

# Genetik des Parkinson Syndroms

Thomas Gasser<sup>1</sup>, Bertram Müller-Myhsok<sup>2</sup>

1) Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians Universität, München

2) Abteilung für tropenmedizinische Grundlagenforschung, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

**Tab 1 Genloci für erbliche Parkinson-Syndrome**

| Locus | Erbgang  | Position | Gen                 |
|-------|----------|----------|---------------------|
| PARK1 | dominant | 4q21     | $\alpha$ -Synuklein |
| PARK2 | rezessiv | 6q25     | Parkin              |
| PARK3 | dominant | 2p13     | ?                   |

## Zusammenfassung

Die Rolle genetischer Faktoren bei der Entstehung des Parkinson Syndroms ist heute durch die Ergebnisse von Familien- und Zwillingsstudien sowie durch die Beschreibung von Familien, in denen eine Parkinson-Erkrankung einem klaren Mendel'schem Erbgang folgt, gut belegt. In einigen wenigen Familien mit autosomal-dominanter Vererbung und typischer Lewy-Körper-Pathologie wurde ein Genlocus auf Chromosom 4q21 kartiert. In diesen Familien wird die Erkrankung durch Punktmutationen im Gen für  $\alpha$ -Synuklein verursacht. Ein Gen für eine rezessive Form des Parkinson-Syndroms wurde auf Chromosom 6 kartiert, das mutierte Gen wurde identifiziert und „Parkin“ genannt. Diese Erkrankung unterscheidet sich von der typischen Parkinson-Erkrankung durch das Fehlen von Lewy-Körpern. Eine weitere dominant erbliche Variante der Erkrankung, mit typischer Lewy-Körper Pathologie und typischem Erkrankungsalter, wurde auf Chromosom 2p13 kartiert. Bis heute gibt es keine Hinweise dafür, daß eines dieser Gene direkt an der Entstehung des sporadischen idiopathischen Parkinson-Syndroms beteiligt ist. Es besteht jedoch die Hoffnung, daß die Aufklärung der Mechanismen, die zum Untergang dopaminergischer Zellen in diesen seltenen erblichen Formen der Erkrankung führen, zum Verständnis der molekularen Pathogenese der häufigen sporadischen Parkinson-Erkrankung beitragen wird.

## Schlüsselwörter

Morbus Parkinson, Genetik

## Summary

A genetic contribution to the etiology of Parkinson's disease (PD) is now well established, based on data from family and twin-studies, and on the description of large multigenerational families in whom PD is inherited in a mendelian fashion. In a few families with autosomal dominant inheritance and Lewy-body pathology, a gene locus has been mapped to chromosome 4q21 and mutations have been identified in the gene for  $\alpha$ -synuclein. A gene causing autosomal recessive juvenile parkinsonism has been mapped to chromosome 6 and the causative gene has been identified and named Parkin. This form of parkinsonism differs pathologically from the sporadic disease as no Lewy-bodies are found. A third locus, again in families with dominant inheritance, typical Lewy-body pathology and late onset has been mapped to chromosome 2p13. At present, there is no evidence that any of these genes for familial Parkinsonian syndromes have a direct role in the etiology of the common sporadic form of PD. However, the elucidation of the sequence of events leading to nigral degeneration in inherited cases is likely to shed light on the molecular pathogenesis of this common neurodegenerative disorder.

