

Aus dem Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse des phänotypischen Spektrums von
NKX2.1 Genmutationen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Schnittert-Hübener
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Krude

2. Prof. Dr. med. K. Sperling

3. Prof. Dr. med. H.-J. Christen

Datum der Promotion: 29.01.2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Einführung	1
1.2 Struktur und Funktion des <i>NKX2.1</i> Gens	1
1.3 Expression des NKX2.1-Proteins	3
1.4 <i>NKX2.1</i> Defizienz bei Mausmodellen	4
1.4.1 <i>NKX2.1</i> (-/-) Mäuse	4
1.4.2 <i>NKX2.1</i> (-/+) Mäuse	5
1.5 <i>NKX2.1</i> Defizienz beim Menschen	5
1.5.1 Schilddrüsenfunktionsstörungen	7
1.5.2 Lungenfunktionsstörungen	7
1.5.3 Motorik und Entwicklung	8
1.5.4 Überblick Bewegungsstörungen	8
1.5.5 Kombinationen der Symptome	10
1.6 Fragestellung	11
2 METHODIK	13
2.1 Verwendete Materialien	13
2.2 Studienaufbau	13
2.3 Patientenkollektiv	13

2.4	Studiendurchführung	14
2.4.1	Fragenkatalog	15
2.4.2	Videodokumentation	16
2.5	Auswertungsmethoden	18
2.5.1	Ergebnistabellen	18
2.5.2	Standard-Deviation-Score (SDS)	18
2.5.3	Clusteranalyse	18
2.5.4	Videoanalyse	19
3	ERGEBNISSE	20
3.1	Stammdaten der Patienten	20
3.1.1	Demografische Daten	20
3.1.2	Genotyp / Erbgang	21
3.2	Analyse bekannter Symptome	25
3.2.1	Schilddrüse	25
3.2.2	Lunge	26
3.2.3	Motorik / Bewegungsstörung	27
3.3	Analyse weiterer Symptome	34
3.3.1	Schwangerschaft und Geburt	34
3.3.2	Weitere kongenitale Anomalien	35
3.3.3	Hypophyse / Hypothalamus	36
3.4	Clusteranalyse	39
3.4.1	Bekannte Symptome	39
3.4.2	Einzelne Merkmale der Bewegungsstörung	40
3.4.3	Weitere Symptome	41
3.5	Genotyp-Phänotyp-Korrelation	44

4	DISKUSSION	46
4.1	Patientenkollektiv und potentielle Messfehler.....	46
4.2	Spektrum und Kombinationen bekannter Symptome	47
4.2.1	Schilddrüse	47
4.2.2	Lunge	48
4.2.3	Motorik	49
4.2.4	Kombinationen bekannter Symptome	50
4.3	Klassifikation der Bewegungsstörung.....	51
4.4	Spektrum und Kopplungen weiterer Symptome	52
4.5	Genotyp-Phänotyp-Korrelation	56
4.6	Klinische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse.....	57
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	60
6	LITERATURVERZEICHNIS	62
	Anhang	69
	Danksagung	73
	Eigene Publikationen.....	74
	Lebenslauf.....	77
	Erklärung	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sequenzen einer choreatischen Bewegungsstörung (" <i>belly dancing</i> ") ...	29
Abbildung 2: Sequenzen einer athetotischen Bewegungsstörung I.....	30
Abbildung 3: Sequenzen einer athetotischen Bewegungsstörung II.....	31
Abbildung 4: Längen-SDS- und IGF-1-SDS-Werte.....	36
Abbildung 5: Clusteranalyse bekannter Symptome	39
Abbildung 6: Häufigkeiten neuer Symptome (inkl. Prävalenzen in der Bevölkerung) ..	41
Abbildung 7: Gegenüberstellung der Symptome BEL und Muskelhypotonie.....	42
Abbildung 8: Gegenüberstellung der Symptome BEL und Frühgeburt	42
Abbildung 9: Gegenüberstellung der Symptome Fehlgeburt und Mutationsträger	43
Abbildung 10: Gegenüberstellung der Symptome Herzfehler und weitere Anomalien ..	43
Abbildung 11: Genotyp-Phänotyp-Korrelation	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: bisherige Publikationen der Patienten mit einer <i>NKX2.1</i> Genmutation	6
Tabelle 2: verwendete Materialien	13
Tabelle 3: Auflistung der externen Zentren	14
Tabelle 4: Videoprotokoll	17
Tabelle 5: Definition der Bewegungsstörungen	19
Tabelle 6: Patientenkollektiv	20
Tabelle 7: Genotypen und Stammbäume	22
Tabelle 8: Häufigkeiten der Schilddrüsenfehlfunktionen und -fehlbildungen	25
Tabelle 9: Häufigkeiten der Lungenfunktionsstörungen	26
Tabelle 10: Häufigkeiten der anamnestischen Angaben zur Motorik	27
Tabelle 11: Auswertung der Videoaufnahme	28
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Bewegungsstörung	31
Tabelle 13: Häufigkeiten der auffälligen neurologischen Befunde	32
Tabelle 14: Häufigkeiten der Daten zur Entwicklung	33
Tabelle 15: Häufigkeiten der Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	35
Tabelle 16: Häufigkeiten der weiteren kongenitalen Anomalien	35
Tabelle 17: Häufigkeiten der Daten zur hypophysären Funktion	37
Tabelle 18: Häufigkeiten der Daten zur hypothalamischen Funktion	38
Tabelle 19: Kombinationen der bekannten Symptome	40
Tabelle 20: Merkmalskombinationen der Bewegungsstörung	40

Abkürzungsverzeichnis

AD	autosomal dominant
ADH	antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
ARDS	acute respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom)
ASD	Atriumseptumdefekt (Vorhofseptumdefekt)
BHC	benigne hereditäre Chorea
BMI	body mass index (Körpermasseindex)
bzw.	beziehungsweise
CCSP	clara cell secretory proteine (Clarazellen sekretorisches Protein)
CGH	comperative genomische Hybridisierung
CH	congenital hypothyroidism (kongenitale Hypothyreose)
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d.h.	das heißt
DVD	digital versatile disc (digitale vielseitige Scheibe)
EPMS	extrapyramidalmotorisches System
evtl.	eventuell
et al.	und andere
del	Deletion
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GHRH-Test	growth hormone releasing hormone-Test (Test zur Bestimmung der Freisetzung vom Wachstumshormon)
IGF-1	Insuline-like growth factor-1 (insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1)
IGFBP3	Insuline-like growth factor-1 binding protein-3 (Bindungsprotein-3 des insulinähnlichen Wachstumsfaktors)
inkl.	inklusive
LH	luteinisierendes Hormon
m	männlich
MGE	mediale ganglionäre Eminenz
miss	missense Mutation
MLG	Muskelleitgeschwindigkeit

MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon
n	Anzahl der Patienten
n.a.	nicht angegeben
Ncl.	Nucleus (Kern)
Ncll.	Nucleoli (Kerne)
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NNR	Nebennierenrinde
non	nonsense Mutation
NPY	Neuropeptid Y
PM	Punktmutation
s	Sekunde
SDS	standard deviation score (Standardabweichung)
SP-A	Surfactantprotein A
SP-B	Surfactantprotein B
SP-C	Surfactantprotein C
SP-D	Surfactantprotein D
SPZ	sozialpädiatrisches Zentrum
SSW	Schwangerschaftswoche
T3	Trijodthyronin
T4	Tetraiodthyronin, Thyroxin
TG	Thyreoglobulin
TPO	Thyroideaperoxidase
TSH	thyroid stimulating hormone (Schilddrüsen stimulierendes Hormon, Thyreotropin)
T/ebp	thyroid-specific enhancer binding protein (schilddrüsen-spezifisches Bindungsprotein)
TTF-1 / TITF-1	thyroid transcription factor 1 (schilddrüsen-spezifischer Transkriptionsfaktor 1)
u.a.	unter anderem
VSD	Ventrikelseptumdefekt
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Die kongenitale Hypothyreose (CH) ist mit einer Inzidenz von 1 zu 3000 Neugeborenen das häufigste angeborene endokrinologische Krankheitsbild. Die CH wird routinemäßig im Neugeborenen-Screening erfasst und mit Schilddrüsenhormon behandelt. Eine frühzeitige Erkennung und adäquate Dosierung ermöglicht eine normale körperliche und geistige Entwicklung der betroffenen Kinder ^{1,2}.

Trotz einer adäquaten Schilddrüsenhormonbehandlung wurden einige Kinder beschrieben, die kein normales Entwicklungsziel erreichten. Einige dieser Patienten fielen durch eine Bewegungsstörung, eine statomotorische Entwicklungsverzögerung und häufige pulmonale Infekte auf. Bei diesen Kindern konnte ein Defekt des *NKX2.1* Gens nachgewiesen werden ³⁻⁵.

NKX2.1 Mutationen wurden ebenfalls in Familien nachgewiesen, die an einer benignen hereditären Chorea (BHC) erkrankten ohne Beeinträchtigung der Schilddrüsen- oder Lungenfunktion ^{6,7}. Eine Mutation im *NKX2.1* Gen kann demnach zu einem variablen Krankheitsbild führen, mit Symptomen einer gestörten Schilddrüsen-, Lungen- und Basalganglienfunktion.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes einer *NKX2.1* Defizienz erfolgte bislang nur anhand einzelner publizierter Fallberichte, mit einer hohen Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes ^{3-5,8-22}. In der hier durchgeführten Studie konnte erstmalig eine größere Patientengruppe (n=30) umfassend und standardisiert untersucht werden. Dabei wurden sowohl bekannte als auch neue Symptome analysiert, mit dem Ziel das gesamte Spektrum an Phänotypen einer *NKX2.1* Defizienz zu beschreiben.

1.2 Struktur und Funktion des *NKX2.1* Gens

Das *NKX2.1* Gen liegt auf dem Chromosom 14q13.3 und kodiert für den Transkriptionsfaktor NKX2.1, der durch die Bindung an eine Promoterregion der DNA die Transkription von spezifischen Genen der Schilddrüse, Lunge und des zentralen Nervensystems (ZNS) aktiviert ²³⁻²⁵. Das *NKX2.1* Gen wurde nach den Erstbeschreibern der NK-Familie, Nirenberg und Kim („NK“) benannt, die spezifische NK-Domänen erstmals bei

dem Tiermodell Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) nachweisen konnten²⁶. Darüber hinaus ist dieses Gen unter weiteren Namen bekannt. Durch die primäre Entdeckung des Transkriptionsfaktors schilddrüsenspezifischer Gene²⁴ wurde das *NKX2.1* Gen zunächst als „*Thyroid Transcription Factor-1*“ (*TTF-1* bzw. *TITF-1*) oder auch als „*Thyroid-specific enhancer binding protein*“ (*T/ebp*) benannt²⁷. Später wurde bekannt, dass *NKX2.1* außerdem die Transkription von wichtigen Genen der Lunge und des ZNS reguliert, sodass das Gen nun zunehmend unter dem Namen *NKX2.1* geführt wird. In den bekannten Suchmasken des OMIM, Genmap und Pubmed werden alle Bezeichnungen (*TTF-1*, *TITF-1*, *T/ebp* und *NKX2.1*) verwendet.

In der Schilddrüse aktiviert *NKX2.1* die Transkription der Gene der Thyroideperoxidase (TPO)^{25,28}, Thyreoglobulin (TG)^{24,29} und des TSH-Rezeptors^{29,30}, die in der Biosynthese der Schilddrüsenhormone von essentieller Bedeutung sind.

In der Lunge reguliert *NKX2.1* die Expression der Gene, die für das Surfactant kodieren³¹: das Surfactantprotein A (SP-A)^{32,33}, B (SP-B)³⁴⁻³⁶, C (SP-C)³⁷⁻³⁹, D (SP-D)⁴⁰ und das Clara-Zell-sekretorische Protein (CCSP)^{41,42}. Diese Surfactantproteine setzen die Oberflächenspannung der Alveolen herab und erleichtern so den Atemgasaus-tausch in der Lunge, was insbesondere postnatal für die pulmonale Adaptation des Neugeborenen wichtig ist. Den einzelnen Surfactantproteinen werden dabei spezifische Funktionen zugesprochen: SP-A spielt eine wichtige Rolle in der Immunantwort der Lunge, SP-B und SP-C sind wichtig in der Adsorption und intrapulmonalen Verteilung des Surfactants und SP-D ist für die Wiederaufnahme und die Metabolisierung von sekretiertem Surfactant zuständig^{43,44}.

Der Einfluss des Transkriptionsfaktors *NKX2.1* auf die Entwicklung und Funktion des ZNS ist Gegenstand aktueller Forschung. Bisher ist bekannt, dass *NKX2.1* für die Synthese von Nestin, einem Strukturprotein der neuroepithelialen Stammzellen verantwortlich ist, über das *NKX2.1* die Organogenese des Vorderhirns reguliert⁴⁵. Aus dem Vorderhirn gehen im Laufe der Embryogenese das Tel- und Diencephalon hervor.

Im Bereich des Telencephalons spielt *NKX2.1* eine essentielle Rolle in der Entwicklung und Funktion des Globus Pallidum und des Striatums. Das Globus Pallidum und das Striatum sind wichtige Kerne der Basalganglien, die die Bahnung und Verarbeitung von Bewegungen steuern und denen eine wichtige Funktion in der Entstehung von Bewegungsstörungen zugesprochen wird. Weiterhin reguliert *NKX2.1* die Entwicklung und Migration der striatalen und kortikalen Interneurone⁴⁶⁻⁴⁹. Den kortikalen Interneuronen

wird eine wichtige Funktion der kognitiven Fähigkeiten zugesprochen. Immunhistochemische Untersuchungen des ZNS eines verstorbenen Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation zeigten eine deutliche Reduktion der Anzahl der striatalen Interneurone⁵⁰.

Im Bereich des Dienzephalons steuert *NKX2.1* über die *Fgf8* Expression die Hypophysenentwicklung⁵¹. In der Hypophyse wiederum reguliert *NKX2.1* die Funktion der Wachstumshormon- und Prolaktin-exprimierenden Zellen⁵². Im Hypothalamus, einem wichtigen Regulationszentrum des vegetativen Nervensystems, beeinflusst *NKX2.1* die Neuropeptid Y (NPY)-Synthese. Das NPY steuert über den Nucleus (Ncl.) paraventricularis des Hypothalamus die Nahrungsaufnahme⁵³.

1.3 Expression des *NKX2.1*-Proteins

In Studien an Mäuse- und Rattenembryonen wurde die Expression des Transkriptionsfaktors *NKX2.1* untersucht. Diese Expressionsstudien konnten zeigen, dass *NKX2.1* bereits in der frühen Embryonalentwicklung in der Schilddrüse, der Lunge und im ZNS exprimiert wird^{54,55}.

Im Bereich der Schilddrüse wird *NKX2.1* bereits früh in der Anlage exprimiert⁵⁶, zu späteren Entwicklungsstadien zeigt sich eine Expression in den Follikelzellen⁵⁴.

In der Lungenanlage wird *NKX2.1* im Bronchialepithel exprimiert^{31,57}. Mit fortschreitender Differenzierung ist die *NKX2.1* Expression auf die Clarazellen und Typ II-Alveolarzellen begrenzt, die für die Surfactantbildung zuständig sind^{54,58}.

Im Bereich des ZNS ist *NKX2.1* im Dienzephalon und im Telenzephalon exprimiert. Im Telenzephalon zeigt sich zunächst eine Expression in den rostrobasalen Anteilen, aus welchen sich die mediale ganglionäre Eminenz (MGE, Anlage des Globus pallidum der Basalganglien), Teile des Septums und die preoptische Region bilden. Später wird *NKX2.1* im Bereich der MGE exprimiert⁵¹, aus der die Interneurone des Striatums und des cerebralen Kortex migrieren^{49,59}. In diesem Entwicklungsstadium wird der Transkriptionsfaktor *NKX2.1* auch im Striatum exprimiert^{51,60}.

Im Bereich des Dienzephalons lässt sich eine *NKX2.1* Expression unter anderem im Hypothalamus und im Infundibulum erkennen, aus dem sich später die Neurohypophyse entwickelt⁶¹. Die Adenohypophyse hingegen entwickelt sich aus dem Rachendach und zeigt keine *NKX2.1* Expression. Im Hypothalamus ist *NKX2.1* sowohl in den vorderen, mittleren, als auch in den hinteren Kerngruppen exprimiert^{54,61,62}.

1.4 *NKX2.1* Defizienz bei Mausmodellen

1.4.1 *NKX2.1* (-/-) Mäuse

Um den Einfluss des Transkriptionsfaktors *NKX2.1* auf die Entwicklung und Funktion der oben beschriebenen Organe und Kerne zu erfassen, wurden detaillierte Studien an *NKX2.1* Knockout-Mäusen durchgeführt^{63,64}. Die gezielte Ausschaltung beider *NKX2.1* Allele führt bei der Maus zu einem komplexen Phänotyp. Die Knockout-Mäuse versterben kurz nach der Geburt an einer respiratorischen Insuffizienz aufgrund einer gestörten Lungenentwicklung. In histologischen Untersuchungen lassen sich statt der Lungen nur rudimentäre Bronchialbäume nachweisen. Differenzierte Typ I- und Typ II-Alveolarzellen sind nicht vorhanden^{27,64}.

Die Schilddrüse ist bei den neugeborenen *NKX2.1* Knockout-Mäusen nicht vorhanden. In der frühen Embryonalentwicklung lässt sich eine Schilddrüsenanlage nachweisen; eine weitere Entwicklung des Organs bleibt aber aus.

Im ZNS zeigen sich komplexe Fehlbildungen im Bereich des Tel- und Dienzephalons^{27,62}. Im Bereich der zum Telenzephalon gehörenden Basalganglien lassen sich bei neugeborenen Knockout-Mäusen ein dysmorphes Pallidum und Striatum erkennen²⁷. Bereits in frühen Stadien der Embryogenese fehlt die Anlage des Globus Pallidum (MGE) anstelle dessen eine dysmorphe striatale Anlage gebildet wird⁵¹. Auch die striatalen und kortikalen Interneurone sind in ihrer Anzahl stark reduziert^{49,51,59}. Daneben lassen sich bei Knockout-Mäusen Entwicklungsdefekte der mesenzephalen dopaminergen Neurone nachweisen, die das Striatum mit anderen Regionen des Telenzephalons verbinden⁶⁵.

Im Dienzephalon zeigen sich Fehlbildungen des Hypothalamus und der Hypophyse²⁷. Die vorderen hypothalamischen Kerngruppen (der Ncl. supraopticus, der Ncl. paraventricularis, der Ncl. suprachiasmaticus und der Ncl. preopticus) sind verkleinert. Sie dienen neben der Synthese des antidiuretischen Hormons (ADH) und des Oxytocin auch der Schmerzverarbeitung, der Regulation der Körpertemperatur und des zirkadianen Rhythmus. Der Ncl. arcuatus ist Bestandteil der mittleren Gruppe des Hypothalamus und fehlt vollständig. Er steuert zusammen mit dem Ncl. paraventricularis die Nahrungsaufnahme und die Produktion der Releasing-Hormone. Auch die Corpora mamillaria der hinteren hypothalamischen Kerngebiete fehlen. Ihnen wird eine wichtige Rolle für die Reproduktion und Lernvorgänge zugesprochen.

Die Adeno- und Neurohypophyse, als weiterer Bestandteil des Dienzephalons, lassen sich ebenfalls nicht in Knockout-Mäusen nachweisen. Studien an Mäusen, in denen gezielt das *NKX2.1* Gen in differenzierten Neuronen des ZNS ausgeschaltet wurde, zeigen Zeichen einer gestörten Hypophysenfunktion. Sie fallen durch eine verzögerte Pubertät, eine verminderte Reproduktionskapazität und eine verkürzte reproduktive Phase auf ⁶⁶.

1.4.2 *NKX2.1* (-/+) Mäuse

Studien an heterozygoten *NKX2.1* Knockout-Mäusen, in denen nur eines der beiden Allele ausgeschaltet wurde, zeigen keine Dysgenesen der Schilddrüse, Lunge oder des ZNS ²⁷. Diese Mäuse versterben daher nicht nach der Geburt, wodurch sich die Möglichkeit genauerer endokrinologischer und neurologischer Untersuchungen ergibt. Es konnte gezeigt werden, dass die Koordinationsfähigkeit der *NKX2.1* heterozygoten Mäusen schlechter ausfiel als bei Wildtypmäusen. Im Rotarod (Drehstab)-Test fielen die heterozygoten Mäuse bei zunehmender Geschwindigkeit schon nach einem kürzeren Zeitintervall vom Drehstab als die Wildtyp-Mäuse. Zudem wurden bei heterozygoten Mäusen im Durchschnitt signifikant höhere TSH-Werte (bei normalen T4-Werten) gemessen. Die Schilddrüsenarchitektur und -größe waren normal ¹¹.

1.5 *NKX2.1* Defizienz beim Menschen

Beim Menschen konnten bislang ausschließlich heterozygote *NKX2.1* Mutationen beschrieben werden. Im Unterschied zum milden Phänotyp bei der heterozygot betroffenen Maus, weisen alle bisher beschriebenen Patienten mit einem *NKX2.1* Gendefekt einen schwereren Phänotyp auf.

Eine größere Patientengruppe wies das neurologische Krankheitsbild einer BHC auf. In großen Familienstudien konnte mittels einer Linkage Analyse bei einigen dieser Patienten eine *NKX2.1* Mutation nachgewiesen werden ^{6-10,13,17-21}.

Bei einer weiteren Patientengruppe wurden gezielt molekulargenetische Untersuchungen auf eine *NKX2.1* Mutation durchgeführt. Diese Patienten fielen durch ein komplexes Krankheitsbild auf, das entsprechend der Expression und Funktion des Transkriptionsfaktors *NKX2.1* zu Störungen der Motorik, Schilddrüsen- und/oder Lungenfunktion führen kann ^{3-5,11,14,15} (Tabelle 1).

