

medgen 2018 · 30:267–273  
<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0197-z>  
 Online publiziert: 31. Juli 2018  
 © Der/die Autor(en) 2018



Max Borsche · Christine Klein

Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

## Morbus Parkinson

### Hintergrund

Zweihundert Jahre nach der klinischen Erstbeschreibung der „shaking palsy“ durch James Parkinson und 20 Jahre nach der erstmaligen Identifikation eines einzelnen Gendefekts als kausaler ätiologischer Faktor der Parkinson-Erkrankung [25] waren die letzten Jahre der genetischen Parkinson-Forschung gekennzeichnet von der Identifikation und Validierung von drei autosomal-dominant (PARK-*LRRK2*, PARK-*SNCA*, PARK-*VPS35*) und drei autosomal-rezessiv (PARK-*Parkin*, PARK-*PINK1*, PARK-*DJ1*) vererbten Genen, in denen Mutationen zur Parkinson-Erkrankung führen können. In jüngerer Zeit gewinnen auch therapeutische Aspekte bei monogenen Parkinson-Formen zunehmend an Bedeutung und erste genspezifische klinische Studien werden aktuell durchgeführt. Gleichzeitig hat sich zuletzt die Dynamik in der neurogenetischen Parkinson-Forschung durch Anwendung moderner molekulargenetischer Hochdurchsatzverfahren, dem sog. Next Generation Sequencing (NGS), noch einmal beschleunigt, sodass zum einen in den schon validierten Genen neue potenziell pathogene Varianten identifiziert werden konnten und zum anderen auch bisher unbekannte und bezüglich ihrer Pathogenität noch nicht sicher beurteilbare sogenannte Parkinson-Kandidatengene entdeckt wurden.

In dieser Übersicht sollen die aktuell gut definierten monogenen Parkinson-Syndrome (mPS) zusammengefasst werden. Außerdem werden klinische „red flags“ dargestellt, die bei der Entscheidung für oder gegen eine genetische Diagnostik bei Patienten mit Parkinson-Syndrom hilfreich sein können. Weiterhin soll ein rationaler Umgang mit neuen Va-

rianten in für die Parkinson-Erkrankung schon validierten Genen ebenso wie mit neuen Kandidatengenen kurz umrissen werden.

### Abgrenzung von monogenen und idiopathischen Parkinson-Syndromen

Parkinson-Syndrome (PS) im Allgemeinen sind häufig – die Inzidenz wird auf 160/100.000 im Alter von über 65 Jahren taxiert, wobei Inzidenz und Prävalenz in höherem Lebensalter zunehmen. Sie stellen die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz dar [1, 12]. Bei dem aufgrund der demografischen Entwicklung prognostizierten weiteren Anstieg der Anzahl von Parkinson-Erkrankungen in den nächsten Jahren [6] ergibt sich bei aktuell fehlenden kausalen Behandlungsmöglichkeiten zukünftig auch eine wachsende sozioökonomische Bedeu-

tung. Gleichzeitig kommt es auf Ebene des einzelnen Patienten zu einem – auch im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen – ausgeprägten Verlust an Lebensqualität [27].

Unter der Gesamtheit der Parkinson-Erkrankungen sind die monogenen, also durch Veränderungen in einem einzelnen Gen verursachten PS, mit etwa 5 % aller Parkinson-Fälle in Deutschland vergleichsweise selten, wobei Inzidenzen und Prävalenzen nur abgeschätzt werden können (■ Tab. 1 zeigt eine Übersicht aller veröffentlichten Fälle nach aktuellen Daten der MDSGene-Datenbank). Beim dagegen häufigen idiopathischen Parkinson-Syndrom (iPS) sind die genauen Ursachen weiterhin unklar, wobei eine Kombination aus genetischen Faktoren [20], Umwelt-, Lebensstil- [24] und möglicherweise epigenetischen Einflüssen als krankheitsverursachend diskutiert wird. Für das iPS besitzen die mPS, bei denen die molekularbiologi-

**Tab. 1** Veröffentlichte Fälle von monogenen Parkinson-Syndromen anhand von Daten der MDS-Gene-Datenbank

Bezeichnung	Indexfälle	Gesamtzahl der veröffentlichten Fälle	Anteil (%) an der Gesamtheit der monogenen Parkinson-Syndrome bezogen auf die Gesamtzahl der veröffentlichten Fälle
PARK- <i>LRRK2</i> (Früheres Lokussymbol: PARK8)	281	352	20,8
PARK- <i>SNCA</i> (PARK1)	84	146	8,6
PARK- <i>VPS35</i> (PARK17)	40	67	4,0
PARK- <i>Parkin</i> (PARK2)	663	958	56,6
PARK- <i>PINK1</i> (PARK6)	85	139	8,2
PARK- <i>DJ1</i> (PARK7)	18	30	1,8

