

medgen 2013 · 25:206–214
 DOI 10.1007/s11825-013-0388-6
 Online publiziert: 4. Juli 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

K. Grundmann¹ · T. Gasser^{2, 3, 4}

¹ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universität Tübingen

² Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, Universität Tübingen

³ Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Tübingen

⁴ Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen

Hereditäre Dystonien

Hintergrund

Dystonien sind eine heterogene Gruppe von Bewegungsstörungen, deren gemeinsames Charakteristikum unwillkürliche Muskelkontraktionen sind, die zu drehenden, schraubenden und repetitiven Bewegungen führen, die sehr schmerzhaft sein können [1]. Dystonien können in jedem Alter auftreten und werden durch ganz unterschiedliche Ursachen hervorgerufen. Man unterscheidet nach einem neuen Konsensus-Statement u. a. „isolierte“ von „kombinierten“ bzw. „erworbenen“ Dystonien [2]. Diese Klassifikation löst die früher verwendeten Begrifflichkeiten der „primären“ und „sekundären“ Dystonien bzw. der sog. „Dystonie-plus-Syndrome ab“, die in dieser Übersicht jedoch noch aufgeführt werden, da sie bislang in der gängigen Literatur noch zur Anwendung kommen. Diese Klassifikation bezieht sich ausschließlich auf die Phänomenologie, und ist von der angenommenen oder nachgewiesenen Ätiologie unabhängig. Entsprechend unterscheidet die neue Klassifikation nicht nur zwischen erblichen und erworbenen Dystonien (Letztere wurden früher meist als „sekundäre Dystonien“ bezeichnet), sondern behält darüber hinaus als Drittes die Kategorie der „idiopathischen Dystonien“ bei, wenn die Ursache unbekannt bleibt. Selbstverständlich kann die Entdeckung eines neuen Dystonie-Gens dazu führen, dass eine Subgruppe einer „idiopathischen“ Dystonie als erbliche Form reklassifiziert wird [2].

Isolierte (früher: primäre) Dystonien sind eine eigene Krankheitsentität und zeichnen sich dadurch aus, dass neben einem optional vorhandenen Tremor

die Dystonie das einzige klinische Symptom ist. Sie machen mit etwa 75% den Hauptanteil der Dystonien aus. Die Prävalenz der isolierten Dystonien wird mit 16,43/100.000 angegeben [3]. Treten zu der dystonen Symptomatik weitere Bewegungsstörungen wie Parkinsonismus oder Myoklonus hinzu, spricht man von „kombinierten Dystonien (früher Dystonie-plus-Syndrome). Erworbenene Dystonien können Ausdruck praktisch jedes pathologischen zerebralen Prozesses sein, insbesondere wenn er die Basalganglien betrifft. Entsprechend vielfältig sind ihre Ursachen, sie umfassen Traumata, Durchblutungsstörungen, Stoffwechselerkrankungen oder auch Infektionen.

Bei erblichen Dystonien werden alle Erbgänge beobachtet, d. h., neben dem häufigsten autosomal-dominanten Erbgang werden auch x-chromosomal und autosomal-rezessiv vererbte Dystonien beschrieben. Mittlerweile sind mehr als 20 verschiedene genetisch determinierte Dystonien bekannt, deren Loci entsprechend der Human-Genome-Organisation-Gen-Nomenklatur mit DYT1–DYT 25 (mit DYT5=DYT14 und DYT9=DYT18) bezeichnet werden. Diese Nomenklatur richtet sich nach der Chronologie der Erstbeschreibung dieser Entitäten. Eine spezifische Systematik liegt ihr nicht zugrunde, es handelt sich vielmehr um eine Liste ganz verschiedener Dystonieformen, die sowohl isolierte Dystonien wie auch komplexere hereditäre Syndrome (z. B. Lubag, **Abb. 1**) umfasst. Sie ist darüber hinaus nicht vollständig, insbesondere hereditäre dystone Syndrome sind bis auf Ausnahmen nicht aufgeführt. Eine Zuordnung einer Dystonie zu einer hereditären Form

kann von wesentlicher Bedeutung für den Verlauf, die Prognose und mögliche therapeutische Konsequenzen sein.

Der vorliegende Artikel soll eine Übersicht über die häufigen Formen der hereditären Dystonien geben, deren spezifische Klinik und die zugrunde liegenden molekulargenetischen Ursachen darlegen und damit als Leitfaden dienen, wenn es darum geht, eine erbliche Dystonie zuzuordnen und eine entsprechende genetische Untersuchung in die Wege zu leiten. Dabei sollen v. a. auch die erst im vergangenen Jahr neu beschriebenen genetischen Defekte Berücksichtigung finden. Der Schwerpunkt liegt entsprechend der Häufigkeit der Dystonieformen auf den isolierten bzw. kombinierten Dystonieformen. Die hereditären, sekundär-erblichen Formen umfassen ein sehr breites Spektrum an verschiedenen Erkrankungen, sodass diese Dystonien im vorliegenden Beitrag nicht erschöpfend behandelt werden können.

Klinik

Das klinische Spektrum der Dystonien ist breit und reicht von fokalen Formen wie z. B. dem Schreibkrampf, dem Blepharospasmus oder dem Tortikollis über die segmentalen und multifokalen Formen bis hin zur sog. generalisierten Dystonie. Dystonien können aktionsspezifisch auftreten, wie z. B. die Musikerdystonie oder der Schreibkrampf. Ein (meist unregelmäßiger) Tremor kann begleitend vorhanden sein. Typischerweise sistieren die Symptome im Schlaf und können durch spezifische sensorische Reize für kurze Zeit unterbrochen bzw. abgeschwächt werden

