

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Autoren



Alexander Zimprich

alexander.zimprich@meduniwien.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Wien



Sylvia Bösch

sylvia.boesch@i-med.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck

Genetische und zellbiologische Grundlagen des M. Parkinson

Dystonien: Phänotyp trifft Genotyp / Genotyp trifft Phänotyp

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Vor nun knapp 20 Jahren wurde das erste Parkinson-Gen, bei einer für viele Jahrzehnte als Paradebeispiel geltenden nicht genetischen Erkrankung, entdeckt. Seither wurden zuletzt dank neuer methodischer Weiterentwicklungen, wie genomweite Assoziationsstudien und Sequenzierungen der neuen Generation („next generation sequencing“), zahlreiche weitere Gene bei der Parkinson Krankheit beschrieben. In den letzten Jahren rückten aber auch immer mehr zellbiologische Veränderungen, vor allem lysosomale und mitochondriale Dysfunktionen bei der Parkinson Erkrankung, in das Zentrum des Interesses.

Im ersten Artikel der vorliegenden P-Aktuell Ausgabe gibt Doz. Alexander Zimprich eine umfassende Übersicht über einerseits neueste genetische Erkenntnisse und andererseits auch zellbiologische Grundlagen bei der Parkinsonerkrankung. Im zweiten Artikel gibt Doz. Sylvia Bösch unter dem Schlagwort „Phänotyp trifft Genotyp“ ein ausführliches Update zum Thema Dystonie. Dabei werden die wichtigsten klinischen Präsentationen und deren korrekte genetische Zuordnung zusammengefasst.

Wir danken den beiden Autoren für die ausgezeichneten Übersichtsartikel und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre! Als Herausgeber sind wir wie immer für Anregungen und Kritik dankbar.

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian



Genetische und zellbiologische Grundlagen des Morbus Parkinson

Ogleich Morbus Parkinson keine genetische Erkrankung im engeren Sinne ist, spielen dennoch erbliche Faktoren bei der Entstehung der Krankheit eine große Rolle. Seit vielen Jahrzehnten, ist bekannt, dass Morbus Parkinson in Familien gehäuft vorkommen kann. Dieses Erkenntnis hat die Vermutung bestärkt, dass zumindest in diesen Fällen auch genetische Mutationen für die Erkrankung verantwortlich sein können.

Jedoch, erst mit der Entwicklung von neuen bahnbrechenden genetischen Methoden in den 1990er Jahren konnte man sich an die Identifizierung der verantwortlichen Gene wagen. Die dafür notwendigen Technologien, wie z.B. die der genetischen Kartierung oder der Kopplungsanalysen waren gerade erst den Kinderschuhen entwachsen und im Vergleich zu den heute verwendeten Techniken sehr labor- und personalintensiv, sodass die Chancen für eine erfolgreiche Gen-Suche nur in großen Familien mit vielen betroffenen Familienmitgliedern gegeben war.

α -Synuklein

Eine der ersten Familien die so genetisch untersucht wurden, war die „Contursi“ Familie; Eine aus Griechenland in die USA emigrierte Familie mit mehreren dutzend Betroffenen. In einer ersten Arbeit aus dem Jahr 1997 konnte Polymeropoulos und Kollegen nachweisen, dass ein bestimmter Abschnitt auf dem langen Arm des Chromosoms 4 immer nur bei betroffenen Familienmitgliedern zu finden war und, dass

dieser Abschnitt immer vom kranken Elternteil auf die ebenfalls erkrankten Kinder weitergegeben wurde¹. Das bedeutete, dass sich in diesem Abschnitt auch die verantwortliche Mutation für diese Familie befinden mußte. Schon im darauffolgenden Jahr gelang es derselben Gruppe eine Aminosäureveränderung von Alanin nach Threonin auf Position 53 (A53T) im α -Synuklein Gen als ursächliche Mutation zu identifizieren². Die Mutation A53T und somit auch α -Synuklein als Parkinson-Gen war aber zunächst umstritten. Einige Säugetiere, wie verschiedene Nagetiere und Affen-Arten haben auf der homologen Position ein Threonin als natürliche vorkommende Wildtyp Variante und es stellte die Frage, warum diese Tiere nicht auch Parkinson entwickeln. Eine Hypothese besagt, dass die T53 Variante prinzipiell auch in diesen Tieren pathogen ist und die Tiere auch erkranken würden, wenn sie denn lange genug lebten; Erst die lange Lebensdauer von Hominiden, machte die Veränderung von Threonin nach Alanin evolutionsbiologisch notwendig³. Die Zweifel über die Echtheit von α -Synuklein als Parkinson-Gen wurden durch weitere Entdeckungen jedoch rasch ausgeräumt. Noch im selben Jahr konnte Spillantini und Kollegen zeigen, dass α -Synuklein ein Hauptbestandteil der Lewykörperchen ist⁴. In den nachfolgenden Jahren wurden weitere α -Synuklein Mutationen in anderen Parkinson Familien gefunden.

2003 wurde in einer großen amerikanischen Parkinsonfamilie eine Mutation mit einer Verdreifachung jenes Ab-

schnittes auf Chromosom 4 gefunden, der auch das α -Synuklein trägt⁵. Diese Entdeckung wies einen wichtigen Mechanismus auf, nämlich, dass nicht nur Aminosäureveränderungen sondern auch eine Überexpression von α -Synuklein die Erkrankung verursachen kann. Die Vermutung, dass ein „Zuviel“ des „gesunden“ α -Synuklein für die Erkrankung prädisponieren kann, wurde dadurch erhärtet, dass in genomweiten Assoziationsanalysen (GWAs) Risikovarianten identifiziert wurden, die mit einer Erhöhung der Expression des Gens einhergehen⁶⁻⁹. Aber im Unterschied zu den oben erwähnten Hochrisikovarianten verursachen die GWAs Varianten nur eine minimale Risikoerhöhung (Odds Ratios 1,1-1,5) und haben daher in der genetischen Diagnostik bzw. in der Vorhersage eines etwaigen Krankheitsrisikos keine Bedeutung.

Schon bald nach der Identifizierung von α -Synuklein als Parkinson-Gen fand man, dass sich α -Synuklein Peptide zu kleineren Aggregationen, den Oligomeren und Fibrillen verbinden können und, dass es diese Aggregationen sind die das eigentliche zelltoxische Agens darstellen. Eine entscheidende Frage ist daher, wie kommt es zur Ausbildung dieser Aggregationen? In den letzten Jahren wurden dazu einige wichtige Arbeiten veröffentlicht, sodass wir heute eine ungefähre Vorstellung über die pathologischen Abläufe haben.

α -Synuklein ist ein kleines 140 Aminosäure-langes Peptid, das v.a. in den präsynaptischen Bereichen von Neuronen vorkommt. In seiner physiolo-

gischen Funktion bindet α -Synuklein an Vesikelmembranen; dort liegt es in Form eines aus acht Peptiden bestehenden α -Synuklein-Proteinkomplexes vor (α -Helix-Oktamer)¹⁰. Man glaubt, dass die eigentliche physiologische Funktion dieser Oktamere in der Steuerung der Vesikelbereitstellung und Ausschüttung besteht¹¹⁻¹³. Jedoch scheint α -Synuklein generell für diese Funktion kein essentielles Protein zu sein. Genetisch veränderte Mäuse, denen das α -Synuklein Gen entfernt wurde, sind im Großen und Ganzen gesund und zeigen keine wesentlichen Störungen in ihrer Gehirnfunktion. Freie in der Zellflüssigkeit schwimmende α -Synuklein Peptide neigen dazu instabile Faltungszustände anzunehmen („Intrinsically disorderd Protein“). Dabei nehmen sie bevorzugt eine so genannte β -Faltblatt Struktur an und neigen dazu sich mit anderen α -Synuklein-Peptiden zu Oligomeren zu verbinden¹⁴. Man geht heute davon aus, dass diese Oligomere, eine Art Nukleosationskeim für andere Proteine bilden aus denen sich schließlich die Lewy Körperchen entwickeln. Für die Zelle ist es daher wichtig die Menge an frei vorkommenden α -Synuklein nicht zu groß werden zu lassen. Dies kann die Zelle entweder über die physiologische Bindung an die Vesikelmembranen bewerkstelligen oder indem es freies α -Synuklein abbaut¹⁵.