Vgl. <http://www.mdsgene.org>

Tab. 2 Charakteristika autosomal-dominant vererbter monogener Parkinson-Syndrome

Bezeichnung	GeneReviews- und OMIM-Referenz	Klinische „red flags“	Pathophysiologie
PARK- <i>LRRK2</i> (Früheres Lokussymbol: PARK8)	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1208/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1208/</a> OMIM 607060	Häufigste Ursache eines mPS Symptome nicht vom iPS unterscheidbar Verdacht bei positiver Familienanamnese für eine autosomal-dominante Vererbung (Einschränkungen: reduzierte Penetranz, sporadische Fälle)	Kodiert für Kinase Verstärkung von Autophosphorylierung oder Kinase-Aktivität durch Mutationen
PARK- <i>SNCA</i> (PARK1)	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/</a> OMIM 168601	Frühzeitige Demenzentwicklung Bei Triplikationen früh beginnendes Parkinson-Syndrom mit Erkrankungsbeginn in der 3.–5. Lebensdekade	Ablagerung von $\alpha$ -Synuclein-Aggregaten (Lewy-Körper) Rolle in der Exozytose von Vesikeln
PARK- <i>VPS35</i> (PARK17)	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/</a> OMIM 614203	Symptome nicht vom iPS unterscheidbar Selten	Affektion von Transport-prozessen in Golgi-Apparat und Endosomen

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, iPS idiopathische Parkinson-Syndrome, mPS monogene Parkinson-Syndrome

Tab. 3 Charakteristika autosomal-rezessiv vererbter monogener Parkinson-Syndrome

Bezeichnung	GeneReviews- und OMIM-Referenz	Klinische „red flags“	Pathophysiologie
PARK- <i>Parkin</i> (Früheres Lokussymbol: PARK2)	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/</a> OMIM 600116	Häufigstes autosomal-rezessiv vererbtes mPS und häufigste Ursache eines früh beginnenden PS (Erkrankungsalter <50 Jahre) Häufig (Bein-)dystonie als Frühsymptom, selten Riechstörungen und Demenz	Kodiert für Ligase Mitochondriale Dysfunktion Gemeinsamer Stoffwechselweg mit <i>PINK1</i>
PARK- <i>PINK1</i> (PARK6)	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/</a> OMIM 605909	Zweithäufigstes autosomal-rezessiv mPS und zweithäufigste Ursache eines früh beginnenden PS Möglicherweise häufigeres Auftreten psychiatrischer Symptome	Kodiert für Kinase Mitochondriale Dysfunktion Gemeinsamer Stoffwechselweg mit <i>Parkin</i>
PARK- <i>DJ1</i> (PARK7)	GeneReviews <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/</a> OMIM 606324	Symptome wie iPS, Beginn meist in der dritten Lebensdekade Selten	Zellulärer Sensor für oxidativen Stress Aktivierung proinflammatorischer Mikroglia

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, iPS idiopathische Parkinson-Syndrome, mPS monogene Parkinson-Syndrome

sche Ursache der Erkrankung bekannt ist, eine große Relevanz als Modellkrankheit. So können Erkenntnisse aus der Erforschung der mPS bezüglich Fehlfunktionen der betroffenen Gene und Proteine in vielen Aspekten auf das iPS übertragen werden, da sich die „Endstrecke“, im Sinne eines dopaminergen Defizits, bei beiden Entitäten ähnlich gestaltet.

### Nomenklatur der monogenen Parkinson-Syndrome

Durch die angesprochene Dynamik und die damit einhergehende Komplexität der

Parkinson-Genetik wurde eine Anpassung der Nomenklatur erforderlich, da die alte Einteilung der mPS nicht mit den neuen Erkenntnissen Schritt halten konnte. Nachteile waren z. B. die Benennung der mPS nach dem Zeitpunkt ihrer Erstbeschreibung, die wachsende Zahl an nicht validierten Genorten, Doppelnennungen (z. B. PARK1 und PARK4 für pathogene *SNCA*-Varianten) und der Einschluss auch von genetischen Risikofaktoren, die nicht als kausal angesehen werden können. Durch eine von der internationalen „MDS Task Force for Nomenclature of Genetic Movement Disorders“ veröffentlichten Konsensus-Empfehlung

für die Bezeichnung und Klassifikation der mPS und anderer Bewegungsstörungen wurden u. a. die numerischen Bezeichnungen durch Gennamen ersetzt (z. B. PARK-*SNCA* statt PARK1) und nur noch Gene eingeschlossen, die unabhängig validiert werden konnten [21].

Tab. 2 zeigt die neue Nomenklatur der autosomal-dominant vererbten PS mit Hinweisen zur Epidemiologie, zur Pathophysiologie und zu klinischen Aspekten. Das Gleiche gilt analog für die autosomal-rezessiv vererbten mPS in Tab. 3.

