

Aus dem Institut für Neurogenetik
(Direktorin: Prof. Dr. C. Klein) und der
Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
(Direktor: Prof. Dr. T. M. Münte)

**Verzögerung der Diagnosestellung sowie
motorische Residuen und nicht-motorische
Symptome der medikamentös behandelten
Dopa-responsiven Dystonie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Vera Tadić
aus Hamburg

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Johann Hagenah
2. Berichterstatterin: Frau Prof. Dr. med. Cordula Stamme

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2013
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.06.2013
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Dystonie.....	6
1.1.1 Definition und Klassifikation.....	6
1.2 Dopa-responsive Dystonie	9
1.2.1 Geschichte.....	9
1.2.2 Definition und Klassifikation.....	9
1.2.3 Genetik	10
1.2.4 Pathophysiologie	11
1.2.5 Epidemiologie	12
1.3 Diagnosestellung bei der DRD	13
1.4 Residuelle motorische Symptome und Komplikationen	13
1.5 Nicht-Motorische Symptome	14
1.5.1 Allgemeine Definition.....	14
1.5.2 Nicht-motorische Symptome bei der DRD.....	15
1.6 Ziele der wissenschaftlichen Arbeit	16
2 Methoden und Studienteilnehmer	17
2.1 Literatur und Klinik.....	17
2.1.1 Kriterien für die Literaturoauswahl.....	17
2.1.2 Evaluation ausgewählter Studien	18
2.1.3 Rekrutierung der Patienten.....	19
2.1.4 Ethikvotum und Untersuchung der Studienteilnehmer	20
2.1.5 Testbatterie.....	21
2.2 Datenbank	28
2.2.1 Datenbank der Literaturgruppe.....	28
2.2.2 Datenbank der Pilotgruppe	29
2.2.3 Überprüfung der Dateneingabe	29
2.3 Statistik	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Ergebnisse der Literaturgruppe	30
3.1.1 Deskriptive Statistik demographischer Daten.....	30
3.1.2 Diagnoseverzögerung in Abhängigkeit vom genetischen Test.....	34

3.1.3	Klinische Symptomatik der DRD in der Literatur	37
3.1.4	Residuelle motorische Symptomatik und Komplikationen	40
3.1.5	Nicht-motorische und Symptome in der Literaturgruppe	43
3.2	Ergebnisse der Pilotgruppe	45
3.2.1	Deskriptive Basisdaten	45
3.2.2	Diagnoseverzögerung in der Pilotgruppe	47
3.2.3	Klinische Symptomatik der DRD in der Pilotgruppe	47
3.2.4	Residuelle motorische Symptome und Komplikationen.....	48
3.2.5	Nicht-motorische Symptome in der Pilotgruppe	50
4	Diskussion.....	51
4.1	Diagnoseverzögerung bei der DRD.....	51
4.2	Erstmanifestation und klinische Symptomatik der DRD	54
4.3	RMS und Komplikationen unter der medikamentösen Therapie der DRD	55
4.4	Nicht-motorische Symptome in Literatur und Klinik.....	58
4.5	Ausblick der Studie	61
4.6	Schlussfolgerungen	62
5	Zusammenfassung	64
6	Literaturverzeichnis	66
7	Anhang: Publikationsauswahl für die Literaturgruppe.....	74
8	Danksagung	84
9	Publikationsliste	85
9.1	Artikel.....	85
9.2	Poster und Abstracts	87
10	Eidesstattliche Erklärung	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Biosynthese von Tetrahydrobiopterin (BH4).....	12
Abbildung 2.1: Flussdiagramm zur Entstehung der Literaturgruppe	19
Abbildung 3.1: Zusammensetzung der Literaturgruppe	31
Abbildung 3.2: Genetisch definierte Gruppe: Aufteilung nach Geschlecht und Herkunft ..	32
Abbildung 3.3: Klinisch definierte Gruppe I (1952 – 1993): Aufteilung nach Geschlecht und Herkunft.....	33
Abbildung 3.4: Klinisch definierte Gruppe II (1994 – 2011): Aufteilung nach Geschlecht und Herkunft.....	33
Abbildung 3.5: Verfügbarkeit bestimmter Daten in der Literaturgruppe (Teil I)	34
Abbildung 3.6: Kastengrafik über die Diagnoseverzögerung bei der DRD.....	35
Abbildung 3.7: Kastengrafik für die genetisch definierte Gruppe über Erkrankungs- und Diagnosealter in Relation zum Geschlecht	36
Abbildung 3.8: Kastengrafik für die klinisch definierte Gruppe über Erkrankungs- und Diagnosealter in Relation zum Geschlecht	37
Abbildung 3.9: Verfügbarkeit bestimmter Daten in der Literaturgruppe (Teil II)	37
Abbildung 3.10: Manifestation dystoner Erstsymptome in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Erkrankungsbeginn	38
Abbildung 3.11: Manifestation dystoner Erstsymptome in Abhängigkeit vom Geschlecht	39
Abbildung 3.12: Altersabhängige Häufigkeit von Erstsymptomen.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: DYT-Klassifikation der monogenetischen Dystonien.....	8
Tabelle 2.1: DRD-Patienten in der Pilotgruppe: Herkunft und Teilnahmeform.....	20
Tabelle 2.2: Testbatterie für die Untersuchung der Pilotgruppe	22
Tabelle 3.1: Häufigkeit residueller motorischer Symptome (RMS) und Komplikationen in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	41
Tabelle 3.2: Häufigkeit residueller motorischer Symptome (RMS) und Komplikationen in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn.....	42
Tabelle 3.3: Nicht motorische Symptome (NMS) in der Literaturgruppe	44
Tabelle 3.4: Basisdaten von Teilnehmern der Pilotgruppe (P 1 – 10): Untersuchung in der Klinik	45
Tabelle 3.5: Basisdaten von Teilnehmern der Pilotgruppe (P 11 - 23): Untersuchung über Fragebögen zur Selbsteinschätzung	46
Tabelle 3.6: Subjektiver Therapieerfolg unter L-Dopa und RMS in der Pilotgruppe.....	48
Tabelle 3.7: Häufigkeit von RMS und Komplikationen in der Pilotgruppe	49

Abkürzungsverzeichnis

AD	autosomal-dominant
a. e.	am ehesten
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
AR	autosomal-rezessiv
BDI	Beck Depression Inventar
<i>BFMDRS</i>	<i>Burn-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i>
BH4	Tetrahydrobiopterin
bzw.	beziehungsweise
d. h.	das heißt
DRD	Dopa-responsive Dystonie
<i>DYT</i>	<i>Dystonia</i>
EOPS	Early Onset Parkinson-Syndrom
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen
<i>ESS</i>	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
etc.	et cetera
<i>FEBS</i>	<i>Frontal Assessment Battery</i>
FEPS II	Fragebogen zur Erfassung von Schlafstörungen
GCHI	Gyanintriphosphat Cyclohydrolase I
ggf.	gegebenenfalls
GTP	Gyanintriphosphat
GTPCH I	GTP cyclohydrolase I
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
L-Dopa	Levodopa bzw. L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MMST	Mini Mental Status Test
<i>MoCA</i>	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
mRNS	mitochondriale Ribonukleinsäure
n. b.	nicht bekannt
NMS	nicht-motorische Symptome
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
o. g.	oben genannte
<i>PASW</i>	<i>Predictive Analysis Software</i>
PD	Privatdozent
PS	Parkinsonsyndrom
PSQI	Pittsburger Schlafqualitätsindex
RLS	Restless-legs-Syndrom
RMS	Residuelle motorische Symptome
STAI	State-Trait Angst Inventar
TH	Tyrosinhydroxylase
u. a.	und andere
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
<i>UPDRS</i>	<i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>
<i>UPSIT</i>	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
v. a.	vor allem
<i>WCST</i>	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
<i>WHOQoLBREF</i>	<i>World Health Organisation Quality of Life Brief Version</i>
X-CR	X-chromosomal rezessiv
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Dystonie

1.1.1 Definition und Klassifikation

Die Dystonie ist eine neurologische Erkrankung aus dem Spektrum der extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS). Sie zeichnet sich klinisch-phänomenologisch durch unwillkürliche, repetitive und anhaltende Kontraktionen der quergestreiften Muskulatur aus. Es kommt zu hyperkinetisch-drehenden Bewegungen und abnormen Haltungen einzelner Körperteile oder -regionen (fokale oder segmentale Dystonie) oder des gesamten Körpers (generalisierte Dystonie; Scientific Advisory Board of the Dystonia Medical Research Foundation 1984).

Erstmals wurde der Begriff „Dystonie“ 1911 in einer Veröffentlichung des deutschen Neurologen H. Oppenheim verwendet. Er beschrieb eine bis dahin nicht bekannte Bewegungsstörung („Dystonia musculorum deformans“) bei Kindern und Jugendlichen (Oppenheim, 1911). Dieser generalisierten Form der Dystonie ging 1713 die vermutlich erste erfasste Beschreibung eines Schreibkrampfes, als Ausdruck einer fokalen Dystonie, voraus (Ramazzini, 1964).

Eine familiäre Häufung von dystonen Symptomen wurde 1907 von M. W. Schwalbe im Rahmen seiner Dissertation berichtet („Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen“; Schwalbe, 1907). Die zugrunde liegende Mutation war gleichzeitig auch die erste, die als Ursache einer Dystonie ca. 80 Jahre später entdeckt wurde. Es handelte sich um die vorangehend beschriebene Oppenheim-Dystonie, heute besser bekannt als DYT1 oder idiopathische Torsionsdystonie (Ozelius et al., 1997).

Mittlerweile besteht eine große klinische und genetische Variabilität innerhalb des Formenkreises der Dystonien, so dass unterschiedliche Klassifizierungsmöglichkeiten (Klein et al., 2000; Nemeth, 2003; Bressman et al., 2007) entstanden sind.

Grundlegend kann zwischen primären und sekundären Dystonien unterschieden werden. Bei der primären Form ist die Dystonie alleiniges Krankheitssymptom und überwiegend hereditär bedingt. Bei der sekundären Form ist die Dystonie das Begleitsymptom einer anderen neurologischen (z. B. Chorea Huntington, Mitochondriopathie, cerebrale Ischämie) oder systemischen Erkrankung (z. B. Stoffwechselerkrankungen: Glutarazidurie, Homozystinurie) (Fahn et al., 1998; Klein et

al., 2000). Weiterhin sind Einteilungen nach dem Lebensalter beim Auftreten erster Symptome (*early/late onset dystonia*) oder dem topischen Verteilungsmuster bei Erkrankungsbeginn (fokal, segmental, multifokal oder generalisiert) möglich. Diese Kategorisierung beruht auf deskriptiven Merkmalen, Angaben über die Ätiologie der Dystonie werden hier nicht berücksichtigt (Klein et al., 2000).

Eine weitere Einteilung, die klinische, ätiologische und genetische Merkmale berücksichtigt, erfolgte durch Fahn und Mitarbeiter 1998:

- Primäre Dystonie
- „Dystonie-Plus“: Dystonieformen, die weder den Kriterien einer primären oder sekundären Dystonie entsprechen und mit anderen Bewegungsstörungen, wie Myoklonien oder Parkinsonsymptomen, einhergehen können
- Sekundäre Dystonie
- Heredodegenerative Dystonie, (d.h. die Dystonie ist ein mögliches, aber kein führendes Krankheitssymptom)

Eine Übersicht der verschiedenen primären Dystonien beinhaltet die nachfolgende Tabelle:

Bezeichnung	Dystonie-Form bzw. Phänotyp	Erbgang	Genort	Gen	OMIM – Nr.
DYT1	Früh manifestierende, generalisierte Torsionsdystonie	AD	9q34-bp	<i>TOR1A</i>	128100
DYT2	Früh manifestierende, generalisierte Torsionsdystonie (Schwerpunkt: kranio-zervikal)	AR	n. b.	n. b.	224500
DYT3	X-chromosomale Form von Dystonie-Parkinsonismus („Lubag“)	X-CR	Xq13.1	<i>TAF</i>	314250
DYT4	Dysphonie	AD	19p	<i>TUBB4</i>	128101
DYT5a	Dopa-responsive Dystonie oder Segawa-Syndrom	AD	14q22.1-q22.2	<i>GCHI</i>	128230
DYT5b	Dopa-responsive Dystonie mit variabler Präsentation	AR	11p15.5	<i>TH</i>	605407
DYT6	Gemischter Phänotyp (überwiegend segmentale Torsionsdystonie)	AD	8p21-8p22	<i>THAP1</i>	602629
DYT7	Spätbeginnende fokale (überwiegend cervikale) Dystonie	AD	18p	n. b.	602124

DYT8	Paroxysmale nicht-kinesiogene Dystonie (Choreoathetose; Mount-Reback-Syndrom)	AD	2q33-q25	<i>MR-1</i>	118800
DYT9°	Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie mit episodischer Ataxie und Paraspastik	AD	1p21-p13.3	n. b.	601042
DYT10	Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie (Choreoathetose)	AD	16p11.2-q12.1	<i>PRRT2</i>	128200
DYT11	Myoklonus-Dystonie	AD	7q21-31	<i>SGCE</i>	159900
DYT12	Dystonie-Parkinsonismus mit schnellem Beginn	AD	19q	<i>ATP1A3</i>	128235
DYT13	Spätbeginnende multifokale oder segmentale Dystonie (meistens obere Körperhälfte)	AD	1p.36	n. b.	607671
DYT14	L-Dopa sensitive Dystonie, Variante der DYT5b	AR	14q13	n. b.	607195
DYT15	Myoklonus-Dystonie	AD	18p	n. b.	607488
DYT16	Frühbeginnende generalisierte Dystonie mit Parkinsonismus	AR	2q	<i>PRKRA</i>	603424
DYT17	Spätbeginnende fokale Torsionsdystonie	AR	20p11.22-q13-12	n. b.	612406
DYT18°	Paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie	AD	1p	<i>SLC2A1 (GLUT1)</i>	612126
DYT19	Paroxysmale kinesiogene Dyskinesie	AD	16q	n. b.	611031
DYT20	Paroxysmale nicht-kinesiogene Dyskinesie	AD	2q31	n. b.	607488
DYT21	Spätbeginnende multifokale oder generalisierte Dystonie	AD	2q14.3-q21.3	n. b.	614588
DYT23*	Spätbeginnende craniocervikale Dystonie	AD	11p	<i>ANO3</i>	-
DYT23*	Spätbeginnende cervikale Dystonie	AD	9q	<i>CIZ1</i>	614860

Tabelle 1.1: DYT-Klassifikation der monogenetischen Dystonien

Die Einteilung erfolgt nach der DYT-Klassifikation, der Dystonieform bzw. dem Phänotyp, Erbgang, Genort, Gen (sofern bekannt) und der OMIM-Nummer. Die Tabelle wurde adaptiert aus www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/. *DYT23 ist doppelt aufgeführt, da verschiedene Genorte bekannt sind. °DYT9 ist identisch mit DYT18. OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man, AD = autosomal-dominant, AR = autosomal-rezessiv, X-CR = X-chromosomal-rezessiv, n. b. = nicht bekannt

1.2 Dopa-responsive Dystonie

1.2.1 Geschichte

In einer Publikation von 1952 werden zwei Geschwister mit einer dystonen Gangstörung und einer deutlichen tageszeitlichen Variabilität der Symptomatik beschrieben. Die Krankheit wird damals unter der geläufigen Diagnose „Dystonia Musculorum Deformans“ geführt (Corner, 1952). Weitere ähnliche Fallbeschreibungen folgen im Verlauf.

Als 1967 L-Dopa erstmals in der Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) eingesetzt wird, findet es auch probatorisch Anwendung bei verschiedenen Dystonie-Formen mit unterschiedlichem Erfolg. Während bei der Torsionsdystonie keine Wirksamkeit beobachtet werden konnte (Coleman und Barnett, 1969; Barrett et al., 1970), beschrieb M. Segawa erstmals 1971 japanische Patienten mit einer „hereditären progressiven Dystonie mit ausgeprägten tageszeitlichen Schwankungen“, die deutlich auf L-Dopa angesprochen haben (Segawa et al., 1971). Unter der anfänglichen Annahme einer landesspezifischen (japanischen) Erkrankung, dauerte es über 15 Jahre, um das weltweite Vorkommen zu erkennen und sie unter dem Namen „Dopa-responsive Dystonie“ (DRD) mit den heute krankheitsspezifischen Kriterien zu definieren (Nygaard et al., 1988; Calne, 1994).

1.2.2 Definition und Klassifikation

Die Dopa-responsive Dystonie (DRD) oder DYT5 ist eine hereditär bedingte Erkrankung mit Erstmanifestation einer fokalen Dystonie in den unteren Extremitäten, im Sinne einer dystonen Gangstörung. Die DRD beginnt vorwiegend im Kindes- oder Jugendalter (Segawa et al., 1971; Segawa et al., 1976). Ein Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter ist selten (Steinberger et al., 1999) und kann auch ausschließlich mit typischen Parkinsonsymptomen, wie Bradykinese, Tremor und Rigor einhergehen (Steinberger und Müller, 1996; Müller et al., 1998), so dass die DRD auch als Dystonie-Plus bezeichnet wird.

Die DRD hat oftmals einen progredienten Verlauf mit variabler Lokalisation und Ausprägung der dystonen Symptome. Das phänotypische Spektrum der Patienten kann eine fokale, segmentale, multifokale oder generalisierte Dystonie mit schwerster körperlicher Beeinträchtigung, bis hin zu sekundären orthopädischen Fehlstellungen beinhalten (Nygaard et al., 1988; Nygaard et al., 1990; Chaila et al., 2006).

Weitere, sehr charakteristische, jedoch nicht obligate klinische Merkmale sind die ausgeprägte zirkadiane Variabilität der DRD, mit Zunahme der Symptomatik in der zweiten Tageshälfte sowie ein gutes und anhaltendes Ansprechen der klinischen Symptome auf geringe Mengen L-Dopa (Nygaard et al., 1991).

Die Wirkung des Medikaments bleibt trotz jahrelanger Behandlung erhalten. Spätfolgen der dopaminergen Medikation, die im Krankheitsverlauf des idiopathischen Parkinsonsyndroms zu beobachten sind, wie z. B. eine grundsätzlich nachlassende Wirkung (*Wearing-Off*), Phasen von vorhersagbarem oder plötzlichem Nachlassen der Medikation (*On/Off-Phasen*), plötzlicher Bewegungsstarre (*Freezing*), unwillkürlichen Überbewegungen (*Dyskinesien*) bei fortgeschrittener Therapiedauer oder auch Überbewegungen beim Maximum der Medikamentenwirksamkeit (*Peak-dose-Dyskinesien*), treten bei der DRD nicht auf (Shaw et al., 1980; Melamed et al., 1986).

Gänzlich atypische Symptome, wie eine generalisierte muskuläre Hypotonie, psychische Auffälligkeiten oder die Erstmanifestation dystoner Symptome in den ersten Lebenswochen, können die Identifikation einer DRD deutlich erschweren und die richtige Behandlung um viele Jahre verzögern (Kong et al., 2001).

Aufgrund der Symptomvariabilität, des unterschiedlichen Krankheitsbeginns, der Seltenheit und geringen Bekanntheit des Krankheitsbildes, resultieren oftmals Fehldiagnosen mit konsekutiv falscher Behandlung und möglichen Komplikationen. In diesem Formenkreis finden sich v. a. vermeintliche orthopädische Diagnosen, da eine fokale Dystonie im Fußbereich als Fehlstellung des Knochen- oder Bandapparates verkannt wird.

Aufgrund der zirkadianen Variabilität ist die Annahme einer psychiatrischen Störung nicht selten (Steinberger und Müller, 1996). Weitere häufige Fehldiagnosen sind: Infantile Cerebalparese, atypische/typische Parkinsonsyndrome, spinale Muskelatrophie, essentieller Tremor, etc. (Steinberger und Müller, 1996).

1.2.3 Genetik

Aus genetischer Sicht werden zwei Formen der DRD bzw. DYT5 unterschieden. Die DYT5a ist die im Sprachgebrauch geläufige Dopa-responsive Dystonie (DRD) und wird autosomal-dominant (AD) durch Punktmutationen, Insertionen oder gesamte Exondeletionen im *GCH1*-Gen auf Chromosom 14q22.1-q22.2 vererbt. Dieses Gen wurde 1994 entdeckt und enthält 6 Exons (Ichinose et al., 1994). Bislang sind weit über 100 verschiedene Mutationen in jedem der Exons beschrieben worden

(<http://www.hgmd.org>). Da bestimmte Mutationen nur innerhalb einer Familie vorkommen können, ist gelegentlich auch die Begrifflichkeit „familieneigene Mutation“ gebräuchlich (Bandmann et al., 1998; Thöny und Blau, 2006).

Bei Mutationsträgern besteht eine reduzierte Penetranz, die jedoch zwischen 30 und 80 % schwankt. Zudem haben Frauen bei der DRD eine höhere Penetranz, sie sind um 2.5 – 4-fach häufiger betroffen als Männer (Nygaard, 1993b).

Die Ursache der reduzierten Penetranz konnte bislang nicht hinreichend geklärt werden. In Tiermodellen wurde nachgewiesen, dass bei gesunden weiblichen Mäusen der Gehalt an *GCHI*-mRNS im Gehirn geringer war als bei männlichen Mäusen (Shimoji et al., 1999). In Zusammenhang mit der DRD und in Anlehnung an das Tiermodell, würde sich durch den Enzymdefekt eine zusätzliche Aktivitätsminderung der GTP cyclohydrolase I ergeben, welche die höhere Penetranz der Erkrankung bei Frauen erklären könnte (Müller et al., 2002). Weiterhin werden hormonelle Einflüsse diskutiert, die sich sowohl auf die Penetranz, als auch auf die Expressivität der Mutation auswirken können (Müller et al., 2002).

Neben der DTY5a besteht die seltenere, autosomal-rezessiv (AR) vererbte Variante, die mit DYT5b abgekürzt wird. Dieser Erkrankung liegt eine Mutationen im *TH*-Gen auf Chromosom 11p15.5 zugrunde (Knappskog et al., 1995; Lüdecke und Bartholomé, 1995).

Das Krankheitsbild kann sowohl Merkmale der vorangehend beschriebenen, autosomal-dominanten Form, als auch schwere motorische und kognitive Beeinträchtigungen sowie vegetative und okuläre Störungen beinhalten. Die dystone Symptomatik ist bei dieser Form oft unterrepräsentiert und das Ansprechen auf L-Dopa ist vergleichsweise gering (de Rijk-van Andel et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit wird auf diese Form der Dystonie nicht weiter eingegangen.

1.2.4 Pathophysiologie

Das *GCHI*-Gen kodiert für das Schrittmacherenzym GTP Cyclohydrolase I (GTPCH I). Es ist eines von drei notwendigen Enzymen in der Biosynthese des Tetrahydrobiopterin (BH₄; Abbildung 1.1). BH₄ ist ein essentieller Co-Faktor für bestimmte Aminosäureoxygenasen, wie der Tryptophan- und Tyrosinhydroxylase, die der Synthese von Neurotransmittern und Katecholaminen (z. B. Serotonin und Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin über L-Dopa) dienen (Nar et al., 1995; Müller, 2009).

Das Fehlen von BH₄ verhindert bei der Dopa-responsiven Dystonie u. a. die Umwandlung von Tyrosin zu L-Dopa im zentralen Nervensystem (ZNS). Dieses resultierende Defizit erklärt wiederum das sehr gute Ansprechen auf die orale Substitution von L-Dopa als therapeutisches Mittel.

In Zusammenhang mit der DRD wird auch ein vermehrtes Vorkommen des Restless-legs-Syndroms (RLS) beschrieben, dem ebenfalls ein Mangel an L-Dopa zugrunde liegt (Trender-Gerhard et al., 2009; Ling et al., 2011). Das Fehlen von Serotonin (Abbildung 1.1) wird bei der DRD als Ursache für das Auftreten von Depressionen und Migräne gesehen (Segawa et al., 2004; Van Hove et al., 2006; Ling et al., 2011).

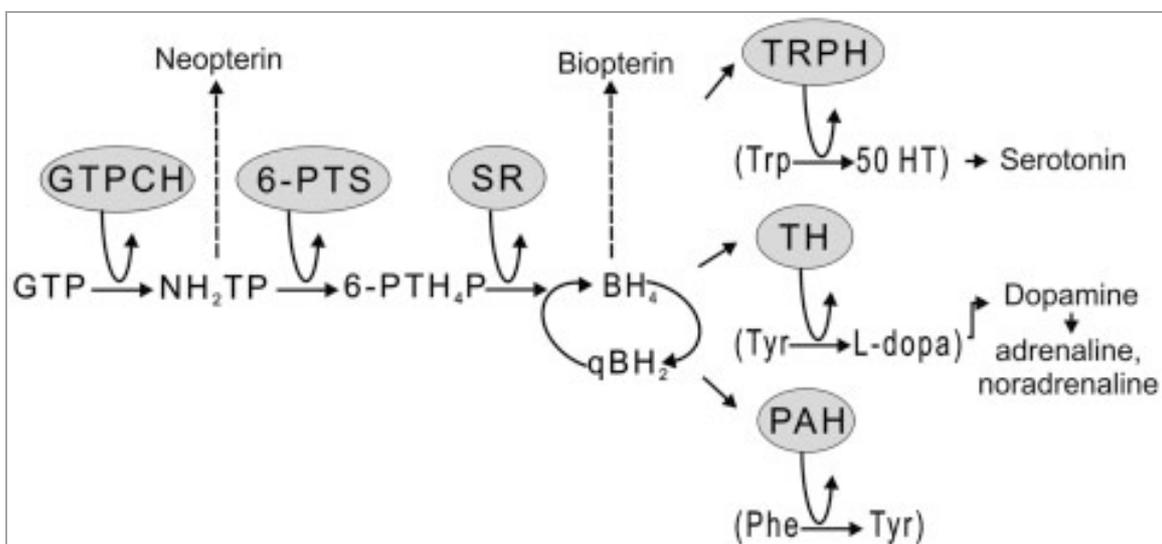


Abbildung 1.1: Biosynthese von Tetrahydrobiopterin (BH₄)

Diese Abbildung wurde übernommen und adaptiert aus: Müller, 2009, Abb.1. BH₄ ist ein essentieller Co-Faktor bei der Entstehung von (siehe Pfeile): Serotonin (über TRPH), Dopamin (über TH) und Tyrosin (über PAH). GTP = Guanosintriphosphat, NH₂TP = Dihydroneopterintriphosphat, 6-PTS = 6-Pyruvoyltetrahydropterin-Synthase, 6-PTH₄P = 6-Pyruvoyltetrahydropterin, SR = Sepiapterin-Reduktase, BH₄ = Tetrahydrobiopterin, qBH₂ = Quinoid-Dihydrobiopterin, Phe = Phenylalanin, Tyr = Tyrosin, Trp = Tryptophan, TRPH = Tryptophanhydroxylase, TH = Tyrosinhydroxylase, PAH = Phenylalaninhydroxylase.

1.2.5 Epidemiologie

Die DRD ist eine seltene Erkrankung, deren Prävalenz auf 0,5 – 1 x 10 Millionen geschätzt wird (Nygaard, 1993b; Ichinose et al., 1994). Da anzunehmen ist, dass Betroffene mit einer DRD oftmals nicht korrekt diagnostiziert werden und zudem viele Patienten aufgrund einer milden Symptomatik keinen Arzt aufsuchen, liegt die Prävalenz vermutlich deutlich höher (Müller et al., 2002).