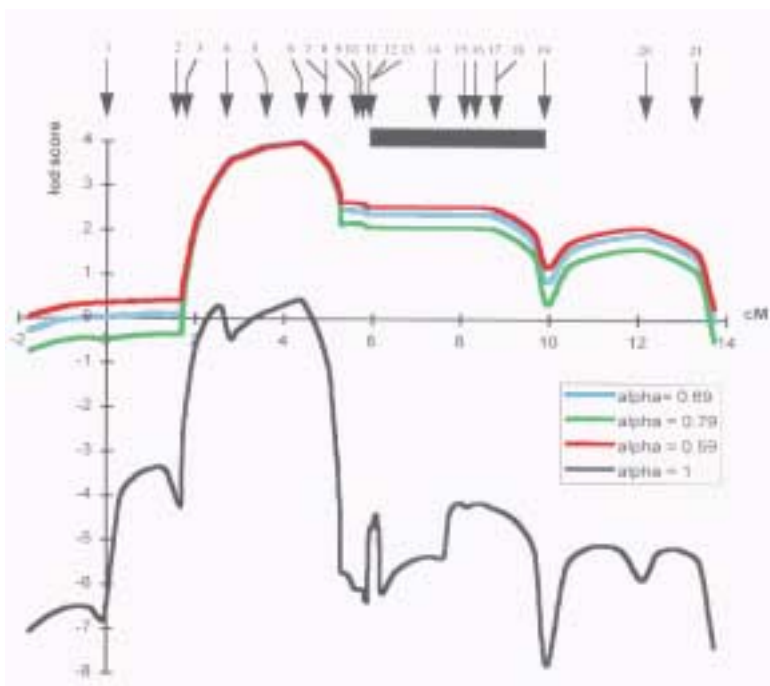
## Keywords

Parkinson's disease, autosomal-dominant genetics

## Literaturüberblick: Ist die Parkinson-Erkrankung erblich ?

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen des höheren Lebensalters, das klinisch durch charakteristische motorische Symptome (Akinese, Rigor, Ruhetremor und Störung der Haltungsreflexe), und neuropathologisch durch den Untergang dopaminergischer Zellen in der Substantia nigra und die Bildung von charakteristischen eosinophilen Einschlusskörpern, den Lewy-Körpern, charakterisiert ist. In der Vergangenheit war die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung der Parkinson-Erkrankung lange umstritten. Dies ist nicht überraschend, denn in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle tritt das idiopathische Parkinson-Syndrom, zumindest auf den ersten Blick, als sporadische Erkrankung auf, d.h. der Patient ist sich keiner weiteren betroffenen Familienangehörigen bewußt. Bei genauerer Untersuchung ergeben sich allerdings dennoch Hinweise für eine familiäre Häufung der Erkrankung.

Die erste systematische genetische Untersuchung der Parkinson-Erkrankung wurde 1949 von Mjones publiziert [1]. Er kam zu dem Schluß, daß die Erkrankung einem autosomal-dominanten Erbgang mit altersabhängig reduzierter Penetranz von maximal 60% folgt. Mjones selbst wies allerdings darauf hin, daß viele der von ihm als sekundäre Erkrankungsfälle eingestuften Familienangehörige „oligosymptomatische“ Verläufe aufwie-



**Abb 1**  
 Multipoint Lod-Score in sechs Familien mit dominant erblichem Parkinson-Syndrom unter der Annahme genetischer Homogenität ( $\alpha = 1$ ) oder genetischer Heterogenität mit unterschiedlichen Werten von  $\alpha$ . Dargestellt ist eine 13,6-cM Region auf Chromosom 2p13. Die Pfeile symbolisieren die Position der untersuchten Mikrosatelliten-Marker. Der schwarze Balken symbolisiert die Region, in der zwei der untersuchten Familien den gleichen (Gründer-)haplotyp aufweisen

sen, beispielsweise einen reinen Haltetremor. Wurden diese atypischen Fälle eliminiert, so ergab eine Nachanalyse seiner Daten keinen statistisch signifikanten Hinweis für eine familiäre Häufung. Auch Zwillingsstudien fanden nur eine geringe Konkordanz sowohl für monozygote als auch für dizygoten Zwillinge und wurden als weiterer Hinweis gegen einen wesentlichen genetischen Beitrag zur Entstehung der Parkinson Erkrankung gewertet [2].

