. Dies lag wahrscheinlich daran, daß hier keine dynamische Verlaufsbeobachtung durchgeführt wurde.

Außerdem waren die Krankheitsgeschichten in den verschiedenen Dystoniegruppen im Durchschnitt sehr lange. So betrug die mittlere Erkrankungsdauer bei den primären fokalen Dystonien 11,3 Jahren, bei den segmentalen 11,7, bei den multifokalen 17,6 und bei den generalisierten 22,0. Auch innerhalb der verschiedenen fokalen Dystonien waren die Patienten relativ lange krank, meistens über 5 Jahre. Aus diesem Grund, unter Berücksichtigung der o.g. Angaben der Literatur, ist in unserem Kollektiv anzunehmen, daß die Progredienz bei den verschiedenen Dystonieformen im Durchschnitt (trotz der breiten Streuungen) insgesamt abgeschlossen sein dürfte.

In der Gruppe der tardiven Dystonien wiesen die Patienten ebenfalls im Durchschnitt eine lange Krankheitsgeschichte auf, wobei diejenigen mit einer fokalen Dystonie tendenziell sogar länger krank waren als die segmental und multifokal Erkrankten (13,4 versus 7,5 bzw. 12,1 Jahren), was natürlich ein Zufallsergebnis war. Denn auch bei den tardiven Dystonien ist der Zusammenhang zwischen Dauer und Ausprägung der Symptome bekannt (Kang u. Mitarb. 1988, S. 416) .

6 Zusammenfassung:

Diese Arbeit liefert die ersten Daten über die Prävalenz der Dystonie in Deutschland. Die Erfassung der Patienten erfolgte hauptsächlich in den zwei Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen der Universitätskliniken rechts der Isar und Großhadern, wobei komplementär eine retrospektive Aktensichtung, sowie die Einbeziehung von anderen Kliniken und Praxen erfolgte.
Bei den hier dargestellten Daten liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz der Dystonie vor, da nur die diagnostizierten Fälle erfasst wurden. Dennoch weichen unsere Angaben über die Prävalenz der gesamten primären sowie der Subgruppe der fokalen Dystonien nicht erheblich ab von den Angaben einer englischen Arbeit, die eine sehr ausführliche Erfassung durchführte (Duffey u. Mitarb. 1998, S. 123). Ebenfalls ein Vergleich mit den Daten von einer Querschnittsstudie durch acht westeuropäische Länder zeigt große Übereinstimmung (ESDE 2000, S.787). Auffällig im unseren Kollektiv ist aber die extrem niedrige Zahl der Patienten mit einer primären generalisierten Dystonie. Über die Ursachen hierfür kann nur spekuliert werden. Dies könnte zum Teil methodische Gründe haben: die Patienten mit einer generalisierten Dystonie erscheinen seltener in einer Ambulanz für Bewegungsstörung, da sie im Vergleich zu anderen Dystonieformen weniger von der Therapie mit Botulinumtoxin profitieren, sowie aufgrund des meistens frühen Manifestationsalters häufig in der Neuropädiatrie betreut werden.

Ein Vergleich mit anderen Arbeiten der Literatur zeigte in vielen Punkten große Übereinstimmung der Daten und ließ somit die Konklusion zu, daß die demographischen und klinischen Charakteristika unseres Kollektivs sich wenig von denen aus anderen westlichen Ländern unterscheiden. So handelte es sich bei der Mehrzahl unserer Patienten um eine fokale oder eine segmentale Dystonie des Erwachsenenalters, wobei die isolierte zervikale Dystonie, der Blepharospasmus und das Meige-Syndrom die häufigsten Formen darstellten. Ebenfalls war, obwohl statistisch nicht signifikant, eine Übergewichtung der Frauen bei den Dystonien im craniozervikalen Bereich erkennbar, während beim Schreibkrampf und bei der axialen Dystonie die männlichen Patienten überwogen.

