

Aus dem Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck

Direktorin: Prof. Dr. med. Christine Klein

*Genotyp-Phänotyp-Beziehungen der mit klinisch
atypischen Parkinsonerkrankungen assoziierten
Gene*

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Christina Maria Elisabeth Wittke,

geb. Lembeck

aus Göttingen

Lübeck 2021

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Christine Klein

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Niklas Gebauer

Tag der mündlichen Prüfung: 19.4.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.4.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Für meine Eltern

Begriffsdefinitionen

<p>Parkinson-Syndrom (PS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Verursacht durch einen Dopaminmangel jeglicher Genese - Klinische Präsentation durch die Kardinalsymptomatik aus Bradykinese, Rigor und Tremor
<p>Morbus Parkinson (=Idiopathisches Parkinson-Syndrom (MP))</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Degenerative Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems - Das häufigste PS (ca. 75 %) - Kardinalsymptomatik <u>plus</u> <ul style="list-style-type: none"> - gutes Ansprechen auf eine Levodopa (L-Dopa)-Therapie
<p>Nicht genetisches, klinisch atypisches Parkinson-Syndrom</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Wird unterteilt in die Multisystematrophie (MSA, <i>multiple system atrophy</i>), die progrediente supranukleäre Parese (PSP, <i>progressive supranuclear palsy</i>) und die kortikobasale Degeneration (CBD, <i>corticobasale degeneration</i>). - Kann mit einer frontotemporalen lobären Degeneration (FTLD) assoziiert sein. - Kardinalsymptomatik <u>plus</u> <ul style="list-style-type: none"> - je nach betroffener Hirnregion: bestimmte zusätzliche Befunde oder einen dem MP gegenüber untypischen klinischen Symptomverlauf - schlechtes Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie
<p>Genetisches, klinisch typisches Parkinson-Syndrom</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ähnelt klinisch eher dem MP, vor allem verursacht durch: <ol style="list-style-type: none"> 1. Autosomal-dominante Vererbung von <i>SNCA</i>-, <i>LRRK2</i>- und <i>VPS35</i>-Mutationen 2. Autosomal-rezessive Vererbung von <i>PINK1</i>-, <i>DJ-1</i>- und <i>Parkin</i>-Mutationen
<p>Genetisches, klinisch atypisches Parkinson-Syndrom</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ähnelt klinisch eher dem nicht genetischen, klinisch atypischen PS, vor allem verursacht durch: <ol style="list-style-type: none"> 1. Autosomal-rezessive Vererbung von <i>ATP13A2</i>-, <i>DNAJC6</i>-, <i>FBXO7</i>-, <i>SYNJ1</i>- und <i>VPS13C</i>-Mutationen 2. Autosomal-dominante Vererbung von <i>DCTN1</i>-Mutationen

Abkürzungsverzeichnis

AAO	Erkrankungsalter (<i>age at onset</i>)
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ATP13A2	<i>ATPase cation transporting 13A2</i>
C19orf12	<i>Chromosome 19 Open Reading Frame 12</i>
C9orf72	<i>C9orf72-SMCR8 Complex Subunit</i>
CADD	<i>Combined Annotation Dependent Depletion</i>
CBD	Kortikobasale Degeneration (<i>Corticobasal Degeneration</i>)
DCTN 1	<i>Dynactin Subunit 1</i>
DNAJC6	<i>DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member C6</i>
DPPX	<i>Dipeptidyl aminopeptidase-like protein 6</i>
EOPS	früh einsetzendes Parkinson-Syndrom (<i>Early Onset Parkinson's Disease</i>)
FBXO7	<i>F-Box Protein 7</i>
FTD-MND	frontotemporale Demenz-motorischer Neuronenkrankheit
FTLD	frontotemporale lobäre Degeneration
FTLD-U	ubiquitinpositive frontotemporale Lobardegeneration
GRN	<i>Granulin Precursor</i>
HGVS	<i>Human Genome Variation Society</i>
IGLON5	<i>IgLON Family Member 5</i>
IQR	Interquartil-Bereich (<i>interquartile range</i>)
KRS	Kufor-Rakeb-Syndrom
LBD	Lewy Body Demenz (<i>Lewy body dementia</i>)
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (= Levodopa)
M. Alzheimer	Morbus Alzheimer
MAF	Häufigkeit des selteneren Allels (<i>minor allele frequency</i>)
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MDSGene	<i>Movement Disorder Society Genetic Mutation Database</i>
MP	Morbus Parkinson (= Idiopathisches Parkinson-Syndrom)
MSA	Multisystematrophie (<i>multiple system atrophy</i>)

NBIA	Neurodegeneration mit Eisenakkumulation im Gehirn (<i>Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation</i>)
NGS	<i>Next-Generation-DNA-Sequencing</i>
NMS	Nicht-motorische Zeichen und Symptome („ <i>non-motor</i> “ <i>symptoms</i>)
PANK2	<i>Pantothenate Kinase 2</i>
PLA2G6	<i>Phospholipase A2 Group VI</i>
PPA	primär progrediente Aphasie
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese (<i>progressive supranuclear palsy</i>)
SCF	<i>SKP1-CUL1-F-box protein</i>
SN	<i>Substantia nigra</i>
SNCA	α -Synuklein
SYNJ1	Synaptojanin 1
TDP-43	<i>Transactive response DNA binding protein 43 kDa</i>
VPS13C	<i>Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog C</i>
WDR45	<i>WD Repeat Domain 45</i>

Der Großteil der vorliegenden Arbeit wurde bereits veröffentlicht in:

Weissbach A, Wittke C, Kasten M, Klein C. 'Atypical' Parkinson's disease - genetic. Int Rev Neurobiol. 2019; 149: 207 - 35.

Wittke C, Petkovic S, Dobricic V, Schaaque S, Respondek G, MDS-endorsed PSP Study Group, Weissbach A, Madoev H, Trinh J, Vollstedt E, Kuhnke N, Lohmann K, Dulovic Mahlow M, Marras C, König I, Stamelou M, Bonifati V, Lill C, Kasten M, Huppertz H-J, Höglinger G, Klein C. Genotype-Phenotype Relations for the Atypical Parkinson's Disease Genes ATP13A2, DNAJC6, FBXO7, SYNJ1, VPS13C and DCTN1. Mov Disord, im Druck.

Inhaltsverzeichnis

Begriffsdefinitionen.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Inhaltsverzeichnis.....	XI
Abbildungsverzeichnis.....	XV
Tabellenverzeichnis.....	XVII
1 Einleitung.....	1
1.1 <i>Epidemiologie, Inzidenz, Historie</i>	2
1.2 <i>Diagnosekriterien</i>	4
1.3 <i>Ätiologie</i>	5
1.4 <i>Genetischer Hintergrund</i>	6
1.5 <i>Genetische Epidemiologie</i>	8
1.6 <i>Genetisch klinisch atypisches Parkinson-Syndrom</i>	8
1.6.1 <i>PARK-ATP13A2</i>	8
1.6.2 <i>PARK-DNAJC6</i>	9
1.6.3 <i>PARK-FBXO7</i>	10
1.6.4 <i>PARK-SYNJ1</i>	11
1.6.5 <i>PARK-VPS13C</i>	12
1.6.6 <i>PARK-DCTN1</i>	12
1.7 <i>Genetisches klinisch typisches Parkinson-Syndrom</i>	13
1.7.1 <i>Autosomal-dominante Parkinson-Gene: SNCA, LRRK2 und VPS35</i> .	13
1.7.2 <i>Autosomal-rezessive Parkinson-Gene: Parkin, DJ-1 und PINK1</i>	15
1.8 <i>Movement Disorder Society Genetic Mutation Database</i>	16
2 Ziel der Arbeit.....	18
3 Methodik	19
3.1 <i>Datenerhebung zum genetischen klinisch atypischen Parkinson-</i> <i>Syndrom</i>	19
3.1.1 <i>Systematische Literaturrecherche</i>	19
3.1.2 <i>Datenextraktion, -standardisierung und -übertragung in die</i> <i>Movement Disorder Society Genetic Mutation Database</i>	23
3.2 <i>Datenerhebung zum nicht-genetischen atypischen Parkinson-</i> <i>Syndrom</i>	27
4 Statistische Analysen.....	28
5 Ergebnisse.....	29
5.1 <i>Literaturrecherche und Übersicht über geeignete Studien und</i> <i>Patienten</i>	29
5.2 <i>Alter</i>	30

5.3	<i>Epidemiologie</i>	31
5.4	<i>Übersicht über die genetischen Daten</i>	32
5.5	<i>Phänotypische und mutationsbedingte Details nach Genen</i>	33
5.5.1	ATP13A2	33
5.5.2	DNAJC6.....	40
5.5.3	FBXO7	41
5.5.4	SYNJ1	43
5.5.5	VPS13C.....	45
5.5.6	DCTN1 (Perry-Syndrom)	46
5.6	<i>Vergleich der klinischen Daten bei Patienten mit genetischem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom</i>	52
5.7	<i>Fehlende Daten</i>	53
5.8	<i>Vergleich von klinisch-genetischen Informationen über verschiedene Formen des monogenen Parkinson-Syndroms (rezessiv/dominant klinisch typisch, rezessiv/dominant klinisch atypisch)</i>	54
5.9	<i>Atypische Parkinson-Krankheit bei Patienten mit sonst klinisch typischen monogenen Formen</i>	56
5.9.1	Parkin	57
5.9.2	PINK1	57
5.9.3	DJ-1	57
5.10	<i>Vergleich des genetischen klinisch atypischen Parkinson-Syndroms mit dem nicht-genetischen klinisch atypischen Parkinson-Syndrom</i>	58
6	Diskussion	60
6.1	<i>Alter bei Erkrankungsbeginn</i>	60
6.2	<i>Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie</i>	61
6.3	<i>Initiale Zeichen und Symptome</i>	62
6.4	<i>Fehlende Daten</i>	63
6.5	<i>Mutationen und Pathogenität</i>	64
6.6	<i>Überlappungen zu anderen Erkrankungen</i>	64
6.7	<i>Genetisches klinisch atypisches Parkinson-Syndrom und nicht-genetisches klinisch atypisches Parkinson-Syndrom</i>	66
6.8	<i>„Red-Flags“</i>	67
6.8.1	ATP13A2	67
6.8.2	DNAJC6.....	68
6.8.3	FBXO7	68
6.8.4	SYNJ1	69
6.8.5	VPS13C.....	69
6.8.6	DCTN1.....	69
6.9	<i>Perspektiven bei der genetischen Testung und Therapie</i>	70
6.9.1	Genetische Testung	70
6.9.2	Therapie	71

6.10	<i>Grenzen der erfolgten Analyse und Schlussfolgerung</i>	73
6.11	<i>Ausblick</i>	75
7	Zusammenfassung	77
8	Summary	79
9	Literaturverzeichnis	81
10	Anhang	101
10.1	<i>Ergänzende Methodik</i>	101
10.2	<i>Ergänzende Tabellen</i>	110
10.3	<i>Ergänzende Abbildungen</i>	117
	Abbildung 1 Anhang: Berichtete Kardinalzeichen bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten.....	117
	Abbildung 2 Anhang: Die häufigsten klinisch typischen Zeichen und Symptome bei genetisch klinisch atypischen Parkinson- Syndrom-Patienten.....	119
	Abbildung 3 Anhang: Die häufigsten klinisch atypischen Zeichen und Symptome bei genetisch klinisch atypischen Parkinson- Syndrom-Patienten.....	122
	Abbildung 4 Anhang: Die häufigsten initialen Zeichen und Symptome bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten.....	124
	Abbildung 5 Anhang: Qualitative Ansprechrate auf eine Levodopa- Therapie bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom- Patienten	126
	Abbildung 6 Anhang: Anzahl der Mutationen bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten.....	128
	Abbildung 7 Anhang: Schematische Darstellung des Gens (oberes Schema), des Proteins (unteres Schema) und der Mutationen, die in der Movement Disorder Society Genetic Mutation Database aufgeführt sind und die mit den genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten assoziiert sind	130
	Abbildung 8 Anhang: Herkunftsländer bei den genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten.....	132
11	Danksagung	135
12	Lebenslauf	137
13	Publikationsliste	139

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Zeitstrahl zu den ersten Beschreibungen eines klinischen Parkinson-Syndroms und die zeitliche Abfolge der ersten Entdeckungen der Gene, welche mit einem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom assoziiert sind.....</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 2: Diagnosekriterien der Movement Disorder Society.....</i>	<i>4</i>
<i>Abbildung 3: Ergebnisse des systematischen Screenings nach geeigneten Publikationen auf Abstraktions- und Volltextebene.....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 4: Die empirische Verteilung des Alters zu Beginn der Erkrankung für ATP13A2, DNAJC6, FBXO7, SYNJ1, VPS13C und DCTN1.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 5: Berichtete Kardinalzeichen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen.</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 6: Die häufigsten klinisch typischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 7: Die häufigsten atypischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 8: Die häufigsten initialen Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 9: Qualitative Ansprechrate auf eine Levodopa-Therapie bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 10: Schematische Darstellung des ATP13A2-Gens (linkes Schema) und des Proteins (rechtes Schema) sowie der aufgeführten Mutationen</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 11: Anzahl der Mutationen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 12: Weltweite Verteilung von Patienten mit nicht-benignen Varianten von ATP13A2 mit verfügbaren Informationen.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 13: Berichtete Kardinalzeichen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen.....</i>	<i>46</i>

<i>Abbildung 14: Die häufigsten klinisch typischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 15: Die häufigsten atypischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 16: Die häufigsten initialen Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 17: Anzahl der Mutationen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen.....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 18: Schematische Darstellung des DCTN1-Gens (linkes Schema), des Proteins (rechtes Schema) und der Mutationen, die im MDSGene aufgeführt sind.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 19: Qualitative Ansprechrate auf eine Levodopa-Therapie.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 20: Weltweite Verteilung von Patienten mit nicht-benignen Varianten von DCTN1</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 21: Eine Übersicht über fehlende Daten zu kardinalen Zeichen und Symptome für das monogene, atypische Parkinson-Syndrom.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 22: Eine Zeitleiste zum Vergleich der Alterspanne und Medianalter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren).....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 23: Entscheidungsbaum bei genetischem klinisch typischen und klinisch atypischen Parkinson-Syndrom mit den „red flags“ der klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Gene.....</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 24: Anzahl der publizierten Mutationsträger pro Jahr und Gen.....</i>	<i>74</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Genetische Ursachen des Parkinson-Syndroms</i>	<i>7</i>
<i>Tabelle 2: Pathogenitätsbewertungsschema der Movement Disorder Society.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 3: Übersicht über die Anzahl der Literaturquellen, Familien und Patienten pro Gen.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 4: Übersicht über das mediane Erkrankungsalter und das geschlechtsspezifische Erkrankungsalter pro Gen</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 5: Zusammenfassung der verschiedenen Arten der Pathogenität pro Gen und Anzahl der Mutationen</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 6: Vergleich des Erkrankungsalters bei genetischem klinisch typischen und atypischen Parkinson-Syndrom</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 7: Die drei häufigsten initialen Zeichen und Symptome bei Patienten mit genetischem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom und genetischem klinisch typischen Parkinson-Syndrom.</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 8: Ansprechen auf eine Levodopa-Behandlung bei Patienten mit genetischem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom und genetischem klinisch typischen Parkinson-Syndrom.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 9: Medianes Alter zu Erkrankungsbeginn von Patienten mit nicht- genetischem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom differenziert nach Geschlecht.....</i>	<i>58</i>

1 Einleitung

Seit vor fast 25 Jahren das *SNCA* (α -Synuclein) Gen als erstes der ursächlichen Gene für die Parkinson-Krankheit entdeckt wurde, schärfte sich das Verständnis dafür, dass genetische Faktoren einen Einfluss bei der Entstehung dieser Erkrankung spielen. Heute schätzt man, dass bis zu 14 % der Parkinsonerkrankten an einer monogenen Form des Parkinson-Syndroms (PS) leiden (1). Und obwohl diese Formen insgesamt relativ selten auftreten, hat ihre Auffindung sowie die Erforschung ihres Wirkmechanismus eine entscheidende Bedeutung auch für das allgemeine Verständnis der Parkinson-Krankheit.

Vor allem in der jüngeren Zeit konnten durch neue Verfahren wie beispielsweise der Ganzexom-Sequenzierung Mutationen in Genen mit überwiegend atypischer PS-Klinik entdeckt werden. Zu diesen zählen Mutationen in den autosomal-rezessiv vererbten Genen *ATP13A2* (ATPase cation transporting 13A2), *DNAJC6* (DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member C6), *FBXO7* (F-Box Protein 7), *SYNJ1* (Synaptojanin 1) und *VPS13A2* (Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog C) sowie Mutationen in dem autosomal-dominant vererbten Gen *DCTN1* (Dynactin Subunit 1).

Um deren Genotyp-Phänotyp-Beziehungen genauer verstehen zu können, wurden in dieser Arbeit zunächst alle verfügbaren wissenschaftlichen Veröffentlichungen in englischer Sprache nach Patientendaten mit monogenen Defekten ausgewertet, in eine Datenbank übertragen, statistisch ausgewertet und zwei weiteren Gruppen, Patienten mit rezessiv klinisch typischem PS und Patienten mit nicht-genetisch atypischem PS, gegenübergestellt.

Im ersten Teil der Einleitung werden der Morbus Parkinson (MP) und das PS (1.1), die Diagnosekriterien und Ätiologie (1.2, 1.3) sowie deren genetischer Hintergrund (1.4, 1.5) beschrieben, bevor in den nächsten Kapiteln der aktuelle Kenntnisstand zu den Genen *ATP13A2*, *DNAJC6*, *FBX07*, *SYNJ1*, *VPS13A2* und *DCTN1* (1.6) und zum rezessiv und dominant vererbten, klinisch typischen PS (1.7) zusammengefasst wird. Im letzten Teil der Einleitung wird die *Movement Disorder Society Genetic Mutation Database* erläutert (1.8.) sowie die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit formuliert (2.0).

1.1 *Epidemiologie, Inzidenz, Historie*

Der MP ist nach Alzheimer die häufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit (2). Es handelt sich um eine altersbedingte Erkrankung, deren Inzidenz und Prävalenz mit dem Alter stetig zunimmt (3). Bei Patienten mit einem Eintrittsalter < 40 Jahren wird die Erkrankung als „Early Onset Parkinson's Disease“ (= früh einsetzendes Parkinson-Syndrom, EOPS) bezeichnet (4).

Erste Beschreibungen von Symptomen der Parkinsonkrankheit lassen sich in traditionellen indischen Texten aus der Zeit um 1000 v. Chr. (5) und in chinesischen Quellen 425 v. Chr. (6) finden. Konkreter bei der klinischen Beschreibung wurde Thomas Willis im Jahr 1672 (7), als er ein Krankheitsbild mit „langsam zunehmendem groben Zittern, Akinesien, schmerzhaften Muskelverspannungen, arbeitsintensiven Gängen mit gebeugtem Körper und Antriebsverlust, Hypersalivation und Tod durch Lungenentzündung“ in seinen Schriften beschreibt.

Berühmt und später namensgebend waren jedoch die Schriften von James Parkinson 1817. Er skizzierte anhand von 6 Patientenfällen drei der heute bekannten Kardinalsymptome: Bradykinese, Rigor und Ruhetremor. Zusätzlich

bezog er sich außerdem in seiner berühmten Abhandlung auf die „erhöhte Fallneigung“ der Patienten, die als Vorbote der heute bekannten posturalen Instabilität gilt. Ein Zeitstrahl zu der Historie sowie die zeitliche Abfolge der ersten Entdeckungen der mit klinisch atypischen Parkinsonerkrankungen assoziierten Gene ist in Abbildung 1 ersichtlich.

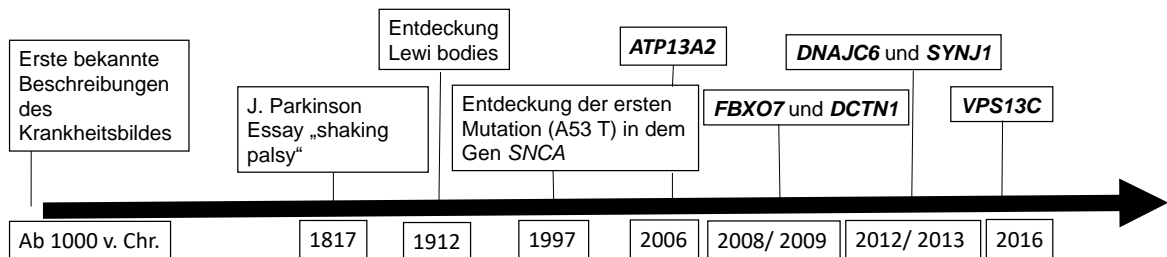


Abbildung 1: Zeitstrahl zu den ersten Beschreibungen eines klinischen Parkinson-Syndroms und die zeitliche Abfolge der ersten Entdeckungen der Gene, welche mit einem klinisch atypischem Parkinson-Syndrom assoziiert sind

Bei dem MP handelt es sich um eine degenerative Erkrankung der dopaminergen Neurone der *Substantia Nigra* (SN) der pars compacta im Mittelhirn und einem konsekutiven Mangel an Dopamin im Striatum. So wurde festgestellt, dass der daraus resultierende Mangel oder die Funktionsstörung von Dopamin beziehungsweise dopaminergen Neuronen in der SN unabhängig von der Ätiologie für die klassischen Kardinalsymptome der Erkrankung (Bradykinese, Tremor, Rigor und posturale Instabilität) verantwortlich ist (8, 9).

Störungen der Transmittersysteme anderer Hirnregionen wie ein Noradrenalin- und Serotonin-Mangel oder Acetylcholin-Ungleichgewicht scheinen dagegen für die typische nicht-motorische Begleitsymptomatik wie beispielsweise eine depressive Symptomatik, vegetative Begleitsymptomatik oder dementielle Entwicklung ursächlich zu sein (10).

1.2 Diagnosekriterien

Zur Klassifizierung des PS waren die modifizierten „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank“-Kriterien lange Zeit die im klinischen Alltag am häufigsten verwendeten Diagnostikkriterien (11). Um die Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnose des idiopathischen PS zu verbessern, hat die Movement Disorder Society (MDS) 2015 neue Diagnosekriterien veröffentlicht, mit der die Diagnosestellung in drei Schritten im Ausschlussverfahren erfolgt (Abbildung 2) (12).

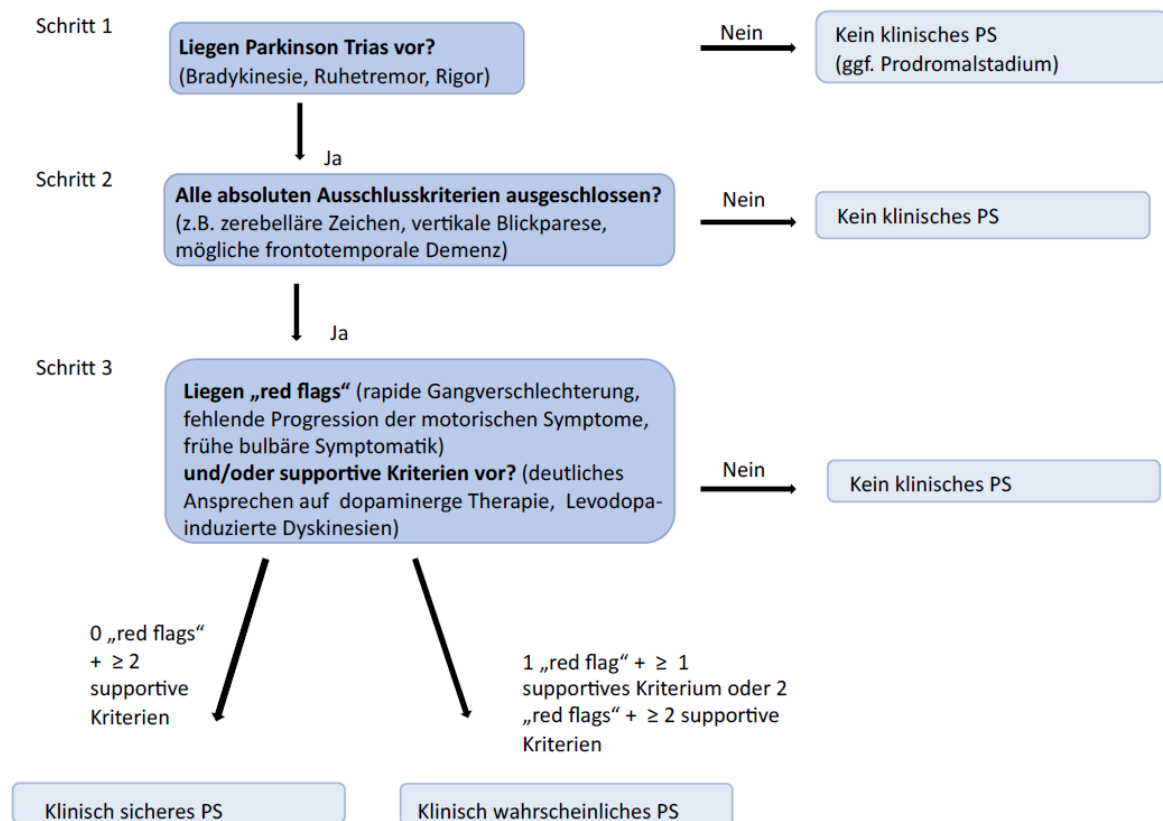


Abbildung 2: Diagnosekriterien der Movement Disorder Society. Modifiziert nach: Postuma RB et al., MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct; 30(12):1591 - 601

1.3 Ätiologie

Die Unterteilung des PS kann grob in vier Gruppen erfolgen.

Die größte Gruppe bildet dabei (1) die idiopathische Form des MP, welche bei 75 % der Fälle bei den Patienten vorliegt. Als Ursache wird dabei eine Kombination aus Umwelteinflüssen und meist unbekanntem genetischen Faktoren vermutet (13).

Davon unterschieden werden kann (2) das klinisch atypische PS, das in einzelne Untergruppen (Multisystematrophie (MSA, multiple system atrophy), progressive supranukleäre Blickparese (PSP, progressive supranuclear palsy) und kortikobasale Degeneration (CBD, corticobasale degeneration)) unterteilt wird. Eine weitere verwandte Gruppe sind PS mit einer Demenz. Eine besondere Bedeutung in dieser Arbeit kommt dabei den frontotemporalen lobären Degenerationen (FTLD) zu.

Auch wenn Überschneidungen mit dem idiopathischen MP in klinischer Präsentation, Neuropathologie und Krankheitsmechanismus vorliegen können, gelten die atypischen PS als von dem MP getrennt. Das atypische PS weist klinisch nicht klassisch motorische sowie nicht motorische Merkmale auf. Des Weiteren sind sie langfristig selten dopaminempfindlich (14, 15). Monogene Formen sind hier bisher weitgehend unbekannt.

Das sekundäre PS (3) stellt eine Gruppe mit einer symptomatischen Parkinson-Klinik dar, denen eine bekannte Ursache zu Grunde liegt, wie beispielsweise Infektionen, Medikamente, Traumata oder Toxine (16).

Bei dem hereditären PS (4) handelt es sich um eine heterogene Gruppe eines erblichen PS, die ein breites klinisches Spektrum abdecken. Diese können in ihrer klinischen Präsentation sowohl vom MP nicht unterscheidbar sein als auch dem

atypischen PS sehr ähnlich sein. Gemeinsam haben alle hereditären Formen, dass ihnen eine genetische Ursache zugrunde liegt (17).

1.4 Genetischer Hintergrund

Studien zeigen, dass Parkinsonpatienten in bis zu 24 % der Fälle eine positive Familienanamnese aufweisen (18). Trotzdem tritt das PS bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten als sporadische und nicht genetische Erkrankung auf. Die Identifizierung von Punktmutationen im *SNCA*-Gen als Ursache für ein familiäres PS sowie Duplikationen und Triplikationen des Gens waren jedoch 1997 der erste Beweis für eine mögliche genetische Ätiologie bei Parkinson-Patienten (19, 20). Lange Zeit beschränkte sich die Möglichkeit der genetischen Analyse auf die Kopplungsanalyse und Kandidatengensequenzierungen. Doch spätestens seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms 2003 (21) und der Einführung des *Next-Generation-DNA-Sequencing* (NGS) etablierte sich eine neue vereinfachte Methode der Analyse, die für alltägliche wissenschaftliche Fragestellungen anwendbar ist (22).

Dieser rasante Fortschritt in der Sequenzieretechnologie führte zur Entdeckung zahlreicher Parkinson-Gene. Als Konsequenz konnte so das mit dem klinisch atypischen PS assoziierte Gen *ATP13A2* (23) im Jahr 2006 erstmals beschrieben werden, gefolgt von *FBXO7* (24, 25) in den Jahren 2008/2009, *DCTN1* (26) im Jahr 2009, *SYNJ1* (27, 28) im Jahr 2013, *DNAJC6* (29, 30) in den Jahren 2012/2013 und *VPS13C* (31) im Jahr 2016 (Abbildung 1).