1.3 Diagnosestellung bei der DRD

Die Diagnose der DRD kann, in Kenntnis dieser Erkrankung und bei typischer Manifestation, in den meisten Fällen bereits anhand der klinischen Symptomatik und eines positiven L-Dopa-Tests gestellt werden. Darüber hinaus besteht seit 1994 die Möglichkeit einer genetischen Untersuchung auf eine *GCH1*-Mutation, die in Deutschland mittlerweile standardisiert durchführbar ist.

Ergänzend können bei DRD-Patienten in Liquoruntersuchungen reduzierte Konzentrationen an Tetrahydrobiopterin- und Katecholaminmetaboliten gemessen werden und sind Ausdruck des Dopaminmangels. Ein oraler Phenylalanin-Belastungstest mit pathologisch ansteigendem Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten kann ebenfalls zur Sicherung der Diagnose beitragen (Saunders-Pullman et al., 2004).

1.4 Residuelle motorische Symptome und Komplikationen

Bei Erkrankungen verschiedenster Ätiologie können auch nach abgeschlossener Behandlung Symptome verbleiben, die als Residualsymptome zusammengefasst werden. In dem Fall ist ein kurativer, d.h. heilender Therapieansatz nicht mehr möglich, eine symptomatische Weiterbehandlung jedoch denkbar und häufig auch erfolgreich. Ein Beispiel in der Neurologie ist die Anwendung von Muskelrelaxantien oder lokalen Botulinumtoxin A-Injektionen bei der Behandlung spastischer Paresen infolge einer cerebralen Ischämie.

Bei der DRD ist kein kurativer Ansatz bekannt, die dauerhafte symptomatische Therapie kann hingegen sehr erfolgreich sein und im günstigsten Fall eine Symptombefreiung bedeuten. Es bestehen jedoch auch DRD-Fälle, bei denen unter der laufenden medikamentösen Therapie mit L-Dopa residuelle motorische, d.h. dystone oder parkinsonoide, Symptome verbleiben.

In einzelnen Publikationen über die DRD finden sich Beschreibungen von residuellen motorischen Symptomen (RMS), wobei Angaben zu deren genereller Häufigkeit oder einer Dosisabhängigkeit nicht gefunden werden konnten. Ein Ziel dieser Arbeit soll daher auch die Erfassung von RMS aus der Literatur in Form einer Metaanalyse sein. Hierbei werden die RMS eingeteilt in dystone und parkinsonoide Symptome.

Weiterhin können bei der DRD, infolge einer Diagnoseverzögerung oder einer Fehldiagnose, Komplikationen auftreten, die vornehmlich als sekundäre Schädigungen

des Bewege- und Halteapparates, bedingt durch die dystone Symptomatik, zu verstehen sind. Hierzu zählen auch unnötige operative Maßnahmen, die beispielsweise infolge einer fixierten orthopädischen Fehlstellung erforderlich geworden sind. Systematische Übersichtsdaten sind diesbezüglich ebenfalls nicht in der Literatur bisher auffindbar.

Ein wesentlicher Einflussfaktor für die korrekte und schnelle Diagnosestellung ist u. a. der sozioökonomische Aspekt bei der weltweit vorkommenden DRD. Die Zugänglichkeit einer medizinischen Versorgung unterliegt einer enormen Varianz und nimmt geographisch im Nord-Süd- und West-Ost-Gefälle ab. Zudem besteht selbst in Industrienationen ein Mangel an Fachspezialisten, die eine DRD erkennen können und der Zugang zu einer dauerhaften medikamentösen Therapie ist teilweise erschwert oder nicht gegeben. Diese Faktoren stellen jedoch die Voraussetzung für eine zeitgerechte Diagnosefindung und eine erfolgreiche Behandlung dar.

1.5 Nicht-Motorische Symptome

1.5.1 Allgemeine Definition

Unter nicht-motorischen Symptomen (NMS) werden heterogene Symptome und Erkrankungen subsumiert, die u.a. im Rahmen einer Bewegungsstörung auftreten können. Das Vorkommen und die Bedeutung der NMS wurden in den letzten Jahren bei verschiedenen Bewegungsstörungen, wie dem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) oder der Chorea Huntington zunehmend erkannt und berichtet (Barone et al., 2009; Reedeker et al., 2012). Die NMS haben bei diesen Erkrankungen einen festen Stellenwert in der Diagnose und Therapie erlangt, da ebendiese zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität und zum Fortschreiten der motorischen Beeinträchtigung beitragen können (Barone et al 2009; Martinez-Martin et al., 2011). Für bestimmte NMS ist sogar erwiesen, dass sie den klinisch-motorischen Auffälligkeiten möglicherweise um mehrere Jahre vorausgehen, wie z.B. die Hyposmie beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (Gaig und Tolosa, 2009).

Im Rahmen anderer primärer Dystonieformen sind Untersuchungen zu NMS vergleichsweise seltener. Hierbei ist v. a. die DYT1 (= Idiopathische Torsionsdystonie) zu nennen, die mit einem gehäuften Vorkommen rezidivierender, schwerer depressiver Episoden bei symptomatischen und auch asymptomatischen Mutationsträgern assoziiert ist (Heimann et al., 2004). Weiterhin ist auch die DYT11 (= Myoclonus-Dystonie)

hinsichtlich psychiatrischer NMS zunehmend gut untersucht und weist bei Betroffenen ein gehäuftes Auftreten von Angststörungen, Depressionen und Substanzabhängigkeiten auf (Weissbach et al., 2012).

Die NMS sind im Allgemeinen sehr variabel und können in verschiedenen Bereichen Beeinträchtigungen verursachen. Im Allgemeinen werden hierunter neuropsychiatrische Störungen (z.B. depressive Episoden, Frontal exekutive Funktionsstörungen, Demenz), sensorische Symptome (z.B. Hyposmie, Farbdiskriminationsstörung), autonom-vegetative Dysfunktionen (z.B. Obstipation, orthostatische Hypotension, erektile Dysfunktion) und Störungen der Schlaf-Wach-Regulation (z.B. Schlafragmentation, Insomnie, RLS, pathologische Tagesmüdigkeit) verstanden (Chaudhuri und Quinn, 2011).

Eine vollständige Aufklärung einzelner pathophysiologischer Vorgänge zur Entstehung der verschiedenen NMS besteht bislang nicht. Die beiden gängigen Gegenpositionen werden im Folgenden vorgestellt (Jahanshahi und Marsden, 1988; Grafman et al, 1991; Green und Factor, 2006):

- Unter dem Aspekt, dass die zugrunde liegende neurologische Erkrankung systemüberschreitend ist und mit Störungen in unterschiedlichen Transmittersystemen und cerebralen Regelschleifen einhergehen kann, sind, neben motorischen Ausfällen, eine Vielzahl von NMS möglich.
- Der Patient ist durch seine Grunderkrankung in seiner Lebensqualität beeinträchtigt und entwickelt reaktiv bestimmte NMS, wie z. B. eine Depression oder Angststörung. Bestimmte Formen der Dystonien korrelieren in dieser Kategorie a. e. mit der Schwere der Erkrankung.

1.5.2 Nicht-motorische Symptome bei der DRD

Über NMS bei Dystonien und v. a. der DRD, ist bislang wenig publiziert worden. Möglicherweise sind die NMS bei Dystonie-Patienten und v. a. im Vergleich zum idiopathischen Parkinsonsyndrom (PS) geringer ausgeprägt oder seltener vorhanden. Ein Erklärungsansatz könnte in der Pathophysiologie dieser beiden Erkrankungen zu finden sein. Das IPS ist im Vergleich zur primären Dystonie, eine neurodegenerative Erkrankung, bei der ein quantitativer Neuronenverlust vorliegt. Dieser manifestiert sich u. a. an den Basalganglien, welche ein Teil unterschiedlicher neuronaler Schleifen im Verbund mit dem Kortex, Thalamus, limbischem System und anderen Regionen ist.

Diese Regelkreise dienen u. a. der Modulierung kognitiv-exekutiver Fähigkeiten und sind beteiligt an der Steuerung von Affekt und Stimmung. Eine Dysfunktion in diesen Bereichen, bedingt durch einen Neuronenverlust, kann konsekutiv neuropsychologische und psychiatrische Veränderungen zur Folge haben (Mink, 2006).

Wahrscheinlicher ist jedoch, dass im Rahmen fehlender systematischer Untersuchungen die NMS bei der DRD bislang nicht ausreichend erfasst worden sind. Bei anderen hereditären Dystonien, wie der Myoclonus-Dystonie, sind die NMS, die hier v.a. zum psychiatrischen Formenkreis gehören, ein wesentlicher Mitbestandteil der Erkrankung (Hess et al., 2007; Weissbach et al., 2012, Peall et al., 2013).

1.6 Ziele der wissenschaftlichen Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen verschiedene, vorwiegend für den klinischen Alltag relevante Aspekte der DRD näher betrachtet werden, die bislang in keiner systematischen Studie erfasst worden sind. Hierzu erfolgte eine Metaanalyse aller geeigneten Publikationen über die DRD aus der Literatur und eine eigene Untersuchung von DRD-Patienten (Pilotgruppe).

Zu den nachfolgenden Fragestellungen und Hypothesen soll im Verlauf dieser Arbeit Stellung genommen werden:

1. Hat sich seit der Einführung der genetischen Testung 1994 die Zeit der Diagnoseverzögerung verkürzt?
2. Wie häufig und mit welchem Schweregrad verbleiben residuelle motorische Symptome bei der DRD unter der medikamentösen Therapie und welche sind es?
3. Welche NMS kommen gehäuft vor und unterscheiden sie sich vom Spektrum der NMS anderer neurologischer Bewegungsstörungen?

2 Methoden und Studienteilnehmer

2.1 Literatur und Klinik

2.1.1 Kriterien für die Literatursauswahl

Über die MEDLINE-Datenbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) und eine frei zugängliche genetische Datenbank (<http://www.bh4.org/BH4Databases.asp>) wurden Publikationen in englischer und deutscher Sprache über die DRD von der ersten veröffentlichten Beschreibung (1952) bis Dezember 2011 gesucht. Unter den verwendeten Suchbegriffen: „Dopa-responsive Dystonia“, „DRD“, „Segawa disease“, „DYT5“, „GTP cyclohydrolase-1“ und „*GCHI*“ resultierten initial 1094 Nennungen (Abbildung 2.1).

Artikel, die mehrfach unter den genannten Suchbegriffen aufgeführt waren sowie Publikationen ohne Beschreibung einzelner Individuen oder fehlenden klinischen Informationen, wurden ausgeschlossen.

Bei Individuen aus Publikationen vor Entdeckung der *GCHI*-Mutation 1994 galt als Einschlusskriterium die typische klinische Beschreibung der DRD mit mindestens mäßigem Ansprechen der Symptomatik auf L-Dopa.

Studien, bei denen die Untersuchungsdaten der Indexpatienten und Familienangehörigen zusammengefasst veröffentlicht wurden, konnten für weitere Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Eine Abweichung des Vorgehens erfolgte einzig bei Artikeln, in denen über NMS berichtet wurde. Bei erster Durchsicht fiel bereits auf, dass hierüber selten berichtet wurde, so dass zwei Studien eingeschlossen wurden (Van Hove et al., 2006; Trender-Gerhard et al., 2009), die über verschiedene NMS berichteten, ihre Daten jedoch stets für die gesamte Gruppe präsentiert hatten. In diesen Fällen wurden lediglich die NMS für weitere Auswertungen einbezogen, die Anzahl der Personen jedoch nicht in die Datenbank aufgenommen, da keine Einzelfallbeschreibung extrahierbar war.

Familien oder sporadische DRD-Fälle, über die in der Literatur wiederholt berichtet wurde (z. B. bei Verlaufsbeobachtungen oder bei neuen Ergebnissen, wie z. B. der Identifikation der zugrunde liegenden Mutation), wurden nur einmalig die Datenbank aufgenommen, sofern sie eindeutig identifizierbar waren.

2.1.2 Evaluation ausgewählter Studien

Unter Berücksichtigung der genannten Auswahlkriterien, konnten letztlich 101 klinisch-genetische Studien über die DRD herausgefiltert werden (siehe Anhang, Kapitel 7). Sie wurden systematisch nach individuell zuzuordnenden Angaben zu folgenden Aspekten durchgesehen: Erkrankungsbeginn, Zeitpunkt der Diagnosestellung und der hieraus resultierenden Diagnoseverzögerung, Lokalisation des Erstsymptoms, weiterer Krankheitsverlauf, sonstige klinische Charakteristika, residuelle dystone und/oder parkinsonoide Symptome nach Beginn der dopaminergen Substitution, nicht-motorische Symptome (NMS) und genetischer Status.

Bei nicht dezidierten Angaben des Erkrankungs- und Diagnosealters wurden diese, sofern es inhaltlich aus dem Kontext oder dem Familienstammbaum zu erschließen war, abgeleitet. Bei fehlender Angabe des Lebensalters bei Diagnose, wurde indirekt der Behandlungsbeginn mit L-Dopa als Zeitpunkt der Diagnosestellung definiert.

Alle aufgeführten Informationen über NMS oder RMS wurden extrahiert, tabellarisch gesammelt und in einer Datenbank zusammengefasst (siehe Kapitel 2.3).

Sofern sich in einer Publikation Angaben zu NMS oder RMS bei einer bestimmten Anzahl untersuchter Personen fanden, wurde bei den restlichen Teilnehmern, bei denen hierüber nichts berichtet wurde, das Symptom als „nicht vorhanden“ gewertet und vermerkt. Angaben über NMS wurden auch dann gewertet, wenn keine genaue Beschreibung der diagnostischen Mittel zur Erfassung der NMS berichtet wurden oder es sich bei den NMS um eine anamnestische Angaben handelte.

Um in der vorliegenden Arbeit bei der Ergebnisauswertung zuverlässige Aussagen über die DRD machen zu können, wurden für die meisten Analysen nur Fälle mit nachgewiesener, heterozygoter *GCHI*-Mutation berücksichtigt (Abbildung 2.1). Abweichungen hiervon wurden im jeweiligen Kapitel dargelegt.

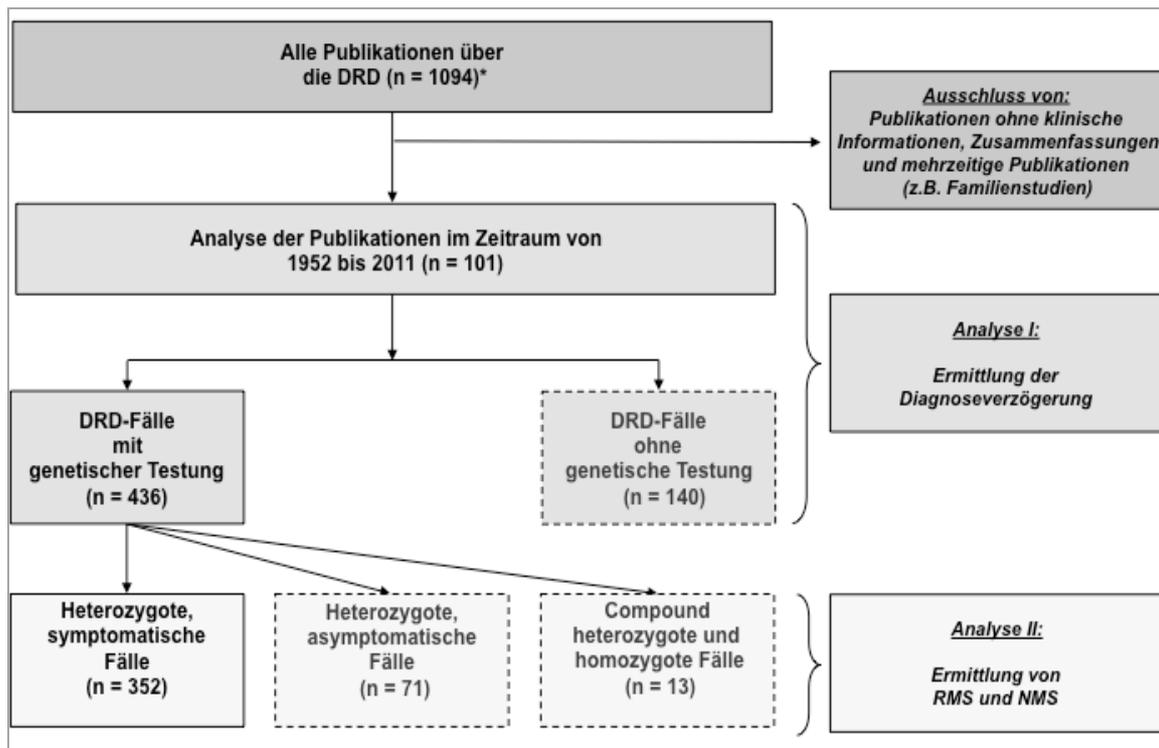


Abbildung 2.1: Flussdiagramm zur Entstehung der Literaturgruppe

*Bei der Suche über verfügbare Datenbanken wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „Dopa-responsive Dystonia“, „DRD“, „Segawa disease“, „DYT5“, „GTP cyclohydrolase-1“ und „GCH-I“. Die Gruppen in den gestrichelten Kästen wurden nicht in die weitere Analyse einbezogen. RMS = Residuelle motorische Symptome, NMS = nicht-motorische Symptome.

2.1.3 Rekrutierung der Patienten

Alle Teilnehmer der Pilotstudie wurden über die Sprechstunde für extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) der Klinik für Neurologie und dem Institut für Neurogenetik des UKSH - Campus Lübeck rekrutiert.

Die molekulargenetische Untersuchung wurde bei dem überwiegenden Teil der Studienteilnehmer in dem Institut für Neurogenetik des UKSH Lübeck oder in einem nationalen oder internationalen Kooperationszentrum durchgeführt. Einige der Patienten mit DRD sind seit 1995 in unserer Spezialambulanz bekannt und stellen sich zu regelmäßigen Verlaufskontrollen vor.

Im Zeitraum von 2009 bis 2012 wurden in der neurologischen Klinik in Lübeck 10 Patienten mit bekannter, d. h. vorangehend nachgewiesener, heterozygoter *GCHI*-Mutation stationär oder ambulant untersucht. Weitere 13 Patienten mit genetisch gesicherter *GCHI*-Mutation konnten nicht in Lübeck untersucht werden (Tabelle 2.1). In diesen Fällen beantworteten die Studienteilnehmer zugesandte Frage- und

Anamnesebögen. Im Falle einer Zustimmung des Probanden wurden zusätzliche klinische Informationen und Berichte von den vor Ort behandelnden Neurologen angefordert.

Geographische Verteilung	Form der Teilnahme			
	Stationäre oder ambulante Untersuchung in Lübeck* (n)		Auswertung von Fragebögen und Arztberichten (n)	
Deutschland	Hamburg	3	Niedersachsen	1
	Niedersachsen	1	Hessen	1
	Mecklenburg-Vorpommern	2	Rheinland-Pfalz	1
	Nordrhein-Westfalen	2	Nordrhein-Westfalen	2
			Bayern	2
			Sachsen	3
Ausland	Slowakische Republik	2	Österreich	3

Tabelle 2.1: DRD-Patienten in der Pilotgruppe: Herkunft und Teilnahmeform

*Teilnehmer, die in der Klinik untersucht wurden, haben auch Fragebögen zur Selbsteinschätzung ausgefüllt. n = Anzahl der Teilnehmer

2.1.4 Ethikvotum und Untersuchung der Studienteilnehmer

Vor Beginn der Patientenuntersuchung wurde bei dem Ethikkomitee der Universität zu Lübeck ein Antrag auf Erweiterung des Untersuchungskollektivs auf der Basis eines bereits bestehenden Ethikvotums eingereicht (Projektname: „GENEPARK-Multimodale Untersuchung genetischer und sporadischer Parkinsonsyndrome“ vom 02.10.2007). Diesem Antrag wurde am 22.07.2009 zugestimmt (Aktenzeichen AZ: 07-113).

Alle Teilnehmer der Studie, die nach Lübeck kommen konnten, wurden von neurologischen Fachärzten und Spezialisten für Bewegungsstörungen (Fr. Prof. Dr. C. Klein, Hr. PD Dr. J. M. Hagenah) sowie erfahrenen Assistenzärzten in neurologischer

Weiterbildung (Hr. PD Dr. N. Brüggemann, Fr. V. Tadic) untersucht. Die Probanden wurden einer standardisierten und video-dokumentierten neurologischen Untersuchung unterzogen. Ergänzend wurden spezifische Fragebögen zur Bewertung motorischer Beeinträchtigungen angewandt (*Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale, BFMDS* und *Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS*).

Die Reise- und Verpflegungskosten wurden durch die Forschungsgruppe für Bewegungsstörungen der Neurologie, UKSH - Campus Lübeck (Fr. Prof. Dr. Klein, Hr. PD Dr. Hagenah) übernommen, eine direkte Aufwandsentschädigung wurde an die Probanden nicht gezahlt.

2.1.5 Testbatterie

2.1.5.1 Anamnesebogen

Für jeden Teilnehmer der Pilotstudie wurde ein ausführlicher Anamnesebogen, inklusive soziodemographischer Daten, angelegt und ausgefüllt. Wesentliche Teile des Anamnesebogens beinhalteten Fragen zum Erkrankungsbeginn, Dauer bis zur Diagnosestellung, initiales Symptom (fokal/segmental/generalisiert), Klassifikation der motorischen Symptome (dystone/parkinsonoide Symptome), andere neurologische Symptome (z. B. veränderter Muskeltonus, gesteigerte Reflexe), weiterer Krankheitsverlauf (stabil/chronisch-progredient), positive Familienanamnese (Stammbaum), Ansprechen auf die L-Dopa Therapie, aktuelle Tagesdosis, Komplikationen der medikamentösen Therapie, autonome Symptome (Störungen der Miktion oder Defäkation, Ein- oder Durchschlafstörungen) und bekannte psychiatrische Erkrankungen.

2.1.5.2 Fragebögen zur Selbsteinschätzung und Tests

Die weitere Befragung und Untersuchung der Patienten gliederte sich in zwei Abschnitte:

- I. Alle Patienten erhielten Fragebögen zur Selbsteinschätzung, die überwiegend der Erfassung von verschiedenen NMS galten (Tabelle 2.2):
 - (i) Vorhandensein einer aktuellen depressiven Symptomatik (Beck Depression Inventar, *BDI*)
 - (ii) Angststörungen (Stait-Trait Angst Inventar, *STAI*)
 - (iii) Schlafstörungen (u.a. *PSQI, ESS*)
 - (iv) Fragen zur allgemeinen Lebensqualität (*WHO QoL-BREF*)

- II. Teilnehmer, die sich ambulant oder stationär vorstellten, wurden neben einer allgemeinen neurologischen Untersuchung zusätzlich anhand der *BFMDRS* und der *UPDRS* untersucht und bewertet (Tabelle 2.2).

Mögliche Defizite in Bezug auf Gedächtnis und Konzentration, sowie visuell-konstruktive und semantische Fähigkeiten wurden anhand psychometrischer Tests (Mini Mental Status Test, *MMST* und Montreal Cognitive Assessment, *MoCA*) erfasst.

Motorische Symptome	Kognition/ Neuropsychologie	Psychiatrische Fragebogen	Schlafverhalten	Andere Untersuchungen
Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS)	Mini Mental Status Test (MMST)	Beck Depression Inventar (BDI)*	Pittsburger Schlafqualitätsindex (PSQI)*	University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)
Unified Parkinson Disease Rating Scale, Part II-IV (UPDRS II-IV)	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	State-Trait Angst Inventar (STAI-S/-T)*	Fragebogen zur Erfassung von Schlafstörungen (FEPS II)*	Ultraschallsonographie des Hirnstamms
	Unified Parkinson Disease Rating Scale, Part I (UPDRS I)	Fragebogen zur Lebensqualität (WHO QoL-BREF)*	Stanford Sleepiness Scale*	
	Frontal Assessment Battery (FEBs)	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Epworth Sleepiness Scale (ESS)*	

Tabelle 2.2: Testbatterie für die Untersuchung der Pilotgruppe

Die dunkelgrau unterlegten Flächen kennzeichnen die in dieser Arbeit verwendeten und ausgewerteten Tests und Fragebögen. Inhalte der weißen Felder beinhalten Tests, Fragebögen und Untersuchungen, die nicht in dieser Arbeit berücksichtigt wurden. Sie sind Bestandteil der Dissertationsarbeit von Frau Sophie Stillner. *Fragebögen zur Selbsteinschätzung; kursive Schrift: Allgemeingültige Abkürzungen des Testes oder Fragebogens.

2.1.5.3 Motorische Untersuchung

Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS)

Die *BFMDRS* ist eine bekannte und oft genutzte Bewertungsskala in der Beurteilung des Schweregrades einer Dystonie. Sie wurde erstmals 1985 publiziert (Burke et al., 1985)

und seitdem in mehreren Studien auf ihre Validität und Reliabilität untersucht und wiederholt bestätigt (Comella et al., 2003; Krystkowiak et al., 2007).

Die Skala besteht aus 2 Abschnitten:

1. Behinderungsskala:

Grundlage der Beurteilung sind die subjektiven Angaben des Patienten über Behinderungen bzw. Einschränkungen bei bestimmten alltäglichen Aktivitäten des Lebens. Abgefragt werden dabei Tätigkeiten wie: *sprechen, schreiben, essen, schlucken, sich waschen, anziehen und gehen*.

- In der Bewertung kann zwischen folgenden **Schweregraden** aufgabenspezifisch gewählt werden:
 - 0 = Normal
 - 1 = leicht erschwert
 - 2 = mäßig erschwert
 - 3 = deutlich erschwert
 - 4 = schwere Einschränkung / auf Hilfe angewiesen
- Ein weiterer Schweregrad existiert im Unterpunkt „gehen“:
 - 5 = Rollstuhl-pflichtig

2. Bewegungsskala:

Die Beurteilung dieses Abschnitts erfolgt durch den untersuchenden Arzt und beinhaltet die Möglichkeit einer gleichzeitigen Bewertung von verschiedenen Körperregionen: *Augen, Mund, Sprechen und Schlucken, Nacken, rechter/linker Arm, Rumpf und rechtes/linkes Bein*.

Anhand einer Bewertungsformel, die **Provokations-, Schwere- und Wichtungsfaktoren** berücksichtigt, kann der Schweregrad der Beeinträchtigung von einzelnen Körperpartien gezielt bewertet werden. Hierbei können 0 - 16 Punkte vergeben werden. Eine Ausnahme bildet die Bewertung von Augen, Mund und Nacken (Punktwerte von 0 - 8), da nach Ansicht der Autoren eine Affektion dieser Partien zu keiner schweren Behinderung führt.

Der **Provokationsfaktor** kann zwischen Punktwerten von 0 – 4 gewählt werden:

- 0 = keine Dystonie
- 1 = Dystonie bei bestimmten Bewegungen

- 2 = Dystonie bei vielen Bewegungen
- 3 = Dystonie tritt in einer vom ursprünglichem Bewegungsort entfernten Körperpartie oder intermittierend während der Ruhephasen auf
- 4 = Dystonie während der Ruhephasen

Der **Schweregradfaktor** rangiert ebenfalls im Wertebereich von 0 – 4:

- 0 = keine Dystonie
- 1 = leichte Dystonie
- 2 = milde Dystonie
- 3 = mäßige Dystonie
- 4 = schwere Dystonie

Durch einen **Wichtungsfaktor** von 0,5 bis 1 kann abschließend für jeden untersuchten Bereich des Körpers eine gleichbleibende oder abschwächende Bewertung des Schweregrades der Symptomatik errechnet werden.