Tabelle 1: bisherige Publikationen der Patienten mit einer *NKX2.1* Genmutation

Nr.	Autor	Jahr	Patienten	Mutation	Phänotyp					Vererbung	
					Schilddrüse	Sonographie	Szintigraphie	Lunge	Motorik		
1	Devriendt et al.	1998	w	D	Hyperthyreotropinämie	n.a.	geringe Aufnahme	Atemnotsyndrom + rezidivierende Pneumonien	Hypotonie + Rumpfataxie	AD	
2	Iwatani et al.	2000	w	D (+PAX-9)	Hyperthyreotropinämie	n.a.	n.a.	rezidivierende Pneumonien	Hypotonie	de novo	
			w		Hyperthyreotropinämie	n.a.	n.a.	rezidivierende Pneumonien (letal)	Hypotonie		
3	Breedvelt et al.	2002	m	D	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC	de novo	
			w (6); m (16)	PM	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC	AD	
			w (11); m (2)	PM	CH (1)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC	AD
			w (1); m (2)	PM	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC	AD
4	Krude et al.	2002	m	D (+PAX-9)	CH	Hypoplasie	n.a.	Atemnotsyndrom + rezidivierende Atemwegsinfekte	Choreoathetose	de novo	
			m	PM	CH	Hypoplasie	---	Atemnotsyndrom + rezidivierende Atemwegsinfekte	Choreoathetose	AD	
			m	PM	Hyperthyreotropinämie	---	n.a.	---	Choreoathetose	de novo	
			m	PM	CH	Hypoplasie	---	---	Choreoathetose	n.a.	
			m	PM	CH	Aplasie	Aplasie	Atemnotsyndrom	Choreoathetose + Hypotonie	AD	
5	Pohlentz et al.	2002	m	PM	Hyperthyreotropinämie	---	---	Atemnotsyndrom	Chorea + Hypotonie	de novo	
6	Kleiner-Fisman et al.	2003	w	PM	---	n.a.	n.a.	n.a.	BHC	AD	
			w		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC		
			w		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC		
			w		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC		
			w		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC		
7	Petek et al.	2003	m	D	n.a.	n.a.	n.a.	Atemnotsyndrom	Hypotonie	n.a.	
8	Doyle et al.	2004	w	PM	Hyperthyreotropinämie	---	geringe Aufnahme	Atemnotsyndrom	Choreoathetose + Ataxie	AD	
			m		Hyperthyreotropinämie	---	geringe Aufnahme	Atemnotsyndrom	Choreoathetose + Ataxie		
			w		Hyperthyreotropinämie	n.a.	n.a.	rezidivierende Pneumonien	Ataxie	AD	
			w		late onset Hypothyreose	n.a.	n.a.	Atemnotsyndrom	Ataxie		
9	Willemsen et al.	2005	m	PM	Hyperthyreotropinämie	n.a.	n.a.	Atemnotsyndrom + rezidivierende Atemwegsinfekte + Lungencarcinom (letal)	BHC + Hypotonie	de novo	
10	Asmus et al.	2005	w	PM	CH	Hypoplasie	n.a.	Atemnotsyndrom	BHC	AD	
			w		CH	Hypoplasie	n.a.	Atemnotsyndrom	BHC + Hypotonie		
			w		CH	n.a.	n.a.	---	BHC + Hypotonie		
			m		CH	n.a.	n.a.	Atemnotsyndrom	BHC + Hypotonie		
11	do Carmo Costa et al.	2005	m	PM	---	---	---	---	BHC	AD	
			w		---	---	---	---	BHC		
12	Moya et al.	2006	w	D	Hyperthyreotropinämie	n.a.	geringe Aufnahme	---	Choreoathetose	AD	
			w		Hyperthyreotropinämie	n.a.	geringe Aufnahme	---	Choreoathetose		
13	Devos et al.	2006	m	D (+PAX-9)	late onset Hypothyreose	n.a.	n.a.	rezidivierende Atemwegsinfekte	BHC	AD	
			m		CH	n.a.	n.a.	Atemnotsyndrom + rezidivierende Atemwegsinfekte	BHC		
			m		Hyperthyreotropinämie	n.a.	n.a.	---	BHC		
14	Asmus et al.	2007	w	PM	---	---	---	---	BHC	AD	
			w		---	---	---	---	BHC		
			m	PM	---	---	---	---	BHC	AD	
			m	PM	---	---	---	---	BHC	AD	
			m	PM	---	---	---	---	BHC	AD	
15	Provenzano et al.	2007	m	PM	---	---	---	---	BHC	AD	
16	Ferrara et al.	2008	m	PM	CH	n.a.	Athyreose	Atemnotsyndrom	BHC	AD	
			w	PM	Hyperthyreotropinämie	---	---	---	BHC		
			m	PM	CH	---	---	---	BHC		
17	Glik et al.	2008	m	PM	late onset Hypothyreose	n.a.	n.a.	---	BHC	AD	
			m		late onset Hypothyreose	n.a.	n.a.	Asthma	BHC		
			m		late onset Hypothyreose	n.a.	n.a.	---	BHC		
			w		n.a.	n.a.	n.a.	Lungencarcinom	BHC		
18	Asmus et al.	2008	w	PM	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	BHC	n.a.	
19	Maquet et al.	2009	w	PM	Hyperthyreotropinämie	n.a.	n.a.	Atemnotsyndrom (letal)	n.a.	de novo	

m= männlich, w = weiblich, D= Deletion, PM= Punktmutation, AD = autosomal-dominant, de novo= Spontanmutation, n.a. = fehlende Angaben, --- = nicht betroffen

1.5.1 Schilddrüsenfunktionsstörungen

In bisherigen Einzelfallberichten konnten bei einigen Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation Schilddrüsenfunktionsstörungen beschrieben werden. Einige dieser Patienten weisen eine CH auf, die postnatal durch eine TSH-Erhöhung bei niedrigen T4-Werten diagnostiziert wurde^{5,8,17,19}. Der CH liegen in der Mehrzahl Schilddrüsenfehlbildungen in Form einer Aplasie, Hypoplasie oder Ektopie zugrunde. Bei einzelnen Patienten konnten anhand einer Schilddrüsenultraschalluntersuchung und/oder -szintigraphie eine Aplasie^{5,19}, eine Hypoplasie^{5,8} oder eine niedrige Technetium-Aufnahme (niedriges Uptake)^{3,15,16} nachgewiesen werden. Eine Ektopie wurde bislang nicht beschrieben. Bei einer weiteren Gruppe von Patienten wurden postnatal erhöhte TSH-Werte bei normalen T4-Werten im Sinne einer Hyperthyrotroponinämie festgestellt^{3-5,11,15,17,19,22}. Bei anderen Patienten wurde erst im Verlauf eine Hypothyreose mit TSH-Erhöhung und T4-Erniedrigung diagnostiziert^{15,17,20}. Diese Schilddrüsenfehlfunktion wird in der vorliegenden Arbeit als „*late onset* Hypothyreose“ bezeichnet. Alle Patienten erhielten eine Schilddrüsenhormontherapie. Bei keinem der Patienten wurden Schilddrüsenantikörper nachgewiesen.

Eine weitere Gruppe an Patienten wies eine normale Schilddrüsenfunktion mit unauffälligen Hormonwerten und normalen Sonographie- und/oder Szintigraphiebefunden auf^{9,10,13}. In einigen Fallberichten wurden keine Angaben zur Schilddrüsenfunktion gemacht^{6,7,9,14,50}.

1.5.2 Lungenfunktionsstörungen

In bisherigen Fallberichten konnten neben Schilddrüsenerkrankungen auch Lungenfunktionsstörungen beschrieben werden. Einige Patienten erkrankten postnatal an einem Atemnotsyndrom^{3,5,8,11,12,14,15,17,19,22}. Davon entwickelte ein Patient im Verlauf eine Ateminsuffizienz und verstarb im Alter von einem Monat²². Andere Patienten zeigten eine normale postnatale pulmonale Adaptation, erkrankten aber im Kleinkindalter an rezidivierenden Atemwegsinfekten^{3-5,12,15,17}, wobei einer dieser Patienten an einer Ateminsuffizienz im Alter von drei Jahren verstarb⁴. In einigen Arbeiten wurde ein Asthma bronchiale beschrieben^{17,20}. Zwei weitere Patienten erkrankten an einem Lungenkarzinom, woran diese im Alter von 23 und 62 Jahren verstarben²⁰. Demgegenüber wurden in anderen Fallberichten normale Lungenfunktionen beschrieben^{5,8-10,16-20}. In einigen Publikationen wurden keine Angaben zur Lungenfunktion gemacht^{6,7,13,21}.

1.5.3 Motorik und Entwicklung

In allen Fallberichten wurden Bewegungsstörungen beschrieben. Eine größere Gruppe an Patienten wies das Krankheitsbild einer familiären, gutartigen Chorea (benigne hereditäre Chorea, BHC) auf. Diese Patienten fielen durch eine früh beginnende choreatische Bewegungsstörung mit nicht progressivem Verlauf und einer normalen geistigen Entwicklung auf^{6-10,17,20,21}. Daneben zeigten sich keine weiteren Symptome.

Andere Einzelfallberichte beschrieben neben Schilddrüsen- und Lungenfunktionsstörungen ebenfalls eine Bewegungsstörung, die als Chorea, Choreoathetose oder Ataxie bezeichnet wurde^{3-5,8,12,15-17,20,22}.

Zusätzlich wurden eine Muskelhypotonie^{3-5,14}, eine Dysarthrie, eine Gangstörung mit häufigen Stürzen und eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung^{9,10,12,13,17-19} beschrieben. Einige Publikationen konnten im Verlauf eine Verbesserung der Bewegungsstörungen beschreiben^{12,21,67}. Bei einzelnen Patienten wurden Intelligenztests angewandt, die bei manchen Patienten eine normale kognitive Funktion^{8,17,20}, bei anderen niedrige Intelligenzquotienten ergaben^{16,19}.

1.5.4 Überblick Bewegungsstörungen

Bewegungsstörungen können im Kindesalter aufgrund verschiedener statischer oder progressiver Erkrankungsprozesse auftreten, die sich häufig (im Gegensatz zu Bewegungsstörungen beim Erwachsenen) nicht auf spezifische Regionen des ZNS zurückführen lassen⁶⁸. Dementsprechend bezieht sich die aktuelle Einteilung der Bewegungsstörungen vornehmlich auf die vorliegende Symptomatik und nicht auf spezifische Regionen des ZNS, wie beispielsweise die Basalganglien. Insbesondere wird hierbei auf die Bezeichnung der Basalganglien als extrapyramidalmotorisches System (EPMS) verzichtet. Diese Bezeichnung wurde erstmals 1912 von Kinner Wilson verwendet, um den für die Motorik verantwortlichen Pyramidenbahn-Systemen ein extrapyramidalmotorisches System gegenüberzustellen. Nach heutigem Wissensstand können die beiden Systeme nicht klar voneinander getrennt werden. Dementsprechend ist auch der Begriff der extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörung in der Beschreibung von Bewegungsstörungen nicht mehr aktuell.

Die Chorea ist die am häufigsten beschriebene Bewegungsstörung bei Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation. Sie ist definiert als eine abrupt und irregulär einsetzende, nicht repetitive, zufällig verteilt auftretende Bewegung⁶⁹.

Choreiformen Bewegungsstörungen im Kindesalter können vielfältige Ursachen und Schädigungsorte zugrunde liegen. Als unspezifisches Symptom können sie bei perinatalen Schädigungen, Enzephalitiden und Gefäßmissbildungen auftreten. Zu den weiteren Ursachen im Kindes- und Erwachsenenalter gehören degenerative Erkrankungen der Basalganglien (z.B. Chorea Huntington), metabolische Erkrankungen (z.B. Hypokalzämie, Hyponatriämie, etc.), vaskuläre Erkrankungen (z.B. Lupus erythematoses), traumatische Erkrankungen (z.B. Verbrennungen), toxische Erkrankungen (z.B. Isoniazid, Lithium, etc.) oder Infektionen (z.B. Chorea minor).

Die BHC ist ein neurologisches Krankheitsbild, das erstmals 1966 durch Haerer et al.⁷⁰ und Pincus et al.⁷¹ beschrieben wurde. Es zeichnet sich im Gegensatz zur Chorea Huntington durch einen frühen Beginn mit nicht progressivem Verlauf und fehlender Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten aus. Bei einigen der Patienten mit einer BHC konnten *NKX2.1* Mutationen nachgewiesen werden^{6,9,10,13,18,21,67}, wohingegen andere Patienten mit einer BHC keine *NKX2.1* Mutationen aufwiesen⁷².

Bei bisher beschriebenen Patienten wurden neben einer Chorea auch athetotische und ataktische Bewegungsstörungen beschrieben, die von der Chorea abgegrenzt werden müssen. Die initial 1871 von William Hammond⁷³ beschriebene Athetose ist definiert als langsame, drehende, windende, kontinuierliche Bewegung, die vor allem die distalen Extremitäten aber auch die Gesichts- und die Nackenmuskulatur betreffen können⁷⁴. Die Athetose ist nicht einheitlich definiert. Sie wird von einigen Arbeitsgruppen als eigenständige Bewegungsstörung definiert⁷⁵, andere beschreiben die Athetose als „langsame Chorea“ oder rechnen sie als Sonderform der Dystonie zu⁶⁸. Ursächlich können der Athetose unter anderem eine infantile Zerebralparese, eine Ischämie oder ein Trauma zugrunde liegen. Zu den spezifischen Schädigungsorten werden hauptsächlich die Basalganglien gezählt, wobei der Kortex, die Capsula interna und der Thalamus ebenso involviert sein können⁷⁶.

Der Myoklonus zeichnet sich durch plötzliche und kurze unwillkürliche Bewegungsmuster aus, die zumeist nur einzelne Muskeln bzw. Muskelgruppen betreffen⁷⁷. Ursächlich können dem Myoklonus genetische, posthypoxische, metabolische, autoimmune, vaskuläre und neurodegenerativen Erkrankungen zugrunde liegen⁷⁵, wobei ein Myoklonus auch physiologisch (z.B. als Einschlafmyoklonus) auftreten kann. Zu spezifischen Schädigungsorten zählen Bereiche des Hirnstamms oder des Rückenmarks⁷⁶.

Die Dystonie ist definiert als eine Bewegungsstörung, die durch unwillkürlich anhaltende Muskelkontraktionen zu verzerrenden, repetitiven Bewegungen oder abnormen Haltungen führt ⁷⁸. Ursächlich liegen der Dystonie unter anderem genetische Störungen (z.B. ideopathische generalisierte Dystonie), Störungen des dopaminergen Systems (z.B. durch Medikamente), metabolische Erkrankungen (z.B. Morbus Wilson), degenerative Erkrankungen (z.B. Ataxia teleangiectasia, Hallervorden Spatz Syndrom), Infektionen (z.B. Enzephalitiden), psychogene Erkrankungen oder medikamentöse Therapien (z.B. Butyrophenone, Carbamazepine) zugrunde. Die anatomische Lokalisation der Schädigung befindet sich häufig im Bereich der Basalganglien ⁷⁹, kann sich aber auch im Bereich des Kortex befinden ⁸⁰.

Die Ataxie ist ein Oberbegriff für verschiedene Störungen der Bewegungskoordination, wobei eine Rumpfataxie, Standataxie, Gangataxie und eine Ataxie bei Zielbewegungen (mit Dysmetrie, Asynergie und Hypermetrie) unterschieden werden. Ursächlich können einer Ataxie genetische, postinfektiöse, traumatische, vaskuläre und neoplastische Erkrankungen zugrunde liegen, wobei Schädigungen des Kleinhirns (zerebelläre Ataxie) von Schädigungen des Rückenmarks (spinale, sensible Ataxie) unterschieden werden ⁶⁸.

1.5.5 Kombinationen der Symptome

Anhand mehrerer Fallberichte konnte bislang ein komplexes Krankheitsbild beschrieben werden mit einer großen Variabilität an möglichen Konstellationen der bereits erwähnten Symptome.

In der Gruppe von Patienten mit einer BHC zeigten einige Patienten nur eine choreatische Bewegungsstörung ^{6,7,9,10,13,18,21,67}, wobei andere Patienten neben einer BHC auch eine Schilddrüsen- oder Lungenfunktionsstörung aufwiesen ^{8,17,19,20}. In einzelnen Fallberichten von Patienten mit einer BHC wurden keine Angaben zur Schilddrüsenfunktion gemacht ^{7,14,20,21}. Demgegenüber werden in weiteren Arbeiten Krankheitsbilder mit Störungen der Motorik, Schilddrüsen- und Lungenfunktion beschrieben. Einige dieser Patienten zeigten alle drei Symptome (d.h. eine Bewegungsstörung in Kombination mit einer Schilddrüsen- und Lungenfunktionsstörung) ^{3-5,11,15,19}. Andere Patienten wiesen eine Bewegungsstörung nur in Assoziation mit einer Schilddrüsenstörung auf ^{5,16,17,19}. Bei Patienten, die nur an einer kongenitalen Hypothyreose ohne motorische Auffälligkeiten erkrankten, wurden bislang keine *NKX2.1* Mutationen nachgewiesen ⁸¹⁻⁸³.

In einigen Fallberichten wurde neben Störungen der Motorik, Schilddrüsen- und Lungenfunktion auch eine Oligodontie (fehlerhafte permanente Dentition) beschrieben. Bei diesen Patienten liegt eine Deletion des Chromosoms 14 vor, die neben *NKX2.1* auch das benachbart liegende *PAX-9* Gen betrifft^{3-5,7,14,16,17}. *PAX-9* spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der Zahnentwicklung und kann bei einer Mutation entsprechend zu Zahnentwicklungsstörungen führen⁸⁴⁻⁸⁶.

1.6 Fragestellung

Die *NKX2.1* Defizienz ist eine Erkrankung mit einer großen klinischen Variabilität. Anhand einzelner Publikationen von Patienten mit einer heterozygoten *NKX2.1* Mutation konnten Fehlfunktionen der Schilddrüse, Lunge, der Motorik sowie der statomotorischen Entwicklung beschrieben werden.

Aus Studien an Knockout-Mäusen ist bekannt, dass das *NKX2.1* Gen eine wichtige Aufgabe für die Entwicklung und die Funktionen der Schilddrüse, Lunge und vieler Kernregionen des ZNS hat. Knockout-Mäuse zeigen neben Fehlbildungen der Schilddrüse, der Lunge, der Basalganglien und der striatalen und kortikalen Interneurone auch Fehlbildungen im Bereich der hypothalamischen Kerne und der Hypophyse.

Am Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie (IEPE) der Charité Berlin wurde seit der Erstbeschreibung des Gendefekts^{5,7} eine größere Anzahl an neuen *NKX2.1* Mutationen diagnostiziert. Diese Patienten wurden durch eine Schilddrüsenunterfunktion in Kombination mit einer Bewegungsstörung und/oder pulmonalen Fehlfunktion rekrutiert. Durch molekulargenetische Untersuchungen der Familienangehörigen dieser Indexpatienten wurden zusätzlich weitere Mutationsträger erfasst.

Anhand dieser größeren Gruppe von Mutationsträgern (Indexfälle und Familienangehörige) ist ein Ziel dieser Arbeit, das erweiterte Spektrum an Symptomen der *NKX2.1* Defizienz detailliert zu beschreiben. Mit Hilfe einer breiten Datenerfassung anamnestischer und klinischer Befunde liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Registrierung bekannter und möglicher weiterer Symptome sowie deren Assoziation (Clustering) zueinander. Darüber hinaus ist die Definition und Zuordnung der Bewegungsstörung mit Hilfe einer standardisierten videogestützten Auswertung nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ein weiteres Ziel dieser Dissertation.

Folgende Fragestellungen bilden den Rahmen dieser Studie:

1. Welches Spektrum an bekannten Symptomen lässt sich in der Patientengruppe finden und in welchen Kombinationen treten diese Symptome auf?
2. Welche Muster an Bewegungsstörungen (Chorea, Dystonie, Athetose, Myoklonus und Ataxie) können bei einer *NKX2.1* Mutation anhand von standardisierten Kriterien diagnostiziert werden? Lässt sich eine Aussage zur Entwicklung der Bewegungsstörung im Verlauf treffen?
3. Welche weiteren, bisher nicht beschriebenen Symptome lassen sich bei den Patienten erfassen? Lassen sich, entsprechend den Beobachtungen an Knockout-Mäusen auch Symptome einer Fehlfunktion des Hypothalamus, der Hypophyse oder der kortikalen Funktionen (Interneurone) finden?
4. Treten einzelne Symptome assoziiert als „Cluster“ auf?
5. Liegt in dieser Patientengruppe eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation vor?

2 METHODIK

2.1 Verwendete Materialien

Tabelle 2: verwendete Materialien

Materialien	Hersteller
Cluster 3.0	Michiel de Hoon ⁸⁷ (Download: http://bonsai.ims.u-tokyo.ac.jp/~mdehoon/software/cluster ; Stand: 08.02.09)
Java Treeview 1.1.0	Java (Download: http://jtreeview.sourceforge.net , Stand: 08.02.09)
IGF-1-SDS Brabant korrigiert (IGF-1-SDS Berechnung)	Brabant et al. ⁸⁸
Magix Video deluxe 2007 Version 6.4.0 (Videobearbeitung und Schneideprogramm)	Dolby Laboratories GmbH
myBMI (Berechnung der Kinder BMI-SDS-Werte)	Kromeyer Hauschild et al. ⁸⁹ (Berechnung: http://www.mybmi.de/main.php , Stand: 10.02.09)
Projekt LMS (Berechnung der Erwachsenen BMI-SDS-Werte)	Dr. H. Cammann, Institut für medizinische Biometrie; Henning.Cammann@charite.de
Xilisoft Videoconverter 3 (Konvertierung der Videos)	Xilisoft Corporation
Fragenkatalog	
DVD Camcorder (DCR-DVD105E)	Sony
Videoprotokoll	Arbeitsgruppe „Bewegungsstörung“, Charité Berlin; modifiziert nach Burke et al. ⁹⁰

2.2 Studienaufbau

Diese Studie ist eine retrospektive Analyse der Phänotypen von 30 Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation. Die Datenerfassung umfasste den Zeitraum von Januar 2006 bis September 2007. Alle Patienten mit einer nachgewiesenen *NKX2.1* Mutation wurden unter der Bedingung einer Einverständniserklärung in die Studie eingeschlossen.

2.3 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 30 Patienten mit einer molekulargenetisch nachgewiesenen *NKX2.1* Mutation. Die molekulargenetische Untersuchung erfolgte zum einem im Labor des Instituts für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie (IEPE) mittels Sequenzierung und zum anderen am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (MPI MolGen) mit Hilfe eines Array CGH zur Darstellung von Deletionen im *NKX2.1* Gen (unpublizierte Daten, cand. med. Anne Thorwarth, IEPE, Charité Berlin). Seit 1999 wurden im IEPE 102 Patienten mit einer Bewegungsstörung, Schilddrüsenfunktionsstörung

und/oder einer Lungenfunktionsstörung untersucht. Es konnten 30 verschiedene Mutationen bei 48 Mutationsträgern nachgewiesen werden, wovon bereits fünf Patienten 2002 publiziert wurden ⁵. Alle 48 Mutationsträger und behandelnde Ärzte wurden kontaktiert, wobei sich 30 Patienten zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten.

Das Patientenkollektiv besteht aus 21 Indexpatienten und 9 verwandten Mutationsträgern. 8 Patienten sind im sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) des Otto-Heubner-Zentrums (OHC) der Charité Berlin in Behandlung und 22 Patienten werden in externen Krankenhäusern betreut (Tabelle 3). Jedem Patient wurde zu Beginn der Studie ein Pseudonym zugeordnet. Alle Patientendaten wurden in der folgenden Bearbeitung nur mit diesem Pseudonym gekennzeichnet. Die datenschutzrechtlichen Bestimmungen wurden eingehalten und von der Ethikkommission akzeptiert.

Tabelle 3: Auflistung der externen Zentren

Adressen			
1.	Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Neuropädiatrische Abteilung Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg	7.	Dept. of Paediatrics Monash Medical Centre, Southern Health Victoria, Australien
2.	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Klinische Abteilung für Pädiatrie Innsbruck, Österreich	8.	Diabetes Ambulatory Care Service Monash Medical Centre Victoria, Australien
3.	Medizinische Hochschule Hannover Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Hannover	9.	Allg. Kinderheilkunde / Neuropädiatrie Kinderkrankenhaus auf der Bult Hannover
4.	Praxis Dr. Holtzgraefe Facharzt für Kinder und Jugendmedizin Gifhorn	10.	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg
5.	Universitätskrankenhaus MAS Kinderklinik Malmö, Schweden	11.	Endokrinologie / Diabetologie Universitäts-Kinderklinik Zürich Zürich, Schweiz
6.	Zentrum Kinderheilkunde Göttingen Pädiatrische Neurologie Georg-August-Universität Göttingen	12.	Dept. of Endocrinology and Diabetes Royal Children's Hospital Victoria, Australien

2.4 Studiendurchführung

Ziel dieser Studie ist eine detaillierte Beschreibung und Analyse der Symptome der Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation. Zur Erfassung eines möglichst breiten Spektrums an potentiellen Symptomen, wurde ein Fragenkatalog entworfen, der sowohl bekannte als auch bisher unbekannte Symptome erfasst.

Zunächst wurden alle erhältlichen Unterlagen zur Krankengeschichte der Patienten gesammelt und in dem Fragenkatalog dokumentiert. Danach erfolgten ein ausführliches Gespräch mit den behandelnden Ärzten und ein Anamnesegespräch mit den betroffenen Familien. Die erhobenen Daten der persönlichen Gespräche wurden ebenfalls in

dem Fragenkatalog notiert. Abschließend erfolgte eine standardisierte Videoaufnahme zur Erfassung der motorischen Fertigkeiten.

2.4.1 Fragenkatalog

Der Fragenkatalog diene der schriftlichen Dokumentation aller klinischen Daten der Patienten. Er ist unterteilt in zwei Spalten. In der ersten Spalte wurden alle Angaben aus der Krankenakte dokumentiert, die zweite Spalte diene der Dokumentation der anamnestischen Daten aus der Eigen- und Fremdanamnese (Anhang 1).

Der erste Absatz „Schwangerschaft / Geburt“ erfragt alle Daten zum Schwangerschafts- und Geburtsverlauf. Es werden mögliche Komplikationen während der Schwangerschaft, Medikamenten- oder Drogenabusus, das Gestationsalter und Fehlgeburten erfasst.

Der Abschnitt „weitere kongenitale Anomalien“ dokumentiert alle Daten zu möglichen Fehlbildungen im Bereich des Gesichtes und zum Zahnstatus. Darüber hinaus werden Organfehlbildungen (z.B. angeborene Herzfehler, Nierenfehlbildungen) erfragt.

Der Abschnitt „Schilddrüse“ erfasst Schilddrüsenfunktionsstörungen und Schilddrüsenfehlbildungen, wie eine Athyreose, Hemithyroidea, Hypoplasien oder Ektopien. Die Hormonwerte des Neugeborenen Screenings und Schilddrüsenhormontherapien mit Therapiebeginn und Dosis werden dokumentiert. Alle Befunde einer apparativen Diagnostik, wie der Schilddrüsen Sonographie und –szintigraphie, werden aufgeführt.

Der Unterpunkt „Lunge“ dient der Erfassung pulmonaler Funktionsstörungen. Im Falle eines Atemnotsyndroms werden der genaue postnatale Verlauf und die Behandlung festgehalten. Die Dauer einer Sauerstoffzufuhr und der Applikationszeitpunkt werden notiert. Die Häufigkeiten und Dauer von pulmonalen Infektionen, die Therapie und Befunde von Röntgenthoraxaufnahmen oder weiteren Untersuchungen werden dokumentiert. Zudem werden Erkrankungen wie ein Asthma bronchiale in den Katalog aufgenommen.

Unter dem Abschnitt „Motorik“ werden Angaben zur Muskelstärke, Muskeltonus und Bewegungsstörungen erfasst. Im Falle einer Bewegungsstörung werden Beeinträchtigungen der Fein- und Grobmotorik, die Sprache, der Beginn und der Verlauf festgehalten. Das Gangbild, eventuelle Gangunsicherheiten und Stürze werden dokumentiert. Auch eventuelle Skelettdeformitäten der Füße, der Beine und der Wirbelsäule werden erfasst.

Der Absatz „weitere neurologische Diagnostik“ erfasst die Befunde des neurologischen Status, EEG-Untersuchungen, Untersuchungen der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) oder der Muskelleitgeschwindigkeit (MLG) und Bildgebungen, wie der MRT oder CT.

