

## DISTONIA LEVODOPA-SENSIBILĂ. SUBSTRAT ȘI MANIFESTARE

**Lilia Rotaru – dr. în șt. med., conf. cercet.,**  
**IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**  
*e-mail: liliarotaru@yahoo.com, tel. 069229543*

### **Rezumat**

Distonia levodopa-sensibilă este o afecțiune genetică rară caracterizată prin distonie preponderentă a membrilor inferioare cu debut în copilărie. Tabloul clinic poate fi, însă, mai divers și impune un anumit efort diagnostic, dar care este absolut necesar întrucât condiția se ameliorează dramatic prin administrare de levodopa în doze mici. Tulburarea este cauzată de mutații ale genei GCH-1 și este moștenită autozomal dominant.

**Cuvinte-cheie:** distonia levodopa-sensibilă

### **Summary. Levodopa responsive dystonia. Substrate and manifestations. Review**

Levodopa responsive dystonia is a rare genetic disorder characterized by lower limb dystonia with onset in childhood. The clinical picture may be, however, more diverse and diagnosis requires some effort, that is absolutely necessary since the condition improves dramatically by administration of low-dose levodopa. The disorder is caused by mutations in the gene GCH-1 and has an autosomal dominant inheritance.

**Key words:** levodopa responsive dystonia

### **Резюме. Леводопазависимая дистония. Основы и проявления. Обзор**

Леводопазависимая дистония является редким генетическим заболеванием, которая характеризуется дистонией нижних конечностей с началом в детском возрасте. Клиническая картина может быть, однако, более

разнообразной и диагностика требует некоторых усилий, что является абсолютно необходимым, так как условие значительно улучшается при введении низких доз леводопы. Заболевание вызывается мутациями в гене GCH-1 и имеет аутосомно-доминантное наследование.

**Ключевые слова:** леводопа зависимая дистония

## Introducere

În 1976 Segawa și colegii săi [47] au descris un sindrom de distonie la copii, care avea un pattern diurn. Copiii puteau fi relativ liberi de mișcări distonice și posturi de dimineață și să fie grav afectați după-amiază târziu, seara și noaptea. Segawa și colegii săi [47] au numit această tulburare *distonie progresivă ereditară cu variații diurne*; ei au menționat, de asemenea, că această răspunde la tratamentul cu levodopa. În mod independent, Allen și Knopp [1] au descris o formă de distonie ereditară a copilăriei care mai includea caracteristici ale parkinsonismului și care au avut un răspuns susținut la tratamentul cu levodopa și anticolinergice, aceasta fiind, de fapt, aceeași tulburare pe care o descrieseră Segawa și colegii săi.

*Sinonime ale bolii utilizate în literatura de specialitate:* (1) distonia levodopa-sensibilă autosomal dominantă (DLS), (2) sindromul Segawa autosomal dominant, (3) distonia DYT5, (4) distonia levodopa-sensibilă prin deficiență de GTP cyclohydrolază, (5) deficiența de guanosin triphosphat cyclohydrolază I, (6) distonia progresivă cu fluctuații diurne marcanțe.

## Prezentări clinice

De-a lungul timpului, au fost descrise mai multe caracteristici clinice ale acestei tulburări: (1) Mulți pacienți cu debutul distoniei în copilărie au caracteristici ale parkinsonismului, inclusiv rigiditate, bradikinezie, postură în flexie și pierderea reflexelor posturale; (2) Tulburarea de obicei, dar nu în mod exclusiv, începe în copilărie, cu o prezentare a unui mers aparte și, anume o tendință de a merge pe degetele picioarelor; (3) Boala poate începe în copilărie și seamănă astfel cu paralizia cerebrală [38]; există și un raport al unui debut neonatal de rigiditate, tremor și distonie [33]; (4) În cazul în care tulburarea începe la vârsta adultă, se poate prezenta ca o distonie focală a brațului, gâtului sau craniului, sau se prezintă ca parkinsonism, mimând boala Parkinson [36]; (5) Pacienții răspund foarte bine la tratamentul cu levodopa în doze mici; (6) Nu toți pacienții cu distonie cu debut în copilărie au modelul de fluctuație diurnă; (7) Crampa scriitorului poate fi scoasă în evidență prin scriere continuă [9]; (8) Au fost descrise semne cerebeloase cu răspuns la tratamentul cu levodopa [5].