Zur einheitlichen Nomenklatur und Generierung eines systematischen Überblicks des hereditären PS veröffentlichte die internationale *MDS Task Force for Nomenclature of Genetic Movement Disorders* 2016 eine Einteilung der genetischen

Parkinsonformen (32). Die wichtigsten hereditären PS sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die insbesondere für diese Arbeit im Fokus stehenden genetisch klinisch atypischen Formen sind grau unterlegt.

Tabelle 1: Genetische Ursachen des Parkinson-Syndroms

Gen	Locus	Erkrankung	Erbgang	Akronym
Klinisch typische (MP ähnliche) Formen				
<i>PARK-SNCA</i>	4q21-22	Klassisches PS	AD	PARK1 / PARK4
<i>PARK-LRRK2</i>	12q12	Klassisches PS	AD	PARK8
<i>PARK-VPS35</i>	16q11.2	Klassisches PS	AD	PARK17
Klinisch typische (MP ähnliche) Formen mit frühem Beginn				
<i>PARK-Parkin</i>	6q25.2-q27	EOPS	AR	PARK2
<i>PARK-PINK1</i>	1p35-p36	EOPS	AR	PARK6
<i>PARK-DJ-1</i>	1p36	EOPS	AR	PARK7
Klinisch atypische Formen				
<i>PARK-ATP13A2</i>	1p36	Klinisch atypisches PS	AR	PARK9
<i>PARK-FBXO7</i>	22q12-q13	Klinisch atypisches PS	AR	PARK15
<i>PARK-DNAJC6</i>	1p31.3	Klinisch atypisches PS	AR	PARK19
<i>PARK-SYNJ1</i>	21q22.11	Klinisch atypisches PS	AR	PARK20
<i>PARK-VPS13C</i>	15q22.2	Klinisch atypisches PS	AR	PARK23
<i>PARK-DCTN1</i>	2p12-14	Klinisch atypisches PS	AD	Nicht zugeteilt

Anmerkung: **AD**-autosomal-dominant; **AR**-autosomal-rezessiv; **EOPS**-„early-onset Parkinson’s disease“, **SNCA**- synuclein alpha **LRRK2**- *Leucine-rich repeat kinase 2*; **VPS35**-*vacuolar protein sorting 35*; **PINK1**-*PTEN- induced putative kinase 1*; **DJ1**-*amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism/dementia complex 2*.

Die Tabelle wurde modifiziert nach Marras et.al (32) und Online Mendelian In Man (OMIM, www.omim.org), letzter Zugriff 14.07.2020

1.5 Genetische Epidemiologie

Klinisch lassen sich (1) Patienten mit Genmutationen, die ähnliche Symptome wie der MP aufweisen (autosomal-dominante *SNCA*-, *Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)*-, *Vacuolar protein sorting-associated protein 35 (VPS35)*), (2) Patienten mit zusätzlich früh einsetzendem PS (EOPS) (autosomal-rezessive *Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase (Parkin)*-, *PTEN-Induced Kinase 1 (PINK1)*- und *Parkinsonism-Associated Deglycase (DJ-1)*-verknüpfte PS)) und (3) Träger von Mutationen in Genen, die üblicherweise mit anderen Bewegungsstörungen assoziiert sind, aber mit dem PS assoziiert sein können, wie z. B. die Levodopa (L-Dopa)-sensitive Dystonie, unterscheiden (15).

Das (4) genetisch klinisch atypische PS beschreibt monogene Formen, die dem idiopathischen PS ähneln können, aber prominente atypische klinische Zeichen und Symptome aufweisen (15). Am deutlichsten lassen sich diese bei den genetischen klinisch atypischen Formen finden, die durch Mutationen in den Genen *ATP13A2*, *DNAJC6*, *FBX07*, *SYNJ1*, *VPS13C* und *DCTN1* verursacht werden. Einige klinisch atypische Merkmale sind dabei fast allen Genen gemeinsam, wie zum Beispiel ein allgemein frühes Alter zu Beginn der Erkrankung. Mehrere klinische Merkmale können aber auch als „red flags“ für spezifische Formen der atypischen PS dienen, darunter zum Beispiel die supranukleare Blickparese in *ATP13A2*-Mutationsträgern oder eine Hypoventilation im Zusammenhang mit Mutationen im *DCTN1*-Gen (15).

1.6 Genetisch klinisch atypisches Parkinson-Syndrom

1.6.1 PARK-ATP13A2

Dieses Gen kodiert ein Mitglied der P5-Unterfamilie der ATPasen, das anorganische Kationen und andere Substrate transportiert. Das erste Mal erwähnt

wurde *ATP13A2* im Jahr 2004 (33), als das Gen sowohl beim Menschen als auch bei Maus, Ratte und Hund gefunden wurde. Schließlich konnten Forscher im Jahr 2006 das *ATP13A2*-Gen beim Menschen auf dem Chromosom 1p36 im Zusammenhang mit dem Kufor-Rakeb-Syndrom (KRS oder PARK9) identifizieren (23).

Bei dem KRS, welches nach der Ortschaft benannt wurde, aus der die ersten Patienten stammen (34), wurden bei einigen Patienten neuronale und gliale Lipofuszinablagerungen im Kortex, in den Basalkernen und im Kleinhirn nachgewiesen (33). Es handelt sich bei dem KRS um eine autosomal-rezessiv vererbte Form des jugendlichen oder früh einsetzenden, auf L-Dopa ansprechendem PS. Neben den typischen Kardinalzeichen des PS wird das KRS in der Literatur auch immer wieder mit Spastik, einer supranuklearen Blickparese und Demenz beschrieben (35).

Darüber hinaus werden Mutationen in diesem Gen außerdem mit einem Krankheitsbild der spastischen Querschnittslähmung (SPG78) in Verbindung gebracht. Als initiale Symptomatik wurden hier bei Patienten vermehrt Gleichgewichtsprobleme, Schwäche und Steifheit in den Beinen, Muskelkrämpfe und das Ziehen der Zehen beim Gehen sowie Blasenbeschwerden (z. B. Inkontinenz) dokumentiert (36, 37).

1.6.2 PARK-DNAJC6

DNAJC6 wird der DNAJ/HSP40-Proteinfamilie zugeordnet, die die molekulare Chaperon-Aktivität durch Stimulation der Adenosintriphosphat (ATPase)-Aktivität reguliert. Es ist bekannt, dass die Membranen der DNAJ-Proteine bis zu drei verschiedene Domänen aufweisen können: (1) eine konservierte 70-Aminosäure-J-

Domäne, normalerweise am N-Terminus, (2) eine Glycin-/Phenylalanin (G/F)-reiche Region und (3) eine Cystein-reiche Domäne mit vier Elementen, die einer Zink-Finger-Domäne ähnelt (38). Im Jahr 2000 erfolgte eine Benennung und Klassifikation von *DNAJC6* (39). Im weiteren Verlauf beobachtete man bei *DNAJC6*-Mutationsträgern einen Genotyp-Phänotyp-Effekt, bei dem Mutationen mit großem Einfluss auf die Proteinfunktion zu einer eher schweren, früh einsetzenden Erkrankung führten, und Mutationen, die die Proteinfunktion nur geringfügig beeinträchtigten, eine zwar ebenfalls früh einsetzende Parkinson-Erkrankung bei Erwachsenen zeigten, jedoch mit wenigen oder keinen zusätzlichen Anzeichen und Symptomen (40). Daraufhin unterschied man zwischen den durch Mutationen in *DNAJC6* hervorgerufenen Krankheiten PARK19 A und B, welche beide einen autosomal-rezessiven Erbgang aufweisen.

PARK19 A ist vor allem gekennzeichnet durch das Auftreten von Parkinson-Symptomen im ersten oder zweiten Lebensjahrzehnt (29). Patienten mit PARK19 B zeigen im Gegensatz dazu typischerweise ein etwas späteres Erkrankungsalter im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt (41).

1.6.3 PARK-FBX07

Dieses Gen kodiert ein Mitglied der F-Box-Proteinfamilie, das durch eine etwa 40 Aminosäuren umfassende F-Box gekennzeichnet ist. Diese stellt eine Substraterkennungskomponente eines SCF (SKP1-CUL1-F-box protein) E3 Ubiquitin-Protein-Ligasekomplexes dar, der die Ubiquitinierung und den anschließenden proteasomalen Abbau von Zielproteinen vermittelt (42, 43). Im Jahr 2014 fanden Wissenschaftler heraus, dass bei *FBX07* der molekulare Weg zur Beseitigung von geschädigten Mitochondrien fehlerhaft ist. *FBX07* interagiert dabei direkt mit *PINK1*

und *Parkin*. Der Verlust der *FBXO7*-Expression führt zu einer Hemmung der *Parkin*-Rekrutierung in depolarisierten Mitochondrien und der nachfolgenden Mitophagie (44).

Mutationen in *FBXO7* verursachen PARK15, eine rezessive Form des jugendlichen PS. Erstmals wurden solche Mutationen in einer iranischen Familie mit vorherrschenden Pyramidenzeichen und in italienischen und niederländischen Familien mit einem prominentem juvenilen PS mit unterschiedlichem Grad der L-Dopa-Ansprechrage beschrieben (45).

1.6.4 PARK-SYNJ1

SYNJ1 kodiert für eine Polyphosphoinositid-Phosphatase, Synaptojanin 1, die zwei aufeinander folgende Phosphatasendomänen enthält und eine entscheidende Rolle in der Dynamik von synaptischen Vesikeln spielt (46, 47).

Es konnten bisher zwei verschiedene autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten, eine juvenile Parkinsonform und eine neonatale refraktäre Epilepsie, mit *SYNJ1* in Zusammenhang gebracht werden. Bei letzterer wurde 2015 nachgewiesen, dass eine kritische Reduktion der dualen Phosphatase-Aktivität von *SYNJ1* zu einer schweren Störung mit neonataler refraktärer Epilepsie und einem neurodegenerativen Krankheitsverlauf führt (47).

Bei der juvenilen Parkinsonform wurde biochemisch festgestellt, dass Mutationen in dem Gen eine Sac1-Phosphatase-Aktivität behindern (28, 47, 48).

Neben den kardinalen Zeichen können weitere Merkmale epileptische Anfälle, ein Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit, abnormale Augenbewegungen und eine Dystonie sein (27, 28).

1.6.5 PARK-VPS13C

In-vitro-Zellstudien zeigen, dass *VPS13C*-Mutationen mit einem geringeren mitochondrialen Membranpotenzial, mitochondrialer Fragmentierung, erhöhter Atmungsrate, verbesserter *PINK1/Parkin*-abhängiger Mitophagie und transkriptioneller Hochregulation von *PARK2* als Reaktion auf mitochondriale Schäden verbunden sind (31). Neuropathologisch konnten in einem Fall diffuse Lewy-Körperchen im Hirnstamm und Kortex nachgewiesen werden (31).

Patienten mit *VPS13C*-Mutationen werden häufig mit einer ausgeprägten Form des EOPS assoziiert, welches durch ein schnelles und schweres Fortschreiten der Krankheit mit Merkmalen wie einer Dystonie, Pyramidenzeichen und einem frühen kognitiven Rückgang gekennzeichnet ist (31, 49).

1.6.6 PARK-DCTN1

DCTN1 kodiert für die Untereinheit p150Glued des Multiproteinkomplexes Dynaktin (50).

Bei den ersten Untersuchungen von Patienten mit Mutationen im *DCTN1*-Gen wurden neuronale Verluste in der SN und dem Locus ceruleus ohne oder mit wenigen Lewy-Körpern entdeckt (51). Im Jahr 2010 wurde festgestellt, dass TDP-43 (*Transactive response DNA binding protein 43 kDa*)-positive Einschlüsse charakteristisch für das mit dem Gen und einem atypischen PS assoziierte Perry-Syndrom sind. Die TDP-43-Pathologie umfasst dabei auch dystrophe Neuriten, axonale Sphäroide und gliale zytoplasmatische Einschlüsse (52).

Seit der erstmaligen Beschreibung wurden inzwischen noch weitere neurodegenerative Erkrankungen überlappende Ergänzungen mit dem Krankheitsbild assoziiert. So wurden beispielsweise auch bei der zum nicht-genetischen klinisch

atypischen PS gehörenden PSP mehrere Patienten mit *DCTN1*-Mutationen beschrieben (53, 54).

TDP-43 wurde außerdem als eine der wichtigsten ubiquitinierten Komponenten der Ubiquitin-positiven frontotemporalen Lobardegeneration (FTLD-U), der frontotemporalen Demenz-motorischer Neuronenkrankheit (FTD-MND) und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) identifiziert (55). Mutationen im Gen *DCTN1* können somit vielfältige Krankheiten hervorrufen.

Patienten mit einem Perry-Syndrom wurden erstmalig 1975 von seinem Namensgeber in einer kanadischen Familie dokumentiert. Perry beschrieb hier das charakteristische Auftreten von einem im Erwachsenenalter autosomal-dominant vererbten PS mit Depressionen, Gewichtsverlust, Schlafproblemen und respiratorischer Hypoventilation. PARK-DCTN1 Mutationen weisen einen autosomal-dominanten Erbgang auf (26, 56).

1.7 Genetisches klinisch typisches Parkinson-Syndrom

Die Gruppe des genetischen klinisch typischen PS besteht aus monogenen Formen, die durch autosomal-dominant vererbte Mutationen in *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35* sowie durch autosomal-rezessiv vererbte Mutationen in *Parkin*, *DJ-1* und *PINK1*, welche sich durch ein zusätzlich früheres Erkrankungsalter manifestieren, verursacht werden. In der vorliegenden Arbeit werden diese beiden Gruppen zum Vergleich mit genetischem klinisch atypischen PS genutzt.

1.7.1 Autosomal-dominante Parkinson-Gene: SNCA, LRRK2 und VPS35

Das erste autosomal-dominante Parkinson-Gen, *SNCA*, wurde erstmals im Jahr 1997 beschrieben (57). Entdeckt wurde das Gen bei einer großen Familie mit

italienisch-amerikanischer Herkunft sowie drei unabhängigen griechischen Familien (19). Alle Mutationsträger wiesen einen autosomal-dominanten Erbgang auf. Dabei scheint die Schwere des Phänotyps mit der Art der Genaberration zu korrelieren: So wurde berichtet, dass Patienten, bei denen Duplikationen festgestellt wurden, klinische Merkmale aufwiesen, die dem MP ähnlich sind (58). Patienten mit Triplikationen zeigen dazu im Gegensatz bei Beginn ein niedrigeres Alter, eine schnelle Progression und häufiger eine Demenz (59, 60). Das codierte Protein Synuklein ist Hauptbestandteil der Lewy-Körper. Damit kommt dem Gen eine besondere Bedeutung in diesem Forschungsthema zu, da es sowohl bei der Pathogenese des genetischen PS als auch im Rahmen des spontan auftretenden MP eine wichtige Rolle spielt (61).

Mutationen im zweiten Gen *LRRK2* fanden zwei Forschungsgruppen unabhängig voneinander im Jahr 2004 (62, 63). Diese traten in mehreren Familien mit autosomal-dominantem Erbgang auf. Die Patienten zeigten ein klinisch typisches PS mit relativ spätem Erkrankungsalter (62, 63). *LRRK2*-Mutationen sind die momentan am häufigsten beschriebenen Mutationen in Parkinsongen. So betrug die Häufigkeit der *LRRK2*-Gly2019Ser-Mutation 1 % der Patienten mit sporadischem PS und 4 % der Patienten mit hereditären PS (1, 64). Da Patienten mit einem *LRRK2*-assoziierten PS eine homogene Untergruppe mit einer gemeinsamen Pathophysiologie darstellen, hat sich das Gen in jüngster Vergangenheit zu einem vielversprechenden Ziel für die krankheitsmodifizierende Behandlung des PS herauskristallisiert (65).

VPS35 wurde als letztes dieser drei Gene mittels NGS im Jahr 2011 detektiert (66). Die Patienten der zuerst beschriebenen Familien zeigten ein Tremor-überwiegendes, auf L-Dopa ansprechendes PS (66, 67).

1.7.2 Autosomal-rezessive Parkinson-Gene: Parkin, DJ-1 und PINK1

Im Jahr 1998 wurden erstmals Mutationen im Gen *Parkin* bei mehreren japanischen Familien mit autosomal-rezessivem frühzeitigem PS beschrieben (68). Klinisch zeigten diese Patienten gehäuft eine Dystonie. Insgesamt war das klinische Bild bis auf den frühen Beginn und das langsame Fortschreiten mit anhaltender Wirkung auf L-Dopa jedoch ähnlich wie beim idiopathischen MP (<https://www.MDSGene.org>) (69). Es ist über alle ethnischen Gruppen hinweg die häufigste Form der EOPS und stellt etwa 10 - 20 % der Fälle des PS mit einem Erkrankungsbeginn innerhalb des vierten Lebensjahrzehnts dar und 0,4 - 0,7 % aller nicht-familiären PS in der Allgemeinbevölkerung (1, 70, 71, 72, 73).

Dagegen vereinen *PINK1*-Patienten 3,7 % der frühen (d. h. < 50 Jahre) PS-Fälle auf sich (73, 74). Klinisch fallen neben einem klinisch eher typischen PS auch psychiatrische Zeichen und Symptome auf (www.MDSGene.com).

Biochemisch sind sowohl bei *Parkin*- als auch *PINK1*-Mutationen Fehler bei der mitochondrialen Qualitätskontrolle beschrieben worden (74, 75).

DJ-1 wurde zum ersten Mal bei einer niederländischen und einer italienischen Familie mit autosomal-rezessivem Erbgang und einem frühen Erkrankungsalter beschrieben (76). Ein Anteil von 0,4 % der frühen (< 50 Jahre) PS-Fälle entfallen auf *DJ-1* (73). Damit sind Mutationen in dem Gen mit 33 auf der *MDSGene*-Plattform gelisteten Patienten die momentan seltensten der klinisch typischen, rezessiven Gene. *DJ1* kann als Antioxidans-Protein fungieren und spielt eine Rolle bei mitochondrialen Funktionen (73, 77).

1.8 *Movement Disorder Society Genetic Mutation Database*

Die *Movement Disorder Society Genetic Mutation Database (MDSGene)* (www.MDSGene.org) bietet eine umfassende Online-Ressource. Sie ermöglicht, genetische Mutationen mit Phänotypen von Bewegungsstörungen und anderen demographischen und klinischen Informationen zu verknüpfen (32, 78). Ziel ist es, Daten auf individueller Patientenebene systematisch zu extrahieren, zusammenzufassen und zu pflegen. Dabei erfasst die *MDSGene*-Datenbank Daten aus wissenschaftlichen Publikationen, in denen genetische, phänotypische und klinische Daten von Patienten mit Bewegungsstörungen beschrieben werden, deren Ursache eine Genmutation ist. Die Arbeit an dieser Datenbank wird durch die Internationale Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (MDS) unterstützt.

Erfahrene Spezialisten für Bewegungsstörungen, Genetiker und Epidemiologen haben das Studienkonzept 2016 unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Christine Klein und Prof. Dr. Katja Lohmann (Universität Lübeck) sowie Frau Prof. Dr. Connie Marras (*University of Toronto*) zusammengestellt. Die Datenbank ist frei verfügbar (<https://www.MDSGene.org>) und wird durch Mitarbeiter des Instituts für Neurogenetik Lübeck kontinuierlich ergänzt.

Um die Datenqualität der in *MDSGene* gespeicherten Datensätze zu gewährleisten, wurde von den Autoren der Datenbank das *MDSGene*-Protokoll entwickelt, in dem alle wesentlichen Schritte und Regeln für die Aufnahme neuer Daten festgeschrieben werden. Dieses Protokoll umfasst die Literaturrecherche, die Datenextraktion sowie die Daten(neu)formatierung. Zum aktuellen Zeitpunkt (25.12.2020) enthält *MDSGene* Daten zu 1.675 verschiedenen Mutationen bei 6.635 Patienten mit Bewegungsstörungen, die aus 1.254 Publikationen extrahiert

wurden. Dabei umfasst die Datenbank derzeit 12 Gene, die mit einem genetischen PS verbunden sind (PARK-LRRK2, PARK-SNCA, PARK-VPS35 (79), PARK-DJ1, PARK-Parkin, PARK-PINK1 (69), PARK-ATP13A2, PARK-DNAJC6, PARK-FBXO7, PARK-SYNJ1, PARK-VPS13C und PARK-DCTN1).

2 Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die mit atypischem Parkinson assoziierten Gene *ATP13A2*, *DNAJC6*, *FBXO7*, *SYNJ1*, *VPS13C* und *DCTN1* auf ihre demographischen, klinischen und genetischen Merkmale untersucht.

Dazu wurde im **ersten Schritt** eine systematische Extraktion, Zusammenfassung und Analyse dieser Patientendaten durchgeführt und anschließend statistisch ausgewertet.

Für diesen Teil der Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Erfassung der Daten zur Identifizierung von spezifischen Zeichen und Symptomen bei Patienten mit genetischem klinisch atypischen PS führt. Als Ziel galt dabei die Definition von „Red Flags“, d. h. Subtyp-spezifischen klinischen Zeichen bei den einzelnen genetischen klinisch atypischen PS-Gruppen.

In einem **zweiten Schritt** wurden diese Daten zwei weiteren Gruppen, (1) Patienten mit rezessiv klinisch typischem PS und (2) Patienten mit nicht-genetischem atypischen PS, gegenübergestellt.

Die Nullhypothese war, dass kein Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp der Daten von Patienten mit genetischem atypischen PS, Patienten mit genetischem klinisch typischen PS und Patienten mit nicht-genetischem atypischen PS besteht. Entsprechend ging die Alternativhypothese von einem Zusammenhang aus.

3 Methodik

3.1 Datenerhebung zum genetischen klinisch atypischen Parkinson-Syndrom

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um alle bislang in der englischsprachigen Fachliteratur publizierten Patientendaten mit genetischem klinisch atypischen PS und Mutationen in den Genen *ATP13A2*, *DNAJC6*, *SYNJ1*, *FBXO7*, *VPS13C* und *DCTN1* in die *MDSGene*-Datenbank zu übernehmen.

3.1.1 Systematische Literaturrecherche

Um relevante Publikationen zu Patienten mit Gendefekten zu finden, wurde die Literatur-Datenbank PubMed (<http://www.pubmed.gov>) nach bestimmten Suchbegriffen durchsucht. Die Suchbegriffe wurden dabei nach folgendem Muster zusammengestellt:

```
((parkinson * AND gene_name and alias_names) AND (gene * OR genetic * OR mutation * OR mutated))) AND „english“ [Language]
```

gene name: Die Literaturrecherche umfasste die Gene *ATP13A2*, *DNAJC6*, *SYNJ1*, *FBXO7*, *VPS13C* und *DCTN1*.

alias names: Die Aliasnamen der Genbezeichnungen wurden den Plattformen <https://www.omim.org> und <https://www.ensembl.org> entnommen.

Eine vollständige Liste der verwendeten Suchbegriffe findet sich im Anhang (Anhangstabelle 1). Insgesamt konnten durch Verwendung dieser Gen- und Alias-Namen bis zum 12.02.2020 insgesamt 673 Veröffentlichungen gefunden werden.

Im nächsten Schritt wurden die gefundenen Literaturstellen auf ihre Verwendbarkeit für die *MDSGene*-Datenbank geprüft. Nach Überprüfung des Titels wurden bereits 389 Veröffentlichungen ausgeschlossen, nach Überprüfung des Abstracts weitere 141. Schließlich wurden 143 Publikationen im Volltext entsprechend den Vorgaben des *MDSGene*-Protokolls geprüft (Abbildung 3).

Neben allgemeinen Gründen wie fehlende klinische Daten oder fehlende Beschreibung von Patienten führten auch spezifische Gründe zum Ausschluss von Individuen: (1) keine Anzeichen/unsichere Anzeichen oder Symptome von Parkinson bei den Betroffenen, (2) das Vorhandensein mehrerer Mutationen in verschiedenen Genen bei einem Individuum, (3) ein heterozygoter Zustand der Mutation bei den rezessiven Genen, (4) doppelte Beschreibung eines Patienten, (5) ein angenommener genetischer Status, der aber nicht getestet wurde und/oder ein unklarer genetischer Status sowie (6) fehlende Pathogenität der genetischen Variante. Ein weiterer Grund für den Ausschluss ganzer Datensätze waren Gruppendaten mit fehlenden bzw. zu wenigen klinischen Daten der Patienten.

Weitergearbeitet wurde nur mit Veröffentlichungen, die den folgenden Kriterien entsprachen:

- Die beschriebenen Mutationen traten bei Patienten, nicht in Tiermodellen auf.
- Die Veröffentlichung enthielt Patientendaten von mindestens einem betroffenen Träger von biallelischen *ATP13A2*-, *DNAJC6*-, *SYNJ1*-, *FBXO7*-, *VPS13C*-, oder heterozygoten *DCTN1*-Mutationen.
- Es lagen klinische Patientendaten vor oder es wurde darauf hingewiesen, dass der Patient von einem PS betroffen war. Berichte, in denen Patienten

nur paraklinisch betroffen waren oder nur nicht-motorischen Zeichen oder Symptome beschrieben wurden, wurden nicht aufgenommen.

Bei der Volltextprüfung wurden die gefundenen Artikel auch auf Hinweise in den Literaturangaben überprüft, die sich auf zusätzliche Studien oder ergänzende Angaben zu den betroffenen Mutationsträgern bezogen. Auf diese Weise konnten zusätzliche 13 Publikationen in die Analyse integriert werden.

Diese Berichte wurden dann bezüglich der Beschreibung der Genmutation und ihrer Träger weiter analysiert. Jede genetische Variante in den oben genannten Genen im homozygoten, kombiniert-heterozygoten oder bei *DCTN1*-Mutationsträgern im heterozygoten Status wurde in die Analyse einbezogen. Die genetische Variante musste in der Originalpublikation als krankheitsverursachend beschrieben worden sein. Genetische Varianten, die eine geringe Allelhäufigkeit ($MAF < 1 \%$) aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Die MAF für Sequenzvarianten wurde mit Hilfe der SNP-Datenbank (dbSNP, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) und/oder im ExAC-Browser (<http://exac.broadinstitute.org/>) bestimmt.

Berichte über Personen, die für die betreffenden Mutationen positiv getestet worden waren, aber keine Klinik aufwiesen (reduzierte Penetranz), wurden ausgeschlossen. Klinische Daten zu Patienten, die ein definitives oder wahrscheinliches PS hatten, wurden nur aufgenommen, wenn die Diagnose in der jeweiligen Publikation als PS beschrieben war oder im Sinne der britischen Brain Bank-Kriterien mit einer Bradykinese und mindestens einem zusätzlichen kardinalen Parkinson-Zeichen, d. h. Ruhetremor, Rigor und posturaler Instabilität, beschrieben wurde.

Insgesamt wurden hierdurch weitere 79 Veröffentlichungen ausgeschlossen, so dass am Ende mit Daten aus 77 Veröffentlichungen weitergearbeitet werden konnte (Abbildung 3, Literaturliste im Anhang Methoden).

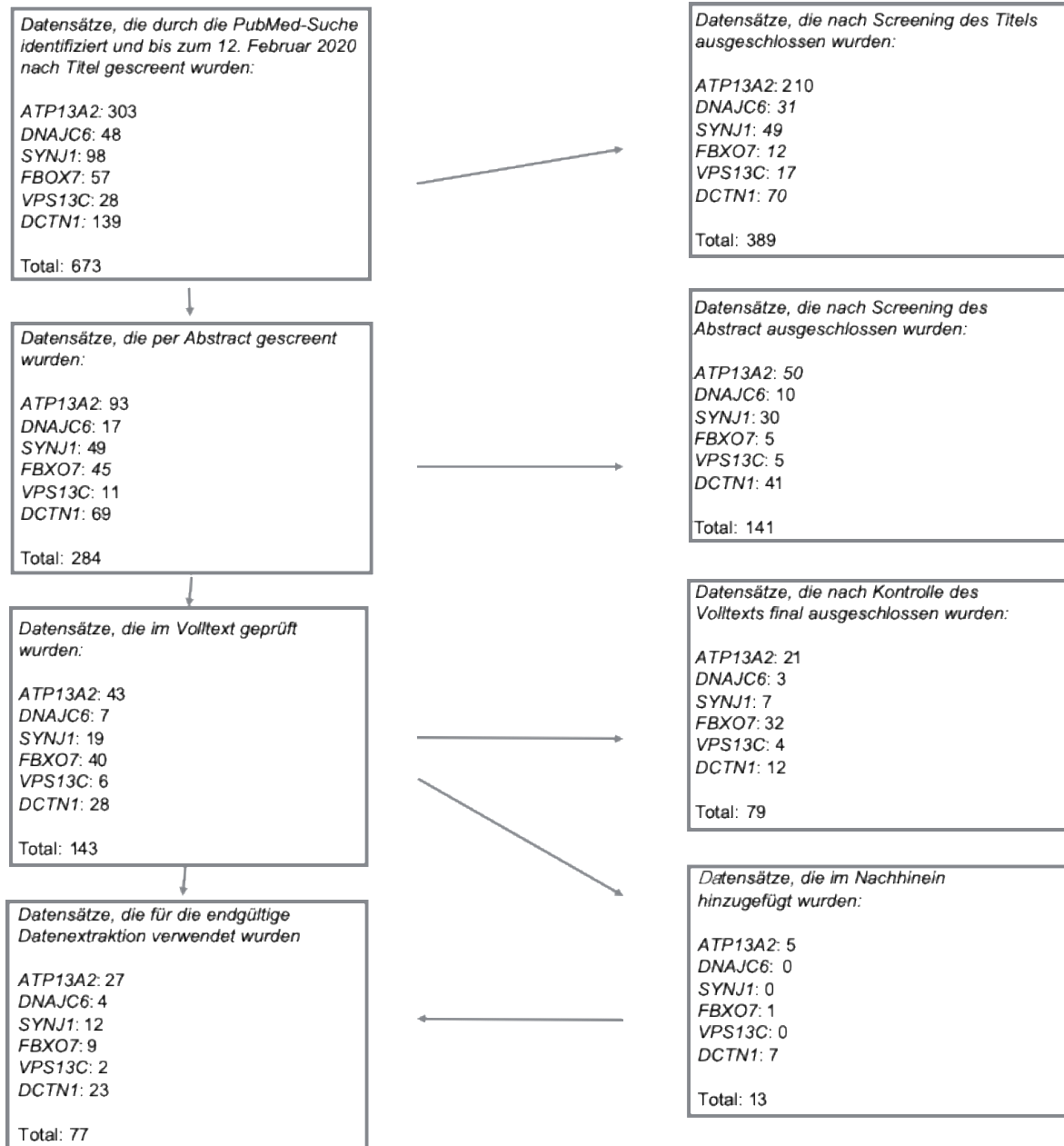


Abbildung 3: Ergebnisse des systematischen Screenings nach geeigneten Publikationen auf Abstraktions- und Volltextebene.