Eine neue Beobachtung, die bisher in der Literatur nur bei einer anderen Serie beschrieben wurde (ESDE Collaborative Group 1999, S. 1871), war ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich des Manifestationsalters beim Blepharospasmus. Hier manifestierte sich die Erkrankung bei den männlichen Patienten im Vergleich zu den weiblichen im Durchschnitt 8 Jahre früher. Diese Daten deuten auf mögliche genetische oder nicht genetische Faktoren (z. B. sexuelle Hormone) hin, die die klinische Manifestation der Dystonie beeinflussen könnten. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um diese Frage zu klären.

Unsere Daten über die Häufigkeit der familiären Dystonie sind wahrscheinlich eine große Unterschätzung, da sie nur auf anamnestischen Angaben beruhten. Trotzdem gaben immerhin 8,5% der Patienten mit einer primären Dystonie eine familiäre Vorgeschichte an. Hierbei handelte es sich bei allen um eine fokale oder segmentale Dystonie im craniozervikalen Bereich, die sich mit Ausnahme von einer Patientin nach dem 20. Lebensjahr manifestierte. Diese Ergebnisse passen zu der zunehmenden Evidenz, daß ein nicht unerheblicher Anteil der Dystonien des Erwachsenenalters vererbt werden.

Unter den Patienten mit einer multifokalen oder generalisierten Dystonie war bei keinem eine positive Familienanamnese zu erheben. Dennoch konnte bei einem Patienten mit dem

typischen DYT1-Phänotyp im Rahmen einer genetischen Studie (Kamm u. Mitarb. 1999, S. 681) die GAG-Deletion im DYT1-Gen auf dem Chromosom 9q34 nachgewiesen werden.

Des weiteren hoben unsere Daten die Bedeutung der tardiven Dystonien besonders hervor. Diese iatrogene Störung war für 15% der Fälle verantwortlich, hierbei für 1/3 der segmentalen und 39% der multifokalen Dystonien. In dieser Gruppe waren, wenn auch nur tendenziell, ebenso wie bei den primären Dystonien des Erwachsenenalters, gewisse geschlechtsspezifische Unterschiede erkennbar. So manifestierte sich die Symptomatik bei den Frauen, die um den Faktor 2,4 überwogen und zu 71% segmental betroffen waren, in einem späteren Alter im Vergleich zu den Männern, die im Durchschnitt knapp 10 Jahre früher erkrankten (44,4 Jahren versus 54,2) und dabei zu 40% eine multifokale und somit eine schwerere Dystonieform entwickelten. Diese Ergebnisse liegen aber insgesamt nicht im statistisch signifikanten Bereich. Zudem sind bei unserer Erfassungsmethode Selektionseffekte denkbar. Vielmehr sind diese Daten als Anlaß für weitere Untersuchungen gedacht, die der Frage, ob geschlechtsabhängige Faktoren auch bei den tardiven Dystonien eine Rolle spielen, nachgehen sollten.

Vor allem aber verdeutlicht diese Arbeit, daß die Dystonie nicht so selten ist wie früher angenommen, bzw. daß dieses Syndrom häufiger vorkommt als zum Teil besser bekannte Erkrankungen, wie z.B. die Myasthenia gravis oder die Amyotrophe Lateralsklerose. Diese Daten sind von großer Wichtigkeit bei der Planung der Patientenversorgung, insbesondere der Therapie mit Botulinumtoxin, deren Kosten nicht unerheblich sind.

In erster Linie aber sollten diese Erkenntnisse zu einer Veränderung des Bewußtseins für die Dystonie beitragen, damit es Patienten künftig erspart bleiben kann, was einer englischen Studie zufolge noch die Regel ist. Danach mußten 66,7% der Patienten mindestens fünf ärztliche Konsultationen über sich ergehen lassen, bevor die Diagnose Dystonie erstellt wurde; bei 37% wurden die Symptome mindestens einmal für psychogen erklärt (Butler u. Mitarb. 1998, S. 351).

7 Literaturverzeichnis

1. Adityanjee, Aderibigbe YA, Jampala VC, Matheus T. The current status of tardive dystonia. Biol. Psychiatry 1999;45:715-730.