Termenul de «*distonie levodopa-sensibilă*» (DLS) pare a fi eticheta preferată pentru această tulburare [37]), pentru că răspunsul la levodopa este o constatare consecventă, termenul subliniind, de asemenea, care este tratamentul adecvat. Mai mult, termenul distonie ereditară progresivă ar putea fi aplicat mai multor forme genetice de distonie, inclusiv distoniei Oppenheim.

Chiar și în cazul unui tratament cu levodopa întârziat pentru mai mulți ani, pacienții încă mai răspund la doze mici de levodopa [21]. Chiar dacă debutul bolii este la maturitate și se prezintă ca și parkinsonism și seamănă foarte mult cu boala Parkinson, ea va răspunde la doze mici de levodopa, fără efecte adverse de tipul fluctuației răspunsului [21]). Tratamentul pe termen lung cu levodopa în asemenea cazuri nu provoacă fenomenul de epuizare precoce a efectului dozei (wearing off). Înăutățirea distoniei nu are loc decât după mai bine de 29 de ore după retragerea levodopei; senzația subiectivă de epuizare a efectului terapeutic al levodopei poate fi inclusiv unul non-motor precum tulburarea de dispoziție [10, 40].

## Aspecte genetice

DLS este moștenită într-un mod autosomal dominant și trebuie să fie recunoscută și diagnosticată, deoarece este relativ ușor de tratat. Gena care cauzează DLS a fost cartografiată pe cromozomul 14q de către Nygaard et al. [39] și identificată de către Ichinose și colab. [26], ca genă pentru enzima cyclohydrolaza GTP I (GCH), enzimă care limitează viteza biosintezei de tetrahydrobiopterin (BH4) - cofactor al enzimei sintetizatoare de monoamino triptofan pentru dopamină și noradrenalină și de triptofan hidroxilază pentru serotonină. Aproximativ 40-50% dintre pacienții cu DLS au mutații necunoscute [15]. Mutațiile punctiforme GCH1 apar la aproximativ 54% dintre pacienții cu DLS, iar delețiile - în 8% cazuri [55]. Diferite familii au mutații diferite pe aceeași genă GCH [3, 14, 22, 26, 27, 28, 50, 53], la fel, au fost identificate și mutații spontane. Cele mai multe mutații sunt dispersate pe întreaga regiune de codificare a genei GCH de pe exonul șase.

Fenilalanin hidroxilaza necesită, de asemenea, cofactorul BH4 pentru activitatea sa; o serie de mutații homozigote și heterozigote combinate au fost identificate pe gena GCH implicate în provocarea unei forme rare de hyperphenylalaninemie [14, 52].

Hyperphenylalaninemia poate fi exprimată doar ușor și, respectiv, nedetectată neonatal; copilul poate dezvolta distonie mai târziu, în cursul copilăriei, de rând cu o întârziere în dezvoltare și convulsii. Condiția este tratabilă cu levodopa, 5-hidroxitriptofan, și tetrahydrobiopterin [8]. Celelalte tulburări autozomale recesive cu deficit de pterină răspund, de asemenea, la levodopa, iar ei au adesea întârzieri de dezvoltare, crize oculogirie și manifestări de dizautonomie. Deficitul de sepiapterin reductază pare a fi destul de frecvent în Malta [35]. Deși, distonia poate răspunde la levodopa, cu tulburările cognitive nu se întâmplă același lucru.