	Locus	Klinik	Erbgang	Genort	Gen
Isolierte Dystonien	DYT1	Generalisierte Dystonie mit frühem Beginn	Autosomal-dominant	9q34	TOR1A
	DYT2		Autosomal-rezessiv	-	
	DYT4	Whispering dystonia	Autosomal-dominant	19p13.12-13	TUBB4a
	DYT6	Dystonie des „gemischten Typs“	Autosomal-dominant	8p11.21	THAP1
	DYT7	Spätmanifestierende fokale Dystonie	Autosomal-dominant	18p	
	DYT13	Dystonie des „gemischten Typs“	Autosomal-dominant	1p36.13-p36.32	
	DYT17	Generalisierte Dystonie mit Dysarthrie und Dysphonie	Autosomal-rezessiv	20p11.22-q13.12	
	DYT21	Spätmanifestierende Dystonie des „gemischten Typs“	Autosomal-dominant	2q14.3-q21.3	
	DYT23	Spät manifestierende fokale zervikale Dystonie	Autosomal-dominant	9q34.13	CIZ1
	DYT24	Spät manifestierende fokale zervikale Dystonie	Autosomal-dominant	11p14.2	ANO3
	DYT25	Spät manifestierende fokale zervikale Dystonie	Autosomal-dominant	18p11.21	GNAL
Kombinierte Dystonien (Dystonie-plus-Syndrome)	DYT3	Lubag	x-chromosomal	Xq13.1	TAF1
	DYT5a [= DYT14]	DRD, Segawa-Syndrom	Autosomal-dominant	14q22.1-q22.2	GCH1
	DYT5b	DRD	Autosomal-rezessiv	11p15.5	TH
	DYT5c	DRD	Autosomal-rezessiv	2p14-12	SPR
	DYT11	Myoklonusdystonie	Autosomal-dominant	7q21.3	SGCE
	DYT12	Schnell beginnendes Parkinson-Dystonie-Syndrom	Autosomal-dominant	19q12-q13.2	ATP1A3
	DYT15	Myoklonusdystonie	Autosomal-dominant	18p11	
	DYT16	AR-Dystonie-Parkinson-Syndrom	Autosomal-rezessiv	2q31.3	PRKRA
Paroxysmale Dystonien	DYT8	Paroxysmale dystone Choreoathetose (PDC) paroxysmale nonkinesiogene Dystonie (PNKD)	Autosomal-dominant	2q35	PNKD1/ MR1
	DYT10	Paroxysmale kinesiogene Choreoathetose (PKC) paroxysmale kinesiogene Dystonie (PKD)	Autosomal-dominant	16p11.2	PRRT2
	DYT18 [= DYT9]	Paroxysmale belastungsinduzierte Dystonie	Autosomal-dominant	1p34.2	SLC2A1/ GLUT1
	DYT19	Paroxysmale kinesiogene Dystonie (PKD) 2	Autosomal-dominant	16q13-q22.1	
	DYT20	Paroxysmale nonkinesiogene Dystonie (PNKD)	Autosomal-dominant	2q31	

Abb. 1 ▲ Übersicht über die genetisch determinierten (isolierten bzw. kombinierten) Dystonien. Die Nomenklatur richtet sich nach der in *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) verwendeten Bezeichnung. *DRD* dopa-responsive Dystonie, *Lubag* X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom (ANO3 wurde in der Originalpublikation von Charlesworth et al., 2012 zunächst als DYT23 bezeichnet, ist jedoch nun unter DYT24 in den zitierten Datenbanken zu finden).

(z. B. Berühren der Wange, des Kinns), der sog. „Geste antagoniste“.

Klinisch eindeutige Manifestationen sind

- abnormale Kokontraktionen von Agonisten und Antagonisten,
- abnormale Prolongationen von EMG-Entladungen in Muskeln, die für eine spezifische motorische Funktion rekrutiert werden, und ein Überspringen der Muskelaktivität auf eigentlich nicht gebrauchte Muskeln („overflow“) sowie
- eingeschränkte willkürliche Kontrolle dieser Bewegungsmuster [4].

Hinzu kommen weitere Charakteristika wie die sog. „mirror movements“ und

die Tendenz zur Generalisierung. „Mirror movements“ beschreiben das Phänomen, dass der Patient einen Schreibkrampf der Gegenseite entwickelt, sobald er schreibt. Die Generalisierung beschreibt das Ausbreiten dystoner Symptome über die betroffene Körperregion hinaus auf weitere meist benachbarte Körperregionen. Dystonien können aktionsinduziert sein wie der Schreibkrampf oder der Musikerkrampf und sistieren typischerweise im Schlaf. Dystone Bewegungsmuster können alleiniges Symptom sein oder die vorherrschende Manifestationsform neurodegenerativer oder auch neurometabolischer Erkrankungen darstellen [4].

Dystone Bewegungen können alle willkürlichen Muskeln bzw. Muskelgruppen

betreffen, so z. B. auch den Larynx oder die Schluckmuskulatur, und neigen insbesondere bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (im Kindes- und Jugendalter) zur Generalisierung, d. h. dazu, sich auf weitere Muskelgruppen auszubreiten, während spät beginnende Dystonien meist örtlich begrenzt bleiben.

Wie erwähnt, wird meist eine Generalisierung auf benachbarte Körperregionen beobachtet, es ist jedoch nicht ungewöhnlich, dass sich dystone Symptome von einer Extremität zur kontralateralen Extremität ausbreiten (bibrachiales Muster). Das bedeutet, dass das Ausbreitungsmuster dystoner Symptome interindividuell variiert und häufig keinem spezifischen Schema zu folgen scheint und da-

mit offensichtlich ein bislang unbekanntes bzw. nicht noch nicht definiertes Organisationsmuster des motorischen Zentralnervensystems widerspiegelt [5]. In seltenen Fällen können Dystonien remittieren.

Setzt man die Manifestation der Lokalisation zum Ersterkrankungsalter in Beziehung, wird allerdings erkennbar, dass das Ausbreitungsmuster dystoner Symptome offensichtlich spezifischen Gesetzmäßigkeiten unterliegt. So beginnt die Dystonie im Kindesalter i. d. R. im Bein, beim Jugendlichen im Arm, der Erwachsene prägt häufig zuerst einen Tortikollis aus. Die Erstmanifestation beim älteren Menschen ist oft ein Blepharospasmus. Das bedeutet, dass die Erstmanifestation altersabhängig einem Gradienten von kaudal nach kranial folgt. Dieser Gesetzmäßigkeit liegt vermutlich eine Topik innerhalb der Basalganglien zugrunde [6].

Eine spezielle Untergruppe besteht aus den sog. paroxysmalen Dystonien bzw. Dyskinesien, die sich insofern von den bisher genannten Dystonieformen unterscheiden, als sie sich lediglich episodisch manifestieren. Zwischen den Episoden sind die Betroffenen gänzlich unauffällig.

Ein bildgebendes Korrelat ist für die isolierten (primären) Dystonien nicht bekannt. Im Unterschied zu neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. dem M. Parkinson oder der Chorea Huntington beobachtet man keine Anzeichen von Zelltod und damit einhergehend der Atrophie spezifischer Hirnregionen, die bildgebend sichtbar gemacht werden könnten. Das zugrunde liegende Konzept der Pathogenese der isolierten (primären) Dystonien ist damit das einer funktionellen Störung sog. motorischer Zentren im Zentralnervensystem bzw. deren Verschaltung, wobei hier v. a. die Basalganglien und das Kleinhirn im Fokus der Forschung stehen.

Die Diagnose einer Dystonie erfolgt klinisch, wobei mit der klinischen Feststellung einer Dystonie noch keine Zuordnung getroffen ist, ob es sich um ein Symptom oder eine eigenständige Erkrankung handelt.