Datum der Literaturrecherche: 12. Februar 2020

3.1.2 Datenextraktion, -standardisierung und -übertragung in die Movement Disorder Society Genetic Mutation Database

Gemäß dem *MDSGene*-Protokoll wurden die demographischen, klinischen und genetischen Patienten-Informationen aus den verbliebenen 77 Publikationen extrahiert, standardisiert und dann in die entsprechenden Felder der *MDSGene*-Extraktionstabelle übernommen. Die Datenextraktion und die korrekte Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien wurde durch Mitarbeiter des Instituts für Neurogenetik der Universität Lübeck kontinuierlich gegengeprüft.

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit musste die Struktur der *MDSGene*-Standardextraktionstabelle auf Grund der Vielzahl von zusätzlichen Symptomen des genetischen klinisch atypischen PS, die sonst beim dominanten und rezessiven klinisch typischen PS nicht auftraten, stetig erweitert und angepasst werden. Die final extrahierten Zeichen und Symptome sind im Anhang aufgeführt. Die 30 im Verlauf neu aufgeführten Zeichen und Symptome sind blau unterlegt (Anhangstabelle 2).

Daten aus unterschiedlichen Publikationen, die den gleichen Patienten beschreiben, wurden zusammengefasst und mit dem neuesten Erscheinungsdatum eingetragen.

Wann immer nötig, wurden Mutationen auf das menschliche *human genome build* 37/hg19 übertragen und die Mutationskennungen entsprechend der Nomenklatur der Human Genome Variation Society (HGVS) umbenannt. Um fehlende Nomenklaturen zu ergänzen, wurden diese nach Möglichkeit mit Hilfe von Ensembl (<http://www.ensembl.org/>), dem *UCSC Genome Browser* (<https://genome.ucsc.edu>) und/oder der Mutation-Taster-Datenbank (<http://www.mutationtaster.org/>) aus anderen vorliegenden Informationen der betreffenden Publikationen generiert.

Phänotypische Variablen (klinische Anzeichen und Symptome, L-Dopa-Ansprechrage und Informationen über verschiedene motorische und nicht-motorische Skalen) wurden schwerpunktmäßig bezogen auf atypische Merkmale bewertet. Zu diesen Symptomen gehören Antecollis/Retrocollis, Pyramidenbahnschäden, Spastik, Alien-Limb-Syndrom, prominente und frühe autonome oder kognitive Beeinträchtigung, Kleinhirn-Symptome, frühe Stürze, frühe und lebhaft Halluzinationen bei der Einnahme von Dopaminagonisten, Augenbewegungsstörungen, schlechtes Ansprechen auf L-Dopa, Myoklonus, Krampfanfälle, Ataxie, Hypoventilations- und Respirationsschwierigkeiten, Gewichtsverlust, Apathie/Müdigkeit und eine frühe Dysphagie.

Informationen, die über die im *MDSGene*-Protokoll erlaubten begrenzten Eingabemöglichkeiten hinausgingen (z. B. ja/nein-Antworten in *MDSGene* erlaubt, aber Veröffentlichung enthält weitergehende Informationen), wurden entsprechend den *MDSGene*-Feldvorgaben eingetragen und die Zusatzinformationen im *MDSGene*-Feld „*comments_pat*“ vermerkt.

Als eine Familie galt nach dem *MDSGene*-Protokoll eine Gruppe direkt voneinander abstammender Personen. Sie bestand aus mindestens einer betroffenen Person, von der klinische Informationen in *MDSGene* aufgenommen wurden.

Mutationen, die bei Familienmitgliedern des Patienten identifiziert wurden, wurden in die Datenbank eingetragen, unabhängig davon, ob zu diesen Familienmitgliedern klinische Informationen vorlagen oder nicht. Von jedem genetisch getesteten Familienmitglied wurde die jeweilige genetische Mutation sowie der Mutationsstatus (hom/het_affected/unaffected) eingetragen. Mutationsnegative Familienmitglieder wurden nicht aufgenommen. Wenn diese Familienmitglieder trotzdem klinisch betroffen waren, wurde die Patientenzahl pro Familie im Datenbank-Feld

"num_wildtype_affected" vermerkt. Wenn sie nicht betroffen waren, wurde die Anzahl dieser Personen pro Familie im Feld "num_wildtype_unaffected" dokumentiert.

In die Extraktionstabelle wurden außerdem einige berechnete Werte eingetragen. Der *Combined Annotation Dependent Depletion* (CADD)-Score, der die Schädlichkeit von einzelnen Nukleotidvarianten sowie Insertions- und Deletionsvarianten im menschlichen Genom (80) anzeigt, und die Allelhäufigkeit im ExAC Browser, welcher ein groß angelegter Datensatz von Exom-Sequenzierungsdaten (81) ist, wurden mit Hilfe der jeweiligen Webseiten (<http://exac.broadinstitute.org> und <https://cadd.gs.washington.edu>) für jede einzelne Mutation eines Patienten bestimmt.

Der Grad der Pathogenität wurde durch die folgenden vier Aspekte bestimmt: (1) die Untersuchung der Co-Segregation der jeweiligen Krankheit in den angegebenen Stammbäumen und/oder der Anzahl der gemeldeten Mutationsträger, (2) der Häufigkeit der Varianten bei Kontrollen, im Sinne von in ~120.000 ethnisch unterschiedlichen Individuen aus dem gnomAD Browser (Genome Aggregation Database; <http://gnomad.broadinstitute.org/>), (3) dem entsprechenden CADD-Wert und (4) der funktionellen Evidenz aus veröffentlichten In-vitro- und In-vivo-Studien.

Nach dem angewandten Bewertungssystem wurden Varianten als "definitiv pathogen" (Punktzahl > 14), "wahrscheinlich pathogen" (Punktzahl 10 - 14), "möglicherweise pathogen" (Punktzahl 5 - 9) oder "gutartig" (Punktzahl < 5) klassifiziert (www.MDSGene.org/methods). Jede Evidenzdomäne wurde in vier Kategorien unterteilt, die jeweils spezifische "Punkte" akkumulierten, die nach Kategorien gewichtet wurden (siehe Tabelle 2). Gemeldete genetische Varianten,

die mit diesem Scoring-Algorithmus als gutartig eingestuft wurden, wurden nicht in die *MDSGene*-Datenbank hochgeladen.

Tabelle 2: Pathogenitätsbewertungsschema der Movement Disorder Society Genetic Mutation Database, adaptiert nach <https://www.MDSGene.org/methods>

Beweis der Pathogenität	Unterscheidung	Frequenz (gnomAD)	In-silico-Prognose (CADD-Punktzahl)	Funktionelle Studien	Punktzahl
gutartig	Nur ein einziger heterozygoter Patient (0 Punkte)	$\geq 0,01$ (0 Punkte)	< 10 (0 Punkte)	Nur negative Berichte oder das Fehlen von Studien (0 Punkte)	< 5
möglicherweise pathogen	≥ 1 biallelischer Patient für rezessive oder ≥ 2 einzelne heterozygote Patienten für dominante Gene oder 1 Familie (d. h. ≥ 2 betroffene Mutationsträger) (2 Punkte)	0,001-0,009 (1 Punkt)	10 bis < 15 (1 Punkt)	1 positive Studie (2 Punkte)	5 - 9
wahrscheinlich pathogen	2 Familien (3 Punkte)	0,0001-0,0009 (2 Punkte)	15 bis 20 (3 Punkte)	2 positive Studien oder Null-Allel (4 Punkte)	10 - 14
definitiv pathogen	> 2 Familien oder ≥ 1 de novo (6 Punkte)	$< 0,0001$ (3 Punkte)	> 20 (5 Punkte)	> 2 positive Studien (6 Punkte)	> 14

3.2 *Datenerhebung zum nicht-genetischen atypischen Parkinson-Syndrom*

Es wurde eine Datenbank mit insgesamt 362 Patienten mit klinischen Daten zu der MSA (51 Fälle), PSP (202 Fälle), FTLD (54 Fälle) und CBD (55 Fälle) von der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Höglinger (Klinikum rechts der Isar, München) zur Verfügung gestellt. Diese Daten wurden mit den Daten der zusammengefassten 140 monogenen, klinisch atypischen Patienten verglichen.

Die Proben wurden mit schriftlicher Zustimmung der Teilnehmer und/oder Angehörigen und der formellen ethischen Zustimmung der zuständigen Forschungsethik-Kommission der Technischen Universität München und der teilnehmenden Zentren (Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland; Universitätsklinikum Bordeaux, Frankreich; King's College, London, Großbritannien; Universität Lund, Schweden; Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande; Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spanien; Universität Saskatchewan, Kanada; Johns Hopkins University, Baltimore, USA; University of Pennsylvania, Philadelphia, USA) gesammelt. Es wurden ausschließlich Fälle mit der neuropathologischen Diagnose einer PSP (82, 83, 84), einer CBD (83, 85) einer MSA (86) und einer 4R-tau-negativen frontotemporalen lobären Degeneration (FTLD) (87) nach veröffentlichten Kriterien ausgewählt.

Die umfassende klinische Charakterisierung umfasste das Erkrankungsalter (Jahre), das Alter bei Tod (Jahre), die Krankheitsdauer (Jahre), das Geschlecht, Stürze, das Vorliegen einer supranukleären Blicklähmung, abnormale Sakkaden oder Verfolgungsjagden, kognitive Dysfunktion, Dysarthrie, L-Dopa-Ansprechen, autonome Funktionsstörungen und Halluzinationen.

4 Statistische Analysen

Die Erfassung und Auswertung der extrahierten Daten sowie ihre graphische und tabellarische Darstellung erfolgte unter Verwendung von Word 2019 und Excel 2019.

Um klinische und demographische Daten zwischen Personengruppen statistisch zu vergleichen, kam das Programm SPSS 25.0.0.0.1 (IBM, Armonk, NY) zum Einsatz.

Numerische Parameter wurden unter Verwendung des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf ihre Normalverteilung untersucht.

Im Rahmen der nicht-normalverteilten Parameter wurde bei der deskriptiven Statistik der Median und als Streuungsmaß der Interquartilsabstand (IQR, *interquartile range*) angegeben. Als nichtparametrischer Test für unabhängige Stichproben diente der Mann-Whitney-U-Test. Um Mehrfachtests zu berücksichtigen, wurden Bonferroni-adjustierte Alpha-Werte von 0,0125 (0,05/4) verwendet.

Dichotome Variablen werden in Prozent dargestellt. Bei den Analysen wurde ein statistisches Niveau von $p < 0,05$ als signifikant gewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Literaturrecherche und Übersicht über geeignete Studien und Patienten

Nach Abschluss der Literaturrecherche wurden Daten zu 140 Patienten aus 72 Familien extrahiert, welche aus 27 Veröffentlichungen zu *ATP13A2* (19 Familien mit insgesamt 36 Patienten), vier zu *DNAJC6* (5 Familien, 11 Patienten), neun zu *FBXO7* (10 Familien, 26 Patienten), 12 zu *SYNJ1* (9 Familien, 17 Patienten), zwei zu *VPS13C* (4 Familien, 4 Patienten) und 23 zu *DCTN1* (25 Familien, 46 Patienten) in die weitere Analyse aufgenommen wurden.

Tabelle 3: Übersicht über die Anzahl der Literaturquellen, Familien und Patienten pro Gen

Gendefekt	Anzahl Literaturquellen	Anzahl Familien	Anzahl Patienten
<i>ATP13A2</i>	27	19	36
<i>DNAJC6</i>	4	5	11
<i>FBXO7</i>	9	10	26
<i>SYNJ1</i>	12	9	17
<i>VPS13C</i>	2	4	4
<i>DCTN1</i>	23	25	46
Gesamt	77	72	140

100 Patienten (71 %) wiesen atypische Zeichen und Symptome eines PS auf. Bei einem *DNAJC6*-Mutationsträger wurde ein klinisch typisches PS beschrieben. Für die restlichen 39 Patienten waren keine Informationen über das Vorhandensein atypischer Zeichen und Symptome eines PS verfügbar.

5.2 Alter

Der Median des Erkrankungsalters der 127 Patienten mit verfügbaren Daten lag bei 24,0 Jahren (IQR: 15 - 47 Jahre). Patienten mit einem rezessiven, klinisch atypischem PS zeigten ein signifikant jüngeres Erkrankungsalter als die Patienten mit einer dominanten, klinisch atypischen Form ($p = 2,7 * 10^{-19}$) (Tabelle 4 und Abbildung 4).

Tabelle 4: Übersicht über das mediane Erkrankungsalter und das geschlechtsspezifische Erkrankungsalter pro Gen (Alter in Jahren)

¹ n = 7 fehlende Geschlechtsdaten

Gen	Medianalter zum Erkrankungsbeginn (IQR)	Anzahl der Patienten (fehlende Daten)	Medianalter bei Erkrankungsbeginn bezogen auf die Anzahl von weiblichen / männlichen Patienten
ATP13A2	14,5 Jahre (12 - 17)	34 (n = 2)	15,0 Jahre, n = 14 / 13,5 Jahre, n = 20
DNAJC6	11,0 Jahre (10 - 29)	11 (n = 0)	10,5 Jahre, n = 6 / 11,0 Jahre, n = 5
FBXO7	17,0 Jahre (14 - 21)	17 (n = 9)	17,0 Jahre, n = 9 / 16,5 Jahre, n = 8
SYNJ1	22,0 Jahre (16 - 28)	17 (n = 0)	22,0 Jahre, n = 7 / 21,0 Jahre, n = 10
VPS13C	29,0 Jahre (1)	2 (n = 2)	25,0 Jahre, n = 1 / 33,0 Jahre, n = 1
DCTN1	49,0 Jahre (46 - 54)	46 (n = 0)	49,5 Jahre ¹ , n = 14 / 50,0 Jahre ¹ , n = 25
Gesamt	24,0 Jahre (15 - 47)	127 (n = 13)	22,0 Jahre, n = 51 / 24,0 Jahre, n = 69

Das jüngste mediane Alter zu Beginn der Erkrankung (AAO) lag bei 11,0 (IQR: 10 - 29) Jahren und wurde für *DNAJC6*-Mutationsträger berichtet. Das höchste Alter wiesen *DCTN1*-Mutationsträger mit 49,0 (IQR: 46 - 54) Jahren auf (Tabelle 4).

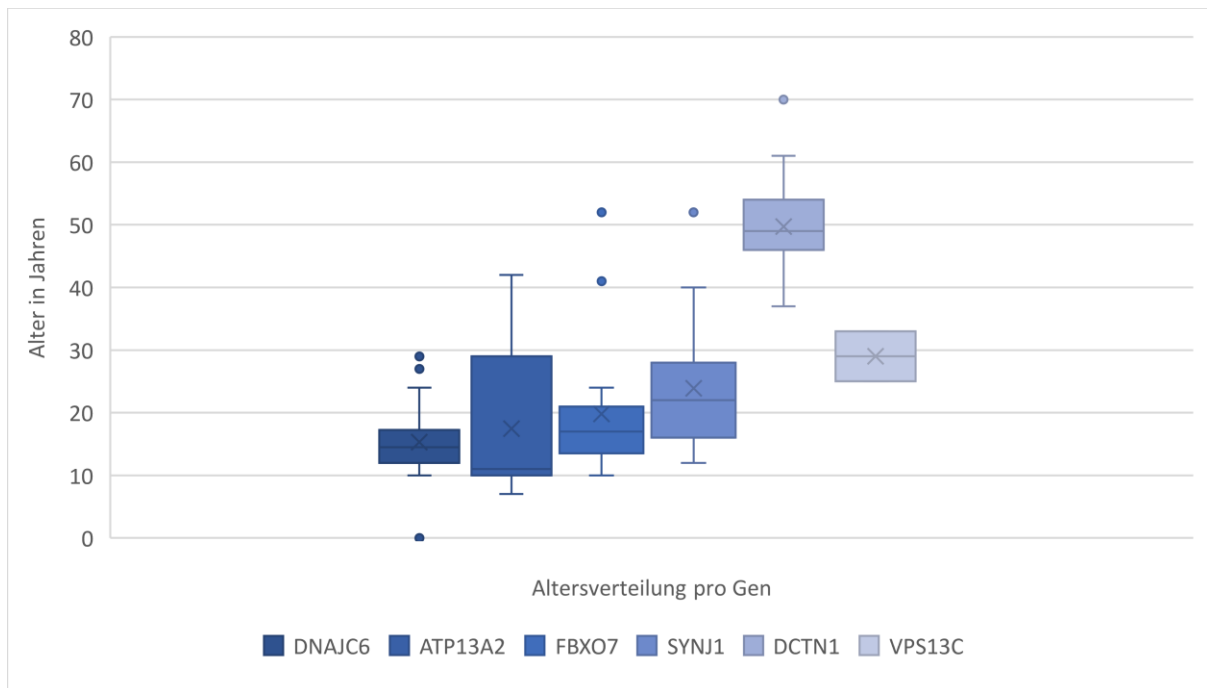


Abbildung 4: Die empirische Verteilung des Alters zu Beginn der Erkrankung für ATP13A2, DNAJC6, FBXO7, SYNJ1, VPS13C und DCTN1

5.3 Epidemiologie

Insgesamt waren 39 % (n = 55) der Patienten Frauen und 56 % (n = 78) Männer. Bei sieben Patienten fehlte eine Information zum Geschlecht. Die Patienten stammten aus 28 verschiedenen Herkunftsländern, wobei der Iran (16 Patienten, 5 Familien), Japan (16 Patienten, 8 Familien), die Türkei (15 Patienten, 8 Familien), Frankreich (9 Patienten, 4 Familien) und Kanada (9 Patienten, 4 Familien) am häufigsten genannt wurden. Drei der Patienten aus dem Iran waren *ATP13A2*-Mutationsträger, 10 *FBXO7*-Mutationsträger und 3 *SYNJ1*-Mutationsträger. Sowohl 15 der 16 Patienten aus Japan als auch acht der neun Patienten aus Kanada waren *DCTN1*-Mutationsträger (Abbildung 20).

5.4 Übersicht über die genetischen Daten

Über alle sechs analysierten Gene hinweg wurden insgesamt 57 genetische Varianten extrahiert. Die meisten Varianten wurden als wahrscheinlich pathogen eingestuft (n = 40). Außerdem wurden 13 Varianten als definitiv und 4 Varianten als möglicherweise pathogen definiert (Tabelle 5). Vier Varianten wurden als gutartig eingestuft und somit von dieser Überprüfung ausgeschlossen (Anhangstabelle 3).

Tabelle 5: Zusammenfassung der verschiedenen Arten der Pathogenität pro Gen und Anzahl der Mutationen

Typ der Pathogenität	Gen	Anzahl der Mutationen
definitiv	<i>ATP13A2</i>	7
	<i>DNAJC6</i>	0
	<i>SYNJ1</i>	1
	<i>FBXO7</i>	3
	<i>VPS13C</i>	0
	<i>DCTN1</i>	2
wahrscheinlich	<i>ATP13A2</i>	13
	<i>DNAJC6</i>	4
	<i>SYNJ1</i>	7
	<i>FBXO7</i>	4
	<i>VPS13C</i>	6
	<i>DCTN1</i>	6
möglicherweise	<i>ATP13A2</i>	0
	<i>DNAJC6</i>	1
	<i>SYNJ1</i>	1
	<i>FBXO7</i>	0
	<i>VPS13C</i>	0
	<i>DCTN1</i>	2

Missense-Mutationen stellten den häufigsten Mutationstyp dar (n = 29, 51 %). Die restlichen Varianten umfassten insgesamt 12 *Frameshift*- (21 %), neun *Nonsense*- (16 %), fünf Spleiß-Mutationen (9 %), eine stille Mutation (2 %) und eine *In-Frame*-

Deletion (2 %). Insgesamt waren von den 47 (77 %) Indexpatienten, die Varianten in *ATP13A2*, *SYNJ1*, *DNAJC6*, *FBXO7* oder *VPS13C*-Genen trugen, 36 homozygot und 11 kombiniert-heterozygot. Alle 26 Index *DCTN1*-Mutationsträger trugen eine heterozygote Mutation.

5.5 Phänotypische und mutationsbedingte Details nach Genen

Im Folgenden sind zum vereinfachten Überblick Tabellen und Abbildungen nur für die größten Patientengruppen der *ATP13A2*- und *DCTN1*-Genträger dargestellt. Die ergänzenden Informationen zu den weiteren vier Genen sind im Anhang zu finden.

5.5.1 ATP13A2

Die 36 PARK-*ATP13A2*-Patienten stammten aus 19 Familien. 39 % (n = 14) der Patienten waren weiblich. Das mediane AAO betrug 14,0 Jahre (IQR: 12 - 17) (Abbildung 4). Das am häufigsten genannte Kardinalsymptom war die Bradykinese (89 %, n = 32), gefolgt von einem Rigor (83 %, n = 30), einem Tremor (56 %, n = 20) und der posturalen Instabilität (28 %, n = 10) (Abbildung 5).

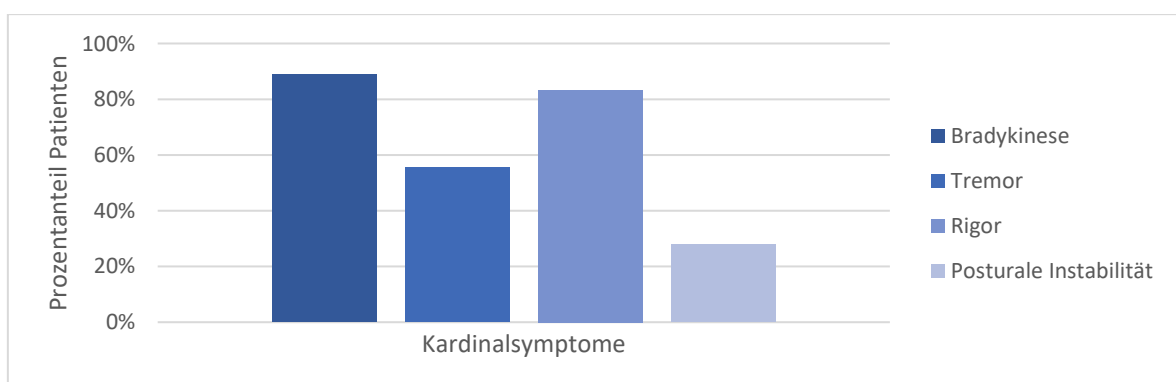


Abbildung 5: Berichtete Kardinalzeichen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und *ATP13A2*-Mutationen

Abgesehen von den kardinalen Anzeichen des PS waren ein Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit (75 %, n = 27) und psychotische Zeichen und Symptome (50 %, n = 18) die häufigsten klinischen Merkmale. Weitere Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 20 % der Patienten berichtet wurden, waren eine Dyskinesie 39 % (n = 14), Dystonie 39 % (n = 14), Dysarthrie/Anarthrie (36 %, n = 13), Gangstörungen/Stürze (33 %, n = 12) und Hypomimie (28 %, n = 10). Eine ausführliche Aufzählung der klinischen Zeichen und Symptome erfolgt in den Abbildungen 6 und 7.

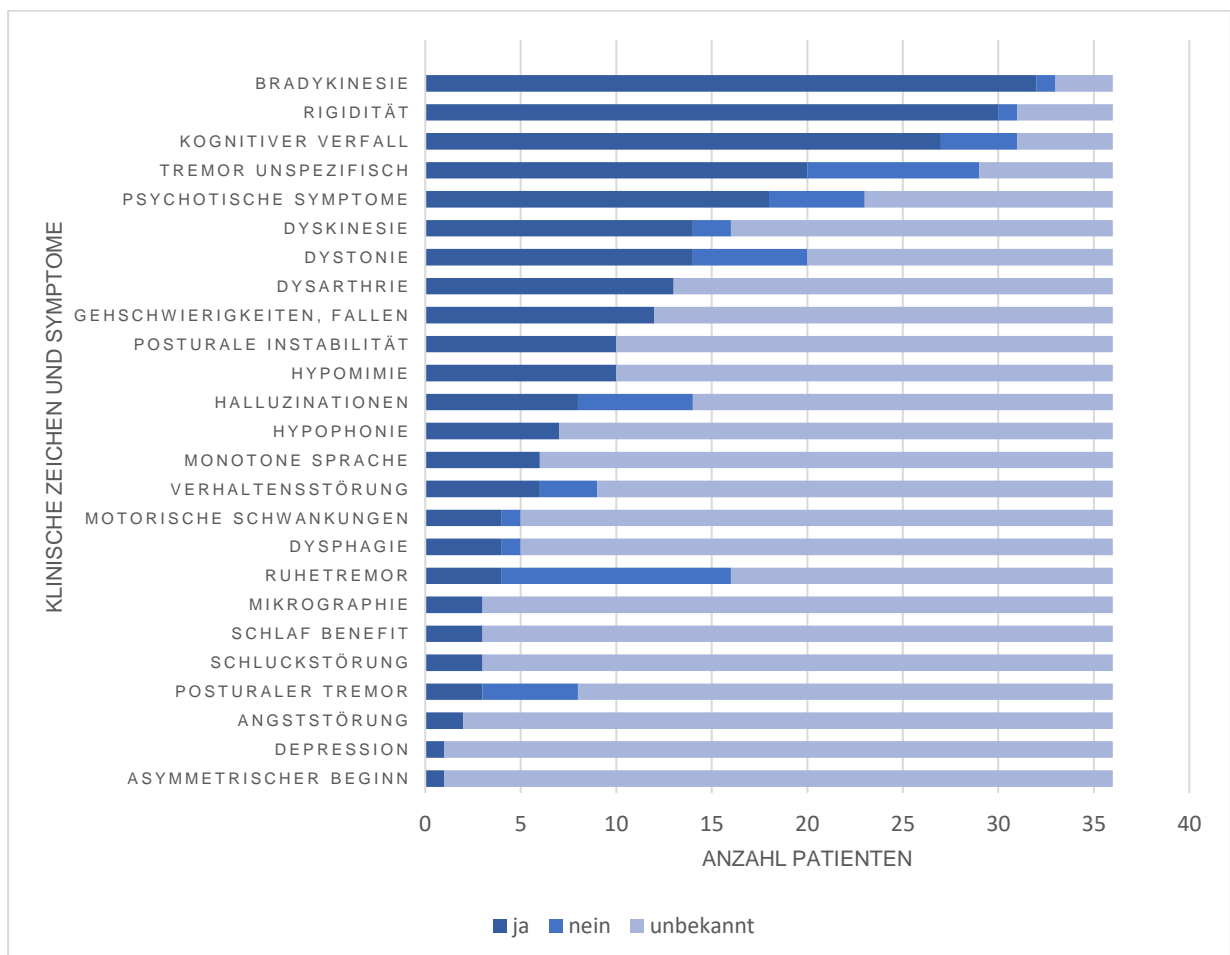


Abbildung 6: Die häufigsten klinisch typischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen

Insgesamt wurden bei 83 % (30 Fälle) der Patienten atypische PS-Symptome gemeldet, während bei keinem Patienten ein klinisch typisches PS beschrieben wurde. Die am häufigsten berichteten atypischen Merkmale umfassten sakkadische Anomalien (53 %, n = 19), Blicklähmung (53 %, n = 19), Spastik/Pyramidenzeichen (53 %, n = 19) und einen Minimyoklonus (50 %, n = 18) (Abbildung 7).