2. Almasy L, Bressman S, de Leon D, Risch N. Ethnic Variation in the Clinical Expression of Idiopathic Torsion Dystonia. Mov. Disord. 1997;12:715-721.

3. Bandmann O, Marsden CD, Wood NW. Atypical Presentations of Dopa-Responsive Dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR , eds. Dystonia 3: Advances in Neurology. Vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven 1998: 283-290.

4. Bédard P, Boucher R, Di Paolo T, Labrie F. Interaction between estradiol, prolactin, and striatal dopaminergic mechanisms. In: Hassler RG, Christ JF, eds. Advances in Neurology. Vol 49. New York, Raven 1984:489-495.

5. Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Clinical features and natural history of axial predominant adult onset primary dystonia. J Neurol. Neurosurg Psychiat. 1997;63:788-791.

6. Blitzer A, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S. Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: Study of 110 cases. Laryngoscope 1988;98:636-640.

7. Bresmann SB, de Leon D, Brin MF, Risch N, Burke RE, Greene PE, Shale H, Fahn S. Idiophatic Dystonia Among Ashkenazi Jews: Evidence for Autosomal Dominant Inheritance. Ann Neurol 1989;26:612-620.

8. Bressman SB, de Leon D, Kramer PL, Ozelius LJ, Brin MF, Greene PE, Fahn S, Breakefield XO, Risch NJ. Dystonia in Ashkenazi Jews: Clinical Characterization of a Founder Mutation. Ann Neurol 1994;36:771-777.

9. Bressman SB, Warner TT, Almasy L, Uitti RJ, Greene PE, Heiman GA, Raymond D, Ford B, de Leon D, Fahn S, Kramer PL, Risch NJ, Maraganore DM, Nygaard TG, Harding AE. Exclusion of the DYT1 Locus in familial torticollis. Ann Neurol 1996;40:681-684.

10. Bresmann SB, de Leon D, Raymond D, Greene PE, Brin MF, Fahn S, Ozelius LJ, Breakefield XO, Kramer PL, Risch NJ. The Role of the DYT1 Gene in Secondary Dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR , eds. Dystonia 3: Advances in Neurology. Vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven 1998: 107-115.

11. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, Ilson J. Tardive dystonia: Late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. Neurology 1982;32:1335-1346.

12. Butler AG, Duffey POF, Hawthorne MR, Barnes MP. The Socioeconomic Implications of Dystonia. . In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR , eds. Dystonia 3: Advances in Neurology. Vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven 1998: 349-358.

13. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic zervikal dystonia: clinical characteristics. Mov Disord 1991;6:119-126.

14. Claypool DW, Duane DD, Ilstrup DM, Melton LJ. Epidemiology and outcome of zervikal dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. Mov Disord 1995;10:608-614.

15. Crossman AR, Brotchie JM. Pathophysiology of Dystonia. . In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR , eds. Dystonia 3: Advances in Neurology. Vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven 1998: 19-25.

16. Duane DD. Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for focal dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. Dystonia 2: Advances in Neurology. Vol 50. New York, Raven 1988:473-492.

17. Duffey POF, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP. The Epidemiology of the Primary Dystonias in the North of England. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR , eds. Dystonia 3: Advances in Neurology. Vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven 1998:121-125.

18. Eidelberg D. Abnormal Brain Networks in DYT1 Dystonia. . In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR , eds. Dystonia 3: Advances in Neurology. Vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven 1998:127-133.

19. Erjanti HM, Marttila RJ, Rinne UK. The prevalence and incidence of zervikal dystonia in south-western Finland. Mov Disord 1996;11 (suppl 1):215.

20. ESDE (The Epidemiological Study of Dystonia in Europe) Collaborative Group. Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. Neurology 1999;10:1871-1873.

21. ESDE (The Epidemiological Study of Dystonia in Europe) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000;247:787-792.

22. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement Disorders 2. London: Butterworth 1987:332-358.

23. Fahn S. Blepharospasm: A form of focal dystonia. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Facial dyskinesias: Advances in Neurology. Vol 49. New York, Raven 1988:125-133.

24. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of Dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR , eds. Dystonia 3: Advances in Neurology. Vol 78. Philadelphia, Lippincott-Raven 1998:1-10.

25. Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD. A genetic study of idiopathic torsion dystonia in the United Kingdom. Brain 1990;113:379-395.

26. Friedman JH, Kucharski LT, Wagner RL. Tardive dystonia in a psychiatric hospital. J Neurol Neurosurg Psychiat 1987;50:801-803.

27. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: A review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiat 1988;51:767-772.

28. Greene P, Kang UJ, Fahn S. Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. Mov Disord 1995;10:143-152.

29. Herz E. Dystonia I Historical review: Analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. Arch Neurol Psychiatry 1944;51:305-318.

30. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, Nomura Y, Endo K, Tanaka H, Tsuji S. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. Nat Genet 1994;8:236-242.

31. Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. Arch Neurol 1990;47:548-552.

32. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. Ann Neurol 1983;13:402-411.

33. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Zervikal dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology 1991;41:1088-1091.

34. Kamm C, Castelon Konkiewitz E, Naumann M, Heinen F, Brack M, Nebe A, Ceballos-Baumann A, Gasser T. GAG deletion in the DYT1 gene in early limb-onset idiopathic torsion dystonia in Germany. Mov Disord 1999;14:681-683.

35. Kandil MRA,Tohamy SA, Fattah MA, Ahmed HN, Farwiez HM. Prevalence of chorea, dystonia and athetosis in Assiut, Egypt: A clinical and epidemiological study. Neuroepidemiology 1994;13:202-210.

36. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Tardive dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. Dystonia 2: Advances in Neurology. Vol 50. New York, Raven 1988:415-429.

37. Kramer PL, de Leon D, Ozelius L, Risch N, Bressman SB, Brin MF, Schuback DE, Burke RE, Kwiatkowski DJ, Shale H, Gusella JF, Breakefield XO, Fahn S. Dystonia Gen in Ashkenazi Jewish Population Is Located on Chromosome 9q32-34. Ann Neurol 1990;27:114-120.

38. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. Hum Mol Genet 1996;5:1673-1677.

39. Leube B, Kessler KR, Goecke T, Auburger G, Benecke R. Frequency of familial inheritance among 488 index patients with idiopathic focal dystonia and clinical variability in a large family. Mov Disord 1997;12:1000-1006.

40. Marsden CD, Harrison MJG. Idiopathic Torsion Dystonia (Dystonia Musculorum Deformans) A review of forty-two patients. Brain 1974;97:793-810.

41. Marsden CD. Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome) a variant of adult-onset torsion dystonia?. J Neurol Neurosurg Psychiat 1976;39:1204-1209.

42. Marsden CD, Harrison MJG, Bundey S. Natural History of Idiopathic Torsion Dystonia. In: Eldridge F, Fahn S, eds. Advances in Neurology, Vol. 14. Raven 1976: 177-186.

43. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical bases of symptomatic hemidystonia. Brain 1985;108:463-483.

44. Marsden CD. The dystonias. BMJ 1990;300:139-144.

45. Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K. Prevalence of focal dystonias in the Western Area of Tottori Prefecture in Japan. Mov Disord 1995;10:440-443

46. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ. Epidemiology of focal and generalised dystonia in Rochester, Minnesota. Mov Disord 1988;3:188-194.

47. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. Adv Neurol 1988;50:377-384.

48. Nygaard TG,Wilhelmsen KC, Risch NJ et al. Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. Nat Genet 1993;5:386-391.

49. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). Neurologie Centralblatt 1911;30:1090-1107.

50. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, et al. Human gene for torsion dystonia is located on chromosome 9q32-q34. Neuron 1989;2:1427-1434.

51. Pettigrew LC, Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiat 1985;48:650-657.

52. Risch N, de Leon D, Ozelius L et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. Nat Genet 1995;9:152-159.

53. Rosenfield DB. Spasmodic dysphonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. Dystonia 2: Advances in Neurology. Vol 50. New York, Raven 1988:537-545.