Klassifikation

Neben der Einteilung der Dystonien nach der Ätiologie (■ **Abb. 2**) gibt es eine Einteilung nach dem Ersterkrankungsalter

medgen 2013 · 25:206–214 DOI 10.1007/s11825-013-0388-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

K. Grundmann · T. Gasser Hereditäre Dystonien

Zusammenfassung

Dystonien sind eine klinisch und ätiologisch heterogene Gruppe von Bewegungsstörungen. Charakteristisch sind unwillkürliche Muskelkontraktionen, die zu drehenden, schraubenden und repetitiven Bewegungen führen und sehr schmerzhaft sein können. Die Dystonie kann dabei das einzige Symptom sein („isolierte Dystonie“) oder von anderen Symptomen begleitet werden („kombinierte Dystonie“), sie kann aber auch eine Manifestation jedweder das Zentralnervensystem betreffenden Erkrankung sein, die das motorische System in Mitleidenschaft zieht (z. B. neurodegenerative, ischämische, traumatische Prozesse). In den letzten 20 Jahren hat die Entwicklung neuer molekulargenetischer Technologien zur Entdeckung neuer Gene geführt, die vielen Dystoniesubtypen

zugrunde liegen, und eine verbesserte Klassifizierung sowie einen tieferen Einblick in die Pathophysiologie ermöglicht. Es wird eine aktuelle Übersicht über die genetisch determinierten Dystonien mit Fokus auf den sog. isolierten bzw. kombinierten Formen vorgelegt. Die Zusammenstellung phänotypischer Charakteristika zu spezifischen genetischen Veränderungen soll dem Kliniker ermöglichen, anhand konkreter klinischer Manifestationen eine entsprechende molekulargenetische Abklärung in die Wege zu leiten.

Schlüsselwörter

Dystonie · Genetik · Autosomal-dominante Dystonien · Autosomal-rezessive Dystonien · Parkinsonismus

Hereditary dystonias

Abstract

Dystonias are a clinically and causally heterogeneous group of movement disorders characterized by involuntary muscle contractions that lead to twisting, turning and repetitive movements that can be very painful. Isolated (primary) dystonia is classified clinically as a disease in which dystonia is the only neurological symptom (with or without tremor). Dystonia accompanied by other clinical symptoms (such as parkinsonism or myoclonus) is classified as combined dystonia (dystonia-plus). However, dystonia can be a symptom of any disease of the central nervous system that affects the motor system (e.g. neurodegenerative, ischemic, traumatic processes). During the last 20 years, the development of new molecular genetic technologies has led to the discovery of new

genes underlying many dystonia subtypes and to a deeper understanding of the pathophysiology of dystonia. Furthermore, new classification schemes have emerged. This review provides an overview of the genetically determined dystonias, with emphasis on the so-called isolated and combined forms. The summary of phenotypic characteristics associated with specific genetic mutations should enable the clinician to initiate appropriate molecular genetic diagnostics on the basis of concrete clinical manifestations.

Keywords

Dystonia · Genetics · Autosomal dominant dystonias · Autosomal recessive dystonias · Parkinsonism

und nach den betroffenen Körperregionen [7]. Die letzteren beiden Einteilungen haben insbesondere deswegen Bedeutung, weil das Erkrankungsalter sowie die Affektion spezifischer Körperregionen hinweisend sein können darauf, ob eine genetische Ursache vorliegt und welche. Dies gilt v. a. für die isolierten (primären) Dystonien, die sich dadurch auszeichnen, dass neben dem Tremor die Dystonie die einzige klinische Manifestation ist, d. h., es gibt keine weiteren diagnostischen Marker wie über die dystone Be-

wegungsstörung hinausgehende klinische Symptome, bildgebende Befunde bzw. Laborparameter, die eine konkretere Diagnose erlauben.

Die isolierten (primären) Dystonien haben charakteristischerweise 2 Altersgipfel. Die früh einsetzenden Formen sind meistens schon in der Kindheit manifest, beginnen häufig in einer Extremität (meist der unteren) und neigen zur raschen Generalisierung. Hier ist eine monogene genetische Ursache häufig. Die spät manifestierenden Formen sind etwa

10-mal häufiger, beginnen im Erwachsenenalter und bleiben meist fokal oder segmental (d. h. sie betreffen 2 oder mehr benachbarte Muskelgruppen, [8]). Die Prävalenz der fokalen und segmentalen Dystonien liegt nach einer neueren Erhebung bei 15,36/100.000 [3]. Sie manifestieren sich gewöhnlich in der kraniozervikalen Dystonie als Tortikollis bzw. als Blepharospasmus, deutlich seltener in einem Arm (Schreibkrampf). Diese Dystonien sind häufiger sporadisch, wobei in etwa 25% der Fälle eine positive Familienanamnese erhebbar ist. Eine willkürliche Grenze für die Definition der früh manifestierenden gegenüber der spät manifestierenden Dystonie ist das Alter von 26 Jahren, was von der DYT1-Dystonie abgeleitet ist.

Die Einteilung nach betroffenen Körperregionen erfolgt in 4 Kategorien.

- Fokal: Eine Region ist betroffen (Schreibkrampf, Tortikollis, Blepharospasmus).
- Segmental: Zwei benachbarte Körperregionen sind betroffen.
- Multifokal: Mehrere, nicht miteinander zusammenhängende Regionen sind betroffen.
- Generalisiert (■ Abb. 1).

Auch hier gilt, dass die multifokalen bzw. generalisierten Dystonien häufiger eine monogene Genese haben, wohingegen die fokalen Dystonien eher sporadisch auftreten bzw. multifaktoriell bedingt sind.

Diese Einteilungen der Dystonien stellen ein grobes Raster dar, erlauben jedoch für die isolierten (primären) Dystonien eine gewisse Abstufung der Wahrscheinlichkeit, einen spezifischen Gendefekt als auslösenden Faktor zu finden. So ist beispielsweise das Ersterkrankungsalter bei der DYT1-Dystonie verglichen mit der DYT6-Dystonie früher, und die kraniozervikale Muskulatur ist bei der DYT1-Dystonie i. d. R. nicht bzw. erst spät im Verlauf betroffen, während für die DYT6-Dystonie eine Dysarthrie infolge der Beteiligung der Sprechmuskulatur oder eine Affektion des Larynx charakteristischer ist.

Isolierte Dystonien

DYT1-Dystonie

Die erste genetische identifizierte isolierte Dystonie ist die DYT1-Dystonie. Diese Dystonie macht knapp 50% aller früh manifestierenden Dystonien aus und ist auf eine Mutation im DYT1/TORIA-Gen zurückzuführen. Es handelt sich um eine singuläre Mutation, eine Deletion eines GAG-Triplets am Carboxyterminus des Torsin-A-Proteins, die bei der Mehrzahl der Patienten gefunden wurde [9]. Es sind wenige weitere Missense-Mutationen im DYT1/TORIA-Gen beschrieben [10, 11], die jedoch alle bislang nicht eindeutig durch Segregation in der Familie als krankheitsauslösend bewiesen werden konnten, sodass in der Routine meist eine Testung nur auf die Deletion des genannten Triplets erfolgt. Aufgrund eines Gründereffekts ist diese Mutation in der jüdischen Bevölkerung deutlich häufiger und macht in dieser Population etwa 80% aller kindlichen Dystonien aus. Eine weitere Variante in diesem Gen, D216H, führt als „modifier“ zu einer niedrigeren Penetranz, ist allerdings so selten, dass dieser Polymorphismus in der klinisch genetischen Routinediagnostik keine Berücksichtigung findet [12, 13].