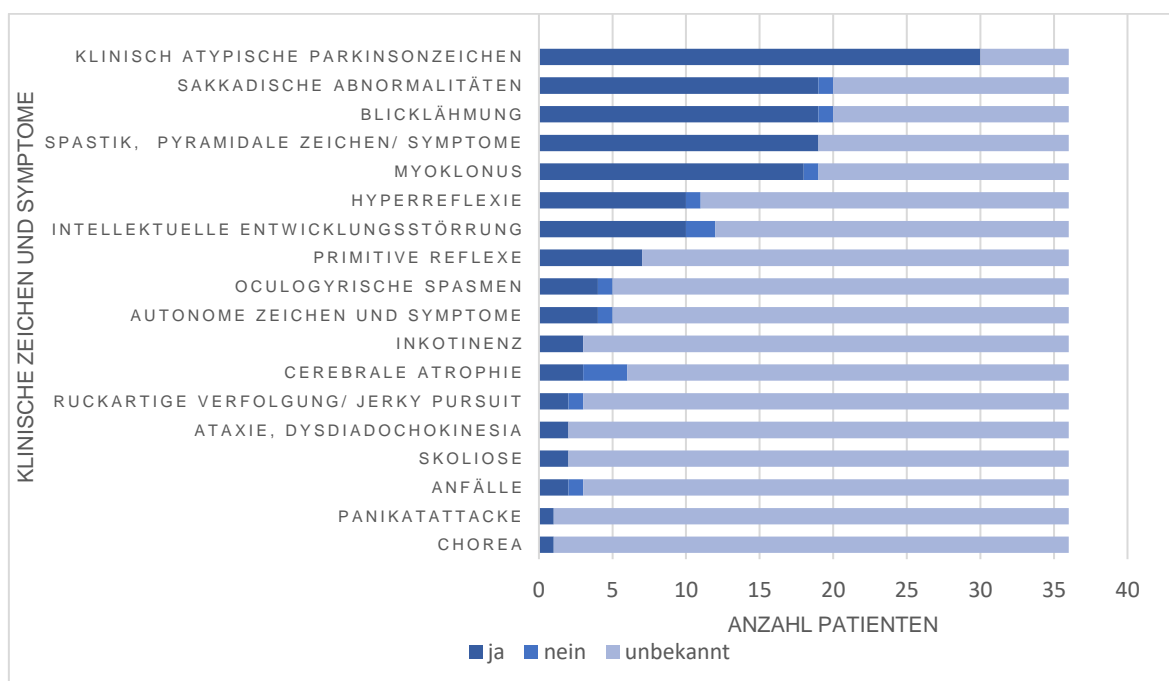


Abbildung 7: Die häufigsten atypischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen

Am häufigsten wurden die Patienten initial durch eine Bradykinese (42 %, n = 15), intellektuelle Entwicklungsstörung (19 %, n = 7), einem Rückgang kognitiver Leistungen (17 %, n = 6) und Gangstörungen/Stürze (14 %, n = 5) auffällig (Abbildung 8).

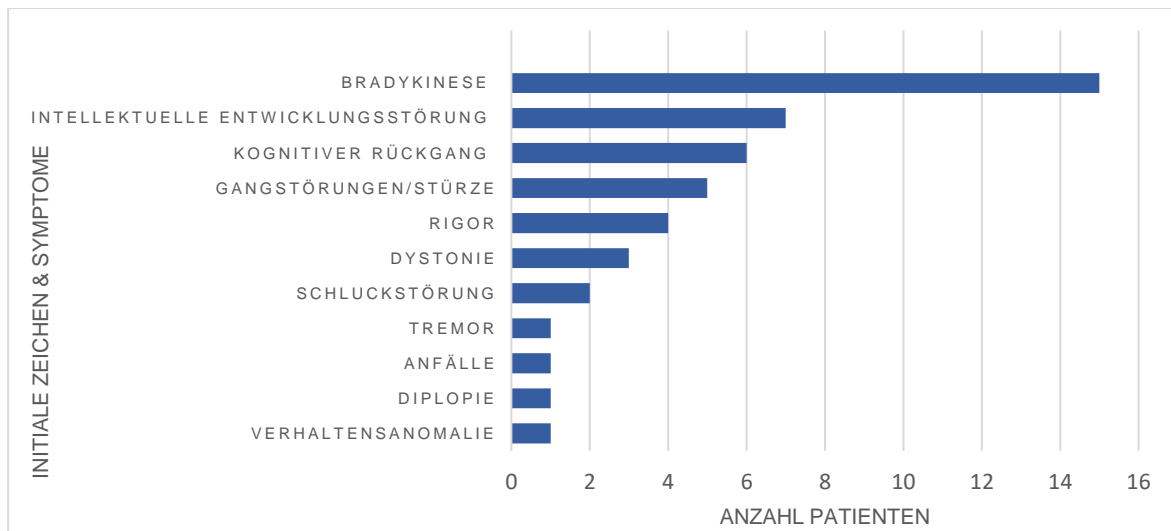


Abbildung 8: Die häufigsten initialen Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen

Eine L-Dopa-Therapie wurde bei 72 % (n = 26) der Patienten begonnen, von denen jeweils etwa ein Drittel ein gutes, ein moderates oder ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung (Abbildung 9) hatte. Allerdings entwickelten etwa 50 % (12 Fälle) dieser Patienten nachträglich Nebenwirkungen der Therapie.

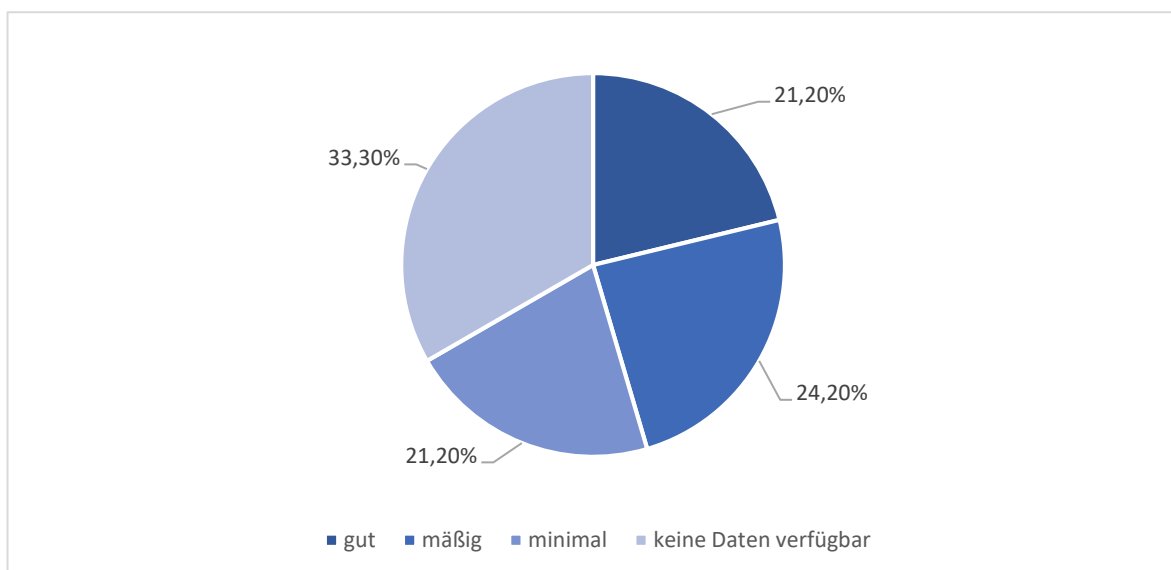


Abbildung 9: Qualitative Ansprechrate auf eine Levodopa-Therapie bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen

Im ATP13A2-Gen wurden insgesamt zwanzig verschiedene Varianten berichtet. Eine detaillierte Übersicht über die Lokationen der Mutationen neben ihrem

Pathogenitätsstatus im *ATP13A2*-Gen und im *ATP13A2*-Protein ist in Abbildung 10 dargestellt.

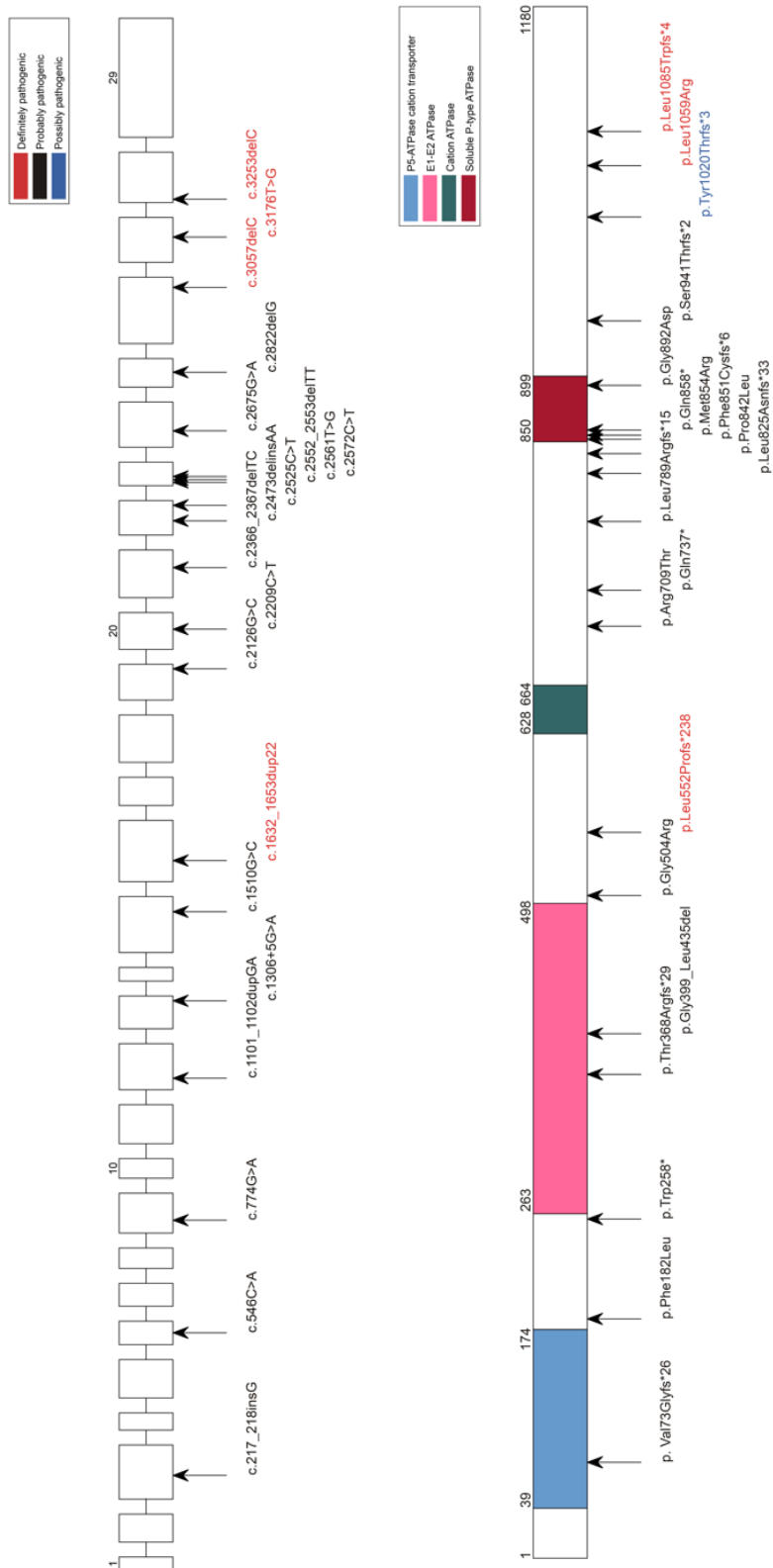


Abbildung 10: Schematische Darstellung des *ATP13A2*-Gens (linkes Schema) und des Proteins (rechtes Schema) sowie der aufgeführten Mutationen

Die häufigste Mutation c.3057delC wurde bei sechs Patienten gefunden (Abbildung 11). Der häufigste Mutationstyp waren Leserasterverschiebungen (45 %, neun Mutationen), gefolgt von *Missense*- (35 %, sieben Mutationen), *Nonsense*- (15 %, drei Mutationen) und *Splice-Site* Mutationen (5 %, eine Mutation). Dreizehn (81 %) aller Indexpatienten trugen eine homozygote und drei (19 %) eine kombiniert-heterozygote Mutation.

Vier Mutationen (20 %) der Sequenzvarianten wurden als „definitiv pathogen“, 80 % (16 Mutationen) als „wahrscheinlich pathogen“ und keine als „möglicherweise pathogen“ klassifiziert. Zwei (c.746C>T, c.3205G>A) der ursprünglich extrahierten Sequenzvarianten wurden anschließend als „gutartig“ klassifiziert und damit von allen weiteren Analysen dieser Studie ausgeschlossen (Anhangstabelle 3).

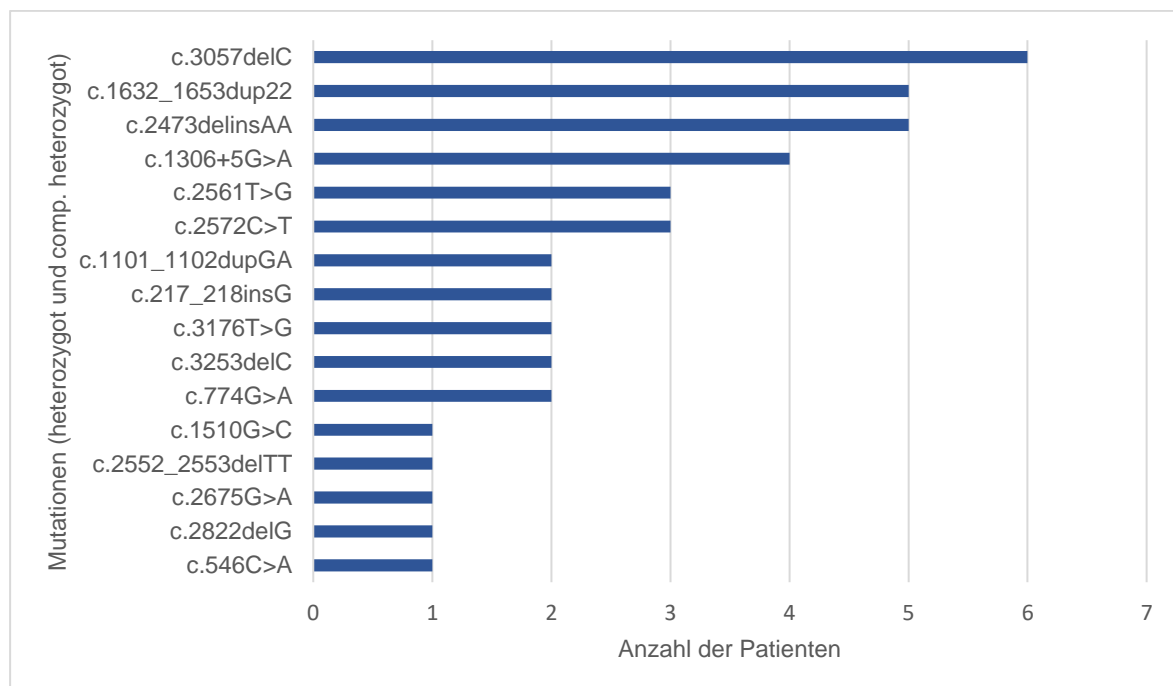


Abbildung 11: Anzahl der Mutationen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und ATP13A2-Mutationen

Einunddreißig Familienmitglieder aus 13 Familien trugen die jeweilige kausale Mutation im heterozygoten Zustand. Ein Patient (88) wies die kausale Mutation im homozygoten Zustand auf, ohne klinische Anzeichen oder Symptome zu zeigen.

Mutationen in *ATP13A2* treten fast weltweit auf (Abbildung 12), die meisten PARK-*ATP13A2* Patienten stammten aus Jordanien (n = 5, eine Familie) und Griechenland (n = 5, eine Familie).

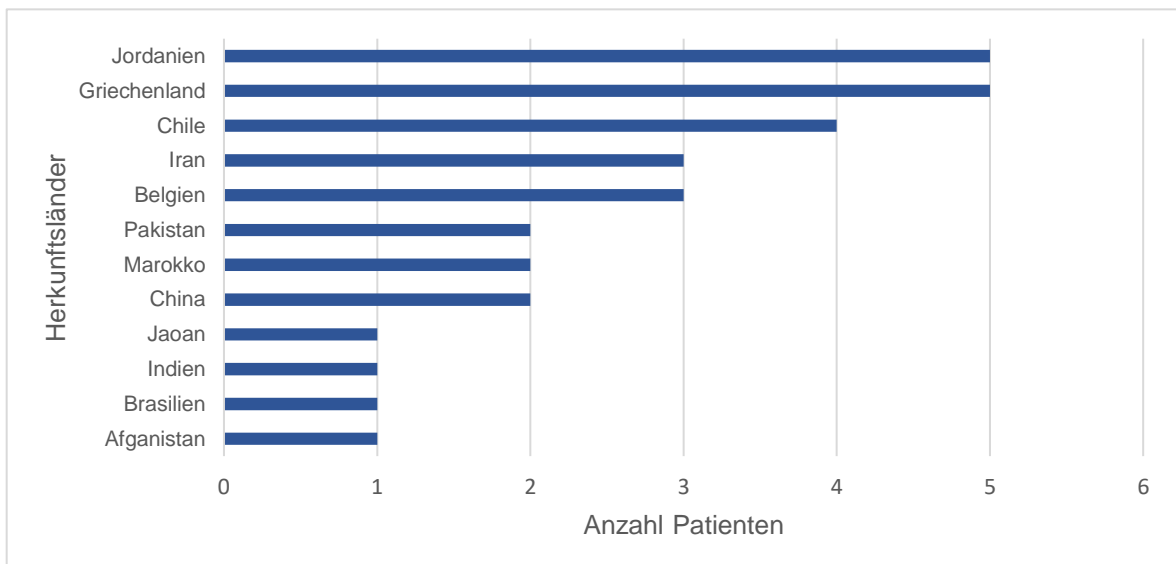
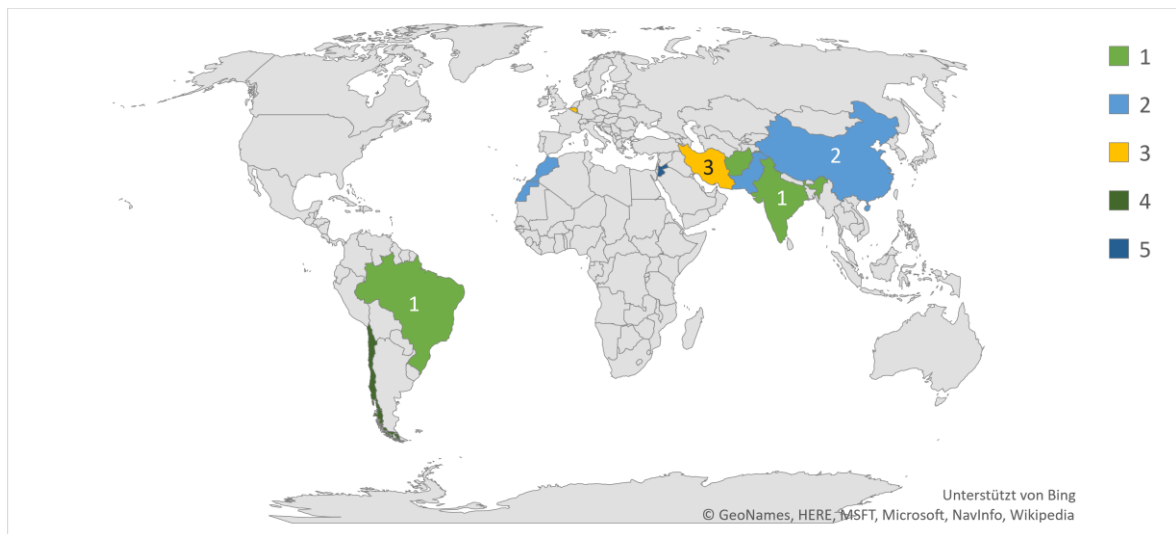


Abbildung 12: Weltweite Verteilung von Patienten mit nicht-benignen Varianten von *ATP13A2* (vier Patienten ohne verfügbare Information)

5.5.2 DNAJC6

Es wurden Daten für 11 PS-Patienten mit *DNAJC6*-Mutationen aus fünf Familien mit einem Frauenanteil von 55 % (n = 6) extrahiert. Das mediane AAO der Erkrankung betrug bei diesen Patienten 11,0 Jahre (IQR: 10 - 29).

Die Kardinalzeichen Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität (100 % (11 Fälle)) wurden bei allen Patienten als Kardinalsymptome berichtet, während ein Tremor bei 91 % (n = 10) der Fälle dokumentiert war (Abbildung 1A Anhang).

Abgesehen von den kardinalen Anzeichen waren eine Spastik/Pyramidenbahnzeichen sowie eine Dysarthrie die häufigsten (jeweils in 46 % (n = 5)) klinischen Merkmale, die bei den Patienten berichtet wurden. Anzeichen und Symptome, die bei mehr als 20 % der Patienten beschrieben wurden, waren: Dystonie (36 %, n = 4), psychotische Zeichen und Symptome (36 %, n = 4), Störungen der geistigen Entwicklung (36 %, n = 4) und Dyskinesie (27 %, n = 3) (Abbildung 2A Anhang).

Der Anteil der Patienten mit atypischen PS-Symptomen betrug 46 % (n = 5). Von einem Patienten wurde berichtet, dass er an „klinisch typischer PS“ leiden würde (41). Die häufigsten beschriebenen atypischen Zeichen und Symptome waren Spastik/Pyramidenbahnzeichen (46 %, n = 5), eine intellektuelle Entwicklungsstörung oder eine Hyperreflexie (beide 36 %, n = 4) (Abbildung 3A Anhang).

Die beiden Zeichen und Symptome, die bei Patienten mit *DNAJC6*-Mutationen initial am häufigsten beobachtet wurden, waren ein Tremor (64 %, n = 7) sowie eine Bradykinesie (55 %, n = 6) (Abbildung 4A Anhang).

Von neun Patienten (82 %), die eine L-Dopa-Therapie erhielten, profitierten acht davon. Von diesen hatten sieben eine gute (88 %) Resonanz (Abbildung 5A

Anhang). Allerdings entwickelten 55 % (n = 6) der Patienten anschließend Nebenwirkungen der Therapie.

Die 11 PARK-*DNAJC6*-Patienten trugen insgesamt fünf verschiedene Mutationen, die als pathogen eingestuft wurden. Dabei wurden 80 % (vier Fälle) der Sequenzvarianten als wahrscheinlich pathogen und 20 % (ein Fall) als möglicherweise pathogen klassifiziert. Aufgrund der Einstufung als „gutartig“ wurde eine der ursprünglich extrahierten Sequenzvarianten (c.1468+83del) von allen weiteren Analysen dieser Studie ausgeschlossen (Anhangstabelle 3). Alle Indexpatienten (100 %) trugen homozygote Mutationen. Die häufigste Mutation c.2371C>T wurde bei vier Patienten gefunden (Abbildung 6A Anhang). Insgesamt wurden fünf verschiedene Varianten im *DNAJC6*-Gen berichtet, darunter jeweils zwei *Nonsense*- und jeweils eine *Missense*-, *Splice-Site* und stille Mutation.

Eine detaillierte Übersicht über die Lokalisierung der Mutationen und deren Pathogenitätsstatus für *DNAJC6* ist im Anhang (Abbildung 7A Anhang) zu finden.

In einer der fünf analysierten Familien, die mit PARK-*DNAJC6* in Verbindung gebracht wurden, wurde von einem Familienmitglied mit einer homozygoten Mutation berichtet, der klinisch nicht betroffen war (30).

Am häufigsten wurden Patienten aus der Türkei (36 %, n = 4) beschrieben (Abbildung 8A Anhang).

5.5.3 **FBXO7**

Es wurden Daten von 26 Patienten mit *FBXO7*-Mutationen aus 10 Familien mit einem Frauenanteil von 42 % (11 Fälle) und einem Medianalter von 17 Jahren (IQR: 13,5 - 21) extrahiert. Im Rahmen der Kardinalsymptome wurde eine Bradykinesie

bei 73 % (n = 19), ein Tremor bei 42 % (n = 11), ein Rigor bei 69 % (n = 18) und eine posturale Instabilität bei 54 % (n = 14) der Patienten berichtet (Abbildung 1B Anhang).

Häufig angeführte Merkmale umfassten psychotische Zeichen und Symptome (42 %, n = 11), Dysarthrie/Anarthrie (39 %, n = 10), Dyskinesie (39 %, n = 10) und ein Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit (23 %, n = 6) (Abbildung 2B Anhang).

Nach den kardinalen Zeichen wurden die klinisch atypischen Merkmale einer Spastik/Pyramidenzeichen bei 73 % (n = 19) und ein Pes equinovarus bei 39 % der Fälle (n = 10) am häufigsten genannt. Insgesamt wurden bei 92 % (n = 24) der Patienten atypische PS-Symptome gemeldet (Abbildung 3B Anhang). Zu den übrigen Patienten fehlten Informationen.

Initial wurden bei den Patienten häufig eine Bradykinesie (31 %, n = 8) und ein Tremor (27 %, n = 7) festgestellt (Abbildung 4B Anhang).

Achtzehn (69 %) Patienten erhielten eine L-Dopa-Therapie. Die Patienten mit vorhandenen Informationen reagierten hierauf gut in 54 % (n = 6), moderat in 27 % (n = 3) und minimal/intermittierend in 18 % (n = 2) der Behandlungen (Abbildung 5B Anhang).

Vierzehn Patienten (78 %) entwickelten auf Grund der L-Dopa-Therapie Nebenwirkungen. Ein Patient wurde als nikotinempfindlich gemeldet (89).

Es wurden sieben verschiedene Varianten im *FBXO7*-Gen berichtet, alle im homozygoten oder kombiniert-heterozygoten Zustand. Insgesamt konnten bei den berichteten *FBXO7*-Mutationsträgern sieben unterschiedliche Mutationen gefunden werden. Die Nonsense-Mutation c.1492C>T war die häufigste Mutation und wurde bei 11 Patienten aus fünf Familien gefunden (Abbildung 6B und Abbildung 7B Anhang). Zu 57 % (n = 4) wurden *Missence*-, zu 29 % (n = 2) *Nonsense*- und zu

14 % (n = 1) *Splice-Site*-Varianten berichtet. In 43 % (drei Mutationen) der Fälle wurden Sequenzvarianten als „definitiv pathogen“ und in 57 % (vier Mutationen) als „wahrscheinlich pathogen“ gewertet. Keiner der Sequenzvarianten wurden als „möglicherweise pathogen“ oder „gutartig“ eingestuft (Tabelle 5).

Am häufigsten stammten die Patienten aus dem Iran (n = 10, eine Familie) und der Türkei (n = 8, fünf Familien) (Abbildung 8B Anhang).

5.5.4 SYNJ1

Die Suche nach PARK-*SYNJ1* Mutationsträgern ergab insgesamt 17 PS-Patienten, die aus neun Familien stammten. Der Anteil der Frauen betrug 41 % (sieben Fälle). Bis auf einen Patienten wurde bei jedem Mutationsträger über eine familiäre Vorgeschichte eines PS (94 %, n = 16) berichtet. Das mediane AAO betrug 22 Jahre (IQR: 16 - 28). Detaillierte Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Am häufigsten wurden als kardinale PS-Zeichen und Symptome eine Bradykinesie (82,4 %, n = 14) und ein Tremor (82,4 %, n = 14) angegeben (Abbildung 1C Anhang).

Daneben zeigte sich bei vielen Fällen eine Dystonie (65 %, n = 11), ein kognitiver Rückgang (47 %, n = 8), Gangstörungen (47 %, n = 8) und eine Hypomimie (41 %, n = 7). Weitere klinische Anzeichen und Symptome, die bei mehr als 20 % der Patienten auftraten, waren eine Dysarthrie/Anarthrie (35 %, n = 6) und Dyskinesie (29 %, n = 5) (Abbildung 2C Anhang).

Keiner der Patienten wies ein klinisch typisches PS auf. Im Vergleich zu den fünf anderen Genen wurden epileptische Anfälle (29 %, n = 5) häufig beschrieben. Des Weiteren wurde bei 18 % (n = 3) der Patienten eine Blicklähmung und eine Schlafstörung berichtet (Abbildung 3C Anhang).

Die häufigsten Anfangssymptome der Patienten mit einer *SYNJ1*-Mutation waren eine Bradykinesie (59 %, n = 10), Tremor (53 %, n = 9) und ein Rigor (29 %, n = 5) (Abbildung 4C Anhang).

Eine L-Dopa-Therapie wurde initial bei 88 % (n = 15) der Patienten getestet. Bei 53 % (n = 9) dieser Patienten konnte dabei ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. Die Quantifizierung der Ansprechrate war für sechs Patienten verfügbar: Fünf Patienten zeigten ein gutes Ansprechen (83 %, n = 5) und einer ein schlechtes Ansprechen (17 %, n = 1) (Abbildung 5C Anhang). Sieben Patienten (41 %) entwickelten in der Folge der Therapie Nebenwirkungen.

Zwei Patienten zeigten eine gute Wirkung auf Clonazepam in Kombination mit Pramipexol (90).

