

## Selten, aber wichtig: die Dopamin-responsive Dystonie Typ Segawa (DYT5)

Jürg Lütschg, Chantal Zaugg, Ralph Hassink  
Z.E.N. der Stiftung Wildermeth, Biel

CMT

Dystonien werden als Bewegungsstörungen definiert, bei welchen unwillkürliche, anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen auftreten, die zu abnormen repetitiven Bewegungen mit Verdrehen von Extremitäten (meist der Füße) und intermittierend zu abnormer Körperhaltung führen. In Ruhe können die Kinder hypoton sein, eine Tonuserhöhung tritt erst bei Bewegungen auf. Dystonien können sich als hypertone Dystonien mit erhöhter Steifigkeit, als hyperkinetische Dystonien mit vermehrt nicht kontrollierbaren Bewegungen oder als Kombination von beidem manifestieren. Diese Bewegungen können sehr langsam wurmförmig oder sehr schnell repetitiv einem Tremor ähnlich sein.

Dystonien werden in primäre (z.B. genetische DYT 1–11 [1]) und sekundäre eingeteilt. Letztere werden in folgenden Situationen gesehen:

- Strukturelle Läsionen (z.B. Zerebralparese, Kernikterus, Enzephalitis, Schädel-Hirn-Trauma, Tumoren oder zerebrovaskulärer Insult)
- Hereditäre degenerative Erkrankungen (z.B. M. Huntington, Rett-Syndrom)
- Metabolische Störungen (z.B. Glutaracidurie Typ 1 und 2, mitochondriale Störungen, Niemann-Pick Typ C, M. Wilson, Vitamin-E-Mangel, Homocystinurie, Methylmalonsäure-Acidurie)
- Nebenwirkung von Medikamenten oder bei Toxinen (Neuroleptika, Ca<sup>++</sup>-Kanal-Antagonisten, Stimulantien, gewisse Antiepileptika, Thallium, Kohlenmonoxid-Vergiftung, Wespenstiche)
- Paroxysmale Störungen (z.B. paroxysmale kinesiogene und nicht kinesiogene Choreathetose, alternierende Hemiplegie, paroxysmaler Torticollis).

Falls sich die verursachende Störung nicht behandeln lässt, ist die Therapie der Dystonien oft schwierig. An dieser Stelle soll die seltene, aber einfach behandelbare Dopamin-responsive Dystonie vorgestellt werden, die erstmals 1976 von Segawa beschrieben wurde [2].

### Klinik der Dopamin-responsiven Dystonie



Jürg Lütschg

Die klinischen Symptome zeigen eine starke Altersabhängigkeit. Erste Symptome treten durchschnittlich im Alter von 6 Jahren auf (>90% zwischen 1 und 12 Jahren). Es gibt aber Patienten, die erst im Erwachsenenalter eine Dystonie zeigen.

Bei Kindern findet man als Erstes eine Haltedystonie an den unteren Extremitäten, meist in Form eines intermittierenden «Pes equinovarus» und damit verbundenen Gangproblemen. Die Aktionsdystonie erscheint später

etwa im Alter von 8 Jahren (meist bewegungsinduzierter Retrocollis oder okulogyre Krisen). Dazu kommt oft ein Haltetremor, aber kein Ruhetremor. Bei Beginn im Erwachsenenalter sind die ersten Symptome meist ein Handtremor und ein steifer Gang. Ein wichtiges diagnostisches Zeichen ist die *tageszeitliche Variabilität der Dystonie und des Tremors*: Die Symptome sind abends deutlich stärker ausgeprägt und morgens kaum nachweisbar. Bei Erwachsenen ist diese Fluktuation der Symptome nur minimal oder gar nicht vorhanden. Insgesamt nehmen die Dystonie-Symptome bis zum 20. Lebensjahr zu. Danach ist keine Progression mehr festzustellen.