Die DYT1-Dystonie wird autosomal-dominant vererbt und beginnt im Kindesalter (mittleres Erkrankungsalter: 13 Jahre) klassischerweise in einer (unteren) Extremität und breitet sich rasch aus, d. h., in aller Regel ist mit einer Generalisierung innerhalb der ersten 5 Jahre bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit zu rechnen. Dennoch ist die klinische Variabilität hoch, es sind Einzelfälle beschrieben, bei denen ein Schreibkrampf die einzige Manifestationsform darstellt [14, 15]. Erschwerend für die genetische Beratung ist die niedrige Penetranz dieser Mutation, die bei etwa 30% liegt. Das bedeutet, dass bei Nachweis der Mutation eine Manifestation von Symptomen nur in etwa einem Drittel der Fälle zu erwarten ist. Dabei ist eine Besonderheit dieser Erkrankung, dass sie sich in einem spezifischen Zeitfenster manifestiert. Grundsätzlich gilt, dass, wer bis zum 26. Lebensjahr keine Symptome entwickelt hat, diese Erkrankung auch nicht mehr ausprägen wird [14, 16].

Das Torsin-A-Protein ist ein 332 Aminosäuren umfassendes Protein, das den AAA⁺-Proteinen zugeordnet wird und multiple Funktionen zu haben scheint, darunter Faltung und Degradation von Proteinen, Funktionen im sekretorischen Stoffwechsel der Zelle, Vesikel- und Membrantransport und viele weitere [17, 18]. Ein eindeutiger Mechanismus, wie die Mutation im Torsin-A-Protein zur Erkrankung führt, ist bislang nicht bekannt. Allerdings wird ein „loss of function“ des mutierten Proteins postuliert, da homozygote Knock-in- und Knock-out-Mausmodelle letal sind [19]. Homozygote Mutationsträger für Veränderungen im DYT1/TORIA-Gen sind bislang nicht beobachtet worden.

DYT6-Dystonie

Die DYT6-Dystonie wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt und hat mit einem mittleren Erkrankungsalter von 18 Jahren einen deutlich späteren Beginn als die DYT1-Dystonie. Dennoch variiert auch hier der Erkrankungsbeginn zwischen dem 6. und dem 49. Lebensjahr. Weiteres Charakteristikum ist die Affektion von kranialen Muskeln bzw. der Halsmuskulatur und der laryngealen Muskulatur [20, 21]. Aufgrund dieser Charakteristika ist für die DYT6-Dystonie auch die Bezeichnung „Dystonie vom gemischten Typ“ gebräuchlich, da sie weder den früh manifestierenden, in der unteren Extremität beginnenden Dystonien zuzuordnen ist (also z. B. der DYT1-Dystonie) noch den im Erwachsenenalter beginnenden, fokalen Dystonien mit primärer Beteiligung der kranialen bzw. zervikalen Muskulatur.

Die Ursache ist erst kürzlich identifiziert worden. Mutationen im DYT6/THAPI-Gen sind als ursächlich für diese Erkrankung beschrieben. Im Unterschied zur DYT1-Dystonie sind die Mutationen über das gesamte Gen verteilt und umfassen Insertionen/Deletionen und Missense-Mutationen [21]. Auch homozygote Genträger sind publiziert, wobei sich dies offensichtlich nicht auf den Schweregrad der Erkrankung auswirkt [22, 23]. THAPI ist ein Transkriptionsfaktor. Einzelne Studien belegen in vitro, dass THAPI an den Torsin-A-Promotor bindet und die Ex-

pression dieses Proteins beeinflussen kann. Allerdings gibt es bisher keine In-vivo-Evidenz, dass Mutationen im *THAPI* das Expressionsniveau von Torsin A bei Patienten modifizieren bzw. dass Mutationen im *THAPI* die klinische Manifestation bei Dystonie-1-Patienten beeinflussen [24]. Auch für die DYT6-Dystonie ist eine reduzierte Penetranz von etwa 60% angegeben.

DYT4-Dystonie

Kürzlich konnte die zugrunde liegende genetische Veränderung der sog. „whispering dystonia“ oder auch Flüsterdystonie (DYT4) geklärt werden. Mutationen im *TUBB4*-Gen auf Chromosom 19 sind offensichtlich ursächlich für diese sehr seltene Dystonieform [25, 26].

Spät manifestierende isolierte Dystonien

Spät manifestierende Dystonien zeichnen sich durch einen leichteren Verlauf und häufig nur fokale Manifestationen aus. Zervikale Dystonien und der sog. Blepharospasmus gehören zu den häufigsten Manifestationsformen, gefolgt vom Schreibkrampf und selteneren Formen wie der oromandibularen oder der laryngealen Dystonie. Die Ätiologie ist nicht geklärt. Bislang geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, wobei genetische Suszeptibilitätsfaktoren gemeinsam mit Umweltfaktoren die Entwicklung einer spät manifestierenden Dystonie begünstigen, ohne dass derzeit konkrete Faktoren bekannt wären. Die meisten Fälle scheinen sporadisch zu sein, dennoch sind Familien mit autosomal-dominanter Vererbung und niedriger Penetranz beschrieben. Die Penetranz wird mit 10–12% noch deutlich niedriger angegeben, als dies bei der DYT1-Dystonie der Fall ist [27].

DYT23-Dystonie

Kürzlich sind allerdings verschiedene Gene publiziert worden, die in veränderter Form mit der Entstehung einer adulten fokalen Dystonie in spezifischen Familien assoziiert werden können. So wurden Mutationen im *CIZ1*-Gen (DYT23) in einer Familie mit spät manifestieren-

der zervikaler Dystonie als auslösender Faktor gezeigt [28]. Studien zur Häufigkeit von Veränderungen im *CIZ1*-Gen in Patientenkollektiven mit zervikaler Dystonie bzw. anderen adulten Dystonien stehen aber noch aus. Eigene Daten weisen darauf hin, dass es sich hier allenfalls um eine sehr seltene genetische Ursache der zervikalen Dystonien handelt, die den Großteil der beobachteten Fälle nicht erklären kann (unpublizierte Daten).

DYT24-Dystonie

Darüber hinaus sei das *ANO3*-Gen erwähnt (DYT24). Die Nomenklatur DYT24 richtet nach der in *Online Mendelian Inheritance in Men* (OMIM) verwendeten Bezeichnung; *ANO3* wurde in der Originalpublikation von Charlesworth et al., 2012 zunächst als DYT23 bezeichnet, ist jedoch nun unter DYT24 in den zitierten Datenbanken zu finden. Mutationen in diesem Gen konnten in 2 Familien mit spät manifestierender kraniozervikaler Dystonie als ursächlich belegt werden [29]. Beide Familien weisen eine Dystonie des Larynx und dystonen Tremor beider oberer Extremitäten auf. Eine Untersuchung weiterer Familien bzw. sporadischer Patienten ergab insgesamt 4 weitere Varianten. Auch in diesen Fällen sind die kraniozervikale Dystonie mit Affektion des Larynx und der Tremor der oberen Extremität führende klinische Symptome, sodass sich ein distinkter Phänotyp für Mutationen im *ANO3*-Gen abzeichnen scheint. Allerdings muss auch dies durch Studien in weiteren Patientenkollektiven erhärtet werden.