Dem stehen jedoch die folgenden Befunde der letzten Jahre gegenüber, die für einen wesentlichen Beitrag erblicher Faktoren in der Entstehung der Parkinson-Erkrankung sprechen:

- (1) Mehrere neue epidemiologische Untersuchungen konnten eine signifikante Häufung von sekundären Fällen in Familien von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom nachweisen [3-6].
- (2) Neue Zwillingsuntersuchungen zeigten eine höhere Konkordanz für die Erkrankung als bisher angenommen. Durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte bei einem Teil der (noch) asymptomatischen Zwillingspartner eine subklinische Störung des dopaminergen Systems nachgewiesen werden [7].
- (3) Mehrere Studien der letzten Jahre zeigten, daß in einzelnen Familien ein Parkinson-Syndrom als erbliches Merkmal mit hoher Penetranz vererbt wird. In zahlreichen der beschriebenen Familien zeigen die

Betroffenen entweder klinisch und/oder neuropathologisch Charakteristika, die über ein idiopathisches Parkinson-Syndrom hinausgehen oder mit dieser Diagnose nicht vereinbar sind. Derartige Familien sollten besser als „familiäre Parkinson-plus-Syndrome“ bezeichnet werden. In anderen Familien dagegen kann das klinische und pathologische Bild innerhalb des Spektrums des idiopathischen Parkinson-Syndrom angesiedelt werden [8-10]. Diese Familien eignen sich dafür, den Gendefekt mit den Mitteln der Kopplungsanalyse zu kartieren. Je genauer diese familiären Formen das klinische und pathologische Bild der sporadischen Parkinson-Erkrankung widerspiegeln, desto begründeter ist die Hoffnung, daß der identifizierte Gendefekt auch zum Verständnis der molekularen Pathogenese dieser häufigen Erkrankung im allgemeinen beitragen wird.

Zusammengenommen sprechen diese Befunde dafür, daß der Einfluß erblicher Faktoren auf die Entstehung des idiopathischen Parkinson-Syndroms größer ist als bisher angenommen, allerdings nur in einer (wahrscheinlich relativ kleinen) Untergruppe als dominant oder rezessiv erbliche monogene Erkrankung. Da in den meisten Fällen kein einfacher Erbgang besteht, muß angenommen werden, daß ein oder mehrere verschiedene Gene mit niedriger Penetranz (Suszeptibilitätsgene), und/oder zusätzliche nicht genetische Faktoren zur Entstehung der Erkrankung beitragen.

### Arbeiten zur genetischen Kartierung von Parkinson-Loci

#### $\alpha$ -Synuklein und das autosomal-dominant erbliche Parkinson-Syndrom (PARK1)

1997 gelang es der Arbeitsgruppe um Polymeropoulos, in der größten bislang beschriebenen Familie mit erblichem Parkinson-Syndrom und autosomal-dominantem Erbgang einen mit der Erkrankung kosegregierenden Genlocus auf Chromosom 4q21 (PARK1) zu lokalisieren [11]. Der Phänotyp der Erkrankung in dieser Familie fällt zwar durch ein ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter und einen relativ rasch progredienten Verlauf auf, ist aber dennoch innerhalb des Spektrums des idiopathischen Parkinson-Syndroms anzusiedeln und zeigt auch den typischen neuropathologischen Befund der Lewy-Körper in der Substantia nigra.

Bereits wenige Monate später gelang der gleichen Arbeitsgruppe die Identifizierung einer Missense-Mutation in einem in dieser Region gelegenen Gen, dem Gen für  $\alpha$ -Synuklein, in dieser und in 3 griechischen Familien [12]. Diese Ala53Thr-Mutation wurde bislang lediglich bei den beschriebenen italienischen und griechischen Familien gefunden. Letztere sind möglicherweise genealogisch mit der italienischen Familie verwandt. Eine andere Mutation (Ala39Pro) wurde jedoch vor kurzem in einer deutschen Familie

mit erblicher Parkinson-Erkrankung identifiziert [13], was die Vermutung stärkt, daß es sich dabei tatsächlich um den pathogenen Defekt handelt. Andere Arbeiten fanden jedoch keinen Hinweis auf Kopplung bzw. Mutationen im  $\alpha$ -Synukleinen [14], so daß es sich um eine sehr seltene Form des erblichen Parkinson-Syndroms handeln muß.