Kürzlich konnte eine in Zellen natürlich vorkommende Tetramerform identifiziert werden, von der man vermutet, dass sie eine Art Buffer für freies α -Synuklein darstellt¹⁶. Man glaubt, dass alle heute bekannten pathoge-

nen Mutationen die pathologische Faltung von α -Synuklein begünstigen. Einerseits, Aminosäure-Mutationen, indem sie eine direkte fehlerhafte Konformationsänderungen bewirken und andererseits, die Verdoppelung bzw. Verdreifachung des Gens, indem sie durch die simple Erhöhung des Proteinmenge zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes weg vom membrangebundenen hin zum frei löslichen α -Synuklein führen¹⁵.

Ein wesentlicher Meilenstein im „ α -Synuklein-Forschungsgebiet“ war die faszinierende Entdeckung, dass α -Synuklein-Oligomere Prionprotein-ähnliche Eigenschaften besitzen¹⁷. Diese Hypothese stützt sich im Wesentlichen auf histopathologische Befunde von Patienten, die 16 Jahre nach der Transplantation fetalen Mittelhirngewebes autopsiert wurden. Dabei fanden sich Lewy Körperchen nicht nur, wie erwartet, im Wirtsgewebe, sondern eine ähnliche Pathologie auch in den transplantierten Zellen¹⁸.

Dies legt die Vermutung nahe, dass veränderte α -Synuklein-Proteine auf benachbarte Zellen übertragen wurden. In einer heute allgemein akzeptierten Hypothese vermutet man dass pathologische α -Synuklein-Oligomere oder Fibrillen aus betroffenen Zellen „ausgeschlusst“ werden können und benachbarte Zellen gewissermaßen „befallen“. Dort können sie als »Saat« für die Bildung von neuen Lewy Körperchen fungieren¹⁹. Untersuchungen in Mäusen, die mit humanen oder rekombinanten α -Synuklein inokuliert wurden be-

kräftigen diese Hypothese²⁰. Kürzlich wurde ein Rezeptor, LAG3, identifiziert, der für die Aufnahme von α -Synuklein in Zellen notwendig zu scheint^{21,22}; man erhofft sich über diesen Mechanismus einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt.

Die Erkenntnis, α -Synuklein sich auf benachbarte Zellen ausbreiten kann, paßt auch sehr gut zu der von Heiko Braak aufgestellten Hypothese, wonach die Pathologie in peripheren Gehirnregionen seinen Ausgang nimmt und schrittweise über Jahre sich im Gehirn weiterverbreitet²³.

LRRK2

2004 konnte unsere Gruppe ein weiteres wichtiges Parkinson-Gen identifizieren. In zwei großen autosomal dominanten Familien fanden sich Mutationen im „Leucine Rich Repeat Kinase 2“ Gen (LRRK2) Die Patienten haben, ähnlich den α -Synuklein Familien einen späten Erkrankungsbeginn (~60 a) und sind klinisch nicht von sporadischen Parkinsonpatienten zu unterscheiden²⁴. Obgleich in zahlreichen Nachfolgestudien viele weitere Familien mit potentiell pathogenen Mutationen publiziert wurden gelten heute lediglich sieben Varianten als gesichert pathogen. Einer ganz bestimmten Mutation, bei der die Aminosäure Glycin auf Position 2019 durch Serin ersetzt ist (G2019S) kommt auf Grund ihrer Häufigkeit eine besondere Bedeutung zu²⁵. Abhängig von der jeweiligen Bevölkerungsgruppe kann die Häufig-

keit der G2019S-Mutation in sporadischen Parkinson-Patienten zwischen 0.5-1 % (Deutschland, Österreich)²⁶, 2 % (Norwegen), 4-5 % (Irland, Italien, Spanien)^{25,27} und 20-40 % (Askenasim-Juden, nordafrikanische Berber)^{28,29} betragen. Man vermutet, dass die meisten heute lebenden G2019S Mutationsträger von nur wenigen Vorfahren abstammen^{30,31}. G2019S-Träger haben eine reduzierte Penetranz; nur jeder dritte Mutationsträger wird im Laufe seines Lebens auch tatsächlich krank^{32,33}. Bis heute ist es nicht geklärt, wie LRRK2 Parkinson verursacht.

Ein vielversprechender Ansatz konnte jedoch in jüngster Zeit gefunden werden. So zeigten mehrere unabhängige Publikationen, dass bestimmte Rab Proteine vermutlich die physiologischen Substrate von LRRK2 sind und eine wichtige physiologische Funktion des LRRK2 Enzyms darin besteht die Phosphorylierung von Rab 8, 10 und 12 zu kontrollieren³⁴. So konnte gezeigt werden, dass alle bisher bekannten pathogenen LRRK2 Mutationen zu einer verstärkten Phosphorylierung führen. Rab Proteine sind kleine GTP bindende Proteine, mit mehr als 60 verschiedene Unterformen. Rab Protein spielen eine wichtige Rolle beim intrazellulären Transport von Zellbestandteilen. Man vermutet, dass durch die „fehlerhafte“ Phosphorylierung der Transport von Protein und Zellbestandteilen zwischen verschiedenen Zellkompartimenten nicht mehr richtig funktioniert. Dabei stehen die Lysosomen als primär geschädigte Zellkompartimente im Zentrum der Diskussion³⁵.

Diese Entdeckung ist insofern bemerkenswert, weil 2011 ein Parkinson-Hochrisiko-Gen identifiziert werden konnte das Teil eines weiteren wichtigen Transportsystems, dem so genannten Retromer, ist^{36,37}. In zwei unabhängige Studien wurden insge-

samt acht Familien mit derselben pathogenen Mutation im VPS35 gefunden (D620N). Das Retromer bewerkstelligt den Transport von mehreren hundert verschiedenen Proteinen zwischen dem Endosomen zur Zellmembran bzw. zum Golgi Apparat.

Erste in vitro Studien deuten darauf hin, dass VPS35 möglicherweise eine Rolle im Abbau von geschädigten Mitochondrien spielt und, dass die D620N Mutation diese Funktion beeinträchtigt^{38,39}. Dies zeigt eine interessante Verbindung zu den rezessiven Parkinson-Genen Park2 und PINK1 auf (siehe unten).

Lysosomale Speicher- erkrankungen und M. Parkinson

In den 1980er Jahren tauchten erste Berichte darüber auf, dass Patienten mit Morbus Gaucher auffällig oft auch an Parkinson erkrankten. Morbus Gaucher ist weltweit eine der häufigsten autosomal rezessiven Erkrankungen. Die Prävalenz in Mitteleuropa liegt bei ca. 1:160.000. Infolge von Mutationen im Glukozerebrosidase (GBA) - Gen kommt es zu einem Mangel der Enzymaktivität und zu einer pathologischen Anreicherung von Glukozerebrosiden in den Lysosomen von Makrophagen und Monozyten. In der Folge kommt es zu einer Reihe von schweren Entzündungsreaktionen innerer Organe⁴⁰.

Das gehäufte Auftreten von M. Parkinson in M. Gaucher Patienten wurde durch weitere anekdotische Berichte bestätigt. Darüber hinaus zeigten dieselben Berichte, dass auch Angehörige von M. Gaucher Patienten häufiger betroffen zu sein schienen^{41,42}.