## Die MDSGene-Datenbank

Um entscheiden zu können, bei welchen Patienten mit PS eine genetische Diagnostik sinnvoll ist, stellt sich für den Kliniker die Frage nach der Genotyp-Phänotyp-Beziehung der mPS. Schwierigkeiten entstehen hierbei aus der nicht ausreichenden Anzahl methodisch hochwertiger Übersichtsarbeiten und der oftmals mangelhaften Erfassung der mit publizierten Varianten einhergehenden klinischen Symptome. Diese Problematik haben wir durch Entwicklung einer frei im Internet zugänglichen Datenbank (die Movement Disorder Society Genetic Mutation Database, MDSGene; verfügbar unter <http://www.mdsgene.org> [19]) adressiert, welche Übersichten über in der Literatur publizierte, Bewegungsstörungen verursachende Mutationen und in diesem Zusammenhang berichtete Phänotypen enthält. Diese Übersichten basieren auf einer systematischen, standardisierten und regelmäßig aktualisierten Literatursuche und Datenextraktion und umfassen bezüglich der mPS die Gene *LRRK2*, *SNCA*, *VPS35*, *PINK1*, *Parkin* und *DJ-1*. Beispiele bezüglich der in MDSGene enthaltenen Daten finden sich in den **Abb. 1 und 2**.

## Autosomal-dominante Gene mit Bezug zur Parkinson-Erkrankung

### PARK-LRRK2

Mutationen im *LRRK2*-Gen, erstmals beschrieben im Jahr 2004 [35], stellen sowohl die häufigste Entität in der Gruppe der autosomal-dominant vererbten PS als auch die häufigste bekannte Ursache eines mPS insgesamt dar. Inzwischen wurden mehrere pathogene *LRRK2*-Varianten beschrieben, von denen die Mutation c.6055G>A (p.G2019S) mit Abstand am häufigsten ist. *LRRK2*-assoziierte PS treten auch sporadisch auf. Es besteht keine vollständige Penetranz, es wurden also auch Fälle berichtet, in denen es trotz Vorliegens einer pathogenen Mutation selbst im hohen Lebensalter nicht zu kli-

medgen 2018 · 30:267–273 <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0197-z>  
© Der/die Autor(en) 2018

M. Borsche · C. Klein

## Morbus Parkinson

### Zusammenfassung

Monogene, also auf einem einzelnen Gendefekt beruhende Parkinson-Syndrome (PS), machen ca. 5 % aller Parkinson-Erkrankungen aus. Hierbei konnten in den letzten 20 Jahren drei autosomal-dominant (*SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*) und drei autosomal-rezessiv (*Parkin*, *PINK1*, *DJ-1*) vererbte kausale Parkinson-Gene identifiziert und validiert werden. Während pathogene Veränderungen in *SNCA* sehr selten sind, früh beginnen und mit einer dementiellen Entwicklung einhergehen können, sind pathogene Varianten in *LRRK2* unter den monogenen PS am häufigsten und Patienten klinisch nicht vom idiopathischen PS zu unterscheiden. Bei Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr sollte zunächst an Veränderungen im *Parkin*- und *PINK1*-Gen gedacht werden und, ebenso wie bei Patienten mit positiver Familienanamnese, eine genetische Beratung erfolgen. In jüngerer Zeit haben die dyna-

mischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Parkinson-Genetik zu neuen therapeutischen Ansätzen und ersten aktuell durchgeführten genspezifischen klinischen Studien geführt. Neben den etablierten monogenen PS existieren zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht validierte Parkinson-Kandidatengene und gut charakterisierte genetische Risikofaktoren. Da monogene PS auch für das idiopathische PS Modellerkrankungen darstellen, sind in der Zukunft sowohl für monogene PS als auch für das idiopathische PS weitere Fortschritte auf dem Weg zur personalisierten Medizin zu erwarten.

### Schlüsselwörter

Parkinson-Erkrankung · Monogenes Parkinson-Syndrom · Genetisches Testen · Genspezifische Therapieansätze · Parkinson-Kandidatengene

## Parkinson's disease

### Abstract

Monogenic Parkinson's disease (PD), i. e. parkinsonism caused by mutations in single genes, represents ~5% of all PD cases. Over the past 20 years, three autosomal dominantly (*SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*) and three autosomal recessively (*Parkin*, *PINK1*, *DJ-1*) inherited causal PD genes have been identified and validated. Although pathogenic changes in *SNCA* are very rare, begin early, and may be associated with the development of dementia, pathogenic variants in *LRRK2*-linked PD are most common among monogenic PS and patients are clinically indistinguishable from those with idiopathic PD. In patients with onset before the age of 40 years, pathogenic variants in the *Parkin* and *PINK1* genes should be suspected, and in patients with a positive family history, genetic counseling should be carried out. Recently, dynamic developments in the area of Parkinson's genetics have led

to new therapeutic approaches and the first gene-specific therapies have entered the early testing phase. Besides the established monogenic PD genes, candidate genes have been identified, but not yet conclusively validated. In addition to established monogenic PD, as yet unvalidated Parkinson's candidate genes and well-characterized genetic risk exist at this time. As monogenic PD represents a "model disease" for idiopathic PD too, further progress toward more personalized medicine may be expected for both monogenic and idiopathic PD.

