

Paroxysmale Dyskinesien

Hintergrund

Erste klinische Beschreibungen von idiopathischen Dyskinesien finden sich 1940 unter dem Begriff der „familiären paroxysmalen Choreoathetosen“ [1]. Sie wurden in den 1970er-Jahren auf der Basis der Dauer der Attacken in 3 Formen eingeteilt:

- paroxysmale dystone Choreoathetose oder PDC (Attacken von 2–4 min Dauer),
- paroxysmale kinesiogene Choreoathetose oder PKC (Attacken von Sekundendauer) und
- die sog. intermediäre Form (Attacken von Minuten- bis Stundendauer).

Diese Einteilung war die Grundlage der heute akzeptierten Klassifikation der idiopathischen/genetischen paroxysmalen Dyskinesien (PD), die in eine kinesiogene (PKD), eine nonkinesiogene (PNKD) und eine belastungsinduzierte Form (PED) eingeteilt werden [1]. Sie sind gekennzeichnet durch plötzliche, unwillkürliche und passagere Bewegungen, die einer Dystonie, Chorea, Athetose oder Ballismus entsprechen können. Die PKD ist induziert durch plötzliche Willkürbewegungen, die Attacken bei PNKD treten ohne motorische Trigger auf, können aber durch psychischen Stress, Alkohol oder Koffeinkonsum induziert werden, wohingegen die Attacken bei PED durch eine länger bestehende motorische Aktivität bedingt sind.

Neben diesen 3 genetischen Formen sind seltene symptomatische Formen mit Läsionen im Bereich der Basalganglien beschrieben, die durch Trauma, Enzephalitis, Ischämie oder chronisch entzündliche Läsionen bedingt sein können [1]. Die vorliegende Übersichtsarbeit ist

auf die idiopathischen PD fokussiert, wie in **Tab. 1** zusammengefasst. Es werden die klinischen Charakteristika, therapeutischen Optionen, bildgebenden Befunde und die pathophysiologischen Kenntnisse dargestellt.

Klinische Charakteristika und Therapie

Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie

Die paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (PKD) wird auch als paroxysmale kinesiogene Choreoathetose (PKC) oder unter den primären Dystonien als DYT10 bezeichnet. Sie wurde erstmals 1941 beschrieben, wobei 3 Fälle mit kurzen dyskinetischen Episoden nach Willkürmotorik beschrieben wurden [1, 9]. Es handelt sich um eine seltene neurologische Erkrankung; die meisten Fälle treten sporadisch auf. Nur bei 27% der Fälle besteht eine positive Familienanamnese mit autosomal-dominantem Erbgang. Die Attacken dauern Sekunden bis wenige Minuten mit einem Beginn zwischen dem 1. und dem 40. Lebensjahr. Bis zu 100 Attacken pro Tag können auftreten, je nach motorischer Aktivität, und beinhalten fokale oder generalisierte Dystonien, aber auch Ballismus und Choreoathetose. Bis zu 42% der Patienten haben zusätzlich afebrile Anfälle in der Kindheit.

FDG-PET (¹⁸F-D-Glukose-Positronenmissionstomographie)-Untersuchungen waren bei 2 Patienten interiktual als normal beschrieben worden. Iktuale (^{99m}Tc-ECD-SPECT (^{99m}Technetium-Ethylzisteinat-Dimer-Einzelphotonenmissionstomographien) zeigten bei 16 Patienten bilaterale Hypoperfusionen im Nucleus caudatus [1].

Die PKD ist i. d. R. gut behandelbar. In einer größeren Kohorte wurden 27% der Patienten attackenfrei, und weitere 25% erfuhren eine deutliche Verbesserung [1]. Carbamazepin oder Phenytoin sind effizient und am besten erprobt, aber auch Topiram, Oxcarbazepin und Levetiracetam wirken [9].

Paroxysmale nonkinesiogene Dyskinesie

Synonym für die paroxysmale nonkinesiogene Dyskinesie (PNKD) werden die Begriffe paroxysmale dystone Choreoathetose (PDC) oder DYT8 gebraucht. Die PNKD wurde erstmals 1940 in einer großen Familie beschrieben [1]. Sie ist durch spontane Attacken von Dystonie, Chorea und Athetose gekennzeichnet, die Minuten bis Stunden dauern können. Die Attacken können mehrfach pro Tag auftreten und sind durch Alkohol, Koffein und, weniger effektiv, durch Nikotin, Hunger, Müdigkeit oder emotionalen Stress induzierbar. Bis zu 41% der Patienten berichten über Sensationen vor Attacken im Sinne einer Aura. Der Beginn der Attacken liegt zwischen einem Alter von wenigen Lebensmonaten und dem 30. Lebensjahr. Zusätzlich leiden bis zu 47% der Patienten an einer Migräne. Die meisten Fälle sind familiäre Formen mit einem autosomal-dominanten Erbgang [1].