Der Abschnitt „Entwicklung“ beinhaltet Daten zu den Meilensteinen der (motorischen, sprachlichen und schulischen) Entwicklung. Das Konzentrationsvermögen und die sprachliche Kompetenz der Patienten werden erfragt und Ergebnisse von Intelligenztests werden dokumentiert.

Der Abschnitt „Hypophyse / Hypothalamus“ erfasst alle erhältlichen Hormonwerte, einschließlich Stimulationstests und dokumentiert potentielle Auswirkungen bei einem Hormonmangel. Unter dem Überpunkt „Wachstum“ werden Daten zur Wachstumsentwicklung und zur Pubertätsentwicklung erfasst. Der Perzentilenverlauf einschließlich der aktuellen Längen-, IGF-1- und IGFBP3-Werte werden dokumentiert.

Der Absatz „weitere hypophysäre / hypothalamische Symptome“ erfasst alle Daten zur neurovegetativen Funktion. Dazu gehören Angaben zum Ess- und Trinkverhalten, zu Hunger- und Sättigungsgefühl, zur Körpertemperaturregulation und zum Schlafverhalten. Dabei werden die aktuellen Gewichtsangaben und deren Perzentilenverlauf wie auch die BMI-Werte erfasst. Kopfschmerzen, bei denen ein Zusammenhang mit hypothalamischen Fehlfunktionen diskutiert wird (z.B. ein Clusterkopfschmerz oder eine Migräne), werden erfragt.

2.4.2 Videodokumentation

Die Videoaufnahmen der Patienten dienen der Dokumentation und Analyse der motorischen Fertigkeiten bzw. der Definition einer Bewegungsstörung. Die Einstellungen der Videoaufzeichnungen wurden dem Protokoll zur Dokumentation von Bewegungsstörungen der Arbeitsgruppe „Bewegungsstörung“ der neurologischen Poliklinik, Charité Berlin entnommen. Die einzelnen Videosequenzen erfassen Fertigkeiten in den Bereichen Grobmotorik, Feinmotorik, Koordination, Gleichgewicht und Sprache (Tabelle 4). Die Videoaufnahmen erfolgten mit einer Videokamera auf DVD im avi-Format. Diese wurden mit Hilfe des Softwareprogramms „Xilisoft Videoconverter 3“ in ein mpeg-Format konvertiert und mit dem Schneideprogramm „Magix Video deluxe“ bearbeitet. Dabei wurden die Videoaufnahmen entsprechend dem Videoprotokoll in Filmsequenzen geschnitten und den Patienten zugeordnet. Diese Aufnahmen wurden zum Teil durch privat aufgenommene Videoaufnahmen ergänzt.

Tabelle 4: Videoprotokoll

1. AUFNAHME IM STEHEN	
a.	von vorne, 10 s
	von der Seite, 10 s
	von hinten, 10 s
	von der anderen Seite, 10 s
b.	zur Kamera gedreht mit geschlossenen Beinen und dann geschlossenen Augen (Romberg-Test), 10 s
2. AUFNAHME IM GEHEN	
a.	ohne Anweisungen bzgl. Körperkontrolle
	2 x vor und zurück, d.h. auf Kamera zu und weg (je 6-7 Schritte)
	2 x hin und her gehen (je 6-7 Schritte seitlich)
b.	mit Anweisungen unwillkürlichen Bewegungen keinen Widerstand entgegen zu setzen
	2 x vor und zurück, d.h. auf Kamera zu und weg (je 6-7 Schritte)
	2 x hin und her gehen (je 6-7 Schritte seitlich)
	Gehen im Seiltänzergang auf die Kamera zu (6-7 Schritte)
3. AUFNAHME IM SITZEN	
a.	ohne Anweisungen 30 s
b.	mit Anweisungen unwillkürlichen Bewegungen keinen Widerstand
4. AUFNAHME IM SITZEN MIT AKTIVIERUNGSMANÖVER	
a.	Augen öffnen und schließen, 10 x
b.	Zunge herausstrecken und halten über einige Sek.
c.	Mund öffnen und schließen, 5 x
a.	Fingertapping re. 10 s, li. 10 s
b.	Repetitiver Faustschluss re. 10 s, li. 10 s
c.	Pro-Supination bei ausgestreckten Armen, synchron beidseits, 10 s
d.	Armvorhalteversuch mit pronierten Händen
	1. Arme ausgestreckt, 10 s 2. Arme im Ellbogen angewinkelt, 10 s
e.	Finger-Nase-Versuch (vom Finger des Untersuchers zur Nase), 10
f.	Eingießen von Flüssigkeit in ein Glas
g.	Becher zum Mund führen und Trinken mit re. und li. Hand
h.	Schreiben (Schreibschrift „lllll“ ohne Absetzen, Spirale mit re. und li. Hand ohne Auflegen)
i.	Text laut vorlesen: („Der Papagei und die Katze“)
j.	Von 1 bis 10 zählen
k.	Vokal „iiii“ mehrere Sekunden laut halten
l.	Fußtapping re. 10 s , li. 10 s
5. KOPF IN NEUTRALPOSITON	
a.	maximale Rotation nach rechts und links
b.	maximale Anteflexion
c.	Maximale Retroflexion
d.	Maximale Lateroflexion nach rechts und links
6. LIEGEN IN RÜCKENLAGE	
a.	Kameraeinstellung zuerst Ganzkörper 10 s,
b.	dann aus dem Liegen selbstständig aufstehen lassen

2.5 Auswertungsmethoden

2.5.1 Ergebnistabellen

Die prozentualen Häufigkeiten der zutreffenden Symptome wurden entsprechend der thematischen Abschnitte in einzelnen Ergebnistabellen aufgelistet. Die Tabellen beinhalten die prozentualen Häufigkeiten der zutreffenden und nicht zutreffenden Symptome sowie der fehlenden Angaben. Diese Prozentwerte wurden unter den Überpunkten „positiv“, „negativ“ und „fehlend“ aufgeführt. Des Weiteren wurden in den Tabellen die absolute Anzahl der betroffenen Patienten und die absolute Anzahl der erhältlichen Daten angegeben. Der modifizierte Prozentwert gibt die Häufigkeit der zutreffenden Merkmale bezogen auf die Anzahl der erhältlichen Daten wieder.

2.5.2 Standard-Deviation-Score (SDS)

Alle Längen-, Gewichts-, BMI-, IGF-1- und IGFBP3-Werte wurden in Standard-Deviation-Score (SDS)-Werte mittels der Programme „IGF-1-SDS Brabant korrigiert“ und „Projekt LMS“ umgerechnet. Die Errechnung der BMI-Werte erfolgte durch das Programm „mybmi“ nach der LMS Methode nach Cole ⁸⁹.

2.5.3 Clusteranalyse

Die Clusteranalyse erfolgte mittels der Programme „Cluster 3.0“ und „Java Treeview“. Das Programm „Cluster 3.0“ errechnet mit dem „average linkage clustering“ Vektoren, die alle Patienten und Merkmale untereinander verbinden. Je ähnlicher sich zwei Patienten bezüglich ihrer Merkmalskombination sind, desto kürzer ist der Vektor zwischen den zwei Patienten. Bei langen Vektoren zwischen Patientengruppen gibt es wenige oder keine Übereinstimmung in dem Auftreten der Symptome und pathologischen Befunde. Des Weiteren ordnet das Programm die Symptome und Befunde je nach Ähnlichkeit zueinander an. Die Symptome, die häufig gekoppelt auftreten, werden in Clustern zusammengefasst.

Die Grundlage für die Nutzung dieser Programme bildete eine Datenmatrix. In dieser Datenmatrix wurden alle erhobenen Daten durch die Zahlen „1“, „-1“ und „0“ verschlüsselt aufgeführt. Die zutreffenden Symptome wurden als „1“, die nicht zutreffenden Symptome als „-1“ und die fehlenden Symptome als „0“ angegeben. Die Ergebnisse des Clusterings wurden anschließend mit dem Programm „Treeview“ in Dendrogramme

umgerechnet und grafisch dargestellt. In den Dendrogrammen sind die Pseudonyme auf der x-Achse und alle erhobenen Daten auf der y-Achse aufgeführt. Jedem Pseudonym wurden so alle erfassten Daten gegenübergestellt. Die „positiven“ Parameter wurden in der Grafik mit einem roten, die „negativen“ Parameter mit einem blauen und alle fehlenden Parameter mit einem schwarzen Kästchen gekennzeichnet.

2.5.4 Videoanalyse

Die Auswertung der motorischen Fertigkeiten erfolgte zum einem durch die anamnestischen Angaben der Patienten und Eltern und zum anderen durch die Analyse der standardisierten Videoaufnahmen.

Die Videoaufnahmen wurden durch zwei Fachärzte für Neurologie (Dr. Juri Katchanov und Dr. Thomas Trottenberg) mit Hilfe eines standardisierten Bewertungsbogens (Anhang 2) analysiert und ausgewertet. Dabei wurden folgende Merkmale beurteilt: Myoklonus, Tremor, Chorea, Dystonie, Athetose, Hypokinesen, motorische Impersistenz und Stand-, Gang- und Extremitätenataxie. Für Myoklonus, Tremor, Chorea und Dystonie wurden die von der DGN akzeptierten Definitionen verwendet (Tabelle 5).

Tabelle 5: Definition der Bewegungsstörungen

Bewegungsstörung	Definition
Myoklonus	plötzliche und kurze (" <i>shock-like</i> "), unwillkürliche Bewegungen ⁷⁷
Tremor	unwillkürliche rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperabschnitte ⁹¹
Chorea	abrupt und irregulär einsetzende, nicht repetitive, zufällig verteilt auftretende Bewegungen ⁶⁹
Dystonie	unwillkürlich anhaltende Muskelkontraktionen, die zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen oder abnormen Haltungen führt ⁷⁸

Die Athetose wurde in der vorliegenden Arbeit als eine separate Bewegungsstörung angesehen, die Merkmale sowohl der Chorea als auch der Dystonie aufweist. Diese wurde hier definiert als langsam drehende, windende und kontinuierliche Bewegung, die vor allem die distalen Extremitäten, aber auch die Gesicht- und die Nackenmuskulatur betreffen können ⁷⁴. Zusätzlich wurden die Bewegungsstörungen bezüglich einer motorischen Impersistenz, einer Gang- und einer Extremitätenataxie begutachtet. Unter einer motorischen Impersistenz wird eine Unfähigkeit verstanden ein motorisches Kommando anhaltend auszuführen. Eine Gangataxie bezeichnet eine Gangstörung mit dysmetrischen Schritten und einer Rumpf- und Extremitätenasynergie. Unter einer Extremitätenataxie werden dysmetrische Zeigerversuche und Dysmetrien bei gezielten Tätigkeiten verstanden.

3 ERGEBNISSE

Entsprechend der in der vorliegenden Studie formulierten Fragestellungen werden die Ergebnisse in separaten Abschnitten aufgeführt. Im ersten Teil werden die Stammdaten der Patienten dargestellt. Der zweite Teil befasst sich mit der Erfassung von Häufigkeiten bekannter und weiterer Symptome, wie auch der Definition der Bewegungsstörung. Der dritte Abschnitt widmet sich der Analyse von Kopplungen einzelner Symptome und der Analyse einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Die Ergebnisse werden immer im Bezug auf die Anzahl der Patienten angegeben, zu denen Daten erfasst werden konnten.

3.1 Stammdaten der Patienten

3.1.1 Demografische Daten

Tabelle 6: Patientenkollektiv

Nr.	Patient (Pseudonym)	Geschlecht	Alter	Indexpatient / Familie	Herkunft
1	2SE	m	10	I	D
2	3AE	m	7	I	D
3	22RE	m	44	F	D
4	8NS	m	11	I	D
5	4LR	m	20	I	D
6	18ER	w	27	I	D
7	6NE	m	6	I	D
8	10SH	m	4	I	D
9	26NH	w	6	F	D
10	7NR	m	7	I	A
11	23AR	w	35	F	A
12	1SG	m	8	I	D
13	17SK	m	13	I	D
14	5OA	m	21	I	D
15	12NT	m	6	I	S
16	27AT	w	9	F	S
17	28ST	w	15	F	S
18	24LT	w	38	F	S
19	19EE	w	4	I	D
20	20EY	w	24	F	AUS
21	15RY	m	7	I	AUS
22	9SJ	m	18	I	D
23	30ER	w	1,5	I	D
24	29ER	w	3	I	D
25	32AR	w	1,5	F	D
26	33ER	w	35	F	D
27	25NL	m	3	I	AUS
28	31ER	m	15	I	D
29	32XR	m	11	I	CH
30	34OG	m	16	I	S

m = männlich, w = weiblich, Alter (Angaben in Jahren), I = Indexfall, F = Familienmitglied, D = Deutschland, A = Österreich, S = Schweden, AUS = Australien, CH = Schweiz

Das untersuchte Patientenkollektiv (n=30) setzt sich aus 17 männlichen und 13 weiblichen Patienten zusammen. Das durchschnittliche Alter lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 14 Jahren, wobei 21 Patienten unter 18 Jahre und 9 Patienten über 18 Jahre alt waren. 21 Patienten sind Indexpatienten und 9 Patienten sind Mutationsträger innerhalb der untersuchten Familien.

19 Patienten kommen aus Deutschland, 5 Patienten aus Schweden, weitere 3 Patienten aus Australien, 2 Patienten aus Österreich und ein Patient kommt aus der Schweiz (Tabelle 6).

3.1.2 Genotyp / Erbgang

Seit 1999 konnten am IEPE 48 Mutationsträger diagnostiziert werden. Alle Patienten und behandelnde Ärzte wurden kontaktiert, wobei 30 Patienten der Teilnahme an der Studie zustimmten. Es wurden bei 30 Patienten insgesamt 21 verschiedene Mutationen nachgewiesen. Bei 8/30 Patienten wurde eine Deletion und bei 22/30 Patienten Punktmutationen des *NKX2.1* Gens nachgewiesen. Die Punktmutationen lassen sich in *missense* und *nonsense* Mutationen unterscheiden. Bei 6/22 Patienten liegt eine *missense* Mutation vor, die zum Austausch einer einzelnen Aminosäure führt. Bei weiteren 16/22 Patienten liegt eine *nonsense* Mutation vor, bei der entweder ein vorzeitiges Stopcodon anstelle eines normalen Codons zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führt oder durch Insertion bzw. Deletion einzelner Nukleinsäuren eine Veränderung des Leserahmens (Frameshift) resultiert.

Bei 29/30 Patienten wurden heterozygote Mutationen und bei einem Patienten wurde eine gemischt (*compound*) heterozygote Mutation nachgewiesen. Bei der *compound* heterozygoten Mutation befinden sich zwei unterschiedliche *missense* Mutationen auf jeweils einem Allel des *NKX2.1* Gens (unpublizierte Daten, cand. med. Anne Thorwarth, IEPE, Charité Berlin).

Bei 13/30 Patienten liegt eine autosomal dominante und bei 8/30 Patienten liegt eine *de novo* Mutation vor. Bei 9/30 Familien konnte keine Genotypisierung der Eltern durchgeführt werden, so dass in diesen Fällen der Erbgang nicht ermittelt werden konnte. In der Familie des Patienten mit einer *compound* heterozygoten Mutation ließ sich die eine Mutation auch bei weiteren Familienangehörigen, die zweite Mutation ausschließlich bei dem Indexpatienten nachweisen. Diese Zusammenhänge werden in der Tabelle 7 inkl. der Stammbäume dargestellt.

Tabelle 7: Genotypen und Stammbäume

Nr.	Patienten	Mutation	Erbgang	Stammbaum
	Pseudonym	del = Deletion; miss = missense Mutation non = nonsense Mutation	AD = autosomal dominant; de novo = Spontanmutation; n.a. = nicht angegeben	
1	2SE	del (0,99 Mbp)	AD	
2	3AE	del (0,99 Mbp)	AD	
3	22RE	del (0,99 Mbp)	n.a.	
4	8NS	del (2,36 Mbp) inkl. PAX-9	de novo	
5	4LR	del (9,2 Mbp) inkl. PAX-9	de novo	
6	18ER	del (2,7 Mbp) inkl. PAX-9	de novo	
7	6NE	non (Lys295LysfsX87)	n.a.	

8	10SH	<i>non</i> (Tyr204X)	n.a.	
9	26NH	<i>non</i> (Tyr204X)	n.a.	
10	7NR	<i>non</i> (Gly268ARGfsX170)	AD	
11	23AR	<i>non</i> (Gly268ARGfsX170)	n.a.	
12	1SG	<i>non</i> (Leu225GlyfsX3)	<i>de novo</i>	
13	17SK	<i>non</i> (Gln319ProfsX59)	<i>de novo</i>	
14	50A	<i>miss</i> (Val235Phe)	AD	
15	12NT	<i>miss</i> (Thr233Arg + Val235Phe)	AD	
16	27AT	<i>miss</i> (Thr233Arg)	AD	
17	28ET	<i>miss</i> (Thr233Arg)	AD	
18	24LT	<i>miss</i> (Thr233Arg)	n.a.	
19	19EE	<i>miss</i> (Leu206Val)	n.a.	

20	20EY	<i>non</i> (Cys117X)	<i>de novo</i>	
21	15RY	<i>non</i> (Cys117X)	AD	
22	9SJ	<i>non</i> (Ser199X)	n.a.	<p>Adoptivkind (keine Angaben zur Familie vorhanden)</p>
23	30ER	<i>non</i> (Met83HisfsX59)	<i>de novo</i>	
24	29ER	<i>non</i> (Ser109X)	AD	
25	32AR	<i>non</i> (Ser109X)	AD	
26	33ER	<i>non</i> (Ser109X)	n.a.	
27	31ER	<i>non</i> (Trp143CysfsX16)	<i>de novo</i>	
28	32XR	<i>non</i> (Trp143X)	n.a.	
29	34OG	del (15,18 Mbp) inkl. <i>PAX-9</i>	n.a.	
30	25NL	del (2,34 Mbp) inkl. <i>PAX-9</i>	n.a.	

3.2 Analyse bekannter Symptome

In bereits publizierten Fallberichten von Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation wurden Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Lungenfunktionsstörung und motorischen Störung beschrieben. In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ließen sich die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Befunde erfassen.

3.2.1 Schilddrüse

Bei 23/30 Patienten wurde eine Schilddrüsenfunktionsstörung diagnostiziert. Davon fielen 11/30 Patienten im Neugeborenen Screening durch einen erhöhten TSH-Wert bei niedrigen T4-Spiegeln auf, im Sinne einer kongenitalen Hypothyreose. Bei 11/30 Patienten wurden hohe TSH-Spiegel gemessen, bei normalen T4-Werten, die sich auch in mehreren Kontrollen bestätigten. Bei einem Patienten fielen erniedrigte T4-Werte im Verlauf auf („*late onset* Hypothyreose“). Bei 14/29 Patienten wurde eine Schilddrüsenfehlbildung diagnostiziert. Davon hatten 3 Patienten eine Athyreose, 2 Patienten eine Hemithyroidea und 11 Patienten eine Hypoplasie. Bei keinem Patienten wurde eine Schilddrüsenektomie festgestellt. Die Dosis der Schilddrüsenhormontherapie zum Zeitpunkt der Untersuchung reichte von 25 µg bis 200 µg. Die Anfangsdosis lag bei 13/23 Patienten bei 25 µg, bei 5/23 Patienten bei 37,5 µg und bei 5/23 Patienten bei 50µg. Es wurde bei keinem der 30 Patienten Schilddrüsenantikörper nachgewiesen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeiten der Schilddrüsenfehlfunktionen und -fehlbildungen

Schilddrüse						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>Schilddrüsenfunktionsstörung</u>	76,7	23,3	0,0	76,7	30	23
kongenitale Hypothyreose (T4 bei Geburt erniedrigt)	36,7	63,3	0,0	36,7	30	11
Hyperthyreotropinämie (TSH erhöht, T4 im Normbereich)	36,7	63,3	0,0	36,7	30	11
„ <i>late onset</i> Hypothyreose“ (T4 im Verlauf niedrig)	3,3	9,7	0,0	3,3	30	1
<u>Schilddrüsenfehlbildung</u>	46,7	23,3	30	48,3	29	14
Athyreose	10,0	86,7	3,3	10,3	29	3
Hemithyroidea	6,7	86,7	6,7	6,9	29	2
Hypoplasie	36,7	33,3	30,0	37,9	29	11
Ektomie	0,0	66,7	33,3	0,0	29	0

3.2.2 Lunge

Bei 22/30 Patienten traten Lungenfunktionsstörungen auf. 13/30 Neugeborene entwickelten postnatal ein Atemnotsyndrom mit sofortigem Sauerstoffbedarf. Die Dauer der Beatmung reichte von acht Stunden bis zu zwei Wochen. 15/30 Patienten erkrankten in den ersten sechs Lebensjahren wiederholt an Pneumonien. 7 dieser Patienten hatten durchschnittlich dreimal im Jahr eine Pneumonie, 6 erkrankten bis zu sechs mal im Jahr an einer Pneumonie und bei 2 Patienten wurden bis zu zwölf Pneumonien pro Jahr diagnostiziert, die zu wiederholten stationären Krankenhausaufenthalten führten. Alle Pneumonien wurden antibiotisch behandelt. Die Frequenz der Pneumonien nahm mit zunehmendem Alter stetig ab, so dass bei 14/15 Patienten nach dem sechsten Lebensjahr keine weiteren Pneumonien auftraten. Ein Patient erhielt aufgrund von rezidivierenden Pneumonien bis zu seinem zwanzigsten Lebensjahr eine Rezidivprophylaxe mit einem Antibiotikum. Bei diesem Patienten wurde im Alter von einem Jahr ein Lungen-sequester diagnostiziert. Daneben erkrankten 13/30 Patienten gehäuft an weiteren pulmonalen Infekten (Bronchitiden, Infekte der oberen Luftwege, etc.). Eine Patientin erlitt als Jugendliche viermalig einen Spontanpneumothorax. Bei 3/30 Patienten konnte ein Asthma bronchiale diagnostiziert werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Häufigkeiten der Lungenfunktionsstörungen

Lunge						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>Lungenfunktionsstörung</u>	73,3	26,7	0,0	73,3	30	22
<u>Atemnotsyndrom</u>	43,3	56,7	0,0	43,3	30	13
<u>rezidivierende Pneumonien</u>	50,0	50,0	0,0	50,0	30	15
bis zu drei im Jahr	23,3	76,6	0,0	23,3	30	7
bis zu sechs im Jahr	20,0	80,0	0,0	20,0	30	6
bis zu zwölf im Jahr	6,7	93,3	0,0	6,7	30	2
bis zum 6. Lebensjahr	46,7	43,3	0,0	46,7	30	14
<u>weitere pulmonale Infekte</u>	43,3	56,7	0,0	43,3	30	13
bis zu drei im Jahr	36,7	63,3	0,0	36,7	30	11
bis zu zehn im Jahr	3,3	96,7	0,0	3,3	30	1
<u>Asthma bronchiale</u>	10,0	90,0	0,0	10,0	30	3

3.2.3 Motorik / Bewegungsstörung

3.2.3.1 Auswertung anamnestischer Daten

Bei 27/30 wurde eine Bewegungsstörung diagnostiziert, die in 23/30 Fällen in den Krankenakten als eine Choreoathetose, in 3/30 Fällen als eine Ataxie und bei einem Patienten als Myoklonus bezeichnet wurden.

Tabelle 10: Häufigkeiten der anamnestischen Angaben zur Motorik

Motorik / Bewegungsapparat						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>Bewegungsstörung</u>	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
<u>Grobmotorik betroffen</u>	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
Arme betroffen	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
Beine betroffen	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
Schultern betroffen	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
Kopf betroffen	53,3	43,3	3,3	53,3	30	16
Gesicht betroffen	36,7	56,7	6,7	36,7	30	11
<u>Gangunsicherheiten</u>	86,7	13,3	0,0	86,7	30	26
Häufige Stürze	73,3	23,3	3,3	73,3	30	22
<u>Feinmotorik betroffen</u>	83,3	16,7	0,0	83,3	30	25
Hände betroffen	83,3	16,7	0,0	83,3	30	25
Dysarthrie	80,0	20,0	0,0	80,0	30	24
<u>Muskelkraft herabgesetzt</u>	50,0	43,3	6,7	53,6	28	15
<u>Muskeltonus herabgesetzt</u>	86,7	10,0	3,3	89,7	29	26
<u>Skelettfehlstellung</u>	43,3	53,3	3,3	44,8	29	13
Genu varum	6,7	86,7	6,7	7,1	28	2
Genu valga	13,3	83,3	3,3	13,8	29	4
Genu recurvatum	40,0	53,3	6,7	42,8	28	12

Alle betroffenen Patienten zeigten Schwierigkeiten bei grobmotorischen Bewegungen. 26/30 Patienten äußerten Gangunsicherheiten, die bei 22/30 Patienten zu wiederholten Stürzen führten. 25/30 Patienten hatten Probleme bei feinmotorischen Tätigkeiten, insbesondere beim Schreiben oder Malen. 24/30 Patienten zeigten zudem Schwierigkeiten beim Sprechen (Dysarthrie), wohingegen die Syntax und der Wortschatz unauffällig waren. Die Patienten fielen im Säugling- und Kleinkindalter zunächst durch eine Muskelhypotonie auf. Erst im Verlauf der Entwicklung wurden hyperkinetische Bewegungsmuster erkennbar.