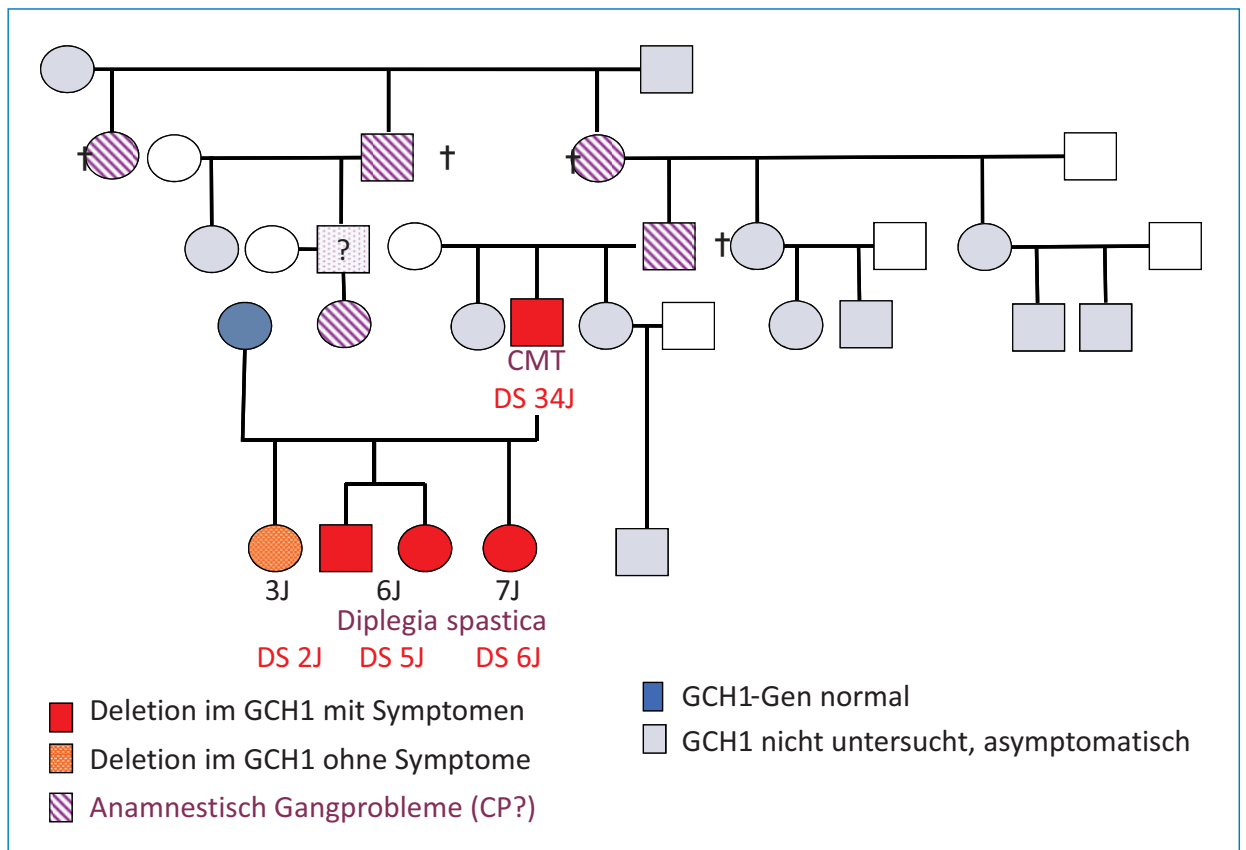
Wenn die Dystonie schon im Vorschulalter manifest wird, kommt es zu einer Wachstumsverlangsamung. Die Patienten zeigen im Pubertätsalter ein Wachstumsdefizit von –2SD. Setzt die L-Dopa-Therapie vor dem zehnten Lebensjahr ein, kann das Wachstumsdefizit aufgeholt werden [3].

Bei der neurologischen Untersuchung fallen sehr lebhaft Reflexe mit Tendenz zu einem rigiden Hypertonus auf, wobei der Tonus stark variieren kann. Daneben findet man einen Haltetremor (8–10 Hz), aber keinen Ruhetremor. Die klinischen Symptome sind oft asymmetrisch. Ein dystones Abweichen der Grosszehe nach oben wird oft fälschlicherweise als positives Babinskyzeichen interpretiert.

Die Prävalenz der Dystonie mit tageszeitlicher Variabilität wird mit 1:500 000 angegeben. Wie aus dem Stammbaum in Abbildung 1 hervorgeht, wird die Diagnose bei vielen Patienten erst mehrere Jahre nach Beginn der klinischen Symptome oder gar nie gestellt. Damit dürfte die Prävalenz in Wirklichkeit deutlich höher liegen.