În unele familii cu DLS nu a fost identificată vreo o mutație pe gena GCH. Acest lucru, plus constatarea multiplelor mutații pe gena GCH descoperite până în prezent, sugerează că testarea genetica nu este o metodă simplă pentru a determina prezența defectului molecular. Ichinose și Nagatsu [26, 55] au constatat că la pacienții cu DLS activitatea GCH în limfocite a fost redusă până la mai puțin de 20% din valoarea medie constatată la martorii sănătoși, iar la purtătorii neafecțați a fost de 37%. Enzima a avut o activitate normală în parkinsonismul juvenil. Acești autori sugerează că testul de GCH pe celulele sanguine ar putea deveni un marker biochimic util pentru identificarea defectului genei. O deficiență de neopterină se stabilește în LCR, dar aceeași deficiență este prezentă și în parkinsonismul juvenil.

PET scanul pentru absorbția fluoroDOPA și transportorul de dopamină sunt normale, în timp ce PET scanul pentru receptorul D2 arată o captare crescută, reflectând o hipersensibilitate [43]. Analiza prin FDG PET, arată că DLS are o arhitectură metabolică unică, care se deosebește de alte forme ereditare de distonie [2]. Astfel, sunt tipice creșterea metabolismului în mezencefalul dorsal, cerebel și zona motorie suplimentară și reducerea metabolismului în cortexul motor, cortexul premotor lateral și în ganglionii bazali.

A existat un raport al unui pacient cu DLS care a avut o remisie [11] și, probabil, aceasta nu ar trebui să fie o surpriză, atât timp, cât nu orice purtător al mutației are simptome. De fapt, femeile afectate sunt mai numeroase decât bărbații printr-un raport de aproximativ 4: 1 [26]. Acest raport a fost explicat prin observația că bărbații au în mod normal o activitate mai mare GCH, așa că afectarea uneia dintre cele două gene de către o mutație, poate lăsa încă suficiente enzime intacte pentru a evita apariția simptomelor. Există, de asemenea, un raport care arată că antidepressivele SSRI au redus sau anulat beneficiul tratamentului cu levodopa [32].

### **Diagnostic diferențial**

Fenotipul DLS nu este întotdeauna ușor de distins de parkinsonismul juvenil, dar caracteristicile care ajută în diagnosticul diferențial sunt prezentate în Tabelul 1.

Fluorodopa PET scanul relevă o reducere neînsemnată a absorbției dopaminei în cazul DLS [24, 34, 36, 45, 48]. O altă diferență importantă este faptul că tratamentul pe termen lung cu levodopa în DRD nu este asociată cu complicații motorii, care sunt observate în cazul terapiei cu levodopa a tinerilor și adulților cu boala Parkinson [21, 36].

Semne precocce ale distoniei levodopa-sensibile la nou-născuți pot fi dificultățile de hrănire, inclusiv vomele, rigiditatea și opistotonusul [6]). O expresie fenotipică neobișnuită este mioclonusul, care a fost stabilit doar în cadrul unei singure familii și a precedat apariția clinică a distoniei și bradikineziei [30]. Investigarea genetică moleculară a identificat o mutație pe exonul 6 al genei GCH1. Un alt fenotip de DLS este distonia oromandibulară cu debut la vârstă adultă, fără antecedente familiale evidente de distonie, care a fost stabilită la un individ care avea o mutație de GCH și care a răspuns pozitiv la tratamentul cu levodopa [49]. A mai fost descris un adult cu distonia membrelor și a trunchiului indusă de efort, cu variații diurne și care a răspuns la tratamentul cu levodopa [42].