Bei 15/27 Patienten berichteten die Eltern über eine Verbesserung der Bewegungsstörung mit zunehmendem Alter. Zusätzlich zur Bewegungsstörung wurde bei 15/28 Patienten eine verminderte Muskelkraft beschrieben und bei 26/29 Patienten eine Muskelhypotonie, die sich vor allem im Bereich der Rumpfmuskulatur bemerkbar machte.

Bei 13/29 Patienten wurden außerdem Skelettfehlstellungen beschrieben: bei 2 dieser Patienten lag ein Genu varum, bei 4 Patienten ein Genu valga und bei 12 Patienten ein Genu recurvatum vor (Tabelle 10).

3.2.3.2 Auswertung der Videoaufnahme

Insgesamt wurde bei 24/30 Patienten eine Videoaufnahme der motorischen Fertigkeiten nach einem standardisierten Protokoll (Tabelle 4) aufgenommen. 2/24 Patienten wurden aufgrund des jungen Alters (15 und 18 Monate) nicht in der Auswertung berücksichtigt. Bei den Bewegungsstörungen der Patienten ließen sich Merkmale einer Chorea, Athetose, Dystonie, Gangataxie und Extremitätenataxie erkennen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Auswertung der Videoaufnahme

Nr.	Patienten	Geschlecht	Alter (in Jahren)	Bewegungsstörung				
	Pseudonym			Chorea	Dystonie	Athetose	Gangataxie	Extremitätenataxie
1	2SE	m	10	X	X	X	---	---
2	3AE	m	7	X	X	X	---	---
3	22RE	m	44	---	X	---	---	---
4	8NS	m	11	X	---	X	---	---
5	4LR	m	20	X	X	X	---	---
6	18ER	w	27	---	---	---	---	---
7	6NE	m	6	X	---	---	---	---
8	10SH	m	4	X	---	---	X	X
9	26NH	m	6	---	---	X	---	---
10	7NR	m	7	---	---	---	---	---
12	1SG	m	8	X	---	X	---	---
13	17SK	m	13	X	---	---	X	X
14	5OA	m	21	X	---	---	---	X
15	12NT	m	6	X	---	---	---	---
19	19EE	w	4	X	---	---	---	---
20	20EY	w	24	X	---	---	---	---
21	15RY	m	7	X	---	X	---	---
22	9SJ	m	18	X	X	---	X	---
23	30ER	w	2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
24	29ER	w	3	X	---	X	X	---
25	32AR	w	1,5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
26	33ER	w	35	X	X	---	---	---
28	31ER	m	15	X	---	---	---	---
29	32XR	m	11	X	---	X	---	---

w = weiblich, m = männlich, --- = kein Symptom vorhanden, X = Symptom vorhanden, n.a. = nicht angegeben

17/22 Patienten zeigten eine choreatische Bewegungsstörung im Sinne von abrupt und irregulär einsetzenden, nicht-repetitiven, zufällig auftretenden Bewegungen. Diese äußerten sich auch in Form eines für die Chorea typischen „tänzelnden“ Gangbildes. Die plötzlichen, irregulären Muskelkontraktionen der Rumpfmuskulatur imponierten als drehende und windende Bewegungen des Abdomens, die hier unter dem Namen „belly-dancing“ aufgeführt werden (Abbildung 1).

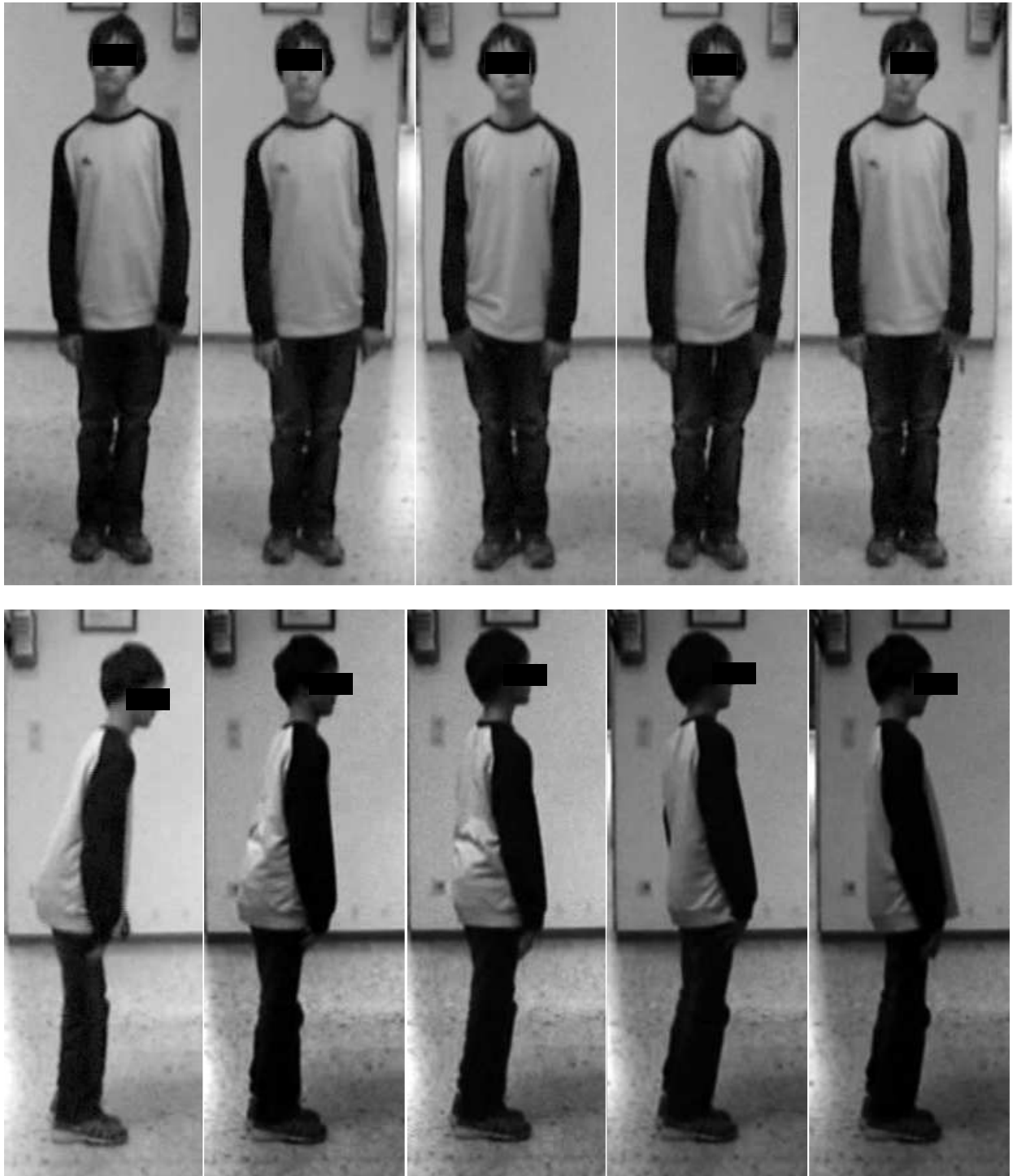


Abbildung 1: Sequenzen einer choreatischen Bewegungsstörung ("belly dancing")

Eine athetotische Bewegungsstörung konnte bei 9/22 Patienten diagnostiziert werden, die vor allem im Armvorhalteversuch durch wurmförmige, schraubende Bewegungen der distalen Extremitäten deutlich wurden (Abbildung 2 und 3).

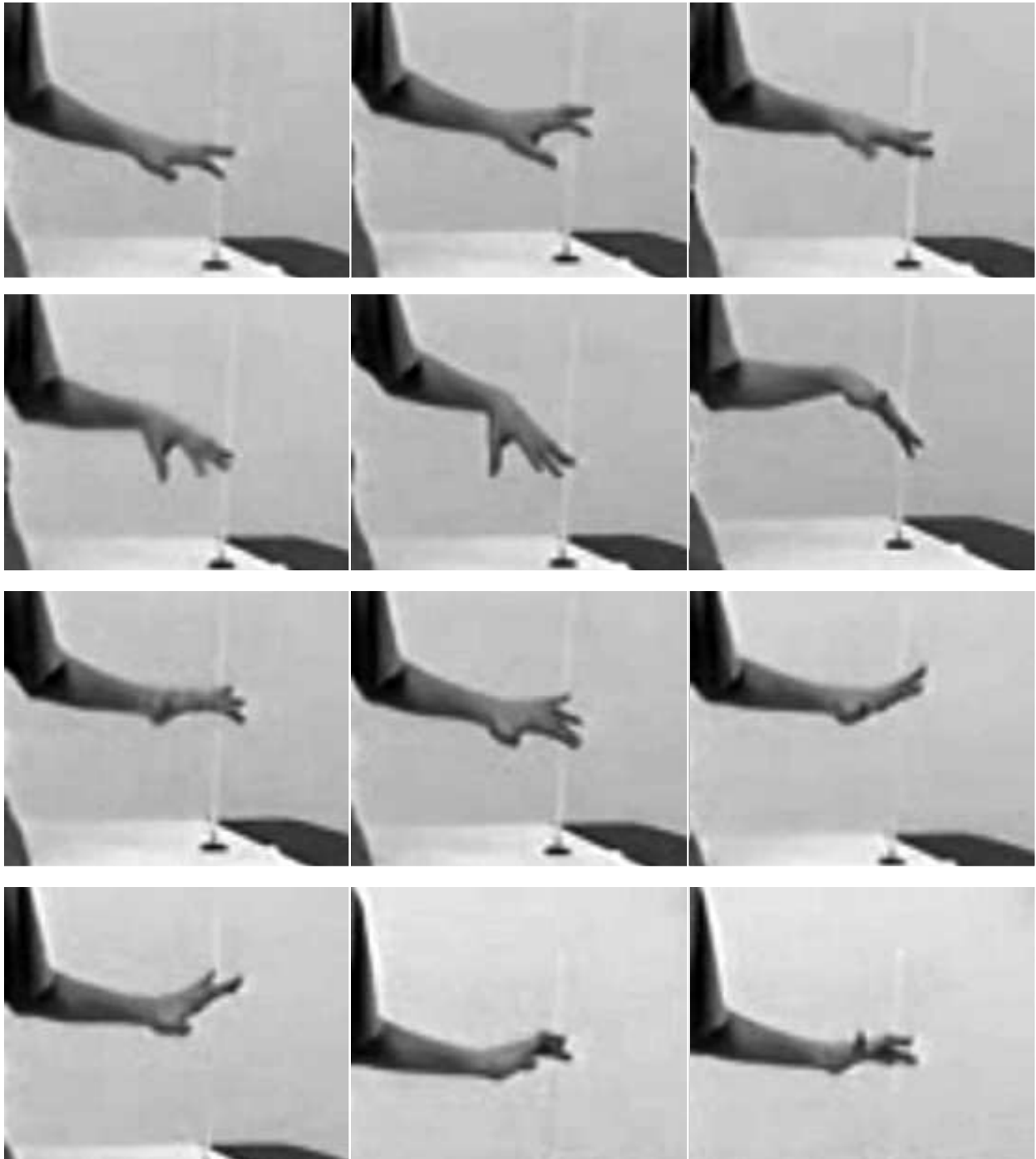


Abbildung 2: Sequenzen einer athetotischen Bewegungsstörung I

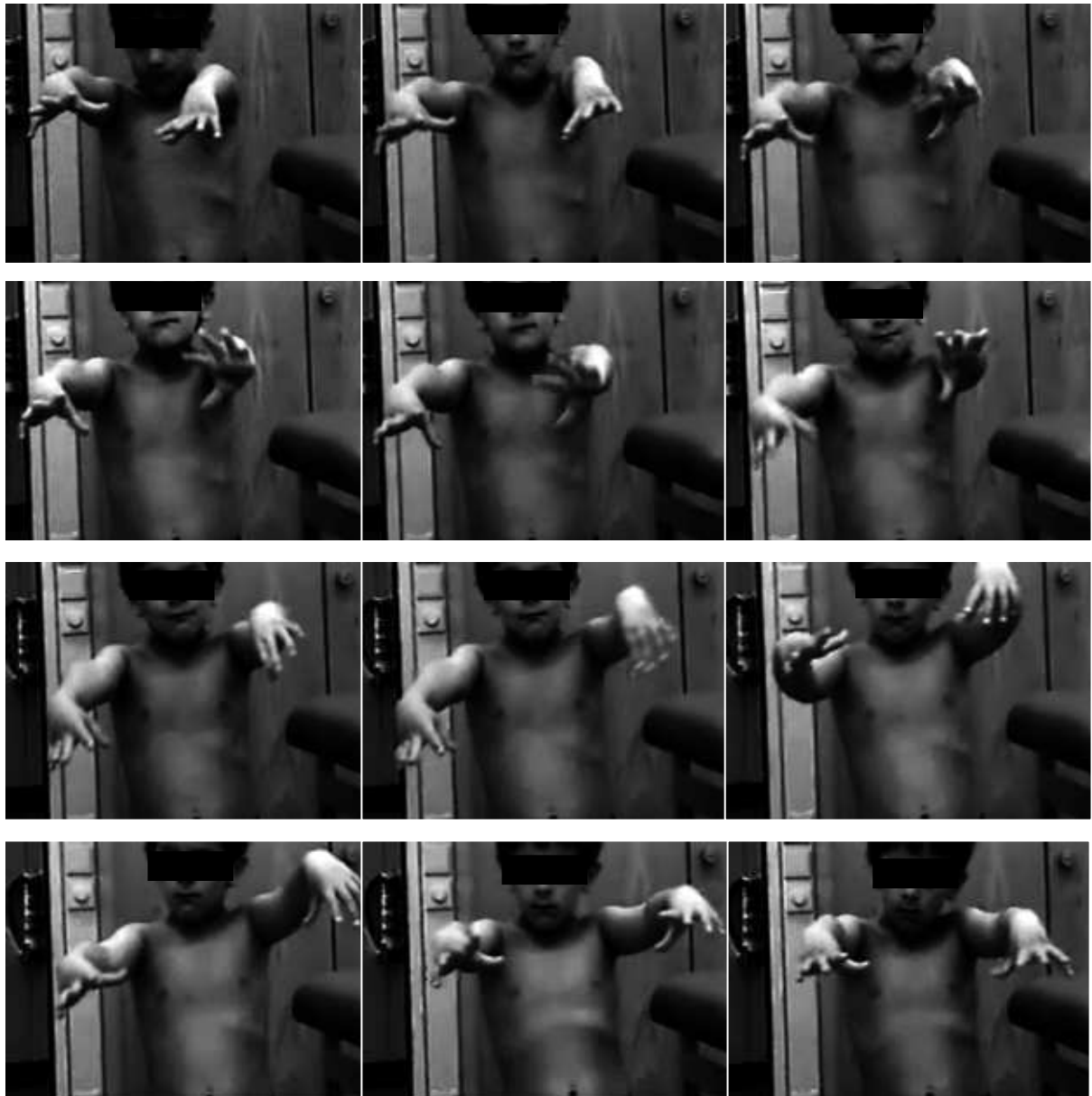


Abbildung 3: Sequenzen einer athetotischen Bewegungsstörung II

6/22 Patienten zeigten dystone Bewegungsstörungen im Sinne von unwillkürlich anhaltenden, verzerrenden Bewegungen oder Haltungen. Eine ataktische Gangstörung mit dysmetrischem Gangbild konnte bei 4/22 Patienten beobachtet werden. Bei 3/22 Patienten lag zudem eine Extremitätenataxie vor (Tabelle 12).

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Bewegungsstörung

Klinisches Merkmal	Positive / Anzahl der untersuchten Patienten (%)
Chorea	17 / 22
Dystonie	6 / 22
Athetose	9 / 22
Gangataxie	4 / 22
Extremitätenataxie	3 / 22

3.2.3.3 Neurologische Diagnostik

Bei 10/30 Patienten wurde eine MRT-Untersuchung des Kopfes veranlasst, welche bei 3 Patienten eine Zyste im Bereich der Rathketa-sche zeigte. Bei einem Patienten wurden hypointense Basalganglien und ein hypoplastisches Pallidum beschrieben. Fehlbildungen des Hypothalamus konnten nicht beschrieben werden. Bei 17/30 Patienten wurde eine EEG-Untersuchung durchgeführt, welche bei 3 Patienten einen pathologischen Befund im Sinne eines möglichen Herdbefunds ergab. Dieser Befund ließ sich aber in Folgeuntersuchungen nicht bestätigen. Bei keinem der 30 Patienten kam es bisher zu einem epileptischen Anfall. Bei 3/30 Patienten wurde zum Ausschluss einer peripheren Muskelerkrankung eine Muskelbiopsie durchgeführt. In allen Gewebeproben waren lediglich unspezifische Veränderungen zu erkennen. NLG- und EMG-Untersuchungen wurden bei 9/30 Patienten durchgeführt, die bei allen Patienten Normalbefunde ergaben (Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeiten der auffälligen neurologischen Befunde

Neurologische Diagnostik						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>MRT</u>	33,3	66,6	0,0	33,3	30	10
Zyste im Bereich der Rathketa-sche	10,0	50,0	40,0	30,0	10	3
Fehlbildungen der Basal-ganglien	3,3	56,7	40,0	10,0	10	1
<u>pathologisches EEG</u>	10,0	46,7	43,3	17,6	17	3
<u>unspezifische Veränderungen der Muskelarchitektur (Muskelbiopsie)</u>	10,0	0,0	90,0	100,0	3	3

3.2.3.4 Entwicklung

27/30 Patienten zeigten eine statomotorische Entwicklungsverzögerung. Ebenfalls 27/30 Patienten lernten verspätet Laufen, wobei der Durchschnitt bei ca. 26 Monaten lag. In diesem Alter zeigte sich noch eine erhebliche Gangunsicherheit, die zu häufigen Stürzen führte. Das Alter, in dem die Patienten frei (ohne wiederholte Stürze) laufen konnten, liegt im Durchschnitt bei 48 Monaten. Ein Patient konnte im Alter von 7 Jahren noch nicht frei laufen. Einige der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch zu jung, um einen genauen Zeitpunkt festzusetzen. 17/29 Patienten lernten spät

Krabbeln, 27/30 lernten verspätet Sitzen und 22/28 zeigten eine verzögerte Sprachentwicklung.

23/27 Patienten klagten über Konzentrationsprobleme. 19/27 Patienten im schulfähigen Alter zeigten Probleme in der schulischen Entwicklung. 17 dieser Patienten zeigten eine Lese- und Schreibschwäche, wobei diese Patienten ebenfalls angaben, dass die Dysarthrie und die Bewegungsstörungen erschwerend wirkten. Dahingegen berichtete der Hauptteil der Eltern über ein ungestörtes Sprachverständnis ihrer Kinder. Insgesamt wurden 13 Patienten in Förderklassen unterrichtet und 12 Patienten hatten in der Schule einen persönlichen Integrationshelfer. Bei 12/30 Patienten wurde ein Intelligenztest durchgeführt. Hierzu wurden folgende Testverfahren angewandt: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III), Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) und Coloured Progressive Matrices (CPM). In 10/12 Fällen lagen die IQ-Werte im niedrig normalen Bereich. Bei einem dieser Patienten wurde ein IQ-Wert von 80 mittels des K-ABC-Tests erhoben, bei allen weiteren Patienten ließen sich ausschließlich Vermerke eines niedrig normalen IQ-Wertes erfassen. In 2 Fällen wurden altersentsprechende IQ-Werte von 119 und 116 mittels des Coloured Progressive Matrices (CPM)-Tests erhoben (Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeiten der Daten zur Entwicklung

Entwicklung						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>Motorische Retardierung</u>	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
spätes Laufenlernen	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
spätes Krabbeln lernen	56,7	40,0	3,3	58,6	29	17
spätes Sitzenlernen	90,0	10,0	0,0	90,0	30	27
später Spracherwerb	73,3	20,0	6,7	78,6	28	22
<u>Konzentrationsprobleme</u>	76,7	13,3	10,0	85,2	27	23
<u>Schulprobleme</u>	63,3	16,7	20,0	70,4	27	19
Lese- und Schreibschwäche	56,7	33,3	10,0	62,9	27	17
Förderklasse	54,2	25,8	20,0	41,6	24	13
Integrationshelfer	40,0	46,7	13,3	46,1	26	12

3.2.3.5 Therapieansätze

26/30 Patienten erhielten eine Physio- bzw. Ergotherapie und 27/30 Patienten eine logopädische Therapie. Zudem wurde in einigen Fällen Reittherapie und Schwimmunterricht angeboten. 24/30 Patienten erhielten eine Frühförderung. Bei 5/30 Patienten wurde ein medikamentöser Therapieversuch mit L-DOPA gestartet, wobei 4 Patienten erhebliche Nebenwirkungen im Sinne von Müdigkeit, Schwindel oder Unkonzentriertheit zeigten, was bei allen Patienten zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie führte. Bei einem Patienten wurde die Therapie mit L-DOPA initial gut vertragen. Es zeigte sich zunächst eine geringe Verbesserung der Bewegungsstörung. Im Verlauf stellten sich jedoch ebenfalls Nebenwirkungen ein, so dass die Therapie abgebrochen wurde. Bei diesem Patienten wurde zudem ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS-Syndrom) diagnostiziert, welches mit Methylphenidat (Ritalin[®]) behandelt wurde. Allerdings musste diese Therapie ebenfalls aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden.

3.3 Analyse weiterer Symptome

Mit Hilfe einer breiten Datenerfassung wurden neben bekannten Symptomen auch Symptome und Befunde erfasst, die bislang nicht bei einer *NKX2.1* Defizienz beschrieben wurden. Diese Symptome sind in den folgenden Abschnitten aufgeführt.

3.3.1 Schwangerschaft und Geburt

Bei 16/29 Patienten traten Komplikationen in der Schwangerschaft in Form frühzeitiger Wehen, Blutungen und/oder Geburtskomplikationen auf. 11/29 Patienten wurden per Kaiserschnitt (Sectio) entbunden, davon befanden sich 6/11 Patienten in Beckenendlage (BEL). Eine BEL trat in diesem Patientenkollektiv bei 20,7% auf, wohingegen die durchschnittliche Häufigkeit bei Reifgeborenen in der Bevölkerung bei 3-5% liegt^{92,93}. 2/30 Patienten waren Frühgeborene der 36. SSW, alle anderen Patienten wurden termingerecht entbunden. Insgesamt hatten 13/29 Mütter (44,8%) Fehlgeburten, wobei die durchschnittliche Häufigkeit in der Bevölkerung bei 10-30% liegt⁹⁴. Davon hatten 10/13 Mütter eine Fehlgeburt, eine Mutter hatte zwei und 2/13 Mütter hatten drei Fehlgeburten (Tabelle 15).

Tabelle 15: Häufigkeiten der Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Schwangerschaft und Geburt						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>Schwangerschaftskomplikationen</u>	53,3	43,3	3,3	55,2	29	16
Vorwehen / Blutungen	26,7	70,0	3,3	27,6	29	8
Alkoholabusus	6,7	90,0	3,3	6,9	29	2
Nikotinabusus	10,0	86,7	3,3	10,3	29	3
<u>Geburtskomplikationen</u>	46,7	50,0	3,3	48,3	29	14
Frühgeburt	6,7	93,3	0,0	6,7	30	2
Sectio	36,7	60,0	3,3	37,9	29	11
<u>Fehllage in utero</u>	23,4	73,3	3,3	24,1	29	7
BEL	20,0	76,7	3,3	20,7	29	6
<u>Fehlgeburten der Mutter</u>	43,3	53,3	3,3	44,8	29	13

3.3.2 Weitere kongenitale Anomalien

Bei allen Patienten wurden Angaben zu Fehlbildungen gemacht. Dabei konnten weitere Anomalien erfasst werden. Bei 8/30 Patienten wurde nach der Geburt ein Atriumseptumdefekt (ASD) oder Ventrikelseptumdefekt (VSD) diagnostiziert, die sich beim Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung wieder spontan verschlossen haben. Bei keinem der Patienten wurde eine operative Korrektur vorgenommen. Die prozentuale Häufigkeit eines angeborenen Herzfehlers lag bei den Patienten dieser Studie bei 26,7%. Im Vergleich dazu liegt die durchschnittliche Häufigkeit kongenitaler Herzfehler bei Kindern bei 1%⁹⁵. Bei 3/30 Patienten konnte eine Oligodontie erfasst werden. Diese Patienten fielen durch eine Zahnentwicklungsstörung auf (Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeiten der weiteren kongenitalen Anomalien

Weitere kongenitale Anomalien						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>Oligodontie</u>	10,0	90,0	0,0	10,0	30	3
<u>Herzfehler</u>	26,7	73,3	0,0	26,7	30	8

3.3.3 Hypophyse / Hypothalamus

3.3.3.1 Wachstum

11/30 Patienten zeigten eine verzögerte Wachstumsentwicklung. Bei 6/30 Patienten lagen die aktuellen Längen-SDS-Werte < -2 SDS (rote Balken, Abbildung 4), was einer Häufigkeit von 20,0% entspricht. Die durchschnittliche Häufigkeit in der Bevölkerung liegt vergleichsweise bei 3%. Insgesamt lag der durchschnittliche Längen-SDS-Wert bei $-0,843$ SDS. Bei 6/9 Patienten wurden IGF-1-SDS-Werte von < -2 SDS bestimmt (graue Balken, Abbildung 4).