FDG-PET-Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten des zerebralen Glukosemetabolismus, aber ¹⁸F-Dopa-PET und ¹¹C-Raclopride-PET zeigten eine deutliche Reduktion in der Densität des postsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptors. Es ist weiterhin unklar, ob dieser Effekt primär oder kompensatorisch durch die Erkrankung entsteht [9].

Tab. 1 Übersicht über die verschiedenen Formen der idiopathischen paroxysmalen Dyskinesien

Erkrankungen	Abkürzung	Klinische Zeichen	Beginn (Jahre)	Chromosomen	Gen	Protein
Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie	PKC/PKD/DYT10	PD, induziert durch plötzliche Bewegung	1–22	16p12-q12	<i>PRRT2</i>	Prolinreiches transmembranöses Protein
Paroxysmale nonkinesiogene Dyskinesie	PNKD1/PDC/DYT8 PNKD2	PD, induziert durch Stress oder Koffein	1–50	2q35 2q31	<i>MR1</i> –	MR1/BRP17/ TAHCCP2
Paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie	PED/DYT18	PD, induziert durch kontinuierliche motorische Arbeit	6–10	1p35-31.1	<i>SLC2A1</i>	Glut1
Infantile Konvulsionen/PKD	ICCA	PKD und infantile Konvulsionen (BFIS)	1–10	16p12-q12	<i>PRRT2</i>	Prolinreiches transmembranöses Protein
Rolando-Epilepsie/PED/Schreibkrampf	RE-PED-WC	Hemiklonische komplexe partielle Anfälle/PED/Schreibkrampf	1–3	16p12-p11.2	–	–
Generalisierte Epilepsie/paroxysmale Dyskinesie	GEPD	PNKD und kindliche Absence-Epilepsie (CAE)	1–9	10q22.3	<i>KCNMA1</i>	Ca ²⁺ -aktivierter Kaliumkanal

PD Paroxysmale Dyskinesie, MR1 Myofibrillogenese-Regulator-1-Gen, TAHCCP2 transaktiviertes Hepatitis-C-Virus-Core-Protein 2, BRP17 Gehirnprotein 17.

Benzodiazepine sind die einzigen Medikamente, die einen deutlichen und konsistenten Effekt auf die Attacken haben können. Andere Antikonvulsiva sind i. d. R. nicht effektiv [1].

Paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie

Die erste Beschreibung der PED wurde Ende der 1970er-Jahre publiziert [1, 9]. Nur wenige Fälle finden sich in der Literatur, meist familiäre Fälle mit einem autosomal-dominanten Erbgang. Die PED, auch als DYT18 bezeichnet, ist charakterisiert durch Attacken von Dyskinesien, die nach einer kontinuierlichen willkürlichen Muskelarbeit von 10–30 min auftreten und mehrere Stunden andauern können. Die Dyskinesien kommen nahezu ausschließlich in den zuvor bewegten Extremitäten vor (z. B. in den Beinen nach einer längeren Gehstrecke). Antikonvulsiva verbessern die Symptomatik nicht. Bei Patienten, bei denen ein Glukosetransporterdefekt nachgewiesen wurde, hilft eine ketogene Diät [8].

Bei einzelnen Patienten mit PED wurden in der zerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) diskrete Hypointensitäten im dorsolateralen Putamen beschrieben, im FDG-PET interiktual ein Hypermetabolismus im Putamen und ein Hypometabolismus im Thalamus sowie in der iktualen SPECT eine Hyperperfu-

sion in den kontralateralen Basalganglien [6, 8].

PD-plus-Syndrome

Infantile Konvulsionen und PKD (IC-CA). ICCA ist ein überlappendes Syndrom, das sich zwischen einer klassischen PKD und dem benignen Syndrom der familiären infantilen Konvulsionen (BFIS) bewegt. BFIS ist charakterisiert durch das Auftreten von Clustern von komplex-fokalen und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen in den ersten Lebensmonaten (meist zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat). Das Syndrom ist als sehr gutartig einzuordnen, da meist nur eine kurzfristige antikonvulsive Behandlung notwendig ist, die Kinder sich psychomotorisch normal entwickeln und nur sehr selten Anfälle im Erwachsenenalter auftreten. Die Kombination von PKD und BFIS ist sehr häufig, da bis zu 42% der PKD-Patienten zusätzlich afebrile Anfälle in der Kindheit haben [9].

