

Genetik des essenziellen Tremors

Der essenzielle Tremor (ET) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ungefähr 1% eine der häufigsten Bewegungsstörungen. Das Manifestationsalter zeigt 2 Gipfel, einen im jungen Erwachsenenalter und einen bei alten Menschen. Frauen und Männer sind ungefähr gleich häufig betroffen. Konstituierendes klinisches Merkmal des ET ist ein Halte- und Aktionstremor der Arme. Therapeutisch werden v. a. der β -Blocker Propranolol und das Antiepileptikum Primidon sowie in schweren Fällen die Tiefenhirnstimulation eingesetzt [2]. Bei einem Teil der Patienten besteht zusätzlich ein Tremor anderer Körperteile. Am häufigsten ist ein Kopf- oder Stimmtremor. Zur Diagnose eines sicheren ET gehört – abgesehen vom Tremor – eine normale klinisch neurologische Untersuchung. Für genetische Studien wird meist die Tremor-Investigation-Group (TRIG)-Klassifikation benutzt, die neben dem sicheren ET noch einen wahrscheinlichen und einen möglichen ET unterscheidet. Der sichere und der wahrscheinliche ET unterscheiden sich nur in der Krankheitsdauer, die beim sicheren ET mindestens 5, beim wahrscheinlichen ET mindestens 3 Jahre betragen muss. Der Tremor behindert die Patienten bei feinmotorischen Tätigkeiten. Besonders belastend und stigmatisierend wird der Tremor oft beim Trinken und Essen in Gesellschaft empfunden. Moderate Mengen an Alkohol bessern bei mehr als der Hälfte aller ET-Patienten die Symptome. Ob neben dem ET weitere Symptome, wie z. B. eine Demenz, Bestandteil der Krankheit sein können oder aber auf Koinzidenz beruhen ist bislang nicht vollständig geklärt [6].

Erblichkeit

Beim kleineren Teil der Patienten ist der ET möglicherweise monogen. Meist wird eine Segregation des ET beobachtet, die mit einer autosomal-dominanten Vererbung kompatibel ist. Auffällig ist, dass bei vielen publizierten Familien deutlich mehr als die Hälfte aller Mitglieder einer Generation einen Tremor aufweisen. Es ist ungeklärt, ob dieses Phänomen durch Phänokopien und Fehldiagnosen verursacht wird oder eine genetische Ursache (z. B. epigenetische Veränderungen, Paramutation) hat. Die wahrscheinlichste Fehldiagnose ist die Verknennung eines physiologischen Tremors als ET. Beim größeren Teil der Patienten ist der ET genetisch komplex. In 2 Zwillingstudien wurde die Erblichkeit des ET auf 60–90% geschätzt [5].

Kopplungsuntersuchungen in Familien mit möglicherweise monogenem ET

„Essential tremor“ 1 (3q13)

Der Locus „essential tremor“ 1 (ETM1) wurde in 16 isländischen Familien mit mutmaßlich autosomal dominantem ET kartiert [3]. Der maximale nichtparametrische Logarithm-of-the-odds (LOD)-Wert betrug 4,7 über alle Familien. Der höchste parametrische LOD-Wert in einer einzelnen Familie betrug aber nur 1,29. Da für die sichere Kartierung des Locus einer monogenen Krankheit ein LOD-Wert von 3,0–3,3 in mindestens einer Familie erreicht werden muss, kann dieser Locus nicht als gesichert angesehen werden. Außerdem existieren keine Bestätigungsstudien, in denen ein LOD-Wert von mehr

als 2,0 erreicht wurde, wie er allgemein für die Bestätigung eines bereits kartierten Locus akzeptiert ist. Von einer französischen Arbeitsgruppe wurde ein Polymorphismus im Dopaminrezeptor-3 (*DRD3*)-Gen als genetische Ursache des ETM1-gekoppelten ET publiziert. Dieser Befund konnte durch andere Arbeiten nicht bestätigt werden.