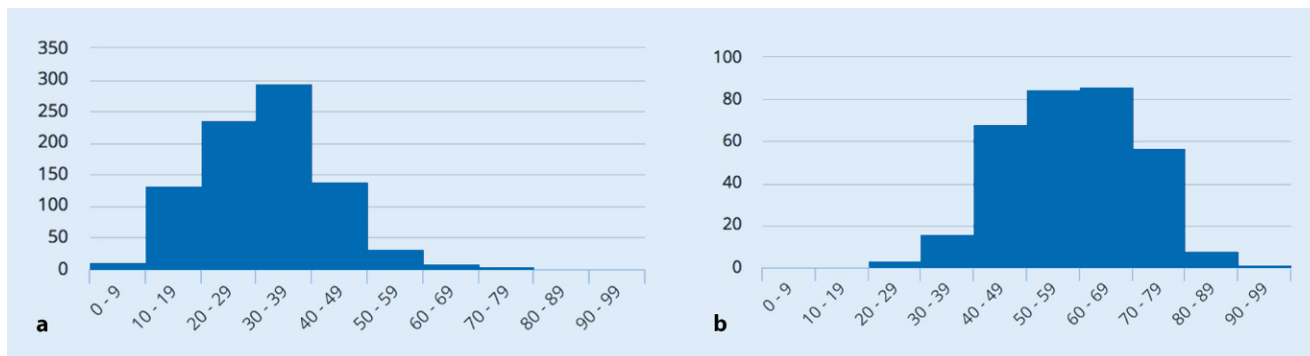
### Keywords

Parkinson's disease · Monogenic parkinsonism · Genetic testing · Gene-specific therapeutic approaches · PD candidate genes

nischen Symptomen eines PS gekommen war [11].

Insbesondere für die oben beschriebene häufige p.G2019S-Mutation ließen sich geografische Unterschiede bezüglich des Auftretens in bestimmten Populationen feststellen – hierbei gibt es den

höchsten Anteil an Mutationsträgern bei nordafrikanischen Arabern, gefolgt von Aschkenasim, während die Prävalenz in asiatischen Ländern sehr niedrig ist. Klinisch ist eine Unterscheidung von betroffenen *LRRK2*-Mutationsträgern und Patienten mit iPS nicht möglich. Es beste-



**Abb. 1 ▲** Beispielhafte Darstellung des Erkrankungsalters bei PARK-*Parkin* im Vergleich zu PARK-*LRRK2* anhand von Daten der MDSGene-Datenbank. Erkrankungsalter von Patienten mit PARK-*Parkin*-assoziiertem Parkinson-Syndrom (a) im Vergleich zu Patienten mit PARK-*LRRK2* (b). X-Achse: Erkrankungsalter in Jahren; Y-Achse: Anzahl der in der MDSGene-Datenbank eingeschlossenen Patienten (Stand 03/2018); Anzahl von Patienten mit fehlenden Daten: PARK-*Parkin*: 97 (10,1 %); PARK-*LRRK2*: 28 (8 %). Generierung der Abbildungen durch die MDSGene-Datenbank (vgl. <http://www.mdsgene.org>)

hen aber Hinweise, dass die Erkrankung im Vergleich zum iPS etwas benigner verläuft [11].

### » LRRK2-Mutationen zeigen geografische Unterschiede

Neuropathologisch zeigt sich ein heterogenes Bild: Interessanterweise wurden sowohl dem iPS ähnliche Befunde erhoben, mit Verlust von dopaminergen Neuronen und Lewy-Körper-Aggregation im Hirnstamm, als auch von einem Fehlen von Lewy-Körper-Ablagerungen berichtet [13]. Das *LRRK2*-Gen kodiert für eine Serin-Threonin-Kinase, pathologisch werden Auswirkungen u. a. auf endosomale und synaptische Transport- und Recyclingprozesse diskutiert [8]. Aktuell wird eine Phase 1-Studie zur Inhibition der *LRRK2*-Kinase-Funktion durchgeführt.

### PARK-SNCA

Obwohl sie eine auch unter den monogenen Parkinson-Erkrankungen seltene Krankheitsentität darstellen, sind Veränderungen im *SNCA*-Gen die am frühesten beschriebene und am besten untersuchte monogene Ursache eines PS. Hierbei wurde zunächst ein Aminosäureaustausch (c.157G>A, p.A53T) auf Chromosom 4q22.1 beschrieben [25]; im Verlauf wurden weitere pathogene Sequenzvarianten sowie auch Gendosisveränderungen identifiziert. Dabei manifestiert sich

die Erkrankung im Sinne eines Gendosiseffekts bei Trägern von Triplikationen [28] früher und schwerer als bei Patienten mit Duplikationen (z. B. [4]).