In der Gesamtsumme kann bei dem *BFMDRS* ein maximaler Wert von 120 Punkten, als Zeichen schwerster subjektiver wie objektiver Beeinträchtigung, vergeben werden.

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Die *UPDRS* ist eine der am häufigsten angewandten Bewertungsskalen für motorische und nicht-motorische Beeinträchtigungen von Patienten mit einem Parkinsonsyndrom. Seit der Einführung 1993 wurde die *UPDRS* mehrfach auf ihre Reliabilität und Validität erfolgreich getestet und zuletzt 2008 nach neuen Anforderungen, wie der verstärkten Integration von NMS modifiziert (Goetz et al., 1993; Goetz et al., 2004; Goetz et al., 2008).

Da bei DRD-Patienten Parkinsonsymptome als zusätzliche oder alleinige Symptome auftreten können, wurde diese Skala bei jedem verfügbaren Teilnehmer der Pilotgruppe angewandt.

Folgende Elemente können beim *UPDRS* unterschieden werden (Goetz et al., 2008):

- I. NMS (Kognition, Antrieb und affektive Störung)
- II. Motorische Aktivität im alltäglichen Leben
- III. Untersuchung motorischer Fähigkeiten
- IV. Motorische Komplikationen unter medikamentöser Therapie

Die Teile I und II werden vom Patienten oder von einer ihn betreuenden Person beantwortet, die Abschnitte III und IV werden durch den untersuchenden Arzt bewertet.

Die einzelnen Bereiche beinhalten durchgehend folgende Antwortmöglichkeiten:

- 0 = normal
- 1 = leichte Beeinträchtigung
- 2 = milde Beeinträchtigung
- 3 = moderate Beeinträchtigung
- 4 = schwere Beeinträchtigung

Zudem kann im motorischen Teil zwischen rechter und linker Körperseite sowie einzelnen Regionen (Nacken, obere und untere Extremität) unterschieden werden. Die maximal erreichbare Summe der Teile I - IV beträgt 199 Punkte. Mit steigender Punktzahl ist von einer zunehmenden Immobilität und Einschränkung des Patienten auszugehen.

2.1.5.4 Kognitive Untersuchungen

Mini Mental Status Test (MMST)

Der *MMST* ist ein 1975 entwickelter, standardisierter und kurz gehaltener Test zur Untersuchung kognitiver Funktionen (Folstein et al., 1975) bei Verdacht auf eine dementielle Erkrankung. In neun verschiedenen Bereichen, die u.a. die zeitliche und räumliche Orientierung, Kurzzeitgedächtnisleistung, Sprache, Sprachverständnis und Aufmerksamkeit sowie Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen umfassen, werden zentral kognitive Leistungen abgefragt. Der *MMST* eignet sich gut im klinischen Alltag als Messinstrument bei beginnender Demenz oder zur späteren Verlaufskontrolle, ersetzt jedoch keine weiterführende dezidierte Demenzabklärung, da die Sensitivität eingeschränkt ist.

Für jede korrekt beantwortete Frage oder Aufgabe im *MMST* wird ein Punkt vergeben, erreichbar sind maximal 30 Punkte. Bei Werten unter 24 Punkten ist eine leichte bis mäßige, unter 10 Punkten eine schwere demenzielle Entwicklung anzunehmen (Folstein et al., 1975; Kessler et al., 2000; Berger 2004). In den letzten Jahren wurde der Grenzwert für eine beginnende Einschränkung der Gedächtnisleistung auf 26 Punkte angehoben.

Montreal Cognitive Assessment (*MoCA*)

Mit der Einführung des *MoCA*-Tests 2005 ist eine vergleichsweise umfassendere und sensitivere Erfassung bereits leichter kognitiver Störungen gelungen (Nassredinne et al., 2005; Gill et al., 2008). Im *MoCA* werden, im Gegensatz zum *MMST*, auch exekutive und visuokonstruktive Fähigkeiten untersucht. Weitere Testdomänen sind der Zahlenverbindungstest mit geteilter Aufmerksamkeit, semantische Fähigkeiten, Abstraktion und Wortgewandtheit, Konzentrationstest mit verzögerter Worterinnerung, Aufmerksamkeit, Rechnen und Orientierung.

Aus den verschiedenen Bereichen können insgesamt 30 Punkte erreicht werden. Besondere Berücksichtigung in der abschließenden Gesamtwertung findet eine Schulbildungszeit von unter 12 Jahren, die mit einem zusätzlichen Punkt bewertet wird. Bei Werten unter 26 Punkten ist eine beginnende kognitive Einschränkung anzunehmen (Gill et al., 2008).

2.1.5.5 Psychiatrische Untersuchung

Beck Depression Inventar (*BDI*)

Der *BDI* ist ein erstmals 1961 vorgestelltes, seitdem wiederholt modifiziertes und mittlerweile international bekanntes, psychologisches Testverfahren zum Selbstauffüllen (Beck et al., 1961; Beck et al., 1996). Er dient der Erfassung und Klassifizierung von depressiven Symptomen und ihrem Schweregrad zum Befragungszeitpunkt. Die untere Altersgrenze für die Anwendung liegt bei 13 Jahren.

Durch zahlreiche Studien konnten zufriedenstellende psychometrische Gütekriterien, wie Validität, Reliabilität und interne Konsistenz, wiederholt aufgezeigt werden (Hautzinger, 1991; Kühner et al., 2007).

Der *BDI* besteht aus 21 Fragen zu den nachfolgend aufgelisteten Bereichen:

- | | |
|----------------------|---------------------------------|
| 1. Traurige Stimmung | 12. Sozialer Rückzug/Isolierung |
| 2. Pessimismus | 13. Entschlussunfähigkeit |
| 3. Versagen | 14. Negatives Körperbild |
| 4. Unzufriedenheit | 15. Schlafstörungen |
| 5. Schuldgefühle | 16. Arbeitsunfähigkeit |
| 6. Strafbedürfnis | 17. Ermüdbarkeit |
| 7. Selbsthass | 18. Appetitverlust |
| 8. Selbstanklage | 19. Gewichtsverlust |
| 9. Suizidimpulse | 20. Hypochondrie |

10. Weinen	21. Libidoverlust
11. Reizbarkeit	

Der Befragte wählt die zutreffendste von vier vorgegebenen Aussagen, die nach aufsteigender Intensität bzw. Betroffenheit angeordnet sind. Maximal sind 68 Punkte erreichbar und je mehr Punkte vergeben werden können, desto schwerwiegender ist die vorliegende depressive Symptomatik.

In der Literatur werden zum Teil sehr unterschiedliche Grenzwerte zur Ergebnisauswertung berichtet. Unter Berücksichtigung dieser (Hautzinger, 1991; Schrag et al., 2007) und in Anlehnung an die eigenen klinischen Erfahrungswerte, basierend auf Untersuchungen von Parkinsonpatienten und NMS (Kasten et al., 2010), wurden bei der Auswertung des *BDI* in der Pilotgruppe folgende Bereiche angenommen:

9 – 13 Punkte:	leichte depressive Symptomatik
14 – 19 Punkte:	mäßige depressive Symptomatik
20 – 28 Punkte:	moderate depressive Symptomatik
29 – 68 Punkte:	schwere depressive Symptomatik

State-Trait Angst Inventar (*STAI*)

Der *STAI* ist ein weiterer Fragebogen zum Selbstausfüllen und dient der Erfassung von Angst als Zustand (*State*) und als Eigenschaft (*Trait*). Die deutsche Testfassung von 1981 (Laux et al., 1981) wurde aus der amerikanischen Veröffentlichung von 1970 adaptiert (Spielberger et al., 1970). Die untere Altersgrenze für die Anwendbarkeit des Tests liegt bei 15 Jahren (Laux et al., 1981).

Dieser Fragebogen besteht aus zwei Teilen, die auch unabhängig voneinander abgefragt und ausgewertet werden können. Beide enthalten jeweils 20 Sätze mit je 4 wählbaren Selbstaussagen in abgestufter positiver und negativer Intensität. Im ersten Teil (*State* oder *STAI-S*) wählt der Teilnehmer Antworten, die seinen Zustand in dem Moment des Ausfüllens am treffendsten beschreiben. Im zweiten Abschnitt werden Aussagen über das situationsunabhängige Befinden gemacht (*Trait* oder *STAI-T*).

Jede Antwort in dem Fragebogen entspricht einem Punktwert von 1 bis 4. Bevor diese Werte zur Auswertung addiert werden, müssen bestimmte Fragen, die eine positive Antwort im Sinne einer Angstfreiheit beinhalten, umgerechnet bzw. invertiert werden. Hierbei wird der ausgewählte Punktwert von der Zahl 5 subtrahiert. In *STAI-S* werden

folgende Fragen invertiert: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20, im *STAI-T* sind es die Fragen: 21, 26, 27, 30, 33, 36 und 39.

Erreichbar sind in beiden Teilen Summenwerte von jeweils 20 bis 80 Punkten, wobei 20 Punkte das „Nichtvorhandensein“ und 80 die „maximale Intensität“ eines Angstgefühls bedeuten. Darüber hinaus sind für den *STAI* keine genauen Ergebnisbereiche definiert worden, anhand derer ein individueller Testwert eingruppiert werden kann.

Im Handbuch zur Auswertung des *STAI* wurde ein Mittelwert von 35 als Normwert anhand einer großen Eichstichprobe (4000 Teilnehmer) ermittelt und wird in vorliegender Arbeit als Referenznormwert genutzt (Laux et al., 1981).

2.2 Datenbank

Die Eingabe der gesammelten und erhobenen Daten aus der Literatur und von den Patienten der Pilotgruppe erfolgte in zwei voneinander getrennte Datenbanken mit vordefinierten Variablen. Die weitere Bearbeitung und Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms „PASW“ (Predictive Analysis Software; Kapitel 2.4) durchgeführt.

2.2.1 Datenbank der Literaturgruppe

Die Datenbank der Literaturgruppe enthält insgesamt 79 Variablen und 576 Fallbeschreibungen, die aus 101 Publikationen extrahiert wurden. Die Arbeiten wurden chronologisch nach ihrem Veröffentlichungszeitpunkt aufgelistet. Die aus den Artikeln entnommenen, individuellen Fallbeschreibungen wurden, sofern durch den Autor erfolgt, mit einer identifizierbaren Kodierung übernommen. Falls keine spezifische Kodierung vorhanden war, erfolgte eine fortlaufende Nummerierung mit zusätzlichen, beschreibenden Merkmalen der Person.

Bei Berichten über verschiedene Familienangehörige mit Stammbaumzeichnung, jedoch ohne eine zugewiesene Identifikationsnummer, wurde der Stammbaum mit einer fortlaufenden Nummerierung von links nach rechts und von oben nach unten versehen, so dass jederzeit eine eindeutige Zuordnung der betreffenden Person aus der Literatur möglich war.

Alle im Kapitel 2.1.1 und 2.1.2 aufgelisteten, klinisch relevanten Angaben wurden in die Datenbank eingefügt. Die Dateneingabe erfolgte kodiert in Zahlenform, bei fehlenden Informationen wurde die Ziffer „9“ eingetragen.

2.2.2 Datenbank der Pilotgruppe

Die „PASW“-Datenbank der 23 Studienteilnehmer besteht aus 291 einzelnen Variablen. Die Pseudonymisierung der Patienten erfolgte durch die Verwendung von Labornummern, die zum Zweck der humangenetischen Untersuchung vorangehend vergeben wurden (z. B. L-0001).

Die Daten wurden überwiegend kodiert in Zahlenform eingegeben, d.h. jeder Antwort oder Angabe des Probanden wurden bestimmte Zahlenwerte zugeordnet. Die Ziffer „9“ wurde verwendet, um fehlende Daten zu kodieren.

2.2.3 Überprüfung der Dateneingabe

Die Inhalte beider Datenbanken wurden nach abgeschlossener Eingabe auf ihre Richtigkeit geprüft. Alle Variablen mit der Angabe eines ungültigen Zahlenwertes wurden auf ihre Richtigkeit kontrolliert. Zudem erfolgten Prüfungen hinsichtlich der Plausibilität und Konsistenz der eingegebenen Daten, z. B. residuelle Symptome bei Angabe von vollständiger Reversibilität unter einer medikamentösen Therapie.

2.3 Statistik

Alle Analysen wurden unter Anwendung des Statistikprogramms „PASW“ (Predictive Analysis Software, Inc., Chicago), Version 18 und die darauf nachfolgende Version 20 erstellt.

Der überwiegende Anteil der erhobenen Daten wurde auf einer deskriptiven Ebene zusammengefasst. Die statistischen Auswertungen beschränkten sich auf univariate Analysen. Für kontinuierliche Daten kamen, je nach Anzahl der zu vergleichenden Gruppen und in Abhängigkeit einer vorhandenen Normalverteilung der Daten, z. B. der t-Test, die ANOVA oder ein zweiseitiger Mann-Whitney-Test zur Anwendung. Kategoriale Daten wurden mit den Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Daten aus der Literatur- und Pilotgruppe werden in separaten Abschnitten präsentiert.

Nach der Beschreibung von Hauptmerkmalen der jeweiligen Studiengruppe werden weitere Ergebnisse vorgestellt. Der erste Schwerpunkt der Auswertung beinhaltet die Ermittlung der Diagnoseverzögerung bei der DRD. Hierbei wird unterschieden zwischen dem Zeitraum vor und nach der Entdeckung der *GCHI*-Mutation 1994, um einen möglichen Einfluss der genetischen Untersuchung zu prüfen.

Weiterhin erfolgt die Einteilung und Auswertung residueller motorischer Symptome und Komplikationen, sowie des Vorhandenseins von nicht-motorischen Symptomen bei der DRD.

3.1 Ergebnisse der Literaturgruppe

3.1.1 Deskriptive Statistik demographischer Daten

Aus der Literatur wurden 576 Fälle ausgewählt, bei denen eine typische klinische Beschreibung der DRD vorlag. Weiterhin wurden bei diesen Fällen jedwede Angaben über eine *GCHI*-Mutation, sofern sie vorhanden war, gesammelt (Abbildung 3.1).

Aus der Gruppe der Personen mit einem positivem Mutationsnachweis wurden alle asymptomatischen Fälle ausgeschlossen, da sie keine klinischen Auffälligkeiten hatten und somit für die vorliegende Arbeit nicht relevant waren ($n = 71$ Fälle).

Weiterhin wurden alle *compound*-heterozygoten und homozygoten *GCHI*-Mutationsträger ausgeschlossen ($n = 13$ Fälle). Bei diesen Mutationsformen muss ein Gendosisseffekt angenommen werden, der sich v. a. auf die Schwere der klinischen Symptomatik auswirken kann, was hier in der statistischen Erfassung der Symptome vermieden werden sollte.

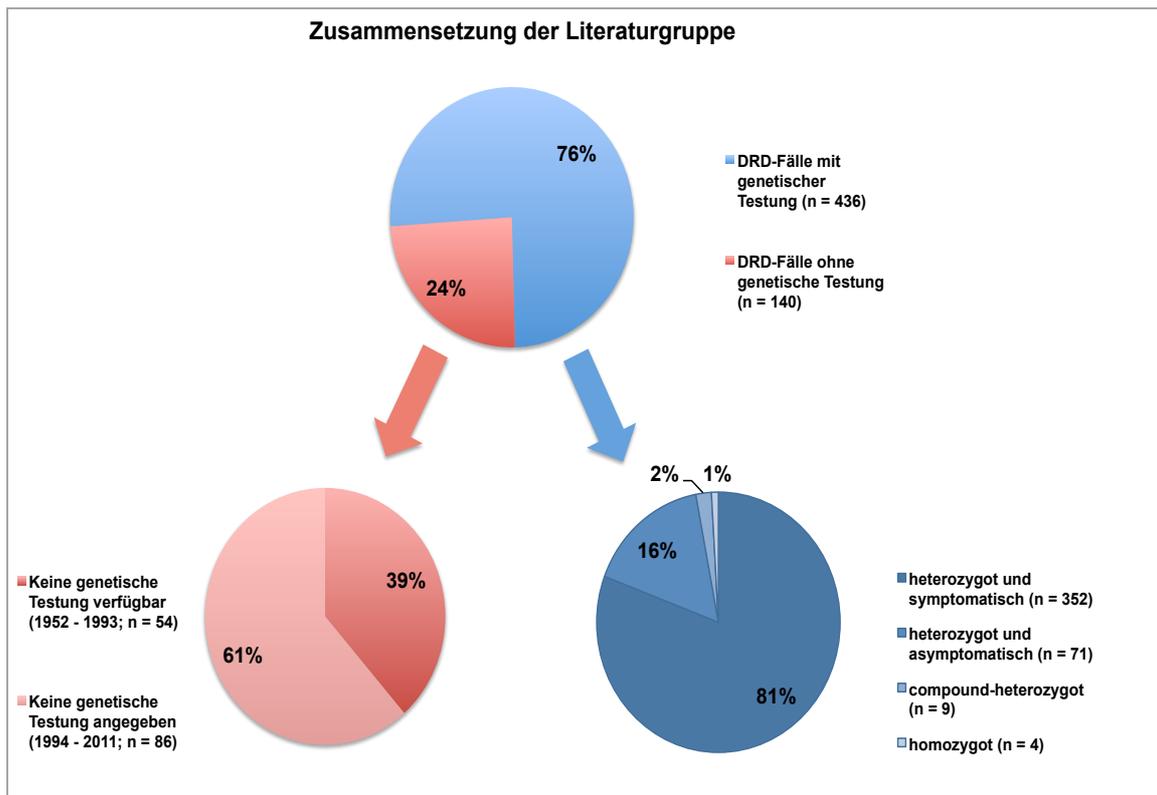


Abbildung 3.1: Zusammensetzung der Literaturgruppe

Hiernach verblieben in der Literaturgruppe 352 klinisch symptomatische, heterozygote *GCHI*-Mutationsträger, die im Folgenden als „genetisch definierte Gruppe“ und 140 phänotypische DRD-Fälle ohne genetische Untersuchung, die als „klinisch definierte Gruppe“ (im Zeitraum von 1952 bis 2011) bezeichnet werden.

Das Fehlen der genetischen Untersuchung begründet sich in:

- der Nicht-Verfügbarkeit der genetischen Untersuchung bei nicht bekannter Mutation vor 1994 (n = 54 Fälle) und
- der fehlenden Durchführung des Tests oder fehlender Angabe im Artikel (n = 86 Fälle).

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die demographischen Eigenschaften der verschiedenen Gruppen (Abbildungen 3.2 – 3.5):

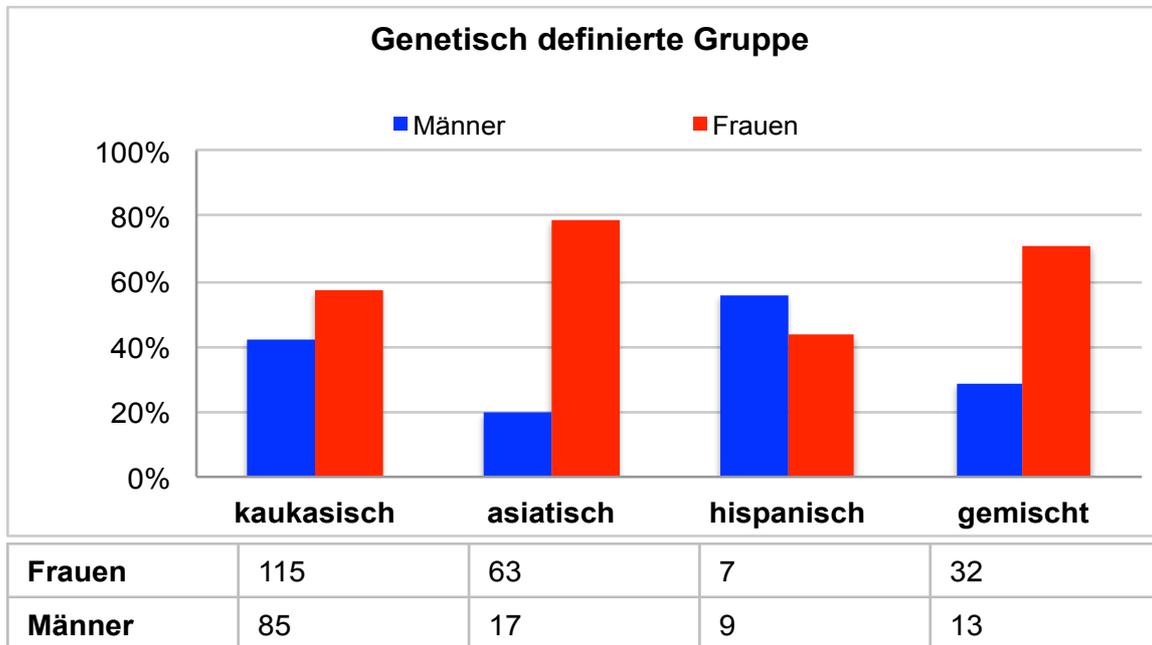


Abbildung 3.2: Genetisch definierte Gruppe: Aufteilung nach Geschlecht und Herkunft

Für die weiteren Betrachtungen, wie z. B. das Vorhandensein residueller dystoner Symptome nach Behandlungsbeginn oder von NMS, wurden ausschließlich die Angaben der genetisch definierten Gruppe berücksichtigt.

Im nachfolgenden Kapitel wurde die Diagnoseverzögerung bei der DRD und die 1994 entdeckte *GCHI*-Mutation als mögliche Einflussgröße betrachtet. Hierzu erfolgte eine weitere Aufteilung der klinisch definierten Gruppe in die Zeit vor und nach der Verfügbarkeit der genetischen Testung (Abbildungen 3.2 und 3.3).

Sowohl innerhalb der jeweiligen Bevölkerungsgruppe (Ausnahme: hispanischer Anteil in der genetisch definierten Gruppe) als auch im gruppenübergreifenden Vergleich überwog der Anteil von weiblichen Betroffenen (Spannweite in der genetisch definierten Gruppe: 44 – 79 %, in der klinisch definierten Gruppe: 44 – 83 %; Abbildungen 3.2 – 3.4).

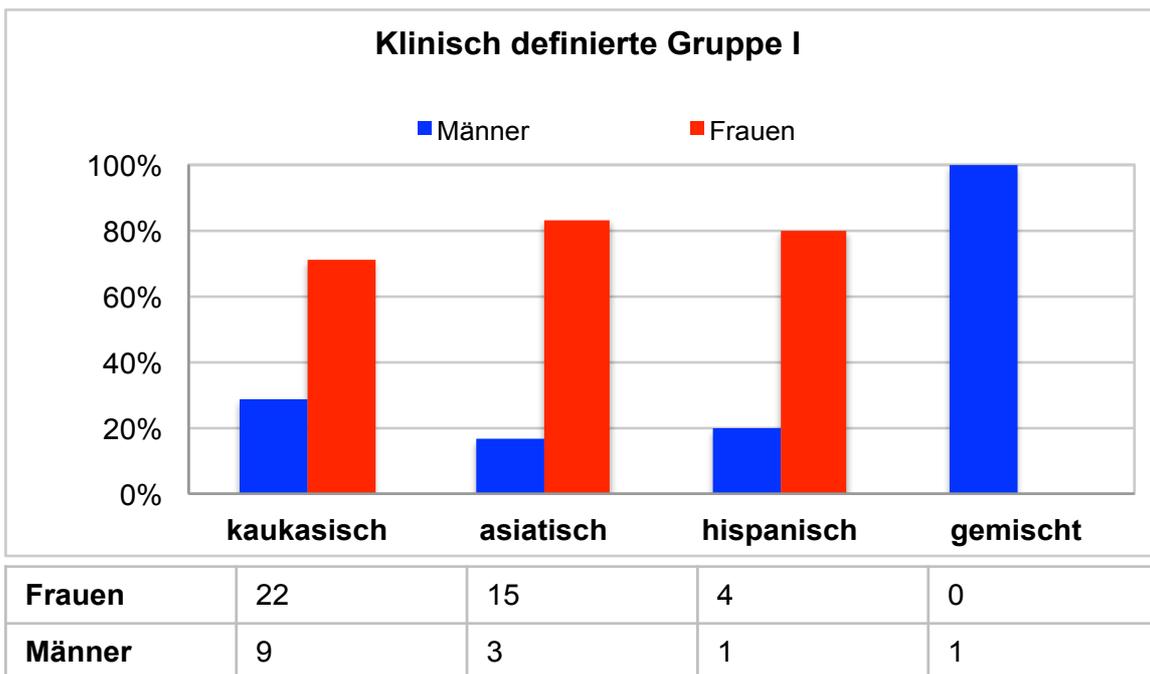


Abbildung 3.3: Klinisch definierte Gruppe I (1952 – 1993): Aufteilung nach Geschlecht und Herkunft

Unter dem Aspekt der ethnischen Zugehörigkeit, überwog in allen Gruppen der kaukasische Bevölkerungsanteil (kaukasisch > asiatisch > hispanisch), wobei die kleinste Gruppe kaum zusammenfassende Auswertungen ermöglichte.

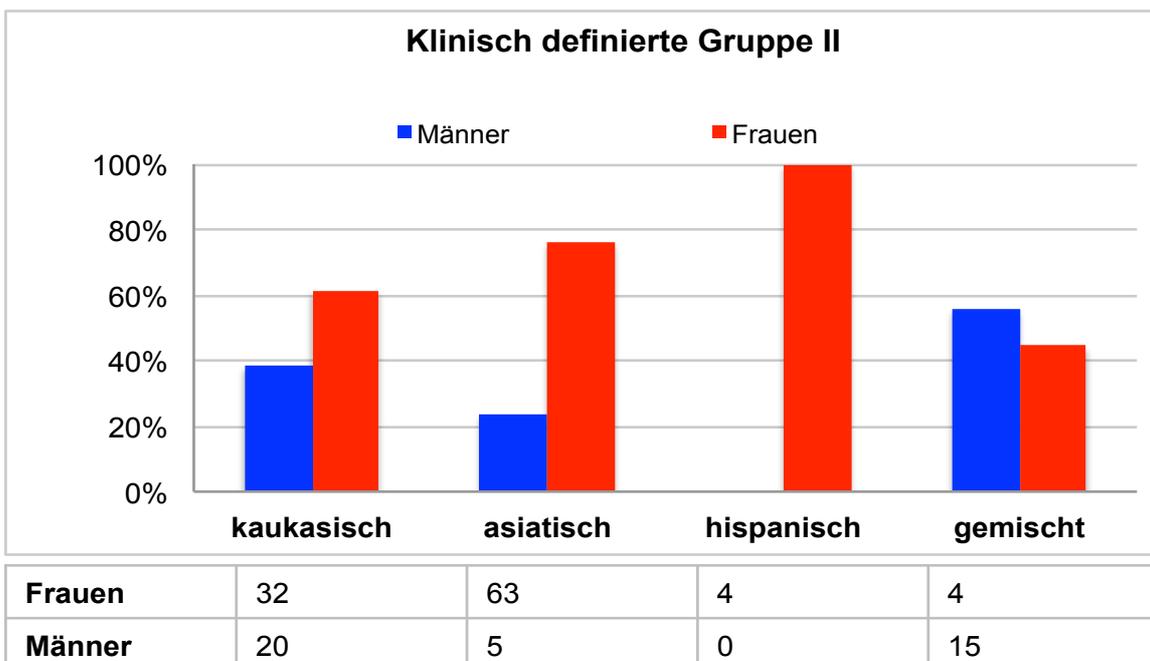


Abbildung 3.4: Klinisch definierte Gruppe II (1994 – 2011): Aufteilung nach Geschlecht und Herkunft

3.1.2 Diagnoseverzögerung in Abhängigkeit vom genetischen Test

Der Erkrankungsbeginn der DRD-Fälle in der genetischen Gruppe lag bei $11,6 \pm 13,5$ Jahren, während die Diagnose im Alter von $25,2 \pm 16,9$ Jahren gestellt wurde.