#### **Das autosomal-rezessive juvenile Parkinson-Syndrom (PARK2)**

Auch ein Gen für eine autosomal-rezessiv vererbte Form des Parkinson-Syndroms, die in der Regel bereits im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt zur Erkrankung führt, zunächst in Japan beschrieben wurde, sich aber neuropathologisch vom idiopathischen Parkinson-Syndrom durch das Fehlen der charakteristischen Lewy-Körper unterscheidet, wurde kartiert und identifiziert [15]. Das ursächliche Gen (PARK2) liegt auf dem langen Arm von Chromosom 6 und wurde „Parkin“ genannt.

#### **Kartierung eines Suszeptibilitätslocus auf Chromosom 2p13 (PARK3)**

Durch die Untersuchung von 6 deutschstämmigen Familien mit autosomal-dominant erblichem Parkinson-Syndrom konnte ein weiterer Genlocus in einem Bereich von etwa 15 centiMorgan auf Chromosom 2p13 kartiert werden [16]. Der maximale Multipoint-Lod Score, der für alle 6 Familien unter der Annahme genetischer Heterogenität errechnet wurde, betrug 3,96 (Abb. 1). Für diese Berechnungen wurden nur die Phänotypen betroffener Familienangehöriger berücksichtigt (affecteds only-Methode). In der Einzelanalyse zeigten 4 der 6 untersuchten Familien Hinweise für Kopplung mit einem maximalen Multipoint-Lod Score von 1,18, 2,09, 1,11 und 1,0.

Die Annahme eines Suszeptibilitätslocus in dieser Region wurde unterstützt

durch die Beobachtung eines gemeinsamen Haplotyps in zwei der untersuchten Familien innerhalb der gekoppelten Region, der 7 Marker zwischen D2S2115 und D2S1394 (eine Region von 3,2 cM) umfaßt. Zwar konnte bisher ein genealogischer Zusammenhang zwischen diesen Familien nicht gesichert werden, doch stammen die Familien aus einer relativ eng umschriebenen geographischen Region in Norddeutschland bzw. Süddänemark, so daß eine gemeinsame Gründer-Mutation denkbar erscheint.

Die Identifizierung des gemeinsamen Haplotyps erlaubte die Untersuchung der Penetranz des präsumptiven Suszeptibilitätsallels in diesen Familien. 21 betroffene Risikopersonen, die älter als das mittlere Erkrankungsalter in diesen Familien waren, wurden ebenfalls genotypisiert. In 6 von 10 asymptomatischen Risikopersonen aus Familie B und 7 von 11 Individuen aus

Familie C wurde der gekoppelte Haplotyp identifiziert. Dies bedeutet, daß nur 5 von 12 Individuen in Familie B, bzw. 5 von 13 Individuen in Familie C, welche diesen Haplotyp tragen, auch klinische Zeichen der Parkinson-Erkrankung zeigten. Dieser Befund legt eine reduzierte Penetranz des identifizierten Suszeptibilitätsallels nahe (um 40%). Aufgrund der reduzierten Penetranz der Mutation in den untersuchten Familien, in denen der autosomal-dominante Erbgang lediglich durch eine zufällige Häufung des betroffenen Haplotyps erkennbar wurde, ist jedoch eine Bedeutung dieses Genorts auch für Patienten mit familiärem Parkinson-Syndrom ohne klare Mendel'sche Vererbung (sog. „familiäre Cluster“, etwa 5 bis 10% aller Patienten mit Parkinson-Erkrankung) oder gar für das sporadische Parkinson-Syndrom denkbar. Interessanterweise ist der klinische Phänotyp in diesen Familien vom idiopathischen Parkinson-Syndrom nicht unterscheidbar.