### » Strukturelle SNCA-Mutationen zeigen einen Gendosiseffekt

Klinisch zeigen sich oftmals zusätzliche Symptome wie eine frühe dementielle Entwicklung, aber auch Myoklonien, Pyramidenbahnzeichen und Krampfanfälle. Es finden sich sogenannte Lewy-Körper, definiert als zytoplasmatische und axonale Aggregate von  $\alpha$ -Synuclein, also dem Protein, welches durch das *SNCA*-Gen kodiert wird. Diese Ablagerungen stellen gleichzeitig ein häufiges neuropathologisches Korrelat beim iPS dar [29], können aber bei anderen mPS fehlen. Relativ neue Daten zeigen, dass das Protein  $\alpha$ -Synuclein auch eine Rolle bei der Exozytose im Rahmen der Freisetzung von Neurotransmittern spielt [2]. Gegen  $\alpha$ -Synuclein gerichtete Antikörper stellen in Zukunft möglicherweise eine spezifische Behandlungsoption dar.

### PARK-VPS35

Im *VPS35*-Gen wurde im Jahr 2004 eine pathogene „Missense“-Mutation (c.1858G>A, p.D620N) durch zwei unabhängige Arbeitsgruppen mittels NGS identifiziert [32, 34]. Bei weiteren *VPS35*-Mutationen konnte bisher die Pathoge-

nität noch nicht sicher nachgewiesen werden. Klinisch stellt sich die Erkrankung vergleichbar mit dem iPS dar. Funktionell konnte gezeigt werden, dass durch *VPS35* kodierte Proteine am retrograden Transport von Proteinen aus Endosomen in den Golgi-Apparat beteiligt sind [30].

### Autosomal-rezessive Gene mit Bezug zur Parkinson-Erkrankung

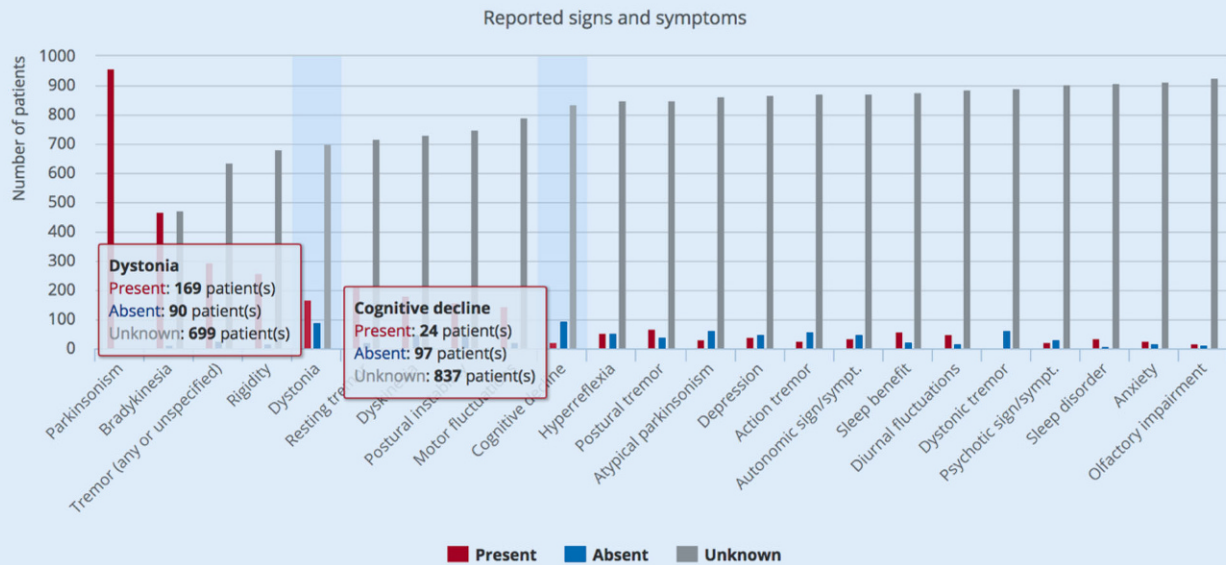
#### PARK-Parkin

Homozygote (gleiche pathogene Variante auf beiden Allelen) bzw. gemischt-heterozygote (unterschiedliche pathogene Varianten auf beiden Allelen) Mutationen im *Parkin*-Gen stellen die erste im Jahr 1998 publizierte Form eines autosomal-rezessiv vererbten mPS dar [16]. Sie sind mit 8,6 % der vor dem 50. Lebensjahr auftretenden Parkinson-Erkrankungen die häufigste Ursache eines PS mit frühem Beginn [15]. Patienten mit biallelischen pathogenen Veränderungen im *Parkin*-Gen, welche in bis zu 50 % Prozent der Fälle Gendosisveränderungen darstellen [14], fallen klinisch neben dem früheren Krankheitsbeginn durch mögliche zusätzliche Zeichen wie eine dystone Symptomatik auf. Auch hier lassen sich wie beim iPS tremordominante und akinetisch-rigide Formen unterscheiden [26].