Für die gesamte klinische Gruppe wurde ein mittlerer Erkrankungsbeginn von $8,2 \pm 9,1$ Jahre ermittelt, die Diagnose der DRD wurde im Alter von $20,2 \pm 16,2$ Jahren gestellt.

Aus der Differenz der erhaltenen Daten zum Erkrankungs- und Diagnosealter wurde die zeitliche Dauer bis zur Diagnosestellung der DRD bestimmt. Für die Zeit von 1952 bis 1993 konnte eine Verzögerung von $9,1 \pm 7,5$ Jahren errechnet werden.

Alle Fälle nach 1994 bis zur Gegenwart (genetisch und klinisch definierte Fälle) wiesen eine Diagnoseverzögerung von $14,2 \pm 13,8$ Jahren auf. Bei der alleinigen Betrachtung der genetisch definierten Gruppe lag die Diagnoseverzögerung bei $15,2 \pm 13,7$ Jahren.

Demnach ist der Mittelwert für die Dauer bis zur Diagnose der DRD vor der Verfügbarkeit der genetischen Testung um ca. 5 Jahre kürzer gewesen. Der Unterschied in den Medianwerten ist geringer bei Vorhandensein einiger stark diskrepanter Werte („Ausreißer“). Da die Daten nicht normalverteilt sind, wurden nicht-parametrische Tests verwendet. Der Unterschied im Mann-Whitney-Test ist hierbei nicht signifikant ($p = 0,260$; Abbildung 3.6).

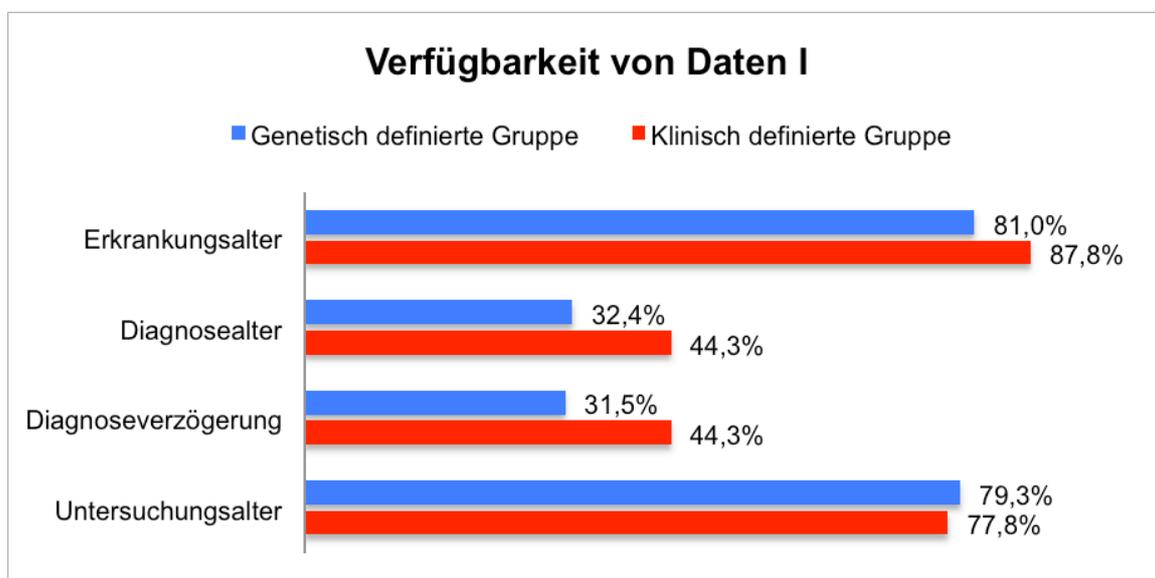


Abbildung 3.5: Verfügbarkeit bestimmter Daten in der Literaturgruppe (Teil I)

Eine Übersicht über die Verfügbarkeit der vorangehend berichteten Daten wurde in Abbildung 3.5 zusammengefasst. Während die Angaben über das Erkrankungs- und Untersuchungsalter relativ oft angegeben wurden, waren sie zum Diagnosealter und der

–verzögerung nur eingeschränkt vorhanden. Weiterhin waren die Daten in der genetisch definierten Gruppe seltener verfügbar als in der klinisch definierten Gruppe. Hierdurch wurde die Vorhersagekraft und die Vergleichbarkeit innerhalb der Gruppen, aber auch gruppenübergreifend, z. T. deutlich reduziert.

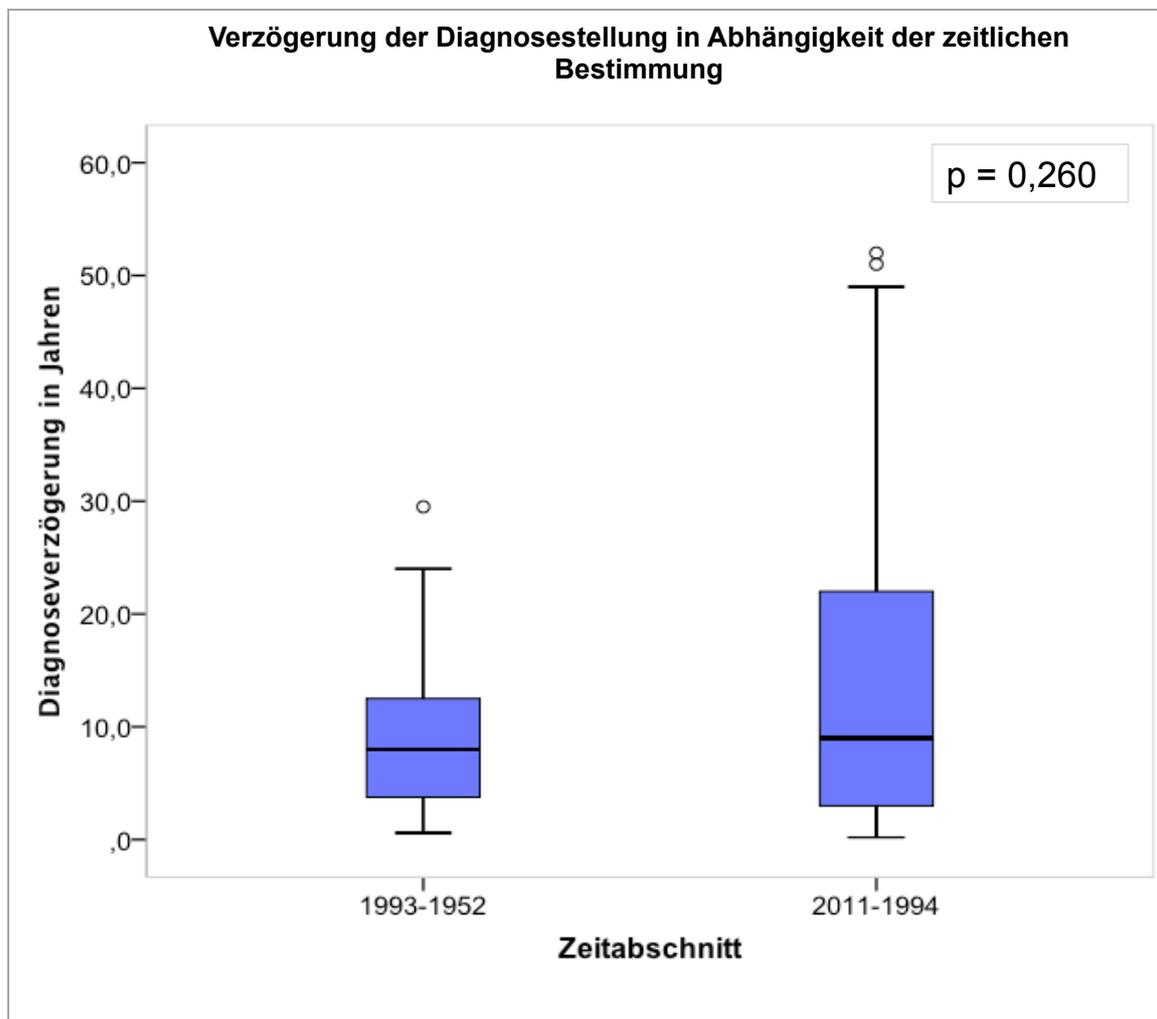


Abbildung 3.6: Kastengrafik über die Diagnoseverzögerung bei der DRD

Die Diagnoseverzögerung wurde in Abhängigkeit von der Entdeckung der *GCHI*-Mutation betrachtet. Im Nicht-parametrischen Test (Mann-Whitney-Test) besteht keine Signifikanz ($p=0,260$).

Die Verteilung von Erkrankungs- und Diagnosealter mit deutlich erkennbarer Streubreite ist in den nachfolgenden beiden Kastengrafiken (Abbildungen 3.7 und 3.8) dargestellt. Beim Erkrankungsalter zeigen sich für beide Geschlechter deutliche Häufigkeitsgipfel im Kindesalter, allerdings mit einigen „Ausreißern“ bis ins hohe Lebensalter.

Das Diagnosealter ist insgesamt breit gestreut. Die Hälfte der weiblichen Patienten erkrankt im Alter zwischen 5 und 10 Jahren (25. - 75. Perzentile) und die Hälfte der männlichen Patienten im Alter zwischen 5 und 15 Jahren.

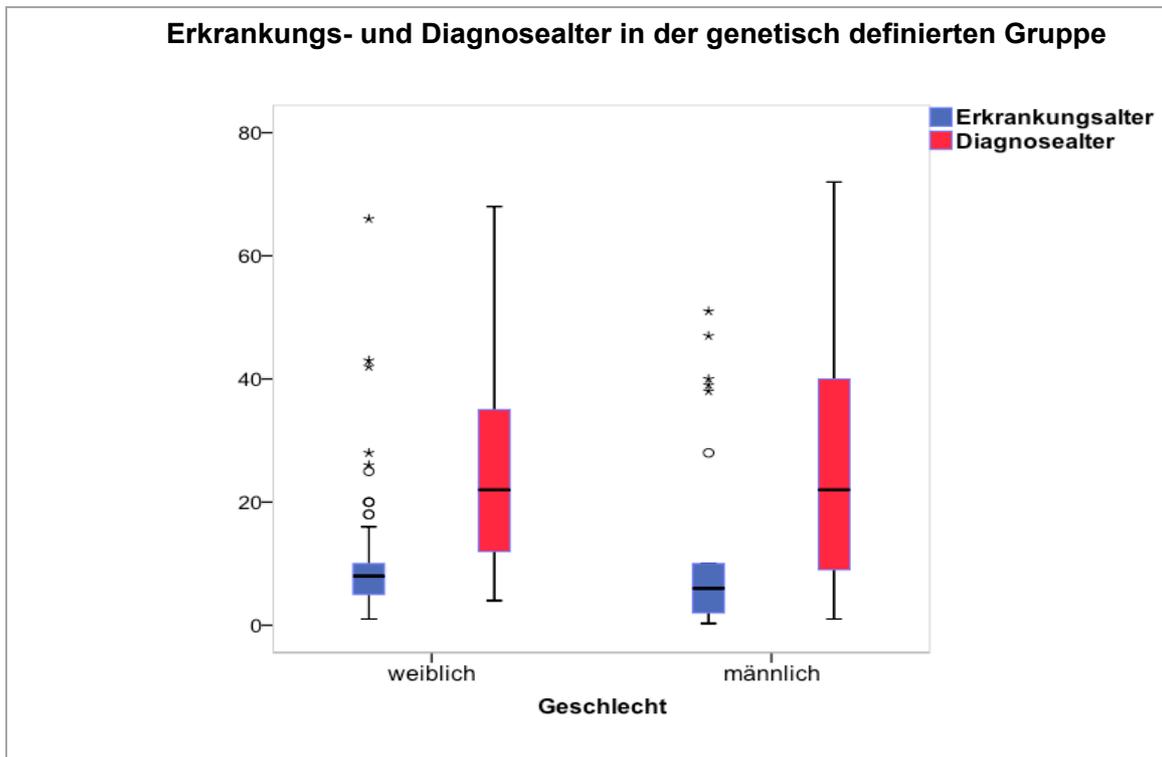


Abbildung 3.7: Kastengrafik für die genetisch definierte Gruppe über Erkrankungs- und Diagnosealter in Relation zum Geschlecht

Im Mann-Whitney-Test kann innerhalb der genetisch definierten Gruppe für das weibliche Geschlecht ein signifikant früheres Erkrankungsalter (10,1 Jahre) als bei männlichen DRD-Patienten (15,2 Jahre, $p = 0,04$) ermittelt werden.

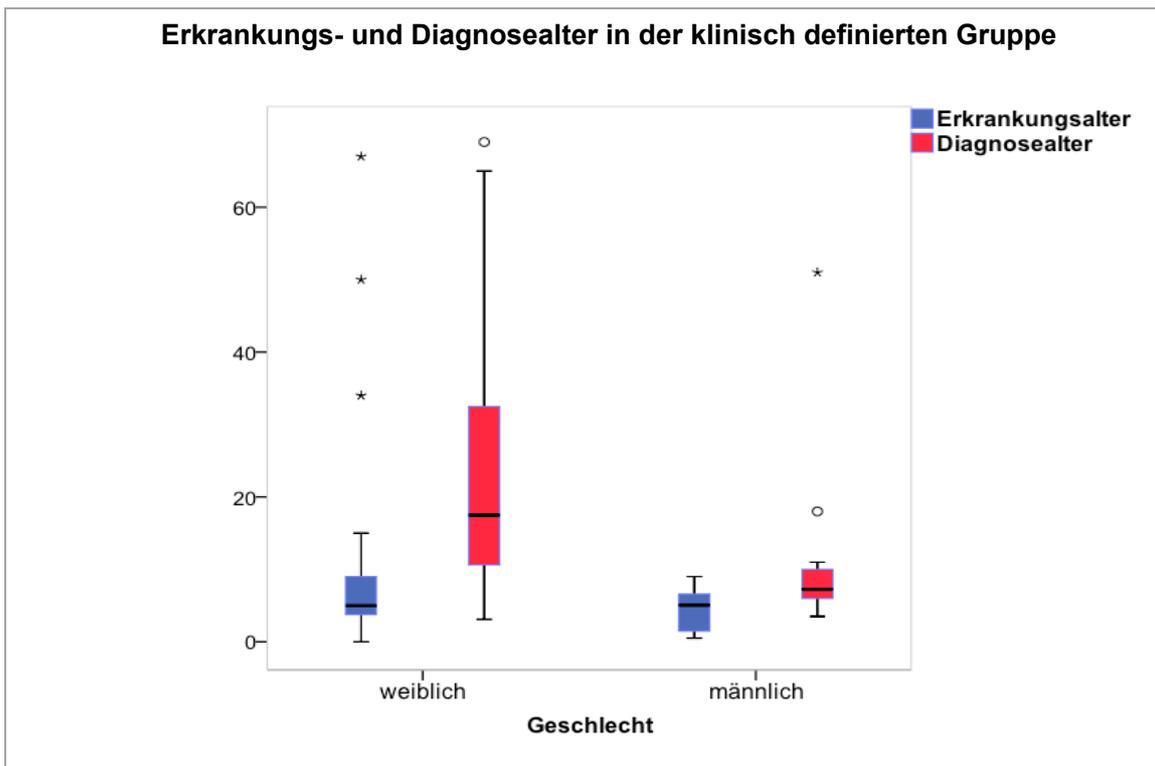


Abbildung 3.8: Kastengrafik für die klinisch definierte Gruppe über Erkrankungs- und Diagnosealter in Relation zum Geschlecht

3.1.3 Klinische Symptomatik der DRD in der Literatur

Die Verfügbarkeit von Informationen über die klinische Symptomatik bei Erkrankungsbeginn war in der Literatur relativ oft angegeben. Angaben über das Geschlecht waren fast vollständig (Abbildung 3.9).

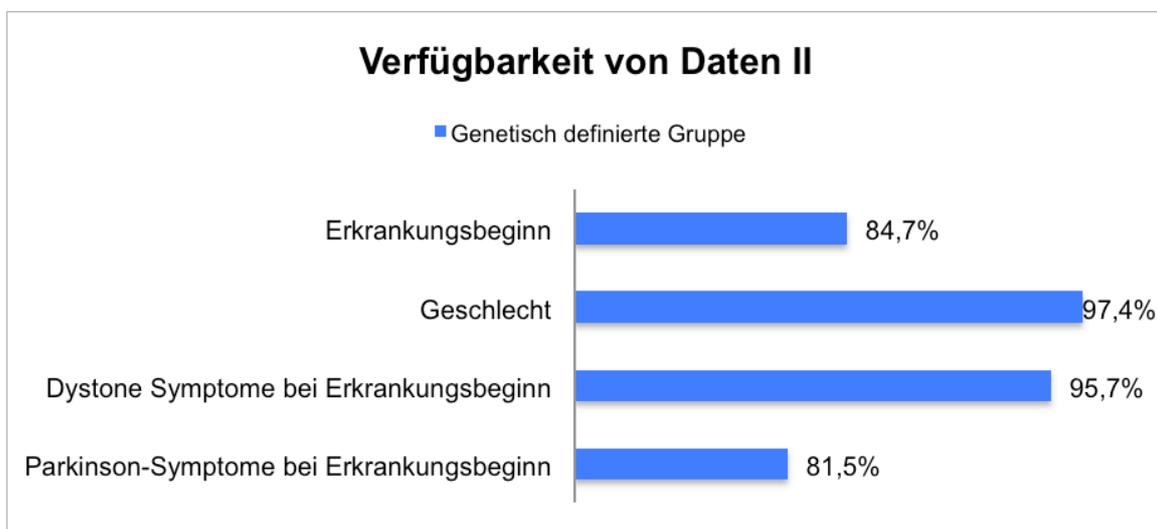


Abbildung 3.9: Verfügbarkeit bestimmter Daten in der Literaturgruppe (Teil II)

Dystone Symptomatik bei der DRD

Die Dystonie ist in der Regel das Erstsymptom der DRD, insbesondere wenn die Patienten früh (≤ 14 Jahre) erkranken. Vorwiegend manifestierten sich die dystonen Symptome im Bereich der unteren Extremitäten.

Die prozentuale Verteilung für die beiden zusammengefassten Altersgruppen wird in nachfolgender Abbildung 3.10 wiedergegeben:

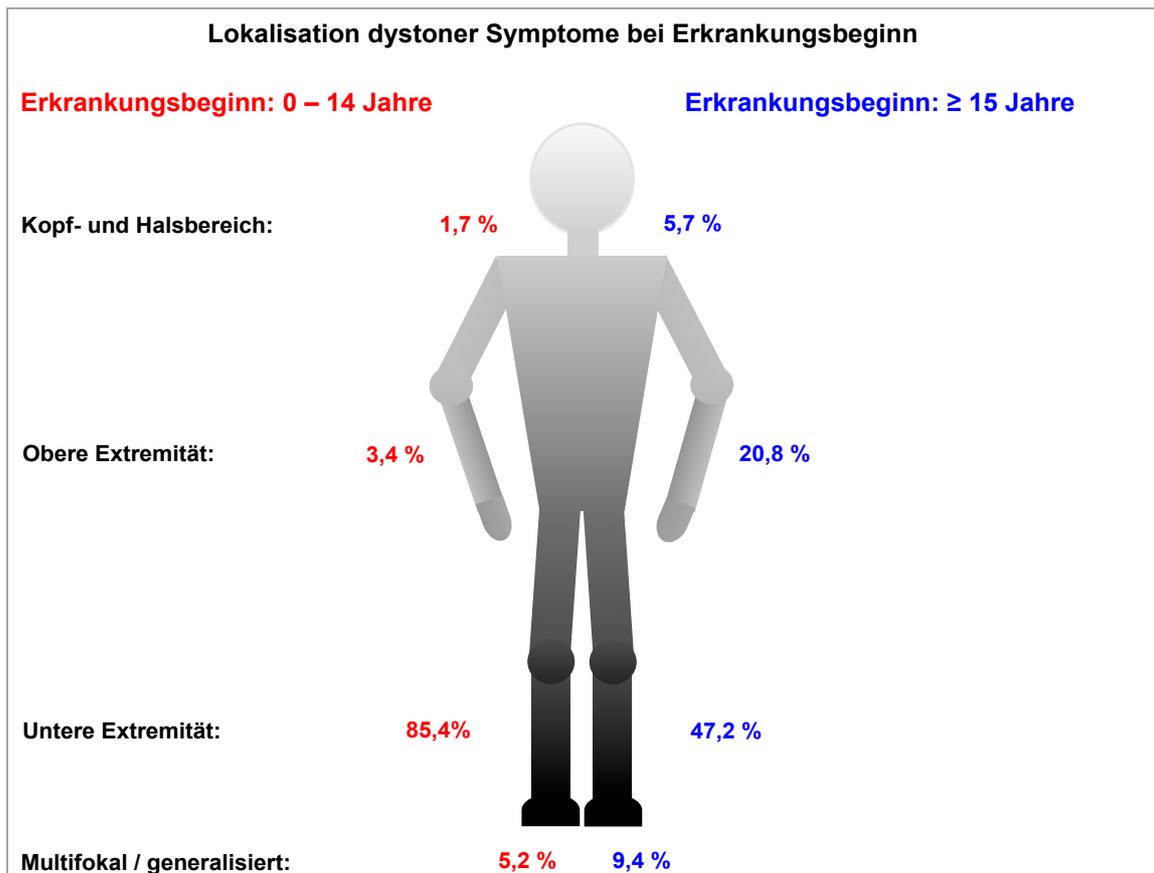


Abbildung 3.10: Manifestation dystoner Erstsymptome in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Erkrankungsbeginn

Insbesondere bei früh erkrankten Patienten beginnt die Dystonie mit deutlichem Überwiegen im Bereich unteren Extremitäten. Mit abnehmender Häufigkeit treten dystone Symptome im Bereich der Arme sowie des Kopfes und Halses auf – dies gilt für beide Altersgruppen.

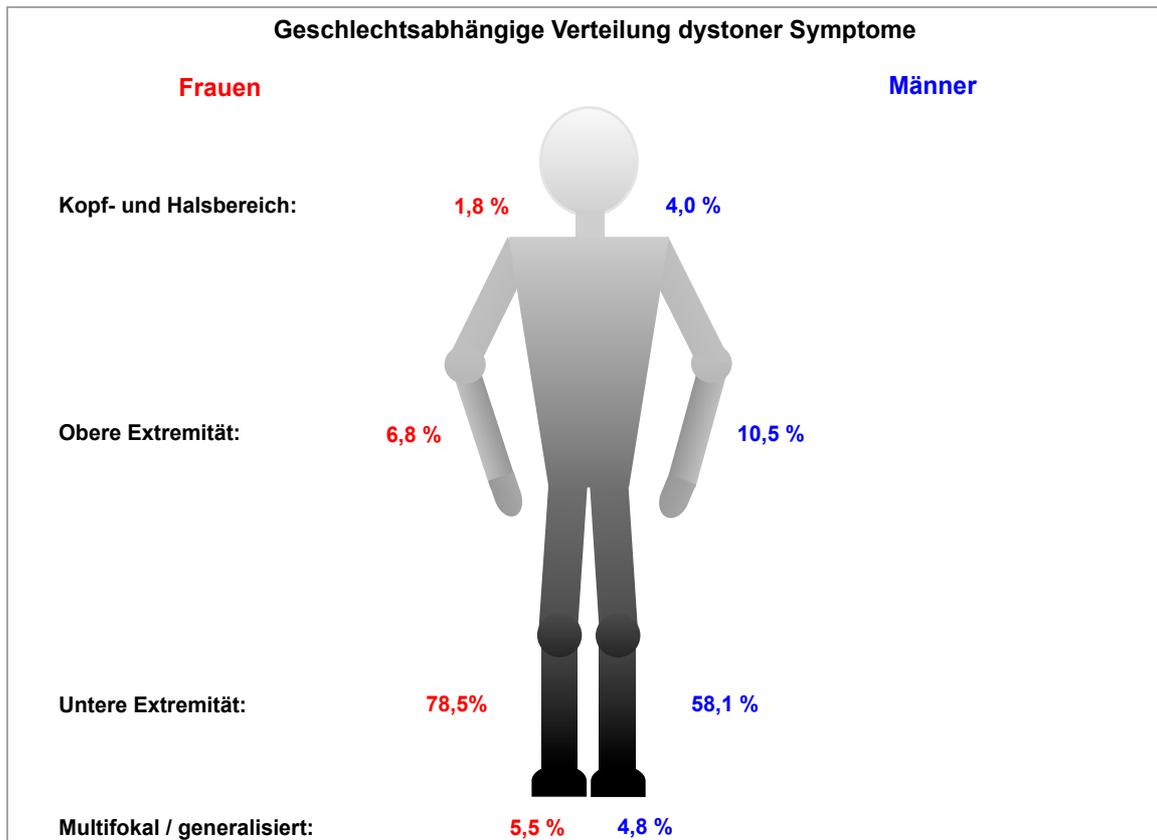


Abbildung 3.11: Manifestation dystoner Erstsymptome in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei Frauen beginnt die Dystonie am häufigsten im Bereich der Beine und ist im Vergleich zur Häufigkeit der Manifestation bei Männern signifikant unterschiedlich verteilt ($p < 0,001$; Abbildung 3.11).

Parkinsonsymptomatik bei DRD

Bei 29,5 % der Fälle (85 Individuen) traten Parkinsonsymptome zu Beginn der DRD auf. Das Vorhandensein der einzelnen Kardinalsymptome teilte sich wie folgt auf:

- 35,3 % Rigor
- 8,2 % Tremor
- 7,1 % Bradykinese

44,7 % der Individuen hatten von Beginn an mehr als eines der Kardinalsymptome.

Bemerkenswert ist weiterhin, dass 53 % der im späteren Lebensalter an DRD erkrankten Individuen Parkinsonsymptome haben. Bei früherem Erkrankungsbeginn sind es 26 % der Fälle, während die dystonen Erstsymptome in dieser Gruppe bei fast 100 % der Individuen vorgekommen sind (Abbildung 3.12).