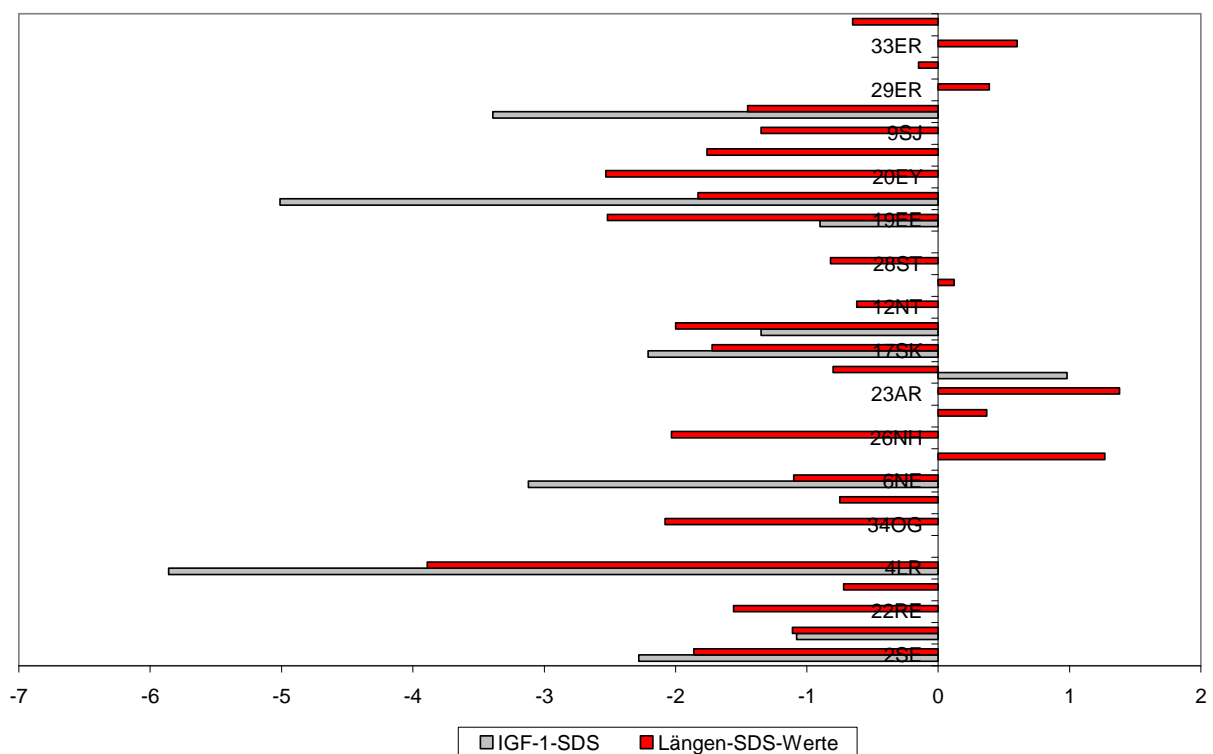


Abbildung 4: Längen-SDS- und IGF-1-SDS-Werte

Bei einem Patienten wurde im Alter von 14 Jahren eine Wachstumshormontherapie begonnen, die zu einem Aufholwachstum von der 3. auf die 25. Perzentile führte (Tabelle 17).

12/14 erwachsene Patienten zeigten eine unauffällige Pubertätsentwicklung. Bei 2/14 Patienten begann die Pubertät früh (bei einem Mädchen im Alter von 8 Jahren, bei einem Jungen im Alter von 9 Jahren). Alle Hormonwerte und Stimulationstests lagen im Normbereich. Bei keinem der erwachsenen Mutationsträger zeigten sich bislang Fertili-

tätsstörungen. Es wurde bei keinem der erwachsenen Patienten eine künstliche Befruchtung (*in vitro* Fertilisation oder intrauterine Insemination) durchgeführt.

Tabelle 17: Häufigkeiten der Daten zur hypophysären Funktion

Wachstum						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	positiv
<u>Wachstumsauffälligkeiten</u>	36,7	20,0	43,3	36,7	30	11
Längen-SDS < -2 SDS	20,0	80,0	0,0	20,0	30	6
IGF-1/BP3-SDS < -2 SDS	20,0	10,0	70,0	76,7	9	6
Wachstumshormontherapie	3,3	97,6	0,0	3,3	30	1

3.3.3.2 Weitere hypophysäre / hypothalamische Symptome

Bei 18/28 Patienten berichteten die Eltern von einem auffälligen Essverhalten. Dieses äußerte sich bei 11/18 Patienten in Form einer vermehrten Nahrungsaufnahme (Polyphagie) und bei 7/18 Patienten in einer geringen Nahrungsaufnahme. 18/28 Eltern berichteten zudem von einem auffälligen Trinkverhalten, welches sich bei 14/28 Patienten durch eine geringe Trinkmenge und bei 4/28 Patienten durch eine auffallend große Trinkmenge bemerkbar machte. Die Gewichts- und BMI-SDS-Werte zeigten aber im Vergleich zu durchschnittlichen Werten in der Bevölkerung eine Normalverteilung. Der durchschnittliche Gewichts-SDS-Wert lag bei -0,234 SDS und der durchschnittliche BMI-SDS-Wert bei 0,2 SDS. Darüber hinaus wurden keine Angaben bezüglich einer Dehydratation oder Elektrolytverschiebung erfasst. Bei 19/28 Patienten wurde in den Krankenakten über Episoden mit hohem Fieber berichtet, ohne dass eine erklärende Ursache (Infektion, Entzündung, etc.) gefunden wurde. 10/28 Patienten berichteten zudem über einen gestörten Schlafrhythmus in Form von Durch- oder Einschlafstörungen. 4/28 Patienten litten unter regelmäßigen Kopfschmerzen, davon wurde bei einem Patienten ein Clusterkopfschmerz und bei 3 Patienten ein Migränekopfschmerz diagnostiziert (Tabelle 18).

Alle Angaben zum Ess- und Trinkverhalten, der Temperaturempfindung und zum Schlafverhalten wurden anamnestisch erhoben und beruhen auf subjektiven Einschätzungen der Eltern. Diese Angaben wurden nicht durch standardisierte Protokolle oder Testverfahren verifiziert.

Tabelle 18: Häufigkeiten der Daten zur hypothalamischen Funktion

Hypothalamus						
	Angaben (in Prozent)				Angaben (Patientenanzahl)	
	positiv	negativ	fehlend	modifiziert	Daten	Positiv
<u>auffälliges Essverhalten</u>	60,0	33,3	6,7	64,3	28	18
fehlendes Sättigungsgefühl / Polyphagie	36,7	60,0	6,7	39,3	28	11
reduziertes Hungergefühl / wenig essen	23,3	70,0	6,7	25,0	28	7
<u>auffälliges Trinkverhalten</u>	60,0	33,3	6,7	64,3	28	18
Polydipsie	13,3	80,0	6,7	14,3	28	4
wenig Durst	46,7	46,7	6,7	50,0	28	14
<u>Fieber ohne Infekte</u>	63,3	30,0	6,7	67,9	28	19
<u>gestörter Schlafrhythmus</u>	33,3	60,0	6,7	35,7	28	10
<u>Kopfschmerzen</u>	13,3	80,0	6,7	14,3	28	4
Migräne	10,0	83,3	6,7	10,7	28	3
Clusterkopfschmerz	3,3	90,0	6,7	3,6	28	1

3.4 Clusteranalyse

3.4.1 Bekannte Symptome

Die Clusteranalyse zeigt die Verteilung der bereits beschriebenen (bekannten) Symptome in dem Patientenkollektiv dieser Studie. In dieser Analyse bilden drei Patienten ein separates Cluster (gelber Rahmen, Abbildung 5). Diese Patienten zeigten im Vergleich zur restlichen Patientengruppe eine normale Schilddrüsenfunktion und keine motorischen Auffälligkeiten. Bei 2 dieser Patienten traten isoliert pulmonale Symptome auf und bei einem Patienten konnte keines der drei bekannten Symptome erfasst werden.

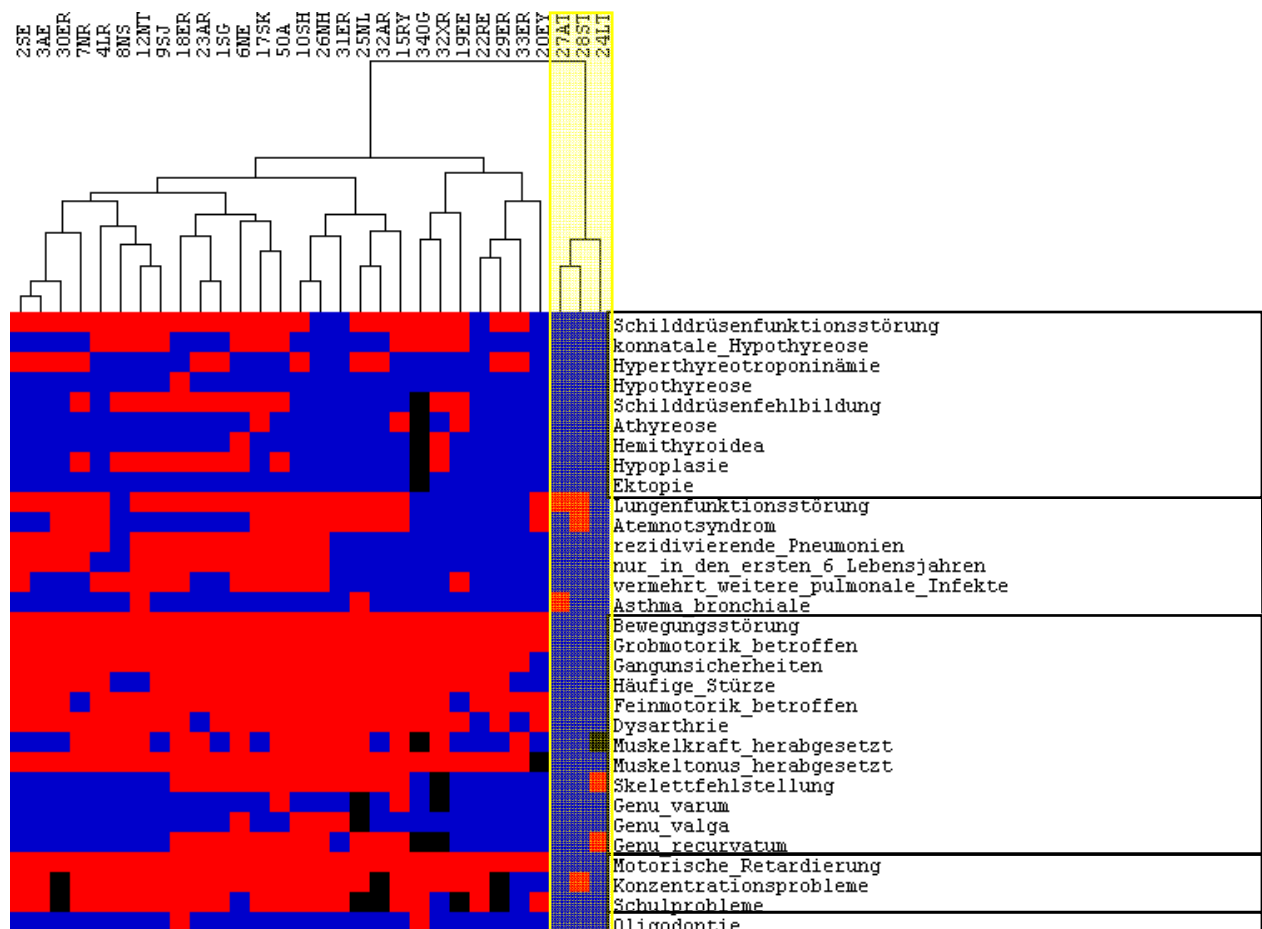


Abbildung 5: Clusteranalyse bekannter Symptome

Bei 17/30 Patienten wurde eine Bewegungsstörung in Kombination mit einer Schilddrüsen- und einer Lungenfehlfunktion diagnostiziert. Bei 6/30 Patienten wurde eine Bewegungsstörung in Kombination mit einer Schilddrüsenfehlfunktion und bei 3/30 Patienten wurde eine Bewegungsstörung mit einer Lungenfehlfunktion beschrieben. Daneben konnte bei einem Patienten nur eine Bewegungsstörung beobachtet werden.

Die Schilddrüsensymptome traten immer gekoppelt mit einer Bewegungsstörung auf und ließen sich bei keinem der 30 Patienten als alleiniges Symptom nachweisen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Kombinationen der bekannten Symptome

Merkmale	Anzahl der Patienten	in %
Schilddrüsenfunktionsstörung / Bewegungsstörung / Lungenfunktionsstörung	17	56,7
Schilddrüsenfunktionsstörung / Bewegungsstörung	6	20,0
Bewegungsstörung / Lungenfunktionsstörung	3	10,0
Lungenfunktionsstörung	2	6,7
Bewegungsstörung	1	3,3
Schilddrüsenfunktionsstörung / Lungenfunktionsstörung	0	0,0
Schilddrüsenfunktionsstörung	0	0,0
keine der Hauptmerkmale	1	3,3

3.4.2 Einzelne Merkmale der Bewegungsstörung

Bei 12/22 Patienten fand sich eine Chorea in Kombination mit einer Dystonie, Athetose und/oder Ataxie. Bei 5/22 Patienten ließ sich die Chorea als alleiniges Merkmal beobachten. Bei einem Patienten wurde eine Athetose in Kombination mit einer Dystonie, bei einem weiteren Patienten eine alleinige Athetose und bei einem Patienten eine alleinige Dystonie beobachtet. Eine Ataxie trat in dieser Patientengruppe nie als alleiniges Merkmal auf, sondern immer in Kombination mit anderen Bewegungsstörungen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Merkmalskombinationen der Bewegungsstörung

Merkmale	Anzahl der Patienten	in %
Chorea + Dystonie+ Athetose	2	9,0
Chorea + Dystonie+ Ataxie	1	4,6
Chorea + Athetose + Ataxie	1	4,6
Chorea + Athetose	4	18,2
Chorea + Ataxie	3	13,6
Chorea + Dystonie	1	4,6
Chorea	5	22,7
Dystonie+ Athetose	1	4,6
Dystonie	1	4,6
Athetose	1	4,6
Keine Merkmale	2	9,0
Gesamt	22	100,0

3.4.3 Weitere Symptome

Zusätzlich ließen sich bei vielen Patienten neben den bekannten Merkmalen weitere Symptome erfassen, die im Vergleich zu den Prävalenzen in der Bevölkerung gehäuft auftraten. Dazu gehören eine Fehllage in utero (BEL), Fehlgeburten der Mütter, angeborene Herzfehler und ein verzögertes Wachstum (Abbildung 6).

Diese Symptome wurden mit Hilfe der Clusteranalyse anderen Merkmalen gegenübergestellt um mögliche Kopplungen zu erkennen, die das gehäufte Auftreten erklären könnten.

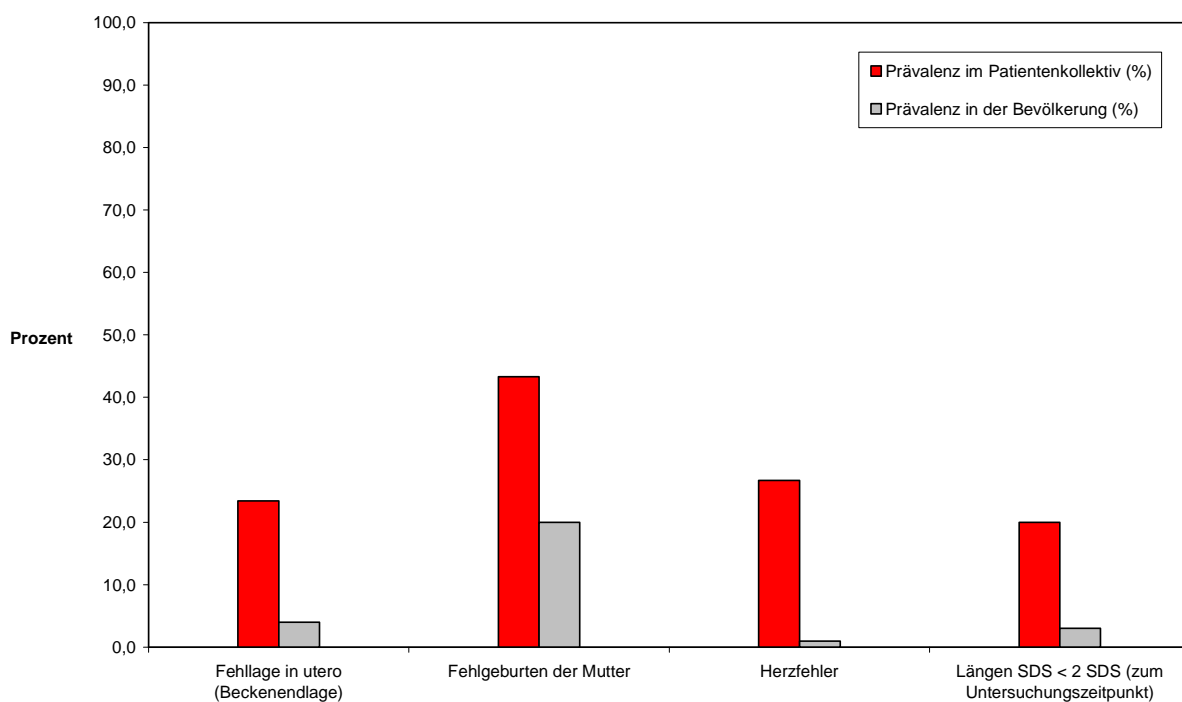


Abbildung 6: Häufigkeiten neuer Symptome (inkl. Prävalenzen in der Bevölkerung)

3.4.3.1 Beckenendlage (BEL)

Eine BEL trat bei 7/30 Patienten auf. Als Ursache für eine Geburt aus einer Beckenendlage wird neben vielen weiteren (z.B. anatomischen) Ursachen auch eine Muskelhypotonie angesehen. Bei der Patientengruppe mit einer Beckenendlage konnte immer eine Herabsetzung des Muskeltonus diagnostiziert werden. Dahingegen ist umgekehrt eine Muskelhypotonie nicht obligat mit einer Geburt in BEL assoziiert (Abbildung 7).

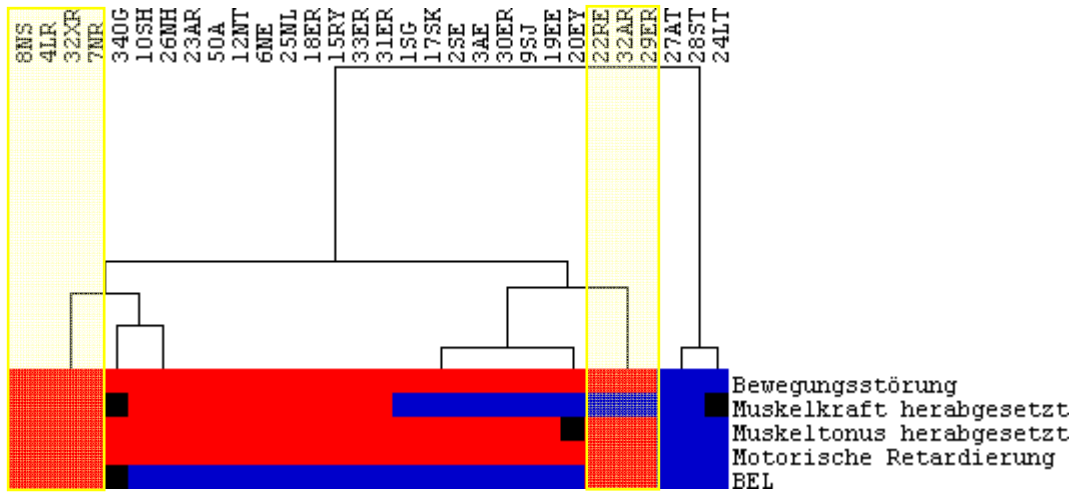


Abbildung 7: Gegenüberstellung der Symptome BEL und Muskelhypotonie

Als eine weitere Ursache für eine BEL gilt die Frühgeburt, da sich 33% der Kinder bis zur 37. SSW physiologisch in einer BEL befinden. In dem Patientenkollektiv traten diese beiden Merkmale jedoch nicht miteinander gekoppelt auf (Abbildung 8).

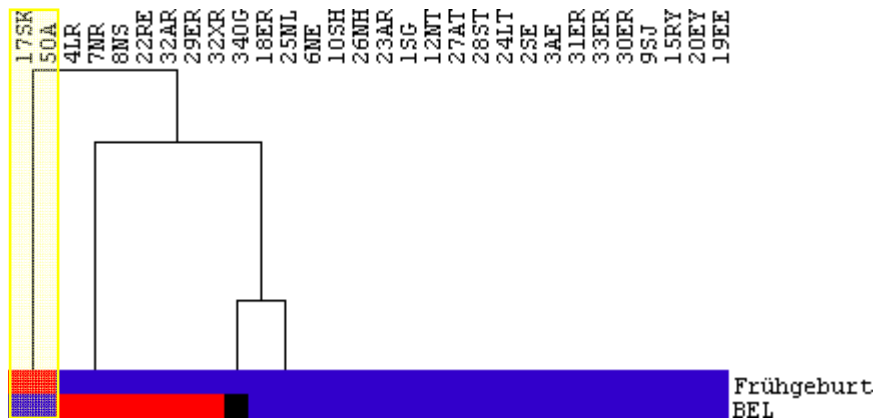


Abbildung 8: Gegenüberstellung der Symptome BEL und Frühgeburt

3.4.3.2 Fehlgeburten

Bei insgesamt 13/30 Patientmüttern traten Fehlgeburten auf. In 8/13 Fällen ist eines der Elternteile Mutationsträger und in 5/13 Fällen traten Fehlgeburten bei gesunden Eltern auf. Umgekehrt hatten 4 Mutationsträger keine Fehlgeburt. Es zeigt sich demnach keine Kopplung zwischen dem Symptom Fehlgeburt und dem Merkmal Mutationsträger (Abbildung 9).

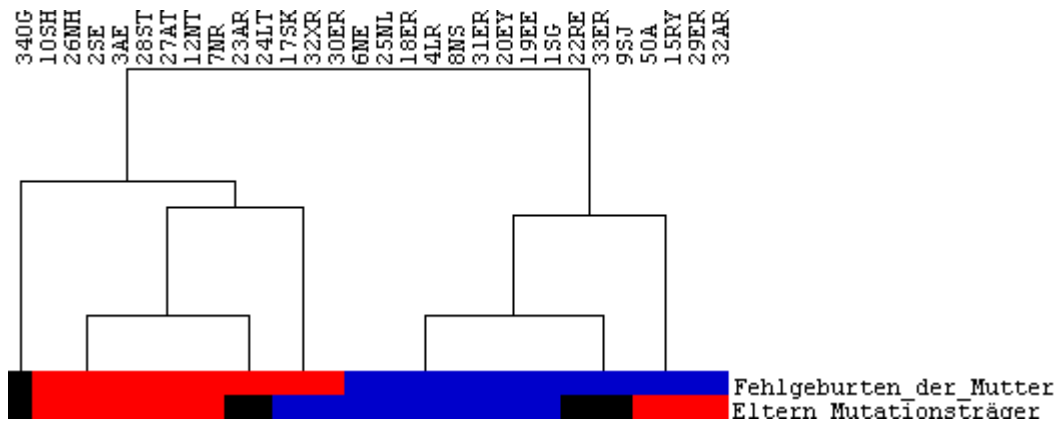


Abbildung 9: Gegenüberstellung der Symptome Fehlgeburt und Mutationsträger

3.4.3.3 Herzfehler

Bei 8/30 Patienten konnten weitere Fehlbildungen in Form angeborener Herzfehler erfasst werden. Das Symptom Herzfehler tritt in diesem Patientenkollektiv nicht gekoppelt mit einer anderen Fehlbildung auf (Abbildung 10).

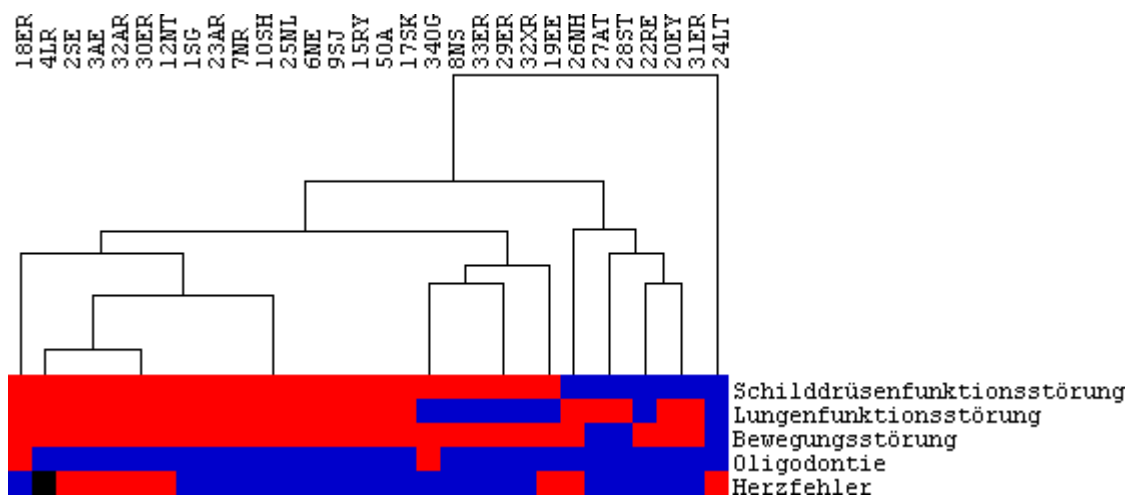


Abbildung 10: Gegenüberstellung der Symptome Herzfehler und weitere Anomalien

3.5 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

In der folgenden Clusteranalyse werden die unterschiedlichen Genotypen allen erfassten Symptomen gegenübergestellt. Dabei wird untersucht, ob die Patienten mit einer gleichen Mutation ähnliche Symptome aufweisen und sich so Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung der einzelnen Genotypen finden lassen.