### **Aspecte morfologice**

Primul raport neuropatologic al unui caz de tip DLS-GCH a relevat o scădere a neuromelaninei în substanția nigra, în pofida unui număr și morfologii normale ale celulelor nigrale [22, 41]. Biochimic, acest pacient avea concentrații reduse ale dopaminei și metabolitul său - acidului homovanilic, atât în caudat, cât și în putamen. Furukawa și colegii săi [15] au efectuat studii biochimice post-mortem mai extinse la doi pacienți cu DRD tipic: unul avea două mutații GCH, dar celălalt nu avea nici o mutație în regiunea de codificare a acestei gene. Nivelele striatale de biopterin și neopterin erau reduse semnificativ, ambii aveau o reducere drastică (<3%), a nivelelor de tyrosin hidroxilază și concentrații normale de dopa decarboxilază, transportor de dopamină și transportatori veziculari ai monoaminei. Autorii au sugerat că reducerea tyrosin hidroxilazei poate fi explicată printr-o stabilitate / expresie redusă a enzimei consecutivă deficienței congenitale BH4.

Un al doilea raport de autopsie al DLS a fost pe un pacient cu un presupus locus genetic diferit - cromozomul 14q13, numit DYT14 de către Grotzsch și colegii săi [19]. Autopsia unui proband vârstnic a relevat un număr normal de celule în substanția nigra și

Tabelul 1

**Caracteristici diferențiale ale bolii Parkinson (BP) juvenile, distoniei levodopa-sensibile (DLS) și distoniei de torsiune primare (DPT)**

| Tabloul clinic             | BP juvenilă                | DLS                                    | DTP a copilăriei                                 |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Vârsta de debut            | Rar <8 ani                 | Copilărie până la 12 ani               | Nespecific <6 ani                                |
| Sexul                      | Predominant masculin       | Predominant feminin                    | Egal                                             |
| Simptomul inițial          | Distonia piciorului sau BP | Distonia piciorului, tulburări de mers | Distonia mâinii sau piciorului                   |
| Distonia                   | La debut                   | Pe tot parcursul                       | Pe tot parcursul                                 |
| Pattern diurn              | Poate fi                   | Uneori                                 | Absent                                           |
| Beneficiu după somn        | Da                         | Uneori                                 | Absent                                           |
| Bradikinezia               | Prezentă                   | Prezentă                               | Absent                                           |
| Testul de retropulsie      | Anormal                    | Anormal                                | Normal                                           |
| Mersul                     | Anormal                    | Anormal                                | Anormal dacă este afectat piciorul sau trunchiul |
| Răspuns la anticolinergice | Da                         | Da                                     | Da                                               |
| Răspuns la L-DOPA          | Da                         | Da                                     | Nu, sau neînsemnat                               |
| Dozele L-DOPA              | De la moderate la mari     | Foarte mici                            | Mari                                             |
| Episoade "off"             | Fluctuații                 | Stabil                                 | Necunoscut                                       |
| Diskinezii                 | Pronunțate                 | Doar la doze foarte înalte de L-DOPA   | Necunoscut                                       |
| Fluorodopa PET             | Diminuat                   | Normal sau limitrof                    | Limitrof                                         |
| β-CIT SPECT                | Diminuat                   | Normal                                 | Normal                                           |
| HVA în LCR                 | Diminuat                   | Diminuat                               | Normal                                           |
| Neopterin în LCR           | Moderat diminuat           | Pronunțat diminuat                     | Normal                                           |
| Testul cu phenylalanină    | Normal                     | Anormal                                | Normal                                           |
| Proгноza                   | Progresivă                 | Platou                                 | De obicei - agravare                             |

locus coeruleus (tipic pentru DLS, nu și pentru boala Parkinson), precum și o scădere a neuromelaninei. Nu au fost observați corpi Lewy. Aceste caracteristici patologice sunt tipice pentru DLS. Ulterior, o analiză genetică mai atentă și aprofundată a arătat că această familie a avut o deleție pe GCH1, deci, a fost doar o altă pedigree cu distonie DYT5.