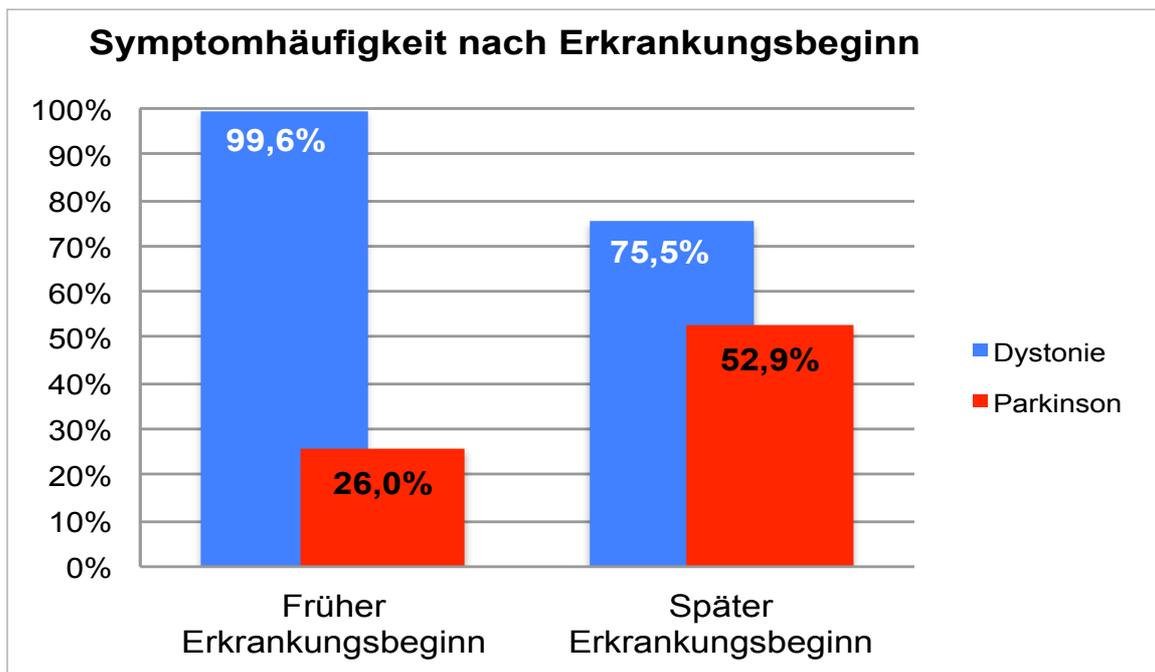


Abbildung 3.12: Altersabhängige Häufigkeit von Erstsymptomen

Früher Erkrankungsbeginn: 0 - 14 Jahre, später Erkrankungsbeginn: \geq 15 Jahre.

3.1.4 Residuelle motorische Symptomatik und Komplikationen

Bei Patienten mit einer DRD können unter der medikamentösen Substitutionstherapie sowohl dystone als auch parkinsonoide Symptome persistieren, die als residuelle motorische Symptome (RMS) zusammengefasst werden. Aus der Literatur konnten diese Daten nicht vollständig erhoben werden (Tabellen 3.1 und 3.2).

In der Gruppe der männlichen DRD-Fälle wurden sowohl dystone als auch parkinsonoide RMS häufiger beobachtet. Ein signifikanter Unterschied in der Aufteilung nach Geschlecht bestand lediglich in der Gruppe „RMS Dystonie“ (Tabelle 3.1).

Am häufigsten konnten RMS bei Fällen mit frühem Erkrankungsbeginn festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich der verschiedenen Altersgruppen nicht (Tabelle 3.2).

RMS	Frauen	Männer	p-Wert°
RMS Dystonie: Information verfügbar für 224/352 (63,6 %) Fälle.*			
vorhanden	40/156 (25,6 %)	32/68 (47,1 %)	<0,001
nicht vorhanden	99/156 (63,5 %)	22/68 (32,4 %)	
RMS Parkinson: Information verfügbar für 255/352 (72,4 %) Fälle.*			
vorhanden	24/173 (13,9 %)	16/71 (19,5 %)	0,059
nicht vorhanden	139/173 (80,3 %)	55/71 (67,1 %)	
Komplikationen: Information verfügbar für 58/352 (16,5 %) Fälle.*			
vorhanden	19/35 (54,3 %)	10/23 (43,5 %)	0,570
nicht vorhanden	1/35 (2,9 %)	1/23 (4,3 %)	

Tabelle 3.1: Häufigkeit residueller motorischer Symptome (RMS) und Komplikationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

*Fälle mit unklarer Symptomatik oder fehlender Angabe über eine Behandlung mit L-Dopa konnten bei der Aufschlüsselung „vorhanden“/„nicht vorhanden“ nicht berücksichtigt werden.

°p-Wert wurde im Chi-Quadrat-Test ermittelt.

RMS	Erkrankungsbeginn nach Altersgruppen					p-Wert°
	0 - 6 Jahre	7 – 14 Jahre	15 - 21 Jahre	22 - 40 Jahre	> 40 Jahre	
RMS Dystonie: Information verfügbar für 197/352 (56,0 %) Fälle.*						
vorhanden	33/92 (35,9 %)	23/81 (28,4 %)	3/12 (25,0%)	1/6 (16,7 %)	2/6 (33,3 %)	0,534
nicht vorhanden	52/92 (56,5 %)	51/81 (63,0 %)	8/12 (66,7 %)	4/6 (66,7 %)	2/6 (33,3 %)	
RMS Parkinson: Information verfügbar für 223/352 (63,4 %) Fälle.*						
vorhanden	15/87 (17,2 %)	16/91 (17,6 %)	0/18 (0 %)	2/10 (20,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,066
nicht vorhanden	71/87 (81,6 %)	71/91 (78,0 %)	17/18 (94,4 %)	7/10 (70,0 %)	10/17 (58,8 %)	
Komplikationen: Information verfügbar für 41/352 (12,5 %) Fälle.*						
vorhanden	14/23 (60,9 %)	13/17 (76,5 %)	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	0/2 (0 %)	0,222
nicht vorhanden	2/23 (8,7 %)	0/17 (0 %)	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	0/2 (0 %)	

Tabelle 3.2: Häufigkeit residueller motorischer Symptome (RMS) und Komplikationen in Abhängigkeit vom Erkrankungsbeginn

*Fälle mit unklarer Symptomatik oder fehlender Angabe über eine Behandlung mit L-Dopa konnten bei der Aufschlüsselung „vorhanden“/„nicht vorhanden“ nicht berücksichtigt werden. °p-Wert wurde im Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Komplikationen bei DRD

Angaben über Komplikationen, die als Folgen einer zu spät begonnenen symptomatischen Behandlung der DRD-Therapie anzusehen sind, waren ebenfalls

selten. Für lediglich 41 Fälle (bei Aufteilung nach Altersgruppen; Tabelle 3.2) sind Informationen in der Literatur hierüber verfügbar gewesen.

Im Wesentlichen konnten folgende Komplikationen gefunden werden:

- Orthopädische Folgeschäden (Pes cavus bzw. Hohlfuß, Pes equinus bzw. Spitzfuß; Skoliose, Hyperlordose)
- Unnötige Operationen (Achillektomie, Tendotomie, Korrekturoperationen bei Skoliose)
- Dauerhafte Fehlstellungen von Gelenken (z. B. Kontrakturen von Fingern und Zehen/Füßen).

Die Häufigkeit von Komplikationen unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern, jedoch im Vergleich der verschiedenen Altersgruppen. Hierbei fällt auf, dass nur in den beiden jüngeren Erkrankungsgruppen (Altersgruppe 0 – 6 Jahre und 7 - 14 Jahre) Komplikationen berichtet wurden.

Die Rate an Komplikationen war geringer (10 %) bei den Personen, bei denen die Verzögerung der Diagnosestellung unterhalb von 5 Jahren blieb. Sofern die Diagnoseverzögerung mehr als 5 Jahre betrug, lag die Häufigkeit der Komplikationen bei 90 %. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass diese Informationen insgesamt für nur wenige Personen (n = 26) verfügbar waren.

Erwähnenswert an dieser Stelle ist das Vorkommen von neurochirurgischen Operationen zur Behandlung der DRD vor der Entdeckung des Medikaments L-Dopa. Aus zwei Publikationen gehen Fallberichte hervor, in denen Patienten einer Thalamotomie (n = 2; Coleman und Barnet, 1969; Chase, 1970) und einer Pallidotomie (n = 1; Chase, 1970) unterzogen wurden.

3.1.5 Nicht-motorische und Symptome in der Literaturgruppe

Beschreibungen von nicht-motorischen Symptomen (NMS) waren in der Literatur im Vergleich noch knapper als die Angaben zu RMS und Komplikationen. Es wurden lediglich in 20 Fällen (5,7 %) individuelle Informationen berichtet (Tabelle 3.3).

Unter Berücksichtigung von Mehrfachnennungen bei einzelnen Personen ergibt sich folgende Verteilung:

NMS	Geschlecht	
	weiblich	männlich
Depression	2	1
Angst- und Panikstörung, Zwangsstörung	1	0
Migräne	1	0
≥ 2 NMS-Symptome	5	4

Tabelle 3.3: Nicht motorische Symptome (NMS) in der Literaturgruppe

Aufgrund der seltenen Nennungen von NMS in Zusammenhang mit der DRD, wurden in diesem Kapitel zwei Publikationen (Van Hove et al., 2006; Trender-Gerhard et al., 2009) miteinbezogen, obwohl sie nur zusammengefasste Daten ihrer Studienteilnehmer enthielten. Auf diese Weise konnte für 70 individuelle Fälle aus der Literatur Informationen über NMS gesammelt werden. Zusammengefasst lag dann die Häufigkeit von Depressionen bei 34 %, von Angststörungen bei 19 % und von Zwangsstörungen bei 9 %.

3.2 Ergebnisse der Pilotgruppe

3.2.1 Deskriptive Basisdaten

Die Pilotgruppe umfasste 23 Teilnehmer, hierunter 17 Frauen und 6 Männer. Eine ausführliche Untersuchung und Befragung war bei 10 Patienten in der Klinik möglich. Weitere 13 Probanden beantworteten ihnen zugesandte Fragebögen im Sinne der Selbstauskunft.

Alle Patienten haben eine nachgewiesene, heterozygote *GCHI*-Mutation und sind kaukasischer Herkunft. Die Gruppe setzt sich aus 13 Indexpatienten (9 familiäre und 4 sporadische Fälle) und 10 symptomatischen Angehörigen zusammen.

Pat. ID	Geschlecht	Kategorie	AbU	AbE	AbD
P 1	weiblich	Index familiär	71	7	55
P 2	weiblich	betroffener Angehöriger	58	7	42
P 3	weiblich	Index sporadisch	54	6	43
P 4	weiblich	Index familiär	43	7	21
P 5	männlich	betroffener Angehöriger	15	2	13
P 6	weiblich	Index sporadisch	37	4	34
P 7	weiblich	betroffener Angehöriger	19	4	9
P 8	weiblich	Index familiär	17	6	6
P 9	weiblich	Index familiär	45	26	34
P 10	weiblich	betroffener Angehöriger	18	6	7

Tabelle 3.4: Basisdaten von Teilnehmern der Pilotgruppe (P 1 – 10): Untersuchung in der Klinik
AbU = Alter bei Untersuchung, AbE = Alter bei Erkrankungsbeginn, AbD = Alter bei Diagnose

Bei den 10 DRD-Patienten, die in der Klinik untersucht wurden, konnten sämtliche Informationen vollständig erhoben werden (Tabelle 3.4).

Die sonstigen fehlenden Informationen in der Pilotgruppe können überwiegend auf nicht-erfolgte Angaben der befragten 13 Personen zurückgeführt werden (Tabelle 3.5). Obgleich bei fehlenden Informationen ein zweites Erinnerungsschreiben versendet wurde, blieben diese Fragen offen. In zwei Fällen war zusätzlich nach dem ersten Anschreiben eine erneute Kontaktaufnahme als „nicht erwünscht“ geäußert worden.

Pat. ID	Geschlecht	Kategorie	AbU	AbE	AbD
P 11	männlich	betroffener Angehöriger	81	35	k. A.
P 12	weiblich	betroffener Angehöriger	54	8	k. A.
P 13	männlich	Index familiär	25	12	k. A.
P 14	weiblich	Index familiär	20	6	12
P 15	weiblich	betroffener Angehöriger	53	9	46
P 16	weiblich	Index familiär	62	k. A.	k. A.
P 17	weiblich	betroffener Angehöriger	61	15	k. A.
P 18	männlich	Index familiär	44	7	11
P 19	männlich	betroffener Angehöriger	14	6	6,5
P 20	weiblich	betroffener Angehöriger	12	6	6
P 21	weiblich	Index familiär	26	6	12
P 22	männlich	Index sporadisch	25	k. A.	k. A.
P 23	weiblich	Index sporadisch	24	12	k. A.

Tabelle 3.5: Basisdaten von Teilnehmern der Pilotgruppe (P 11 - 23): Untersuchung über Fragebögen zur Selbsteinschätzung

AbU = Alter bei Untersuchung, AbE = Alter bei Erkrankungsbeginn, AbD = Alter bei Diagnose, k. A. = keine Angabe.

Weiterhin konnten bei den 13 Patienten, die nicht vor Ort untersucht wurden, keine objektivierbaren klinischen Untersuchungsergebnisse erhoben werden. Bei den Angaben zur klinischen Symptomatik handelte es sich demzufolge um Selbsteinschätzungen der Patienten.

Im Hinblick auf neuropsychiatrische Symptome wurde bei jeder klinisch untersuchten Person der *UPDRS I* und mindestens ein kognitiver Kurztest (*MMST* oder *MoCA*; in 3 Fällen beide Tests) durchgeführt. Während im *UPDRS I* keiner der Teilnehmer Auffälligkeiten zeigte, erreichte eine Patientin im *MoCA* einen Ergebniswert von 24 Punkten, was demnach einer leichten kognitiven Einschränkung entspricht. Sie war in der Gruppe die einzige erwachsene Person, die keinen Schulabschluss erreicht hatte. Eine weitere Person hatte im *MoCA* 25, im *MMST* hingegen 30 Punkte erzielt. Die weiteren acht Teilnehmer weisen keine Auffälligkeiten bezüglich ihrer kognitiven Leistungen auf.

3.2.2 Diagnoseverzögerung in der Pilotgruppe

Das durchschnittliche Alter der Patienten innerhalb der Pilotgruppe lag bei Erkrankungsbeginn bei $9,4 \pm 7,7$ Jahren (Informationen verfügbar für 91,3 % der Fälle). Die Diagnose der DRD wurde mit $23,2 \pm 17,2$ Jahren gestellt (Information verfügbar für 65,2 % der Fälle), so dass sich hieraus eine Verzögerung der Diagnosestellung von $15,5 \pm 16,3$ Jahren (Information verfügbar für 69,6 % der Fälle) ergab.

3.2.3 Klinische Symptomatik der DRD in der Pilotgruppe

Bei 85,7 % der untersuchten Patienten manifestierte sich die DRD initial im Bereich der unteren Extremitäten im Sinne von dystonen Bewegungen im Bereich der Zehen oder des Fußes. Eine bestimmte Seitenpräferenz konnte in der Gruppe nicht festgestellt werden.

Bis auf eine Person wurden alle Patienten mit L-Dopa symptomatisch behandelt. 91,7 % der Patienten (Information verfügbar bei 22/23 der Teilnehmer) geben hierunter eine Verbesserung der Symptomatik im Bereich von 50 bis 100 % an.

Täglich wurden durchschnittlich $175 \pm 121,7$ mg L-Dopa eingenommen, die Einzeldosis variierte von 25 bis 500 mg/Tag.

Eine Patientin wurde statt L-Dopa mit Selegilin (MAO-B-Hemmer) und Lisurid (Dopaminrezeptor-Agonist) behandelt. Ein Therapieversuch mit L-Dopa führte subjektiv zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen. Zwei weitere Patienten nehmen zum L-Dopa ergänzende Medikamente ein (Lisurid und Biperiden).

3.2.4 Residuelle motorische Symptome und Komplikationen

Unter der täglichen dopaminergen Substitutionstherapie gaben 43 % der gesamten Patientengruppe residuelle motorische Zeichen oder Symptome (RMS) an. Betrachtet man ausschließlich die Ergebnisse der untersuchten Patienten, so lag die Häufigkeit von RMS bei 60 %. Hierbei hatten Patienten in 66,7 % residuelle dystone und in 22,2 % parkinsonoide Symptome. Die subjektiven Berichte der Patienten zu RMS und die ärztlicherseits erhobenen Untersuchungsergebnisse im motorischen Test für dystone Symptome (*BFMDRS*) und Parkinsonsymptome (*UPDRS*) stimmten in unserer Gruppe vollständig überein (Tabelle 3.6).

Pat. ID	Wirksamkeit von L-DOPA (in %)	Subjektive RMS	Objektive RMS	<i>BFMDRS</i> Behinderung	<i>BFMDRS</i> Bewegung	<i>UPDRS</i> II	<i>UPDRS</i> III	<i>UPDRS</i> IV
P1	90	Ja	Ja	2	6	0	0	0
P2	90	Ja	Ja	1	3	0	0	0
P3	95	Ja	Ja	8	20	7	28	0
P4	100	Nein	Nein	0	0	0	0	0
P5	100	Nein	Nein	0	0	0	0	0
P6	80	Ja	Ja	1	9	0	0	0
P7	99	Nein	Nein	0	0	0	1	0
P8	100	Nein	Nein	0	0	0	0	0
P9	50	Ja	Ja	1	6	3	9	0
P10	65	Ja	Ja	0	2	0	2	0

Tabelle 3.6: Subjektiver Therapieerfolg unter L-Dopa und RMS in der Pilotgruppe

Das Vorhandensein von RMS wurde subjektiv durch den Patienten eingeschätzt und objektiv untersucht.

Bei zwei Patienten lagen Komplikationen vor (Information war in 78,3 % verfügbar), welche auf die DRD zurückzuführen waren. Eine Patientin (P3) wurde aufgrund von Verdachtsdiagnosen orthopädischer Fehlstellungen an beiden Füßen mehrfach operiert.

Bei einer weiteren Patientin (P14) bestanden ebenfalls beidseitige Fehlstellungen der Füße (Pes equinus) und eine rechtskonvexe, thorakolumbale Skoliose mit Schulter- und Beckenschiefstand. In zwei weiteren Fällen mussten die Patientinnen im Zusammenhang mit einer verzögerten Diagnosestellung der DRD (P4 und P16) über mehrere Jahre orthopädische Schuhe bzw. Schienen tragen. Bei Patientin P4 war bereits eine Korrekturoperation an den Füßen geplant gewesen.

Eine genaue Auflistung bzw. Verteilung von dystonen und parkinsonoiden Symptomen und Komplikationen gibt nachfolgende Tabelle 3.7 wieder:

RMS	Frauen	Männer	p-Wert ^o
RMS Dystonie: Information verfügbar für 21/23 (91,3 %) Fälle.*			
vorhanden	9/16 (56,2 %)	0/5 (0 %)	0,027
nicht vorhanden	5/16 (43,8 %)	5/5 (100 %)	
RMS Parkinson: Information verfügbar für 18/23 (78,3 %) Fälle.*			
vorhanden	2/14 (14,3 %)	0/4 (0 %)	0,423
nicht vorhanden	12/14 (85,7 %)	4/4 (100 %)	
Komplikationen: Information verfügbar für 18/23 (78,3 %) Fälle.*			
vorhanden	2/14 (14,3 %)	0/4 (0 %)	0,423
nicht vorhanden	12/14 (85,7 %)	4/4 (100 %)	

Tabelle 3.7: Häufigkeit von RMS und Komplikationen in der Pilotgruppe

*Fälle mit unklarer Symptomatik oder fehlender Angabe über eine Behandlung mit L-Dopa konnten bei der Aufschlüsselung „vorhanden“/„nicht vorhanden“ nicht berücksichtigt werden. ^op-Wert wurde im Chi-Quadrat-Test ermittelt.

3.2.5 Nicht-motorische Symptome in der Pilotgruppe

Bei Nachfrage zu bestimmten Erkrankungen oder Auffälligkeiten, die einer typischen nicht-motorischen Symptomatik entsprechen, gaben 7 Teilnehmer (6 Frauen, 1 Mann) eine oder mehrere NMS an. Genannt wurden: rezidivierende depressive Episoden, Angststörungen und Migräne. In vier Fällen wurden zudem Schlafstörungen angegeben, die weiteren Untersuchungen hierzu sind jedoch Teil einer anderen wissenschaftlichen Arbeit (Doktorandin Frau S. Stiller).

Bei der Abfrage von depressiven Symptomen zum Zeitpunkt der Untersuchung anhand des *BDI*, lagen uns in 86,9 % der Fälle Informationen vor. 28,6 % der Patientinnen (4/14) wiesen demnach eine leichte (9 - 13 Punkte), 35,7 % sogar eine moderate (14 - 17 Punkte) depressive Symptomatik auf, während von keinem der männlichen Patienten relevante depressive Symptome berichtet wurden ($p= 0,03$ im Chi-Quadrat-Test).

Der beantwortete *STAI*-Fragebogen zur Erfassung von Angstsymptomen lag in der Pilotgruppe ebenfalls in 86,9 % der Fälle vor. Da der Test eine für die Pilotgruppe relevante Beschränkung hinsichtlich der unteren Altersgrenze (durchführbar ab dem 15. Lebensjahr) aufwies, wurden zwei Studienteilnehmer ausgeschlossen (P19 und P20).

Bei den verbleibenden 18 Teilnehmern wurde im *STAI-S* ein Gruppenmittelwert von $36,5 \pm 12,3$ und im *STAI-T* ein Wert von $38,2 \pm 10,5$ errechnet. Verglichen mit dem Referenzmittelwert der Studienstichprobe im *STAI*-Auswertungsmanual (= 35 Punkte), ergeben sich für die gesamte Gruppe keine Auffälligkeiten.

Die Werte der einzelnen Teilnehmer im *STAI-S* schwankten zwischen 21 und 58 Punkten, drei Teilnehmer hatten mehr als 50 Punkte. Im *STAI-T* lag die Streubreite der Ergebnisse zwischen 22 und 55 Punkten, hier erreichten vier Patienten mehr als 50 Punkte.

4 Diskussion

Im Fokus der Informationssuche und Auswertung lagen vornehmlich Angaben über die Diagnoseverzögerung bei der DRD sowie dem Vorhandensein von residuellen motorischen (RMS) und nicht-motorischen Symptomen (NMS). Die erlangten Erkenntnisse haben das Ziel, diese Form der Dystonie schneller zu erkennen, das Verständnis über die DRD zu erweitern und bislang nicht oder nur gering berücksichtigte Aspekte der DRD künftig in das Behandlungsschema zu integrieren.

Der Arbeit zugrunde liegen i) eine umfassende Literaturrecherche über die Dopa-responsive Dystonie nach bestimmten Angaben und Kriterien, sowie ii) die Untersuchung einer eigenen, genetisch gesicherten Gruppe von DRD-Patienten.

4.1 Diagnoseverzögerung bei der DRD

Die DRD gehört, neben der generalisierten Torsionsdystonie (DYT1), der paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesie (DYT10) oder der Myoklonus-Dystonie (DYT11), zu den medikamentös gut behandelbaren Formen der erblichen Dystonien. Bei der DRD kann durch die Gabe von L-Dopa eine gezielte Substitution des fehlenden Botenstoffs Dopamin erfolgen. Bei zeitnaher Diagnosestellung und Therapiebeginn kann der Betroffene ein fast beschwerdefreies Leben führen, da die motorische Symptomatik unter der Medikation weitgehend rückläufig ist.

In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch deutlich veranschaulicht werden, dass die Diagnoseverzögerung bei der DRD erheblich lang ist und hierdurch Folgeprobleme entstehen. Obgleich die DRD durch typische klinische Merkmale charakterisiert ist, die Diagnose durch biochemische und seit 1994 auch durch genetische Untersuchungen gestellt werden kann, beträgt die Verzögerung mehrere Jahre. In der Literatur lag die Dauer der Diagnosestellung vor der genetischen Testung bei durchschnittlich 9 Jahren und nimmt danach sogar auf bis zu 15 Jahre zu. In der Pilotgruppe lag die Verzögerung der Diagnosestellung, ähnlich zur genetisch definierten Gruppe aus der Literatur, bei 15,5 Jahren. Folgende Faktoren müssen jedoch bei der Interpretation der erhobenen Daten zur Diagnoseverzögerung berücksichtigt werden:

- (i) Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung fehlen größere, systematisch durchgeführte, epidemiologische Untersuchungen. In der Regel handelt es sich, wie auch bei unserer Pilotgruppe, um Fallstudien mit möglichem Überwiegen von komplikationsträchtigeren Fällen, während die komplikationslosen, rasch

diagnostizierten Fälle deutlich seltener erfasst wurden. Andererseits legen die Daten nahe, dass die Zahl der fehldiagnostizierten oder gar nicht diagnostizierten Patienten mit einer DRD hoch sein dürfte, welches bei der vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht berücksichtigt werden konnte.

- (ii) Als weitere Einschränkung der Datenauswertung und ihrer Vorhersagekraft für die Literaturgruppe ist zu bedenken, dass die Informationen über den Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht vollständig waren. Während das Erkrankungsalter in über 80% der Fälle berichtet wurde, lagen Informationen für den Zeitpunkt der Diagnosestellung in weniger als 50 % der Fälle vor (siehe Abbildung 3.5).
- (iii) Weiterhin ist eine Verzerrung der Daten zur Diagnoseverzögerung durch die Berücksichtigung von Familienstudien denkbar. Wird beispielsweise bei einem Indexpatienten eine DRD festgestellt und es ergeben sich Hinweise auf eine positive Familienanamnese, werden weitere Angehörige untersucht und möglicherweise als symptomatische Mutationsträger erfasst, welche sonst nicht oder erst im Verlauf einer Beschwerdeprogredienz erfasst worden wären.

Überraschender Weise hat die Möglichkeit der genetischen Testung bisher nicht dazu beigetragen, die Diagnose der DRD früher zu stellen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Verfügbarkeit der genetischen Untersuchung in Laboren zwar in den letzten Jahrzehnten zunimmt, aber zu Beginn die Testung nicht überall angeboten und mit einem erheblichen Kostenaufwand verbunden war. Erst in den letzten Jahren wird diese Testung durch die rasante Entwicklung der genetischen Untersuchungstechniken breiter verfügbar und in der Regel kostengünstiger. So kann mittlerweile für einige genetisch bedingte Erkrankungen, wie z. B. vererbte Kleinhirnerkrankungen, mit geringem Aufwand ein genetisches Screening auf die häufigsten Formen durchgeführt werden. Die breitere und einfachere Verfügbarkeit von genetischen Testungen führt allerdings auch zu der Gefahr einer wenig reflektierten Anwendung.

Für die DRD ist, basierend auf unseren Daten, eine genetische Testung in folgenden Konstellationen sinnvoll:

- (i) Vorliegen bestimmter Symptome, die hinweisgebend für die DRD sind (z. B. frühes Erkrankungsalter, fokale dystone Symptomatik, tageszeitliche Verschlechterung der Symptome und gutes Ansprechen auf die Medikation mit L-Dopa). Die Untersuchung dient hier zur Bestätigung der klinischen Diagnose und der genetischen Einordnung (z. B. DYT5a versus DYT5b);
- (ii) Vorliegen atypischer Symptome (z. B. spätes Erkrankungsalter, Parkinson-Symptome, vermindertes Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie), die eine

-
- Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern (z. B. Parkinsonsyndrom basierend auf einer *Parkin*-Mutation, Infantile cerebrale Parese, etc.) erschweren;
- (iii) Bei positiver Familienanamnese und milden klinischen Zeichen (auch atypische Präsentation oder bestimmte NMS);
 - (iv) Bei Nachkommen von DRD-Patienten mit positivem Mutationsnachweis ist eine frühzeitige genetische Untersuchung empfehlenswert. Ausgehend von einer Manifestation der Erkrankung im frühen Kindesalter, ist eine frühe Diagnosestellung wichtig, um die Therapie rechtzeitig einzuleiten und dadurch motorische Störungen in der Kindesentwicklung zu vermeiden.