Dies legte die Vermutung nahe, dass auch heterozygote Allelträger ein erhöhtes Parkinson Risiko haben könnten⁴³. In darauf folgenden systematischen Untersuchungen in vielen tausend Probanden, zeigte sich, dass Patienten signifikant häufiger heterozygote GBA Mutationen hatten als gesunde Kontrollen (5-15% vs. 1-2%)⁴⁴. Das kumulative Lebenszeitrisiko als Träger einer GBA Mutation an M. Parkinson zu erkranken beträgt bis zum 60 Lebensjahr ca. 5 % und bis zum 80 Lebensjahr ca. 15 %⁴⁵. Somit liegt das Risiko für GBA Mutationsträger deutlich unter dem von Trägern eines typischen Hochrisikogens, wie etwa α -Synuklein, LRRK2 oder VPS35. Mit der Entdeckung von GBA als Parkinson-Gen, rückte das lysosomale System ins Zentrum des Interesses. Interessanterweise zeigte sich, dass Parkinsonpatienten auch ohne GBA Mutation eine erniedrigte GBA Aktivität im Gehirn aufweisen^{46,47}. In vitro Untersuchungen in Zellen, denen das GBA Enzym fehlt, zeigten eine Erhöhung von α -Synuklein⁴⁷. Umgekehrt konnte man in transgenen Mäusen, die vermehrt α -Synuklein produzieren auch eine erniedrigte GBA Aktivität nachweisen. Diese reziproke Korrelation von α -Synuklein und Glukozerebrosidaseaktivität konnte in mehreren unabhängigen Studien bestätigt werden und könnte möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass auch Störungen im lysosomalen System zu einer α -Synukleinopathie führen können⁴⁸.

Einige interessante Fragen bleiben aber offen. Es ist bis heute umstritten, ob es sich bei den Parkinson-relevanten GBA Varianten um so genannte „gain of function“ Mutationen handelt, nämlich dass die Mutation eine neue pathogene Funktion des Enzyms bewirkt und so die Erkrankung auslöst, oder ob es sich um klassische „loss of function“ Mutationen handelt, nämlich, dass der

Verlust der Enzymaktivität letztendlich für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich ist.

In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass nicht die durch den Verlust der Enzymaktivität und die damit verbundene Anhäufung der Substrate, für die Erhöhung von α -Synklein verantwortlich ist, sondern die geringe GBA Proteinmenge selbst⁴⁹. Wäre nämlich ein typischer Enzymaktivitätsverlust mit Erhöhung der Substrate die pathophysiologische Grundlage sein so würde man annehmen, dass biallelische Mutationsträger schwerer und eventuell auch früher von der Erkrankung betroffen wären als heterozygote Träger; Das ist aber nicht der Fall, was daher einen „gain of function Mechanismus“ unterstützt. Andererseits sind heterozygote „loss of function“ Mutationsträger etwas früher und schwerere Betroffene als Patienten mit einer Aminosäureveränderung (missense Mutation), was wiederum in Richtung eines „loss of function“ Mechanismus hinweist⁵⁰.

Diese verwirrenden und teils widersprüchlichen Befunde sind bis dato ungeklärt und Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Derzeit sind erste klinische Studien in Planung, die auf die Beeinflussung des GBA Stoffwechsel zielen⁵¹.

2013 wurden in einzelnen Parkinsonfamilien heterozygote Risikovarianten im Sphingomyelin phosphodiesterase-(SMPD1)-Gen identifiziert⁵². Ähnlich, wie bei M. Gaucher, sind biallelische SMPD1 Mutation für eine schwere lysosomale Speichererkrankung, dem Nieman Pick Syndrom, verantwortlich. Die Entdeckung, dass sowohl SMPD1 als auch GBA Varianten mit einem erhöhten Risiko für M. Parkinson assoziiert sind deutet auf eine mögliche Verbindung von lysosomalen Spei-

chererkrankungen und Parkinson hin⁵³.

Park2, PINK1 und die Mitochondrien

Einer der Stoffwechselsysteme mit den bisher deutlichsten Hinweisen auf eine Störung bei M. Parkinson ist das mitochondriale System.

Mitochondrien gehören zu den größten Organellen der Zelle. Einer der wesentlichen Aufgaben der Mitochondrien ist es Energie in Form von ATP unter Verwendung von Sauerstoff zu produzieren. Die Energiebereitstellung der Zelle ist somit in erster Linie von funktionierenden Mitochondrien abhängig. Kommt es zu einer Schädigung der Mitochondrien müssen die beschädigten Teile von den gesunden mitochondrialen Teilen abgetrennt und abgebaut werden. (Mitophagie). Ein Voraussetzung dafür ist die vorher stattfindende Teilung der Mitochondrien („Fission“). Dem gegenüber steht eine in gesunden Zellen oft vorkommende Verschmelzung von Mitochondrien („Fusion“). „Fission“ und „Fusion“ müssen in der Zelle exakt aufeinander abgestimmt sein um so die Energiebereitstellung der Zelle aufrecht zu erhalten. Eine Störung dieses Systems führt unweigerlich auch zu einer Störung des Energiehaushaltes und kann in letzter Konsequenz zum Absterben der Zelle führen. Die beiden rezessiven Parkinson-Gene, Park2 und PINK1 sind maßgeblich in diesem Stoffwechselsystem beteiligt.

Park2 wurde 1998 als erstes rezessives Parkinson-Gen in einer japanischen Familie identifiziert⁵⁴. Mutationen im Park2-Gen sind mit Abstand die häufigste Ursache von juvenilem Parkinsonismus. Bis zu 15-30 % aller familiär-juvenilen Parkinsonerkrankungen sind auf Mutationen in diesem Gen

zurückzuführen⁵⁵. Bereits zwei Jahre später konnte gezeigt werden, dass das Park2 Enzym als E3-Ubiquitin-Ligase für die Verknüpfung von Ubiquitinketten an Substratproteine verantwortlich ist⁵⁶.

2004 wurde PINK1 als verantwortliches Gen für den Park 6 Locus in einer konsanguinen Familie aus Italien identifiziert⁵⁷. Mutationen im PINK1-Gen sind nach Park2 die zweithäufigste Ursache für früh beginnenden rezessiven Parkinsonismus. Ca. 1-2 % dieser Parkinsonfälle sind auf Mutationen in diesem Gen zurückzuführen⁵⁸. PINK1 ist ein hochkonserviertes Protein; Es gehört in die Gruppe der Serin- Threonin-Proteinkinasen und ist an die äußere mitochondriale Membran gebunden. 2006 konnte gezeigt werden, dass genetisch modifizierten Fruchtfliegen, denen das Park2 bzw. das PINK1-Gen entfernt wurde massive Störungen in der mitochondrialen Funktion aufwiesen. Dieser mitochondriale Phänotyp lies sich in Fliegen mit fehlendem PINK1 durch eine Überexpression von Park2 wieder aufheben. Der umgekehrte Weg funktionierte jedoch nicht; Die geschädigten Mitochondrien in Fliegen denen das Park2 fehlte konnten nicht durch eine Überexpression von PINK1 „repariert“ werden. Diese Befunde wurden dahingehend gedeutet, dass beide Proteine in einem gemeinsamen mitochondrialen „Pathway“ fungieren und, dass PINK1 dem Park2 funktionell vorgeschaltet ist⁵⁹⁻⁶¹.

2008 und 2009 konnten Narendra und Youle zeigen, dass Park2 und PINK1 in der mitochondrialen „Fission“ und „Fusion“ eine wesentliche Rolle spielen. Die oben genannten Arbeiten trugen wesentlich dazu bei, dass man heute eine ziemlich klare Vorstellung darüber hat wie Mutationen in den beiden Genen zu einer Störung des mitochondrialen Stoffwechsels führen^{62,63}.