„Essential tremor“ 2 (2p22-p25)

Der ETM2-Locus wurde von einer amerikanischen Arbeitsgruppe in einer großen ET-Familie mit einem parametrischen LOD-Wert von 5,92 überzeugend kartiert [4]. Allerdings gibt es auch für diesen Locus keine Bestätigungsstudie, die einen LOD-Wert über 2 erreichte. Eine Variante im HCLS1-binding-protein-3 (*HSIBP3*)-Gen wurde als Ursache der Krankheit angeschuldigt, ohne dass jemals die Segregation der Variante in der Familie, in welcher der Locus ursprünglich kartiert wurde, gezeigt wurde. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass es sich bei der identifizierten Variante um die Ursache des 2p22-p25-gekoppelten ET handelt.

„Essential tremor“ 3 (6p23)

Für den ETM3-Locus wurde in einer amerikanischen Familie ein maximaler LOD-Wert von 2,98 erreicht, wenn nur die betroffenen Familienmitglieder in die Analyse einbezogen wurden [8]. In dieser Studie wurde bei allen weiteren untersuchten Familienmitgliedern ein unbekannter Krankheitsstatus angenommen. Auffallend ist, dass 3 von 14 sicher betroffenen Familienmitgliedern nicht den mit der Krankheit gekoppelten Markerhaplotyp aufweisen, was einer Phänokopie

te von mehr als 20% entspräche. Dagegen weisen 4 von 8 molekulargenetisch untersuchten Familienmitgliedern mit unbekanntem Krankheitsstatus den Markerhaplotyp auf. Auch für diesen Locus gibt es keine Bestätigungsstudie mit einem LOD-Wert größer 2. Der Locus muss daher als ungesichert angesehen werden.

Zusammenfassend kann nur der Locus ETM2 (2p22-p25) als einigermaßen gesichert angesehen werden. Ein kausales Gen für den wahrscheinlich monogenen ET konnte mit Hilfe von Kopplungsuntersuchungen bislang nicht identifiziert werden.

Exomsequenzierung

Kürzlich wurde von einer kanadischen Arbeitsgruppe in einer großen kanadischen ET-Familie mittels Exomsequenzierung eine Stop-Mutation im Fused-in-sarcoma (*FUS*)-Gen identifiziert [7]. Mutationen im *FUS*-Gen sind auch eine Ursache der monogenen amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Bei der Untersuchung von 270 weiteren sporadischen ET-Patienten wurden 2 weitere Missense-Mutationen identifiziert. Eine dieser Mutationen wurde bereits bei einem Patienten mit sporadischer ALS beschrieben und wurde auch bei einer von 450 Kontrollen identifiziert. Eine andere Arbeitsgruppe fand bei 116 ET-Patienten keine Mutation im *FUS*-Gen. Bis zur Beschreibung einer zweiten großen Familie mit einer *FUS*-Mutation muss der Befund daher als nicht gesichert gelten.

Genetisch komplexer ET

Die Ursachen des genetisch komplexen ET wurden bislang ausschließlich mit Hilfe von Assoziationsstudien untersucht. Kandidatengenstudien haben keine Varianten gefunden, die konsistent reproduzierbar mit dem ET assoziiert sind. Sie werden deswegen hier nicht dargestellt. Bislang wurden 2 genomweite Assoziationsstudien (GWAS) publiziert. Das DeCode-Konsortium fand in einer isländischen Stichprobe eine Assoziation zwischen 2 Einzelbasenaustauschen (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) im Leucine-rich-repeat-and-immunoglobulin-domain containing-1 (*LINGO1*)-Gen und

medgen 2013 · 25:232–234 DOI 10.1007/s11825-013-0394-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