PED, Epilepsie usw. Bei PED besteht häufig eine begleitende Epilepsie, sowohl bei Betroffenen mit PED als auch deren Familienangehörigen. Am häufigsten handelt es sich um Absence-Epilepsien, aber auch andere Formen idiopathischer Epilepsien kommen vor. Nicht selten bestehen auch eine Entwicklungsverzögerung und kognitive Defizite oder

eine Ataxie. Der Übergang zum schweren, klassischen Glukosetransporterdefizienzsyndrom ist fließend [6, 7, 8, 9]. Es wurden auch Fälle mit isolierter kindlicher Absence-Epilepsie mit Beginn zwischen dem 4. und 10. Lebensjahr (CAE, [5]) oder frühkindlicher (EOAE, [7]) mit Beginn vor dem 4. Lebensjahr beschrieben. Darüber hinaus wurden 2 Familien mit einer permanenten spastischen Paraparese und PED beschrieben („choreoathetose spasticity syndrome“, DYT9 bzw. jetzt DYT18, [10]). In bisher nur einer Familie fand sich zudem eine hämolytische Anämie mit Echinozytose [8].

Rolando-Epilepsie mit paroxysmaler belastungsinduzierter Dystonie und Schreibkrampf (RE-PED-WC). Bis heute ist nur eine Familie mit diesem Symptomenkomplex beschrieben worden [9]. Die 3 Individuen der konsanguinen sardinischen Familie litten an fokalen Anfällen vom 1. bis zum 3. Lebensjahr und zur gleichen Zeit an einer PED. Die Symptome verbesserten sich im Erwachsenenalter, wobei sich dann zusätzlich ein Schreibkrampf einstellte.

Generalisierte Epilepsie und paroxysmale Dyskinesie (GEPD). Der Begriff GEPD wurde 2005 von Du et al. [3] eingeführt bei einer großen Familie mit 16 Betroffenen, bei denen eine Kombination aus kindlicher und jugendlicher Absence-Epi-

leptie (CAE, JAE) und Bewegungsstörung bestand. Die PNKD trat bei 3 von 12 Patienten vor dem 3. Lebensjahr auf, bei den anderen bis spätestens zum 15. Lebensjahr.

Eine Kombination aus idiopathischer Epilepsie und paroxysmaler Dyskinesie wurde bereits zuvor beschrieben, wobei sowohl PED als auch PNKD vorkamen. Die Fälle waren einerseits sporadisch, andererseits auch familiär. Therapeutisch wurde bei einem Patienten über eine erfolgreiche Therapie der Bewegungsstörung mit Azetazolamid berichtet, L-Dopa und Clonazepam halfen nicht [9].

Genetik und Pathophysiologie

PKD, ICCA und RE-PED-WC

Alle 3 Syndrome sind an Chromosom 16p12-q12 gekoppelt (zur Übersicht s. [9]). Kürzlich wurden bei PKD und ICCA, aber auch bei Patienten mit ausschließlichen BFIS-Mutationen in *PRRT2* nachgewiesen [2, 4]. Das Gen codiert für das prolinreiche transmembranöse Protein, das mit SNAP25 interagiert. SNAP25 wiederum ist ein Teil des SNARE-Komplexes („soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor“) und wichtig für den vesikulären Metabolismus der präsynaptischen neuronalen Membran. Darüber hinaus wird *PRRT2* bevorzugt in den Basalganglien exprimiert, was eine Verbindung mit dem Auftreten der Bewegungsstörung erklären könnte [2]. Bei der bisher einzigen bekannten Familie mit RE-PED-WC wurde noch keine *PRRT2*-Analyse publiziert.