DYT25-Dystonie

Ein weiteres kürzlich publiziertes Gen ist das *GNAL*-Gen (DYT25). Mutationen in diesem Gen wurden in mehreren großen Familien mit zervikaler Dystonie als ursächlich beschrieben. Mit einer Detektionsrate von 19% in sog. Multiplex-Familien mit isolierter Dystonie scheinen Veränderungen im *GNAL*-Gen den größten Anteil der bislang genetisch nicht aufgeklärten autosomal-dominanten isolierten Dystonien mit späterer Manifestation zu erklären [30]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter wird in dieser ersten

Publikation mit 31 Jahren angegeben bei einem breiten Spektrum von 7–54 Jahren. Auch in diesem Fall leiden die meisten betroffenen Familienmitglieder unter einer zervikalen Dystonie. Bei 83% der Mutationsträger zeigt sich die Erstmanifestation der Dystonie in der Halsmuskulatur, 93% wiesen bei der letzten Untersuchung Symptome einer zervikalen Dystonie auf. Bei 57% der Patienten hat man eine Beteiligung kranialer Muskelgruppen beobachtet, 44% zeigten Auffälligkeiten beim Sprechen [30]. Dieser Phänotyp erinnert an den einer DYT6-Dystonie mit dem Unterschied, dass ein Beginn der Dystonie im Arm gar nicht beobachtet wird und auch im Krankheitsverlauf bei nur etwa einem Drittel der Mutationsträger auftritt.

Weitere Untersuchungen in größeren Kollektiven werden zeigen, welche Rolle diesen Genen insgesamt zukommt und inwieweit der bislang beobachtete Phänotyp noch weiter eingegrenzt oder erweitert werden muss. Alle 3 Gene sind jedoch diagnostisch in Betracht zu ziehen, wenn eine zervikale Dystonie mit späterer Manifestation führendes klinisches Symptom ist.

Kombinierte Dystonien

Kombinierte Dystonien (früher Dystonie-plus-Syndrome) sind dadurch charakterisiert, dass die Dystonie gemeinsam mit einer weiteren Bewegungsstörung auftritt wie z. B. dem Myoklonus oder Parkinsonismus. Neurodegenerative Prozesse gehören per definitionem nicht zu diesem Krankheitsbild.

Dystonie-Parkinson-Syndrome

DYT5-Dystonie

Die DYT5 wird auch als doparesponsive Dystonie oder Segawa-Syndrom bezeichnet. Diese Form der Dystonie ist selten, die Prävalenz wird für England und Japan mit $0,5 \times 10^{-6}$ angegeben [31]. Sie sollte jedoch nicht übersehen werden, da sie zu den wenigen Subtypen der Dystonien gehören, die gut therapierbar sind. Darüber hinaus ist sie klinisch gut charakterisiert und als solche i. d. R. leicht zu diagnostizieren. Der Erkrankungsbeginn liegt typischerweise im frühen Kindesalter (mittleres Erkrankungsalter: 6 Jahre) und zwar

mit Bewegungsstörungen der unteren Extremität. Allerdings ist auch hier, wie bei den isolierten Dystonien mit frühem Beginn, ein Übergreifen der dystonen Symptome auf weitere Körperregionen beschrieben. Typisch sind die Verschlechterung der Symptomatik im Tagesverlauf und das extrem gute Ansprechen auf L-Dopa. Parkinsonähnliche Symptome treten häufig im Krankheitsverlauf hinzu bzw. können auch selten mal eine frühe Manifestationsform der Erkrankung darstellen [32].

Der Erbgang ist autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz (30%; DYT5a). Frauen seien etwa 2- bis 4-mal häufiger symptomatisch als Männer [33]. Das verantwortliche Gen ist das *GCHI*-Gen, das für die GTP-Zyklohydrolase codiert, ein Enzym, das den ersten Schritt der Tetrahydrobiopterinsynthese katalysiert, welcher bekanntermaßen einen Kofaktor der Tyrosinhydroxylase darstellt, die wiederum in die Dopaminsynthese involviert ist [34]. Homozygot vorliegende Mutationen im *GCHI*-Gen führen zu einem deutlich schwereren Krankheitsverlauf, der mit Entwicklungsverzögerung und Enzephalopathie einhergeht.

Die autosomal-rezessive Form dieses Syndroms (DYT5b, DYT5c) wird durch Mutationen in 2 Genen verursacht, deren Genprodukte ebenfalls in den Dopaminstoffwechsel involviert sind. Es handelt sich um das Tyrosinhydroxylase-Gen selbst, die 6-Pyruvoyltetrahydropterinsynthase und das Gen für die Sepiapterinreduktase, die wiederum in die Tetrahydropterinsynthese involviert ist [35, 36, 37]. Sowohl homozygote wie auch compound-heterozygote Veränderungen sind beschrieben worden. Diese rezessiven Formen sind häufig begleitet von parkinsonassoziierten Symptomen, Spastik, Myoklonus, geistiger Retardierung oder Epilepsie.

DYT3-Dystonie

Weitere Dystonie-Parkinson-Syndrome sind von der doparesponsiven Dystonie gut abgrenzbar. Die DYT3-Dystonie, die auch X-chromosomales Dystonie-Parkinson-Syndrom bzw. Lubag genannt wird [38], beginnt charakteristischerweise im Erwachsenenalter und geht mit einem Neuronenverlust im Nucleus caudatus und im Putamen einher. Damit handelt

es sich hier eigentlich um ein sog. hereditäres degeneratives Dystoniesyndrom, das daher bildgebend von den kombinierten Dystonie-Parkinson-Syndromen gut abgrenzbar ist. Die Erkrankung verläuft progredient mit fortschreitender Generalisierung und erreicht jenseits des 50. Lebensjahres eine Penetranz von 100%. Diese Dystonie wird geschlechtsgebunden vererbt. Mutationen betreffen das komplexe *DYT3/TAF*-Transkriptsystem, das aus 43 Exonen besteht, die einem alternativen Splicing unterliegen.

DYT12-Dystonie

Das Dystonie-Parkinson-Syndrom mit plötzlichem Beginn (DYT12) ist eine extrem seltene Dystonie und zeichnet sich durch einen abrupten Beginn der Parkinson-Dystonie-Symptome aus: Das Erstmanifestationsalter liegt in der Kindheit, wobei der Beginn „akut“ auftritt mit einer Progredienz, die sich innerhalb von Stunden bzw. Tagen vollzieht und dann das Vollbild erreicht. Die Genveränderungen liegen im *ATPIA3*-Gen das für eine Na^+K^+ -ATPase codiert [39]. Der Erbgang ist autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz.