Aus dem gesamten Kollektiv werden drei Patienten separat dargestellt (senkrechter gelber Rahmen, Abbildung 11). Alle drei Mutationsträger sind Familienangehörige eines Indexpatienten und weisen die gleiche Mutation auf. Diese Patienten zeigen im Vergleich zu den anderen Patienten keine Schilddrüsenfehlfunktionen oder motorische Störungen.

Darüber hinaus lässt sich in dieser Grafik erkennen, dass das Symptom der Oligodontie nur bei den Patienten mit einer Deletion auftritt (waagerechter gelber Rahmen, Abbildung 11).

Weitere Unterscheidungen von bekannten oder neuen Symptomen bezüglich der jeweiligen Genotypen konnten nicht nachgewiesen werden.

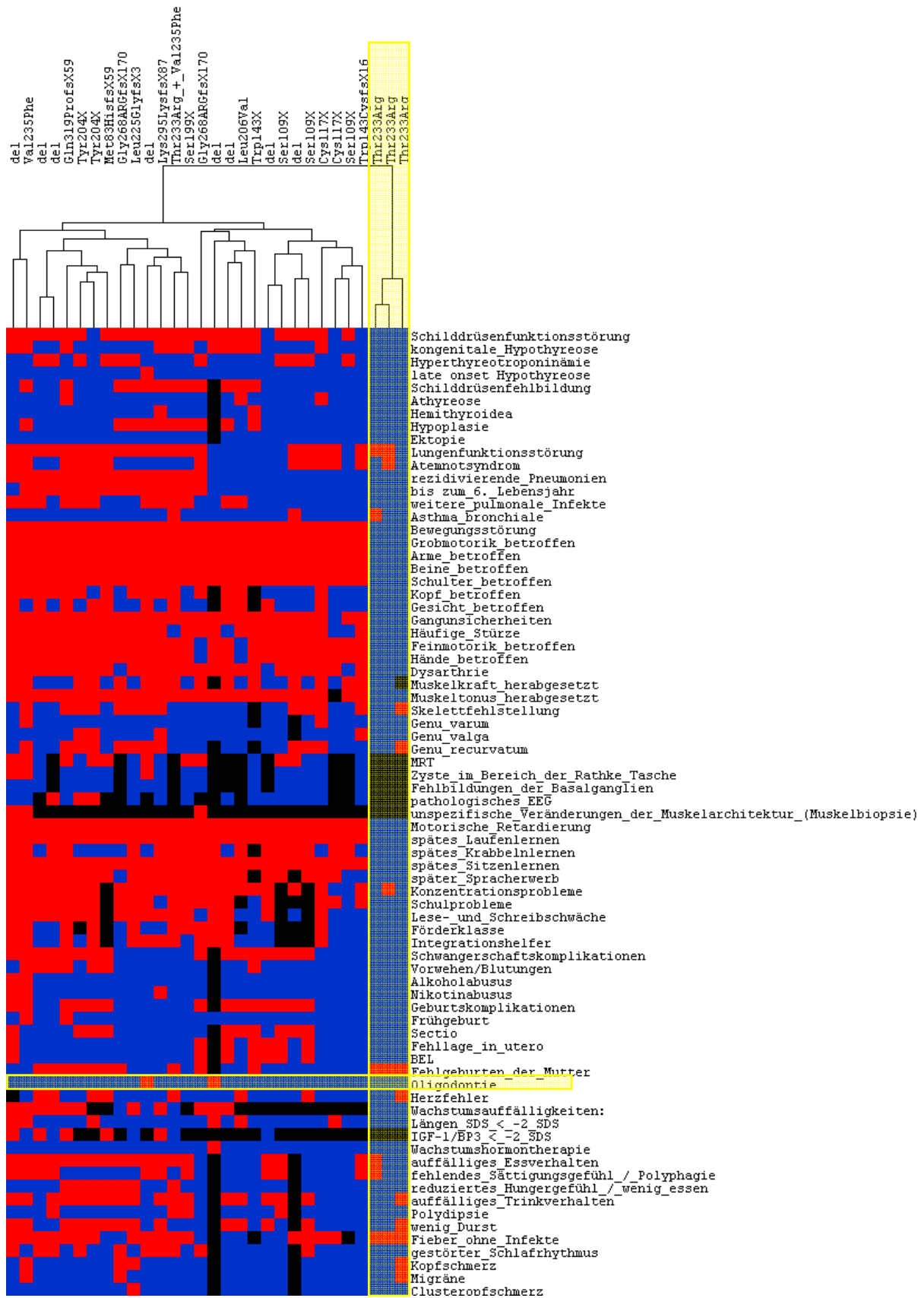


Abbildung 11: Genotyp-Phänotyp-Korrelation

4 DISKUSSION

Durch die Beschreibung des *NKX2.1* Gendefekts wurde ein Kandidatengen identifiziert, dass bei vielen Patienten mit bisher unklarer neurologischer und/oder endokrinologischer Erkrankung eine Diagnosestellung ermöglicht. Seit der erstmaligen Beschreibung von Mutationsträgern, die eine Bewegungsstörung in Kombination mit einer Schilddrüsenerkrankung und einer Lungenfunktionsstörung aufwiesen, konnte bei einer größeren Anzahl an Patienten eine *NKX2.1* Mutation nachgewiesen werden.

Viele Fallberichte dokumentieren die Variabilität der phänotypischen Erscheinungsbilder einer *NKX2.1* Defizienz. Durch die Zusammenstellung eines größeren Patientenkollektivs wurde in der vorliegenden Arbeit eine detaillierte und umfangreiche Beschreibung der mit einer *NKX2.1* Defizienz assoziierten Symptome angestrebt. Dabei wurden sowohl Indexpatienten, als auch verwandte Mutationsträger eingeschlossen.

Mit Hilfe einer breit angelegten Datenerfassung konnte das Spektrum der Erkrankung über die bereits bekannten Symptome hinaus erweitert werden. Dabei stellte die Klassifikation der Bewegungsstörung einen wichtigen Baustein in der Phänotypisierung dar. Die Clusteranalyse ermöglichte die Darstellung von Kopplungen der erfassten Symptome und die Beschreibung einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Diese Ergebnisse werden unter Berücksichtigung der anfangs aufgestellten Fragestellungen im weiteren Verlauf dieses Kapitels diskutiert.

4.1 Patientenkollektiv und potentielle Messfehler

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, mit welcher Häufigkeit und in welchen Kombinationen die bekannten Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Lungenfunktionsstörung und motorischen Störung auftreten. Die Indexpatienten wurden aufgrund der typischen Symptomkombination (mit Störungen der Schilddrüsenfunktion und Motorik) in die Studie aufgenommen. Durch diese Selektion der Patienten besteht möglicherweise eine eingeschränkte Darstellung der Symptomvariabilität mit einer Betonung der schwereren Fälle. Dieser Vorselektion konnte jedoch entgegengewirkt werden, in dem in der vorliegenden Studie verwandte Mutationsträger mit untersucht wurden, die nicht primär durch die bekannte Symptomkonstellation auffielen, sondern aufgrund von Familienuntersuchungen diagnostiziert wurden.

Ein weiterer Ansatz stellte die Errechnung der prozentualen Häufigkeiten bei nicht vollständig zu erhebenden Daten dar. In der Analyse der Untersuchungsergebnisse wurden daher die prozentualen Häufigkeiten der zutreffenden Symptome immer bezogen auf die Anzahl der erfassten Daten angegeben.

4.2 Spektrum und Kombinationen bekannter Symptome

4.2.1 Schilddrüse

Entsprechend der Expression des Transkriptionsfaktors NKX2.1 in Schilddrüse, Lunge und ZNS⁵⁴ wurde bereits in Fallberichten von Störungen der Schilddrüsenfunktion, Lungenfunktion und Motorik berichtet.

In Analogie zu diesen Publikationen^{3-5,8,11,12,15-17,19,20,22} wurden in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bei 23/30 Patienten Schilddrüsenfehlfunktionen diagnostiziert. Diese äußerten sich bei 11/23 Patienten in Form einer kongenitalen Hypothyreose, bei 11/23 Patienten in einer Hyperthyreotropinämie und bei einem Patienten in einer „late onset Hypothyreose“. Daneben konnte in bisherigen Publikationen^{9,10,13,18} und bei 7/30 Patienten der vorliegenden Studie eine normale Schilddrüsenfunktion nachgewiesen werden.

Bisherige Publikationen berichteten bei einzelnen Patienten von Schilddrüsenfehlbildungen in Form einer Athyreose^{5,19} und einer Hypoplasie^{5,8}. In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wurden bei 12/30 Patienten eine Schilddrüsenfehlbildung diagnostiziert. Diese zeigte sich bei 3 Patienten in Form einer Athyreose, bei weiteren 2 Patienten in einer Hemithyroidea und bei 11 Patienten in einer Hypoplasie.

Zusammenfassend traten in diesem Patientenkollektiv Schilddrüsenerkrankungen entsprechend der beschriebenen Funktionsstörungen auf. Zudem kann in Übereinstimmung zu bisherigen Fallberichten bei einer NKX2.1 Defizienz auch eine normale Schilddrüsenfunktion vorliegen. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung trat in dieser Patientengruppe nie isoliert auf. Diese Beobachtung wird durch Studien bestätigt, die bei Patienten mit einer isolierten CH keine NKX2.1 Mutation nachweisen konnten⁸¹⁻⁸³.

4.2.2 Lunge

Lungenerkrankungen wurden in bisherigen Fallberichten als postnatales Atemnotsyndrom^{3-5,8,11,15,19,22}, als häufige Atemwegsinfekte^{3-5,12,14,15,17,19,20,22}, Asthma bronchiale^{17,20} und als Lungenkarzinom^{12,20} beschrieben.

In der vorliegenden Studie zeigten in Übereinstimmung bisheriger Fallberichte 22/30 Patienten Lungenfunktionsstörungen. 13/30 Patienten erkrankten postnatal an einem Atemnotsyndrom, 15/30 Patienten erkrankten an rezidivierenden pulmonalen Infekten und bei 3/30 Patienten wurde ein Asthma bronchiale diagnostiziert. Jedoch erkrankte kein Patient an einem Lungenkarzinom. Dahingegen erlitt eine Patientin rezidivierende Spontanpneumothoraces, was bislang noch nicht bei einer *NKX2.1* Defizienz beschrieben wurde. In Analogie bereits publizierter Fallberichte konnten weitere Patienten beschrieben werden, die keine pulmonalen Erkrankungen aufwiesen^{9,20}.

In einzelnen Fallberichten wurden schwere Verläufe der Lungenerkrankungen mit letalem Ausgang beschrieben. Zwei Patienten verstarben an einem Lungenkarzinom^{12,20} und zwei Patienten verstarben an einer Ateminsuffizienz bei einem Atemnotsyndrom^{4,22}. Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit wurden bislang keine letal verlaufenden pulmonalen Erkrankungen beobachtet, wobei einige Patienten von schweren pulmonalen Erkrankungen betroffen waren: ein Patient erkrankte an häufigen Pneumonien bis ins jugendliche Alter, andere Patienten mussten aufgrund eines schweren Atemnotsyndroms postnatal lange betreut werden. Diese Beobachtungen verdeutlichen die große Spannbreite an möglichen Symptomen und Schweregraden der Lungenerkrankungen. Zwei verwandte Mutationsträger wiesen nur eine leichte pulmonale Symptomatik ohne weitere Symptome auf, was bislang noch nicht bei einer *NKX2.1* Defizienz beschrieben wurde.

Zusammenfassend unterscheiden sich die Lungenfunktionsstörungen in diesem Patientenkollektiv durch das nicht zu beobachtende Symptom eines Lungenkarzinoms und den milderen nicht letalen Verläufen, wohingegen erstmals ein Lungensequester und rezidivierende Spontanpneumothoraces beschrieben werden konnten. Zudem zeigten zwei Familienangehörige der vorliegenden Studie Lungenfunktionsstörungen als alleiniges Symptom. Sowohl diese Studie als auch bisherige Publikationen zeigen, dass Lungenfunktionsstörungen bei einer *NKX2.1* Defizienz fehlen können^{5,7,9,10,13,16-18,21}.

4.2.3 Motorik

In allen Fallberichten wurde eine Störung der Motorik beschrieben. Die Patienten zeigten eine Koordinationsstörung, eine Muskelhypotonie^{3-5,8,11,14} und eine statomotorische Entwicklungsretardierung^{4,9,10,13,15,17-19}.

In Übereinstimmung bisheriger Publikationen zeigt die vorliegende Arbeit bei 27/30 Patienten eine Bewegungsstörung, wobei zunächst eine Muskelhypotonie und in der späteren Entwicklung eine Bewegungsstörung auffiel. Erstmals konnten in dieser Arbeit durch die Rekrutierung von verwandten Mutationsträgern auch drei Patienten beschrieben werden, die bei normaler statomotorischer Entwicklung keine motorische Beeinträchtigung aufwiesen. Zudem fielen 15/30 Patienten durch eine Muskelschwäche auf, was ein weiteres bislang noch nicht beschriebenes Symptom darstellte.

In der vorliegenden Arbeit konnte in Analogie zu bisherigen Fallberichten eine Bewegungsstörung, eine Muskelhypotonie und eine Entwicklungsretardierung beobachtet werden. Erstmals wurde das Symptom einer Muskelschwäche beschrieben. Daneben konnten auch Patienten ohne motorische Auffälligkeiten beschrieben werden.

In den bisherigen Fallberichten konnten zwei Publikationen von Erfolgen in der medikamentösen Behandlung der Bewegungsstörungen berichten. Es konnte eine Verbesserung der Bewegungsstörungen unter Methylphenidaten¹⁷ und unter L-DOPA⁸ beschrieben werden.

In der vorliegenden Arbeit erhielten 27/30 Patienten unterstützend eine Physio-, Ergo-, Schwimm- oder Reittherapie. Bei 5/30 Patienten wurde ein medikamentöser Therapieversuch mit L-DOPA und Methylphenidaten begonnen, der bei allen Patienten aufgrund von Nebenwirkungen in Form von Müdigkeit, Schwindel oder Unkonzentriertheit abgebrochen werden musste. Aufgrund dieser Erfahrungen und den häufigen Nebenwirkungen sollte die Indikation einer medikamentösen Therapie sehr kritisch gestellt werden. Die nichtmedikamentösen Therapien wurden von allen Familien als hilfreich empfunden und boten eine Möglichkeit die Patienten in ihrer Entwicklung zu fördern.

4.2.4 Kombinationen bekannter Symptome

In der vorliegenden Studie wurden Kombinationen untersucht, mit welchen die bekannten Symptome einer Schilddrüsen- und Lungenfunktionsstörung und einer Bewegungsstörung auftraten. Dabei wurden sowohl bereits beschriebene Konstellationen als auch neue Kombinationen erfasst.

Entsprechend bereits publizierter klinischer Merkmale traten in der vorliegenden Studie bei dem Großteil aller Patienten alle drei bekannten Symptome auf^{3,4,8,11,12,15,17,19,20}, bei weiteren Patienten konnte eine Bewegungsstörung in Kombination einer Schilddrüsenfunktionsstörung ohne eine pulmonale Erkrankung erfasst werden^{5,16,17}. Entsprechend den Beschreibungen mehrerer Patienten mit einer BHC zeigte ein weiterer Patient eine Bewegungsstörung ohne Schilddrüsen- oder Lungenfunktionsstörungen^{7,9,10,13,18,21}. Diese Beobachtung zeigt, dass die Bewegungsstörung in diesem Patientenkollektiv unabhängig von einer Schilddrüsenunterfunktion auftreten kann, was die Hypothyreose als Ursache der Bewegungsstörung ausschließt. Dafür spricht ebenfalls die Tatsache, dass alle Kinder eine adäquate Schilddrüsenhormonsubstitution erhielten, was in der Regel in einer normalen motorischen Entwicklung resultiert^{1,2}. Umgekehrt traten Schilddrüsenfehlfunktionen immer gekoppelt mit motorischen Störungen und nie alleine auf. Dementsprechend konnten bislang bei Patienten, die nur eine CH ohne weitere Symptome aufwiesen, keine *NKX2.1* Mutationen beschrieben werden⁸¹⁻⁸³.

Erstmals konnten bei dem Patientenkollektiv dieser Studie weitere Symptomkonstellationen beobachtet werden. Bei drei Patienten trat eine Bewegungsstörung in Kombination mit einer Lungenfunktionsstörung ohne eine Schilddrüsenfunktionsstörung auf. Weitere zwei Patienten zeigten nur pulmonale Auffälligkeiten und bei einem Patienten ließ sich keines der bekannten Symptome erfassen.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei einer *NKX2.1* Defizienz ein variables Spektrum an Symptomen auftreten kann, dass über die bisher bekannten Symptomkonstellationen hinausgeht. Insbesondere sollte hervorgehoben werden, dass Lungenstörungen auch alleine auftreten können bzw. auch keines der bisher für eine *NKX2.1* Defizienz bekannten Symptome vorliegen kann. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen bei termingerecht geborenen Patienten mit isolierter postnataler, pulmonaler Maladaptation.

4.3 Klassifikation der Bewegungsstörung

Bislang bestanden Differenzen in der Beurteilung der Bewegungsstörungen bei einer *NKX2.1* Defizienz. Der Großteil der Fallberichte beschrieb die Bewegungsstörung als Chorea oder als Choreoathetose^{6-10,12,13,17-21}, wohingegen in weiteren Fallberichten eine Ataxie^{6,15} beschrieben wurde.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Bezeichnungen war die Zuordnung der Bewegungsstörung ein wichtiger Bestandteil dieser Studie. Mit Hilfe von standardisierten Videoaufnahmen erfolgte eine Auswertung der Bewegungsstörungen durch zwei voneinander unabhängige Fachärzte der Neurologie.

In Übereinstimmung mit bisherigen Beschreibungen zeigte der Großteil aller Patienten eine choreatische Bewegungsstörung. Ebenso konnte bei einigen Patienten dieser Studie eine Athetose und eine Ataxie beobachtet werden.

Ein bislang neues Merkmal der Bewegungsstörung stellt die Dystonie dar. Zudem konnten in der Videoauswertung bei zwei Patienten keine Bewegungsstörungen bestätigt werden, die in den Krankenakten beschrieben wurden. Diese Patienten berichteten in früherer Kindheit stärker betroffen gewesen zu sein. Darüber hinaus gaben 15/28 Eltern an, bei ihren Kindern eine Verbesserung der Bewegungsstörung zu beobachten. Entsprechende Beobachtungen wurden auch bei einem erwachsenen (44-jährigen) Patienten gemacht. In einer Epikrise dieses Patienten im Alter von 12 Jahren wurden ein schweres choreatisches Syndrom und häufige Stürze beschrieben, wobei im Alter von 44 Jahren (zum Zeitpunkt der Studiendurchführung) in der standardisierten Videoauswertung nur eine diskrete dystone Bewegungsstörung beobachtet wurde bei sonst unauffälligem Gangbild. Diese Ergebnisse deuten auf eine Verbesserung der Bewegungsstörung im Verlauf der Entwicklung hin, zumal zwei Publikationen ebenfalls eine Verbesserung der Bewegungsstörung bei Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation beschreiben^{21,67}. Zur Objektivierung dieser vorrangig anamnestischen Daten wäre eine longitudinale Studie mit erneuter standardisierter Videoaufnahme sinnvoll.

In der vorliegenden Studie wurde außerdem untersucht, in welchen Kombinationen die choreatischen, athetotischen, dystonen und ataktischen Merkmale der Bewegungsstörung auftreten. In Analogie der bisherigen Publikationen von Patienten mit einer BHC konnten bei einzelnen Patienten nur choreatische Bewegungsstörungen beobachtet

werden^{6-10,13,17-21}. Ebenfalls lässt sich in Übereinstimmung mit bisherigen Fallberichten eine Chorea in Kombination mit einer Athetose feststellen⁵.

Anhand der Ergebnisse der Videoanalyse konnte in der vorliegenden Studie erstmalig eine Kombination einer Chorea mit einer Dystonie und/oder einer Ataxie beschrieben werden. Darüber hinaus ließen sich bei einzelnen Patienten ausschließlich athetotische oder dystone Bewegungsmuster beobachten. Hingegen konnte die Ataxie, welche in Publikationen als alleiniges Merkmal der Bewegungsstörung beschrieben wurde¹⁵, bei den hier untersuchten Patienten nur in Kombination mit anderen Merkmalen beobachtet werden.

Die verschiedenen Diagnosen wurden durch eine unabhängige und standardisierte Auswertung erhoben und dokumentieren das variable Spektrum an Bewegungsstörungen bei einer *NKX2.1* Defizienz, das möglicherweise noch über das in der vorliegenden Studie beschriebene Spektrum hinausreichen kann. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei einer *NKX2.1* Defizienz eine große Anzahl unterschiedlicher Bewegungsstörungen in verschiedenen Konstellationen auftreten können, was durch weitere Studien untersucht werden sollte.

4.4 Spektrum und Kopplungen weiterer Symptome

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit befasst sich mit der Erfassung weiterer, bislang noch nicht beschriebener Symptome bei einer *NKX2.1* Defizienz. Entsprechend der Expression des Transkriptionsfaktors *NKX2.1* in der Hypophyse, im Hypothalamus^{54,62} und in der MGE sowie den Beobachtungen an Knockout-Mäusen⁶³ war ein Ziel dieser Arbeit, mögliche Symptome einer hypophysären, hypothalamischen und/oder kortikalen Fehlfunktion zu erfassen.

Eine hypophysär bedingte gestörte Pubertätsentwicklung bzw. Fertilität konnte bei den Patienten dieser Studie nicht gezeigt werden. Alle erwachsenen Patienten wiesen eine normale Pubertätsentwicklung bei bislang ungestörter Fertilität auf. Bei keinem der erwachsenen Patienten wurde eine künstliche Befruchtung (*in vitro* Fertilisation oder intrauterine Insemination) durchgeführt.

In den Untersuchungen der vorliegenden Studie fiel im Patientenkollektiv eine vergleichsweise kleine Körpergröße auf. Insgesamt wiesen die Patienten geringe LängensDS-Werte auf, die aber noch innerhalb des Normalbereichs lagen, bei einem durch-

schnittlichen Längen-SDS-Wert von -0,843 SDS. Bei 6/30 Patienten lagen die Längen-SDS-Werte unter dem Normalbereich. Die wenigen ermittelten IGF-1-SDS-Werte lagen bei 6/9 Patienten < -2 SDS-Werten (Abbildung 4).

Diese Ergebnisse legen eine Schwäche der Wachstumshormonsekretion nahe, da Studien zeigen konnten, dass *NKX2.1* in der Hypophyse die Wachstumshormon- und Prolaktinsynthese steuert⁵². Zudem zeigt eine weitere Studie, dass das *NKX2.1* Gen mit zu den Kandidatengenomen zählt, welches einen Einfluss auf die Wachstumsentwicklung des Menschen hat⁹⁶. Darüber hinaus kann die im MRT diagnostizierte Zyste der Rathketa-sche bei 3/30 Patienten der vorliegenden Studie auf eine Hypophysenfehlbildung hinweisen, die möglicherweise mit einer Störung der Hormonsekretion einhergeht. In den Krankenakten wurden darüber hinaus keine weiteren hypophysären Hormonsekretionsstörungen dokumentiert.

Zur Bestätigung eines Wachstumshormonmangels bei einer *NKX2.1* Defizienz wären weitere endokrinologische Untersuchungen notwendig, die bei Patienten mit einer *NKX2.1* Mutation zukünftig bei entsprechender Symptomatik durchgeführt werden sollten.

Symptome einer hypothalamisch bedingten Fehlregulation wurden bislang nicht beschrieben. In der vorliegenden Arbeit konnten erstmals Symptome beschrieben werden, die auf eine hypothalamische Fehlfunktion hinwiesen. Der Hypothalamus ist ein wichtiges Zentrum des Dienzephalons, der das Essverhalten^{97,98}, die Temperaturregulation⁹⁹, das Schlafverhalten und zusammen mit der Hypophyse das Trinkverhalten und die Flüssigkeitsbilanzierung¹⁰⁰ reguliert. *NKX2.1* beeinflusst im Hypothalamus die Synthese des Neuropeptid Y (NPY), das über den Nucleus (Ncl.) paraventricularis des Hypothalamus die Nahrungsaufnahme steuert⁵³.