PNKD

1996 beschrieben 2 unabhängige Gruppen in großen italienischen und polnisch-amerikanischen Familien mit PNKD eine positive Kopplung an Chromosom 2q31-36 [1, 9]. 2004 wurde erstmals ein zugrunde liegendes Gen beschrieben: das Myofibrillogenese-Regulator-1-Gen (*MRI*). *MRI* codiert für das MRI-Protein, auch bezeichnet als transaktivierte Hepatitis-C-Virus-Core-Protein 2 (TAHCCP2) oder Gehirnprotein 17 (BRP17). Drei verschiedene Isoformen sind bekannt: MRIL, MRIM und MRIS. Die MRIL-Isoform ist im Gehirn expri-

medgen 2013 · 25:228–231 DOI 10.1007/s11825-013-0382-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Y.G. Weber · H. Lerche
Paroxysmale Dyskinesien

Zusammenfassung

Paroxysmale Dyskinesien (PD) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch plötzliche Attacken von unwillkürlichen Hyperkinesien gekennzeichnet sind. Selten sind sie symptomatisch bedingt (z. B. durch ursächliche Läsionen in den Basalganglien). Die überwiegende Zahl ist genetisch bedingt. Aufgrund der Triggerfaktoren werden sie klinisch in kinesio gene (PKC/PKD/DYT10), nonkinesio gene (PNKD/DYT8) und belastungsinduzierte Formen (PED/DYT18) eingeteilt. Die ersten Gene wurden für PNKD (*MR1*) und PED (*SLC2A1*) beschrieben. Während die Funktion des MR1-Proteins noch wenig verstanden ist, führen *SLC2A1*-Mutationen zu einem redu-

zierten Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke. Kürzlich wurden bei Patienten mit PKD Mutationen in *PRRT2* beschrieben, das für den neuronalen synaptischen vesikulären Zyklus wichtig zu sein scheint. Diese Übersicht fasst die klinischen Symptome, bildgebenden Befunde, Pathophysiologie und die therapeutischen Möglichkeiten für die verschiedenen PD zusammen.

Schlüsselwörter

Nonkinesio gene · Kinesio gene · Belastungsinduziert · Bewegungsstörungen · *PRRT2*-Protein, humanes

Paroxysmal dyskinesias

Abstract

Paroxysmal dyskinesias (PD) are a heterogeneous group of disorders characterized by sudden attacks of involuntary hyperkinetic movements. In rare cases PD can be symptomatic (e.g. of underlying lesions in the basal ganglia), but most forms have a genetic background. Based on the trigger factors, PD are clinically divided into kinesigenic (PKC/PKD/DYT10), nonkinesigenic (PNKD/DYT8) and exercise-induced (PED/DYT18) forms. The first genes have been described for PNKD (*MR1*) and PED (*SLC2A1*). Whereas the function of the MR1 protein is still poorly understood, mutations in *SLC2A1* lead to a reduced

transport of glucose across the blood–brain barrier. Recently, mutations in *PRRT2*—which seems to be important in the neuronal synaptic vesicular cycle—were described in patients with PKD. This review summarizes the clinical symptoms, brain imaging findings, pathophysiology and therapeutic options pertaining to the different PD.

Keywords

Nonkinesigenic · Kinesigenic · Exercise-induced · Movement disorders · *PRRT2* protein, human

miert und bei Patienten mit PNKD mutiert. Die Funktion von MRI ist nicht genau bekannt, aber MRIL scheint ähnliche enzymatische Aktivität wie Hydroxyazylglutathionhydrolase (HAGH) zu haben. HAGH ist ein Teil des metabolischen Weges hin zu Detoxifymethylglyoxal, das als Nebenprodukt bei oxidativem Stress entsteht. Das Ergebnis suggeriert einen Mechanismus, der die Induktion von PNKD-Attacken durch Alkohol, Stress oder Koffein erklären könnte. Ein zweiter Locus (PKND2) wurde in einer großen *MRI*-negativen Familie auf Chromosom 2q31 beschrieben, aber ein zugrunde liegendes Gen wurde bisher nicht gefunden [9]. Kürzlich wurden bei einzel-

nen PNKD-Patienten ebenfalls Mutationen in *PRRT2* beschrieben [2].

PED

Bei PED wurden Mutationen in *SLC2A1* nachgewiesen, das für den zerebralen Glukosetransporter Typ 1 (Glut1) codiert. Glut1 ist an der Blut-Hirn-Schranke exprimiert sowie auf der Oberfläche der Erythrozyten. Mutationen in *SLC2A1* waren zuerst bei Kindern mit schwerer Epilepsie, Mikrozephalie und psychomotorischer Retardierung beschrieben worden (Glut1-Defizienz-Syndrom). Insgesamt können Mutationen in *SLC2A1* zu einem breiten Spektrum an klinischen Syndro-

men führen (Abschnitt „PED, Epilepsie usw.“), wobei die Pathogenese der klinischen Variabilität nicht geklärt ist.