DYT16-Dystonie

Die DYT16-Dystonie ist eine weitere mögliche Differenzialdiagnose, wenn ein Dystonie-Parkinson-Syndrom besteht und sich Hinweise auf einen autosomal-rezessiven Erbgang ergeben. Die häufigere doparesponsive Dystonie sollte ausgeschlossen sein, die der Dystonie 16 in ihrer Symptomatik sehr ähnlich sein kann. Hierbei liegt der Erkrankungsbeginn im Kindesalter, wobei zunächst die untere Extremität betroffen ist und sich die Symptome konsekutiv auf andere Körperregionen ausbreiten. Homozygote Mutationen im *PRKRA*-Gen sind ursächlich für diese seltene Erkrankung [40].

Myoklonusdystonie

Während die doparesponsive Dystonie von parkinsonähnlichen Symptomen begleitet wird, treten bei der Myoklonusdystonie (DYT11) typischerweise Klone der Muskulatur insbesondere des Halses, des Körperstamms bzw. der Arme hinzu. Die Dystonie tritt bei mehr als 2 Drittel der

Patienten in Form einer zervikalen Dystonie bzw. des Schreibkrampfes auf. Erstmanifestationsalter ist die 1.–3. Lebensdekade, der Verlauf ist häufig leichtgradig und nicht progredient. Typisch ist das gute Ansprechen der Symptome auf Alkohol bzw. Benzodiazepine, deren Absetzen jedoch einen Reboundeffekt zur Folge hat. Patienten mit Myoklonusdystonie weisen häufig psychische Begleitsymptome wie Zwangsneurosen, Depressionen oder Panikattacken auf [41].

Ursächlich sind Mutationen im *SGCE*-Gen, das für ϵ -Sarkoglykan codiert, ein dystrophinassoziiertes Transmembranprotein, das in Herz, Skelettmuskel und Gehirn vorkommt. Mutationen im *SGCE*-Gen werden autosomal-dominant vererbt, wobei ein maternaler Imprintingeffekt vorliegt, d. h., die Erkrankung prägt sich i. d. R. nur aus, wenn die Veränderung im *SGCE*-Gen über den Vater vererbt wird. Das mütterliche Allel wird nicht exprimiert, sodass Mutationen, die über die Mutter weitergegeben werden, konsequenzlos bleiben [42].

Das Torsin-A-Protein (DYT1) ist in der Lage, ϵ -Sarkoglykan zu binden und ist an seinem Abbau über das Proteasom beteiligt [43]. Doppelt transgene Mäuse, die ein humanes mutiertes Torsin-A-Protein und für ϵ -Sarkoglykan ein Knock-out-Allel tragen, zeigen einen deutlich früheren Krankheitsbeginn und einen schwereren Verlauf, was dafür spricht, dass beiden Proteine ähnlich Pathomechanismen hervorrufen, wenn sie verändert sind [44]. In der Tat ist eine Familie beschrieben, in der Veränderungen in beiden Genen dokumentiert sind. Auch in diesen Fällen sind die Kinder mit Mutationen in beiden Genen (*TORIA* und *SGCE*) schwerer betroffen als der jeweilige korrespondierende Elternteil mit nur einer Mutation. Einschränkung muss erwähnt werden, dass die in dieser Familie identifizierte 18-bp-Deletion im *TORIA*-Gen als unklassifizierte Variante gilt und bislang nicht eindeutig als krankheitsauslösend eingestuft werden konnte [45].

Inwieweit damit ein digenischer Erbgang bei Dystonien vergleichbar wie für Retinitis pigmentosa postuliert werden kann, bleibt unklar. Er ist vermutlich aber selten.

SchwerpunkttHEMA: Monogene Bewegungsstörungen

Erkrankungsbeginn	Betroffene Körperregionen
Früh manifestierend < 26 Jahre	Generalisiert
	Multifokal: nicht zusammenhängende Körperregionen betroffen (zervikale Dystonie und Bein)
Spät manifestierend > 26 Jahre	Segmental: zusammenhängende Körperregionen betroffen (zervikale und kraniale Dystonie)
	Fokal: Blepharospasmus, Schreibkrampf, Tortikollis

Abb. 2 ▲ Klassifikation der isolierten Dystonien nach Erstmanifestationsalter bzw. nach der Lokalisation und Anzahl der betroffenen Körperregionen