G. Kuhlenbäumer Genetik des essenziellen Tremors

Zusammenfassung

Der essenzielle Tremor (ET) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ungefähr 1% eine der häufigsten Bewegungsstörungen. ET-Patienten leiden v. a. unter einem Halte- und Aktionstremor der Arme, der die Feinmotorik stark behindern kann. Die Frage, ob bei einem Teil der ET-Patienten weitere Symptome, wie z. B. leichte kognitive Defizite und eine Depression zum Krankheitsbild gehören, wird kontrovers diskutiert. Mehr als 50% aller ET-Patienten haben eine positive Familienanamnese. In vielen Familien ist die Segregation der Krankheit mit einem autosomal-dominanten Erbgang vereinbar. Kürzlich konnten Mutationen im Fused-in-sarcoma (*FUS*)-Gen als eine mögliche Ursache des monogenen ET identifiziert werden. In den meis-

ten Fällen ist der ET genetisch komplex. Zwillingsstudien deuten auf eine sehr hohe Erbllichkeit des ET hin. In 2 relativ kleinen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden Risikovarianten im Leucine-rich-repeat-and-immunoglobulin-domain-containing-1 (*LINGO1*)-Gen identifiziert, welches eine Rolle bei der Neuroregeneration spielt. Risikovarianten wurden auch im Solute-carrier-family-1-member-2 (*SLC1A2*)-Gen, welches für den wichtigsten Glutamat-reuptake-Transporter im Gehirn kodiert, gefunden.

Schlüsselwörter

Essenzieller Tremor · Genetik · FUS-Protein · LINGO1-Protein, human · SLC1A2-Transporter

Genetics of essential tremor

Abstract

Essential tremor (ET) is – with a lifetime prevalence of approximately 1% – one of the commonest movement disorders. ET patients predominantly suffer from a postural and kinetic tremor of the arms which might severely impair fine motor skills. The question whether additional symptoms such as mild cognitive deficits and depression, which occur in some patients, belong to the clinical picture of ET is a matter of debate. More than 50% of all ET patients have a positive family history. In many families ET segregates in a manner compatible with autosomal dominant transmission. Recently mutations in the

fused in sarcoma (*FUS*) gene have been identified as one potential cause of monogenic ET. In the majority of patients ET is genetically complex. Twin studies suggest a very high heritability. Two relatively small genome-wide association studies identified risk variants in the *LINGO1* gene which plays a role in neuroregeneration and in the *SLC1A2* gene which encodes the most important glutamate reuptake transporter of the brain.

Keywords

Essential tremor · Genetics · FUS protein · LINGO1 protein, human · SLC1A2 Transporter

ET [9]. Zahlreiche unabhängige Bestätigungsuntersuchungen ergaben ein einheitliches Bild. Eine rezente Metaanalyse legt nahe, dass eine Assoziation von SNP in *LINGO1* mit ET wahrscheinlich ist, aber nicht als endgültig gesichert angesehen werden kann. In unserer eigenen GWAS wurde eine Assoziation zwischen einem SNP im Solute-carrier-family-1-member-2 (*SLC1A2*)-Gen und ET gefunden [10]. Da bislang keine Replikationsstudien publiziert wurden, ist der Befund nicht unabhängig gesichert.

Die Pathogenese des ET im Kontext genetischer Faktoren

Es ist ungeklärt, ob es sich beim ET um eine neurodegenerative oder eine neurofunktionelle Krankheit handelt. Aufgrund einiger pathologischer Untersuchungen wird die These vertreten, dass der ET eine neurodegenerative Krankheit ist [1]. Sie beschreiben eine leichte Verminderung der Purkinjenzellzahl im Kleinhirn bei ungefähr 2/3 der ET-Patienten und Lewy-Körperchen im Hirnstamm bei den übrigen Patienten. Lewy-Körperchen gelten als pathologisches Kernmerkmal der Parkinson-Krankheit, werden aber auch bei neurologisch gesunden alten Menschen

v. a. im Hirnstamm gefunden. Andere Untersuchungen konnten im Vergleich zu altersgemachten Kontrollen keine neuropathologischen Auffälligkeiten finden. Alternativ könnte der ET auch eine vorwiegend funktionelle Störung sein, die durch eine pathologische synchronisierte Aktivität in bestimmten Hirnarealen verursacht wird, zu denen der Thalamus, das Kleinhirn und die untere Olive zählen.