Die Patienten und deren Eltern wurden dementsprechend nach Symptomen vegetativer Funktionen befragt. Bei 18/28 Patienten wurde von einem auffälligen Ess- und Trinkverhalten berichtet. Allerdings lagen die durchschnittlichen BMI- und Gewichtswerte im Normbereich und es ließen sich keine Angaben bezüglich einer Elektrolytverschiebung oder Dehydratation erfassen. 10/30 Patienten berichteten von einem gestörten Schlafrythmus in Form von Einschlaf- oder Durchschlafstörungen. Bei weiteren 19/27 Patienten wurden in Krankenakten Fieberepisoden ohne erklärbbare Ursache dokumentiert. Des Weiteren konnte bei einem Patienten ein Clusterkopfschmerz diagnostiziert werden, was bei Kindern ein sehr seltenes Krankheitsbild darstellt¹⁰¹ und bei dem eine

hypothalamische Fehlregulation als Ursache diskutiert wird ¹⁰². Daneben litten weitere Patienten unter einer Migräne, was ebenso durch eine hypothalamische Fehlfunktion bedingt sein kann ¹⁰³.

Diese Beobachtungen legen nahe, dass eine *NKX2.1* Defizienz in einigen Fällen mit einer hypothalamischen Fehlregulation in Form von Störungen des Ess- und Trinkverhaltens, der Temperaturregulation, des Schlafrhythmus und Kopfschmerzen einhergehen kann. Allerdings stellen diese Daten sehr diskrete Symptome einer möglichen hypothalamischen Fehlregulation dar und beruhen zumeist auf anamnestischen Angaben der betroffenen Eltern. Diese Aussagen wurden nicht durch standardisierte Untersuchungen (wie ein Ess- und Trinkprotokoll oder Schlaflaboruntersuchungen) verifiziert. Zur Objektivierung dieser Ergebnisse wären zukünftig standardisierte Testverfahren sinnvoll.

Da der Transkriptionsfaktor *NKX2.1* eine wichtige Funktion in der Entwicklung und Migration der kortikalen Interneurone ⁴⁶⁻⁴⁹ hat und bei *NKX2.1* Knockout-Mäusen eine Reduktion der kortikaler Interneurone beschrieben werden konnte ^{49,51,59}, wurde in der vorliegenden Studie ein Augenmerk auf mögliche kognitive Störungen oder ein Anfallsleiden gelegt.

In einigen Fallberichten wurden anhand von Intelligenztests Aussagen zur kognitiven Entwicklung der Patienten getroffen. Diese Intelligenztests ergaben bei einigen der bisher publizierten Patienten gute kognitive Fähigkeiten ^{8,17,20}, bei anderen niedrige Intelligenzquotienten ^{12,16,19}. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 12/30 Patienten ein Intelligenztest durchgeführt: Bei 10/12 Patienten wurden IQ-Werte in niedrig normalen Bereichen erfasst. In 2/12 Fällen zeigte sich eine altersentsprechende mentale Lern- und Leistungsfähigkeit. Anamnestisch gaben 19/24 Patienten im schulfähigen Alter an, Probleme in der schulischen Entwicklung zu haben. 23/27 Patienten klagten über Konzentrationsprobleme und 17/27 Patienten zeigten eine Lese- und Schreibschwäche. Insgesamt wurden 13/24 Patienten in Förderklassen unterrichtet und 12/26 Patienten hatten in der Schule einen persönlichen Integrationshelfer. Diese Ergebnisse könnten auf eine Intelligenzminderung bei einer *NKX2.1* Mutation hindeuten, möglicherweise bedingt durch eine gestörte Entwicklung und/oder gestörte Funktion der kortikalen Interneurone. Zur Objektivierung dieser Hypothese wäre ein standardisierter Intelligenztest notwendig.

Krampfanfälle, als weiteres potentielles Symptom bei einer Dysfunktion der kortikalen Interneurone, traten in diesem Patientenkollektiv nicht auf. Alle EEG-Untersuchungen bei den Patienten der vorliegenden Arbeit lieferten unauffällige Befunde; Anfallsleiden wurden bislang nicht beschrieben.

Mit Hilfe der umfangreichen Datenerfassung wurden neben Symptomen einer potentiellen hypophysären, hypothalamischen und kortikalen Fehlfunktion weitere Symptome erfasst, die bislang nicht bei *NKX2.1* Mutationen beschrieben wurden und die verglichen mit den Prävalenzdaten in der Bevölkerung in diesem Patientenkollektiv gehäuft auftraten. 20,7% der Patienten wurden per Sectio aufgrund einer BEL entbunden. Im Vergleich werden für Deutschland durchschnittliche Prävalenzen von 3-5% angegeben⁹². Darüber hinaus fiel die hohe Anzahl an Fehlgeburten auf. 44,8% der Mütter hatten mindestens eine Fehlgeburt, was ebenfalls verglichen mit den Prävalenzen in der Bevölkerung von 10-30%⁹⁴ eine hohe Anzahl darstellt. Weiterhin konnten häufige kongenitale Herzfehler (26,7%) diagnostiziert werden. Die durchschnittliche Häufigkeit kongenitaler Herzfehler bei Kindern liegt bei 1%⁹⁵.

Diese neuen, bisher nicht beschriebenen Symptome, wurden in der Clusteranalyse anderen Symptomen gegenübergestellt, um mögliche Kopplungen zu finden, die das Auftreten dieser Symptome erklären können. Das in der vorliegenden Studie häufig beobachtete Symptom der BEL kann durch unterschiedliche Ursachen bedingt sein. Neben anatomischen Ursachen kann eine BEL auch durch eine Muskelhypotonie und daraus resultierend geringeren kindlichen Bewegungen bzw. fehlender Einstellungen im Geburtskanal resultieren. Somit könnte die in diesem Patientenkollektiv häufig diagnostizierte BEL durch das (ebenfalls gehäuft anzufindende) Symptom der Muskelhypotonie bedingt sein. Die Clusteranalyse konnte entsprechend eine Kopplung des Merkmals BEL mit dem Symptom der Muskelhypotonie zeigen (Abbildung 7). Hypothetisch könnte die BEL auch durch eine Frühgeburt bedingt sein, die bei zwei Patienten vorlag. In der Clusteranalyse ließ sich aber keine Kopplung der Merkmale BEL und Frühgeburt zeigen (Abbildung 8), was die eingangs aufgestellte Hypothese stützt, dass bei diesen Patienten bereits in utero eine Muskelhypotonie vorlag, die ursächlich für das gehäufte Auftreten einer BEL war.

Die häufig aufgetretenen Fehlgeburten bei Müttern betroffener Patienten führten zu der Überlegung, ob die verstorbenen Feten evtl. ebenfalls Mutationsträger waren, deren Phänotyp ein Überleben (ähnlich den Beobachtungen bei den Knockout-Mäusen) nicht

ermöglichte. Die Clusteranalyse zeigte keine Kopplung des Symptoms Fehlgeburt mit dem Merkmal Mutationsträger, was diese Hypothese widerlegt (Abbildung 9). Wahrscheinlicher ist die Annahme, dass die hohe Rate an Fehlgeburten noch innerhalb der Norm liegt, da die Inzidenzraten in Deutschland je nach Bundesland stark schwanken und von einer hohen Dunkelziffer aufgrund häufig unbemerkten Aborten ausgegangen wird.

Das bei den untersuchten Patienten häufig diagnostizierte Symptom eines kongenitalen Herzfehlers, lässt eine *NKX2.1* abhängige Genese vermuten. Untersuchungen von Kopplungen zu anderen Fehlbildungen zeigten jedoch keine Clusterbildung. Insbesondere ließ sich keine Kopplung mit dem Symptom einer Schilddrüsenstörung erkennen, die auf eine Pathologie im Verlauf der gemeinsamen Entwicklung der Schilddrüse und des Herzens hätte hindeuten können. Die Beobachtung einer gemeinsamen Entwicklung konnte bereits bei Mäusen in der Embryogenese der Schilddrüse und den großen Gefäßen gemacht werden¹⁰⁴. Bisherige Expressionsstudien konnten keine *NKX2.1* Expression im Herzen beschreiben⁵⁴, so dass die Ursache der Häufung an Herzfehlern offen bleibt.

Gegebenenfalls wären spezifische Nachuntersuchungen bezüglich einer *NKX2.1* Expression im Herz, bzw. der Herzentwicklung bei *NKX2.1* Knockout-Mäusen denkbar, um eine Aussage bezüglich einer Funktion des Transkriptionsfaktors *NKX2.1* in der Herzentwicklung treffen zu können.

4.5 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Anhand der Clusteranalyse konnte eine mögliche Genotyp-Phänotyp-Korrelation analysiert werden. In bisherigen Fallberichten ließ sich, außer dem Symptom einer Oligodontie^{4,5,17}, kein gesondertes Spektrum an Symptomen bezüglich der unterschiedlichen Genotypen erkennen.

In Übereinstimmung zu diesen Beobachtungen trat in der vorliegenden Studie eine Oligodontie gekoppelt mit dem Merkmal einer Deletion auf. Die Oligodontie ist durch den Verlust des ebenfalls von der Deletion betroffenen *PAX-9* Gens bedingt, welches die Zahnentwicklung reguliert⁸⁴⁻⁸⁶. Das *PAX-9* Gen liegt direkt benachbart des *NKX2.1* Gens und kann bei einer entsprechend großen Deletion mit betroffen sein.

Darüber hinaus zeigte sich entsprechend bisheriger Beobachtungen kein gesondertes Spektrum an bekannten oder neuen Symptomen bei den Patienten mit einer Deletion im Vergleich mit den Patienten einer Punktmutation.

Insgesamt lagen in dem Patientenkollektiv dieser Studie 22 verschiedene Genotypen vor. Einer dieser Genotypen bildete in der Clusteranalyse ein separates Muster, das im Vergleich zu den übrigen Genotypen mit keiner Störung der Motorik und Schilddrüsenfunktion einhergeht (Abbildung 11). Diese Mutation wurde bei verwandten Mutationsträgern eines Indexpatienten nachgewiesen. Die Mutation führt bei diesen Patienten zu einem Phänotyp, der im Unterschied zu anderen Genotypen mit einer mildereren Ausprägung der Symptome einhergeht. Der Indexpatient dieser Familie hingegen weist eine *compound* heterozygote Mutation auf und fiel im Gegensatz zu seinen verwandten Mutationsträgern durch einen sehr viel stärker betroffenen Phänotyp auf. Die zweite Mutation des Indexpatienten ist bereits bei einem weiteren Patienten bekannt. *In vitro* Untersuchungen dieser Mutation konnten einen kompletten Funktionsverlust nachweisen⁵. Die Kombination dieser beiden Mutationen ermöglichte bei *compound* heterozygotem Genotyp ein Überleben dieses Patienten, im Gegensatz zur Letalität der homozygot betroffenen Mäuse. Diese Ergebnisse legen nahe, dass einige Mutationen des *NKX2.1* Gens mit unterschiedlichen Schweregraden einhergehen können. Hierzu werden zurzeit weitere Untersuchungen durchgeführt, die den Funktionsverlust des Transkriptionsfaktors *NKX2.1* bei entsprechender Mutation *in vitro* nachweisen. Erste noch nicht publizierte Ergebnisse bestätigen diese Hypothese.

4.6 Klinische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse

In Analogie zu früheren Publikationen zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Patienten mit einer *NKX2.1* Defizienz eine Kombination von Störungen der Schilddrüsenfunktion, Motorik und/oder Lungenfunktion aufweisen können. Dabei zeigt die vorliegende Arbeit erstmals, dass motorische Störungen auch in Kombination mit einer Lungenfunktionsstörung (ohne eine Schilddrüsenerkrankung) auftreten, aber auch Lungenfunktionsstörungen alleine auftreten können. Das bedeutet, dass auch bei Patienten mit isolierter Lungenfunktionsstörung weitere Studien erwogen werden sollten, die eine molekulargenetische Testung auf eine *NKX2.1* Defizienz bei dieser Symptomatik rechtfertigen können. Dahingegen kommen analog bisheriger Beobachtungen⁸³ Schilddrüsenstörungen nur gekoppelt mit motorischen Störungen vor, so dass bei isolierter

Schilddrüsenfunktionsstörung eine molekulargenetische Testung auf eine *NKX2.1* Defizienz nicht als sinnvoll erachtet wird^{81,83}. Zudem zeigt die Studie, dass alle drei bekannten Funktionsstörungen fehlen können. Diese Erkenntnis sollte bei der Suche nach weiteren Mutationsträgern in den betroffenen Familien beachtet werden, da die Verwandten möglicherweise eine *NKX2.1* Mutation aufweisen können, selbst wenn diese die für eine *NKX2.1* Defizienz typischen Symptome nicht aufweisen.

Das Spektrum der Symptome der Schilddrüsenfunktionsstörungen, der Lungenfunktionsstörungen und motorischen Störungen entsprechen den bereits beschriebenen Symptomen, wobei erstmals in diesem Patientenkollektiv Lungenfunktionsstörungen in Form rezidivierender Spontanpneumothoraces oder eines Lungensequesters beschrieben werden konnten und neurologische Störungen sich unter anderem in Form einer Muskelschwäche äußerten. In Übereinstimmung bisheriger Fallberichte zeigen sich die motorischen Störungen der Patienten vornehmlich in einer choreatischen oder choreoathetotischen Bewegungsstörung, wobei ebenfalls rein athetotische oder rein dystone Bewegungsmuster beobachtet wurden. Dementsprechend sind weitere Studien bei Patienten mit einer dystonen, athetotischen oder möglicherweise anderen Bewegungsstörungen notwendig, um eine molekulargenetische Testung auf eine *NKX2.1* Genmutation bei Vorliegen dieser Bewegungsstörungen rechtfertigen zu können. Die Hypothese einer möglichen Verbesserung der Bewegungsstörung kann nur durch eine Langzeitstudie mit einer erneuten standardisierten Videoanalyse bestätigt werden. Anhand einer solchen Langzeitstudie könnte eine objektive Aussage zur Entwicklung und zum Verlauf der Bewegungsstörung getroffen werden.

Neben den bekannten Symptomen zeigen die Ergebnisse dieser Studie Anzeichen für eine Wachstumsverzögerung bei durchschnittlich geringer Körpergröße, des weiteren werden gehäuft Symptome beschrieben, die auf eine mögliche hypothalamische Fehlfunktion hindeuten. Darüber hinaus lassen sich bei einigen Patienten der vorliegenden Studie Hinweise auf eine mögliche kortikale Fehlfunktion im Sinne kognitiver Defizite finden. Dementsprechend sollten betroffene Patienten zukünftig auch auf Symptome einer hypophysären, hypothalamischen und kortikalen Fehlfunktion befragt bzw. untersucht werden.

Die Analyse der Genotyp-Phänotyp-Korrelation ließ bei einem Genotyp Unterschiede in der phänotypischen Ausprägung erkennen. Diese Beobachtung legt nahe, dass einige Mutationen zu einem geringer ausgeprägten Phänotyp führen können, was bisher un-

veröffentlichte Ergebnisse von *in vitro* Untersuchungen bestätigen. Insbesondere bei Patienten mit isolierten oder lediglich leichten Störungen (bspw. der Lunge) sind weitere Studien sinnvoll.

Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass bei Vorliegen einer Oligodontie immer eine molekulargenetische Diagnostik zum Nachweis einer Deletion erfolgen sollte, welche neben dem *NKX2.1* Gen auch das *PAX-9* Gen mit einschließt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Seit der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes einer *NKX2.1* Defizienz^{5,7} konnte bei vielen Patienten mit bislang unklarer neurologischer und/oder endokrinologischer Erkrankung eine *NKX2.1* Mutation nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten wurden Bewegungsstörungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Lungenfunktionsstörungen beschrieben, wobei sich mit steigender Anzahl publizierter Fallberichte eine zunehmend hohe Variabilität an möglichen Konstellationen dieser Symptome zeigte.

Am IEPE der Charité Berlin wurden seit der Erstbeschreibung des Gendefekts^{5,7} 48 neue *NKX2.1* Mutationen bei Indexpatienten und Familienangehörigen diagnostiziert, von denen 30 Patienten in dieser Studie untersucht wurden. Anhand dieser größeren Patientengruppe mit einer *NKX2.1* Defizienz war das Ziel dieser Arbeit, das erweiterte Spektrum an Symptomen und deren Assoziation untereinander zu beschreiben.

Diese retrospektive, deskriptive Studie konnte mit Hilfe einer breiten Datenerfassung anamnestischer und klinischer Befunde bekannte aber auch bisher unbekannte Symptome erfassen. Erstmals konnten Patienten beschrieben werden, die eine Bewegungsstörung in Kombination mit einer Lungenfunktionsstörung (ohne eine Schilddrüsenerkrankung) aufwiesen. Weitere Patienten zeigten nur eine Lungenfunktionsstörung (ohne eine Bewegungsstörung oder Schilddrüsenerkrankung), andere Patienten wiesen keine der bislang für eine *NKX2.1* Defizienz bekannten Funktionsstörungen auf. Entsprechend dieser Ergebnisse sind weitere Studien bei Patienten mit einer isolierten pulmonalen Symptomatik notwendig. Darüber hinaus können Familienangehörige auch ohne eine Bewegungsstörung, Schilddrüsen- oder Lungenerkrankung eine *NKX2.1* Mutation aufweisen.

Mit Hilfe der standardisierten videogestützten Auswertung der Bewegungsstörungen gelang eine genaue Zuordnung der vorliegenden Bewegungsmuster. Dabei wurden in Übereinstimmung bisheriger Fallberichte größtenteils choreatische oder choreoathetotische Bewegungsstörungen diagnostiziert. Erstmals konnten in der vorliegenden Arbeit rein athetotische und rein dystone Bewegungsmuster beschrieben werden. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen von Patienten mit rein athetotischen, dystonen oder weiteren Bewegungsstörungen, um neben der Chorea auch weitere Bewegungsmuster in das mögliche Spektrum an Symptomen bei einer *NKX2.1* Defizienz aufzunehmen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern zudem Anzeichen für eine hypophysäre, hypothalamische und kortikale Dysfunktion. Bei einigen Patienten konnte eine Wachstumsverzögerung beschrieben werden. In dem gesamten Patientenkollektiv zeigte sich eine im Durchschnitt kleine Körpergröße. Daneben wurden Symptome in Form eines auffälligen Ess- und Trinkverhaltens, eines gestörten Schlafrhythmus, einer gestörten Temperaturregulation oder eines Kopfschmerzes erfasst, die auf eine mögliche hypothalamische Fehlfunktion hindeuten. Zudem weisen die Daten der vorliegenden Studie auf eine mögliche kortikale Fehlfunktion im Sinne kognitiver Defizite hin.

Anhand der Clusteranalyse wurden Kopplungen von einzelnen Symptomen dargestellt und eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation vorgenommen. In der Analyse einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte erstmals ein Genotyp beschrieben werden, der mit einem milderem klinischen Erscheinungsbild einhergeht. Diese Beobachtung wird durch bisher unveröffentlichte Ergebnisse von *in vitro* Untersuchungen bestätigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen die große Variabilität an möglichen Symptomen bei einer *NKX2.1* Defizienz, die über das bisher beschriebene phänotypische Spektrum hinausreicht. Die Arbeit legt nahe, dass weitere Phänotypen bei einer *NKX2.1* Mutation anhand größerer Fallstudien von Indexpatienten und verwandten Mutationsträgern erfasst werden können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bongers-Schokking, J.J. & de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 147, 768-774 (2005).
2. Gruters, A., Liesekötter, KP, Zapito, M & Lehmkuhl, U. Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105, Suppl 4:28-31 (1997).
3. Devriendt, K., Vanhole, C., Matthijs, G. & de Zegher, F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 338, 1317-1318 (1998).
4. Iwatani, N., Mabe, H., Devriendt, K., Kodama, M. & Miike, T. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J. Pediatr.* 137, 272-276 (2000).
5. Krude, H. et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2.1 haploinsufficiency. *J. Clin. Invest* 109, 475-480 (2002).
6. de Vries, B.B. et al. Benign hereditary chorea of early onset maps to chromosome 14q. *Am. J. Hum. Genet.* 66, 136-142 (2000).
7. Breedveld, G.J. et al. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea. *Hum. Mol. Genet.* 11, 971-979 (2002).
8. Asmus, F. et al. A novel TITF-1 mutation causes benign hereditary chorea with response to levodopa. *Neurology* 64, 1952-1954 (2005).
9. Asmus, F. et al. Clinical differentiation of genetically proven benign hereditary chorea and myoclonus-dystonia. *Mov Disord.* 22, 2104-2109 (2007).
10. do Carmo, C.M. et al. Nonsense mutation in TITF1 in a Portuguese family with benign hereditary chorea. *Neurogenetics.* 6, 209-215 (2005).
11. Pohlenz, J. et al. Congenital hypothyroidism in a child with unsuspected familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia caused by a mutation (R218H) in the human albumin gene. *J. Pediatr.* 139, 887-891 (2001).
12. Willemsen, M.A. et al. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur. J. Pediatr.* 164, 28-30 (2005).
13. Kleiner-Fisman, G. et al. Benign hereditary chorea: clinical, genetic, and pathological findings. *Ann. Neurol.* 54, 244-247 (2003).
14. Petek, E. et al. Molecular characterisation of a 3.5 Mb interstitial 14q deletion in a child with several phenotypic anomalies. *J. Med. Genet.* 40, e47 (2003).

15. Doyle,D.A., Gonzalez,I., Thomas,B. & Scavina,M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2.1. *J. Pediatr.* 145, 190-193 (2004).
16. Moya,C.M. et al. Functional study of a novel single deletion in the TITF1/NKX2.1 homeobox gene that produces congenital hypothyroidism and benign chorea but not pulmonary distress. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 91, 1832-1841 (2006).
17. Devos,D. et al. New syndromic form of benign hereditary chorea is associated with a deletion of TITF-1 and PAX-9 contiguous genes. *Mov Disord.* 21, 2237-2240 (2006).
18. Provenzano,C., Veneziano,L., Appleton,R., Frontali,M. & Civitareale,D. Functional characterization of a novel mutation in TITF-1 in a patient with benign hereditary chorea. *J. Neurol. Sci.* (2007).
19. Ferrara,A.M. et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid* 18, 1005-1009 (2008).
20. Glik,A., Vuillaume,I., Devos,D. & Inzelberg,R. Psychosis, short stature in benign hereditary chorea: a novel thyroid transcription factor-1 mutation. *Mov Disord.* 23, 1744-1747 (2008).
21. Asmus,F. et al. "Jerky" dystonia in children: Spectrum of phenotypes and genetic testing. *Mov Disord.* (2008).
22. Maquet,E. et al. Lethal Respiratory Failure and Mild Primary Hypothyroidism in a Term Girl with a de Novo Heterozygous Mutation in the TITF1/NKX2.1 Gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 94, 197-203 (2009).
23. Hamdan,H. et al. Structure of the human Nkx2.1 gene. *Biochim. Biophys. Acta* 1396, 336-348 (1998).
24. Guazzi,S. et al. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 9, 3631-3639 (1990).
25. Mizuno,K., Gonzalez,F.J. & Kimura,S. Thyroid-specific enhancer-binding protein (T/EBP): cDNA cloning, functional characterization, and structural identity with thyroid transcription factor TTF-1. *Mol. Cell Biol.* 11, 4927-4933 (1991).
26. Kim,Y. & Nirenberg,M. Drosophila NK-homeobox genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 86, 7716-7720 (1989).
27. Kimura,S. et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 10, 60-69 (1996).
28. Francis-Lang,H. et al. Multiple mechanisms of interference between transformation and differentiation in thyroid cells. *Mol. Cell Biol.* 12, 5793-5800 (1992).
29. Civitareale,D., Lonigro,R., Sinclair,A.J. & Di Lauro,R. A thyroid-specific nuclear protein essential for tissue-specific expression of the thyroglobulin promoter. *EMBO J.* 8, 2537-2542 (1989).