PINK1 wird nach seiner Erzeugung zu den Mitochondrien transportiert und dort in die mitochondriale Außenmembran eingebettet. In gesunden Mitochondrien verbleibt PINK1 jedoch nur kurz in der Außenmembran und wird rasch durch die beiden Proteine TIM und TOM in die innere Mitochondrienmembran weitertransportiert. Dort wird PINK1 durch Proteasen abgebaut. Der Weitertransport von der Außen zur Innenmembran und der damit zusammenhängende Abbau ist von einem intakten mitochondrialen Membranpotential abhängig. Jedwellige Störung der mitochondrialen Integrität, die zu einer Beeinträchtigung des mitochondrialen Membranpotentials führt, bewirkt auch, dass der Transport von PINK1 in die innere Membran unterbleibt und sich PINK1 in der äußeren Membran stabilisiert. Das an der Außenmembran fixierte PINK1 ist jetzt in der Lage andere Proteine zu phosphorylieren, darunter das Park2 Protein und das Ubiquitin.

Das phosphorylierte Parkin ist nun aktiviert und in der Lage an Target-Proteine Ubiquitinketten zu ligieren. Mehrere hundert Proteine werden so im Bereich der mitochondrialen Außenmembran ubiquitiniert und für den Abbau bereit gemacht, darunter sind auch jene Proteine die für die mitochondriale Fusion nötig sind. Es wird eine mitochondriale Teilung „Fission“ eingeleitet und in weiterer Folge kommt es zu einer Umschließung von Teilen oder aber auch des gesamten Mitochondriums durch Autophagosome.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass Park2 und PINK1 für die „Entsorgung“ von geschädigten Mitochondrien notwendig sind. Der Verlust eines der beiden Proteine führt dazu, dass diese „Entsorgungsfunktion“ beeinträchtigt ist. Man vermutet, dass der durch die Schädigung des mitochondrialen Sys-

tems hervorgerufene Energieabfall schließlich zum Zelltod führt⁶⁴.

Die Hypothese der fehlerhaften Energiebereitstellung könnte auch eine Erklärung dafür bieten, warum bestimmte Zellgruppen bei M. Parkinson bevorzugt betroffen sind. Die am stärksten betroffene Zellgruppe, die Substantia nigra, zeichnet sich unter anderem durch seine sehr langen Axone mit über 4 m Länge und deren extrem starke Verzweigung aus. So wurden beim Menschen bis zu 16.000 Verzweigungen mit über 4 Millionen Synapsen pro Neuron gemessen. Im Unterschied haben Neurone der benachbarten Area tegmentalis ventralis (VTA), die typischerweise keine Pathologie aufweisen nur ca. 30.000 Synapsen. Man kann vermuten, dass Neurone mit einer derartig starken Verzweigung und Synapsenzahl eine entsprechend hohen Energiebedarf haben und sich eine mangelnde Energiebereitstellung in solchen Zellen schwerwiegender auswirkt als in anderen Zellen^{65,66}.

Die Entdeckung von zahlreichen Hochrisiko-Genen in den letzten Jahren hat viel zum Verständnis der Erkrankung beigetragen. Genetisch-epidemiologische Untersuchungen besagen, das bisher aber nur ungefähr ein Drittel aller Hochrisiko-Gene für M. Parkinson entdeckt sind. Man vermutet, dass die noch unentdeckten Parkinson-Varianten sehr selten in Patienten zu finden sein werden. Das bedeutet um ein neues Parkinson Hochrisiko-Gen zu identifizieren werden enorm hohe Patientenkollektive mit mehreren zehntausend Betroffenen notwendig sein. Der Zusammenschluß einzelner Forschungsgruppen zu internationalen Konsortien ist dabei ein notwendiger Schritt um die noch fehlenden „genetischen Puzzlesteine“ zu finden.

Einer der großen Themen in der Parkinson-Genetik betrifft die Frage, ob es einen gemeinsamen pathophysiologischen „Endweg“ gibt, in die alle Parkinson-Gene quasi „münden“, oder ob Störungen in unterschiedlichen Zellsystemen unabhängig voneinander zur Erkrankung führen können? Derzeit ist es so, dass die einzelnen Parkinson-Gene und die damit verbundenen Zellsysteme sich eher wie separate Forschungsgebiete darstellen und sich nicht überzeugend zusammenführen lassen. So hat man zwischen dem wichtigsten Parkinson-Gen α -Synuklein und dem mitochondrialen System bis heute keine überzeugenden Querverbindungen gefunden. Dagegen bietet die Verbindung zwischen GBA und α -Synuklein einen vielversprechenden Forschungsansatz.

Die funktionellen Befunde einiger Parkinson-Gene lassen vermuten, dass Störungen im lysosomalen und im mitochondrialen System eine zentrale Rolle in der Entstehung der Krankheit einnehmen. Die den Mutationen zugrunde liegenden Mechanismen sind aber sehr schwierig entziffern und die Erfahrung hat gezeigt, dass es viele Jahre, wenn nicht Jahrzehnte dauern kann, bis sich ein klares Bild darüber abzeichnet, wie ein Gen mit der Erkrankung zusammen hängt. So ist die Rolle von LRRK2 15 Jahre nach seiner Entdeckung immer noch weitgehend ungeklärt.

Es ist daher einer der spannendsten Fragen in der Parkinson-Genetik ob und wie sich die pathologischen Funktionsweisen der verschiedenen Parkinson-Gene zu einer umfassenden Gesamt-Hypothese zusammenführen lassen. Die Entdeckung weiterer Hochrisiko-Gene könnte helfen uns eine Antwort auf diese Frage näher zu bringen.

●●● Literatur

1. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, et al. (1996) Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 274: 1197-1199.
2. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, et al. (1997) Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045-2047.
3. Hamilton BA (2004) alpha-Synuclein A53T substitution associated with Parkinson disease also marks the divergence of Old World and New World primates. *Genomics* 83: 739-742.
4. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, et al. (1997) Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388: 839-840.
5. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, et al. (2003) alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841.
6. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, et al. (2009) Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 41: 1308-1312.
7. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, et al. (2014) Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 46: 989-993.
8. Linnertz C, Saucier L, Ge D, Cronin KD, Burke JR, et al. (2009) Genetic regulation of alpha-synuclein mRNA expression in various human brain tissues. *PLoS One* 4: e7480.
9. Cardo LF, Coto E, de Mena L, Ribacoba R, Mata IF, et al. (2014) Alpha-synuclein transcript isoforms in three different brain regions from Parkinson's disease and healthy subjects in relation to the SNCA rs356165/rs11931074 polymorphisms. *Neurosci Lett* 562: 45-49.
10. Burre J, Sharma M, Sudhof TC (2014) alpha-Synuclein assembles into higher-order multimers upon membrane binding to promote SNARE complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: E4274-4283.
11. Scott D, Roy S (2012) alpha-Synuclein inhibits intersynaptic vesicle mobility and maintains recycling-pool homeostasis. *J Neurosci* 32: 10129-10135.
12. Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, et al. (2010) Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 329: 1663-1667.
13. Fusco G, Pape T, Stephens AD, Mahou P, Costa AR, et al. (2016) Structural basis of synaptic vesicle assembly promoted by alpha-synuclein. *Nat Commun* 7: 12563.
14. Theillet FX, Binolfi A, Bekei B, Martorana A, Rose HM, et al. (2016) Structural disorder of monomeric alpha-synuclein persists in mammalian cells. *Nature* 530: 45-50.
15. Burre J, Sharma M, Sudhof TC (2015) Definition of a molecular pathway mediating alpha-synuclein neurotoxicity. *J Neurosci* 35: 5221-5232.
16. Dettmer U, Newman AJ, Soldner F, Luth ES, Kim NC, et al. (2015) Parkinson-causing alpha-synuclein missense mutations shift native tetramers to monomers as a mechanism for disease initiation. *Nat Commun* 6: 7314.
17. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P (2010) Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol* 9: 1128-1138.
18. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, et al. (2008) Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 14: 501-503.
19. Brundin P, Ma J, Kordower JH (2016) How strong is the evidence that Parkinson's disease is a prion disorder? *Curr Opin Neurol* 29: 459-466.
20. Luk KC, Kehm VM, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, et al. (2012) Intracerebral inoculation of pathological alpha-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. *J Exp Med* 209: 975-986.
21. Wood H (2016) Parkinson disease: LAG3 facilitates cell-to-cell spread of alpha-synuclein pathology. *Nat Rev Neurol* 12: 678.
22. Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, Kam TI, Yin X, et al. (2016) Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science* 353.
23. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, et al. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211.

24. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, et al. (2004) Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44: 601-607.
25. Di Fonzo A, Rohe CF, Ferreira J, Chien HF, Vacca L, et al. (2005) A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 365: 412-415.
26. Berg D, Schweitzer KJ, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, et al. (2005) Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain* 128: 3000-3011.
27. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, et al. (2005) A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 365: 415-416.
28. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, et al. (2006) LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 354: 424-425.
29. Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, et al. (2006) LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 354: 422-423.
30. Zabetian CP, Hutter CM, Yearout D, Lopez AN, Factor SA, et al. (2006) LRRK2 G2019S in families with Parkinson disease who originated from Europe and the Middle East: evidence of two distinct founding events beginning two millennia ago. *Am J Hum Genet* 79: 752-758.
31. Lesage S, Leutenegger AL, Ibanez P, Janin S, Lohmann E, et al. (2005) LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am J Hum Genet* 77: 330-332.
32. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, et al. (2008) Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 7: 583-590.
33. Latourelle JC, Sun M, Lew MF, Suchowersky O, Klein C, et al. (2008) The Gly2019Ser mutation in LRRK2 is not fully penetrant in familial Parkinson's disease: the GenePD study. *BMC Med* 6: 32.
34. Steger M, Tonelli F, Ito G, Davies P, Trost M, et al. (2016) Phosphoproteomics reveals that Parkinson's disease kinase LRRK2 regulates a subset of Rab GTPases. *Elife* 5.
35. Roosen DA, Cookson MR (2016) LRRK2 at the interface of autophagosomes, endosomes and lysosomes. *Mol Neurodegener* 11: 73.
36. Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, Graf E, Eck SH, 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.
37. Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, Dachselt JC, Kachergus JM, et al. (2011) VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 89: 162-167.
38. Wang W, Wang X, Fujioka H, Hoppel C, Whone AL, et al. (2016) Parkinson's disease-associated mutant VPS35 causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP1 complexes. *Nat Med* 22: 54-63.
39. Tang FL, Liu W, Hu JX, Erion JR, Ye J, et al. (2015) VPS35 Deficiency or Mutation Causes Dopaminergic Neuronal Loss by Impairing Mitochondrial Fusion and Function. *Cell Rep* 12: 1631-1643.
40. Cherin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, et al. (2010) The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inherit Metab Dis* 33: 331-338.
41. Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, et al. (1996) Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. *QJM* 89: 691-694.
42. Machaczka M, Rucinska M, Skotnicki AB, Jurczak W (1999) Parkinson's syndrome preceding clinical manifestation of Gaucher's disease. *Am J Hematol* 61: 216-217.
43. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, et al. (2004) Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet* 41: 937-940.
44. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, et al. (2009) Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361: 1651-1661.
45. Markovic I, Kresojevic N, Kostic VS (2016) Glucocerebrosidase and parkinsonism: lessons to learn. *J Neurol* 263: 1033-1044.
46. Gegg ME, Burke D, Heales SJ, Cooper JM, Hardy J, et al. (2012) Glucocerebrosidase deficiency in substantia nigra of parkinson disease brains. *Ann Neurol* 72: 455-463.
47. Murphy KE, Gysbers AM, Abbott SK, Tayebi N, Kim WS, et al. (2014) Reduced glucocerebrosidase is associated with increased alpha-synuclein in sporadic Parkinson's disease. *Brain* 137: 834-848.
48. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, et

- al. (2011) Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell* 146: 37-52.
49. Cullen V, Sardi SP, Ng J, Xu YH, Sun Y, et al. (2011) Acid beta-glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter alpha-synuclein processing. *Ann Neurol* 69: 940-953.
 50. Gan-Or Z, Amshalom I, Kilarski LL, Bar-Shira A, Gana-Weisz M, et al. (2015) Differential effects of severe vs mild GBA mutations on Parkinson disease. *Neurology* 84: 880-887.
 51. Kuhl MM (2017) First Trial Begins Testing Drug in People with GBA Mutation. THE MICHAEL JOFFE FOUNDATION.
 52. Gan-Or Z, Ozelius LJ, Bar-Shira A, Saunders-Pullman R, Mirelman A, et al. (2013) The p.L302P mutation in the lysosomal enzyme gene SMPD1 is a risk factor for Parkinson disease. *Neurology* 80: 1606-1610.
 53. Gan-Or Z, Orr-Urtreger A, Alcalay RN, Bressman S, Giladi N, et al. (2015) The emerging role of SMPD1 mutations in Parkinson's disease: Implications for future studies. *Parkinsonism Relat Disord* 21: 1294-1295.
 54. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, et al. (1998) Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392: 605-608.
 55. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, et al. (2000) Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 342: 1560-1567.
 56. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, et al. (2000) Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 25: 302-305.
 57. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, et al. (2004) Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 304: 1158-1160.
 58. Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, et al. (2005) Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology* 65: 87-95.
 59. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, et al. (2006) Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of *Drosophila* Pink1 is rescued by Parkin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 10793-10798.
 60. Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, et al. (2006) *Drosophila* pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature* 441: 1162-1166.
 61. Park J, Lee SB, Lee S, Kim Y, Song S, et al. (2006) Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature* 441: 1157-1161.
 62. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ (2008) Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 183: 795-803.
 63. Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, Suen DF, Gautier CA, et al. (2010) PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 8: e1000298.
 64. Yamano K, Matsuda N, Tanaka K (2016) The ubiquitin signal and autophagy: an orchestrated dance leading to mitochondrial degradation. *EMBO Rep* 17: 300-316.
 65. Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM (2017) Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 18: 101-113.
 66. Hunn BH, Cragg SJ, Bolam JP, Spillantini MG, Wade-Martins R (2015) Impaired intracellular trafficking defines early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 38: 178-188.

Dystonien: Phänotyp trifft Genotyp Genotyp trifft Phänotyp

●●● Einleitung und Hintergrund

Dystonien sind eine heterogene Gruppe von Bewegungsstörungen, die sich mit unwillkürlichen hyperkinetischen Bewegungen eines oder mehrerer Körperteile präsentieren. Bislang fehlen ausreichende Daten zur Epidemiologie von Dystonien. Schätzungen gehen von einer Mindestprävalenz von 40/100.000 aus.

Die Klassifikation von Dystonien erfolgt nach ätiologischen und phänomenologischen Kriterien. Klinisch ist eine Dystonie definiert als repetitive, manchmal tremulöse, Muskelkontraktion, die durch eine Ko-Kontraktion agonistischer und antagonistischer quergestreifter Muskeln zustande kommt, und zu abnormen Haltungen oder bizarren Bewegungen führt. Eine Dystonie kann durch Bewegungen ausgelöst werden, sich nur auf bestimmte Bewegungen beschränken (Schreibdystonie) oder durch Bewegung verstärkt werden. Der Begriff Dystonie steht demnach synonym für eine eigenständige Krankheitsentität (z.B. idiopathische Torsionsdystonie), ein klinisches Syndrom (z. B. im Rahmen anderer Grunderkrankungen, symptomatische Dystonien) oder ein Symptom (z.B. „off“ period Dystonie bei M. Parkinson).