### Labor und Bildgebung

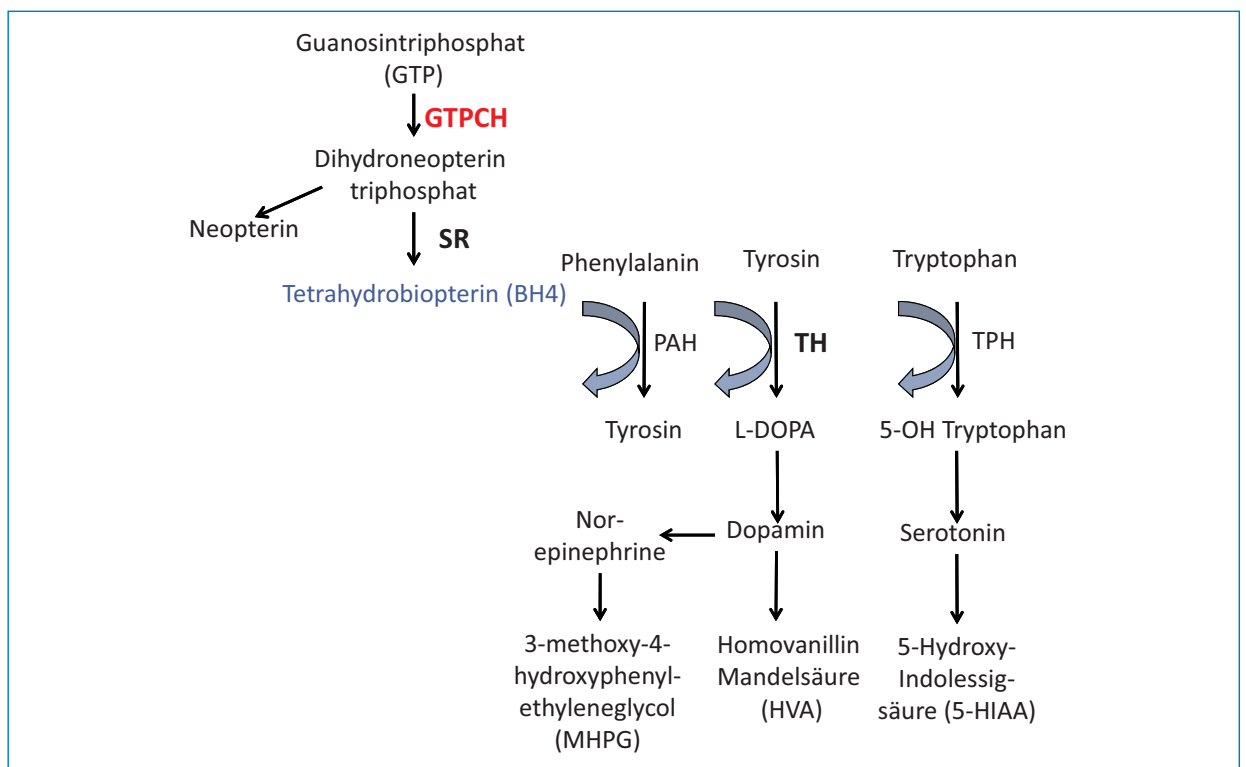
Die Diagnose kann durch eine erniedrigte Homovanillinmandelsäure (HVA), Biopterin und Neopterin (20–29% der Norm) im Liquor gestellt werden (Abb. 2). Bei asymptomatischen Trägern sind diese Metaboliten auf etwa 30–50% der Norm erniedrigt. Daneben ist die Aktivität von GCH1 in den mononukleären Blutzellen von Patienten auf <20% der Norm und von asymptomatischen Trägern auf 30–40% der Norm reduziert. Alle anderen Laboruntersuchungen inklusive Bildgebung sind normal [4]. Molekulargenetisch können bei der dominanten Form verschiedene Mutationen im GCH1-Gen auf Chromosom 14q22.1–q22.2 gefunden werden, wobei innerhalb einer Familie bei symptomatischen und asymptomatischen Mitgliedern die gleiche Mutation nachweisbar ist.



**Abbildung 1**

Stammbaum einer Familie mit Dystonie mit tageszeitlicher Variabilität (Typ Segawa). Die betroffenen Familienmitglieder (rot) zeigen molekulargenetisch eine heterozygote Deletion im GCH1-Gen.


DS: Alter bei Diagnosestellung; violett: andere Diagnose vor der Diagnose Segawa-Dystonie, Familienmitglieder mit Fussdeformitäten und Gehschwierigkeiten; asymptomatisch: wahrscheinlich Träger der heterozygoten Deletion.



**Abbildung 2**

Metabolische Schritte der Dopamin- und Serotoninsynthese.

GTPCH: Guanidin triphosphat-Cyclohydrolase; SR: Sepiapterinreductase; TH: Tyrosinhydroxylase.