Inhibiția intracorticală a cortexului motor primar la pacienții cu DLS s-a dovedit a fi normală, în contrast cu pacienții cu distonie focală cu debut la vârstă adultă [16, 20]. Este dificil de a explica de ce pierderea de dopamină în corpii striati în BP produce caracteristici parkinsoniene în timp ce o astfel de pierdere în DLS produce caracteristici predominant distonice. Cu ajutorul unui model DLS de șoarece transgenic, Sato și colegii săi [44] au arătat că pierderea de dopamină este, în principal, în putamenul anterior și se afectează doar striozomii. Ei au sugerat că în BP, pierderea majoră a dopaminei este în putamenul posterior ceea ce afectează în principal matricea și, că această pierdere diferențială are drept rezultat diferite fenomologii în cadrul celor două tulburări.

#### **Deficiența de tyrosin hidroxilazei**

Deficiența de tyrosin hidroxilază este, de obicei, o formă mai gravă a distoniei levodopa-sensibile, și este transmisă în mod autozomal recesiv. Prezen-

ța distoniei și parkinsonismului în copilărie este un indiciu clinic care ar trebui să sugereze această tulburare. Analiza biochimică a LCR poate oferi unele dovezi, dar în cele din urmă este necesară testarea pentru mutația genei întru stabilirea diagnosticului. Concentrațiile LCR scăzute de acid homovanilic și 3-metoxi-4-hidroxi etilen glicol, cu concentrații LCR normale de acid 5-hidroxiindoleacetic, sunt semnul biochimic distinctiv al deficienței tyrosin hidroxilazei.

Cel puțin 10 mutații punctiforme diferite au fost descoperite pe gena tyrosin hidroxilazei umane, și mai sunt raportate în mod regulat și altele [7, 13, 17, 29, 31, 51]. În multe dintre rapoarte sunt familii olandeze. Caracteristicile clinice variază de la un sindrom de ușoară DLS juvenilă la un parkinsonism mai sever, distonie și crize oculogire (toate trei reprezentând deficitul de dopamină) și, de asemenea, ptoză, mioză, secreții orofaringiene și hipotensiune arterială ortostatică (toate reprezentând deficitul de noradrenalină). În forma cea mai severă raportată, copilul a fost practic imobil, rigid, saliva, avea tremur al limbii și mâinilor. Tulburarea a răspuns dramatic la levodopa. Severitatea pare a fi asociată cu valoarea pierderii activității tyrosin hidroxilazei. Genetic, pot exista mutații homozigote și mutații heterozigote.

Heterozigoții au prezentat parapareză spastică, cu un răspuns complet sau foarte bun la tratamentul cu levodopa [13, 17]. Unii pacienți cu o formă ușoară de tulburare la vârsta adultă au trăit o viață normală, cu un răspuns la levodopa în doză mică. Este raportată chiar o hipersensibilitate la levodopa [18]. Hoffmann și colaboratorii [23] au raportat patru pacienți cu deficit tyrosin hidroxilază și au subliniat că majoritatea pacienților cu această tulburare aveau în prim plan o encefalopatie și nu aveau predominant distonie, boala fiind progresivă, adesea letală și putea fi îmbunătățită, dar nu vindecată prin administrare de levodopa. Dystonia sensibilă la levodopa din cadrul deficitului de tyrosin hidroxilază poate fi la fel de receptivă la levodopa ca și forma DYT5 cu implicarea GCH. Schiller și colegii săi [46], au raportat un beneficiu susținut și excelent la levodopa chiar și atunci când tratamentul a fost amânat timp de 20 de ani. Majoritatea pacienților cu deficit de tyrosin hidroxilază pot fi tratați cu succes cu levodopa.