Konsensus Guidelines der „International Parkinson and Movement Disorder Society“ (MDS) Task Force zur

Phänomenologie und Klassifikation entwickelten 2013 folgenden Ansatz zur klinischen Einordnung von Dystonien in Axis I (klinisches Syndrom) unter assoziierte klinische Zeichen:

- Isolierte oder kombinierte dystone Symptome
 - Isolierte Dystonie (Dystonie als einziges motorisches Symptom, Ausnahme Tremor)
 - Dystonie kombiniert mit anderen Bewegungsstörungen anderen neurologischen Manifestationen
- Liste anderer neurologischer oder systemischer Manifestationen

Daneben wurden Algorithmen zur klinischen Einordnung verschiedenster dystoner Symptome entwickelt um deren Zuordnung zu Dystonie-Syndromen zu erleichtern. Die Ätiologie der Dystonie-Syndrome blieb allen Anstrengungen zum Trotz in der überwiegenden Zahl der Dystonie Patienten deskriptiv (idiopathische Dystonie, Axis II).

Zuletzt führten Fortschritte in der genetischen Diagnostik zu einer massiven Erweiterung des Spektrums an Dystonien mit gesicherter Genetik. Allein in den letzten 9 Monaten wurden mehr als 25 Dystonie-assoziierte Gen-Loci in die OMIM Datenbank eingeführt. Dies entspricht einer Steigerung von mehr als 10%.

Um dieser rasanten Entwicklung in der Neurogenetik Rechnung zu tragen wurde 2016 ein Vorschlag für eine neue Nomenklatur genetisch bedingter Dystonien erarbeitet. Bisher waren die genetisch bedingten Dystonien mit numerischen DYT Designationen versehen (DYT1–DYT28). Aber, manche dieser Zuordnungen konnten nicht bestätigt werden, bei anderen fehlt die Zuordnung des ursächlichen Gens, und wieder andere wurden irrtümlich zugeordnet.

Daher wurde 2016 von der Task Force „Nomenklatur von Genetischen Bewegungsstörungen“ unter der Leitung von Christine Klein ein Vorschlag zur Einteilung/Nomenklatur von Bewegungsstörungen mit genetischem Hintergrund erarbeitet. Bezüglich der Dystonien folgt dieser den Ansatz der Guidelines der MDS Taskforce zur Phänomenologie und Klassifikation weitestgehend und definiert:

- Dystonien (mit genetischem Hintergrund) - isolierte Dystonien
- Dystonien mit genetischem Hintergrund und führender Dystonie kombiniert mit anderen Bewegungsstörungen – kombinierte Dystonien
- Dystonie mit genetischem Hintergrund kombiniert mit anderen neurologischen Symptomen abseits der Bewegungsstörungen ODER/UND komplexe Phänotypen, die sich auch mit einer Dystonie manifestieren können, normalerweise aber andere Phänotypen haben - komplexe Dystonien

Angesichts der sich ausweitenden Möglichkeiten (Next generation sequencing, NGS) wurden Guidelines

zur Interpretation und zu Limitationen von NGS Befunden veröffentlicht. Insbesondere wurde der Umgang mit Zufallsbefunden, von Varianten unklarer Signifikanz, sich verändernder Interpretation von Varianten und deren Einordnung (Re-Analyse), Verfehlen von Mutationen in Regionen mit „low depth of coverage“, oder Mutationen, die derzeit nicht gut detektiert werden können oder nicht detektierbar sind (copy number variants, lange Insertionen/Deletionen, strukturelle Varianten, Aneuploidie) wo immer möglich mit Problemlösungsstrategien hinterlegt. Auch die Designation einer pathogenen Mutation wurde in den ACMG-AMP „Pathogenicity Classification Guidelines“ strukturiert (Richards et al., 2016). Dabei werden NGS Daten mit (1) populations-basierten Datenbanken

abgeglichen, sogenannte (2) in-silicio prädiktive Analysen durchgeführt, (3) funktionelle Daten über die Mutation erhoben, (4) die Segregation untersucht bzw. als (5) de-novo Mutation eingestuft, (6) allelische Daten abgeglichen, sowie etwaige (7) weitere Datenbanken und andere Quellen zur Einschätzung der Pathogenität einer Mutation herangezogen. Unter Zuhilfenahme aller verfügbaren Informationen wird die Mutation dann in einem Evidenzschema als benigne oder pathogen eingestuft.

●●● Phänotyp – Genotyp im klinischen Alltag: Was gibt es Neues?

Auf klinische Präsentationen, die zuletzt genetisch zugeordnet werden konnten, und auf solche Phänotypen, die nach ihrer genetischen Zuordnung eine Änderung des therapeutischen Vorgehens nach sich ziehen könnten,

soll im Folgenden eingegangen werden. Diese Aufstellung kann nicht vollständig sein – dies würde jeden Rahmen sprengen - aber sie soll mittels „Flash-Lights“ auf Besonderes und Wissenswertes zu Dystonien im klinischen

Kontext hinweisen, und die Relevanz genetischer Befunde für die klinische Praxis untermauern.

Isolierte Dystonien

Gen	Neue Nomenklatur	Name	Erbgang
DYT1	DYT-TOR1A	Early onset generalized dystonia	AD
DYT6	DYT-THAP1	Adolescent onset dystonia of mixed type	AD
DYT25	DYT-GNAL	Adult onset cranio-cervical dystonia	AD

DYT-TOR1A

früh beginnende generalisierte Dystonie:

Neben der klassischen Mutation konnten zuletzt mehrere Mutationen am Torsin1 Gen gefunden werden, die als Punkt-Mutationen zu einem mit der klassischen idiopathischen früh beginnenden generalisierten Dystonie führen. Therapeutisch sollte der Phänotyp (nicht in jedem Fall kommt es trotz DYT-TOR1A Mutation zu einer generalisierten Dystonie) über die Vorgangsweise entscheiden. Eine Stimulation des Globus pallidus internus mittels Tiefenhirnstimulation (DBS – GPi) ist bei Patienten mit dieser generalisierten Dystonie als Therapie der Wahl anzusehen.

DYT-GNAL

Cranio-cervikale Dystonie im Erwachsenenalter

Anlageträger für die GNAL Mutation erkranken zumeist im frühen bis mittleren Erwachsenenalter. Initialsymptom ist häufig eine cervicale Dystonie, die im Vergleich zur idiopathischen fokalen cervicalen Dystonie etwas früher beginnen kann. Das GNAL Gen codiert für die stimulatorische alpha Untereinheit G α olf eines Heterotrimerers, das G Protein – gekoppelte Rezeptoren zu Effektor-Molekülen verbindet. Diese Untereinheit wird im gesamten Gehirn exprimiert, aber speziell im Striatum, wo das Heterotrimer mit Dopamin D1 Rezeptoren und Adenosin A2A Rezeptoren koppelt und die Adenylcyclase Typ 5 aktivieren kann. Jedenfalls spielt GNAL damit wohl in dopaminergen Strukturen eine Rolle. Mutationen der alpha Untereinheit G α olf könnten, so wird spekuliert, die Suszeptibilität für Dopamin-Antagonisten erhöhen. Daher sollte wohl bei Patienten mit GNAL

Mutationen vorerst auf den Einsatz von Antidopaminergika und daher auch auf Tetrabenzine (Therapeutikum aus der Gruppe der 2. Wahl bei Dystonien) verzichtet werden.

DYT-THAP1

in der Adoleszenz beginnende Dystonie vom gemischten Typ

Die DYT/THAP1 Mutation führt zu einer meist in der Adoleszenz beginnenden, gemischten Dystonie mit Ausbreitung in den Rumpf. 2015 von Brüggemann und Mitarbeitern acht Patienten mit einem recht guten Langzeit-Ansprechen auf Tiefenhirnstimulation im globus pallidus internus (DBS-GPi) berichtet. In der Literatur finden sich 2016 weitere insgesamt 13 Fälle mit THAP1 Mutationen, die gut von DBS-GPi Stimulation profitiert haben. Auch ein eigener Fall mit prädominanter cervicaler Dystonie aber auch Rumpfdystonie sowie bewegungsinduzierter Dystonie der oberen Extremität profitiert bisher sehr gut von DBS-GPi.