Bei den 15 *PARK-SYNJ1*-Patienten wurden insgesamt neun verschiedene Sequenzvarianten berichtet. Bei fünf Indexpatienten (63 %) befanden sich Varianten in einem homozygoten und bei den restlichen drei Indexpatienten (38 %) in einem heterozygoten Zustand. Die häufigste Mutation war c.773G>A (sechsmal homozygot, zweimal kombiniert-heterozygot) (Abbildung 6C und 7C Anhang), gefunden bei 47 % (n = 8) der Patienten. Die häufigste Mutationsart waren *Missense*-Mutationen (63 %, n = 5).

Die Sequenzvarianten wurden in 12,5 % (n = 1) als „eindeutig pathogen“, 75,0 % (n = 6) als „wahrscheinlich pathogen“ und in 12,5 % (n = 1) als „möglicherweise pathogen“ klassifiziert (Tabelle 5). Es gab eine Sequenzvariante, die als „gutartig“ klassifiziert und somit von allen weiteren Analysen dieser Studie ausgeschlossen wurde (Anhangstabelle 3).

Zusätzlich zu den *PARK-SYNJ1* Patienten wurden 11 Mutationsträger aus sieben Familien mit Krankheitszeichen und Symptomen ohne Zeichen eines PS berichtet.

Die beschriebenen Anzeichen und Symptome umfassten dabei insbesondere epileptische Anfälle (82 %, n = 9), Entwicklungsverzögerung (46 %, n = 5) und eine kognitive Abnahme (27 %, n = 3).

Die Patienten stammten am häufigsten aus Italien (n = 4, zwei Familien) und dem Iran (n = 3, zwei Familien) (Abbildung 8C Anhang).

5.5.5 VPS13C

Die vier PARK-*VPS13C* Patienten stammten alle aus unterschiedlichen Familien. Drei der vier Patienten waren Frauen (n = 3). Das AAO betrug 25 und 33 Jahre (n = 2, 50 % fehlende Daten).

Als kardinale PS-Zeichen und Symptome wurden am häufigsten eine Bradykinese sowie ein Rigor beschrieben (bei drei von vier Patienten) (Abbildung 1D Anhang).

Neben den kardinalen Zeichen waren außerdem ein Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit, Gangstörungen/Stürze, Hyperreflexie, Schluckstörungen und ein asymmetrischer Beginn (alle n = 3) repetitiv beschrieben (Abbildung 2D Anhang).

Klinisch atypische PS-Symptome wurden bei drei Patienten festgestellt. Alle diese Patienten zeigten eine Hyperreflexie (n = 3). Jeweils die Hälfte der Patienten zeigte eine autonome Funktionsstörung und eine Spastik/Pyramidale Zeichen und Symptome (n = 2) (Abbildung 3D Anhang).

Die häufigsten ersten Anzeichen waren eine Rigor (n = 3) und eine Bradykinese (n = 3) (Abbildung 4D Anhang). Drei Patienten erhielten eine L-Dopa-Behandlung. Für diese wurde das Ansprechen auf die Therapie als "moderat" eingestuft (Abbildung 5D Anhang). Nebenwirkungen der Therapie wurden nicht berichtet.

Zwei Indexpatienten trugen eine homozygote und zwei eine kombiniert-heterozygote Mutation, was zu insgesamt 6 verschiedenen VPS13C-Mutationen führte (Abbildung 6D und 7D Anhang). Diese Varianten umfassten zwei *Frameshift*-, eine *Missense*-, einen *Nonsense*-, eine *In-Frame-Deletion*- und eine *Splice-Site*-Variante.

Die drei Patienten mit verfügbaren Daten stammen aus Frankreich (n = 2, zwei Familien) und der Türkei (n = 1, eine Familie) (Abbildung 8D Anhang).

5.5.6 DCTN1 (Perry-Syndrom)

Die 46 PARK-*DCTN1*-Patienten stammen aus 25 Familien. Der Anteil der Frauen betrug 30 % (14 Fälle). Das mediane AAO betrug 49 Jahre (IQR: 46 - 54).

Die häufigsten genannten kardinalen PS-Zeichen und Symptome waren eine Bradykinesie (87 %, n = 40) und ein Rigor (50 %, n = 23) (Abbildung 13).

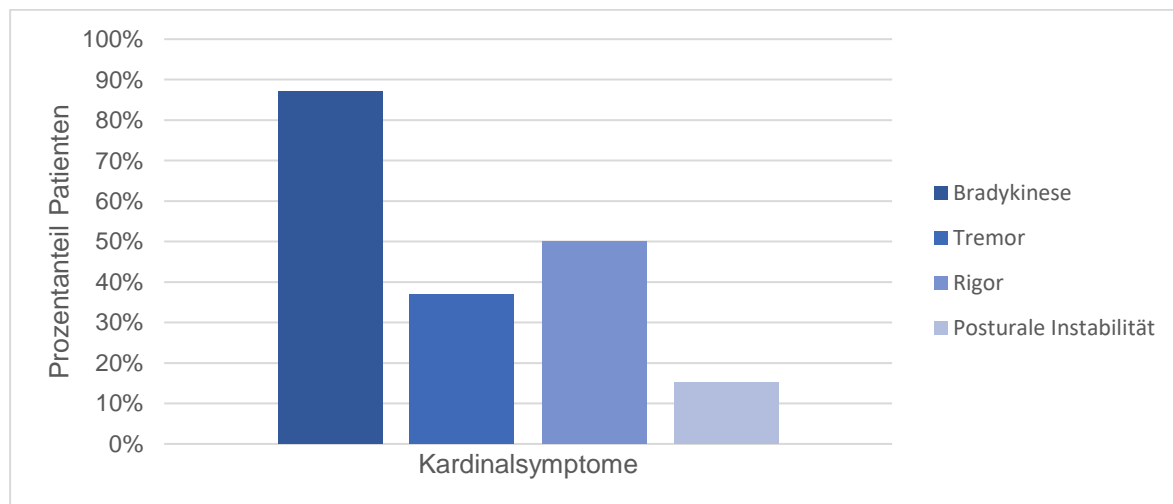


Abbildung 13: Berichtete Kardinalzeichen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und *DCTN1*-Mutationen

Neben den kardinalen Anzeichen waren eine Hypoventilation/Atemkomplifikationen bei 74 % (n = 34), ein Gewichtsverlust bei 67 % (n = 31), eine Hypomimie bei 33 %

(n = 15), Depressionen bei 41 % (n = 19), Apathie/Müdigkeit bei 28 % (n = 13) und Gangschwierigkeiten/Stürze bei 28 % (n = 13) der Fälle häufig genannte klinische Zeichen und Symptome (Abbildung 14).

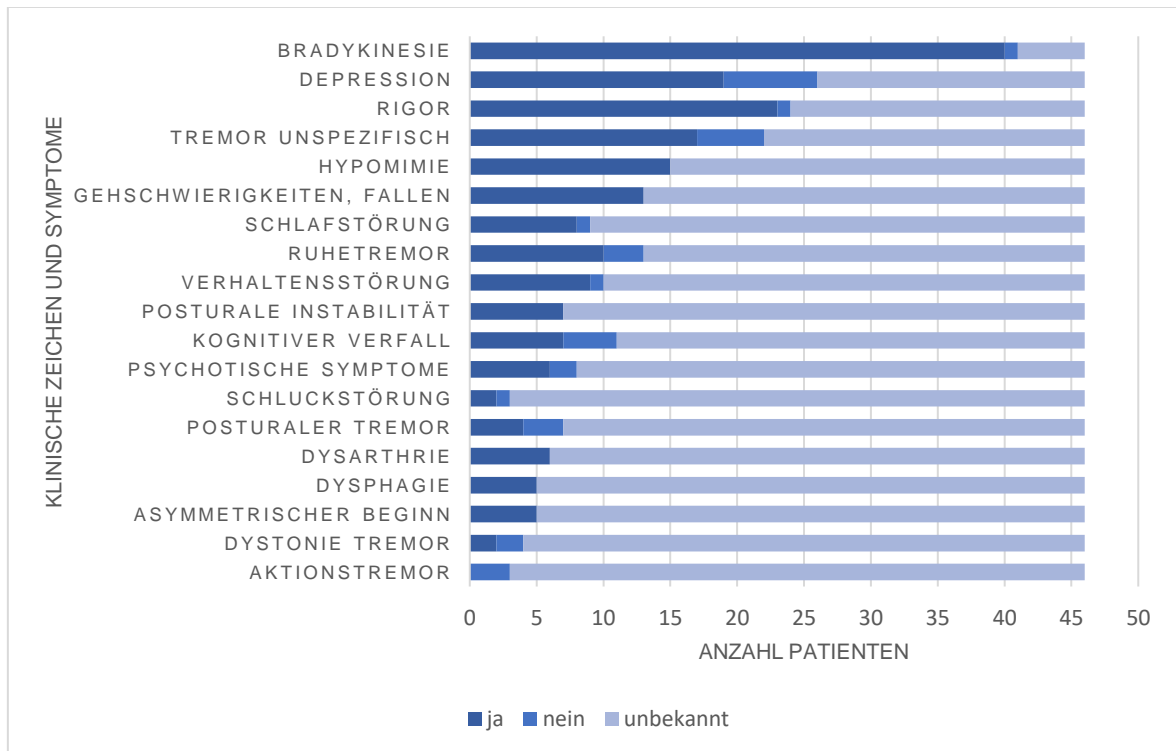


Abbildung 14: Die häufigsten klinisch typischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen

Insgesamt wurde bei 67 % (n = 31) der Patienten ein atypisches PS gemeldet. Dabei wurden, neben den teilweise schon oben genannten Zeichen und Symptomen, vor allem Verhaltensauffälligkeiten (20 %, n = 9), eine Schlafstörung (17 %, n = 8), Blickparesen (15 %, n = 7), primitive Reflexe (15 %, n = 7), sakkadische Anomalien (15 %, n = 7) und psychotische Zustände (13 %, n = 6) berichtet (Abbildung 15).

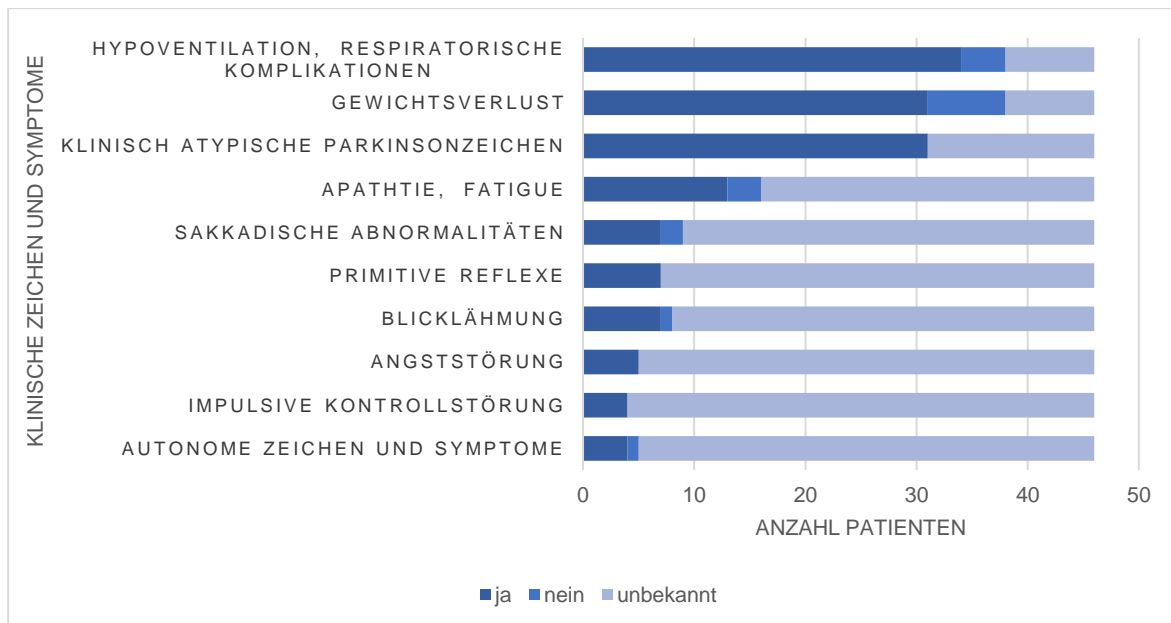


Abbildung 15: Die häufigsten atypischen Zeichen und Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen

Initial wurden bei den Patienten häufig Depressionen (22 %, n = 10), Apathie/Müdigkeit (22 %, n = 10) und eine Bradykinesie (17 %, n = 8 Fälle) festgestellt.

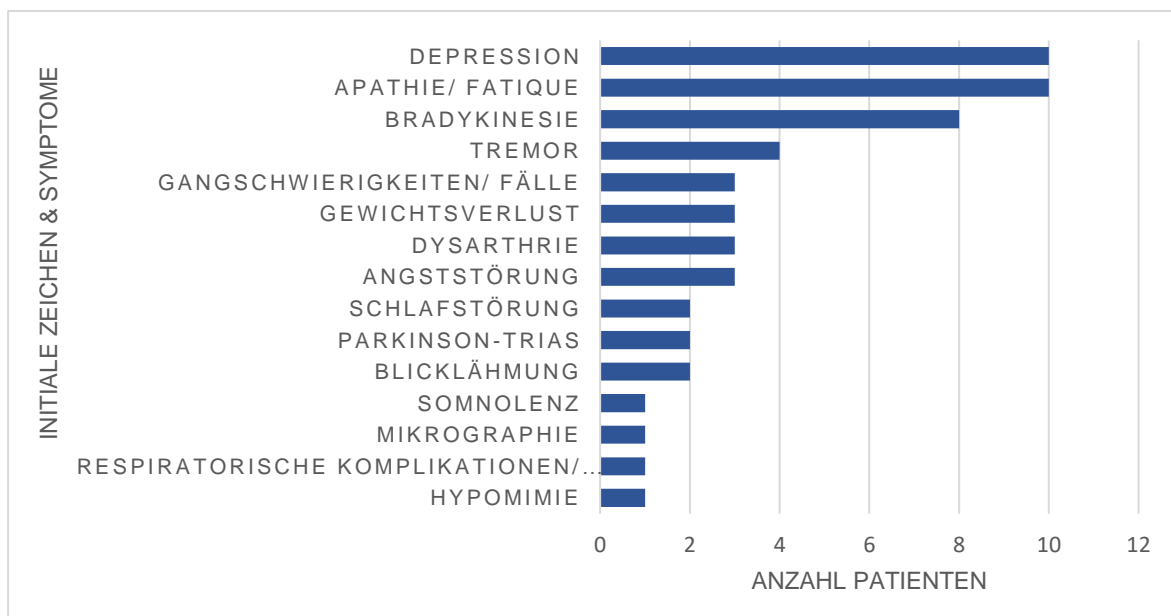


Abbildung 16: Die häufigsten initialen Symptome bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen

Die Datenextraktion für die 46 PARK-DCTN1-Patienten ergab insgesamt zehn verschiedene *Missense*-Mutationen, die alle im heterozygoten Zustand waren. Die häufigste Variante, c.211G>A, wurde bei 12 Patienten gefunden (Abbildung 17 und 18).

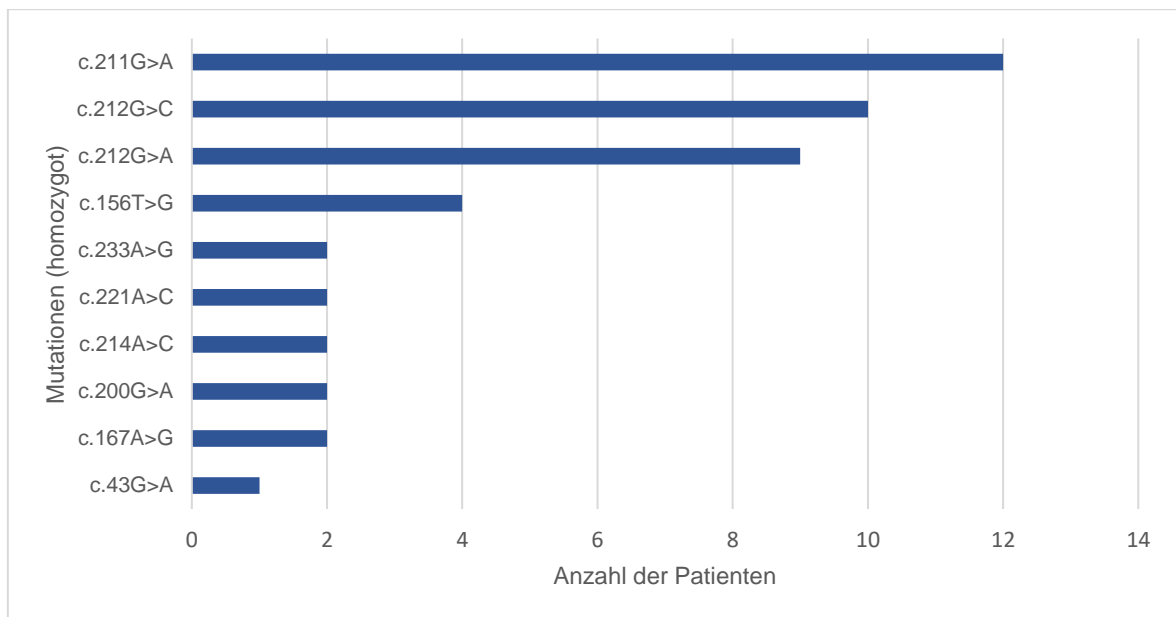


Abbildung 17: Anzahl der Mutationen bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und DCTN1-Mutationen

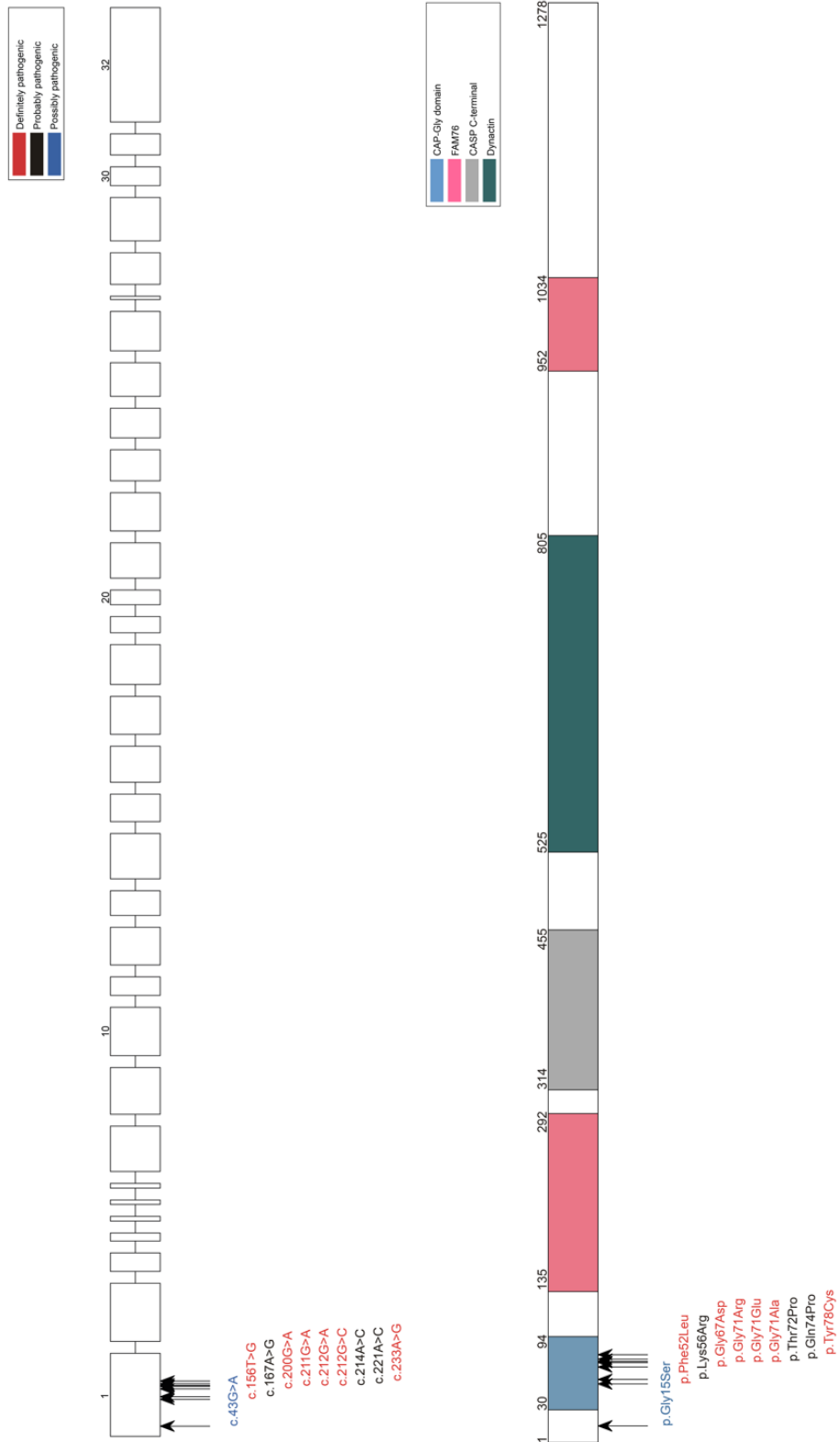


Abbildung 18: Schematische Darstellung des DCTN1-Gens (linkes Schema), des Proteins (rechtes Schema) und der Mutationen, die in der Movement Disorder Society Genetic Mutation Database aufgeführt sind

Sechszwanzig Patienten (57 %) erhielten eine L-Dopa-Therapie. Von diesen sprachen 92 % (n = 24 von 26) auf diese Therapie an. Insgesamt konnte bei 17 % (n = 8 von 46) der Patienten eine „gute“ Ansprechrate auf die Therapie festgestellt werden (Abbildung 19). Nebenwirkungen der L-Dopa-Therapie wurden bei 19 % (n = 5) der Patienten beschrieben.

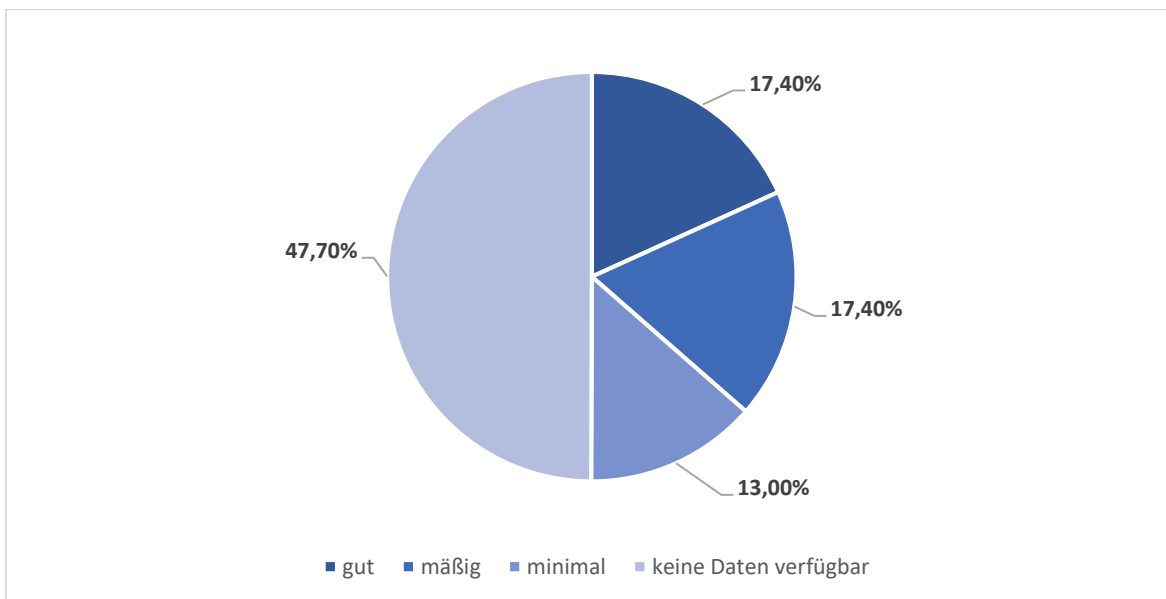


Abbildung 19: Qualitative Ansprechrate auf eine Levodopa-Therapie

Mutationen in *DCTN1* treten fast weltweit auf. Die meisten Patienten stammten aus Japan (n = 15, sieben Familien), Kanada (n = 8, drei Familien) und Frankreich (n = 7, zwei Familien).

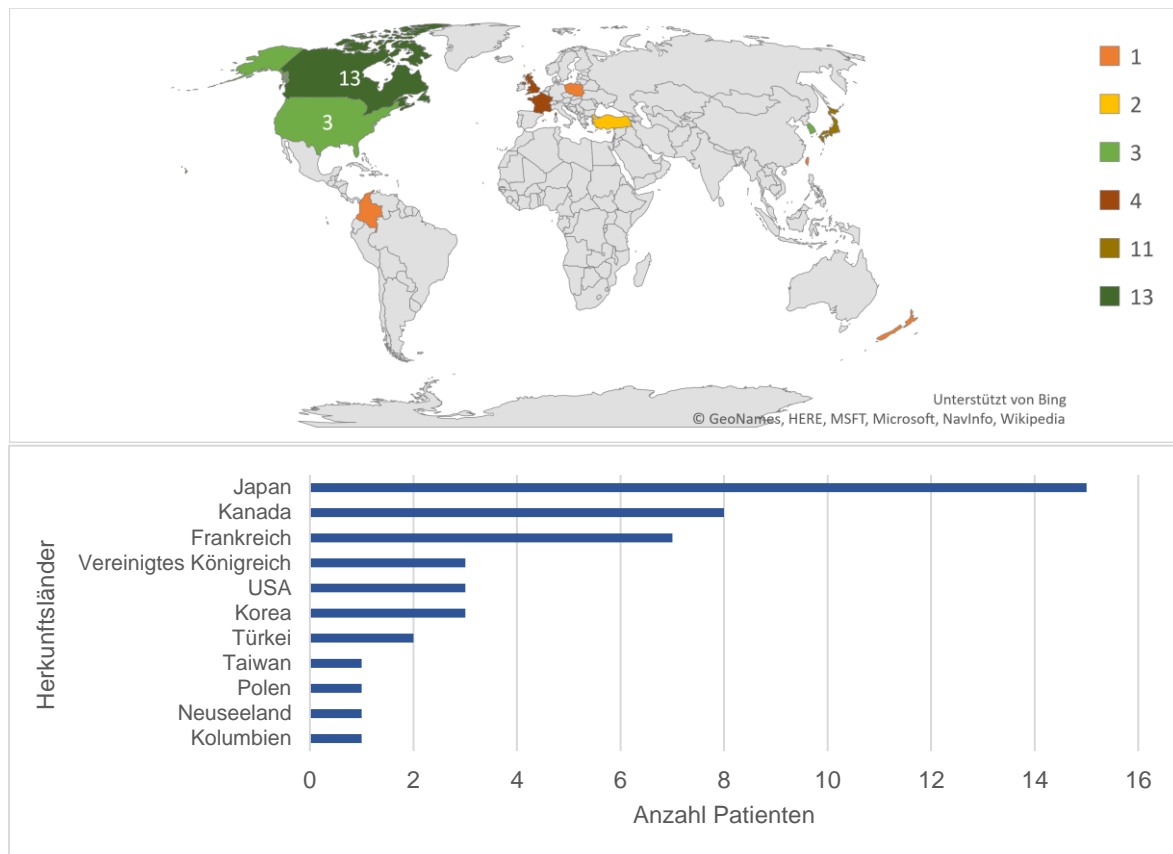


Abbildung 20: Weltweite Verteilung von Patienten mit nicht-benignen Varianten von *DCTN1* (ein Patient ohne verfügbare Information)

5.6 Vergleich der klinischen Daten bei Patienten mit genetischem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom

Die beschriebenen initialen Symptome waren zwischen den Patientengruppen ähnlich. Die Bradykinese gehörte bei allen Genen, bis auf *DCTN1*, zu den drei häufigsten initialen Anzeichen (*ATP13A2* bei 42 % (n = 15), *DNAJC6* bei 55 % (n = 6), *SYNJ1* bei 59 % (n = 10), *FBXO7* bei 31 % (n = 8), *VSP13C* bei 75 % (n = 3)). Die beiden häufigsten Anfangssymptome bei *DCTN1*-Mutationsträgern waren eine Depression (22 %, n = 10) und Apathie/Müdigkeit (22 %, n = 10).

Hervorstechende Zeichen und Symptome bei den einzelnen Genen waren unter anderem epileptische Anfälle, die bei 29 % der *SYNJ1*-Mutationsträger gemeldet wurden. *DCTN1*-Mutationsträger zeigten häufig Hypoventilation- oder Atemkomplifikationen (74 %, n = 34), einen Gewichtsverlust (67 %, n = 31), eine Hypo-

mimie (33 %, n = 15), Depressionen (41 %, n = 19) sowie Apathie/ Müdigkeit in 28 % (n = 13) der Fälle. In 39 % der Fälle hatten *FBXO7*-Mutationsträger einen "pes equinovarus", der bei sonst keinem Mutationsträger in den anderen Genen zu finden war.

