

# Genetik erblicher Bewegungsstörungen

Da sich erbliche Krankheiten häufig – entweder teilweise oder sogar ausschließlich – mit Störungen des Nervensystems manifestieren, spielt die Neurogenetik im Bereich der medizinischen Genetik eine besondere Rolle. Unter den neurogenetischen Erkrankungen ist die Gruppe der Bewegungsstörungen wiederum besonders groß und hat in den vergangenen beiden Jahren durch die Verfügbarkeit des Next Generation Sequencing (NGS) einen starken Zuwachs erfahren. So wurden z. B. 5 der bisher 15 bekannten Gene für monogene Formen von Dystonien (DYT) in den letzten 1,5 Jahren mit Hilfe dieser Technik identifiziert, während sich die Entdeckung der übrigen 10 Gene davor über einen Zeitraum von 15 Jahren erstreckt hat. Ein anderes Beispiel sind die spastischen Spinalparalysen (HSP), von denen inzwischen mehr als 50 HSP bekannt sind. Um dieser Entwicklung Rechnung zu tragen, hat das vorliegende Themenheft zum Ziel, einen aktuellen Überblick über die Genetik folgender erblicher Bewegungsstörungen zu geben:

- Ataxien,
- Dystonien,
- paroxysmale Dykinesien,
- essentieller Tremor,
- erbliche Parkinson-Syndrome,
- choreatische Bewegungsstörungen und
- spastische Spinalparalysen.

Bewegungsstörungen sind eine in jeder Hinsicht heterogene Erkrankungsgruppe: Sie umfasst sowohl sehr seltene, monogen vererbte Krankheiten, wie z. B. die Ataxien mit okulomotorischer Apraxie, als auch Krankheitsbilder, die zu den häufigsten Diagnosen in der Neurologie zählen. Hier sind z. B. das Restless-legs-Syndrom

und der essentielle Tremor zu nennen. Für diese Erkrankungen sind allerdings trotz Vorliegens einer stark ausgeprägten Heritabilität und des Vorhandenseins großer Stammbäume mit dominantem Erbgang bisher noch keine monogenen Formen sondern nur genetische Suszeptibilitätsfaktoren beschrieben worden. Andererseits wurden z. B. im Bereich der Parkinson-Syndrome, die eine andere häufige Bewegungsstörung darstellen, inzwischen mindestens 9 monogene Parkinson-Formen eindeutig identifiziert, obwohl der M. Parkinson vor 20 Jahren noch als Lehrbuchbeispiel einer nichterblichen Erkrankung galt. In diesem Zusammenhang sei jedoch betont, dass die monogenen Parkinson-Formen selbst zusammengenommen (bisher) nur eine kleine Minderheit der Parkinson-Fälle erklären. Für die große Mehrzahl kann keine eindeutig genetische Ursache festgestellt werden. Interessanterweise sind dabei jedoch die Patienten mit monogenen Parkinson-Syndromen klinisch häufig von denen ohne bekannte genetische Ursache nicht unterscheidbar und können daher als humanes Modell für die häufige idiopathische Variante dienen.

Neben dem Anteil bzw. Grad der Beteiligung genetischer Faktoren variieren auch die Erbgänge; so können z. B. die Dystonien autosomal-dominant oder -rezessiv, X-chromosomal oder mitochondrial vererbt werden. Ebenso vielfältig ist das phänotypische Spektrum einzelner Bewegungsstörungen. Bei einigen Formen ist die Bewegungsstörung die einzige Krankheitsmanifestation. Bei anderen kommt es zu erheblichen Systemüberschreitungen, wie z. B. bei den dominant vererbten spinocerebellären Ataxien, die mit kognitiver Dysfunktion, pyrami-

---

dalen Zeichen sowie mit Neuropathien einhergehen können. Einige Bewegungsstörungsgene zeichnen sich sogar durch Pleiotropie aus und können allelische Erkrankungen verursachen. Beispiele sind Mutationen im Proline-rich-transmembrane-protein(PRRT)-2-Gen als Ursache der paroxysmalen kinesiogenen Dyskinesie wie auch der benignen infantilen Fieberkrämpfe oder Mutationen im ATPase-1- $\alpha$ -3-polypeptide(ATP1A3)-Gen. Für ATP1A3-Mutationen wurde kürzlich gezeigt, dass sie nicht nur ursächlich für das Dystonie-Parkinson-Syndrom von raschem Beginn sind sondern auch für die alternierende Hemiplegie des Kindesalters. Ebenso vielfältig sind die den Krankheiten zugrundeliegenden Pathomechanismen, die jedoch bisher nur für eine kleine Anzahl von Bewegungsstörungen vollständig verstanden sind.

Eine Gemeinsamkeit aller monogenen Bewegungsstörungen ist dagegen die Verfügbarkeit diagnostischer genetischer Tests für bereits mehr als 100 verschiedene Formen – eine Liste, die sich zurzeit praktisch jeden Monat weiter verlängert. Die Artikel des vorliegenden Themenhefts geben daher zusätzlich einen Überblick über den aktuellen Stand des genetischen Testens für die jeweiligen Bewegungsstörungen und berücksichtigen dabei die Möglichkeiten der rationalen Stufen- bzw. Pannelldiagnostik sowie den Einzug des NGS auch in die diagnostische Routine.

Neben den zu Recht als bahnbrechend bezeichneten Entwicklungen in der Neuentdeckung von monogenen Bewegungsstörungen, den Fortschritten in der Aufklärung ihrer Pathophysiologie sowie der Translation dieser Erkenntnisse in genetische Diagnostik und Beratung sind die entscheidenden kommenden Forschungsziele ein verbessertes Verständnis der (häufigen) komplex-genetischen Bewegungsstörungen sowie die Entwicklung von spezifischen oder gar kausalen Therapieoptionen für unsere Patienten mit genetisch (mit)bedingten Bewegungsstörungen.

Christine Klein  
Olaf Rieß

---

## Korrespondenzadresse

---

**Prof. Dr. Christine Klein**

Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck  
christine.klein@neuro.uni-luebeck

---