Das Ansprechen auf auch geringe Dosen dopaminergener Medikation ist in der



**PARK-Parkin: Data summary (filter: none)**



**Abb. 2** ▲ Beispielhafte Darstellung der klinischen Symptome von PARK-Parkin Patienten anhand von Daten aus der MDS-Gene-Datenbank. *Blau unterlegt* sind Dystonie (*Dystonia*) als häufiges und dementielle Entwicklung („Cognitive decline“) als seltenes Symptom bei PARK-Parkin-Patienten. *Rote Balken* bezeichnen „Symptom vorhanden“, *blaue Balken* „Symptom nicht vorhanden“. *Graue Balken* zeigen die im Rahmen der Veröffentlichungen nicht erfassten klinischen Daten an, sodass die Aussagekraft bei einem Großteil der aufgeführten Symptome beschränkt ist. Generierung der Abbildung durch die MDSGene-Datenbank (vgl. <http://www.mdsgene.org>)

Regel gut, die Progredienz ist eher langsam, allerdings kommt es im Verlauf der oftmals über Jahrzehnte andauernden Erkrankung häufig zu Fluktuationen und Dyskinesien. Es fehlen typischerweise für das iPS typische nicht-motorische Zeichen, wie z. B. eine sich vor Auftreten der motorischen Symptome manifestierende Riechstörung.

» **Parkin- und PINK1-Mutationen sind mit mitochondrialer Dysfunktion assoziiert**

Eine „Parkinson-Demenz“ bleibt in der Regel aus [14]. Neuropathologisch können ebenso wie bei PARK-LRRK2 Lewy-Körper-Ablagerungen fehlen [13]. Das durch das *Parkin*-Gen kodierte Protein, eine E3 Ligase, spielt eine Rolle in der mitochondrialen Qualitätskontrolle, sodass pathogene Mutationen mit einer mitochondrialen Dysfunktion assoziiert sind [23], was einen möglichen Ansatzpunkt

für zukünftige Therapieansätze darstellt (siehe PARK-PINK1). Ob heterozygote pathogene Varianten im *Parkin*-Gen als Risikofaktor eine Rolle bei der Parkinson-Erkrankung spielen, wird aktuell eingehend untersucht, kann aber noch nicht abschließend beurteilt werden [17].

**PARK-PINK1**

Für eine Parkinson-Symptomatik verantwortliche Veränderungen im *PINK1*-Gen wurden zuerst im Jahr 2004 beschrieben [31]. Sie unterliegen ebenfalls einer autosomal-rezessiven Vererbung und stellen mit 3,7% aller vor dem 50. Lebensjahr beginnenden Parkinson-Erkrankungen in dieser Gruppe die zweithäufigste Entität nach *Parkin*- und vor *DJ-1*-Mutationen dar [15]. Bei einem Großteil der publizierten *PINK1*-Mutationen handelt es sich um mit einem Funktionsverlust auf Proteinebene einhergehende Sequenzveränderungen [30]. Klinisch unterscheiden sich Pati-

enten mit kausalen biallelischen *PINK1*-Mutationen nicht grundlegend von monogenen PARK-Parkin-Patienten, allerdings gibt es Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von psychiatrischen Komorbiditäten in dieser Gruppe. *PINK1* kodiert für eine mitochondriale Kinase, biallelische pathogene Varianten in diesem Gen führen hiermit analog zu Mutationen im *Parkin*-Gen zu einer eingeschränkten mitochondrialen Funktion [23]. Mögliche Therapieoptionen könnten ebenso wie bei PARK-Parkin in mitochondrialen „Enhancern“ wie bspw. Co-Enzym Q10 bestehen, während ein Effekt dieser Substanz bei der Gesamtheit der Patienten mit iPS nicht nachgewiesen werden konnte [33].

**PARK-DJ-1**

Pathogene biallelische Varianten im *DJ-1*-Gen stellen die seltenste Ursache von autosomal-rezessiv vererbtem PS dar und wurden 2003 erstbeschrieben [3]. Im Ver-

lauf wurden sowohl strukturelle als auch Punktmutationen identifiziert [30]. Das mit *DJI*-Veränderungen assoziierte PS beginnt häufig in der dritten Lebensdekade, verläuft langsam progredient und die Symptome der Patienten reagieren in der Regel gut auf dopaminerge Medikation. *DJ-1* kodiert für ein Protein, das mit zahlreichen zellulären Funktionen assoziiert wird, wichtig erscheint hierbei eine Mitwirkung an der Protektion von Neuronen vor oxidativem Stress, wobei das DJ-1-Protein als zellulärer Sensor fungiert [9]. Außerdem wurde eine DJ-1-assoziierte Aktivierung proinflammatorischer Mikroglia beschrieben [22].

### Parkinson-Kandidatengene und genetische Risikofaktoren

Über die gut etablierten mPS hinaus wurden in den letzten Jahren zahlreiche Parkinson-Kandidatengene identifiziert, bei denen ein Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung im Sinne sowohl einer autosomal-dominanten (bspw. *DNAJC13* [18], *CHCHD2* [10] und *TMEM230* [5]) als auch einer autosomal-rezessiven Vererbung (*VPS13C* [7]) beschrieben wurde. Allerdings ist wichtig zu beachten, dass keines dieser Gene bis zum jetzigen Zeitpunkt unabhängig validiert werden konnte, sodass die Pathogenität der detektierten Varianten fraglich bleiben muss und wir im Rahmen dieser Übersicht darauf verzichten, diese Parkinson-Kandidatengene eingehender zu diskutieren.