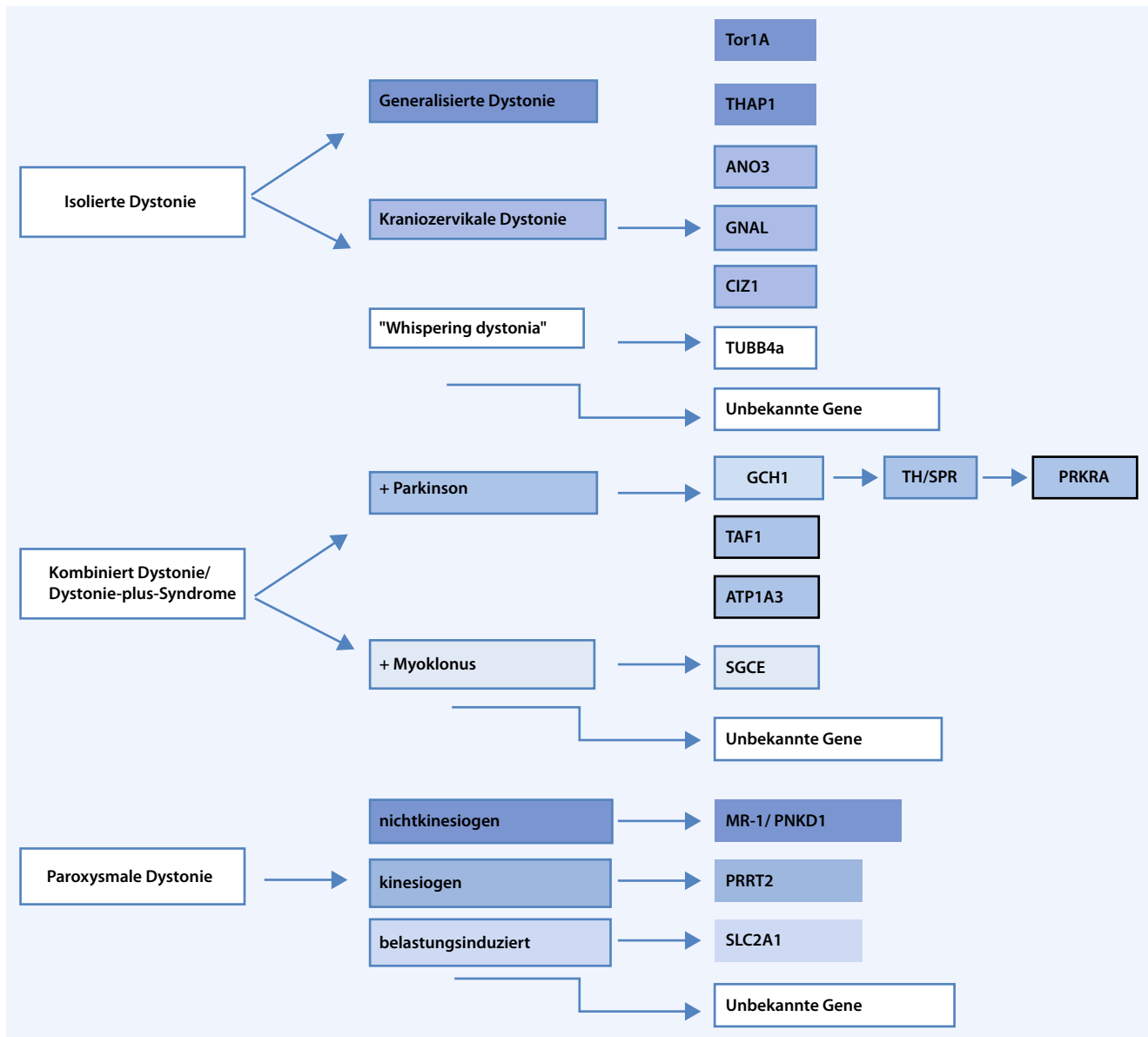


Abb. 3 ▲ Diagnostisches Vorgehen bei genetisch determinierten (isolierten bzw. kombinierten) Dystonien

Paroxysmale Dystonien bzw. Dyskinesien

Die paroxysmalen dystonen Bewegungsstörungen werden insgesamt selten diagnostiziert. Sie werden jedoch in diese Übersicht mit aufgenommen, da sie aufgrund ihres paroxysmalen Charakters gut zu diagnostizieren sind. Hinzu kommt, dass einige Formen wie z. B. die Dystonie 18 gut therapierbar sind und bei richtiger Therapie eine deutlich günstigere Prognose zeigen. Das charakteristische Phänomen der paroxysmalen Dystonien besteht darin, dass die Bewegungsstörungen episodisch auftreten, z. T. getriggert durch spezifische Auslöser wie körperliche Anstrengung oder Fieber, in den Intervallen sind die Betroffenen unauffällig. Bislang sind nur die Gene für die DYT8-, die DYT10- und die DYT18-Dystonie bekannt [46].

DYT8-Dystonie

Die DYT8-Dystonie wird auch paroxysmale dystone Choreoathetose (PDC), paroxysmale nonkinesiogene Dyskinesie (PNKD1) oder Mount-Reback-Syndrom genannt. Diese seltene Dystonieform manifestiert sich in Attacken von Dystonie, choreatiformen Bewegungsstörungen, auch Athetose. Die Episoden können Sekunden, Minuten aber auch mehrere Stunden andauern. Auslöser sind bekannt, u. a. Alkohol, Koffein oder Stress (nonkinesiogen, [46]). Die Vererbung ist autosomal-dominant mit einer Penetranz von <90%. Der zugrunde liegende Gendefekt betrifft das PNKD1-Gen bzw. auch MRI-Gen genannt [47, 48].

DYT10-Dystonie

Die DYT10-Dystonie wird auch als paroxysmale kinesiogene Choreoathetose (PKC), paroxysmale familiäre Dystonie oder paroxysmale nonkinesiogene Dyskinesie (PKD) bezeichnet. Dieser Dystoniesubtyp ist im Gegensatz zur Dystonie 8 und 9 durch plötzliche Bewegungen (kinesiogen) auslösbar. Die Attacken sind i. d. R. kurz (einige Minuten), können jedoch bis zu 100-mal am Tag auftreten. Auch epileptische Anfälle gehören zum Krankheitsbild. Diese Dystonie spricht

gut auf Antikonvulsiva an [49]. Die Vererbung ist autosomal-dominant, das verantwortliche Gen ist das PRRT2-Gen auf 16p11.2 [50].

Die Erkrankung ist vermutlich genetisch heterogen, da in einer weiteren PKD-Familie eine Kopplung an diesen Genort auf Chromosom 16 ausgeschlossen werden konnte. Die Dystonie dieser Familie wird als DYT19-Dystonie aufgeführt [51].

DYT18-Dystonie

Unter DYT18-Dystonie (PNKD) werden die Bezeichnungen paroxysmale belastungsinduzierte Dystonie, paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie (PNKD) und GLUT1-Defizienz-Syndrom zusammengefasst. Die nach körperlicher Anstrengung auftretenden Dyskinesien werden ebenfalls autosomal-dominant vererbt mit variablem Erkrankungsbeginn vom 3. Lebensmonat bis zum 33. Lebensjahr. Sie werden v. a. durch kontinuierliche Muskelarbeit ausgelöst, aber auch durch den Konsum von Alkohol, Koffein oder Stress [52]. Ursache sind Mutationen im *SLC2A1*-Gen, das für den Glukosetransporter Typ 1 codiert, der das Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke mit Glukose versorgt [53]. Mutationen in diesem Gen können zum einen die paroxysmale belastungsinduzierte Dystonie hervorrufen, die auch mit epileptischen Anfällen einhergehen kann, zum anderen ein Syndrom, das durch frühkindliche Anfälle, Entwicklungsverzögerung, Mikrozephalie und Ataxie gekennzeichnet ist („early-onset absence epilepsy“, EOAE). Eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation gibt es nicht, d. h., es kann anhand der Mutation nicht vorhergesagt werden, welcher Phänotyp sich ausprägen wird. Diese Erkrankung spricht auf eine ketogene Diät an.

Eine vormalig als eigene Entität beschriebene DYT9-Dystonie, die sog. paroxysmale dystone Choreoathetose (PDC) mit episodischer Ataxie und Spastik, konnte inzwischen ebenfalls als eine durch Mutationen im *SLC2A1*-Gen verursachte Dystonie aufgeklärt werden.

Fazit für die Praxis

Dystonien sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Insbesondere für die isolierten Dystonien gilt, dass sie letztlich nur genetisch voneinander unterscheidbar sind. Die klinische Manifestation ist so unspezifisch, dass die Symptome selten auf einen spezifischen zugrunde liegenden Gendefekt hinweisen können. Daher bleibt es für den Kliniker schwierig, den Patienten einer konkreten genetischen Diagnose zuzuführen. Einen Überblick über die klinisch-genetische Differenzialdiagnose zeigt [Abb. 3](#). Aus diesem Grund bietet sich insbesondere für die Dystonien – nach Ausschluss der beiden häufigsten Formen, der DYT1-Dystonie und der DYT6-Dystonie – die „Dystonie-Panel-Untersuchung“ an.

Korrespondenzadresse

Dr. K. Grundmann

Institut für Medizinische Genetik
und Angewandte Genomik
Universität Tübingen
Calwer Str. 7, 72076 Tübingen
kathrin.grundmann@med.uni-tuebingen.de

Danksagung. K.G. wird über das Eliteprogramm für Postdoktorandinnen und Postdoktoranden der Baden-Württemberg Stiftung, die Deutsche Forschungsgemeinschaft und das IZKF-Promotionskolleg der Universität Tübingen gefördert.