Alle Mutationen, die bei Patienten mit den genannten Erkrankungen in *SLC2A1* gefunden wurden, führen zu einer reduzierten Glukoseaufnahme, wobei weder die Proteinstabilität noch die Oberflächenexpression des Transporters gestört sind, sondern nur die maximale Transportgeschwindigkeit vermindert ist [5, 6, 7, 8, 9, 10]. In einer Familie mit hämolytischer Anämie wurde eine schwerwiegende Mutation mit einem Verlust von 4 Aminosäuren nachgewiesen, die zu einem Kationenleck führt, das die deformierten Erythrozyten und die Hämolyse via Ca^{2+} -Einstrom erklärt [8].

Da Glukose, die wichtigste Energiequelle des Gehirns, über die Blut-Hirn-Schranke transportiert wird, ist es pathophysiologisch gut erklärbar, dass die Dyskinesien durch ein Energiedefizit entstehen, das in den Basalganglien durch verstärkte Belastung entstehen könnte. Diese Theorie wird unterstützt durch die Unterbrechung der Attacken durch eine Glukoseinfusion, das Ansprechen auf eine permanente ketogene Diät und die bekannten Befunde mit verändertem Glukosemetabolismus der Patienten im Bereich der Basalganglien.

GEPD

Eine genomweite Kopplungsanalyse in einer großen Familie mit GEPD zeigt eine positive Kopplung an Chromosom 10q22. Die ursächlichen Mutationen betreffen das *KCNMA1*-Gen, das für einen Ca^{2+} -aktivierten Kaliumkanal codiert („BK channel“). In elektrophysiologischen Untersuchungen wurde eine erhöhte Offen-Wahrscheinlichkeit durch eine erhöhte Ca^{2+} -Sensitivität des mutierten Kanals nachgewiesen, was einem Funktionsgewinn entspricht. Die Autoren diskutierten pathophysiologisch eine erhöhte neuronale Exzitabilität durch eine raschere Repolarisation nach einem Aktionspotenzial, die das Auftreten epileptischer Anfälle und paroxysmaler Dyskinesien erklären könnte [3].

Fazit für die Praxis

Paroxysmale Dyskinesien sind seltene Erkrankungen, die früh erkannt werden sollten, da es in einigen Fällen wirksame Therapien gibt. Im Speziellen sind dies Antikonvulsiva bei PKD und die ketogene Diät bei PED. Zudem hilft eine frühe Diagnose, weitere unnötige diagnostische Schritte zu vermeiden und den Patienten die psychiatrische Differenzialdiagnose einer dissoziativen Störung zu ersparen. Da einige Fälle von PNKD, PKD und PED negativ für die bekannten Gene sind, sollten diese Fälle weiter gesammelt, klinisch charakterisiert und genetisch untersucht werden, um die weitere Pathophysiologie aufzuklären. Die Vergangenheit hat gezeigt, dass sich diese Arbeit gerade bei seltenen Erkrankungen lohnt, da die dabei gewonnen genetischen und pathophysiologischen Erkenntnisse zu weiteren Therapieoptionen führen können.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Y.G. Weber

Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen
yvonne.weber@uni-tuebingen.de

Danksagung. Unsere Arbeit wurde unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF: Nationales Genomforschungsnetz (NGFNplus/01GS08123) und das Netzwerk für Seltene Erkrankungen (IonNeurONet/01GM1105A)) sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG/Le1030/11-1).

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

Literatur

1. Bhatia KP (2011) Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 26:1157–1165
2. 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
3. Du W, Bautista JF, Yang H et al (2005) Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 37:733–738
4. Schubert J, Paravidino R, Becker F et al (2012) *PRRT2* Mutations are the major cause of benign familial infantile seizures. *Hum Mutat* 33:1439–1443

5. Striano P, Weber YG, Tolia MR et al (2012) *Glut1* mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 78:557–562
6. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al (2008) *Glut1* mutations and metabolic changes in basal ganglia and frontal cortex in paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy. *Brain* 131:1831–1844
7. Suls A, Mullen SA, Weber YG et al (2009) Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter *GLUT1*. *Ann Neurol* 66:415–419
8. Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al (2008) *GLUT1* mutations are a cause of paroxysmal exercise-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 118:2157–2168
9. Weber YG, Lerche H (2009) Genetics of paroxysmal dyskinesias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 9:206–211
10. Weber YG, Kamm C, Suls A et al (2011) Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (*DYT9*) is caused by a *GLUT1* defect. *Neurology* 77:959–964