### » Neben mPS existieren Kandidatengene und genetische Risikofaktoren

Möglichkeiten zur genaueren Einschätzung der Pathogenität von neuen Varianten sind wie schon angesprochen z. B. Segregationsanalysen und sogenannte In-silico-Ansätze zur Pathogenitätsabschätzung (bioinformatische Methoden zur Evaluation des Ausmaßes des mit der Variante einhergehenden Funktionsverlusts) und funktionelle Analysen (z. B. auf RNA- und Proteinebene).

Weiterhin existieren auch PS mit genetischen Veränderungen, die sich nicht

eindeutig als mPS klassifizieren lassen, wobei die Genvarianten jedoch wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung eines PS darstellen. Das bedeutsamste Beispiel aus dieser Gruppe sind heterozygote Mutationen in *GBA*, wobei ein biallelisches Vorliegen von Mutationen im *GBA*-Gen zum M. Gaucher, einer lysosomalen Speicherkrankheit, führt. Die häufigste für den M. Gaucher ursächliche Mutation im *GBA*-Gen stellt die Punktmutation c.1226A>C (p.N370S) dar, welche in heterozygoter Form das Risiko, an einem PS zu erkranken, um das 3,5-Fache steigert und hiermit den wichtigsten genetischen Risikofaktor für das iPS darstellt [20]. Bezüglich *GBA* werden aktuell die ersten genspezifischen Studien an Patienten durchgeführt.

### Klinische Implikationen

In den letzten zwanzig Jahren ist es gelungen, sechs mit der Parkinson-Erkrankung assoziierte Gene zu identifizieren und zu validieren. Bei Kenntnis des Vorliegens eines mPS kann u. a. eine gezielte und individuelle Beratung durchgeführt werden. Vor diesem Hintergrund sollte bei frühem Erkrankungsalter und/oder positiver Familienanamnese – falls individuell gewünscht und erst nach eingehender genetischer Aufklärung – eine genetische Testung auf mPS erfolgen.

Bei Hinweisen auf eine autosomal-dominante Vererbung sollte bei iPS-ähnlicher Klinik und Erkrankungsalter zunächst an eine *LRRK2*-Mutation gedacht werden. Bei zusätzlich bestehenden klinischen Zeichen, insbesondere bei einer früh im Krankheitsverlauf einsetzenden Demenz, sollte eine Mutation im *SNCA*-Gen in Betracht gezogen werden. Besonders bei frühzeitigem Erkrankungsbeginn ist eine Sequenzanalyse nicht ausreichend und muss zwingend durch eine Gendosisanalyse ergänzt werden, da insbesondere Triplikationen im *SNCA*-Gen mit einem frühen Krankheitsbeginn vergesellschaftet sind.

„Red flags“ für ein autosomal-rezessiv vererbtes PS sind, insbesondere bei pathogenen Varianten im *Parkin*- oder *PINK1*-Gen, ein Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr und – teilweise als Initialsymptom auftretende – dystone Zei-

chen. In der Regel bestehen weder initial eine Hyposmie noch im Krankheitsverlauf eine dementielle Entwicklung. Wie für autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen typisch, schließt eine leere Familienanamnese das Vorliegen dieser genetischen Veränderungen keinesfalls aus, während Konsanguinität der Eltern einen wichtigen Risikofaktor darstellt. Auch bei der Untersuchung von Veränderungen im *PINK1*- und *Parkin*-Gen ist eine Gendosisanalyse obligat, da häufig strukturelle Veränderungen vorliegen, welche in der Regel weder durch Sanger-Sequenzierung noch bisher sicher durch NGS detektiert werden können.

Von genetischen Diagnostiklaboren wird heutzutage eine Panel-Diagnostik auf Mutationen in bekannten, mit M. Parkinson vergesellschafteten Genen angeboten, welche bei zumeist nicht komplett konklusiv beurteilbarer Genotyp-Phänotyp-Assoziation als initialer diagnostischer Schritt sinnvoll erscheint. In bestimmten Fällen kann sich im Verlauf eine NGS-Exom-Analyse anbieten, wobei hierbei detektierte Varianten stets umsichtig und durch Experten auf eine mögliche Pathogenität hin beurteilt werden müssen.

In Zukunft ist mit der Entdeckung weiterer mit der Parkinson-Erkrankung in Verbindung stehender Gene sowie mit neuen pathogenen Varianten in schon bekannten Genen zu rechnen. Oftmals wird die Einschätzung, ob eine neue Variante als pathogen eingestuft wird, im Einzelfall und in enger interdisziplinärer Kooperation zwischen Genetikern und Klinikern erfolgen müssen. Im Allgemeinen sollten neue potenzielle Gene, in denen Mutationen eine Parkinson-Erkrankung verursachen können, erst nach einer unabhängigen Validierung als etabliert angesehen werden.