### **Bedeutung der genetischen Befunde für die Entstehung des sporadischen idiopathischen Parkinson-Syndroms**

Die Beziehung der familiären Parkinson Syndrome zum sporadischen idiopathischen Parkinson Syndrom ist bis heute unklar. Ein klarer Vererbungsmodus läßt sich nur in einer kleinen Zahl von Familien mit Parkinson-Syndrom finden. Es ist möglich, aber durchaus nicht sicher, daß eines oder mehrere der Gene, die bei familiären Parkinson-Syndromen identifiziert werden, auch bei der sporadischen Erkrankung eine direkte Rolle spielen. Bislang konnten 3 Gene kartiert und z.T. identifiziert werden (Tab. 1):

PARK1 auf Chromosom 4q21, mit einer Punktmutation im Gen für  $\alpha$ -Synuklein, das autosomal-rezessive juvenile Parkinson-Syndrom (AR-JP, PARK2) auf Chromosom 6q25 mit Mutationen in „Parkin“ und PARK3 auf Chromosom 2p13 mit bislang noch unbekanntem Gendefekt. Auch wenn diese monogenen Formen der Erkrankung nur bei einem sehr geringen Teil der Parkinson-Patienten eine wesent-

lich Rolle spielen sollten, ergibt sich aus der Untersuchung des aberranten Stoffwechsel der Genprodukte ein wesentlicher neuer Zugang zur Untersuchung der Molekularpathologie der Parkinson-Erkrankung. Diese Erkenntnisse werden direkt bei der Entwicklung protektiver oder präventiver Therapiestrategien für die Parkinson-Erkrankung von Nutzen sein.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß weitere Gene, die zu einer Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra mit oder ohne Lewy-Körperbildung führen können, in den nächsten Jahren identifiziert werden.

#### **Literatur**

1. Mjones H. Paralysis agitans. A clinical genetic study. *Acta Psychiatr Neurolog Scand* 1949; 54:1-195.
2. Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D. Twin study of Parkinson disease. *Neurology* 1981; 31:77-80.
3. Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meco G. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci* 1995; 22:272-279.
4. Lazzarini AM, Myers RH, Zimmerman TR, Jr., et al. A clinical genetic study of Parkinson's disease: evidence for dominant transmission. *Neurology* 1994; 44:499-506.
5. Marder K, Tang MX, Mejia H, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology* 1996; 47:155-160.
6. Vieregge P, Heberlein I. Increased risk of Parkinson's disease in relatives of patients. *Ann Neurol* 1995; 37:685
7. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992; 42:1894-1900.
8. Golbe LI, Di Iorio G, Sanges G, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol* 1996; 40:767-775.
9. Wszolek ZK, Pfeiffer B, Fulgham JR, et al. Western Nebraska family (family D) with autosomal dominant parkinsonism. *Neurology* 1995; 45:502-505.
10. Wszolek ZK, Cordes M, Calne DB, Munter MD, Cordes I, Pfeifer RF. Hereditary Parkinson disease: report of 3 families with dominant autosomal inheritance. *Nervenarzt* 1993; 64:331-335.
11. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996; 274:1197-1199.
12. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et

al. Mutation in the a-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276:2045-2047.

13. Krüger R, Kuhn W, Müller T, et al. Ala39Pro mutation in the gene encoding a-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18:106-108.

14. Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek Z, et al. Genetic complexity and Parkinson's disease. *Science* 1997; 277:388-389.

15. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.

16. Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek ZK, et al. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18:262-265.

#### **Korrespondenzadresse**

PD Dr. Thomas Gasser  
Neurologische Klinik, Klinikum Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
Tel 089-7095-3677  
Fax 089-7095-3677