54. Schwalbe W. Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen symptomen. Inauguraldissertation. Universitätsdruckerei Gustav Schade, Berlin, 1908.

55. Sheehy MP, Rothwell JC, Marsden CD. Writer's cramp. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. Dystonia 2: Advances in neurology. Vol 50. New York, Raven 1988:457-472.

56. Soland VL, Bhatia KP, Marsden CD. Sex prevalence of focal dystonias. J Neurol Neurosurg Psychiat 1996;60:204-205.

57. Tolosa E, Kulisevsky J, Fahn S. Meige Syndrome: Primary and secondary forms. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. Dystonia 2: Advances in Neurology. Vol 50. New York, Raven 1988:509-515.

58. Uitti RJ, Maraganore DM. Adult onset familial zervikal dystonia: Report of a family including monozigotic twins. Mov Disord 1993;8:489-494.

59. van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia. The Curação Extrapyramidal Syndromes Study: I. Schizophr Res1996;19:195-203.

60. Waddy HM, Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD. A genetic study of idiopathic focal dystonias. Ann Neurol 1991;29:320-324.

61. Warner TT, Fletcher NA, Davis MB et al. Linkage analysis in British and French families with idiopathic torsion dystonia. Brain 1993;116:739-744.

62. Zeman W, Kaebling R, Pasamanick B. Idiopathic dystonia musculorum deformans II. The formes frustes. Neurology 1960;10:1068-1075.

63. Zilber N, Korczyn AD, Kahana E, Fried K, Alter M . Inheritance of idiopathic torsion dystonia among Jews. J Med Genet 1984;21:13-20.

8 Anhang

ESDE DATA COLLECTION SHEET

1: PATIENT DETAILS (please tick relevant boxes)

CENTRE: _____ PATIENT ID: _____ (Hosp.no.) INITIALS: _____

DOB: _____/_____/_____ SEX: Male ☐ Female ☐

2: CASE STATUS (in prevalence year) a. Alive and resident ☐

b. Alive and non resident ☐ c. Dead ☐ d. Not known ☐

method of case ascertainment (see manual for codes 1 - 9) _____
If CODED 9, please provid specific details _____

3. Dystonia a. Definite ☐ b. Possible ☐

4. Primary ☐

a. ITD ☐
b. DRD ☐
c. PKD ☐
d. PDC ☐
e. MD ☐

Secondary ☐

a. Neuroleptics ☐
b. Cerbrovascular ☐
c. Cerebral palsy ☐
d. Cerebral neoplasm ☐
e. Cerebral trauma ☐
f. Wilson disease ☐
g. other ☐

5: Distribution (+ mild, ++ moderate, +++severe)

Eyes _____
Mouth/Jaw _____
Tongue _____
Neck _____ Torticollis _____ Retrocollis _____ Antecollis _____
Larynx _____ Abductor spasm _____ Adductor spasm _____
Pharynx _____
Arm _____ Right _____ Left _____
Writer's Cramp _____ Other Occupational dystonia _____
Trunk/back _____
Leg/foot _____ Right _____ Left _____

6: YEAR OF ONSET ☐☐☐☐

7: FAMILY HISTORY yes ☐ No ☐ Don't know ☐

If **YES** First degree yes ☐ No ☐

by history only ☐ by history/examination ☐

second degree ☐ No ☐

by history only ☐ by history/examination ☐

9 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas, sowie die ausführliche Betreuung bei Planung, Ausführung und Korrektur der Arbeit. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Conrad für die Möglichkeiten und Förderung.

Mein Dank gilt auch Frau Dipl.-Math. R. Busch vom Institut für Epidemiologie und Statistik für die Anleitung bei der Ausführung statistischer Tests, sowie Fr. Dr. K. Joussen, Herrn Dr. K. Sigel und Herrn Dr. P. Franz für die hervorragende Kooperation bei der Patientenerfassung.

Schließlich möchte ich mich bei den beteiligten Patienten für die geduldige Mitarbeit bei der Erhebung der Anamnese und neurologischen Untersuchung herzlich bedanken.