Mutationen mit Sequenzvarianten (kleine intragenische Deletionen/Insertionen, Missense-, Nonsense- oder Splice-site-Mutationen) werden bei etwa 60–70% der Patienten, Deletionen von Exonen oder des ganzen Gens bei etwa 10% gefunden [3]. Selten werden auch autosomal rezessive GCH1-Mutationen (homozygote oder gemischt heterozygote Punktmutationen) beobachtet. Bei dieser rezessiven Form treten die Symptome früher auf als bei der dominanten Form, und die Patienten sind oft auch mental retardiert [5]. Eine weitere autosomal-rezessive Form des Segawa-Syndroms ist durch Mutationen (meist homozygote Punktmutationen) im Tyrosinhydroxylase-Gen auf Chromosom 11p15.5 verursacht [6]. Im Liquor sind bei dieser Form 3-Methoxyphenylethylen-glycol (MPHG) und HVA stark erniedrigt (Abb. 2 )

### Differentialdiagnose

Da die klinische Symptomatik bei Patienten mit der Dystonie Segawa sehr variabel ist, werden viele Patienten wegen Fehldiagnosen inadäquat behandelt. Wegen der Tonuserhöhung in den Beinen wird zunächst die Diagnose einer zerebralen Bewegungsstörung (CP, meist Diplegia spastica) gestellt [7]. Bei der CP zeigen die Symptome aber keine tageszeitliche Variabilität. Andere Differentialdiagnosen sind hereditäre spastische Paraplegie, Pantothenatkinase-assoziierte Neurodegeneration und M. Wilson. Wegen der einschliessenden Tonuserhöhungen wurden auch nicht behandelbare Epilepsie und wegen der Fussdeformitäten eine Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie in Betracht gezogen. Bei Letzterer sind aber im Gegensatz zur Segawa-Dystonie die Sehnenreflexe abgeschwächt oder fehlend.

### Therapie

Die Therapie der Wahl ist Levodopa. Die Dosierung beträgt 20 mg/kg/Tag für Levodopa ohne Decarboxylasehemmer oder 4–5 mg/kg/Tag für Levodopa mit Decarboxylasehemmer. Das Medikament sollte langsam einschleichend verabreicht werden, da bei einzelnen Patienten bei zu rascher Dosissteigerung choreiforme Bewegungen auftreten können. Unter dieser Therapie verschwinden die Symptome bei >90% der Patienten.

Ein ungenügendes Ansprechen findet man manchmal bei Patienten mit Aktionsdystonien. Ein Aktionsretrocollis resp. okulogyre Krisen können unter Umständen verstärkt werden [3]. Unter Anticholinergika bessert sich die Dystonie ebenfalls, aber nicht der Tremor. Bei Patienten mit Tyrosinhydroxylasedefekt, die auf Levodopa schlecht ansprechen, kann eine zusätzliche Verabreichung von Selegilin zu einer markanten Besserung führen [8].

### Zusammenfassung

Die Dopa-responsiven Dystonien sind seltene, aber meist einfach zu behandelnde Krankheiten. Die Kinder fallen initial durch Fussdeformitäten und Gangstörungen auf, die meist abends oder nach körperlicher Aktivität verstärkt sind. Die Diagnose kann bei den autosomal-dominanten Fällen durch erniedrigte HVA-, Neopterin- oder Biopterinwerte im Liquor oder molekulargenetisch durch Mutationen im GCH1-Gen gestellt werden. Da die meisten Patienten unter einer Levodopa-Therapie symptomfrei werden, ist eine rasche diagnostische Abklärung sehr wichtig.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jürg Lütschg  
Neuropediatrics UKBB  
Im Kirschgarten 5  
CH-4102 Binningen  
[juerg.luetschg\[at\]unibas.ch](mailto:juerg.luetschg[at]unibas.ch)

#### Literatur

- 1 Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5:780–90.
- 2 Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol.* 1976;14:215–33.
- 3 Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain & Development.* 2011;33:195–201.
- 4 Longo N. Disorders of bipterin metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:333–42.
- 5 Horvath GA, Stockert-Ipsiroglu G, Slvarinova-Zivkovic R, et al. Autosomal recessive GTP1 cyclohydrolase deficiency without Hyperphenylalaninemia. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2008;94:127–31.
- 6 Dionisi-Vici C, Hoffmann GF, Leuzzi V, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course. *J Pediatr.* 2000;136:560–2.
- 7 Jan MMS. Misdiagnosis in Children with Dopa-responsive Dystonia. *Pediatric Neurology.* 2004;31:298–303.
- 8 Yosunkaya E, Karaca E, Seven M, Yüksel A. Marked improvement in Segawa Syndrome after L-Dopa and Selegiline Treatment. *Pediatr Neurol.* 2010;42:348–50.