Abschließend bestehen berechtigte Hoffnungen, dass in Zukunft durch ein im Rahmen der mPS erlangtes verbessertes Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge neue Behandlungsstrategien für sämtliche individuelle PS, im Sinne einer personalisierten Medizin, entwickelt werden können.

## Fazit für die Praxis

- Pathogene Varianten in *LRRK2* stellen die häufigste Ursache eines mPS dar, sind klinisch nicht vom iPS zu unterscheiden und unterliegen einem autosomal-dominanten Erbgang.
- Häufigste Ursache eines früh beginnenden PS sind autosomal-rezessiv vererbte biallelische *Parkin*-Mutationen.
- Neue potenzielle Gene, in denen Mutationen eine Parkinson-Erkrankung verursachen können, sollten erst nach einer unabhängigen Validierung als etabliert angesehen werden.
- Eine genetische Diagnostik auf mPS kann bei frühem Erkrankungsalter und/oder positiver Familienanamnese indiziert werden, sollte aber erst nach eingehender genetischer Beratung des Patienten durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. med. C. Klein

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

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Klein ist medizinische Beraterin für Centogene und Biogen. M. Borsche gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Ascherio A, Schwarzschild MA (2016) The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 15:1257–1272
2. Bendor JT, Logan TP, Edwards RH (2013) The function of  $\alpha$ -synuclein. *Neuron* 79:1044–1066

3. Bonifati V, Rizzo P, van Baren MJ et al (2003) Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299:256–259
4. Chartier-Harlin M-C, Kachergus J, Roumier C et al (2004)  $\alpha$ -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3:1167–1169
5. Deng H-X, Shi Y, Yang Y et al (2016) Identification of TMEM230 mutations in familial Parkinson's disease. *Nat Genet* 48:733–739
6. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP et al (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68:384–386
7. Drouot V, Deramecourt V, Jacoupy M et al (2016) Loss of VPS13C function in autosomal-recessive Parkinsonism causes Mitochondrial dysfunction and increases PINK1/Parkin-dependent mitophagy. *Am J Hum Genet* 98:500–513
8. Esteves AR, Swerdlow RH, Cardoso SM (2014) LRRK2, a puzzling protein: insights into Parkinson's disease pathogenesis. *Exp Neurol* 261:206–216
9. Fitzgerald JC, Plun-Favreau H (2008) Emerging pathways in genetic Parkinson's disease: autosomal-recessive genes in Parkinson's disease—a common pathway? *Febs J* 275:5758–5766
10. Funayama M, Ohe K, Amo T et al (2015) CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol* 14:274–282
11. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS et al (2008) Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 7:583–590
12. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K et al (2007) How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 68:326–337
13. Houlden H, Singleton AB (2012) The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 124:325–338
14. Kasten M, Hartmann C, Hampf J et al (2018) MDSGene review: genotype-phenotype relations for the parkinson disease genes *Parkin*, *PINK1*, *DJ1*. *Mov Disord* 33:730–741
15. Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V et al (2012) Systematic review and UK-based study of *PARK2* (*parkin*), *PINK1*, *PARK7* (*DJ-1*) and *LRRK2* in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 27:1522–1529
16. Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al (1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392:605–608
17. Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E (2007) Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol* 6:652–662
18. Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC et al (2013) The Sac1 domain of *SYNJ1* identified mutated in a family with early-onset progressive Parkinsonism with generalized seizures. *Hum Mutat* 34:1200–1207
19. Lill CM, Mashychev A, Hartmann C et al (2016) Launching the movement disorders society genetic mutation database (MDSGene). *Mov Disord* 31:607–609
20. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB et al (2012) Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in parkinson's disease genetics: the PDgene database. *Plos Genet* 8:e1002548–10
21. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP et al (2016) Nomenclature of genetic movement disorders: recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 31:436–457
22. Meiser J, Delcambre S, Wegner A et al (2016) Loss of DJ-1 impairs antioxidant response by altered glutamine and serine metabolism. *Neurobiol Dis* 89:112–125
23. Narendra D, Walker JE, Youle R (2012) Mitochondrial quality control mediated by PINK1 and Parkin: links to parkinsonism. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4(11):pii:a11338
24. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L et al (2012) Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 72:893–901
25. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al (1997) Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045–2047
26. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS et al (2005) Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 *Parkin* mutation carriers. *Ann Neurol* 58:411–422
27. Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H et al (2006) The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res* 15:1403–1414
28. Singleton AB, Farrer M, Johnson J et al (2003) alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302:841–841
29. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY et al (1997)  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388(6645):839–840
30. Trinh J, Farrer M (2013) Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 9:445–454
31. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V et al (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in *PINK1*. *Science* 304:1158–1160
32. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA et al (2011) VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 89:162–167
33. Zhu Z-G, Sun M-X, Zhang W-L et al (2017) The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosci* 38:215–224
34. Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W et al (2011) A mutation in *VPS35*, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 89:168–175
35. Zimprich A, Biskup S, Leitner P et al (2004) Mutations in *LRRK2* cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44:601–607