

Deutsches Netzwerk zur translationalen Erforschung und Behandlung dystoner Erkrankungen



Als Dystonie bezeichnet man eine klinisch und ätiologisch heterogene Gruppe von chronischen, neurologischen Erkrankungen, welche durch Muskelverkrampfungen gekennzeichnet sind, die zu unwillkürlichen Bewegungen oder bizarren Fehlhaltungen verschiedener Körperregionen führen. Ursprung dieser abnormen Muskelaktivität ist eine krankhaft veränderte neuronale Aktivität zentraler motorischer Regelkreise im Gehirn. Dystonien variieren hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes sowie des Erkrankungsalters und führen oft zu schwerer körperlicher Behinderung und Einschränkungen der sozialen Teilhabe. Die Behandlung stützt sich derzeit auf die orale Anwendung von Anticholinergika, auf lokale Chemodenervation betroffener Muskeln mittels Botulinumtoxininjektionen oder auf die Tiefe Hirnstimulation des inneren Segmentes des Globus pallidus. Letztere erzeugt ihren therapeutischen Effekt höchstwahrscheinlich durch Eingriff in die pathologisch veränderte Netzwerkaktivität der Basalganglien.

Die Ursachen der meisten Dystonien sind unbekannt. Obwohl die überwiegende Zahl von Dystonien sporadisch auftritt, findet sich häufig eine positive Familienanamnese, so dass eine hohe Erbllichkeit angenommen werden muss. Tatsächlich konnte in den letzten Jahren eine wachsende Anzahl monogener Unterformen identifiziert werden. Des Weiteren liegen Hinweise vor, dass auch umweltbedingte Risikofaktoren eine Rolle in der Erkrankungsentstehung spielen. Zwar haben sich im Feld der Dystonie zuletzt große Fortschritte in vielen verschiedenen Bereichen ergeben, dennoch bleiben wichtige klinische sowie pathogenetische Aspekte ungeklärt, hauptsächlich aufgrund bislang noch fehlender pathophysiologisch relevanter Tiermodelle als auch aufgrund nicht existenter großer multizentrischer Studien hinsichtlich effektiver Behandlungsmethoden.

Der Verbund DYSTRACT bildet ein Netzwerk deutscher Zentren, welche ihre Expertise der Erforschung und Behandlung von Dystonie-Erkrankungen gewidmet haben. DYSTRACT basiert auf der wissenschaftlichen Hypothese, dass der klinische



Prof. Dr. Jens Volkmann
Koordinator DYSTRACT
Universitätsklinikum Würzburg

Phänotyp der Dystonie Ausdruck einer motorischen Netzwerkstörung des Gehirns ist, die eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke aller Dystonie-Erkrankungen darstellt, gleichgültig ob sie aufgrund ererbter zellulärer Mechanismen, maladaptiver neuronale Plastizität bei motorischer Überlastung oder auch dem Wechselspiel von molekularen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen entstehen. Eines der Kernprojekte des Verbundes ist daher die Erstellung eines Datenbank-Registers zur Erfassung klinischer Angaben und Biomaterial von ca. 3000 Dystonie-Patienten als Grundlage für weitere Studienprojekte, welche sich dem besseren Verständnis von Dystonie-Ursachen, Krankheitsverlauf sowie Behandlung widmen. Ausgehend vom Universitätsklinikum Lübeck als koordinierendes Zentrum werden deutschlandweit Dystonie-Patienten an verschiedenen neurologischen Kliniken in dieses Register eingeschlossen. Durch die Untersuchung einer großen Zahl von Patienten und Kontrollpersonen ist es möglich, die der Dystonie zugrunde liegenden genetischen Zusammenhänge aufzuklären und Erkenntnisse über deren Einfluss auf Therapie, Ausprägung und Verlauf der Krankheit zu gewinnen.

Ziele des Verbundes im Speziellen sind die genauere Erforschung bereits bekannter Dystonie-Gene und Identifizierung weiterer Erkrankungsgene sowie Biomarker, die Einteilung verschiedener Dystonie-Syndrome in pathogenetisch homogene Gruppen durch die Anwendung von Neuroimaging

und Elektrophysiologie, das bessere Verständnis von beeinflussenden Umweltfaktoren, die Identifizierung von pathophysiologischen Pathways sowie letztendlich auch die Verbesserung der Therapie. Die meisten dieser Fragen können bei dieser seltenen Erkrankung nur durch einen multidisziplinären und multizentrischen Ansatz angegangen werden und bedürfen dem Zugang zu einer großen klinischen Kohorte, deren Daten multimodal untersucht werden und als nationale Ressource nicht nur für klinische Angaben sondern auch für Biomaterial wie DNA, Fibroblasten und pluripotente Stammzell-Linien dient, so dass die Förderung von DYSTRACT einen wichtigen Impuls für die Dystonie-Forschung geben wird.

Unmittelbaren klinischen Nutzen soll eine multizentrische Studie im Rahmen von DYSTRACT liefern, die zwei zugelassene Behandlungsverfahren für den dystonen Schiefhals hinsichtlich Nutzen und Risiken vergleicht, um einen evidenzbasierten Behandlungspfad für diese Patientengruppe zu entwickeln. Verglichen wird die selektive, periphere Denervierung der betroffenen Muskeln durch Botulinumtoxin mit dem operativen Verfahren der tiefen Hirnstimulation, bei dem der Globus pallidus internus über ein Schrittmachersystem elektrisch stimuliert wird, um die krankhaft veränderte Netzwerkaktivität zu korrigieren. Die weltweit einmalige und sehr aufwändige Studie mit dem Akronym StimTox-CD wird koordiniert von der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg und läuft aktuell an 11 weiteren Universitätskliniken (Charité Berlin, UK Dresden, UK Düsseldorf, MH Hannover, UKSH Kiel, UK Köln, UKSH Lübeck, LMU München, UK Magdeburg, UK Rostock, UK Tübingen).

Kontakt:

Prof. Dr. med. Jens Volkmann
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str.11; D-97080 Würzburg
Tel. +49 (931) 20123751;
Fax. +49 (931) 20123946
E-Mail: volkmann_j@ukw.de
Website: www.dystract.cio-marburg.de