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihren Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Fahn S, Eldridge R (1976) Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv Neurol* 14:1–5
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB et al (2013) Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 6. May 2013. doi: 10.1002/mds.25475. [Epub ahead of print]
3. Steeves TD, Day L, Dykeman J et al (2012) The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 27:1789–1796
4. LeDoux MS (2012) The genetics of dystonias. *Adv Genet* 79:35–85
5. Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, Dauer WT (2009) Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol* 5:598–609
6. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y et al (2008) The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 9:222–234

7. Fahn S (1988) Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 50:1–8
8. Carvalho Aguiar PM de, Ozelius LJ (2002) Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 1:316–325
9. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE et al (1997) The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 17:40–48
10. Calakos N, Patel VD, Gottron M et al (2010) Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. *J Med Genet* 47:646–650
11. Zirn B, Grundmann K, Huppke P et al (2008) Novel TOR1A mutation p.Arg288Gln in early-onset dystonia (DYT1). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1327–1330
12. Kamm C, Fischer H, Garavaglia B et al (2008) Susceptibility to DYT1 dystonia in European patients is modified by the D216H polymorphism. *Neurology* 70:2261–2262
13. Risch NJ, Bressman SB, Senthil G, Ozelius LJ (2007) Intragenic cis and trans modification of genetic susceptibility in DYT1 torsion dystonia. *Am J Hum Genet* 80:1188–1193
14. Gasser T, Windgassen K, Bereznai B et al (1998) Phenotypic expression of the DYT1 mutation: a family with writer's cramp of juvenile onset. *Ann Neurol* 44:126–128
15. Grundmann K, Laubis-Herrmann U, Bauer I et al (2003) Frequency and phenotypic variability of the GAG deletion of the DYT1 gene in an unselected group of patients with dystonia. *Arch Neurol* 60:1266–1270
16. Valente EM, Warner TT, Jarman PR et al (1998) The role of DYT1 in primary torsion dystonia in Europe. *Brain* 121(Pt 12):2335–2339
17. Naismith TV, Heuser JE, Breakefield XO, Hanson PI (2004) TorsinA in the nuclear envelope. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:7612–7617
18. Neuwald AF, Aravind L, Spouge JL, Koonin EV (1999) AAA+: a class of chaperone-like ATPases associated with the assembly, operation, and disassembly of protein complexes. *Genome Res* 9:27–43
19. Goodchild RE, Kim CE, Dauer WT (2005) Loss of the dystonia-associated protein torsinA selectively disrupts the neuronal nuclear envelope. *Neuron* 48:923–932
20. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T et al (2009) Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 8:441–446
21. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R et al (2009) Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet* 41:286–288
22. Houlden H, Schneider SA, Paudel R et al (2010) THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. *Neurology* 74:846–850
23. Schneider SA, Ramirez A, Shafiee K et al (2011) Homozygous THAP1 mutations as cause of early-onset generalized dystonia. *Mov Disord* 26:858–861
24. Palada V, Stiern S, Glockle N et al (2012) Lack of sequence variations in THAP1 gene and THAP1-binding sites in TOR1A promoter of DYT1 patients. *Mov Disord* 27:917
25. Hershenson J, Mencacci NE, Davis M et al (2012) Mutations in the autoregulatory domain of beta-tubulin 4a cause hereditary dystonia. *Ann Neurol* 13. Dez. 2012. doi: 10.1002/ana.23832. [Epub ahead of print]
26. Lohmann K, Wilcox RA, Winkler S et al (2012) Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene. *Ann Neurol* 13. Dez. 2012. doi: 10.1002/ana.23829. [Epub ahead of print]
27. Bressman SB, Warner TT, Almasy L et al (1996) Exclusion of the DYT1 locus in familial torticollis. *Ann Neurol* 40:681–684
28. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y et al (2012) Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 71:458–469
29. Charlesworth G, Pagnol V, Holmstrom KM et al (2012) Mutations in ANO3 cause dominant cranio-cervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet* 91:1041–1050
30. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I et al (2012) Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet* 45:88–92
31. Nygaard TG (1993) Dopa-responsive dystonia. Delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. *Adv Neurol* 60:577–585
32. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F et al (1976) Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14:215–233
33. Steinberger D, Weber K, Korinthenberg R et al (1998) High penetrance and nonpronounced variation in expressivity of GCH1 mutations in five families with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 43:634–639
34. Ichinose H, Suzuki T, Inagaki H et al (1999) Molecular genetics of dopa-responsive dystonia. *Biol Chem* 380:1355–1364
35. Hanihara T, Inoue K, Kawanishi C et al (1997) 6-Pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with generalized dystonia and diurnal fluctuation of symptoms: a clinical and molecular study. *Mov Disord* 12:408–411
36. Steinberger D, Blau N, Goriuonov D et al (2004) Heterozygous mutation in 5'-untranslated region of sepiapterin reductase gene (SPR) in a patient with dopa-responsive dystonia. *Neurogenetics* 5:187–190
37. Heuvel LP van den, Luiten B, Smeitink JA et al (1998) A common point mutation in the tyrosine hydroxylase gene in autosomal recessive L-DOPA-responsive dystonia in the Dutch population. *Hum Genet* 102:644–646
38. Lee LV, Pascasio FM, Fuentes FD, Viterbo GH (1976) Torsion dystonia in Panay, Philippines. *Adv Neurol* 14:137–151
39. Carvalho Aguiar P de, Sweadner KJ, Penniston JT et al (2004) Mutations in the Na⁺/K⁺-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 43:169–175
40. Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez J et al (2008) DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol* 7:207–215
41. Asmus F, Gasser T (2004) Inherited myoclonus-dystonia. *Adv Neurol* 94:113–119
42. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F et al (2001) Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 29:66–69
43. Esapa CT, Waite A, Locke M et al (2007) SGCE missense mutations that cause myoclonus-dystonia syndrome impair epsilon-sarcoglycan trafficking to the plasma membrane: modulation by ubiquitination and torsinA. *Hum Mol Genet* 16:327–342
44. Yokoi F, Yang G, Li J et al (2010) Earlier onset of motor deficits in mice with double mutations in Dyt1 and Sgce. *J Biochem* 148:459–466
45. Klein C, Liu L, Doheny D et al (2002) Epsilon-sarcoglycan mutations found in combination with other dystonia gene mutations. *Ann Neurol* 52:675–679
46. Demirkiran M, Jankovic J (1995) Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 38:571–579
47. Lee HY, Xu Y, Huang Y et al (2004) The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 13:3161–3170
48. Rainier S, Thomas D, Tokarz D et al (2004) Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 61:1025–1029
49. Bennett LB, Roach ES, Bowcock AM (2000) A locus for paroxysmal dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 54:125–130
50. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ et al (2011) Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 43:1252–1255
51. Spacey SD, Valente EM, Wali GM et al (2002) Genetic and clinical heterogeneity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: evidence for a third EKD gene. *Mov Disord* 17:717–725
52. Margari L, Perniola T, Illiceto G et al (2000) Familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia and benign epilepsy: a clinical and neurophysiological study of an uncommon disorder. *Neurol Sci* 21:165–172
53. Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al (2008) GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 118:2157–168