Neue Mutationen

DYT24

ANO3 (Anocatin 3) Gen

Mutationen im Anocatin 3 Gen (ANO3) führen in einem autosomal dominanten Erbgang zu einer isolierten Dystonie. Der prädominante Phänotyp ist eine vom frühen Kindesalter bis hin zum mittleren Erwachsenenalter beginnende tremulöse cervikale Dystonie, die seltener auch segmental (cranial, laryngeal) sein kann. Ein Tremor – vor allem im Bereich des Kopfes und der oberen Extremitäten – war bei allen bisher identifizierten Fällen vorhanden. Ferner scheinen Myoklonien ein Teil des ANO3 Phänotyps zu sein. Alle

diese phänomenologischen Kriterien sind bei einem ANO3 Fall aus unserer Innsbrucker Kohorte vorhanden.

DYT 23

CIZ1 (cip1-interacting zinc finger protein1) Gen

Missense Mutationen im CIZ1 Gen sollen zwischen dem 18. und 66. Lebensjahr zu cervikaler Dystonie führen. Hier sind weitere Studien zur Klärung der Rolle von CIZ1 Mutationen bei Dystonie abzuwarten.

Haploinsufficiency of KMT2B

(encoding for the Lysine-specific Histone Methyltransferase 2B), generalisierte früh beginnende Dystonie

Eine generalisierte früh beginnende Dystonie wurde von mehreren Forschergruppen zuletzt definiert. Die loss-of-function Mutationen in KMT2B Gen beruhen offensichtlich auf einer veränderten Histon-Modifikation, verändertem Chromatin Status, und damit mit einer De-Regulation der Transkription als gedachte Ursache für die Dystonie. Weitere Studien zu diesem neuen Dystonie Gen sind noch zu erwarten.

DYT/PARK-GCH1 und DYT/PARK-TH

Dopa Responsive Dystonie:

Das klinische Spektrum der Mutationen, die zu einer Malfunktion in der zeitgerechten Bereitstellung von Dopamin führt, stützt die Auffassung, dass Patienten mit Dystonien – insbesondere bei ungewöhnlich frühem

Kombinierte Dystonien

Gen	Neue Nomenklatur	Name	Erbgang
DYT16	DYT-PRKRA	Rare form of usually generalized dystonia, parkinsonism inconsistent	AR
DYT5	DYT/PARK-GCH1 DYT/PARK-TH	DRD 5a = GTP cyclohydrogenase 1 deficiency DRD 5b = Tyroxinhydrolase deficiency	AD/AR AR
DYT12	DYT/PARK-ATP1A3	Rapid-onset Parkinson Dystonia	AD
DYT11	DYT/SGCE	Myoclonus Dystonia	AD
ADCY5	CHOR/DYT-ADCY5	ADCY5-related Dyskinesias	AD
DYT3	DYT/PARK-TAF1	Dystonia-parkinsonism	x-linked

Beginn, einem Therapieversuch mit L-Dopa unterzogen werden sollten. Auch wenn ein L-Dopa Versuch über 4-6 Wochen zu einem Rückgang der Symptome führt, kann dies einen diagnostischen Rückzug aber nicht mehr rechtfertigen. Bei seltenen Mutationen kann es ganz außer der Norm zu einer Toleranzentwicklung auf L-Dopa kommen und eine alternative Therapie notwendig werden.

DYT 11 DYT/SGCE

Myoklonus Dystonia Syndrom

Bei der Kombination von Myoklonien und Dystonie kann eines der klinischen Symptome deutlich im Vordergrund stehen. Daran orientieren sich auch mögliche Differentialdiagnosen. Bei vorherrschenden Myoklonien fällt die Abgrenzung zu benignen Myoklonien oder Epilepsiesyndromen mit Myoklonien oft schwer. Myoklonien bei Mutationen bei Patienten mit SGCE Mutationen können diskret sein, sind selten im Gesicht und vermeintlich nie an den Beinen vorhanden. Sie schaukeln sich bei emotionaler/körperlicher Anstrengung zu „lightning jerks“ auf. Die namensgebende Dystonie ist oft

sehr diskret und kann z.B. aus einem Schreibkrampf bestehen. Gute therapeutische Erfolge durch DBS werden bei Patienten mit SCGE Mutationen berichtet. Myoklonien werden mit DBS im Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) behandelt. Bei primär behinderender Dystonie gibt es gute Erfolge bei DBS-GPi. In einigen Fällen wurden auch beide Kerne mit DBS versorgt. Mutationen im α -Sacroglykan Gen werden dominant vererbt, beim Erstellen eines Stammbaumes sollte an das bei dieser Mutation bestehende maternal imprinting gedacht werden.

DYT/PARK-ATP1A3

Rapid-onset parkinson-dystonia Syndrom

Patienten mit Mutationen im ATP1A3 Gen zeichnen sie durch einen abrupten oder subakuten Beginn dystoner oder parkinsonistischer Symptome aus. Krankheitsbeginn ist normalerweise in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Symptome sind symptomatisch zu behandeln.

Derzeit deuten Beispiele aus der Literatur und eigene Erfahrungen darauf hin,

dass diese Patienten nicht von einer DBS (GPi, STN) profitieren.

Die transmembranöse Ionen-Pumpe Na⁺/K⁺ ATPase generiert chemische und elektrische Gradienten von Natrium und Kalium Ionen durch die Plasma Membran und hat daher eine wichtige Rolle in der elektrischen Exzitabilität von Nerven und Muskeln. Bei Säugetieren und somit dem Menschen gibt es für die α -Untereinheit 4 Isoformen. Zwei Isoformen - die α 2-Isoform und die α 3-Isoform - werden in Nervenzellen exprimiert. Mutationen in ATP1A2 und ATP1A3 wurden bei neurologischen Erkrankungen gefunden. Mutationen in ATP1A2 Gen führen zu dominanter hemiplegischer Migraine und familiärer Basilarismigraine. Mutationen im ATP1A3 Gen führen zum rapid-onset parkinson-dystonia Syndrom und zum Syndrom der alternierenden Hemiplegie des Kindesalters (AHC).

Beide Erkrankungen scheinen ein phänotypisches Kontinuum zu haben, die genauen Ursachen/Faktoren dafür werden derzeit untersucht.

CHOR/DYT-ADCY5, ADCY5 related Dyskinesias

Bei ADCY5 (adenylyl cyclase 5) assoziierten Dyskinesien kommt es meist im Kindesalter bis hin zu einem Beginn im frühen Erwachsenenalter zu paroxysmalen choreiform-dystonen Bewegungsstörungen, die das Gesicht>Extremitäten>Hals betreffen. Beim klassischen Phänotyp besteht gleichzeitig eine auffällige Hypotonie der axialen Strukturen (Rumpf, Hals), bis hin zu einem „dropped head“. Oft kommt es zu nächtlichen „dystonen Stürmen“ deren Ursache bisher ungeklärt ist. Die Schlafarchitektur scheint bei diesen Patienten ungestört. Zuletzt wurden auch abortive Phänotypen mit isoliertem dystonem Phänotyp beschrieben. Die Behandlung ist eine symptomatische. Bisher gibt es keine Daten zu DBS bei Patienten mit ADCY5 Mutationen.