O trecere în revista literaturii de specialitate și un raport a 36 de cazuri de deficit de tyrosin hidroxilază împarte tulburarea în două fenotipuri: (1) debut infantil, sindrom progresiv, hipokinetic-rigid cu distonie (tip A), precum și (2) o encefalopatie complexă cu debut neonatal (tip B) [54]. Concentrațiile de acid homovanilic și raportul acid 5-hidroxiindolacetic / acid homovanilic în lichidul cefalorahidian corelează cu severitatea fenotipului. Un test de încărcare cu fenilalanină a fost recomandat ca un mijloc de a distinge DLS cu deficit de GCH de cea cu deficit de tyrosin hidroxilază [25]. În primul caz, fenilalanina nu este metabolizată rapid și nivelurile sanguine rămân crescute pentru o perioadă îndelungată. În cazul deficitului de tyrosin hidroxilază, aceste nivele ar fi normale. O altă metodă potențială de diferențiere a DLS cu deficit de GCH de alte DLS sau de parkinsonismul juvenil este sensibilitatea deosebită a acțiunea la nivel central anticolinergic. Unii dintre cei care au răspuns trihexifenidil raportate de Fahn [12] au răspuns la doze mici, cum ar fi 6 mg / zi. Acești pacienți au fost ulterior diagnosticați cu DLS. Atunci când trihexifenidilul a fost raportat pentru prima dată în calitate de tratament pentru boala Parkinson, unele lucrări a subliniat faptul că dozele mai mici ar putea avea un beneficiu dramatic în unele distonii la copii [4]. Acești copii au avut fluctuații diurne ale distoniei lor. Jarman și colegii săi [27] au stipulat că unii dintre pacienții lor cu răspuns la anticolinergice și au avut o mutație GCH.

#### Bibliografie

1. Allen N., Knopp W.: *Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-dopa and anticholinergic medication*. Adv Neurol. 14:201-213 1976.

2. Asanuma K., Ma Y., Huang C., et al.: *The metabolic pathology of dopa-responsive dystonia*. Ann Neurol. 57 (4):596-600 2005.

3. Bandmann O., Nygaard T.G., Surtees R., et al.: *Dopa-responsive dystonia in British patients: New mutations of the GTP-cyclohydrolase I gene and evidence for genetic heterogeneity*. Hum Mol Genet. 5:403-406 1996.

4. Burns C.L.C.: *The treatment of torsion spasm in children with trihexyphenidyl (Artane)*. The Medical Press. 241:148-149 1959.

5. Chaila E.C., McCabe D.J., Delanty N., et al.: *Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia*. Arch Neurol. 63 (8):1185-1188 2006.

6. Chieng K.S., Hussain N., Gosalakal J.A.: *Dystonia during feeding as an early sign of dopa-responsive dystonia*. Pediatr Neurol. 37 (3):215-217 2007.

7. de Rijk-van Andel J.F., Gabreels F.J.M., Geurtz B., et al.: *L-dopa-responsive infantile hypokinetic rigid parkinsonism due to tyrosine hydroxylase deficiency*. Neurology. 55:1926-1928 2000.

8. Demos M.K., Waters P.J., Vallance H.D., et al.: *6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with mild hyperphenylalaninemia*. Ann Neurol. 58 (1):164-167 2005.

9. Deonna T., Roulet E., Ghika J., Zesiger P.: *Dopa-responsive childhood dystonia: A forme fruste with writer's cramp, triggered by exercise*. Dev Med Child Neurol. 39:49-53 1997.

10. Dewey R.B., Muentner M.D., Kishore A., Snow B.J.: *Long-term follow-up of levodopa responsiveness in generalized dystonia*. Arch Neurol. 55:1320-1323 1998.

11. Di Capua M., Bertini E.: *Remission in dihydroxyphenylalanine-responsive dystonia*. Mov Disord. 10:223 1995.

12. Fahn S.: *High dosage anticholinergic therapy in dystonia*. Neurology. 33:1255-1261 1983.

13. Furukawa Y., Graf W.D., Wong H., et al.: *Dopa-responsive dystonia simulating spastic paraplegia due to tyrosine hydroxylase (TH) mutations*. Neurology. 56:260-263 2001.