Ein negatives Testergebnis ist jedoch kein Ausschlusskriterium für eine DRD. Bei genetischer Untersuchung (inklusive Sequenzierung und quantitativer PCR) von Patienten mit typischer klinischer Symptomatik, kann zwar in über 85 % der Fälle eine Mutation im *GCHI*-Gen gefunden werden (Hagenah et al., 2005), es verbleiben jedoch auch DRD-Patienten ohne Nachweis einer Mutation. Daher sollte die genetische Testung, wie vorangehend erwähnt, als unterstützendes, jedoch nicht als maßgebliches diagnostisches Mittel betrachtet werden.

Sofern die Verdachtsdiagnose einer DRD vorliegt, kann durch einen Therapieversuch mit L-Dopa die Wirksamkeit schnell und nebenwirkungsarm geprüft und die Verdachtsdiagnose so weiter gestützt werden.

Bei der Verallgemeinerung von Daten zur Diagnoseverzögerung sind in unserer Pilotgruppe zwei einschränkende Aspekte wesentlich:

- I. Die Gruppe ist zu klein, um statistisch verwertbare, allgemeingültige Aussagen zu formulieren.
- II. Die untersuchten Patienten in der Pilotgruppe an unserer Universitätsklinik könnten schwerer betroffen sein und eine längere Krankheitsdauer haben als andere DRD-Patienten. Die Universitätsklinik ist ihrer Versorgungsfunktion nach ein Krankenhaus der Schwerpunkt- und Maximalversorgung (sog. tertiäres bzw. quartäres Versorgungszentrum). Daher werden in solchen Zentren tendenziell mehr Patienten betreut, die einen eher schweren Krankheitsverlauf haben, was auch bei einigen der untersuchten Patienten in der Pilotgruppe gegeben war.

4.2 Erstmanifestation und klinische Symptomatik der DRD

Eine allgemeingültige Aussage über das Alter bei klinischer Erstmanifestation der DRD und die Häufigkeit bestimmter motorischer Symptome ist nur bei einer ausreichenden Datenlage möglich. In vorliegender Arbeit konnten Literaturangaben von über 350 Patienten verwendet werden und die hierfür benötigten Angaben lagen in mindestens 80 % der Fälle vor (Abbildung 3.9).

Die Ergebnisse unserer Literaturrecherche über das Erkrankungsalter und die Lokalisation der ersten Symptome gehen konform mit den bisher veröffentlichten Zusammenfassungen in der Fachliteratur (Segawa und Nomura, 2006; Volkmann, 2011). Die Erkrankung manifestiert sich vornehmlich in der ersten Lebensdekade (0 – 14 Jahre, Altersmedian von 8 Jahren) und beginnt häufig im Bereich der unteren Extremitäten.

Die Pilotgruppe hatte einen systematischeren Untersuchungsansatz im Vergleich zur Mehrheit der Literaturstudien und bestätigte sowohl das Erkrankungsalter als auch das klinische Bild. Diese Ergebnisse stützen, unter Berücksichtigung der kleinen Gruppengröße der Pilotgruppe, die Daten aus der Literatur.

Parkinson-Symptome traten bei der DRD und im Vergleich zur dystonen Symptomatik, deutlich seltener auf und waren assoziiert mit einem höheren Erkrankungs- und Lebensalter der Patienten (Steinberger et al., 1999).

Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen der DRD und hereditären Parkinsonsyndromen, v. a. der juvenilen Erkrankungsform, ist gerade im Rahmen der Erstmanifestation schwierig. Spätestens bei einer langsam progredienten Symptomatik sollte eine genetische Testung erfolgen. Die Hauptdifferentialdiagnose ist die genetisch vererbte Form des Parkinsonsyndroms (PS) mit einer *Parkin*-Mutation (Lohmann et al., 2003). Bei *Parkin*-Patienten können im jüngeren Lebensalter (< 20 Jahre) zunächst dystone Symptome auftreten. Weiterhin zeichnet sich das *Parkin*-bedingte PS durch einen langsamen Krankheitsverlauf und ein besseres Ansprechen der parkinsonoiden Symptome, im Vergleich zum idiopathischem PS, auf geringere Mengen der dopaminergen Medikation aus (Lohmann et al., 2003).

Da sich sowohl die Therapiekonzepte als auch die Prognose für beide Erkrankungen deutlich unterscheiden, ist eine sichere Diagnosestellung hier wesentlich.

Weiterhin ist aus bisherigen Publikationen bekannt, dass bei der DRD eine reduzierte Penetranz vorliegt, die jedoch im Bereich von 30 bis 80 % schwanken kann (Steinberger

et al., 1996; Furukawa, 2004). Diese sehr variable Penetranz ist möglicher Weise durch die Art der zugrunde liegenden Mutation bedingt (Kabakci, 2008), eine endgültige Klärung konnte bislang nicht gefunden werden.

Darüber hinaus besteht auch eine deutliche geschlechtsspezifische Penetranz. In einer Studie von Nygaard wurde innerhalb einer großen amerikanischen Familie, bestehend aus 96 verwandten Personen, eine Krankheitspenetranz von 15 % bei Männern und 40 % bei Frauen ermittelt (Nygaard, 1993b). Wie in der Einleitung aufgeführt, könnten hierbei auch hormonelle Einflüsse Auswirkungen auf die Expressivität der Mutation bei der DRD haben (Müller et al., 2002).

Umweltfaktoren sind bei der DRD eher unwahrscheinlich, da im Allgemeinen kein geographisch gehäuftes Vorkommen dieser Erkrankung beobachtet werden kann und in großen Familienuntersuchungen symptomatische wie auch asymptotische *GCHI*-Mutationsträger vorkommen, die in derselben Region beheimatet sind (Nygaard et al., 1990). Weitere Studien mit genetischen und epigenetischen Schwerpunkten werden u. a. erforderlich sein, um die Einflussfaktoren bei der DRD genauer benennen zu können.

Die Dominanz des weiblichen Geschlechts bei der DRD spiegelt sich auch in der aktuellen Arbeit deutlich wieder. Sowohl in der genetisch als auch in der klinisch definierten Gruppe der Literatur liegt der Frauenanteil bei 79 bzw. 83 % (Abbildungen 3.2 – 3.4). In der Pilotgruppe sind 74 % der DRD-Patienten Frauen.

Weiterhin war vorbekannt und auch in der aktuellen Arbeit gut erkennbar, dass Frauen früher an der DRD erkranken als Männer. In der genetisch definierten Gruppe (Literatur) ist dieser Unterschied signifikant (10,1 Jahre bei Frauen versus 15,2 Jahre bei Männern). Zusammengefasst führt die *GCHI*-Mutation nach derzeitigem Kenntnisstand bei Frauen häufiger zu einer Manifestation der DRD und einem früheren Erkrankungsbeginn.

4.3 RMS und Komplikationen unter der medikamentösen Therapie der DRD

Residuelle motorische Symptome (RMS) wurden in der Literatur häufiger berichtet als bislang angenommen. Demnach können ungeachtet einer ausreichenden medikamentösen Behandlung dystone und/oder parkinsonoide Symptome bei DRD-

Patienten verbleiben. Einschränkend muss auch hier die variable Verfügbarkeit von Informationen, die zwischen 56 % und 72 % liegt (je nach Betrachtung der RMS in Abhängigkeit (i) des Alters bei Erkrankungsbeginn und (ii) des Geschlechts; Tabellen 3.1 und 3.2), angemerkt werden.

Darüber hinaus kann aus der Literaturstudie geschlossen werden, dass Patienten mit langer Krankheitsdauer und frühem Erkrankungsbeginn das höchste Risiko für RMS hatten. Anhand der vorhandenen Daten ohne longitudinale Untersuchungen ist eine Unterscheidung, ob das Erkrankungsalter oder die -dauer das Risiko von RMS stärker beeinflussen, nicht möglich. Beim Vergleich der verschiedenen Altersgruppen und dem Vorhandensein von RMS fand sich kein signifikanter Unterschied.

Bei der Betrachtung von RMS und Geschlecht in der genetisch definierten Gruppe (Tabelle 3.1), verblieben bei Männern häufiger dystone und parkinsonoide RMS, wobei dieser Unterschied nur in der Gruppe „RMS Dystonie“ signifikant war. Diese Beobachtung erscheint widersprüchlich, zumal Frauen mit einer *GCHI*-Mutation häufiger und früher Symptome aufweisen, so dass bei ihnen auch häufiger RMS zu erwarten gewesen wären.

In der Literatur wird der Schweregrad dystoner oder parkinsonoider Symptome bei Frauen vor Behandlungsbeginn als stärker ausgeprägt angegeben (Nygaard et al., 1990). Diese Beobachtung ist identisch mit unseren klinischen Erfahrungen und würde auch dafür sprechen, dass beim weiblichen Geschlecht unter der Behandlung mit L-Dopa öfter RMS verbleiben. Dieser vermeintliche Widerspruch zur o.g. Beobachtung könnte zum einen durch die fehlenden Daten, im Sinne eines Publikationsbias, entstanden sein und trägt so zu einer Verzerrung der Informationen bei. Zum anderen ist es denkbar, dass die DRD tendenziell als eine Erkrankung des weiblichen Geschlechts aufgefasst wird, sie daher bei Frauen häufiger und früher erkannt wird. Tatsächlich waren in der Literaturgruppe Frauen bei einer Diagnoseverzögerung unterhalb von 5 Jahren in 62,5 % und bei einer Diagnoseverzögerung von über 5 Jahren in 80,5 % der Fälle betroffen.

In der Pilotgruppe konnten bei allen Patienten, die subjektiv RMS angegeben haben, diese auch in der klinischen Untersuchung bestätigt werden. Das Ergebnis spricht innerhalb dieser Gruppe für eine gute Fähigkeit der Selbsteinschätzung. Betrachtet man unter diesem Aspekt die Angaben der gesamten klinischen Gruppe, also auch

diejenigen, die nur per Selbstauskunft untersucht wurden, verbleiben RMS bei DRD-Patienten mit 43% relativ häufig.

Zwar sind die Ergebnisse der Pilotgruppe aufgrund der geringen Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren, aber die bisherigen Erkenntnisse und Beobachtungen stimmten überwiegend mit denen der Literaturgruppe überein.

In Zusammenschau dieser Daten, ist die Anzahl der DRD-Patienten mit residuellen motorischen Symptomen als hoch zu bewerten. Die Konsequenz hieraus sollte eine zukünftig systematischere Erfassung von RMS sein, um objektivierbare Ergebnisse zu erzeugen.

In der Literatur fiel die Häufigkeit von RMS vergleichsweise geringer aus (28 % in der Literatur versus 43 % in der Pilotgruppe). Die Ursachen sind vielschichtig:

In vielen Publikationen sind Informationen über RMS nicht enthalten, u. a. weil andere Aspekte der DRD, beispielsweise Beschreibungen neuer *GCHI*-Mutationen, im Fokus standen, so dass auch hier ein Publikationsbias sehr wahrscheinlich ist.

Außerdem wäre eine konsequente Unterscheidung zwischen motorischen Zeichen und Symptomen bei der DRD hilfreich. Während „Symptome“ als Beschwerden bzw. Beeinträchtigungen aufgefasst werden, die von Patienten selbst wahrgenommen werden, sind „Zeichen“ Auffälligkeiten, die der Untersucher feststellt. Diese können sehr mild ausgeprägt sein und dem Patienten nicht bewusst werden. Demnach müssen residuelle motorische Zeichen nicht zwangsläufig behandelt werden. Vielmehr richtet sich die Konsequenz dieser Erkenntnis nach der resultierenden Einschränkung für den Betroffenen.

Es stellt sich auch die Frage, ob die RMS stets behandelbar sind? Sofern sie für den Patienten erkennbar und störend sind, scheint selbst die Änderung der medikamentösen Therapie in einigen Fällen keine vollständige Rückläufigkeit der Symptomatik zu bewirken. Diese Erkenntnis beruht auch auf eigenen klinischen Erfahrungen aus der Spezialambulanz für Bewegungsstörung, wonach DRD-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung z. B. eine fokale Dystonie (z. B. cervicale Dystonie, Blepharospasmus) bekommen können und diese nicht auf L-Dopa oder andere orale dopaminerge Medikamente anspricht. Hier bewährten sich therapeutisch wiederholte, lokale Botulinumtoxin A–Injektionen in drei- oder mehrmonatigen Abständen.

Im Vergleich zu den RMS, sind die Angaben über Komplikationen bei der DRD noch unvollständiger erfasst (Literaturgruppe: Angaben in 41 Fällen bei Aufteilung nach

verschiedenen Altersgruppen vorhanden; Tabelle 3.2). Sie beziehen sich vornehmlich auf Veränderungen des Skelett- und Muskelapparates durch die Dystonie, die als solche spät erkannt und behandelt wurde. Berücksichtigung haben auch Fälle gefunden, die in Unkenntnis der korrekten Diagnose einer Operation unterzogen wurden, um eine sekundäre orthopädische Komplikation zu korrigieren.

In der Pilotgruppe hatten 2 von 18 Patienten (11 %) eine Komplikation berichtet, wobei die Rate der Komplikationen durch die geringe Gruppengröße möglicher Weise zu hoch und, durch die Auswahl der Patienten, verzerrt ist. Die Universitätsklinik ist, wie vorangehend erwähnt, ein tertiäres Versorgungszentrum, so dass hier tendenziell schwer betroffene Krankheitsfälle vorstellig werden, während man andere DRD-Patienten mit geringer und gut behandelbarer Symptomatik nicht sieht, da sie ambulant zufriedenstellend versorgt werden können.

Für beide Gruppen (Literatur- und Pilotgruppe) galt, dass lediglich die berichteten und klinisch selbst untersuchten DRD-Patienten bewertet werden konnten. Diejenigen Fälle, bei denen bislang keine oder eine unkorrekte Diagnose gestellt wurde, konnten keine Berücksichtigung finden und somit bleibt die tatsächliche Anzahl von Komplikationen unklar.

Ungeachtet dessen, ist der bereits erfasste prozentuale Anteil der Komplikationen als zu hoch und als vermeidbar zu bewerten, sofern man bedenkt, dass die DRD sehr gut medikamentös behandelbar ist. Aus einem Fallbericht geht hervor, dass Patienten die körperlich schwer behindert, pflegebedürftig und rollstuhlpflichtig waren, unter der adäquaten Therapie mit L-Dopa innerhalb weniger Stunden bis Tage in der Lage waren, sich wieder vollständig frei zu bewegen, was wie eine „Wunderheilung“ anmutet – sofern man sich die langen Krankheitszeiten und körperlichen Einschränkungen vor Augen hält (Cheyette et al., 2008).

4.4 Nicht-motorische Symptome in Literatur und Klinik

Die Manifestation nicht-motorischer Symptome (NMS) in Zusammenhang mit der DRD wird in einigen Publikationen thematisiert (Van Hove et al., 2006; Trender-Gerhard et al., 2009; Lopez-Laso et al., 2011) bleibt jedoch eher eine Ausnahme.

Die NMS bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie dem idiopathischen Parkinsonsyndrom, sind bislang wesentlich besser erfasst hinsichtlich ihres vielfältigen Spektrums

und ihrer Häufigkeit. Zudem können die NMS bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu den motorischen Beeinträchtigungen, einen gleichen oder sogar größeren negativen Effekt auf die Lebensqualität haben (Simuni und Sethi, 2008; Martinez-Martin et al., 2011), so dass die Erfassung und Behandlung von NMS auch ein wichtiger Bestandteil des gesamten Therapiekonzeptes sein sollte.

Bestimmte NMS können zum phänotypischen Spektrum der Erkrankung gehören, wie z. B. eine depressive Störung bei *PINK1*-Mutationsträgern, einer ebenfalls genetisch bedingten Parkinson-Form (Steinlechner et al., 2007).

Rezidivierende depressive Episoden werden auch bei *DYT1*-Mutationssträgern und im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft festgestellt. Es sind symptomatische und asymptomatische Genträger betroffen, so dass von einer NMS im Rahmen dieser genetischen Veränderung auszugehen ist und die Depression nicht als reaktive Manifestation einer schweren motorischen Beeinträchtigung bei erkrankten *DYT1*-Patienten anzusehen ist (Heimann et al., 2004).

Auch bei der *DYT11* werden wesentliche NMS bislang im psychiatrischen Spektrum gefunden und umfassen überwiegend Angststörungen und Depressionen, im geringeren Umfang auch Substanzabhängigkeiten (Weissbach et al., 2012).

Durch die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine systematische Erfassung von NMS bei der DRD bislang nicht erfolgt ist. Die Information über das Vorhandensein von NMS war explizit selten gegeben, so dass lediglich für 5,7 % der Fälle individuelle Informationen selektiert wurden. Auch unter Hinzunahme von Publikationen, die nur zusammengefasste Ergebnisse über NMS enthielten, blieben die Fallzahlen weiterhin sehr gering, so dass nur eine relative Aussagekraft besteht.

Die beschriebenen NMS in der Literatur gehörten überwiegend zum Spektrum der psychiatrischen Erkrankungen. Führend waren dabei depressive Störungen (34 %), gefolgt von Angst- (19 %) und Zwangsstörungen (9 %). In Zusammenhang mit der DRD kamen diese Störungen häufiger vor als in der Normalbevölkerung und gleich oder sogar öfter als bei Parkinson-Patienten (Oertel et al., 2001; Reijnders et al., 2008; Leentjens et al., 2011).

In der Pilotgruppe gaben 32 % der Patienten eine oder mehrere NMS an, deren Spektrum sich nicht von den Angaben der NMS aus der Literaturstudie unterschieden hat, obgleich die Pilotgruppe eine geringe Teilnehmerzahl aufwies. Beachtlich ist zugleich, dass innerhalb einer kleinen Gruppe von Patienten mit einer DRD bei

systematischer Nachfrage und Untersuchung deutlich mehr NMS festgestellt werden konnten, als bisher bekannt. Dieses ist am ehesten durch die fehlende systematische Erfassung bzw. Vernachlässigung der Symptome zu erklären und unterstreicht nochmals deutlich die Bedeutung dieser Symptome bei einer bisher fast ausschließlich als motorisch erfassten Erkrankung.

Das Vorkommen einer depressiven Symptomatik zum Untersuchungszeitpunkt war in der Pilotgruppe mit 45 % als hoch einzustufen und es waren ausschließlich Frauen (64 % der untersuchten Patienten) in unterschiedlicher Ausprägung betroffen. Bei 22 % der Patienten bestanden Hinweise auf ein erhöhtes Maß von Ängstlichkeit als anhaltendes Persönlichkeitsmerkmal.

Im Allgemeinen ist vorbekannt, dass in der Bevölkerung das weibliche Geschlecht häufiger von psychiatrischen Störung betroffen ist (Picinelli und Wilkinson, 2000). Auch das Vorkommen einer depressiven Störung ist bei Frauen vergleichsweise größer, so dass das Überwiegen von Depressionen bei weiblichen DRD-Patienten nicht verwunderlich ist. In einer koreanischen Studie mit fast 230.000 untersuchten Probanden hatten Frauen fast doppelt so oft eine depressive Symptomatik im Vergleich zu Männern (14,0 % versus 7,8 %). Bei 5 % der Frauen konnte eine manifeste depressive Störung ausgemacht werden, beim männlichen Geschlecht waren es hingegen nur 2,4 % (Oh et al., 2012).

In vereinzelten Fällen wurde auch über Migräne und Schlafstörungen in Zusammenhang mit der DRD berichtet. Diese NMS scheinen noch seltener erfasst worden zu sein, als die vormals genannten psychiatrischen Erkrankungen. Denkbar ist jedoch auch, dass diese Störungen im Zusammenhang mit der DRD vergleichsweise seltener vorkommen. Das Vorkommen und die Häufung der berichteten NMS bei der DRD sind prinzipiell biologisch plausibel erklärbar, da sie im Wesentlichen auf eine Beeinträchtigung dopaminerg und serotonerg Botensysteme im zentralen Nervensystem zurückzuführen sind.

Als Konsequenz unserer Ergebnisse sollten bei zukünftigen Studien, aber auch im klinischen Alltag, NMS konsequenter untersucht und behandelt werden. Hierzu scheint, wie in der Pilotstudie durchgeführt, die Verwendung von standardisierten Fragebögen empfehlenswert.

4.5 Ausblick der Studie

Im Rahmen zukünftiger Untersuchungen sollten in erster Linie die NMS, ähnlich wie bei der Parkinson-Erkrankung, systematisch erfasst werden, um die Häufigkeit und das tatsächliche Spektrum von NMS bei der DRD ermitteln zu können. Gerade im Hinblick darauf, dass die NMS einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten haben können, sollten sie auch bei DRD-Patienten gezielt untersucht werden.

Die Ergebnisse über die Diagnoseverzögerung zeigen eindeutig, dass diese seltene Krankheit bei ärztlichen Kollegen verschiedener Fachbereiche noch nicht ausreichend bekannt ist und unterdiagnostiziert bleibt. Eine Verkürzung der Latenz bis zur Diagnosestellung kann u. a. durch eine verbesserte Aufklärungsarbeit in verschiedenen ärztlichen Fachbereichen (z. B. bei Allgemein- und Kinderärzten, Psychiatern, Orthopäden) gefördert werden.

Unsere Untersuchung legt auch nahe, dass die genetische Testung in der klinischen Routine bisher nicht ausreichend verwendet wurde, um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen. Hier besteht ein Handlungsbedarf, damit die Testung frühzeitig angewandt wird. Unabhängig davon ist ein Therapieversuch mit L-Dopa bei der Verdachtsdiagnose der DRD großzügig zu stellen.

Weiterhin sollten die residuellen motorischen Symptome künftig in klinischen Studien regelmäßig miterfasst werden und Ursachen für ihren „Verbleib“, trotz einer adäquaten Substitutionstherapie, untersucht werden. Ihre biologische Plausibilität ist nicht genügend geklärt, sofern man in Betracht zieht, dass bei der DRD aufgrund einer Mutation ein Enzymdefekt entsteht, der nach bisherigem Verständnis vollständig substituiert werden kann.

Im Rahmen der weiteren molekulargenetischen und klinischen Untersuchungen der DRD sollte v.a. der klinische Schwerpunkt nicht vernachlässigt werden, da es hier, wie aufgezeigt, noch einige Defizite in der vollständigen Erfassung des Symptomspektrums und der bestmöglichen Behandlung gibt.

4.6 Schlussfolgerungen

Die im Abschnitt 1.6. formulierten Ziele der Arbeit wurden in den vorangehenden Kapiteln ausführlich bearbeitet und umgesetzt. Im Nachfolgenden sollen die formulierten Fragen beantwortet werden.

1. Hat sich seit der Einführung der genetischen Testung 1994 die Zeit der Diagnoseverzögerung verkürzt?
 - Die genetische Testung hat nicht dazu beigetragen, die Diagnoseverzögerung positiv zu beeinflussen. Sie lag vor der Entdeckung der Mutation bei durchschnittlich 9 Jahren und beträgt danach sogar 15 Jahre, wobei diese Diskrepanz aus statistischer Sicht infolge einer fehlenden Normalverteilung der Daten und einigen „Ausreißern“ nicht signifikant unterschiedlich ist.
 - Diese Arbeit zeigt, dass sich der genetische Test weniger als primäres diagnostisches Mittel zur Beschleunigung der Diagnosestellung, sondern vielmehr zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer DRD, bei unklaren Fällen oder bei Nachkommen von DRD-Patienten eignet.

2. Wie häufig und mit welchem Schweregrad verbleiben residuelle motorische Symptome bei der DRD unter der medikamentösen Therapie und welche sind es?
 - Das primäre Problem hinsichtlich der Ermittlung von RMS in der Literaturgruppe waren die fehlenden Informationen, so dass die Daten nicht vollständig erhoben werden konnten. Unter Beachtung dieser Einschränkung ist festzustellen, dass nach Therapiebeginn sowohl dystone als auch parkinsonoide Residualsymptome verbleiben können. Die Häufigkeit lag in der Literaturgruppe (Abschnitt 3.1.4) bei 32 % für dystone RMS und 15,7 % für parkinsonoide RMS.
 - In der Pilotgruppe hatten von 10 klinisch untersuchten Teilnehmern 66,7 % dystone RMS und 22,2 % parkinsonoide RMS, wobei dieser Wert durch die geringe Gruppengröße verzerrt hoch sein kann. Zusätzlich zeigte sich, dass differenziert werden muss zwischen residuellen motorischen Zeichen und Symptomen. Bei dieser Unterscheidung ergibt sich die Konsequenz über die Behandlungsindikation, da „Symptome“ als Beeinträchtigungen aufgefasst werden, die von Patienten selbst bemerkt

wurden, während „Zeichen“ auch subtile motorische Auffälligkeiten sein können, die dem neurologischen Untersucher auffallen, dem Patienten jedoch nicht bewusst werden und nicht zwingend behandlungsbedürftig sind.

- Die Komplikationen, die v. a. als sekundäre Schädigungen des Bewegungs- und Halteapparates definiert werden, nehmen eine Sonderstellung ein. Sie sind als Folge einer erheblichen Diagnoseverzögerung und nicht-erfolgten Therapie in Unkenntnis der korrekten Diagnose zu verstehen. Die Komplikationen sind, nach Beginn der L-Dopa-Substitution, oftmals durch sekundäre Folgeschäden oder unnötige Operationen nicht reversibel.
 - In der Literaturgruppe waren Informationen bei 41/352 Individuen verfügbar (Tabelle 3.2), wobei 27 Personen eine Komplikation berichteten. In der Pilotgruppe gaben 2 von 18 Patienten eine Komplikation an.
3. Welche NMS kommen gehäuft vor und unterscheiden sie sich vom Spektrum der NMS anderer neurologischer Bewegungsstörungen?
- Die NMS bei der Dopa-responsiven Dystonie umfassen im wesentlichen Symptome aus dem psychiatrischen Spektrum und sind vergleichbar mit den Beschwerden, wie sie z. B. bei der Myoklonus-Dystonie gefunden werden. Eine systematische Erfassung der NMS bei der DRD erfolgte bisher nicht, so dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um insbesondere die Spezifität der Symptome für die DRD besser zu erfassen. Daraus resultierend und unter Berücksichtigung der bekannten pathophysiologischen Grundlagen der Krankheit, sollten gezielte Therapiekonzepte entwickelt werden.

5 Zusammenfassung

Die Dopa-responsive Dystonie (DRD) gehört zu den erblichen Dystonie-Plus-Syndromen, da neben einer dystonen Symptomatik auch Parkinson-Symptome krankheitsdominierend sein können. Die zugrunde liegende *GCHI*-Mutation wird bei der DRD autosomal-dominant vererbt und hat eine reduzierte Penetranz. Weiterhin ist für diese Erkrankung eine symptomatische und anhaltend effektive medikamentöse Therapie in Form von L-Dopa bekannt.