30. Shimura,H., Shimura,Y., Ohmori,M., Ikuyama,S. & Kohn,L.D. Single strand DNA-binding proteins and thyroid transcription factor-1 conjointly regulate thyrotropin receptor gene expression. *Mol. Endocrinol.* 9, 527-539 (1995).
31. Mendelson,C.R. Role of transcription factors in fetal lung development and surfactant protein gene expression. *Annu. Rev. Physiol* 62, 875-915 (2000).
32. Bruno,M.D., Bohinski,R.J., Huelsman,K.M., Whitsett,J.A. & Korfhagen,T.R. Lung cell-specific expression of the murine surfactant protein A (SP-A) gene is mediated by interactions between the SP-A promoter and thyroid transcription factor-1. *J. Biol. Chem.* 270, 6531-6536 (1995).
33. Yi,M., Tong,G.X., Murry,B. & Mendelson,C.R. Role of CBP/p300 and SRC-1 in transcriptional regulation of the pulmonary surfactant protein-A (SP-A) gene by thyroid transcription factor-1 (TTF-1). *J. Biol. Chem.* 277, 2997-3005 (2002).
34. Bohinski,R.J., Di Lauro,R. & Whitsett,J.A. The lung-specific surfactant protein B gene promoter is a target for thyroid transcription factor 1 and hepatocyte nuclear factor 3, indicating common factors for organ-specific gene expression along the foregut axis. *Mol. Cell Biol.* 14, 5671-5681 (1994).
35. Yan,C., Sever,Z. & Whitsett,J.A. Upstream enhancer activity in the human surfactant protein B gene is mediated by thyroid transcription factor 1. *J. Biol. Chem.* 270, 24852-24857 (1995).
36. Naltner,A., Ghaffari,M., Whitsett,J.A. & Yan,C. Retinoic acid stimulation of the human surfactant protein B promoter is thyroid transcription factor 1 site-dependent. *J. Biol. Chem.* 275, 56-62 (2000).
37. Lin,S., Perl,A.K. & Shannon,J.M. Erm/thyroid transcription factor 1 interactions modulate surfactant protein C transcription. *J. Biol. Chem.* 281, 16716-16726 (2006).
38. Kelly,S.E., Bachurski,C.J., Burhans,M.S. & Glasser,S.W. Transcription of the lung-specific surfactant protein C gene is mediated by thyroid transcription factor 1. *J. Biol. Chem.* 271, 6881-6888 (1996).
39. Liu,C., Glasser,S.W., Wan,H. & Whitsett,J.A. GATA-6 and thyroid transcription factor-1 directly interact and regulate surfactant protein-C gene expression. *J. Biol. Chem.* 277, 4519-4525 (2002).
40. Dave,V., Childs,T. & Whitsett,J.A. Nuclear factor of activated T cells regulates transcription of the surfactant protein D gene (Sftpd) via direct interaction with thyroid transcription factor-1 in lung epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 279, 34578-34588 (2004).
41. Zhang,L., Whitsett,J.A. & Stripp,B.R. Regulation of Clara cell secretory protein gene transcription by thyroid transcription factor-1. *Biochim. Biophys. Acta* 1350, 359-367 (1997).

42. Zhou,L., Lim,L., Costa,R.H. & Whitsett,J.A. Thyroid transcription factor-1, hepatocyte nuclear factor-3beta, surfactant protein B, C, and Clara cell secretory protein in developing mouse lung. *J. Histochem. Cytochem.* 44, 1183-1193 (1996).
43. Goerke,J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim. Biophys. Acta* 1408, 79-89 (1998).
44. Langman,J. *Medizinische Embryologie.*, pp. 274-276 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland,1977).
45. Lonigro,R. et al. Nestin is a neuroepithelial target gene of thyroid transcription factor-1, a homeoprotein required for forebrain organogenesis. *J. Biol. Chem.* 276, 47807-47813 (2001).
46. Butt,S.J. et al. The requirement of NKX2.1 in the temporal specification of cortical interneuron subtypes. *Neuron* 59, 722-732 (2008).
47. Du,T., Xu,Q., Ocbina,P.J. & Anderson,S.A. NKX2.1 specifies cortical interneuron fate by activating Lhx6. *Development* 135, 1559-1567 (2008).
48. Nobrega-Pereira,S. et al. Postmitotic NKX2.1 controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors. *Neuron* 59, 733-745 (2008).
49. Xu,Q., Cobos,I., De La,C.E., Rubenstein,J.L. & Anderson,S.A. Origins of cortical interneuron subtypes. *J. Neurosci.* 24, 2612-2622 (2004).
50. Kleiner-Fisman,G. et al. Alterations of striatal neurons in benign hereditary chorea. *Mov Disord.* 20, 1353-1357 (2005).
51. Sussel,L., Marin,O., Kimura,S. & Rubenstein,J.L. Loss of Nkx2.1 homeobox gene function results in a ventral to dorsal molecular respecification within the basal telencephalon: evidence for a transformation of the pallidum into the striatum. *Development* 126, 3359-3370 (1999).
52. Lee,N.O. et al. TTF-1 regulates growth hormone and prolactin transcription in the anterior pituitary gland. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362, 193-199 (2007).
53. Kim,J.G. et al. TTF-1, a homeodomain-containing transcription factor, regulates feeding behavior in the rat hypothalamus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 349, 969-975 (2006).
54. Lazzaro,D., Price,M., De Felice,M. & Di Lauro,R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 113, 1093-1104 (1991).
55. Price,M. et al. Regional expression of the homeobox gene Nkx-2.2 in the developing mammalian forebrain. *Neuron* 8, 241-255 (1992).
56. Trueba,S.S. et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 90, 455-462 (2005).

57. Minoo,P. et al. TTF-1 regulates lung epithelial morphogenesis. *Dev. Biol.* 172, 694-698 (1995).
58. Costa,R.H., Kalinichenko,V.V. & Lim,L. Transcription factors in mouse lung development and function. *Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol* 280, L823-L838 (2001).
59. Marin,O. & Rubenstein,J.L. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 780-790 (2001).
60. Marin,O., Anderson,S.A. & Rubenstein,J.L. Origin and molecular specification of striatal interneurons. *J. Neurosci.* 20, 6063-6076 (2000).
61. Lee,B.J. et al. TTF-1, a homeodomain gene required for diencephalic morphogenesis, is postnatally expressed in the neuroendocrine brain in a developmentally regulated and cell-specific fashion. *Mol. Cell Neurosci.* 17, 107-126 (2001).
62. Nakamura,K. et al. Immunohistochemical analyses of thyroid-specific enhancer-binding protein in the fetal and adult rat hypothalami and pituitary glands. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 130, 159-166 (2001).
63. Kimura,S., Ward,J.M. & Minoo,P. Thyroid-specific enhancer-binding protein/thyroid transcription factor 1 is not required for the initial specification of the thyroid and lung primordia. *Biochimie* 81, 321-327 (1999).
64. Minoo,P., Su,G., Drum,H., Bringas,P. & Kimura,S. Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in *Nkx2.1(-/-)* mouse embryos. *Dev. Biol.* 209, 60-71 (1999).
65. Kawano,H. et al. Aberrant trajectory of ascending dopaminergic pathway in mice lacking *Nkx2.1*. *Exp. Neurol.* 182, 103-112 (2003).
66. Mastronardi,C. et al. Deletion of the *Ttf1* gene in differentiated neurons disrupts female reproduction without impairing basal ganglia function. *J. Neurosci.* 26, 13167-13179 (2006).
67. Breedveld,G.J. et al. Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. *Neurology* 59, 579-584 (2002).
68. Sanger,T.D. Pathophysiology of pediatric movement disorders. *J. Child Neurol.* 18 Suppl 1, S9-24 (2003).
69. Bressman,S.B. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv. Neurol.* 94, 101-107 (2004).
70. Haerer,A.F., Currier,R.D. & Jackson,J.F. Hereditary nonprogressive chorea of early onset. *N. Engl. J. Med.* 276, 1220-1224 (1967).
71. Pincus,J.H. & Chutorian,A. Familial benign chorea with intention tremor: a clinical entity. *J. Pediatr.* 70, 724-729 (1967).
72. Bauer,P. et al. Mutations in *TITF1* are not relevant to sporadic and familial chorea of unknown cause. *Mov Disord.* 21, 1734-1737 (2006).

73. Hammond WA. A treatise on diseases of the nervous system. New Yorck (1871).
74. Morris,J.G. et al. Athetosis I: historical considerations. *Mov Disord.* 17, 1278-1280 (2002).
75. Delgado,M.R. & Albright,A.L. Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. *J. Child Neurol.* 18 Suppl 1, S1-S8 (2003).
76. Swaiman,KF. *Pediatric Neurology.*, pp. 801-831 (Mosby, Incorporated,2006).
77. Fahn,S. Overview, history, and classification of myoclonus. *Adv. Neurol.* 89, 13-17 (2002).
78. Wild,E.J. & Tabrizi,S.J. The differential diagnosis of chorea. *Pract. Neurol.* 7, 360-373 (2007).
79. Lehericy,S. et al. Striatopallidal and thalamic dystonia. A magnetic resonance imaging anatomoclinical study. *Arch. Neurol.* 53, 241-250 (1996).
80. Sanger,T.D., Pascual-Leone,A., Tarsy,D. & Schlaug,G. Nonlinear sensory cortex response to simultaneous tactile stimuli in writer's cramp. *Mov Disord.* 17, 105-111 (2002).
81. Lapi,P. et al. Mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) are not a frequent cause of congenital hypothyroidism (CH) with thyroid dysgenesis. *Thyroid* 7, 383-387 (1997).
82. Hishinuma,A. et al. Sequence analysis of thyroid transcription factor-1 gene reveals absence of mutations in patients with thyroid dysgenesis but presence of polymorphisms in the 5' flanking region and intron. *Endocr. J.* 45, 563-567 (1998).
83. Perna,M.G. et al. Absence of mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in patients with thyroid dysgenesis. *Thyroid* 7, 377-381 (1997).
84. Mensah,J.K., Ogawa,T., Kapadia,H., Cavender,A.C. & D'Souza,R.N. Functional analysis of a mutation in PAX9 associated with familial tooth agenesis in humans. *J. Biol. Chem.* 279, 5924-5933 (2004).
85. Peters,H., Neubuser,A. & Balling,R. Pax genes and organogenesis: Pax9 meets tooth development. *Eur. J. Oral Sci.* 106 Suppl 1, 38-43 (1998).
86. Peres,R.C., Scarel-Caminaga,R.M., do Espirito Santo,A.R. & Line,S.R. Association between PAX-9 promoter polymorphisms and hypodontia in humans. *Arch. Oral Biol.* 50, 861-871 (2005).
87. de Hoon,M.J., Imoto,S., Nolan,J. & Miyano,S. Open source clustering software. *Bioinformatics.* 20, 1453-1454 (2004).
88. Brabant,G. et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm. Res.* 60, 53-60 (2003).

89. Kromeyer-Hauschild, K.W.M.&K.D. Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 8(149), 807-818. 2001.
90. Burke, R.E. et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35, 73-77 (1985).
91. Deuschl, G., Bain, P. & Brin, M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 13 Suppl 3, 2-23 (1998).
92. Rayl, J., Gibson, P.J. & Hickok, D.E. A population-based case-control study of risk factors for breech presentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 174, 28-32 (1996).
93. Cruikshank, D.P. Breech presentation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 29, 255-263 (1986).
94. Duckitt, K. & Qureshi, A. Recurrent miscarriage. *Am. Fam. Physician* 78, 977-978 (2008).
95. Meberg, A., Lindberg, H. & Thaulow, E. Congenital heart defects: the patients who die. *Acta Paediatr.* 94, 1060-1065 (2005).
96. Lettre, G. et al. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. *Nat. Genet.* 40, 584-591 (2008).
97. Williams, G., Harrold, J.A. & Cutler, D.J. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc. Nutr. Soc.* 59, 385-396 (2000).
98. Schwartz, M.W. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity.* (Silver. Spring) 14 Suppl 1, 1S-8S (2006).
99. Dimicco, J.A. & Zaretsky, D.V. The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* 292, R47-R63 (2007).
100. McCann, S.M., Gutkowska, J., Franci, C.R., Favaretto, A.L. & Antunes-Rodrigues, J. Hypothalamic control of water and salt intake and excretion. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 27, 865-884 (1994).
101. Lampl, C. Childhood-onset cluster headache. *Pediatr. Neurol.* 27, 138-140 (2002).
102. May, A. & Goadsby, P.J. Hypothalamic involvement and activation in cluster headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 5, 60-66 (2001).
103. May, A. et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat. Med.* 5, 836-838 (1999).
104. Alt, B. et al. Arteries define the position of the thyroid gland during its developmental relocation. *Development* 133, 3797-3804 (2006).

Anhang

Anhang 1: Fragenkatalog

Fragenkatalog				
Pseudonym: Nr.				
DNA Befund:				
Erstuntersuchung		Videoaufnahme (ja/nein)		
			Akte	Anamnese
Schwangerschaft/Geburt				
Schwangerschaftskomplikationen				
	Vorwehen			
	Blutungen			
	Medikamentenabusus			
	Alkoholabusus			
	Nikotinabusus			
	Geburtskomplikationen			
		Frühgeburt		
		Sectio		
		Fehllage in utero		
Gestationsalter				
Fehlgeburten der Mutter				
	Anzahl/Alter			
weitere kongenitale Anomalien				
Fehlbildungen im Bereich des Kopfes				
	Gesichtsmalformationen			
	Pathologie der Augen			
	Hörfähigkeit			
	Zahnstatus			
Organmalformationen				
Schilddrüse				
Funktionsstörungen				
	kongenitale Hypothyreose			
	„late onset Hypothyreose“			
	Hyperthyreotropinämie			
Schilddrüsenfehlbildung				
	Athyreose			
	Hemithyroidea			
	Hypoplasie			
	Ektopie			
Diagnostik				
	Screeningergebnis T4/TSH			
	Thyroxinsubstitution			
	initiale Dosis/Therapiebeginn			
	Antikörper			
	Thyreoglobulin			
	TRH-Test			
Untersuchungen				
	Sonographie			
	Szintigraphie			
Lunge				
Lungenfunktionsstörung				
	Atemnotsyndrom			

		Intubation		
		Dauer		
		Zeitpunkt nach Geburt		
	Pneumonie			
		Häufigkeit		
		Dauer		
	pulmonale Infekte			
		Häufigkeit		
		Dauer		
	Asthma bronchiale			
Diagnostik				
	Röntgenthorax			
	Lungenfunktion (LuFu)			
	weitere			
Therapie				
	Antibiotikagabe			
	Krankenhausaufenthalt			
Motorik				
Bewegungsstörung				
	Grobmotorik betroffen			
		Arme betroffen		
		Beine betroffen		
		Schulter betroffen		
		Kopf betroffen		
		Gesicht betroffen		
	Gangunsicherheiten			
		Stürze (Häufigkeit)		
	Feinmotorik betroffen			
		Hände betroffen		
		Dysarthrie		
	Beginn			
	Verlauf			
Muskelkraft				
Muskeltonus				
Skelettfehlstellung				
	Genu varum			
	Genu valga			
	Genu recurvatum			
	Skoliose			
weitere neurologische Diagnostik				
cMRT				
	Rathke Tasche			
	Basalganglien			
	Hypothalamus			
EEG				
Muskelbiopsie				
NLG				
EMG				
Entwicklung				
Motorische Retardierung				
	Laufalter			
	Krabbelalter			
	Sitzalter			
	Sprachalter			
	Verlauf			
Konzentrationsprobleme				
Schulprobleme				
	Lesen und Schreiben			
	Integrationshelfer			
	Förderklasse			
	Intelligenzquotient			

Therapie				
Physiotherapie				
Ergotherapie				
Logopädie				
Frühförderung				
weiteres				
Medikamente				
	Beginn/Erfolg			
Hypophyse / Hypothalamus				
Wachstum				
	Perzentilen			
	aktuelle Größe			
	Längen-SDS			
	IGF-1-/BP3-SDS-Werte			
	Größe der Mutter			
	Größe des Vaters			
	Elternzielgröße			
Pubertätsentwicklung				
	Brustentwicklung			
	Pubes			
	Menarche			
	Hodengröße			
	Stimmbruch			
	Pubertätsverlauf der Eltern			
	Fertilität			
Diagnostik				
	Hormonbestimmungen			
		LH		
		FSH		
		Östrogene		
		Testosteron		
		Prolaktin		
		DHEAS		
	IGF-1			
	BP3			
	Stimulationstests			
weitere hypophysäre / hypothalamische Symptome				
Essverhalten				
	Sättigungsgefühl			
	Hungergefühl			
Trinkverhalten				
	Polydipsie			
	wenig Durst			
Gewichtsentwicklung				
	zuletzt bestimmtes Gewicht			
	BMI-SDS			
	Gewicht / BMI der Mutter			
	Gewicht / BMI des Vaters			
Temperaturempfindung				
	Fieber ohne Infekte			
Schlafrhythmus				
Kopfschmerzen				
	Migräne			
	Clusterkopfschmerz			

Anhang 2: Bewertungsbogen der Bewegungsstörung

Zentrum:	Patient:
Untersucher:	Datum:
I. CLUSTER „BEWEGUNGSSTÖRUNG“	
1. Liegen Myoklonien vor?	
Ausgeprägt <input type="radio"/>	Modus der Auslösung
Vereinzelt <input type="radio"/>	Spontan <input type="radio"/> beim Halten (Aktions) <input type="radio"/>
Fehlend <input type="radio"/>	
Nicht beurteilbar <input type="radio"/>	
Verteilung	
Obere Extremität <input type="radio"/>	distal <input type="radio"/> proximal <input type="radio"/>
Untere Extremität <input type="radio"/>	distal <input type="radio"/> proximal <input type="radio"/>
Rumpf <input type="radio"/>	Gesicht <input type="radio"/>
2. Liegt ein Tremor vor?	
Ausgeprägt <input type="radio"/>	Modus der Auslösung
Vereinzelt <input type="radio"/>	Spontan <input type="radio"/> beim Halten (Aktions) <input type="radio"/>
Fehlend <input type="radio"/>	
Nicht beurteilbar <input type="radio"/>	
3. Liegt eine choreatische Bewegungsstörung vor?	
Ausgeprägt <input type="radio"/>	
Vereinzelt <input type="radio"/>	
Fehlend <input type="radio"/>	
Nicht beurteilbar <input type="radio"/>	
Verteilung	
Generalisiert <input type="radio"/>	
Hemi- <input type="radio"/>	
II. CLUSTER „ATAXIE“	
1. Liegt eine Standataxie vor?	
Ausgeprägt <input type="radio"/>	
Mäßig <input type="radio"/>	
Fehlend <input type="radio"/>	
Nicht beurteilbar <input type="radio"/>	
2. Liegt eine Gangataxie vor?	
Ausgeprägt <input type="radio"/>	
Mäßig <input type="radio"/>	
Fehlend <input type="radio"/>	
Nicht beurteilbar <input type="radio"/>	

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Heiko Krude, für die stete Unterstützung und sehr gute Betreuung in den letzten Jahren bedanken. Durch die vielen guten Diskussionen ist meine Arbeit Stück für Stück gereift.

Ein herzliches Dankeschön an Frau Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, die mir schon früh viel Vertrauen geschenkt hat, mich in der gesamten Zeit sehr unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Besonders möchte ich mich bei allen Patienten und behandelnden Ärzten für die Teilnahme an dieser Studie bedanken. Die vielen intensiven Gespräche haben mir sehr viel Freude bereitet und diese Arbeit ermöglicht.

Vielen Dank an Herrn Dr. Juri Katchanov und Herrn Dr. Thomas Trottenberg für die Videoauswertung, die vielen Anregungen und die sehr große Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Markus Schülke-Gerstenfeld danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der Clusteranalyse.

Vielen herzlichen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Christen für die guten Anregungen und Diskussionen.

Zudem möchte ich mich bei Anne Thorwarth für die vielen fachlichen und persönlichen Gespräche bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die liebevolle und großzügige Unterstützung während meines Studiums in Berlin und in Schweden.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Nicolas Hübener, der mich über die gesamte Zeit hinweg mit sehr viel Geduld, Liebe und Rat unterstützt hat und der immer für mich da war.

Eigene Publikationen

Abstracts:

1. European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) 2007 in Helsinki;
1. Preis im Posterwettbewerb

Extended endocrine phenotype of *NKX2.1* deficiency

Sarah Schnittert, Annette Grüters, Heiko Krude; Institute of Experimental Paediatric Endocrinology, University Children's Hospital Charité, Berlin, Germany

NKX2.1 gene haploinsufficiency cause a variable clinical syndrome including choreoathetosis, thyroid and pulmonary dysfunction corresponding to the expression of the *NKX2.1* gene during early steps of thyroid, lung and basal ganglia development. Since it has been shown in mice that *NKX2.1* deficiency also cause malformation of the hypothalamus and pituitary we performed an extended phenotype study to document potential hypothalamic or pituitary deficiency.

In addition to the so far published 5 cases (Krude et al. 2002) we identified 17 new mutation carrier (including 4 adult parents). Of these 22 patients from 3 different countries in Europe and Australia, who are all affected by a movement disorder mainly choreoathetosis, congenital hypothyroidism was diagnosed in 9 patients by newborn screening. Thyroid hormone replacement therapy was initiated in 16 patients. Ultrasound examination and thyroid scintigraphy revealed athyreosis in 2 patients and hemithyroidism in 2 patients.

13 of these 22 patients were found to have short stature (height -2 SDS or less). Available IGF-1 values were reduced up to -5, 8 SDS. Additionally 13 patients were found to have altered body weight either as BMI below -2 SDS or above 2 SDS. In 14 patients a dysfunction of temperature regulation were shown in terms of recurrent fever episodes without infection. 14 of 22 were reported to have altered drinking behaviour without obvious signs of dehydration or electrolyte imbalance. No abnormality of pubertal development or fertility in the affected adults was documented.

We describe the variability of endocrine alterations in 22 patients with *NKX2.1* mutations. In addition to the so far described features of *NKX2.1* deficiency (choreoathetosis, pulmonary maladaptation and hypothyroidism), an increasing amount of patients were identified with subtle signs of hypothalamic and pituitary dysfunction, extending the spectrum of endocrine symptoms in patients with *NKX2.1* deficiency.

2. 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, 5. Fortbildungsakademie, Jena 2008; Videopräsentation

***NKX2.1* mutation causes Benign Hereditary Chorea (BHC) – a video assisted clinical study involving 30 patients**

Sarah Schnittert¹, Hans-Jürgen Christen², Knut Brockmann³, Anne Thorwarth¹, Heiko Krude¹, ¹Institute of Experimental Paediatric Endocrinology, Charité Berlin; ²Children's Hospital auf der Bult, Hannover; ³Georg August University, Göttingen

Objective: BHC has first been described in 1966 as a clinical entity independent of Huntington Disease due to an early point of onset and non-progressive decline maintaining normal intelligence level. Recently, mutations in *NKX2.1* (syn. *TTF-1/TITF-1*) have been linked to BHC. The gene encodes for a homeodomain containing transcription factor essential for the organogenesis of the thyroid gland, lung and restricted regions of the forebrain including basal ganglia and hypothalamus.

Methods: Here we describe in detail the autosomal dominant disorder characterized by a highly variable phenotype and differences in progression focussing mainly on the neurological symptoms based on an extensive video-documentation. We investigated 30 patients (25 new mutation carriers and five patients already reported previously, age 18 month to 44 years, 13 females and 17 males, 23 carrying a point mutation and 7 heterozygous deletions) whereas the motor impairment in five patients will be presented in a video.

Results: The majority of the patients (27 of 30) showed neurological symptoms: initial delayed motor development and hypotonia followed by a movement disorder which is characterized as choreatic, myoclonic, atactic and/or dystone with variable spontaneous regression after puberty.

Additionally, hypothalamic dysfunction was stated in the case history of 18 patients (disturbances in homeostasis of temperature regulation with fever of unknown origin, reduced pain threshold and abnormal eating and drinking behaviour).

In 23 patients a thyroid dysfunction could be detected (congenital hypothyroidism or hyperthyreotropinemia, TSH levels from 4.4 up to 38.6 mU/l). 12 of 30 patients showed additionally postnatal pulmonary maladaptation or a frequent currant of pneumonia in early childhood.

Conclusion: *NKX2.1* mutations are associated with neurological symptoms (manifesting as hypotonia and delay of motoric development, benign choreatic movement disorder with variant regression after puberty) also involving function of hypothalamus, thyroid gland and lungs.

Consequentially *NKX2.1* mutations are an important differential diagnosis for unexplained early manifestations of choreatic, atactic or myoklonic movement disorder. TSH determination seems to be a useful screening parameter for *NKX2.1* mutation although even euthyroid patients with isolated movement disorder might have *NKX2.1* mutations.

3. Endocrine Society 89th Annual Meeting 2007, Toronto; Meeting der Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) 2007, Bern; Posterpräsentationen

A novel *NKX2.1* (*TITF-1*) mutation in a boy with congenital hypothyroidism due to hemithyroid and choreatic movement

Daniel Konrad, Sarah Schnittert, Eugen Boltshauser, Toni Torresani, Eugen J Schoenle, Heiko Krude. Division of Endocrinology and Diabetology, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland; Pediatric Endocrinology, University Children's Hospital Charité, Berlin, Germany

Background: Heterozygous mutations in the gene *NKX2.1* (*TITF-1*) were reported to cause congenital hypothyroidism associated with non-progressive choreoathetosis and pulmonary problems ranging from severe neonatal respiratory distress to a slight increase in pulmonary infections.

Case report: Congenital hypothyroidism was diagnosed in a term born boy by newborn screening (TSH 448 mU/l, free T4 7.2 pmol/l). Ultrasound examination and thyroid scintigraphy revealed a solitary thyroid gland on the right side (hemithyroid). Thyroid hormone replacement therapy was initiated. Pulmonary problems were absent. However, the boy developed moderate muscle hypotonia in the first month of life. At the age of two years ataxia became apparent.

Laboratory evaluation: *NKX2.1* gene was amplified by polymerase-chain-reaction and directly sequenced. The patient carried a heterozygous mutation in exon 2 (G338A, Trp113Term) of the *NKX2.1* gene leading to a stop codon truncating the transcription-factor before the DNA binding homeodomain leading to a complete functional loss.

Conclusion: We describe a novel *NKX2.1* mutation associated with congenital hypothyroidism due to hemithyroid and choreatic movement without any apparent pulmonary problems.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Sarah Schnittert-Hübener, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse des phänotypischen Spektrums von *NKX2.1* Genmutationen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Anteile dargestellt habe.“

Berlin, den 31.03.2009

Sarah Schnittert-Hübener