14. Furukawa Y., Kish S.J., Bebin E.M., et al.: *Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I gene mutations*. Ann Neurol. 44:10-16 1998.

15. Furukawa Y., Kish S.J.: *Dopa-responsive dystonia: Recent advances and remaining issues to be addressed*. Mov Disord. 14:709-715 1999.

16. Gasser T.: *Hunting for genes and mutations: it's worth remembering the basics*. Neurology. 70 (16 Pt 2):1373-1374 2008.

17. Giovannelli T., Leuzzi V., Carducci C., et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency presenting with a biphasic clinical course*. Neuropediatrics. 38 (4):213-215 2007.

18. Grattan-Smith P.J., Wevers R.A., Steenberg-Spanjers G.C., et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency: Clinical manifestations of catecholamine insufficiency in infancy*. Mov Disord. 17 (2):354-359 2002.

19. Grotzsch H., Pizzolato G.P., Ghika J., et al.: *Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with new genetic locus, DYT14*. Neurology. 58:1839-1842 2002.
20. Hanajima R., Nomura Y., Segawa M., Ugawa Y.: *Intracortical inhibition of the motor cortex in Segawa disease (DYT5)*. Neurology. 68 (13):1039-1044 2007.
21. Harwood G., Hierons R., Fletcher N.A., Marsden C.D.: *Lessons from a remarkable family with DOPA-responsive dystonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 57:460-463 1994.
22. Hirano M., Tamaru Y., Nagai Y., et al.: *Exon skipping caused by a base substitution at a splice site in the GTP cyclohydrolase I gene in a Japanese family with hereditary progressive dystonia/dopa-responsive dystonia*. Biochem Biophys Res Commun. 213:645-651 1995.
23. Hoffmann G.F., Assmann B., Brautigam C., et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia*. Ann Neurol. 54(Suppl 6):S56-S65 2003.
24. Huang C.C., Yen T.C., Weng Y.H., et al.: *Normal dopamine transporter binding in dopa responsive dystonia*. J Neurol. 249 (8):1016-1020 2002.
25. Hyland K., Fryburg J.S., Wilson W.G., et al.: *Oral phenylalanine loading in dopa-responsive dystonia: A possible diagnostic test*. Neurology. 48:1290-1297 1997.
26. Ichinose H., Ohye T., Takahashi E., et al.: *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene*. Nat Genet. 8:236-242 1994.
27. Jarman P.R., Bandmann O., Marsden C.D., Wood N.W.: *GTP cyclohydrolase I mutations in patients with dystonia responsive to anticholinergic drugs*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 63:304-308 1997.
28. Jarman P.R., Bandmann O., Marsden C.D., Wood N.W.: *GTP cyclohydrolase I mutations in patients with dystonia responsive to anticholinergic drugs*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 63:304-308 1997.
29. Knappskog P.M., Flatmark T., Mallet J., et al.: *Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene*. Hum Mol Genet. 4:1209-1212 1995.
30. Leuzzi V., Carducci C., Carducci C., et al.: *Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome*. Neurology. 59(8):1241-1243 2002.
31. Lüdecke B., Dworniczak B., Bartholomé K.: *A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome*. Hum Genet. 95:123-125 1995.
32. Mathen D., Marsden C.D., Bhatia K.P.: *SSRI-induced reversal of levodopa benefit in two patients with dopa-responsive dystonia*. Mov Disord. 14:874-876 1999.
33. Nardocci N., Zorzi G., Blau N., et al.: *Neonatal dopa-responsive extrapyramidal syndrome in twins with recessive GTPCH deficiency*. Neurology. 60 (2):335-337 2003.
34. Naumann M., Pirker W., Reiners K., et al.: *[I-123]beta-CIT single-photon emission tomography in DOPA-Responsive dystonia*. Mov Disord. 12:448-451 1997.