5.7 Fehlende Daten

Für den Datenextraktions- und Interpretationsprozess können fehlende Daten ein großes Problem darstellen. Dieses Problem betrifft nicht nur die motorischen Zeichen und Symptome aller Patienten, sondern auch die kardinalen Zeichen wie Bradykinesie, Rigor und Tremor (Abbildung 21). Beim genetischen klinisch atypischen PS waren in 71 - 92 % der Fälle Daten zu einer Bradykinesie, Rigor und/oder ein Tremor in der Literatur angegeben. Eine Bradykinesie war mit nur 8 % fehlenden Daten das am häufigsten gemeldete Zeichen. Angaben zu den initialen Zeichen und Symptomen fehlten bei 11 % *ATP13A2*-, 9 % *DNAJC6*-, 42 % *FBXO7*-, 24 % *SYNJ1*-, 25 % *VPS13C*- und 35 % der *DCTN1*-Mutationsträger.

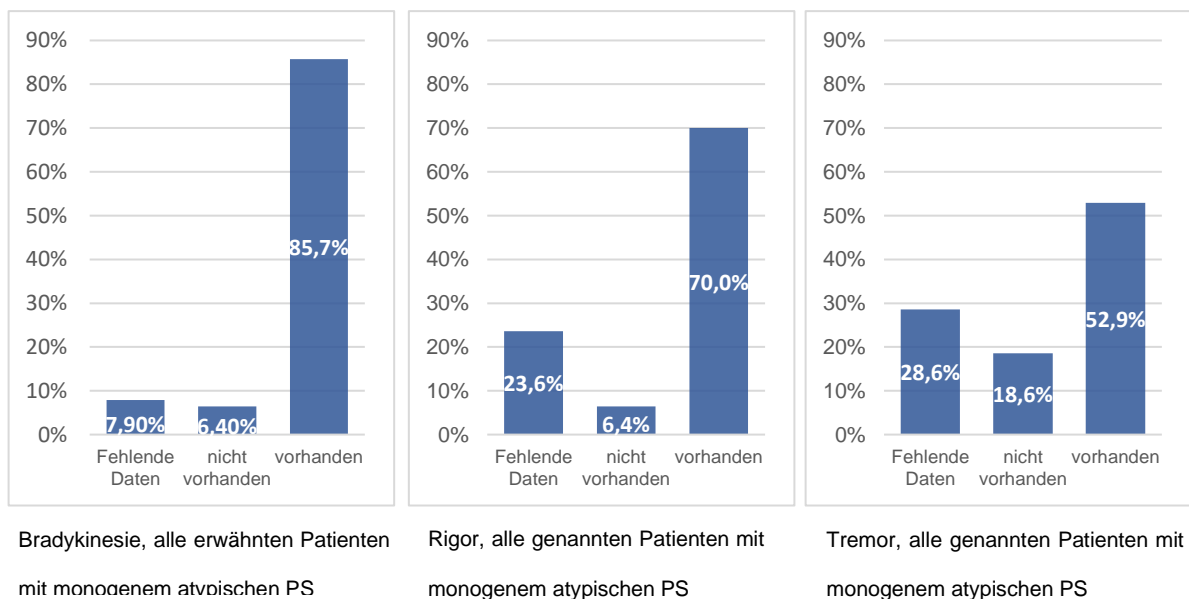


Abbildung 21: Eine Übersicht über fehlende Daten zu kardinalen Zeichen und Symptome für das monogene, atypische Parkinson-Syndrom

5.8 Vergleich von klinisch-genetischen Informationen über verschiedene Formen des monogenen Parkinson-Syndroms (rezessiv/dominant klinisch typisch, rezessiv/dominant klinisch atypisch)

Die *MDSGene*-Datenbank enthält klinische Informationen über 937 Patienten mit dominantem, klinisch typischen (SNCA, LRRK2, VPS35) (79) und 1184 Patienten mit rezessivem, klinisch typischen (Parkin, PINK1, DJ1) (69) monogenem PS.

Patienten mit klinisch typischem, rezessiv-monogenem PS wiesen ein früheres AAO auf als Patienten mit dominanten, klinisch typischen Formen ($p = 3,5 \cdot 10^{-211}$).

Patienten mit dominantem, klinisch typisch monogenem PS zeigten das höchste mediane AAO (55 Jahre), gefolgt von Patienten mit dominantem, klinisch atypischem (49 Jahre) und rezessivem, klinisch typisch monogenem PS (31 Jahre).

Patienten mit rezessiv klinisch atypischem PS zeigten das jüngste mediane AAO (16 Jahre) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich des Erkrankungsalters bei dem genetischem klinisch typischen und atypischen Parkinson-Syndrom

	Typisches Parkinson-Syndrom		Atypisches Parkinson-Syndrom	
	Dominant	Rezessiv	Dominant	Rezessiv
Verfügbare Informationen:	870 von 937 (93 %)	1.066 von 1.184 (90 %)	44 von 44 (100 %)	79 von 91 (86,8 %)
Medianwert (IQR):	55 Jahre (IQR: 46 - 63)	31 Jahre (IQR: 23 - 38)	48 Jahre (IQR: 45 - 53,8)	16 Jahre (IQR: 12 - 22)

Bei dominant vererbtem, klinisch typischem PS waren die am häufigsten gemeldeten initialen Zeichen: Tremor (52 %), Bradykinesie (43 %) und Rigor (22 %) (79). Bei rezessiv vererbtem, klinisch typischem PS waren die häufigsten initialen

Zeichen, die extrahiert wurden: Tremor (67 %), Bradykinesie (25 %) und Dystonie (18 %) (69). Bei rezessiv vererbten, klinisch atypischen Parkinson-Erkrankungen waren die häufigsten Anfangsmerkmale Bradykinesie (45 %), Tremor (25 %) und Rigor (17 %). Bei dominant vererbtem, klinisch atypischem PS waren die am häufigsten gemeldeten initialen Anzeichen Depression (22 %), Apathie (22 %) und Bradykinesie (17 %) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Die drei häufigsten initialen Zeichen und Symptome bei Patienten mit genetischem klinisch atypischem Parkinson-Syndrom und genetischem klinisch typischen Parkinson-Syndrom

	Typisches Parkinson-Syndrom		Atypisches Parkinson-Syndrom	
	Dominant	Rezessiv	Dominant	Rezessiv
Verfügbare Informationen:	510 von 937 (54 %)	335 von 1.184 (28 %)	40 von 44 (91 %)	68 von 91 (75 %)
	Tremor (52 %)	Tremor (67 %)	Depression (45 %)	Bradykinesie (59 %)
Symptom und Zeichen:	Bradykinesie (43 %)	Bradykinesie (25 %)	Bradykinesie (25 %)	Tremor (34 %)
	Rigor (22 %)	Dystonie (18 %)	Apathie (18 %)	Rigor (24 %)

Über eine L-Dopa-Therapie wurde bei 64 % der Patienten mit dominant vererbtem klinisch typischem PS, 48 % der Patienten mit rezessiv vererbtem klinisch typischem PS, 76 % der Patienten mit rezessiv vererbtem klinisch atypischen PS und 56 % der Patienten mit einem dominant vererbten klinisch atypischen PS berichtet. Dabei konnte eine „gute Wirksamkeit“ der L-Dopa-Therapie bei 93 % der Patienten mit einer dominant klinisch typischen PS und bei 92 % mit einer rezessiv klinisch typischen PS erzielt werden, während sie bei Patienten mit einem rezessiv klinisch atypischen PS 29 % und bei *DCTN1*-Mutationsträgern 17 % betrug (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ansprechen auf eine Levodopa-Behandlung bei Patienten mit genetischem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom und genetischem klinisch typischen Parkinson-Syndrom

	Typisches Parkinson-Syndrom		Atypisches Parkinson-Syndrom	
	Dominant	Rezessiv	Dominant	Rezessiv
Levodopa-Therapie erhalten (fehlende Daten)	63,7 % (33,2 %)	47,9 % (52,1 %)	56,8 % (29,5 %)	77,0 % (19,8 %)
Gute Effektivität der Therapie	92,9 %	92,4 %	20,5 %	25,3 %

Einhundert Patienten mit Mutationen in den mit klinisch atypischem PS assoziierten Genen und mit verfügbaren Informationen wiesen atypische Zeichen und Symptome auf (n = 100, 29 % fehlende Daten). Bei dominant vererbtem klinisch typischem PS wurden bei 20 % der Patienten für *SNCA* atypische Anzeichen gemeldet (n = 29, 76 % fehlende Daten), 0 % für *VPS35* (n = 0, 93 % fehlende Daten) und 1 % für *LRRK2* (n = 10, 62 % fehlende Daten). Im Rahmen des rezessiv vererbten klinisch typischen PS wurden atypische Zeichen (13 %, n = 4, 60 % fehlende Daten) am häufigsten bei *DJ1*-PS-Patienten dokumentiert, gefolgt von *Parkin* (3 %, n = 32, 90 % fehlende Daten) und *PINK1* (2 %, n = 3, 75 % fehlende Daten).

5.9 Atypische Parkinson-Krankheit bei Patienten mit sonst klinisch typischen monogenen Formen

Die drei rezessiv vererbten Formen *Parkin*-, *PINK1*- und *DJ1*-Mutation des klinisch typischen PS sind gekennzeichnet durch ein insgesamt frühes AAO und einem im Vergleich zum MP insgesamt milderem Krankheitsverlauf (15, 69).

5.9.1 Parkin

Die 1.000 *Parkin*-Mutationsträger, die in der *MDSGene*-Datenbank repräsentiert sind, weisen ein medianes AAO von 31 Jahren mit einer Altersspanne von 3 - 81 Jahren auf. Atypische PS-Zeichen wurden bei 32 von 1.000 Fällen (3 %) festgestellt. Nicht-motorische Zeichen wie eine Hyposmie waren bei 130 von 862 (15 %) angegeben. Bei 26 von 133 (20 %) der Patienten lag ein kognitiver Rückgang vor. In der *MDSGene*-Datenbank wurde bei 177 von 271 (65 %) der *PARK-Parkin* Patienten eine Dystonie festgestellt. Filterte man auf Mutationsträger mit einem jugendlichen AAO (< 20 Jahre), war eine Dystonie bei 55 von 65 (85 %) der Patienten vorhanden.

5.9.2 PINK1

Die derzeit 151 *PINK1*-Mutationsträger in der *MDSGene*-Datenbank haben ein Durchschnittsalter von 32 Jahren (Bereich: 9 - 67 Jahre). Atypische Merkmale wurden in 3 von 32 der Fälle (9 %) bei vorliegenden Informationen berichtet. Ein kognitiver Rückgang zeigte sich bei 21 von 82 Patienten (26 %). Eine Dystonie wurde bei 41 % (30 von 73) der *PARK-PINK1*-Patienten beschrieben. Depressionen wurden in 24 von 42 (57 %) aller Fälle gemeldet.

5.9.3 DJ-1

Das *DJ-1*-verknüpfte PS ist deutlich seltener als das *Parkin*- oder *PINK1*-assoziierte PS. In der *MDSGene*-Datenbank werden 33 Mutationsträger aufgeführt. Das Alter von *PARK-DJ-1* Patienten wies ein medianes AAO von 27 Jahren (Bereich: 15 - 40 Jahre) auf. Atypische Merkmale wurden bei 4 von 14 der Patienten (29 %) festge-

stellt. Häufige Zeichen und Symptome bei *DJ-1*-Mutationsträgern waren eine Dystonie (73 %, n = 16 von 22) ebenso wie ein Halte-Tremor (67 %, n = 8 von 12) und psychotische Zeichen (73 %, n = 8 von 11 Patienten mit verfügbaren Informationen). Alle bis auf einen Patienten mit vorhandenen Informationen wiesen Depressionen auf (88 %, n = 7 von 8).

5.10 Vergleich des genetischen klinisch atypischen Parkinson-Syndroms mit dem nicht-genetischen klinisch atypischen Parkinson-Syndrom

Das nicht-genetische klinisch atypische PS zeigte einen Anteil von 46 % (n = 166) weiblichen Patienten und ein medianes AAO von 64 Jahren (IQR: 57,0 - 70,0). Das mediane AAO unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern ($t(303) = -0,662$, $p = 0,509$) (Tabelle 9). Das AAO der Patienten mit einem monogenen klinisch atypischen PS betrug 24 Jahre (IQR: 15,0 - 47,0) und wies im Vergleich dazu einen Anteil von 39 % (n = 55) weiblichen Patienten auf.

Tabelle 9: Medianes Alter zu Erkrankungsbeginn von Patienten mit nicht-genetischem klinisch atypischen Parkinson-Syndrom differenziert nach Geschlecht (Alter in Jahren)

	Medianes AAO (IQR)	Anzahl Patienten
Weiblich	64,0 Jahre (IQR: 57,0 - 70,0)	153
Männlich	65,0 Jahre (IQR: 59,0 - 71,0)	152
Geschlecht unbekannt	55,5 Jahre (IQR: 51,7 - 62,8)	36
Insgesamt	64,0 Jahre (IQR: 57,0 - 70,0)	341

Ein kognitiver Rückgang, Dysarthrie/Anarthrie und Stürze waren die häufigsten Anzeichen bei Patienten mit einem nicht-genetischen klinisch atypischen PS.

Die größte klinische Überlappung wurde bei *ATP13A2*-Mutationsträgern und PSP-Patienten beobachtet, die beide häufig einen kognitiven Rückgang (PSP: 64 %, *ATP13A2*: 75 %), eine vertikale Blickparese (PSP: 69 %, *ATP13A2*: 53 %), abnorme Blicksakkaden (PSP: 64 %, *ATP13A2*: 53 %), eine Dysarthrie/ Anarthria (PSP: 69 %, PARK-*ATP13A2*: 36 %) und Gangschwierigkeiten/ Stürze (PSP: 76 %, PARK-*ATP13A2*: 33 %) zeigten.

PARK-DNAJC6 und PARK-DCTN1 zeigten beide Merkmale einer MSA, einschließlich einer Spastik beziehungsweise Atembeschwerden.

6 Diskussion

Diese Arbeit ist die erste systemische Übersicht über die Literatur zum genetischen klinisch atypischen PS. Sie enthält Daten von insgesamt 140 Patienten mit Mutationen in sechs verschiedenen Genen (*ATP13A2*, *DNAJC6*, *FBXO7*, *SYNJ1*, *VPS13C* und *DCTN1*) und schafft damit erstmalig einen umfassenden Überblick. Die Extraktion erfolgte nach vorliegenden Kriterien der *MDSGene*-Datenbank und umfasste sowohl klinische als auch genetische Daten.

In diesem Teil der Arbeit werden die präsentierten Ergebnisse diskutiert. Dabei werden viele der bereits zuvor beschriebenen Befunde zusammenfassend rekapituliert. Ein besonderes Augenmerk wird im Folgenden auf das frühe Einsetzen der klinisch atypischen Form des PS und das im Vergleich zum genetischen klinisch typischen PS eher schlechte Ansprechen auf eine L-Dopa-Behandlung gelegt. Darauf folgen neben Interpretationen weiterer Ergebnisse der Studie auch Überlegungen zu den „*red flags*“ der einzelnen Gene. Abschließend werden Überlegungen zur Perspektive und Empfehlungen für genetisches Testen und Therapie präsentiert.

6.1 *Alter bei Erkrankungsbeginn*

Das mediane AAO bei dem rezessiven, klinisch atypischen PS war mit 16 Jahren mehr als halb so niedrig wie das der dominant vererbten Form des klinisch atypischen PS aufgrund von *DCTN1*-Mutationen, wo das mediane AAO 48 Jahre betrug.

Vergleicht man klinisch typische dominante (*SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*) (79) und rezessive Formen (*Parkin*, *PINK1* und *DJ1*) (69) des genetischen PS mit den hier

untersuchten atypischen Formen, so ist das AAO in der rezessiven atypischen Gruppe mit einem mittleren AAO von 16 Jahren insgesamt am niedrigsten, gefolgt von den rezessiven typischen Formen (31 Jahre), den dominanten atypischen (49 Jahre) und den dominanten typischen Formen (55 Jahre) und ist am höchsten bei Patienten mit einem nicht-genetischen, klinisch atypischen PS (64 Jahre). Darüber hinaus ergab die Kombination aller verfügbaren Daten über das AAO sowohl für das klinisch typische als auch für das klinisch atypische genetische PS, dass das AAO für alle rezessiven Formen vor 40 Jahren und für fast alle dominanten Formen nach 40 Jahren lag. Die einzige Ausnahme war hier das Gen *SNCA*, bei dem auch Patienten mit einem AAO vor 40 Jahren erfasst wurden (Abbildung 22).

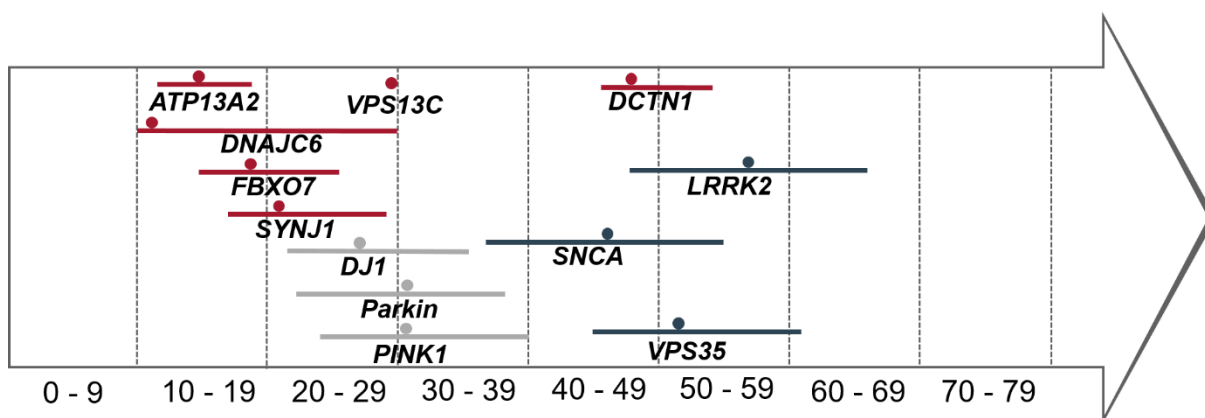


Abbildung 22: Eine Zeitleiste zum Vergleich der Altersspanne und Medianalter bei Erkrankungsbeginn AAOs (in Jahren). Die farbigen Linien beziehen sich auf die Bereiche, die Punkte auf den Median. Hinweis: Es ist kein Bereich für *VPS13C* verfügbar

6.2 Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie

Wie erwartet war das Ansprechen auf L-Dopa bei den genetischen klinisch atypischen PS-Patienten das niedrigste im Vergleich zum rezessiv und dominant vererbten klinisch typischen PS. Ein gutes Ansprechen wurde bei weniger als einem Viertel der klinisch atypischen genetischen PS-Patienten beobachtet, während dieses bei über 90 % des rezessiven und dominanten klinisch typischen

genetischen PS beschrieben wurde. Nebenwirkungen einer L-Dopa Therapie wurden am häufigsten bei *FBXO7*-Mutationsträgern berichtet (78 % aller Patienten mit L-Dopa-Therapie), während solche bei *DCTN1*-Patienten am seltensten beschrieben wurden.

6.3 *Initiale Zeichen und Symptome*

Auch wenn als der offensichtlichste Unterschied zwischen dem genetischen klinisch typischen und klinisch atypischen PS die klinische Expressivität bei Patienten gilt, unterschieden sich bei dieser Analyse die initialen Symptome zwischen beiden Gruppen nicht erheblich. So waren die beiden häufigsten initialen Zeichen jeweils die Bradykinese und ein Tremor (dominant klinisch typisches PS (Tremor (52 %), Bradykinese (43 %)), rezessiv klinisch typisches PS (Tremor (67 %), Bradykinese (25 %)), rezessiv klinisch atypisches PS (Bradykinese (59 %), Tremor (34 %)). Bei dominant klinisch atypischem PS (*DCTN1*) war eine Bradykinese ebenfalls das zweithäufigste Symptom (25 %).

Auffällig war, dass ausschließlich bei den Mutationsträgern mit klinisch atypischem PS initiale Symptome genannt wurden, die sonst weder in den dominanten noch rezessiven klinisch typischen Genen genannt wurden. Dazu gehörten Gangstörungen mit Stürzen (14 Patienten), Depressionen (11 Patienten), intellektuelle Entwicklungsstörungen (7 Patienten), kognitiver Rückgang (6 Patienten) oder Verhaltensstörungen (3 Patienten). Besonders häufig waren diese atypischen Zeichen und Symptome initial bei *DCTN1*-Mutationsträgern beschrieben. So konnte bei einem Drittel aller Patienten mit verfügbaren Informationen eine Depression oder eine Apathie/Müdigkeit zu Beginn der Erkrankung gefunden werden.

Zusammenfassend bestanden Unterschiede zwischen Patienten mit einem genetischen klinisch atypischen PS und einem genetischen klinisch typischen PS beim AAO, der Ansprechrate auf eine L-Dopa-Therapie und im Rahmen der initialen Zeichen und Symptome. Entsprechend bestätigte sich hier die Nullhypothese.

6.4 *Fehlende Daten*

Bei der Extraktion der Gene, die mit genetischem klinisch typischen PS assoziiert sind (autosomal dominante Mutationen in *SNCA*, *LRRK2* und *VPS35* und autosomal rezessive Mutationen in *PINK1*, *DJ-1* und *Parkin*), fiel vor allem der Anteil der fehlenden phänotypischen Daten auf (69, 79). So wurde berichtet, dass bei 43 - 86 % aller Patienten mit autosomal rezessiven Mutationen fehlende Daten nicht nur „non-motor“ Zeichen und Symptome (NMS) betrafen, sondern spezifische Informationen selbst für kardinale motorische Zeichen nicht verfügbar waren (bei 7 - 78 % der gemeldeten Patienten). Initiale Symptome wurden nur in 12 (*Parkin*) - 54 % (*SNCA*) der Patienten angegeben (79).

Bei dieser Arbeit zu genetischem klinisch atypischen PS hingegen war das Problem fehlender Daten weniger signifikant. Bei mehr als 75% der Patienten konnten Daten zu den kardinalen Zeichen und Symptome extrahiert werden (Abbildung 21). Bei nicht-kardinalen Zeichen und Symptomen sowie bei NMS waren zwischen 12 % (kognitiver Rückgang bei *ATP13A2*) und 100% (Depression bei *DNAJC6* und *SYNJ1*) fehlende Daten zu verzeichnen. Dabei ist sowohl bei genetischem klinisch typischen PS als auch bei genetischem klinisch atypischen PS davon auszugehen, dass in der Mehrzahl der Fälle kardinale Zeichen und Symptome bei Patienten vorhanden waren, diese aber im ersteren Fall in der Literatur nicht vermerkt wurden. Als Erklärungsansatz kann dabei angenommen werden, dass der hier analysierte

Datensatz hauptsächlich aus Fallberichten und Familienstudien besteht, die im Vergleich zu Mutationsscreens oder gemischten Studientypen weniger anfällig für fehlende Daten sind. Am eindrücklichsten zeigte sich dies im Fall der Bradykinase, über die in mehr als drei Viertel der Fälle berichtet wurde. Darüber hinaus ist gerade bei klinisch atypischen Patienten die detaillierte Beschreibung der Symptomatik entscheidend, wenn es darum geht zwischen klinisch typisch und klinisch atypischen Parkinson-Patienten zu differenzieren. Somit war es in einer Vielzahl der Fälle unerlässlich, jedem einzelnen Zeichen und Symptom eine größere Aufmerksamkeit zu schenken, insbesondere unter Berücksichtigung der geringeren Anzahl von Patientenfällen (klinisch atypisch n = 140 vs. klinisch typisch dominant n = 937 vs. klinisch typisch rezessiv n = 1.184).

6.5 Mutationen und Pathogenität

Hinsichtlich der Lokalisierung von Mutationen wurde beobachtet, dass Varianten in den fünf rezessiven Genen über die gesamte kodierende Region des Gens verteilt waren, während über Varianten in *DCTN1* ausschließlich im ersten Exon berichtet wurde. Die Varianten c.773G>A in *DCTN1* und c.1492C>T in *FBXO7* können als Mutations-Hotspots angesehen werden, da sie bei 30% bzw. 50% der Index-Patienten berichtet wurden.

6.6 Überlappungen zu anderen Erkrankungen

Das genetische klinisch atypische PS mit einem frühen Krankheitsbeginn kann auch der vorherrschende Phänotyp bei rezessiv vererbten dopa-responsiven Dystonien, bei anderen pallidopyramidalen Erkrankungen einschließlich NBIA (Neurodegeneration mit Eisenakkumulation im Gehirn), bei der jung einsetzenden

Huntington-Krankheit oder der Niemann-Pick-Krankheit Typ C sein (91, 92). PARK-ATP13A2 wird manchmal sogar in die Gruppe der NBIA's aufgenommen, die jedoch am häufigsten durch Mutationen in den Genen *PANK2*, *PLA2G6*, *WDR45* und *C19orf12* verursacht werden.

Zusätzlich zu genetischen Tests werden diese Erkrankungen in der Regel durch klinische und bildgebende Hinweise aufgedeckt (91, 92, 93). Ebenso sind die Neurotransmitter-Spiegel im Liquor wichtig für die Identifizierung des zugrunde liegenden Defekts, was Auswirkungen auf Prognose und Behandlung haben kann (94, 95).

Das spätere Alter bei Krankheitsausbruch und die durch *DCTN1*-Mutationen verursachten frontalen Merkmale werden von Patienten mit anderen Mutationen in Genen geteilt, die an frontotemporaler Demenz/Parkinsonismus beteiligt sind, wie zum Beispiel *GRN* oder *C9ORF72* (96). Darüber hinaus finden sich Gewichtsverlust und Hypoventilation, wie sie bei Patienten mit *DCTN1*-Mutationen auftreten, typischerweise auch bei Patienten mit Steifheit oder atypischem PS aufgrund von DPPX- beziehungsweise IGLON5-Antikörpern (97, 98, 99).

Atypische Symptome und Zeichen wurden ebenfalls unter anderem bei genetischem klinisch typischem PS bei PARK-*SNCA* Patienten (20 %, n = 29, 76 % fehlende Daten) und PARK-*DJ1* Patienten (29 %, n = 4, 60% fehlende Daten) beschrieben. Darüber hinaus sind inzwischen sowohl *DNAJC6*- (41) als auch *FBXO7*-Mutationsträger (100) mit typischen Zeichen und Symptomen in der Literatur beleuchtet worden, die jedoch nicht den Einschlusskriterien dieser Arbeit entsprachen. Diese Daten könnten darauf hindeuten, dass *FBXO7* und *DNAJC6* auch als ursächliche Gene für eine klinisch typische Parkinson-Erkrankung in Betracht gezogen werden könnten.

Somit zeigten sich teilweise Gemeinsamkeiten zwischen Patienten mit genetischem klinisch atypischen PS und nicht-genetischem klinisch atypischen PS. Die Alternativhypothese war hier somit partiell anzunehmen.

6.7 Genetisches klinisch atypisches Parkinson-Syndrom und nicht-genetisches klinisch atypisches Parkinson-Syndrom

Das genetische und nicht-genetische klinische atypische PS lag mit mehreren sich überlappenden klinischen Merkmalen vor. Allerdings war das mediane AAO bei dem nicht-genetischen atypischen PS insgesamt signifikant höher als beim genetischen atypischen PS. Tatsächlich lassen die Daten dieses hier beleuchteten Datensatzes den Schluss zu, dass ein AAO ≤ 40 Jahre eine klinische Diagnose von PSP (101) und ein AAO ≤ 50 CBD (102) ausschließt.

Was die spezifischen Formen des genetischen klinisch atypischen PS betrifft, so weisen die *ATP13A2*-Mutationsträger ein Syndrom auf, das mehrere Merkmale mit dem PSP-Syndrom gemeinsam hat, d. h. ein PS und eine kognitive Verschlechterung, Sakkadenanomalien, vertikale Blicklähmung und Stürze wie beim klassischen PSP (101, 103) sowie Myoklonus und Dystonie wie beim klassischen CBD (102).

Das klinische Syndrom der *DNAJC6*-Mutationen kann mit einer MSA verwechselt werden. Überlappende Zeichen sind dabei ein Parkinsonismus, Pyramidenbahnzeichen, Dysarthrie/Anarthrie und eine Dystonie (Atemseufzer = „red flag“ für MSA) (104). Das mediane AAO bei Trägern mit *DNAJC6*-Mutationen betrug 11 Jahre, während ein AAO von < 30 Jahren nicht mit einer klinischen Diagnose von MSA vereinbar ist (104).

Das klinische Spektrum der *SYNJ1*-Mutationen kann an das von PSP, CBD und MSA erinnern. Zu den sich überlappenden Merkmalen gehören Dystonie, posturale Instabilität und Stürze, kognitiver Rückgang, Hypomimie und Dysarthrie. *VPS13C*-Mutationsträger teilen Merkmale mit PSP mit vorherrschender posturaler Instabilität, Dysphagie und kognitivem Rückgang. *DCTN1*-Mutationen können Merkmale von PSP und CBD aufweisen, darunter atypischer Parkinsonismus, kognitiver Rückgang, sakkadische Anomalien, vertikale Blicklähmung, Stürze, Myoklonus und eine Dystonie.