Seit ihrer Entdeckung vor über 40 Jahren (Segawa, 1971; Segawa et al., 1975) wurde die DRD in der Literatur klinisch und seit 1994 auch genetisch gut beschrieben. Der Pathomechanismus bei der DRD ist im Vergleich zu anderen Dystonieformen sehr gut verstanden und führt zu einem Mangel an Dopamin und auch Serotonin.

Weitere wichtige Aspekte der DRD, die im klinischen Alltag beobachtet wurden, fanden in der Literatur bisher jedoch keine ausreichende Berücksichtigung. Hierzu gehören i) die Verzögerung der Diagnosestellung und ii) fehlende systematische Studien zu motorischen Residuen und nicht-motorischen Symptomen bei der medikamentös behandelten DRD. Ziele dieser Arbeit waren, die genannten Schwerpunkte durch eine umfangreiche Literaturrecherche zu bestätigen und eigene klinische Untersuchungen diesbezüglich durchzuführen.

Aus der Literatur zur DRD (Metaanalyse) wurden alle individuellen Fallbeschreibungen mit positivem heterozygoten *GCHI*-Mutationsnachweis ($n = 352$) selektiert und analysiert. Zusätzlich wurde eine eigene klinische Gruppe mit 23 Patienten befragt ($n = 13$) und untersucht ($n = 10$). Als erstes fiel eine erhebliche Diagnoseverzögerung bei der DRD auf. Während der Erkrankungsbeginn bei $11,6 \pm 13,5$ Jahren (Literaturgruppe) und $9,4 \pm 7,7$ Jahren (Pilotgruppe) liegt, wird die Diagnose mit einer Verzögerung von $15,2 \pm 13,7$ Jahren in der genetisch definierte Gruppe (Literatur) und von $15,5 \pm 16,3$ Jahren in der Pilotgruppe gestellt. Die Einführung der genetischen Testung 1994 hat nicht zu einer Reduktion dieser Zeit beigetragen.

Weiterhin ist festzustellen, dass residuelle motorische Symptome (RMS) bei 28 % der Individuen in der Literatur und bei 43 % der Patienten in der Pilotgruppe unter der Substitutionstherapie verbleiben. Sie beinhalteten in der Literatur dystone (20 %) und parkinsonoide (11 %) Symptome, die auch in der Pilotgruppe bei den untersuchten Teilnehmern ($n = 10$) festgestellt wurden (66,7 % dystone RMS und 22,2 % parkinsonoide RMS). Zudem fanden sich Komplikationen, die als Spätfolge einer

verzögert erkannten DRD zu bewerten waren und sekundäre Veränderungen des Skelett- und Muskelapparats durch die Dystonie beinhalteten.

Ein weiterer wesentlicher Punkt dieser Arbeit sind die nicht-motorischen Symptome (NMS), die in der Literatur nur selten berücksichtigt wurden. Unter Hinzunahme von Publikationen, die nur zusammengefasste Ergebnisse berichteten, konnten 70 Individuen mit einer oder mehreren NMS gefunden werden. Diese beschränkten sich vorwiegend auf das Spektrum psychiatrischer Erkrankungen: Depressive Störungen bei 34 %, Angststörungen bei 19 % und Zwangsstörungen bei 9 %.

In der Pilotgruppe gaben 6 von 23 Teilnehmern eine oder mehrere NMS an, die eine depressive Symptomatik oder Migräne beinhalteten.

Abschließend ist festzustellen, dass die Verzögerung der Diagnosestellung bei der DRD lang ist, obwohl die Ätiologie der Erkrankung gut bekannt ist, sie genetisch bestätigt werden kann und eine medikamentöse Therapie zur Verfügung steht.

Darüber hinaus haben beträchtlich viele behandelte Patienten mit einer DRD residuelle motorische und nicht-motorische Symptome sowie Komplikationen, die u. a. auf eine Verzögerung der Diagnose zurückzuführen sind. In der Zukunft sollten diese Aspekte in weiteren Studien zur DRD systematisch untersucht werden und im klinischen Alltag bei der Betreuung dieser Patienten und v. a. im Hinblick auf die NMS eine stärkere Berücksichtigung finden.

6 Literaturverzeichnis

- Bandmann O, Valente EM, Holmans P, Surtees RA, Walters JH, Wevers RA, Marsden CD, Wood NW: Dopa-responsive dystonia: a clinical and molecular genetic study. *Ann Neurol* 44, 649-656 (1998)
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralè R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G: The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 1641-1649 (2009)
- Barrett R, Yahr M, Duvoisin R: Torsion dystonia and spasmodic torticollis - results of treatment with L-dopa. *Neurology* 20, 107-113 (1970)
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4, 561-571 (1961)
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W: Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67, 588-597 (1996)
- Berger M (Hrsg.): *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. 2. Aufl., 303-305, Urban und Fischer; München, 2004
- Bressman S.B: Genetics of dystonia: an overview. *Parkinsonism and Related Disorders* 13, 347-355 (2007)
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J: Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35, 73-77 (1985)
- Calne DB: Dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 35, 381-382 (1994)
- Chaila EC, McCabe DJ, Delanty N, Costello DJ, Murphy RP: Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 63, 1185-1188 (2006)
- Chaudhuri RY, Quinn N: What are the non-motor symptoms of Parkinson's disease. In: Chaudhuri RY, Tolosa E, Shapira A, Poewe W (Hrsg.): *Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease*. 1. Aufl., 1-4, Springer Healthcare; London, 2011
- Chase TN: Biochemical and pharmacologic studies of dystonia. *Neurology* 20, 122-130 (1970)
- Cheyette BN, Cheyette SN, Cusmano-Ozog K, Enns GM: Dopa-responsive dystonia presenting as delayed and awkward gait. *Pediatr Neurol* 38, 273-275 (2008)

- Coleman M, Barnet A: L-dopa reversal of muscular spasm, vomiting and insomnia in a patient with an atypical form of familial dystonia. *Trans Am Neurol Assoc* 94, 91-95 (1969)
- Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T: Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Dystonia Study Group. Mov Disord* 18, 303-312 (2003)
- Corner B.D: Dystonia musculorum deformans in siblings; treated with artane (trihexyphenidyl). *Proc R Soc Med* 45, 451-452 (1952)
- de Rijk-Van Andel JF, Gabreëls FJ, Geurtz B, Steenbergen-Spanjers GC, van Den Heuvel LP, Smeitink JA, Wevers RA: L-dopa-responsive infantile hypokinetic rigid *Neurology* 55, 1926-1928 (2000)
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD: Classification of dystonia. *Adv Neurol*, 78, 1-10 (1998)
- Folstein, MF, Folstein, SE, McHugh PR: Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). *Journal of Psychiatric Research* 12, 189–198 (1975)
- Furukawa Y: Update on dopa-responsive dystonia: locus heterogeneity and biochemical features. *Adv Neurol* 94, 127–138 (2004)
- Gaig C, Tolosa E: When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord* 24, 656-664 (2009)
- Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B: The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23, 1043-1046 (2008)
- Grafman J, Cohen LG, Hallett M: Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Mov Disord* 6, 29-35 (1991)
- Goetz CG, Thelen JA, MacLeod CM, Carvey PM, Bartley EA, Stebbins GT: Blood levodopa and unified Parkinson's disease rating scale function: with and without exercise. *Neurology* 43, 1040-1042 (1993)
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L: Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19, 1020-1028 (2004)
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N: Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-

- UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. *Mov Disord* 23, 2129-2170 (2008)
- Greene J, Factor SA: Nonmotor Symptoms in Dystonia. In: Stacy MA (Hrsg.): *Handbook of Dystonia: Neurological Disease and Therapy*. 1. Aufl., Kapitel 19, 289-299, Informa Healthcare, New York, 2006
- Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, Kabakci K, Habermann K, Wiegers K, Mohrmann K, Lohnau T, Raymond D, Vieregge P, Nygaard T, Ozelius LJ, Bressman SB, Klein C: High mutation rate in dopa-responsive dystonia: detection with comprehensive GCHI screening. *Neurology* 64, 908-911 (2005)
- Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB: Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology* 63, 631-637 (2004)
- Hess CW, Raymond D, Aguiar Pde C, Frucht S, Shriberg J, Heiman GA, Kurlan R, Klein C, Bressman SB, Ozelius LJ, Saunders-Pullman R: Myoclonus-dystonia, obsessive-compulsive disorder, and alcohol dependence in SGCE mutation carriers. *Neurology* 13, 522-524 (2007)
- 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.* 8, 236-242 (1994)
- Jahanshahi M, Marsden CD: Personality in torticollis: a controlled study. *Psychol Med* 18, 375-387 (1988)
- Kabakci K. Dissertation: Klinische und molekulargenetische Untersuchungen bei verschiedenen erblichen Dystonieformen. Med. Diss. Lübeck, 2008
- Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, van der Vegt J, Schmidt A, Tadic V, Buhmann C, Steinlechner S, Behrens MI, Ramirez A, Binkofski F, Siebner H, Raspe H, Hagenah J, Lencer R, Klein C: Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Arch Neurol* 67, 670-676 (2010)
- Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler P: *Mini-Mental-Status-Test (MMST)*. Beltz Test GmbH, Göttingen, 2000
- Klein C, Kann M, Kis B, Pramstaller PP, Breakefield XO, Ozelius LJ, Vieregge P: Genetics of dystonia. *Nervenarzt* 71, 431-441 (2000)
- Knappskog PM, Flatmark T, Mallet J, Lüdecke B, Bartholomé K: Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Mol Genet* 4, 1209-1212 (1995)

- Kong C-K, Ko C-H, Tong SF, Lam C-W: Atypical presentation of dopa-responsive dystonia: Generalized hypotonia and proximal weakness. *Neurology* 57, 1121-1124 (2001)
- Krystkowiak P, du Montcel ST, Vercueil L, Houeto JL, Lagrange C, Cornu P, Blond S, Benabid AL, Pollak P, Vidailhet M: Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. SPIDY Group. *Mov Disord* 15, 685-689 (2007)
- Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M: Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples. *Nervenarzt* 78, 651-656 (2007)
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Beltz Test GmbH, Weinheim, 1981
- Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P: Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov Disord* 15, 407-415 (2011)
- Ling H, Polke JM, Sweeney MG, Haworth A, Sandford CA, Heales SJ, Wood NW, Davis MB, Lees AJ: An intragenic duplication in guanosine triphosphate cyclohydrolase-1 gene in a dopa-responsive dystonia family. *Mov Disord* 26, 905-909 (2011)
- Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De Michele G, Bonnet AM, Fraix V, Broussolle E, Horstink MW, Vidailhet M, Verpillat P, Gasser T, Nicholl D, Teive H, Raskin S, Rascol O, Destée A, Ruberg M, Gasparini F, Meo G, Agid Y, Durr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 54, 176-185 (2003)
- López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, Martínez-Gual E, Camino-León R, Mateos-González ME, Pérez-Navero JL, Ochoa-Sepúlveda JJ, Ormazabal A, Opladen T, Klein C, Lao-Villadóniga JI, Beyer K, Artuch R: Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol* 258, 2155-2162 (2011)
- Lüdecke B, Bartholomé K: Frequent sequence variant in the human tyrosine hydroxylase gene. *Hum Genet* 95, 716 (1995)
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR: The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. NMSS Validation Group. *Mov Disord* 15, 399-406 (2011)

- Melamed E, Bitton V, Zelig O: Delayed onset of responses to single doses of L-dopa in parkinsonian fluctuators on long-term L-dopa therapy. *Clin Neuropharmacol* 9, 182-188 (1986)
- Mink JW: Functional anatomy of the basal ganglia. In: Stacy MA (Hrsg.): *Handbook of Dystonia: Neurological Disease and Therapy*. 1. Aufl., Kapitel 4, 45-53, Informa Healthcare, New York, 2006
- Müller U, Steinberger D, Németh AH: Clinical and molecular genetics of primary dystonias, *Neurogenetics* 1, 165-177 (1998)
- Müller U, Steinberger D, Topka H: Mutations of GCH1 in Dopa-responsive dystonia. *J Neural Transm* 109, 321–328 (2002)
- Müller U: The monogenic primary dystonias. *Brain* 132, 2005-2025 (2009)
- Nar H, Huber R, Auerbach G, Fischer M, Hösl C, Ritz H, Bracher A, Meining W, Eberhardt S, Bacher A: Active site topology and reaction mechanism of GTP cyclohydrolase I. *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 12120-12125 (1995)
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53, 695-699 (2005)
- Nemeth AH: Dystonia Overview. *GeneReviews* (Internet), PMID: 20301334 (2003)
- Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC: Dopa-responsive Dystonia. *Adv Neurol* 50, 377-384 (1988)
- Nygaard TG, Trugman JM, De Yebenes JG, Fahn S: Dopa-responsive dystonia: The spectrum of clinical manifestations in a large North American family. *Neurology* 40, 66 (1990)
- Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S: Dopa-responsive dystonia: Long-term treatment response and prognosis. *Neurology* 41, 174-181 (1991)
- Nygaard TG, Wilhelmsen KC, Risch NJ, Brown DL, Trugman JM, Gilliam TC, Fahn S, Weeks DE: Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. *Nat Genet* 5, 386-391 (1993)
- Nygaard TG: Dopa-responsive Dystonia. Delineation of the Clinical Syndrome and Clues to Pathogenesis. *Adv Neurol* 60, 577-85. (1993b)
- Oertel WH, Höglinger GU, Caraceni T, Girotti F, Eichhorn T, Spottke AE, Krieg JC, Poewe W: Depression in Parkinson's disease. An update. *Adv Neurol* 86, 373–383 (2001)

- Oh DH, Kim SA, Lee HY, Seo JY, Choi BY, Nam JH: Prevalence and correlates of depressive symptoms in Korean adults: results of a 2009 Korean community health survey. *J Korean Med Sci* 28, 128-135 (2013)
- Oppenheim H: Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurol Zentralblatt Leipzig* 30, 1090-1107 (1911)
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, de Leon D, Brin MF, Raymond D, Corey DP, Fahn S, Risch NJ, Buckler AJ, Gusella JF, Breakefield XO: The early onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Gen* 17, 40-48 (1997)
- Peall KJ, Smith DJ, Kurian MA, Wardle M, Waite AJ, Hedderly T, Lin JP, Smith M, Whone A, Pall H, White C, Lux A, Jardine P, Bajaj N, Lynch B, Kirov G, O'Riordan S, Samuel M, Lynch T, King MD, Chinnery PF, Warner TT, Blake DJ, Owen MJ, Morris HR: SGCE mutations cause psychiatric disorders: clinical and genetic characterization. *Brain* 136, 294-303 (2013)
- Piccinelli M, Wilkinson G: Gender differences in depression. Critical review. *Br J Psychiatry* 177, 486-492 (2000)
- Ramazzini B: Disease of Workers. Translated from *De Morbis Artificum Diatriba* of 1713 by Wilmer Cave Wright. Haffner, New York, 1964
- Reedeker W, van der Mast RC, Giltay EJ, Kooistra TA, Roos RA, van Duijn E.: Psychiatric disorders in Huntington's disease: a 2-year follow-up study. *Psychosomatics* 53, 220-229 (2012)
- Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF: A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30, 183-189 (2008)
- Saunders-Pullman R, Blau N, Hyland K, Zschocke J, Nygaard T, Raymond D, Shanker V, Mohrmann K, Arnold L, Tabbal S, deLeon D, Ford B, Brin M, Chouinard S, Ozelius L, Klein C, Bressman SB: Phenylalanine loading as a diagnostic test for DRD: interpreting the utility of the test. *Mol Genet Metab* 83, 207-212 (2004)
- Schwalbe MW: Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen. *Med.Diss. Berlin*, 1907
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG: Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 15, 1077-1092 (2007)

- Scientific Advisory Board of the Dystonia Medical Research Foundation. Mitglieder:
Barbeau A, Calne DB, Fahn S, Marsden CD, Menkes JH, Wooten GF (1984)
- Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M Hayakama H: Childhood basal ganglia disease with remarkable response to L-Dopa, hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo* 24, 667-672 (1971)
- Segawa M, Hosaka A, Miyagama F, Nomura Y, Imai H: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 14, 214-233 (1976)
- Segawa M, Nomura Y, Yukishita S, Nishiyama N, Yokochi M: Is phenotypic variation of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation/dopa-responsive dystonia (HPD/DRD) caused by the difference of the locus of mutation on the GTP cyclohydrolase 1 (GCH-1) gene? *Adv Neurol* 94, 217–223 (2004)
- Segawa M, Nomura Y: Dopa-responsive Dsytonia. In: Stacy MA (Hrsg.): *Handbook of Dystonia: Neurological Disease and Therapy*. 1. Aufl., Kapitel 15, 219-225, Informa Healthcare, New York, 2006
- Shaw KM, Lees AJ, Stern GM: The impact of treatment with levodopa on Parkinson's disease. *Q J Med* 49, 283-293 (1980)
- Shimoji M, Hirayama K, Hyland K, Kapatos G: GTP cyclohydrolase I gene expression in the brains of male and female hph-1 mice. *J Neurochem* 72, 757–764 (1999)
- Simuni T, Sethi K: Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64, Suppl 2, 65-80 (2008)
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, California, 1970
- Steinberger D, Müller U: Molekulargenetik und Klinik der Dopa-responsiven Dystonie. *Deutsches Ärzteblatt* 24, 1627-1629 (1996)
- Steinberger D, Topka H, Fischer D, Müller U: GCH1 mutation in a patient with adult-onset oromandibular dystonia. *Neurology* 52, 877-879 (1999)
- Steinberger D, Korinthenberg R, Topka H, Berghäuser M, Wedde R, Müller U. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. German Dystonia Study Group. *Neurology* 12, 1735-1737 (2000)
- Steinlechner S, Stahlberg J, Völkel B, Djarmati A, Hagenah J, Hiller A, Hedrich K, König I, Klein C, Lencer R: Co-occurrence of affective and schizophrenia spectrum disorders with PINK1 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 532-535 (2007)

- Thöny B, Blau N: Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat* 27, 870-878 (2008)
- Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, Polke JM, Hanna MG, Davis MB, Wood NW, Bhatia KP: Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 839-845 (2009)
- Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R, Romstad A, Møller LB, Hedrich K, Goriounov D, Blau N, Klein C, Casaer P: Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 18–23 (2006)
- Volkman J: Dystonie. In: Oertel WH, Deuschl G, Poewe W: *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 1. Aufl., 246-247, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011
- Weissbach A, Kasten M, Grünewald A, Brüggemann N, Trillenber P, Klein C, Hagenah J: Prominent psychiatric comorbidity in the dominantly inherited movement disorder myoclonus-dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 422-425 (2013)

7 Anhang: Publikationsauswahl für die Literaturgruppe

Aus den nachfolgend aufgelisteten Publikationen wurden die DRD-Fälle ausgewählt, aus denen sich die Literaturgruppe zusammensetzt (Auflistung nach Erscheinungsjahr):

1. Tachi N, Takahashi S, Jo M, Shinoda M: A new mutation of GCH1 in triplets family with dopa-responsive dystonia. *Eur J Neurol* 18, 1191-1193 (2011)
2. Ling H, Polke JM, Sweeney MG, Haworth A, Sandford CA, Heales SJ, Wood NW, Davis MB, Lees AJ: An intragenic duplication in guanosine triphosphate cyclohydrolase-1 gene in a dopa-responsive dystonia family. *Mov Disord* 26, 905-909 (2011)
3. Yalitho TC, Jankovic J, Lotze T: The association of Tourette syndrome and dopa-responsive dystonia. *Mov Disord* 26, 359-360 (2011)
4. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR: The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 399-406 (2011)
5. López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, Martínez-Gual E, Camino-León R, Mateos-González ME, Pérez-Navero JL, Ochoa-Sepúlveda JJ, Ormazabal A, Opladen T, Klein C, Lao-Villadóniga JI, Beyer K, Artuch R: Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol* 258, 2155-2162 (2011)
6. Lee JH, Ki CS, Kim DS, Cho JW, Park KP, Kim S: Dopa-responsive dystonia with a novel initiation codon mutation in the GCH1 gene misdiagnosed as cerebral palsy. *J Korean Med Sci* 26, 1244-1246 (2011)
7. Liu X, Zhang SS, Fang DF, Ma MY, Guo XY, Yang Y, Shang HF: GCH1 mutation and clinical study of Chinese patients with dopa-responsive dystonia. *Mov Disord* 25, 447-451 (2010)
8. Cao L, Zheng L, Tang WG, Xiao Q, Zhang T, Tang HD, He SB, Wang XJ, Ding JQ, Chen SD: Four novel mutations in the GCH1 gene of Chinese patients with dopa-responsive dystonia. *Mov Disord* 25, 755-760 (2010)
9. Low K, Harding T, Jardine P. Dopa responsive dystonia. *BMJ* 340, c668 (2010)
10. Opladen T, Hoffmann G, Hörster F, Hinz AB, Neidhardt K, Klein C, Wolf N: Clinical and biochemical characterization of patients with early infantile onset of

- autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia. *Mov Disord* 26, 157-161 (2010)
11. Bardien S, Keyser R, Lombard D, du Plessis M, Human H, Carr J: Novel non-sense GCH1 mutation in a South African family diagnosed with dopa-responsive dystonia. *Eur J Neurol* 17, 510-512 (2010)
 12. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabrol B, Landrieu P, Nguyen K, Ponsot G, Abada M, Doummar D, Damier P, Gil R, Thobois S, Ward AJ, Hutchinson M, Toutain A, Picard F, Camuzat A, Fedirko E, Sân C, Bouteiller D, LeGuern E, Durr A, Vidailhet M, Brice A: Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. *Brain* 132, 1753-1763 (2009)
 13. Wu-Chou YH, Yeh TH, Wang CY, Lin JJ, Huang CC, Chang HC, Lai SC, Chen RS, Weng YH, Huang CL, Lu CS: High frequency of multiexonic deletion of the GCH1 gene in a Taiwanese cohort of dopa-response dystonia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B, 903-908 (2009)
 14. Talvik I, Segawa M, Veri K, Gross-Paju K, Talvik T. Cases of dopa-responsive dystonia (Segawa disease) in Estonia. *Brain Dev* 32, 428-431 (2009)
 15. López-Laso E, Ochoa-Sepúlveda JJ, Ochoa-Amor JJ, Bescansa-Heredero E, Camino-León R, Gascón-Jiménez FJ, Mateos-González ME, Pérez-Navero JL, Lao-Villadóniga JI, Ormazabal A, Artuch R, Beyer K: Segawa syndrome due to mutation Q89X in the GCH1 gene: a possible founder effect in Córdoba (southern Spain). *J Neurol* 256, 1816-24 (2009)
 16. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, Polke JM, Hanna MG, Davis MB, Wood NW, Bhatia KP: Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 839-845 (2009)
 17. Cheyette BN, Cheyette SN, Cusmano-Ozog K, Enns GM: Dopa-responsive dystonia presenting as delayed and awkward gait. *Pediatr Neurol* 38, 273-275 (2008)
 18. Wu ZY, Lin Y, Chen WJ, Zhao GX, Xie H, Murong SX, Wang N: Molecular analyses of GCH-1, TH and parkin genes in Chinese dopa-responsive dystonia families. *Clin Genet* 74, 513-521 (2008)
 19. Wider C, Melquist S, Hauf M, Solida A, Cobb SA, Kachergus JM, Gass J, Coon KD, Baker M, Cannon A, Stephan DA, Schorderet DF, Ghika J, Burkhard PR, Kapatos G, Hutton M, Farrer MJ, Wszolek ZK, Vingerhoets FJ: Study of a Swiss

- dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1: redefining DYT14 as DYT5. *Neurology* 70, 1377-1383 (2008)
20. Kim YS, Choi YB, Lee JH, Yang SH, Cho JH, Shin CH, Lee SD, Paik MK, Hong KM: Predisposition of genetic disease by modestly decreased expression of GCH1 mutant allele. *Exp Mol Med* 40, 271-275 (2008)
 21. Yum MS, Ko TS, Yoo HW, Chung SJ: Autosomal-dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with novel mutations. *Pediatr Neurol* 38, 367-369 (2008)
 22. Souza CP, Valadares ER, Trindade AL, Rocha VL, Oliveira LR, Godard AL. Mutation in intron 5 of GTP cyclohydrolase 1 gene causes dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome) in a Brazilian family. *Genet Mol Res* 7, 687-694 (2008)
 23. von Mering M, Gabriel H, Opladen T, Hoffmann GF, Storch A: A novel mutation in the GTP cyclohydrolase 1 gene that causes Segawa disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 229 (2008)
 24. Camargos ST, Cardoso F, Momeni P, Gianetti JG, Lees A, Hardy J, Singleton A: Novel GCH1 mutation in a Brazilian family with dopa-responsive dystonia. *Mov Disord* 23, 299-302 (2008)
 25. Nagata E, Kosakai A, Tanaka K, Segawa M, Fujioka H, Shintaku H, Suzuki N: Dopa-responsive dystonia (Segawa disease) -like disease accompanied by mental retardation: a case report. *Mov Disord* 22, 1202-1203 (2007)
 26. López-Laso E, Camino R, Mateos ME, Pérez-Navero JL, Ochoa JJ, Lao-Villadóniga JI, Ormazabal A, Artuch R: Dopa-responsive infantile hypokinetic rigid syndrome due to dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 deficiency. *J Neurol Sci* 256, 90-93 (2007)
 27. Steinberger D, Trubenbach J, Zirn B, Leube B, Wildhardt G, Muller U: Utility of MLPA in deletion analysis of GCH1 in dopa-responsive dystonia. *Neurogenetics* 8, 51-55 (2007)
 28. De Rosa A, Carducci C, Antonozzi I, Giovanniello T, Xhoxhi E, Criscuolo C, Menchise V, Striano S, Filla A, De Michele G: A novel mutation in GCH-1 gene in a case of dopa-responsive dystonia. *J Neurol* 254, 1133-1134 (2007)
 29. Scola RH, Carducci C, Amaral VG, Lorenzoni PJ, Teive HA, Giovanniello T, Werneck LC: A novel missense mutation pattern of the GCH1 gene in dopa-responsive dystonia. *Arq Neuropsiquiatr* 65, 1224-1227 (2007)

30. Bianca S, Bianca M: A new deletion in autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency gene--Segawa disease. *J Neural Transm* 113, 159-162 (2006)
31. Hjermind LE, Johannsen LG, Blau N, Wevers RA, Lucking CB, Hertz JM, Friberg L, Regeur L, Nielsen JE, Sørensen SA: Dopa-responsive dystonia and early-onset Parkinson's disease in a patient with GTP cyclohydrolase I deficiency? *Mov Disord* 21, 679-682 (2006)
32. Chaila EC, McCabe DJ, Delanty N, Costello DJ, Murphy RP: Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 63, 1185-1188 (2006)
33. Schneider SA, Mohire MD, Trender-Gerhard I, Asmus F, Sweeney M, Davis M, Gasser T, Wood NW, Bhatia KP: Familial dopa-responsive cervical dystonia. *Neurology* 66, 599-601 (2006)
34. Kamal N, Bhat DP, Carrick E: Dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome). *Indian Pediatr* 43, 635-638 (2006)
35. Furuya H, Murai H, Takasugi K, Ohyagi Y, Urano F, Kishi T, Ichinose H, Kira J: A case of late-onset Segawa syndrome (autosomal dominant dopa-responsive dystonia) with a novel mutation of the GTP-cyclohydrase I (GCH1) gene. *Clin Neurol Neurosurg* 108, 784-786 (2006)
36. Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R, Romstad A, Møller LB, Hedrich K, Goriounov D, Blau N, Klein C, Casaer P: Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 18-23 (2006)
37. Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, Kabakci K, Habermann K, Wieggers K, Mohrmann K, Lohnau T, Raymond D, Vieregge P, Nygaard T, Ozelius LJ, Bressman SB, Klein C: High mutation rate in dopa-responsive dystonia: detection with comprehensive GCHI screening. *Neurology* 64, 908-911 (2005)
38. Kaindl AM, Steinberger D, Heubner G, Müller U: Phenotype of five patients with dopa-responsive dystonia and mutations in GCH1. *Journal of Pediatric Neurology* (2005)
39. Grötzsch H, Schnorf H, Morris MA, Moix I, Horvath J, Prilipko O, Burkhard PR: Phenotypic heterogeneity of dopa-responsive dystonia in monozygotic twins. *Neurology* 62, 637-639 (2004)
40. Tsirikos AI, Carr LJ, Noordeen HH: Variability of clinical expression and evolution of spinal deformity in a family with late detection of dopa-responsive dystonia. *Dev Med Child Neurol* 46, 128-137 (2004)