Komplexe Dystonien

Metabolic Disorders	Ataxias	Spastic Paraplegias
Neuronal Brain Iron Accumulation Disorders	Mitochondrial Disease	Other rare disease with dystonia

Komplexe Dystonien sind definiert als Krankheiten bei denen die Dystonie das klinische Bild dominieren kann – dies im Kontext eines komplexen Phänotyps, der auch anderen neurologische Symptome als Bewegungsstörungen oder Symptome aus anderen Organen haben kann. Hier können metabolische Erkrankungen mit Dystonie genauso subsumiert werden wie Ataxien oder spastische Spinalpareesen mit Dystonie, Mitochondriopathien mit dystonem Phänotyp oder andere seltene Ursachen für eine fokale und/oder generalisierte Dystonie mit Beteiligung anderer Organe. Beispielhaft soll hier 1 Fallbeispiel zur Illustration beitragen:



*Keep
life
flowing*

Duodopa:
das Leben wieder selbst bestimmen

- Verlässlichkeit aufgrund der kontinuierlichen Gabe¹
- spürbare Verbesserung der Lebensqualität in vielen Aspekten des täglichen Lebens²
- weniger “off” Zeit und mehr “on” Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien¹

TUBBA4A Mutationen

Spektrum von DYT5 isolated dystonia bis zu Hypomyelination with atrophy in the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)

Diese auch DYT4 klassifizierte Dystonie hat ein großes phänotypisches Spektrum, das von einer fokalen über

eine segmentale bis hin zur schweren generalisierten Dystonie reicht – dies mit laryngealer Dystonie als phänotypischer Besonderheit.

Ob TUBBA4A Mutationen mit dem Phänotyp „Hypomyelination with atrophy in the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)“ und der „isolierte“ Dystonie-Phänotyp allelisch oder ein Kontinuum sind ist derzeit noch un-

klar. Der Verdacht auf eine TUBBA4A Mutation erwächst aus der zerebralen Bildgebung. In Dystonie-Kollektiven scheint sie sehr selten zu sein.

Der „melting pot“ komplexe Dystonien ist nicht unumstritten und wird somit zur Debatte über die Nomenklatur in der Genetik der Bewegungsstörungen beitragen, die derzeit noch nicht abgeschlossen ist.

●●● Diskussion und Schlussbemerkungen

Neue Erkenntnisse in der Genetik führen neben Problemen bezüglich einer Einordnung und Nomenklatur zu wichtigen „Puzzle-Steinen“ im Verständnis der Pathophysiologie der Dystonie im Konzert der Basalganglien. Darüber hinaus nähren neue genetische und in weiterer Folge pathophysiologische Erkenntnisse neue Strategien zur Behandlung von Dystonien abseits der bereits erfolgreich angewandten symptomatischen Therapieoptionen.

In Zukunft könnten bei Dystonien Substanzen mit Einfluss auf zentrale Calcium- Kanäle und solche, die Einfluss auf Ca²⁺ mediierte zelluläre Vorgänge haben, als Kandidatensubstanzen für neue Therapieansätze in Frage kommen. Für eine Anwendung „neuer zentral wirksamer Ca²⁺ Mediatoren“ könnte sich die erst kürzlich entdeckte rezessive Dystonie mit Mutationen im HPCA (Hypocalcin) Gen eignen. Hypocalcin ist ein neuronaler Ca²⁺ Sensor. Eine weitere Evidenz für die Rolle abnormer Calcium Homeostase bei Dystonien sind Mutationen im KCTD 17 (potassium channel tetramerization domain-containing 17) Gen. Diese Mutation ist bei α -Sacroglykan Gen – negativen Myoklonus Dystonien mit progressiven und vorherrschenden dystonen Symptomen gefunden worden. Weitere der Calcium Homeostase nahe stehende Dystonien mit bekanntem Gendefekt sind ANO3, CACNA1A und CACNA1B Mutationen mit Dystonie, sowie die DYT-TOR1A, die generalisierte Dystonie nach Oppenheim.

Pathophysiologische Überlegungen zu Dystonien ergeben sich aus neuronalen Expressionspattern von Genen bei Dystonien in der Entwicklung. Neben loss-of-function Mutationen im COL6A3 (Kollagen6 alpha3) Gen, das 2015 als Ursache für craniocervicale Dystonien gefunden wurde, und das ansonsten bei missense Mutation für congenitale Muskeldystrophien und Myopathien bekannt sind, könnten auch RELN (Reelin) Mutationen, die als Ursache für non- α -Sacroglykan Fälle von Myoklonus-Dystonie gefunden wurden, als Evidenz für eine entwicklungsgeschichtliche Komponente bei Dystonien in Frage kommen. Weitere Dystonie-Mutationen, die möglicherweise als „neuro-developmental disorders“ eingestuft werden könnten sind ADCY5-assozierte Bewegungsstörungen. ADCY5-assozierte Bewegungsstörungen haben hohe Gen-Expressionsraten in der Entwicklung und ein Plateau im Erwachsenenalter.

Auf beiden Feldern, der phänotypischen Klassifikation und den Möglichkeiten zur genotypischen Einordnung von Dystonien, hat sich in den letzten Jahren viel ereignet. Es bleibt zu hoffen, dass das immer enger werdende Netz an Evidenz zur Pathophysiologie von Dystonien und anderen verwandten Bewegungsstörungen auch zur erfolgreichen Weiterentwicklung bei Kandidatensubstanzen führt.



Referenzen

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB et al: Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28: 863-873.
2. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD et al: Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res* 2015; 25: 305-315.
3. Chen DH, Meneret A, Friedman JR et al: ADCY5-related dyskinesia: Broader spectrum and genotype-phenotype correlations. *Neurology* 2015; 85: 2026-2035.
4. Defazio G, Conte A, Gigante AF, Fabbrini G, Berardelli A: Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? *Neurology* 2015; 84: 1053-1059.
5. Directors ABo: Points to consider in the clinical application of genomic sequencing. *Genet Med* 2012; 14: 759-761.
6. Fung VS, Jinnah HA, Bhatia K, Vidailhet M: Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes. *Mov Disord* 2013; 28: 889-898.
7. Jinnah HA, Alterman R, Klein C et al: Deep brain stimulation for dystonia: a novel perspective on the value of genetic testing. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124: 417-430.
8. Kircher M, Witten DM, Jain P, O'Roak BJ, Cooper GM, Shendure J: A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet* 2014; 46: 310-315.
9. Lill CM, Mashychev A, Hartmann C et al: Launching the movement disorders society genetic mutation database (MDSGene). *Mov Disord* 2016; 31: 607-609.
10. Lohmann E, Gasser T, Grundmann K: Needs and Requirements of Modern Biobanks on the Example of Dystonia Syndromes. *Front Neurol* 2017; 8: 9.
11. Lohmann K, Klein C: Update on the Genetics of Dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 26.
12. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP et al: Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 2016; 31: 436-457.
13. Meyer E, Carss KJ, Rankin J et al: Mutations in the histone methyltransferase gene KMT2B cause complex early-onset dystonia. *Nat Genet* 2017; 49: 223-237.
14. Need AC, Shashi V, Schoch K, Petrovski S, Goldstein DB: The importance of dynamic re-analysis in diagnostic whole exome sequencing. *J Med Genet* 2017; 54: 155-156.
15. Richards S, Aziz N, Bale S et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-424.
16. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ et al: Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat* 2015; 36: 648-655.
17. Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kumar Kandaswamy K et al: Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet* 2017; 25: 176-182.
18. van Egmond ME, Kuiper A, Eggink H et al: Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 774-781.
19. van Egmond ME, Lugtenberg CH, Brouwer OF et al: A post hoc study on gene panel analysis for the diagnosis of dystonia. *Mov Disord* 2017.
20. Zech M, Boesch S, Jochim A et al: Clinical exome sequencing in early-onset generalized dystonia and large-scale resequencing follow-up. *Mov Disord* 2016.
21. Zech M, Boesch S, Maier EM et al: Haploinsufficiency of KMT2B, Encoding the Lysine-Specific Histone Methyltransferase 2B, Results in Early-Onset Generalized Dystonia. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 1377-1387.
22. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F et al: Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 66-69.