6.8 „Red-Flags“

Ein PS-Alter von < 30 Jahren stellt ein „red flag“ für das Vorhandensein von *ATP13A2*, *DNAJC6*, *FBXO7*, *SYNJ1* und *VPS13C* Mutationen dar. Das Ausmaß der L-Dopa-Wirksamkeit und AAO, die beide sehr einfach im klinischen Umfeld zu bestimmen sind, sind nützliche Hinweise im Prozess der Differentialdiagnostik und genetischen Testung.

6.8.1 *ATP13A2*

Im Vergleich zu Patienten mit pathogenen Varianten in den fünf anderen Genen, die ein klinisch atypisches PS verursachen, zeigten Patienten mit einer Mutation im *ATP13A2*-Gen eine deutliche Häufung eines kognitiven Rückgangs (75 % der Fälle), sakkadischer Anomalien, einer Blicklähmung (beide in 53 % der Fälle) sowie eines (Mini)-Myoklonus (50 % der Fälle) (Abbildung 23). Das Gen vereint mit 36 Patienten das am häufigsten berichtete der rezessiven klinisch atypischen Gene. *ATP13A2*-Mutationsträger zeigten mehrere gemeinsame Merkmale eines PSP-Syndroms (siehe 6.7).

6.8.2 DNAJC6

Das Gen wurde seit der Benennung im Jahr 2012 nur bei bisher 11 Patienten beschrieben. Die prägnantesten klinischen Merkmale bei den *DNAJC6*-Patienten waren eine positive Familienanamnese und das Vorhandensein einer Spastik und/oder Dysarthrie (beide bei 46 % der Patienten). Weitere Hinweise könnten das Fehlen einer Dysautonomie bei fast drei Viertel der Patienten und das Fehlen einer Ataxie (bei keinem Patienten genannt) sein (Abbildung 23).

Diese Mutationsträger hatten außerdem mit 11 Jahren das jüngste Median-AAO der hier besprochenen Gruppen. Die Patienten zeigten Ähnlichkeiten mit MSA-Patienten (siehe 6.7).

6.8.3 FBXO7

Ein spezifisches Merkmal bei *FBXO7*-Mutationsträgern war ein "pes equinovarus", der bei fast 40 % der Patienten beobachtet und in verschiedenen Veröffentlichungen zu finden war. Dieses klinische Merkmal wurde bei sonst keinem anderen Gen in dieser Arbeit beschrieben. Andere ausgeprägte klinische Hinweise auf *FBXO7*-Mutationen können eine vorherrschende Spastik sein (Abbildung 23).

FBXO7-Mutationen können außerdem ein Syndrom verursachen, das der primär progredienten Aphasie (PPA) ähnlich ist, insbesondere wenn sie mit kognitivem Rückgang und Verhaltensanomalien koexistieren. Dieses Syndrom kann bei Patienten mit zugrunde liegender PSP- oder CBD-Pathologie sowie bei anderen Formen der FTLD (105) beobachtet werden. Eine Psychose wird jedoch nicht typischerweise bei PSP und CBD beobachtet (106).

6.8.4 SYNJ1

Krampfanfälle und ein junges Erkrankungsalter sind charakteristische Merkmale von *SYNJ1*-Mutationen. Außerdem zeigte sich bei diesen Patienten im Vergleich zu den anderen Genen am häufigsten eine Dystonie (Abbildung 23).

Das klinische Spektrum der *SYNJ1*-Mutationen kann an das einer PSP, CBD und MSA erinnern (siehe 6.7).

6.8.5 VPS13C

Bei diesem Gen wurde die geringste Anzahl an Patienten beschrieben. *VPS13C*-Patienten zeigten gehäuft Stürze und Gangstörungen (75 %) (Abbildung 23).

PARK-*VPS13C* teilt Merkmale mit einer PSP (siehe 6.7).

6.8.6 DCTN1

Die besten klinischen Diskriminatoren für dieses Gen sind Familienanamnese, Hypoventilations- bzw. respiratorische Komplikationen sowie ein Gewichtsverlust (Abbildung 23). Im Gegensatz zu Patienten mit Varianten in rezessiven atypischen PS-Genen konnte bei *DCTN1*-Mutationsträgern initial am häufigsten eine Depression festgestellt werden.

Diese Patienten zeigten mit rund 48 Jahren das höchste mediane Erkrankungsalter. *DCTN1*-Mutationen können Merkmale einer PSP und CBD aufweisen (siehe 6.7).

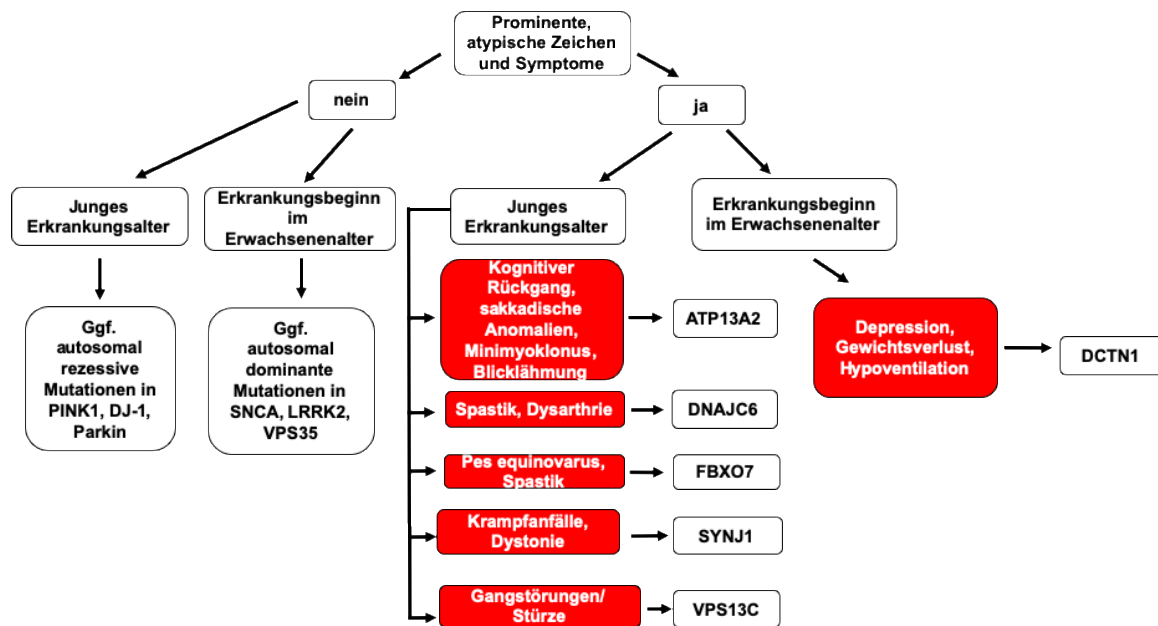


Abbildung 23: Entscheidungsbaum beim genetischen klinisch typischen und klinisch atypischen PS mit den „red flags“ der klinisch atypischen PS-Gene

6.9 Perspektiven bei der genetischen Testung und Therapie

6.9.1 Genetische Testung

Derzeit gibt es keine internationalen oder weithin anerkannten Empfehlungen für das genetische Testen im Rahmen eines genetischen PS, weder für die klinisch typischen noch für die atypischen Formen (15). Berücksichtigt man das beim genetischen klinisch atypischen PS vorliegende frühe AAO und die häufig schwer einzuordnenden atypischen Merkmale, können beim Behandler häufig diagnostische Unsicherheiten und für den Patienten lange Wege unsicherer Diagnostik und Therapien beobachtet werden. Ein heutzutage dabei gerne gewählter Gentest sind die Multi-Gen-Panels, welche eine kosteneffiziente, hochqualitative simultane Analyse mittels Next-Generation-Sequencing ermöglichen. So können alle bekannten Gene abgedeckt werden, die ein monogenes PS bzw. Parkinsonismus verursachen, um so eine sichere Diagnose zu stellen (15).

Es ist zu beachten, dass genetische Testergebnisse nicht schlüssig oder eindeutig sein und „Varianten von unbekannter Bedeutung“ identifizieren können. Außerdem kann die Penetranz (unter dominanten Bedingungen) und Expressivität auch innerhalb derselben Familie stark variieren, was den Aussagewert eines Gentestergebnisses einschränkt (15). So wurden beispielsweise in dieser Analyse des genetischen klinisch atypischen PS zwei Familienmitglieder (siehe *ATP13A2* und *DNAJC6*) in der Literatur gefunden, die trotz homozygoter Mutation keine (Parkinson-) Klinik aufwiesen. Hier hätte eine frühe genetische Testung negative Auswirkung auf vielfältige Aspekte des privaten, beruflichen und wirtschaftlichen Lebens haben können, ohne dass die Patienten unter Umständen jemals klinische Zeichen einer Erkrankung gezeigt hätten.

Doch auch die Vorteile sind nicht zu vernachlässigen. Eine gute und systematische Dokumentation von genetisch analysierten Patienten kann dafür sorgen, dass genetische Erkrankungen und damit auch sporadische Formen besser verstanden werden können, was zu einem besseren Verständnis bei der Pathogenese wie auch zu einer qualifizierteren Beschreibung des Phänotyp führt. Außerdem werden auf diese Weise Patienten leichter identifiziert, wenn klinische Studien für seltene genetische PS geplant werden, wie aktuell unter anderem für die Gene *LRRK2* und *Parkin*. Aber auch Übersichtsartikel z. B. zum L-Dopa-Ansprechen sind so vereinfacht möglich (1, 107).

6.9.2 Therapie

Eines der großen übergeordneten Ziele einer genauen Analyse großer Krankheitsbilder wie dem MP ist die Schaffung neuer Therapiemöglichkeiten. Therapien sind zum jetzigen Zeitpunkt noch rein symptomatisch. Neuroprotektive

Therapien, die den Ausbruch der Krankheit verhindern oder deren Fortschreiten aufhalten könnten, müssen dagegen noch weitestgehend erforscht werden. Ein Beispiel dafür ist die MOVES-PD-Studie, die sich zur Zeit mit Mutationen im *GBA1*-Gen beschäftigt, welches schätzungsweise 9 % der PS-Patienten tragen, im Vergleich zu < 1 % der gesunden Bevölkerung (1, 108). Man fand heraus, dass diese Mutationen eine lysosomale Dysfunktion auf Grund eines Fehlers in dem kodierten lysosomalen Enzym Glucocerebrosidase (109) bewirken, welches schlussendlich durch Akkumulation des Substrats Glucosylceramid zum neuronalen Tod führt. Momentan wird hierzu bei betroffenen Patienten therapeutisch die Glucosylceramid-Synthase *GZ/SAR402671* untersucht mit dem Ziel, die Biosynthese von Glucosylceramid aus Ceramid (NCT0290606020) zu senken (15, 109). Aber auch zu den in dieser Arbeit beleuchteten *LRRK2*-Mutationsträgern gibt es momentan Untersuchungen. Nach der erfolgreichen Phase-I-Studie mit dem *LRRK2*-Kinase-Inhibitor *DNL2* (NCT03710707) befindet sich derzeit eine randomisierte kontrollierte klinische Studie der Phase II/III in der Planungsphase (110).

Obwohl diese Entwicklungen ermutigend sind, spiegeln sie auch die Tatsache wider, dass die beiden bekanntesten Formen des genetischen PS die ersten sind, die für genspezifische Behandlungen in Frage kommen. Da alle Formen des genetischen klinisch atypischen PS sehr selten sind, kann die Entwicklung ursächlicher Behandlungsmöglichkeiten länger dauern und muss möglicherweise in einem akademischen und nicht in einem industriellen Kontext expliziter behandelt werden. Mit zunehmendem Verständnis der Pathophysiologie des monogenen atypischen PS und dem Aufkommen neuartiger Behandlungsmöglichkeiten, die auf ein breites Spektrum verschiedener Erkrankungen, wie z. B. Antisense-Oligonukleotide, übertragbar sind, besteht jedoch die Hoffnung, dass in Zukunft

kausale Behandlungsmöglichkeiten für zumindest einige Formen des monogenen atypischen PS entwickelt werden.

Interessanterweise hat zudem eine im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie den Anti-CD3-Antikörper Teplizumab erfolgreich auf Verwandte von Typ-1-Diabetikern angewendet, von denen erwartet wurde, dass sie die Krankheit in den nächsten Jahren entwickeln würden, bedingt durch eine Kombination aus Familienanamnese und biochemischen und immunologischen Markern. In dieser placebokontrollierten Studie entwickelten Risikopersonen, die den Antikörper erhielten, mehr als zwei Jahre später als die Placebogruppe einen Typ-1-Diabetes (111), was darauf hindeutet, dass es tatsächlich möglich sein könnte, krankheitsmodifizierende Medikamente effektiv für Personen mit hohem (genetischem) Risiko zur Entwicklung von Parkinson oder atypischem Parkinson einzusetzen.

6.10 Grenzen der erfolgten Analyse und Schlussfolgerung

Diese Arbeit konnte wesentliche Ergebnisse über die charakteristischen Merkmale von Mutationsträgern assoziiert mit genetischem klinisch atypischem PS liefern. Der zeitliche Überblick umfasste dabei einen Zeitraum von 14 Jahren. Dies spiegelte den Zeitrahmen der frühesten und letzten Beschreibung der Mutationsträger im Rahmen des jeweiligen Genes wider. Wie schon bei genetischem klinisch typischem PS beobachtet werden konnte (<https://www.MDSGene.org>), zeigte sich auch bei Mutationsträgern des genetischen klinisch atypischen PS vor allem in den ersten 2 - 3 Jahren nach Erstbeschreibung des Gens die höchste Anzahl von berichteten Fällen in der Literatur (Abbildung 24). Es ist allgemein bekannt, dass in diesen ersten Jahren das höchste Interesse einzelner Forschungsgruppen besteht

zu diesem Thema zu veröffentlichen. Danach ist es häufig schwieriger, in Journalen und Zeitschriften ein bereits mehrfach zuvor beschriebenes Thema zu platzieren. Somit werden in späteren Jahren häufig nur noch besonders außergewöhnliche Fälle publiziert. Dieses Phänomen verzerrt die klassischen Merkmalsbeschreibungen der Mutationsträger hin zu besonders ungewöhnlichen klinischen Details.

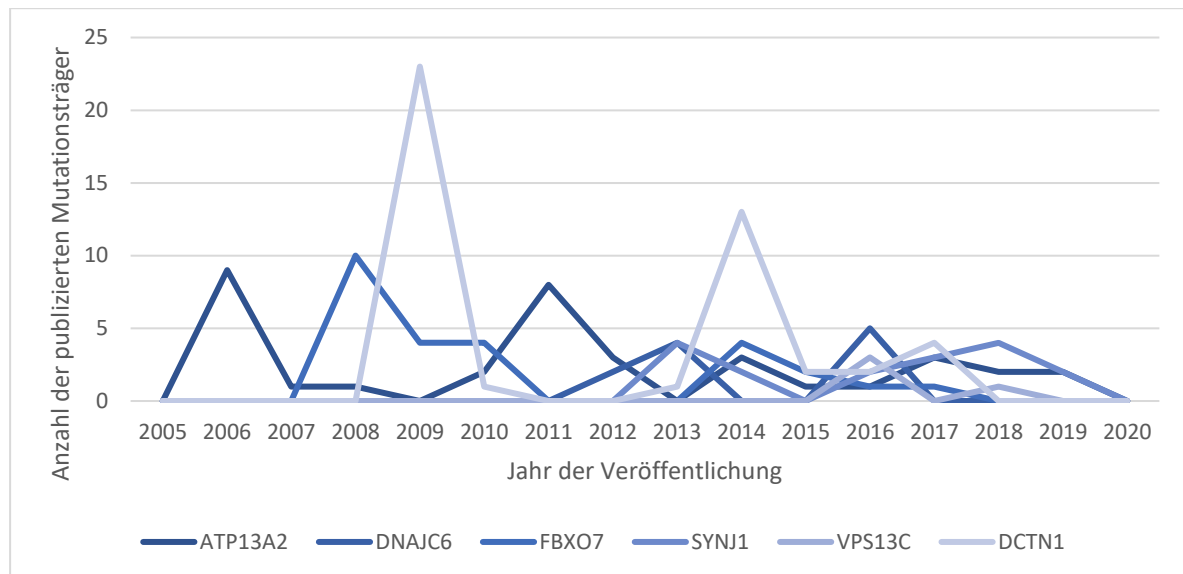


Abbildung 24: Anzahl der publizierten Mutationsträger pro Jahr und Gen

Ein weiteres Problem der Datenextraktion stellte die sehr hohe Anzahl an Fällen dar, die im Nachhinein ausgeschlossen werden mussten. So wurden mit 79 Datensätzen mehr potenzielle Informationsquellen ausgeschlossen als eingeschlossen (77 Datensätze). Die sowieso schon sehr begrenzte Anzahl an Patienten wurde damit zusätzlich verkleinert. Die Gründe dafür waren vielfältig. Zum einem wurden Patienten in Studien beschrieben, bei denen beispielsweise auf Grund von bekannten familiären Vorerkrankungen und der klinischen Symptomatik ein genetischer Status vermutet wurde, die jedoch nicht selbst getestet wurden. Gerade bei großen Familien konnten hier Ungereimtheiten entstehen, die zur Exklusion führten. Teilweise wurden Patienten außerdem klinisch nicht ausreichend

detailliert genug beschrieben. Auch wenn die Autoren vielleicht ein klares PS vor Augen hatten, beschrieben manche Autoren nur einzelne oder gar keine (kardinalen) Symptome und Zeichen. Ein weiteres Problem war, dass Patienten, auch wenn sie klinisch über einen langen Zeitraum beobachtet wurden, schlussendlich nicht genetisch untersucht wurden. Nicht selten starben die Patienten dann vor einer genetischen Untersuchung unter Berücksichtigung der oftmals stark reduzierten Lebenserwartung.

Diese Problematiken zeigen, dass, um die in Zukunft in Zeiten von NGS zu erwartende weiter steigende Anzahl an Patienten systematisch analysieren zu können, es immer wichtiger sein wird, nicht nur ein einheitliches System der Datenanalyse im Sinne von www.MDSGene.com, sondern auch der Beschreibung selbst zu nutzen. Damit ist eine Einführung von standardisierten Extraktionsprotokollen und eine damit einhergehende systematische Auswertung der klinischen und genetischen Daten unabhängig von Veröffentlichungen so notwendig wie noch nie.

6.11 Ausblick

Datenbanken wie <https://www.MDSGene.org> bieten auf Basis der aktuell verfügbaren Daten einen systematischen und umfassenden Überblick über klinische und genetische Daten.

Eine Analyse, wie sie hier in der Arbeit vollzogen wurde, hat jedoch auch immer einen explorativen Charakter. Momentan kann keine Validierung der Daten erfolgen, da kein unabhängiger Datensatz zum Vergleich zur Verfügung steht. Trotzdem konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass es prinzipiell möglich ist, die sechs monogenen Formen des atypischen PS anhand ihrer klinischen Anzeichen

und Symptome zu unterscheiden. So konnten 14 klinische Variablen identifiziert werden, die als „red flags“ eingestuft wurden und damit stärker zur Differenzierung beitragen als die übrigen 53 Anzeichen und Symptome, die für die vorliegende Untersuchung insgesamt gesammelt wurden. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob und falls ja wie dies auf eine größere Stichprobe mit einer höheren Anzahl verschiedener PS-Formen verallgemeinert werden kann.

Bezüglich der Auswertung solcher zukünftiger Daten ist davon auszugehen, dass der Bereich der künstlichen Intelligenz zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. Auch jetzt schon können durch *Machine Learning* und *Deep-Learning-Algorithmen* einzelne Merkmale aus hochdimensionalen heterogenen klinischen Daten extrahiert werden. Doch zeigt sich auch hier bisher in der klinischen Anwendung, dass eine vorherige systematische, kontrollierte Extraktion der klinischen Daten unabdingbar ist (112, 113).

Auch ist zu beachten, dass, obwohl insgesamt das AAO, das Vorhandensein spezifischer klinischer Symptome und der Grad der L-Dopa-Ansprechrates differentialdiagnostische Überlegungen und Indikationen für genetische Tests bei atypischen Formen des PS beeinflussen, zusätzliche Untersuchungen gerechtfertigt und notwendig sein können. Dazu zählen unter anderem: (1) Post-mortem-Studien bei Patienten mit monogenem atypischen PS und der Vergleich der Befunde mit denen von Patienten mit monogenem typischen PS und nicht-monogenem atypischen PS; (2) Untersuchung möglicher pathophysiologischer Verbindungen zwischen den Formen des atypischen PS mit einem hohen Grad an gemeinsamen phänotypischen Merkmalen sowie (3) die Priorisierung von Formen des (monogenen und nicht-monogenen) atypischen PS mit phänotypischer Überlappung für die Entwicklung und Erprobung zielgerichteter Therapien.

7 Zusammenfassung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem genetischen klinisch atypischen Parkinsonsyndrom (PS), hervorgerufen durch Mutationen in den Genen *ATP13A2*, *DNAJC6*, *FBX07*, *SYNJ1*, *VPS13C* und *DCTN1*. Unter Verwendung eines standardisierten Datenextraktionsprotokolls wurden 673 Publikationen identifiziert und geprüft. Dabei konnten genotypische und phänotypische Daten zu 140 Patienten (73 Familien) aus 77 Publikationen extrahiert werden.

Bei einem Vergleich des genetischen klinisch atypischen PS mit genetischem klinisch typischen PS unter Verwendung von 2.057 Datensätzen aus der *MDSGene*-Datenbank von Patienten mit *SNCA*-, *LRRK2*-, *VPS35*-, *Parkin*-, *PINK1*- und *DJ-1*-Mutationen zeigte sich, dass das Alter bei Erkrankungsbeginn beim genetischen klinisch atypischen PS am frühesten war (24 vs. 40 Jahre; $p = 1.26 \cdot 10^{-12}$). Auch wiesen diese Patienten ein schlechteres Ansprechen auf eine Therapie mit Levodopa (L-Dopa) auf als die mit genetischem klinisch typischem Erscheinungsbild (49 % vs. 93 %).

Zusätzlich wurde das genetische klinisch atypische PS mit dem nicht-genetischen klinisch atypischen PS anhand einer Datensammlung von 362 Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese, kortikobasaler Degeneration, Atrophie des multiplen Systems oder frontotemporaler lobarer Degeneration verglichen. Obwohl diese Erkrankungen viele klinische Merkmale mit den monogenen atypischen Formen gemeinsam hatten, konnten sie anhand ihres späteren medianen Alters zu Beginn der Erkrankung unterschieden werden (64 Jahre, IQR: 57 - 70 Jahre).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Alter zu Erkrankungsbeginn, das

Vorhandensein spezifischer Anzeichen und der Grad des Ansprechens auf eine L-Dopa-Therapie differentialdiagnostische Überlegungen und Indikationen für genetisches Testen bei atypischen Formen der Parkinsonkrankheit bestimmen.

8 Summary

This dissertation focuses on the genetically clinical atypical Parkinson's syndrome (PS) due to mutations in the genes *ATP13A2*, *DNAJC6*, *FBXO7*, *SYNJ1*, *VPS13C* and *DCTN1*. Using a standardized data extraction protocol, 673 publications were identified and reviewed. Genotypic and phenotypic data on 140 patients (73 families) from 77 publications were extracted.

A comparison of genetic clinically atypical PS with genetic clinically typical PS using 2057 data sets from the *MDSGene* database of patients with *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*, *Parkin*, *PINK1* and *DJ-1* mutations showed that age at onset was the earliest in genetic clinically atypical PS (24 vs. 40 years; $p = 1.26 * 10^{-12}$). Also, these patients had a worse response to levodopa therapy than those with genetically clinically atypical PS (49 % vs. 93 %).

In addition, genetically clinically atypical PS was compared to non-genetic clinically atypical PS based on a data collection of 362 patients with progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, multiple system atrophy or frontotemporal lobar degeneration. Although these diseases had many clinical features in common with the monogenic atypical forms, they could be distinguished by their later median age at onset (64 years, IQR: 57 - 70 years).

In summary, age at onset, the presence of specific signs and the degree of levodopa response influence differential diagnostic considerations and indications for genetic testing in atypical forms of Parkinson's disease.

9 Literaturverzeichnis

- 1 Skrahina V, Gaber H, Vollstedt E-J, Förster TM, Usnich T, Curado F, Brüggemann N, Paul J, Bogdanovic X, Zülbahar S, Olmedillas M, Skobalj S, Ameziane N, Bauer P, Csoti I, Koleva-Alazeh N, Grittner U, Westenberger A, Kasten M, Beetz C, Klein C, Rolfs A, ROPAD Study Group. The Rostock International Parkinson's Disease (ROPAD) Study: Protocol and Initial Findings. *Mov Disord.* 2020, <https://doi.org/10.1002/mds.28416> (Tag des Zugriffs: 21.01.2021); Online ahead of print.
- 2 Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(6): a008870.
- 3 Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13): 1583 - 90.
- 4 Bloem B, Okun M, Klein C. Parkinson's Disease. *Lancet.* 2021. Im Druck.
- 5 Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord.* 1990; 5(1): 47 - 8.
- 6 Zhang Z-X, Dong Z-H, Román GC. Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Arch Neurol.* 2006; 63(5): 782 - 4.
- 7 Isler H. Chapter 8: the development of neurology and the neurological sciences in the 17th century. *Handb Clin Neurol.* 2010; 95: 91 - 106.

-
- 8 Nussbaum RL, Polymeropoulos MH. Genetics of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 1997; 6(10): 1687 - 91.
 - 9 Hornykiewicz O. Brain monoamines and parkinsonism. *Natl Inst Drug Abuse Res Monogr Ser.* 1975; (3): 13 - 21.
 - 10 Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol.* 1991; 14(3): 153 - 97.
 - 11 Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999; 56(1): 33 - 9.
 - 12 Zach H, Walter U, Liepelt-Scarfone I, Maetzler W. [Diagnostics of clinical and prodromal idiopathic Parkinson's disease: New criteria]. *Nervenarzt.* 2017; 88(4): 356 - 64.
 - 13 Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology.* 2007; 69(22): 2093 - 104.
 - 14 Stamelou M, Hoeglinger GU. Atypical parkinsonism: an update. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(4): 401 - 5.
 - 15 Weissbach A, Wittke C, Kasten M, Klein C. "Atypical" Parkinson's disease - genetic. *Int Rev Neurobiol.* 2019; 149: 207 - 35.
 - 16 Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci.* 2000; 3(12): 1301 - 6.

-
- 17 Hoeglinger GU. Diagnose der Parkinson-Syndrome (III). In: Parkinson-Syndrome kompakt [Internet]. 2019th ed. Thieme Verlag; 2019 (Tag des letzten Zugriffs: 18.12.2020). <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0038-165112>.
- 18 Bonifati V, Fabrizio E, Vanacore N, De Mari M, Meo G. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis. *Can J Neurol Sci.* 1995; 22(4): 272 - 9.
- 19 Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997; 276(5321): 2045 - 7.
- 20 Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muenter M, Baptista M, Miller D, Blancato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003; 302(5646): 841.
- 21 Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS, US National Human Genome Research Institute. A vision for the future of genomics research. *Nature.* 2003; 422(6934): 835 - 47.
- 22 Kehlenbäumer G, Hullmann J, Appenzeller S. Novel genomic techniques open new avenues in the analysis of monogenic disorders. *Hum Mutat.* 2011; 32(2): 144 - 51.

-
- 23 Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat A-L, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, Kubisch C. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* 2006; 38(10): 1184 - 91.
- 24 Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi G-A, Fakhrai-Rad H, Ronaghi M, Elahi E. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(6): 1375 - 84.
- 25 Di Fonzo A, Dekker MCJ, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, Szczerbinska A, Zhao T, Dubbel-Hulsman LOM, Wouters CH, de Graaff E, Oyen WJG, Simons EJ, Breedveld GJ, Oostra BA, Horstink MW, Bonifati V. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology.* 2009; 72(3): 240 - 5.
- 26 Farrer MJ, Hulihan MM, Kachergus JM, Dächsel J, Stoessl AJ, Grantier LL, Calne S, Calne DB, Lechevalier B, Chapon F, Tsuboi Y, Yamada T, Gutmann L, Elibol B, Bhatia KP, Wider CW, Vilariño-Güell C, Ross OA, Brown LA, Castanedes-Casey M, Dickson DW, Wszolek ZK. DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet.* 2009; 41(2): 163 - 5.
- 27 Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC, Cao M, Makarov V, Darvish H, Di Paolo G, Walker RH, Shahidi GA, Buxbaum JD, De Camilli P, Yue Z, Paisán-Ruiz C. The Sac1 domain of SYNJ1 identified mutated in a family with early-onset progressive Parkinsonism with generalized seizures. *Hum Mutat.* 2013; 34(9): 1200 - 7.