35. Neville B.G., Parascandolo R., Farrugia R., Feliçe A.: *Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder*. Brain. 128 (Pt 10):2291-2296 2005.
36. Nygaard T.G., Takahashi H., Heiman G.A., et al.: *Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia*. Ann Neurol. 32:603-608 1992.
37. Nygaard T.G., Trugman J.M., de Yebenes J.G., Fahn S.: *Dopa-responsive dystonia: The spectrum of clinical manifestations in a large North American family*. Neurology. 40:66-69 1990.
38. Nygaard T.G., Waran S.P., Levine R.A., et al.: *Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy*. Pediatr Neurol. 11:236-240 1994.
39. Nygaard T.G., Wilhelmsen K.C., Risch N.J., et al.: *Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q*. Nat Genet. 5:386-391 1993.
40. Nygaard T.G.: *Dopa-responsive dystonia: 20 years into the L-dopa era*. Quinn N.P., Jenner P.G. Disorders of Movement: Clinical Pharmacological and Physiological Aspects. 1989 Academic Press London 323-337.
41. Rajput A.H., Gibb W.R.G., Zhong X.H., et al.: *DOPA-responsive dystonia – pathological and biochemical observations in a case*. Ann Neurol. 35:396-402 1994.
42. Regula J.U., Thoden U., Meinck H.M.: *Adult-onset dystonia: Atypical manifestation of Segawa disease*. Mov Disord. 22 (9):1335-1337 2007.
43. Rinne J.O., Iivanainen M., Metsähonkala L., et al.: *Striatal dopaminergic system in dopa-responsive dystonia: a multi-tracer PET study shows increased D2 receptors*. J Neural Transm. 111 (1):59-67 2004.
44. Sato K., Sumi-Ichinose C., Kaji R., et al.: *Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia*. Proc Natl Acad. Sci USA. 105 (34):12551-12556 2008.
45. Sawle G.V., Leenders K.L., Brooks D.J., et al.: *Dopa-responsive dystonia: (F-18)dopa positron emission tomography*. Ann Neurol. 30:24-30 1991.
46. Schiller A., Wevers R.A., Steenbergen G.C.H., et al.: *Long-term course of L-dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency*. Neurology. 63(8):1524-1526 2004.
47. Segawa M., Hosaka A., Miyagawa F., et al.: *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation*. Adv Neurol. 14:215-233 1976.
48. Snow B.J., Nygaard T.G., Takahashi H., Calne D.B.: *Positron emission tomographic studies of DOPA-responsive dystonia and early-onset idiopathic parkinsonism*. Ann Neurol. 34:733-738 1993.
49. Steinberger D., Topka H., Fischer D., Müller U.: *GCH1 mutation in a patient with adult-onset oromandibular dystonia*. Neurology. 52:877-879 1999.
50. Steinberger D., Weber Y., Korinthenberg R., et al.: *High penetrance and pronounced variation in expressi-*

vity of *GCH1* mutations in five families with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol.* 43:634-639 1998.

51. Swaans R.J.M., Rondot P., Renier W.O., et al.: *Four novel mutations in the tyrosine Hydroxylase gene in patients with infantile parkinsonism.* *Ann Hum Genet.* 64:25-312000.

52. Thony B., Blau N.: Mutations in the GTP cyclohydrolase I and 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase genes. *Hum Mutat.* 10:11-20 1997.

53. Wider C., Melquist S., Hauf M., et al.: *Study of a*

*Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1. Redefining DYT14 as DYT5.* *Neurology.* 70 (16 Pt 2):1377-13832008.

54. Willemsen M.A., Verbeek M.M, Kamsteeg EJ, et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis.* *Brain.* 133 (Pt 6):1810-18222010.

55. Zirn B, Steinberger D, Troidl C, et al.: *Frequency of GCH1 deletions in Dopa-responsive dystonia.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79 (2):183-196 2008.