41. Garavaglia B, Invernizzi F, Carbone ML, Viscardi V, Saracino F, Ghezzi D, Zeviani M, Zorzi G, Nardocci N: GTP-cyclohydrolase I gene mutations in patients with autosomal dominant and recessive GTP-CH1 deficiency: identification and functional characterization of four novel mutations. *J Inher Metab Dis* 27, 455-463 (2004)
42. Jan MM: Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol*. 31, 298-303 (2004)
43. Uncini A, De Angelis MV, Di Fulvio P, Ragno M, Annesi G, Filla A, Stuppia L, Gambi D: Wide expressivity variation and high but no gender-related penetrance in two dopa-responsive dystonia families with a novel GCH-I mutation. *Mov Disord* 19, 1139-1145 (2004)
44. Kikuchi A, Takeda A, Fujihara K, Kimpara T, Shiga Y, Tanji H, Nagai M, Ichinose H, Urano F, Okamura N, Arai H, Itoyama Y: Arg(184)His mutant GTP cyclohydrolase I, causing recessive hyperphenylalaninemia, is responsible for dopa-responsive dystonia with parkinsonism: a case report. *Mov Disord* 19, 590-593 (2004)
45. Kang JH, Kang SY, Kang HK, Koh YS, Im JH, Lee MC: A novel missense mutation of the GTP cyclohydrolase I gene in a Korean family with hereditary progressive dystonia/dopa-responsive dystonia. *Brain Dev* 26, 287-291 (2004)
46. Romstad A, Dupont E, Krag-Olsen B, Ostergaard K, Guldberg P, Guttler F: Dopa-responsive dystonia and Tourette syndrome in a large Danish family. *Arch Neurol* 60, 618-622 (2003)
47. Klein C, Hedrich K, Kabakçi K, Mohrmann K, Wiegers K, Landt O, Hagenah J, Schwinger E, Pramstaller PP, Ozelius LJ, Gucuyener K, Aysun S, Demir E: Exon deletions in the GCHI gene in two of four Turkish families with dopa-responsive dystonia. *Neurology* 59, 1783-1786 (2002)
48. Leuzzi V, Carducci C, Cardona F, Artiola C, Antonozzi I: Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome. *Neurology* 59, 1241-1243 (2002)
49. Grimes DA, Barclay CL, Duff J, Furukawa Y, Lang AE. Phenocopies in a large GCH1 mutation positive family with dopa responsive dystonia: confusing the picture? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 801-804 (2002)
50. Kong CK, Ko CH, Tong SF, Lam CW: Atypical presentation of dopa-responsive dystonia: generalized hypotonia and proximal weakness. *Neurology* 57, 1121-1124 (2001)

51. Hoenicka J, Vidal L, Godoy M, Ochoa JJ, Garcia de Yébenes J: New nonsense mutation in the GTP-cyclohydrolase I gene in L-DOPA responsive dystonia-parkinsonism. *Mov Disord* 16, 364-366 (2001)
52. Hong KM, Kim YS, Paik MK: A novel nonsense mutation of the GTP cyclohydrolase I gene in a family with dopa-responsive dystonia. *Hum Hered* 52, 59-60 (2001)
53. Skrygan M, Bartholome B, Bonafe L, Blau N, Bartholome K: A splice mutation in the GTP cyclohydrolase I gene causes dopa-responsive dystonia by exon skipping. *J Inherit Metab Dis* 24, 345-351 (2001)
54. Hahn H, Trant MR, Brownstein MJ, Harper RA, Milstien S, Butler IJ: Neurologic and psychiatric manifestations in a family with a mutation in exon 2 of the guanosine triphosphate-cyclohydrolase gene. *Arch Neurol* 58, 749-755 (2001)
55. Furukawa Y, Kish SJ, Lang AE: Scoliosis in a dopa-responsive dystonia family with a mutation of the GTP cyclohydrolase I gene. *Neurology* 54, 2187 (2000)
56. Furukawa Y, Guttman M, Sparagana SP, Trugman JM, Hyland K, Wyatt P, Lang AE, Rouleau GA, Shimadzu M, Kish SJ: Dopa-responsive dystonia due to a large deletion in the GTP cyclohydrolase I gene. *Ann Neurol* 47, 517-520 (2000)
57. Tassin J, Dürr A, Bonnet AM, Gil R, Vidailhet M, Lücking CB, Goas JY, Durif F, Abada M, Echenne B, Motte J, Lagueny A, Lacomblez L, Jedynak P, Bartholomé B, Agid Y, Brice A: Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? *Brain* 123, 1112-1121 (2000)
58. Steinberger D, Topka H, Fischer D, Müller U: GCH1 mutation in a patient with adult-onset oromandibular dystonia. *Neurology* 52, 877-879 (1999)
59. Brique S, Destée A, Lambert JC, Mouroux V, Delacourte A, Amouyel P, Chartier-Harlin MC: A new GTP-cyclohydrolase I mutation in an unusual dopa-responsive dystonia, familial form. *Neuroreport* 10, 487-491 (1999)
60. Markova ED, Slominsky PA, Illarioshkin SN, Miklina NI, Popova SN, Limborska SA, Ivanova-Smolenskaya IA: A novel mutation in the GTP cyclohydrolase I gene associated with a broad range of clinical presentations in a family with autosomal dominant dopa-responsive dystonia. *Eur J Neurol* 6, 605-608 (1999)
61. Mathen D, Marsden CD, Bhatia KP: SSRI-induced reversal of levodopa benefit in two patients with dopa-responsive dystonia. *Mov Disord* 14, 874-876 (1999)
62. Robinson R, McCarthy GT, Bandmann O, Dobbie M, Surtees R, Wood NW: GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 86-89 (1999)

63. Chaudhary N, Mani J, Rawat S, Mulye R, Shah P: Dopa responsive dystonia in a girl with vitiligo. *Indian Pediatr* 35, 663-665 (1998)
64. Furukawa Y, Kish SJ, Bebin EM, Jacobson RD, Fryburg JS, Wilson WG, Shimadzu M, Hyland K, Trugman JM: Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I gene mutations. *Ann Neurol* 44, 10-16 (1998)
65. Tamaru Y, Hirano M, Ito H, Kawamura J, Matsumoto S, Imai T, Ueno S: Clinical similarities of hereditary progressive/dopa responsive dystonia caused by different types of mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 469-473 (1998)
66. Steinberger D, Weber Y, Korinthenberg R, Deuschl G, Benecke R, Martinius J, Müller U: High penetrance and pronounced variation in expressivity of GCH1 mutations in five families with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 43, 634-639 (1998)
67. Imaiso Y, Taniwaki T, Yamada T, Yoshimura T, Hirano M, Ueno S, Kaneda N, Kira J: A novel mutation of the GTP-cyclohydrolase I gene in a patient with hereditary progressive dystonia/dopa-responsive dystonia. *Neurology* 50, 517-519 (1998)
68. Sasaki R, Naito Y, Kuzuhara S: A novel de novo point mutation in the GTP cyclohydrolase I gene in a Japanese patient with hereditary progressive and dopa responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65, 947 (1998)
69. Hyland K, Fryburg JS, Wilson WG, Bebin EM, Arnold LA, Gunasekera RS, Jacobson RD, Rost-Ruffner E, Trugman JM: Oral phenylalanine loading in dopa-responsive dystonia: a possible diagnostic test. *Neurology* 48, 1290-1297 (1997)
70. Weber Y, Steinberger D, Deuschl G, Benecke R, Müller U: Two previously unrecognized splicing mutations of GCH1 in Dopa-responsive dystonia: exon skipping and one base insertion. *Neurogenetics* 1, 125-127 (1997)
71. Furukawa Y, Shimadzu M, Rajput AH, Shimizu Y, Tagawa T, Mori H, Yokochi M, Narabayashi H, Hornykiewicz O, Mizuno Y, Kish SJ: GTP-cyclohydrolase I gene mutations in hereditary progressive and dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 39, 609-617 (1996)
72. Chen RS, Huang CC, Lu CS: Dopa-responsive dystonia: clinical and family study in Taiwanese. *Clin Neurol Neurosurg* 98, 43-46 (1996)
73. Di Capua M, Bertini E: Remission in dihydroxyphenylalanine-responsive dystonia. *Mov Disord* 10, 223 (1995)

74. Tan KK, Easaw PE: Dopa-responsive dystonia of childhood: a case report. *Singapore Med J* 36, 326-327 (1995)
75. Gherpelli JL, Nagae LM, Diament A: DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with diurnal fluctuations of symptoms: a case report. *Arq Neuropsiquiatr* 53, 298-301 (1995)
76. Patel K, Roskrow T, Davis JS, Heckmatt JZ: Dopa responsive dystonia. *Arch Dis Child* 73, 256-257 (1995)
77. Blau N, Ichinose H, Nagatsu T, Heizmann CW, Zacchello F, Burlina AB: A missense mutation in a patient with guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency missed in the newborn screening program. *J Pediatr* 126, 401-405 (1995)
78. Koelman JH, Speelman JD, Hilgevoord AA, Bour LJ, Ongerboer de Visser BW: Dopa-responsive dystonia and normalization of soleus H-reflex test results with treatment. *Neurology* 45, 281-285 (1995)
79. Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, Shannak KS, Kish S, Chang LG, Hornykiewicz O: Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. *Ann Neurol* 35, 396-402 (1994)
80. Harwood G, Hierons R, Fletcher NA, Marsden CD: Lessons from a remarkable family with dopa-responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 460-463 (1994)
81. Wang PJ, Ko YM, Young C, Hwu WL, Shen YZ: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (Segawa syndrome) in Taiwan. *Brain Dev* 16, 126-131 (1994)
82. Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, Naini AB, Chutorian AM: Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 11, 236-240 (1994)
83. Takahashi H, Levine RA, Galloway MP, Snow BJ, Calne DB, Nygaard TG.: Biochemical and fluorodopa positron emission tomographic findings in an asymptomatic carrier of the gene for dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 35, 354-356 (1994)
84. Okada A, Nakamura K, Snow BJ, Bhatt MH, Nomoto M, Osame M, Calne DB: PET scan study on the dopaminergic system in a Japanese patient with hereditary progressive dystonia (Segawa's disease). Case report. *Adv Neurol* 60, 591-594 (1993)
85. Takahashi H, Snow BJ, Nygaard TG, Calne DB: Clinical heterogeneity of dopa-responsive dystonia: PET observations. *Adv Neurol* 60, 586-590 (1993)
86. Lamberti P, de Mari M, Iliceto G, Caldarola M, Serlenga L: Effect of L-dopa on

- oculogyric crises in a case of dopa-responsive dystonia. *Mov Disord* 8, 236-237 (1993)
87. Kaiser R, Ziegler G: Hereditary progressive dystonia with diurnal fluctuation (Segawa's syndrome) - an unusual case. *Neuropediatrics* 23, 268-271 (1992)
88. Micheli F, Pardal MF, Gatto E, Paradiso G: Dopa-responsive dystonia masquerading as idiopathic kyphoscoliosis. *Clin Neuropharmacol* 14, 367-371 (1991)
89. Boyd K, Patterson V: Dopa responsive dystonia: a treatable condition misdiagnosed as cerebral palsy. *BMJ* 298, 1019-1020 (1989)
90. Muller K, Homberg V, Lenard HG: Motor control in childhood onset dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome). *Neuropediatrics* 20, 185-191 (1989)
91. Burn DJ, Cartlidge NEF: Dopa-responsive dystonia. *BMJ* 298, 1250 (1989)
92. Ishida A, Takada G, Kobayashi Y, Toyoshima I, Takai K: Effect of tetrahydrobiopterin and 5-hydroxytryptophan on hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation: a suggestion of the serotonergic system involvement. *Tohoku J Exp Med* 154, 233-239 (1988)
93. Segawa M, Nomura Y, Tanaka S, Hakamada S, Nagata E, Soda M, Kase M: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation--consideration on its pathophysiology based on the characteristics of clinical and polysomnographical findings. *Adv Neurol* 50, 367-376 (1988)
94. Costeff H, Gadoth N, Mendelson L, Harel S, Lavie P: Fluctuating dystonia responsive to levodopa. *Arch Dis Child* 62, 801-804 (1987)
95. Segawa M, Nomura Y, Kase M: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation: clinicopathophysiological identification in reference to juvenile Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45, 227-234 (1987)
96. Nygaard TG, Duvoisin RC: Hereditary dystonia-parkinsonism syndrome of juvenile onset. *Neurology* 36, 1424-1428 (1986)
97. Deonna T, Ferreira A: Idiopathic fluctuating dystonia: a case of foot dystonia and writer's cramp responsive to L-dopa. *Dev Med Child Neurol* 27, 819-821 (1985)
98. Schenck E, Kruschke U: Familial progressive dystonia with diurnal fluctuation. Case report. Remarkable therapeutic effect of L-dopa (author's transl). *Klin Wochenschr* 53, 779-780 (1975)
99. Chase TN: Biochemical and pharmacologic studies of dystonia. *Neurology* 20, 122-130 (1970)

100. Coleman MP, Barnet A: L-dopa reversal of muscular spasm, vomiting and insomnia in a patient with an atypical form of familial dystonia. *Trans Am Neurol Assoc* 94, 91-95 (1969)
101. Corner BD: Dystonia musculorum deformans in siblings; treated with artane (trihexyphenidyl). *Proc R Soc Med* 45, 451-452 (1952)

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen sehr herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein großer Dank gilt zuallererst meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. J. M. Hagenah und gleichermaßen Frau Prof. Dr. med. C. Klein für die freundliche Bereitstellung dieses interessanten Themas, der zur Bearbeitung notwendigen Mittel und der hervorragenden fachlichen Betreuung während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. T. F. Münte, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik durchführen konnte.

Zugleich möchte ich mich sehr herzlich bei Frau PD Dr. med. M. Kasten für die Einarbeitung in die statistische Arbeit und ihre Unterstützung bei Veröffentlichungen über dieses Thema bedanken. Sie war immer ein geduldiger und kompetenter Ansprechpartner bei verschiedenen Fragen meinerseits.

Zudem gilt mein großer Dank Herrn PD Dr. med. N. Brüggemann und Doktorandin Frau S. Stiller für die gegenseitige Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten in der Pilotgruppe.

Gleichermaßen gilt an dieser Stelle mein besonderer Dank allen Patienten, die zum Teil weite Anreisewege auf sich genommen haben, um sich in Lübeck untersuchen zu lassen und allen anderen Patienten, die umfangreiche Fragebögen beantwortet haben.

Bei den Mitgliedern des Instituts für Neurogenetik, im Besonderen Frau PD Dr. rer. nat. K. Lohmann, Frau K. Wiegers und Frau S. Dankert möchte ich für die Durchführung der genetischen Analysen, für die Unterstützung bei genetischen Fragen und weiteren Anliegen herzlich danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Freund Adrian Franke sehr bedanken für sein Verständnis und seine Unterstützung in der Entstehungszeit dieser Arbeit.

Ich danke abschließend ganz besonders meinen Eltern, die mir alles ermöglicht haben.

9 Publikationsliste

9.1 Artikel

- Benninghoven D, **Tadić V**, Kunzendorf S, Jantschek G: Body images of male patients with eating disorders. *Psychother Psychosom Med Psychol* 57, 120-7 (2007)
- Brüggemann N, Odin P, Grünewald A, **Tadić V**, Hagenah J, Seidel G, Lohmann K, Klein C, Djarmati A: De novo alpha-Synuclein duplication as cause of sporadic early onset parkinsonism. *Neurology* 71, 1294 (2008)
- Djarmati A, Hagenah J, Reetz K, Winkler S, Behrens MI, Pawlack H, Lohmann K, Ramirez A, **Tadić V**, Brüggemann N, Berg D, Siebner HR, Lang AE, Pramstaller PP, Binkofski F, Kostić VS, Volkmann J, Gasser T, Klein C: ATP13A2 variants in early-onset Parkinson's disease patients and controls. *Mov Disord* 24, 2104-2111 (2009)
- Kasten M, **Tadić V**, Klein C, Rocca WA, Savica R, Eric Ahlskog J, Grossardt BR: Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology (author reply)* 74, 1655 (2010)
- Eggers C, Schmidt A, Hagenah J, Brüggemann N, Klein JC, **Tadić V**, Kertelge L, Binkofski F, Siebner H, Neumaier B, Fink GR, Hilker R, Klein C: Progression of subtle motor signs in PINK1 mutation carriers with mild dopaminergic deficit. *Neurology* 74, 1798-1805 (2010)
- Reetz K, Lencer R, Hagenah JM, Gaser C, **Tadić V**, Walter U, Wolters A, Steinlechner S, Zühlke C, Brockmann K, Klein C, Rolfs A, Binkofski F: Structural changes associated with progression of motor deficits in spinocerebellar ataxia 17. *Cerebellum* 9, 210-217 (2010)
- Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, van der Vegt J, Schmidt A, **Tadić V**, Buhmann C, Steinlechner S, Behrens MI, Ramirez A, Binkofski F, Siebner H, Raspe H, Hagenah J, Lencer R, Klein C: Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Arch Neurol* 67, 670-676 (2010)
- Kägi G, Klein C, Wood NW, Schneider SA, Pramstaller PP, **Tadić V**, Quinn NP, van de Warrenburg BP, Bhatia KP: Nonmotor symptoms in Parkin gene-related parkinsonism. *Mov Disord* 25, 1279-84 (2010)
- Reetz K, **Tadić V**, Kasten M, Brüggemann N, Schmidt A, Hagenah J, Pramstaller PP, Ramirez A, Behrens MI, Siebner HR, Klein C, Binkofski F: Structural imaging

- in the presymptomatic stage of genetically determined parkinsonism. *Neurobiol Dis* 39, 402-408 (2010)
- Zittel S, Moll CK, Brüggemann N, **Tadić V**, Hamel W, Kasten M, Lohmann K, Lohnau T, Winkler S, Gerloff C, Schönweiler R, Hagenah J, Klein C, Münchau A, Schneider SA: Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. *Mov Disord* 25, 2405-2412 (2010)
 - Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, **Tadić V**, Wisse C, Dankert S, Drude L, van der Vegt J, Siebner H, Pawlack H, Pramstaller PP, Behrens MI, Ramirez A, Reichel D, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Lohmann K, Kasten M: Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 25, 2665-2669 (2010)
 - Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Aasly JO, Abahuni N, Annesi G, Bacon JA, Bardien S, Bozi M, Brice A, Brighina L, Van Broeckhoven C, Carr J, Chartier-Harlin MC, Dardiotis E, Dickson DW, Diehl NN, Elbaz A, Ferrarese C, Ferraris A, Fiske B, Gibson JM, Gibson R, Hadjigeorgiou GM, Hattori N, Ioannidis JP, Jasinska-Myga B, Jeon BS, Kim YJ, Klein C, Kruger R, Kyrtzi E, Lesage S, Lin CH, Lynch T, Maraganore DM, Mellick GD, Mutez E, Nilsson C, Opala G, Park SS, Puschmann A, Quattrone A, Sharma M, Silburn PA, Sohn YH, Stefanis L, **Tadić V**, Theuns J, Tomiyama H, Uitti RJ, Valente EM, van de Loo S, Vassilatis DK, Vilariño-Güell C, White LR, Wirdefeldt K, Wszolek ZK, Wu RM, Farrer MJ; Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium: Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 10, 898-908 (2011)
 - Kasten M, Kertelge L, **Tadić V**, Brüggemann N, Schmidt A, van der Vegt J, Siebner H, Buhmann C, Lencer R, Kumar KR, Lohmann K, Hagenah J, Klein C: Depression and quality of life in monogenic compared to idiopathic, early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 27, 754-759 (2012)
 - Brüggemann N, Külper W, Hagenah J, Bauer P, Pattaro C, **Tadić V**, Lohnau T, Winkler S, Tonnie H, Sprenger A, Pramstaller P, Rolfs A, Siebert R, Riess O, Vieregge P, Lohmann K, Klein C, Brüggemann N, Külper W, Hagenah J, Bauer P, Pattaro C, Tadic V, Lohnau T, Winkler S, Tonnie H, Sprenger A, Pramstaller P, Rolfs A, Siebert R, Riess O, Vieregge P, Lohmann K, Klein C: Autosomal dominant Parkinson's disease in a large German pedigree. *Acta Neurol Scand* 126, 129-37 (2012)
 - **Tadić V**, Kasten M, Brüggemann B, Stiller S, Hagenah JM, Klein C. Dopa-

responsive dystonia revisited: Diagnostic delay, residual signs, and non-motor signs. Arch Neurol 17, 1558-1562 (2012)

9.2 Poster und Abstracts

- **Tadić V**, Brüggemann N, Steinlechner S, Schmidt A, Kertelge L, Lohmann K, Pawlack H, Djarmati A, Klein C, Hagenah J: Eine Familie mit LRRK2-Mutation – Genotyp nicht gleich Phänotyp. (DGN 2008)
- Kaegi G, Klein C, Wood NW, Schneider SA, Pramstaller PP, **Tadić V**, Quinn NP, van de Warrenburg BP, Bhatia KP: Non-motor symptoms in parkin gene-related parkinsonism. (MDS 2008)
- Schmidt A, Hagenah J, **Tadić V**, Brüggemann N, Kertelge L, Djarmati A, Klein C: Klinische Verlaufsuntersuchung heterozygoter Mutationsträger einer PINK1-Mutation. Akt Neurol 2008;(Suppl.1): 88.
- Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, **Tadić V**, Wisse C, Drude L, van der Vegt J, Schneider SA, Siebner H, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Kasten M: Impaired olfaction and colour discrimination in genetic and non-genetic Parkinson disease. Neuroepidemiology 2009; 33:204.
- Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, Hagenah J, Schmidt A, **Tadić V**, Steinlechner S, Behrens M I, Ramirez A, Raspe H, Lencer R, Klein C: Non-motor symptoms in genetic forms of Parkinson disease. (AAN 2009)
- Eggers C, Hagenah J, Klein JC, Schmidt A, Brüggemann N, **Tadić V**, Kertelge L, van der Vegt J, Lohmann K, Binkofski F, von Cramon Y, Siebner H, Fink G R, Klein C, Hilker R: Striatum dopaminergic dysfunction in autosomal recessive familial parkinsonism associated with PINK1 mutations. J Neural Trans 2009;116:243.
- Schmidt A, Hagenah J, Brüggemann N, **Tadić V**, Kertelge L, Kasten M, Klein C. Progression of subtle motor signs in asymptomatic heterozygous PINK1 carriers: A clinical follow-up investigation. (MDS 2009)
- Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, Hagenah J, Schmidt A, **Tadić V**, Steinlechner S, Behrens M I, Ramirez A, Raspe H, Lencer R, Klein C. „Non-motor symptoms in genetic forms of Parkinson disease“ (AAN 2009)
- Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, **Tadić V**, Wisse C, Drude L, Schneider S A, van der Vegt J, Siebner H, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C,

-
- Kasten M: Determinants of quality of life in Parkinson disease. (GENES Miami 2009)
- Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, **Tadić V**, Wisse C, Drude L, Lencer R, Steinlechner S, Schneider S A, van der Vegt J, Siebner H, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C: Characteristics of depression in Parkinson disease. (GENES Miami 2009)
 - Schmidt A, Hagenah J, Brüggemann N, **Tadić V**, Kertelge L, Kasten M, Klein C: Progression of subtle motor signs in asymptomatic heterozygous PINK1 mutation carriers: A clinical follow-up investigation. (MDS 2009)
 - Kertelge L, Brüggemann N, Schmidt A, **Tadić V**, Wisse C, Dankert S, Drude L, van der Vegt J, Siebner H, Lohmann K, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Kasten M: Impaired sense of smell and color discrimination in genetic and non-genetic Parkinson disease. (Uni im Dialog 2009)
 - Brüggemann N, Külper W, Hagenah J, **Tadić V**, Tönnies H, Bauer P, Riess O, Rolf A, Siebert R, Vieregge P, Lohmann K, Klein C: Autosomal dominant late-onset parkinsonism with dementia – association with a novel PD gene. *Neurology* 2010;74(Suppl.2):A499.
 - Kasten M, **Tadić V**, Brüggemann N, Schmidt A, Kertelge L, Wisse C, Drude L, Lohmann K, Hagenah J, Klein C. Nighttime sleep and daytime sleepiness in idiopathic and genetic Parkinson's disease. (MDS 2010)
 - Wenzel L, Steinlechner S, Kasten M, **Tadić V**, Brüggemann N, Rumpf HJ, Hagenah H, Klein C, Lencer R: Validierung eines Kurz-Screenings zur Erfassung von Psychiatrischen Störungen bei M. Parkinson. (DGPPN 2010)
 - Drude L, Kertelge L, Wisse C, Kasten M, Graf J, **Tadić V**, Brüggemann N, Schmidt A, Dankert S, Reichel D, Buhmann C, Hagenah J, Klein C, Schneider SA: Früherkennung der Parkinsonschen Erkrankung - Aktuelle neurologische Skala im Test. (DGN 2010)
 - Kasten M, **Tadić V**, Brüggemann N, Schmidt A, Kertelge L, Wisse C, Drude L, Lohmann K, Hagenah J, Klein C: Nighttime sleep and daytime sleepiness in idiopathic and genetic Parkinson disease" (MDS 2010)
 - **Tadić V**, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah JM, Klein C. „Dopa-responsive Dystonie: Verzögerung in der Diagnosestellung und Residualsymptome“ (7. Deutscher Parkinsonkongress 2011)

- Kasten M, Hagenah J, Graf J, **Tadić V**, Al-Khaled M, Brüggemann N, Vollstedt E.J, Lorwin A, Raspe H, Klein C: A population-based cohort to study non-motor-symptoms in parkinsonism. (MDS 2011)
- **Tadić V**, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah JM, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: Diagnostic delay, residual signs, and non-motor signs. (MDS 2011)
- Brüggemann N, Stiller S, **Tadić V**, Graf J, Münchau A, Klein C, Hagenah J: Mild sleep impairment in dopa-responsive dystonia. (8. Deutscher Parkinsonkongress 2013)

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe angefertigt habe und keine anderen als die in der Arbeit genannten Quellen, sowie personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel verwendet habe.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe und dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen habe.

Lübeck, den 15.04.2013

Vera Tadić