Mutationen im *FUS*-Gen sind eine Ursache der ALS. Die ALS ist eine neurodegenerative Krankheit, die zunächst v. a. die Motoneurone betrifft und später auf andere Systeme übergreift. Wie das RNA-bindende *FUS*-Protein genau zur Neurodegeneration führt, ist noch nicht bekannt. Die Expression von *LINGO1* folgt im Nervensystem einem kraniokaudalen Gradienten mit der höchsten Expression im Großhirn. Bei einer Reihe von Zellkultur- und Tiermodellen neurodegenerativer und neuroinflammatorischer Krankheiten, wie z. B. bei dem toxischen 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP)-Modell der Parkinson-Krankheit, wirkt die Inhibition von *LINGO1* neuroprotektiv. *LINGO1* spielt u. a. eine Rolle im *NOGO*-Rezeptorsignalweg, welcher die axonale Regeneration im zentralen Nervensystem inhibiert. Sowohl *FUS* als auch *LINGO1* sind also auf funktioneller Ebene gute Kandidatengene, wenn man die Hypothese vertritt, dass der ET eine neurodegenerative Krankheit ist.

SLC1A2 kodiert für den „excitatory-amino-acid-transporter 2“ (*EAAT2*), welcher der wichtigste Glutamat-reuptake-Transporter im zentralen Nervensystem ist. Interessanterweise wird *EAAT2* im Hirnstamm nur in der unteren Olive hoch exprimiert. Die untere Olive ist eine Struktur, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an der pathologischen Rhythmogenese beteiligt ist, welche dem ET unmittelbar zugrunde liegt. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Transmitter im zentralen Nervensystem. *EAAT2* nimmt Glutamat aus dem synaptischen Spalt auf, beendet dadurch seine exzitatorische Wirkung und schützt gleichzeitig gegen die toxische Wirkung andauernd hoher Glutamatkonzentration auf Neurone (sog. Exzitotoxizität). Der Knock-out des *SLC1A2*-Gens führt unter anderem zu einer beschleunigten Krankheitsprogression in

Tiermodellen der Alzheimer-Krankheit. *SLC1A2* ist aus diesen Gründen ein funktionell gutes Kandidatengen, unabhängig davon, welcher pathogenetischen Hypothese man den Vorzug gibt.

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose des ET wird klinisch gestellt. Eine genetische Diagnostik ist zurzeit mit Sicherheit nicht indiziert.
- Mutationen im *FUS*-Gen sind möglicherweise eine Ursache des monogenen ET.
- Der genetisch komplexe ET ist wahrscheinlich mit SNP im *LINGO1*-Gen und im *SLC1A2*-Gen assoziiert.

Korrespondenzadresse

G. Kuhlenbäumer

Molekulare Neurobiologie
Institut für Experimentelle Medizin
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Arnold-Heller Str. 3, 24105 Kiel
g.kuhlenbaeumer@neurologie.uni-kiel.de

Danksagung. Der Autor dankt allen Patienten und seinen Sponsoren: der Deutsche Forschungsgemeinschaft, der Braun-Stiftung, dem Land Schleswig-Holstein und der Universität Kiel.

Interessenkonflikt. Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Deuschl G, Elble R (2009) Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 24:2033–2041
2. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R (2011) Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 10:148–161
3. Gulcher JR, Jonsson P, Kong A et al (1997) Mapping of a familial essential tremor gene, *FET1*, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 17:84–87
4. Higgins JJ, Pho LT, Nee LE (1997) A gene (*ETM*) for essential tremor maps to chromosome 2p22–p25. *Mov Disord* 12:859–864
5. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H et al (2004) High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 62:208–211
6. Louis ED (2005) Essential tremor. *Lancet Neurol* 4:100–110
7. Merner ND, Girard SL, Catoire H et al (2012) Exome sequencing identifies *FUS* mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet* 91:313–319
8. Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J et al (2006) Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 129:2318–2331

9. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H et al (2009) Variant in the sequence of the *LINGO1* gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 41:277–279
10. Thier S, Lorenz D, Nothnagel M et al (2010) *LINGO1* polymorphisms are associated with essential tremor in Europeans. *Mov Disord* 25:709–715