-
- 28 Quadri M, Fang M, Picillo M, Olgiati S, Breedveld GJ, Graafland J, Wu B, Xu F, Erro R, Amboni M, Pappatà S, Quarantelli M, Annesi G, Quattrone A, Chien HF, Barbosa ER, International Parkinsonism Genetics Network, Oostra BA, Barone P, Wang J, Bonifati V. Mutation in the SYNJ1 gene associated with autosomal recessive, early-onset Parkinsonism. *Hum Mutat.* 2013; 34(9): 1208 - 15.
- 29 Edvardson S, Cinnamon Y, Ta-Shma A, Shaag A, Yim Y-I, Zenvirt S, Jalas C, Lesage S, Brice A, Taraboulos A, Kaestner KH, Greene LE, Elpeleg O. A deleterious mutation in DNAJC6 encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. *PLoS ONE.* 2012; 7(5): e36458.
- 30 Köroğlu Ç, Baysal L, Cetinkaya M, Karasoy H, Tolun A. DNAJC6 is responsible for juvenile parkinsonism with phenotypic variability. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(3): 320 - 4.
- 31 Lesage S, Drouet V, Majounie E, Deramecourt V, Jacoupy M, Nicolas A, Cormier-Dequaire F, Hassoun SM, Pujol C, Ciura S, Erpapazoglou Z, Usenko T, Maurage C-A, Sahbatou M, Liebau S, Ding J, Bilgic B, Emre M, Erginel-Unaltuna N, Guven G, Tison F, Tranchant C, Vidailhet M, Corvol J-C, Krack P, Leutenegger A-L, Nalls MA, Hernandez DG, Heutink P, Gibbs JR, Hardy J, Wood NW, Gasser T, Durr A, Deleuze J-F, Tazir M, Destée A, Lohmann E, Kabashi E, Singleton A, Corti O, Brice A, French Parkinson's Disease Genetics Study (PDG), International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC). Loss of VPS13C Function in Autosomal-Recessive Parkinsonism

-
- Causes Mitochondrial Dysfunction and Increases PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy. *Am J Hum Genet.* 2016; 98(3): 500 - 13.
- 32 Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, Mercimek-Mahmutoglu S, Ebrahimi-Fakhari D, Warner TT, Durr A, Assmann B, Lohmann K, Kostic V, Klein C. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2016; 31(4): 436 - 57.
- 33 Schultheis PJ, Hagen TT, O'Toole KK, Tachibana A, Burke CR, McGill DL, Okunade GW, Shull GE. Characterization of the P5 subfamily of P-type transport ATPases in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 323(3): 731 - 8.
- 34 Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1994; 89(5): 347 - 52.
- 35 Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat A-L, Al-Din A, Woods CG. Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *Journal of Medical Genetics.* 2001; 38(10): 680 - 2.
- 36 Kara E, Tucci A, Manzoni C, Lynch DS, Elpidorou M, Bettencourt C, Chelban V, Manole A, Hamed SA, Haridy NA, Federoff M, Preza E, Hughes D, Pittman A, Jaunmuktane Z, Brandner S, Xiromerisiou G, Wiethoff S, Schottlaender L, Proukakis C, Morris H, Warner T, Bhatia KP, Korlipara LVP, Singleton AB,

-
- Hardy J, Wood NW, Lewis PA, Houlden H. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016; 139 (Pt 7): 1904 - 18.
- 37 Estrada-Cuzcano A, Martin S, Chamova T, Synofzik M, Timmann D, Holemans T, Andreeva A, Reichbauer J, De Rycke R, Chang D-I, van Veen S, Samuel J, Schöls L, Pöppel T, Mollerup Sørensen D, Asselbergh B, Klein C, Zuchner S, Jordanova A, Vangheluwe P, Tournev I, Schüle R. Loss-of-function mutations in the ATP13A2/PARK9 gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain*. 2017; 140(2): 287 - 305.
- 38 Bork P, Sander C, Valencia A, Bukau B. A module of the DnaJ heat shock proteins found in malaria parasites. *Trends Biochem Sci*. 1992; 17(4): 129.
- 39 Ohtsuka K, Hata M. Mammalian HSP40/DNAJ homologs: cloning of novel cDNAs and a proposal for their classification and nomenclature. *Cell Stress Chaperones*. 2000; 5(2): 98 - 112.
- 40 Puschmann A. New Genes Causing Hereditary Parkinson's Disease or Parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17(9): 66.
- 41 Olgiati S, Quadri M, Fang M, Rood JPMA, Saute JA, Chien HF, Bouwkamp CG, Graafland J, Minneboo M, Breedveld GJ, Zhang J, International Parkinsonism Genetics Network, Verheijen FW, Boon AJW, Kievit AJA, Jardim LB, Mandemakers W, Barbosa ER, Rieder CRM, Leenders KL, Wang J, Bonifati V. DNAJC6 Mutations Associated With Early-Onset Parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 2016; 79(2): 244 - 56.

-
- 42 Winston JT, Koepp DM, Zhu C, Elledge SJ, Harper JW. A family of mammalian F-box proteins. *Curr Biol.* 1999; 9(20): 1180 - 2.
- 43 Cenciarelli C, Chiaur DS, Guardavaccaro D, Parks W, Vidal M, Pagano M. Identification of a family of human F-box proteins. *Curr Biol.* 1999; 9(20): 1177 - 9.
- 44 Burchell VS, Nelson DE, Sanchez-Martinez A, Delgado-Camprubi M, Ivatt RM, Pogson JH, Randle SJ, Wray S, Lewis PA, Houlden H, Abramov AY, Hardy J, Wood NW, Whitworth AJ, Laman H, Plun-Favreau H. The Parkinson's disease-linked proteins Fbxo7 and Parkin interact to mediate mitophagy. *Nat Neurosci.* 2013; 16(9): 1257 - 65.
- 45 Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease--state of the art, 2013. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20 Suppl 1: S23-28.
- 46 Cremona O, Di Paolo G, Wenk MR, Lüthi A, Kim WT, Takei K, Daniell L, Nemoto Y, Shears SB, Flavell RA, McCormick DA, De Camilli P. Essential role of phosphoinositide metabolism in synaptic vesicle recycling. *Cell.* 1999; 99(2): 179 - 88.
- 47 Hardies K, Cai Y, Jardel C, Jansen AC, Cao M, May P, Djémié T, Hachon Le Camus C, Keymolen K, Deconinck T, Bhambhani V, Long C, Sajan SA, Helbig KL, AR working group of the EuroEPINOMICS RES Consortium, Suls A, Balling R, Helbig I, De Jonghe P, Depienne C, De Camilli P, Weckhuysen S. Loss of SYNJ1 dual phosphatase activity leads to early onset refractory seizures and progressive neurological decline. *Brain.* 2016; 139(Pt 9): 2420 - 30.

-
- 48 Olgiati S, De Rosa A, Quadri M, Criscuolo C, Breedveld GJ, Picillo M, Pappatà S, Quarantelli M, Barone P, De Michele G, Bonifati V. PARK20 caused by SYNJ1 homozygous Arg258Gln mutation in a new Italian family. *Neurogenetics*. 2014; 15(3): 183 - 8.
- 49 Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*. 2018; 174(9): 628 - 43.
- 50 Holzbaur EL, Tokito MK. Localization of the DCTN1 gene encoding p150Glued to human chromosome 2p13 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*. 1996; 31(3): 398 - 9.
- 51 Wider C, Wszolek ZK. Rapidly progressive familial parkinsonism with central hypoventilation, depression and weight loss (Perry syndrome)--a literature review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14(1): 1 - 7.
- 52 Wider C, Dachsel JC, Farrer MJ, Dickson DW, Tsuboi Y, Wszolek ZK. Elucidating the genetics and pathology of Perry syndrome. *J Neurol Sci*. 2010; 289 (1 - 2): 149 - 54.
- 53 Caroppo P, Le Ber I, Clot F, Rivaud-Péchoux S, Camuzat A, De Septenville A, Boutoleau-Bretonnière C, Murlon V, Sauvée M, Lebouvier T, Bonnet A-M, Levy R, Vercelletto M, Brice A, French Clinical and Genetic Research Network on Frontotemporal Dementia/Frontotemporal Dementia-Amyotrophic Lateral Sclerosis. DCTN1 mutation analysis in families with progressive supranuclear palsy-like phenotypes. *JAMA Neurol*. 2014; 71(2): 208 - 15.
- 54 Gustavsson EK, Trinh J, Guella I, Szu-Tu C, Khinda J, Lin C-H, Wu R-M, Stoessl J, Appel-Cresswell S, McKeown M, Rajput A, Rajput AH, Petersen

-
- MS, Jeon BS, Aasly JO, Farrer MJ. DCTN1 p.K56R in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 28: 56 - 61.
- 55 Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006; 314(5796): 130 - 3.
- 56 Perry TL, Bratty PJ, Hansen S, Kennedy J, Urquhart N, Dolman CL. Hereditary mental depression and Parkinsonism with taurine deficiency. *Arch Neurol.* 1975; 32(2): 108 - 13.
- 57 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997; 388(6645): 839 - 40.
- 58 Chartier-Harlin M-C, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, Levecque C, Larvor L, Andrieux J, Hulihan M, Waucquier N, Defebvre L, Amouyel P, Farrer M, Destée A. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1167 - 9.
- 59 Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 Suppl 1: S1-58.
- 60 Ross OA, Braithwaite AT, Skipper LM, Kachergus J, Hulihan MM, Middleton FA, Nishioka K, Fuchs J, Gasser T, Maraganore DM, Adler CH, Larvor L, Chartier-Harlin M-C, Nilsson C, Langston JW, Gwinn K, Hattori N, Farrer MJ.

Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism. *Ann Neurol.* 2008; 63(6): 743 - 50.

- 61 Brockmann K, Gasser T. Genetische Hintergründe der Parkinsonerkrankung. *BIOspektrum.* 2010; 16: 260 - 265
- 62 Paisán-Ruíz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simón J, van der Brug M, López de Munain A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Martí Carrera I, Pena AS, de Silva R, Lees A, Martí-Massó JF, Pérez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron.* 2004; 44(4): 595 - 600.
- 63 Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Müller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004; 44(4): 601 - 7.
- 64 Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, Brice A, Aasly J, Zabetian CP, Goldwurm S, Ferreira JJ, Tolosa E, Kay DM, Klein C, Williams DR, Marras C, Lang AE, Wszolek ZK, Berciano J, Schapira AHV, Lynch T, Bhatia KP, Gasser T, Lees AJ, Wood NW, International LRRK2 Consortium. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7): 583 - 90.
- 65 Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nature Reviews Neurology.* 2020; 16(2): 97 - 107.

-
- 66 Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, Dachsel JC, Kachergus JM, Lincoln SJ, Soto-Ortolaza AI, Cobb SA, Wilhoite GJ, Bacon JA, Behrouz B, Melrose HL, Hentati E, Puschmann A, Evans DM, Conibear E, Wasserman WW, Aasly JO, Burkhard PR, Djaldetti R, Ghika J, Hentati F, Krygowska-Wajs A, Lynch T, Melamed E, Rajput A, Rajput AH, Solida A, Wu R-M, Uitti RJ, Wszolek ZK, Vingerhoets F, Farrer MJ. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* 2011; 89(1): 162 - 7.
- 67 Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D, et al. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14(6): 465 - 70.
- 68 Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998; 392(6676): 605 - 8.
- 69 Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt E-J, Balck A, Domingo A, Vulinovic F, Dulovic M, Zorn I, Madoev H, Zehnle H, Lembeck CM, Schawe L, Reginold J, Huang J, König IR, Bertram L, Marras C, Lohmann K, Lill CM, Klein C. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord.* 2018; 33(5): 730 - 41.
- 70 Grünewald A, Kasten M, Ziegler A, Klein C. Next-generation phenotyping using the parkin example: time to catch up with genetics. *JAMA Neurol.* 2013; 70(9): 1186 - 91.

-
- 71 West AB, Maidment NT. Genetics of parkin-linked disease. *Hum Genet.* 2004; 114(4): 327 - 36.
- 72 Dekker MCJ, Bonifati V, van Duijn CM. Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw. *Brain.* 2003; 126(Pt 8): 1722 - 33.
- 73 Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MDW, Misbahuddin A, Chinnery PF, Burn DJ, Clarke CE, Marion M-H, Lewthwaite AJ, Nicholl DJ, Wood NW, Morrison KE, Williams-Gray CH, Evans JR, Sawcer SJ, Barker RA, Wickremaratchi MM, Ben-Shlomo Y, Williams NM, Morris HR. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012; 27(12): 1522 - 9.
- 74 Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MMK, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, González-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 2004; 304(5674): 1158 - 60.
- 75 Narendra D, Walker JE, Youle R. Mitochondrial quality control mediated by PINK1 and Parkin: links to parkinsonism. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012; 4(11): a011338.
- 76 Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MCJ, Squitieri F, Ibanez P, Joesse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations

-
- in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003; 299(5604): 256 - 9.
- 77 Mitsumoto A, Nakagawa Y. DJ-1 is an indicator for endogenous reactive oxygen species elicited by endotoxin. *Free Radic Res*. 2001; 35(6): 885 - 93.
- 78 Lill CM, Mashychev A, Hartmann C, Lohmann K, Marras C, Lang AE, Klein C, Bertram L. Launching the Movement Disorders Society Genetic Mutation Database (MDSGene). *Mov Disord*, 2016; 31(5): 607-9
- 79 Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, Kasten M, Schaake S, Petkovic S, Madoev H, Grünewald A, Almuammar S, König IR, Lill CM, Lohmann K, Klein C, Marras C. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. *Mov Disord*. 2018; 33(12): 1857 - 70.
- 80 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. *Nature Genetics*. 2014; 46(3): 310 - 5.
- 81 Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, O'Donnell-Luria AH, Ware JS, Hill AJ, Cummings BB, Tukiainen T, Birnbaum DP, Kosmicki JA, Duncan LE, Estrada K, Zhao F, Zou J, Pierce-Hoffman E, Berghout J, Cooper DN, Deflaux N, DePristo M, Do R, Flannick J, Fromer M, Gauthier L, Goldstein J, Gupta N, Howrigan D, Kiezun A, Kurki MI, Moonshine AL, Natarajan P, Orozco L, Peloso GM, Poplin R, Rivas MA, Ruano-Rubio V, Rose SA, Ruderfer DM, Shakir K, Stenson PD, Stevens C, Thomas BP, Tiao G, Tusie-Luna MT, Weisburd B, Won H-H, Yu D, Altshuler DM, Ardissino D,

-
- Boehnke M, Danesh J, Donnelly S, Elosua R, Florez JC, Gabriel SB, Getz G, Glatt SJ, Hultman CM, Kathiresan S, Laakso M, McCarroll S, McCarthy MI, McGovern D, McPherson R, Neale BM, Palotie A, Purcell SM, Saleheen D, Scharf JM, Sklar P, Sullivan PF, Tuomilehto J, Tsuang MT, Watkins HC, Wilson JG, Daly MJ, MacArthur DG, Consortium EA. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016; 536(7616): 285 - 91.
- 82 Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, McKee A, Tabaton M, Litvan I. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1994; 44(11): 2015 - 9.
- 83 Dickson DW. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal of neurology* 1999; 246 Suppl 2: li6-15.
- 84 Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015; 41(1): 3 - 23.
- 85 Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, Jellinger K, Lantos PL, Lippa CF, Mirra SS, Tabaton M, Vonsattel JP, Wakabayashi K, Litvan I, Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61(11): 935 - 46.
- 86 Trojanowski JQ, Revesz T, Neuropathology Working Group on MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007; 33(6): 615 - 20.

-
- 87 Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DMA. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 2010; 119(1): 1 - 4.
- 88 Santoro L, Breedveld GJ, Manganelli F, Iodice R, Pisciotta C, Nolano M, Punzo F, Quarantelli M, Pappatà S, Di Fonzo A, Oostra BA, Bonifati V. Novel ATP13A2 (PARK9) homozygous mutation in a family with marked phenotype variability. *Neurogenetics.* 2011; 12(1): 33 - 9.
- 89 Hanagasi HA, Lees A, Johnson JO, Singleton A, Emre M. Smoking-responsive juvenile-onset Parkinsonism. *Mov Disord.* 2007; 22(1): 115 - 9.
- 90 Hong D, Cong L, Zhong S, He Y, Xin L, Gao X, Zhang J. Clonazepam improves the symptoms of two siblings with novel variants in the SYNJ1 gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Nov 19; 62: 221-225.
- 91 Kara E, Hardy J, Houlden H. The pallidopyramidal syndromes: nosology, aetiology and pathogenesis. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(4): 381 - 94.
- 92 Schneider SA, Bhatia KP. Rare causes of dystonia parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10(6): 431 - 9.
- 93 Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-a diagnostic guide. *Mov Disord.* 2013; 28(9): 1184 - 99.

-
- 94 Ng J, Papandreou A, Heales SJ, Kurian MA. Monoamine neurotransmitter disorders--clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(10): 567 - 84.
- 95 Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, Opladen T. Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment. *Neuropediatrics.* 2019; 50(1): 2 - 14.
- 96 Giagkou N, Bhatia KP, Höglinger GU, Stamelou M. Genetic mimics of the non-genetic atypical parkinsonian disorders - the “atypical” atypical. *Int Rev Neurobiol.* 2019; 149: 327 - 51.
- 97 Barba C, Alexopoulos H. Parkinsonism in autoimmune diseases. *Int Rev Neurobiol.* 2019; 149: 419 - 52.
- 98 Heidbreder A, Philipp K. Anti-IgLON 5 Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2018; 20(8): 29.
- 99 Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, Appendino JP, Lucchinetti CF, Matsumoto JY, Pittock SJ, Sandroni P, Tippmann-Peikert M, Wirrell EC, McKeon A. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology.* 2014; 83(20): 1797 - 803.
- 100 Lohmann E, Coquel A-S, Honoré A, Gurvit H, Hanagasi H, Emre M, Leutenegger AL, Drouet V, Sahbatou M, Guven G, Erginel-Unaltuna N, Deleuze J-F, Lesage S, Brice A. A new F-box protein 7 gene mutation causing typical Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2015; 30(8): 1130 - 3.

-
- 101 Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol J-C, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I, Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017; 32(6): 853 - 64.
- 102 Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013; 80(5): 496 - 503.
- 103 Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Nilsson C, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Whitwell JL, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Corvol J-C, Colosimo C, Dodel R, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris H, Nestor P, Oertel WH, Rabinovici GD, Rowe JB, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer A, Golbe LI, Litvan I, Stamelou M, Höglinger GU, Movement Disorder Society-

Endorsed PSP Study Group. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord.* 2017; 32(7): 995 - 1005.

- 104 Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008; 71(9): 670 - 6.
- 105 Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, Grinberg LT, Huang EJ, Trojanowski JQ, Meyer M, Henry ML, Comi G, Rabinovici G, Rosen HJ, Filippi M, Miller BL, Seeley WW, Gorno-Tempini ML. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol.* 2017; 81(3): 430 - 43.
- 106 Cooper AD, Josephs KA. Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: a prospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(1): 59 - 61.
- 107 Over L, Brüggemann N, Lohmann K. Therapies for Genetic Forms of Parkinson's Disease: Systematic Literature Review. *J Neuromuscul Dis.* 2021; <https://doi.org/10.3233/JND-200598> (Tag des Zugriffs: 21.01.2021). Online ahead of print.
- 108 Stoker TB, Torsney KM, Barker RA. Pathological Mechanisms and Clinical Aspects of GBA1 Mutation-Associated Parkinson's Disease. In: Stoker TB,

-
- Greenland JC, editors. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536716/>
- 109 Mullin S, Hughes D, Mehta A, Schapira AHV. Neurological effects of glucocerebrosidase gene mutations. *Eur J Neurol*. 2019; 26(3): 388-e29.
- 110 Kluss JH, Mamais A, Cookson MR. LRRK2 links genetic and sporadic Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*. 2019; 47(2): 651 - 61.
- 111 Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler A-G, Greenbaum CJ, Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(7): 603 - 13.
- 112 Wang H, Pujos-Guillot E, Comte B, de Miranda JL, Spiwok V, Chorbev I, Castiglione F, Tieri P, Watterson S, McAllister R, de Melo Malaquias T, Zanin M, Rai TS, Zheng H. Deep learning in systems medicine. *Brief Bioinform*. 2020; <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa237> (Tag des Zugriffs: 21.01.2021)
Online ahead of print.
- 113 Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med*. 2019; 17(1): 195.

10 Anhang

10.1 Ergänzende Methodik

A) ATP13A2

1. Pietrzak A, Badura-Stronka M, Kangas-Kontio T, Felczak P, Kozubski W, Latos-Bielenska A, Wierzba-Bobrowicz T, Florczak-Wyspianska J. Clinical and ultrastructural findings in an ataxic variant of Kufor-Rakeb syndrome. *Folia Neuropathol.* 2019; 57(3): 285 - 294.
2. McNeil-Gauthier AL, Brais B, Rouleau G, Anoja N, Ducharme S. Successful treatment of psychosis in a patient with Kufor-Rakeb syndrome with low dose aripiprazole: a case report. *Neurocase* 2019 Jun-Aug; 25(3 - 4): 133 - 137.
3. Inzelberg R, Estrada-Cuzcano A, Laitman Y, De Vriendt E, Friedman E, Jordanova A. Kufor-Rakeb Syndrome/PARK9: One Novel and One Possible Recurring Ashkenazi ATP13A2 Mutation. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8(3): 399 - 403.
4. Bouhouche A, Tesson C, Regragui W, et al. Mutation Analysis of Consanguineous Moroccan Patients with Parkinson's Disease Combining Microarray and Gene Panel. *Front Neurol.* 2017; 8: 567.
5. Abbas MM, Govindappa ST, Sheerin UM, Bhatia KP, Muthane UB. Exome Sequencing Identifies a Novel Homozygous Missense ATP13A2 Mutation. *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Apr 26; 4(1): 132 - 135.
6. van de Warrenburg BP, Schouten MI, de Bot ST, et al. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet.* 2016 Oct; 24(10): 1460 - 1466.
7. Martino D, Melzi V, Franco G, Kandasamy N, Monfrini E, Di Fonzo A. Juvenile dystonia-parkinsonism syndrome caused by a novel p.S941Tfs1X ATP13A2 (PARK9) mutation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(11): 1378 - 1380.

8. Malakouti-Nejad M, Shahidi GA, Rohani M, et al. Identification of p.Gln858* in ATP13A2 in two EOPD patients and presentation of their clinical features. *Neurosci Lett*. 2014; 577: 106 - 111.
9. Bras J, Verloes A, Schneider SA, Mole SE, Guerreiro RJ. Mutation of the parkinsonism gene ATP13A2 causes neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(12): 2646 - 2650.
10. Eiberg H, Hansen L, Korbo L, et al. Novel mutation in ATP13A2 widens the spectrum of Kufor-Rakeb syndrome (PARK9). *Clinical genetics* 2012; 82(3): 256 - 263.
11. Lai HJ, Lin CH, Wu RM. Early-onset autosomal-recessive parkinsonian-pyramidal syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2012; 21(3): 99 - 107.
12. Park JS, Mehta P, Cooper AA, et al. Pathogenic effects of novel mutations in the P-type ATPase ATP13A2 (PARK9) causing Kufor-Rakeb syndrome, a form of early-onset parkinsonism. *Hum Mutat* 2011; 32(8): 956 - 964.
13. Crosiers D, Ceulemans B, Meeus B, et al. Juvenile dystonia-parkinsonism and dementia caused by a novel ATP13A2 frameshift mutation. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(2): 135 - 138.
14. Behrens MI, Brüggemann N, Chana P, Venegas P, Kägi M, Parrao T, Orellana P, Garrido C, Rojas CV, Hauke J, Hahnen E, González R, Seleme N, Fernández V, Schmidt A, Binkofski F, Kömpf D, Kubisch C, Hagenah J, Klein C, Ramirez A. Clinical spectrum of Kufor-Rakeb syndrome in the Chilean kindred with ATP13A2 mutations. *Mov Disord*. 2010; 25(12): 1929 - 1937.
15. Brüggemann N, Hagenah J, Reetz K, Schmidt A, Kasten M, Buchmann I, Eckerle S, Bähre M, Münchau A, Djarmati A, van der Vegt J, Siebner H, Binkofski F, Ramirez A, Behrens MI, Klein C. Recessively inherited parkinsonism: effect of ATP13A2 mutations on the clinical and neuroimaging phenotype. *Arch Neurol*. 2010; 67(11): 1357 - 1363.
16. Paisán-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, Hanagasi H, Sina F, Elahi E, Schneider SA, Schwingenschuh P, Bajaj N, Emre M, Singleton AB, Hardy J, Bathia KP, Brandner S, Lees AJ, Houlden H. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism

- with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Disord.* 2010; 25(12): 1791 - 800.
17. Schneider SA, Paisán-Ruiz C, Quinn NP, Lees AJ, Houlden H, Hardy J, Bhatia KP. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord.* 2010; 25(8): 979 - 984.
 18. Ning YP, Kanai K, Tomiyama H, et al. PARK9-linked parkinsonism in eastern Asia: mutation detection in ATP13A2 and clinical phenotype. *Neurology* 2008 Apr 15; 70(16 Pt 2): 1491 - 1493.
 19. Di Fonzo A, Chien HF, Socal M, et al. ATP13A2 missense mutations in juvenile parkinsonism and young onset Parkinson disease. *Neurology* 2007 May 8; 68(19): 1557 - 1562.
 20. Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* 2006; 38(10): 1184 - 1191.
 21. Williams DR, Hadeed A, al-Din AS, Wreikat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord.* 2005; 20(10): 1264 - 1271.
 22. Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wreikat AL, Al-Din A, Woods CG. Kufor Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet.* 2001; 38(10): 680 - 682.
 23. Quinn NP, Goadsby PJ, Lees AJ. Hereditary juvenile parkinsonism with pyramidal signs and mental retardation. *Eur J Neurol* 1995; 2(1): 23 - 26.
 24. Najim al-Din AS, Wreikat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1994; 89(5): 347 - 352.
 25. De Volder AG, Cirelli S, de Barsey T, Brucher JM, Bol A, Michel C, Goffinet AM. Neuronal ceroid-lipofuscinosis: preferential metabolic alterations in thalamus and

posterior association cortex demonstrated by PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(12): 1063 - 1067.

26. Tomé FMS, Brunet P, Fardeau M, Hentati F, Reix J. Familial disorder of the central and peripheral nervous systems with particular cytoplasmic lamellated inclusions in peripheral nerves, muscle satellite cells, and blood capillaries. *Acta Neuropathol.* 1985; 68: 209 - 217.
27. Carlier G, Dubru JM. Familial juvenile Parkinsonism. *Acta Paediatr Belg.* 1979; 32(2): 123 - 127.

B) *DNAJC6*

1. Elsayed LE, Drouet V, Usenko T, et al. A Novel Nonsense Mutation in *DNAJC6* Expands the Phenotype of Autosomal-Recessive Juvenile-Onset Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2016; 79(2): 335 - 337.
2. Olgiati S, Quadri M, Fang M, et al. *DNAJC6* Mutations Associated With Early-Onset Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2016; 79(2): 244 - 256.
3. Köroğlu Ç, Baysal L, Cetinkaya M, Karasoy H, Tolun A. *DNAJC6* is responsible for juvenile parkinsonism with phenotypic variability. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(3): 320 - 324.
4. Edvardson S, Cinnamon Y, Ta-Shma A, et al. A deleterious mutation in *DNAJC6* encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. *PLoS One* 2012; 7(5): e36458.

C) *FBX07*

1. Wei L, Ding L, Li H, et al. Juvenile-onset parkinsonism with pyramidal signs due to compound heterozygous mutations in the F-Box only protein 7 gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 47: 76 - 79.

2. Conedera S, Apaydin H, Li Y, et al. FBXO7 mutations in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiol Aging*. 2016; 40: 192.e191-192.e195.
3. Lohmann E, Coquel AS, Honore A, et al. A new F-box protein 7 gene mutation causing typical Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(8): 1130 - 1133.
4. Gündüz A, Eken AG, Bilgic B, Hanagasi HA, Bilgüvar K, Günel, Basak AN, Ertan S. FBXO7-R498X mutation: phenotypic variability from chorea to early onset parkinsonism within a family. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(11): 1253 - 1256.
5. Yalcin-Cakmakli G, Olgiati S, Quadri M, et al. A new Turkish family with homozygous FBXO7 truncating mutation and juvenile atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(11): 1248 - 1252.
6. Paisan-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, et al. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Disord*. 2010; 25(12): 1791 - 1800.
7. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009; 72(3): 240 - 245.
8. Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi GA, Fakhrai-Rad H, Ronaghi M, Elahi E. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Gen*. 2008; 82(6): 1375 - 1384.
9. Hanagasi HA, Lees A, Johnson JO, Singleton A, Emre M. Smoking-responsive juvenile-onset Parkinsonism. *Mov Disord*. 2007; 22(1): 115 - 119.

D) *SYNJ1*

1. Xie F, Chen S, Cen ZD, Chen Y, Yang DH, Wang HT, Zhang BR, Luo W. A novel homozygous *SYNJ1* mutation in two siblings with typical Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 69: 134 - 137.

2. Hong D, Cong L, Zhong S, He Y, Xin L, Gao X, Zhang J. Clonazepam improves the symptoms of two siblings with novel variants in the SYNJ1 gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 62 (221 - 225).
3. Romdhan S, Sakka S, Farhat N, Triki S, Dammak M, Mhiri C. A Novel SYNJ1 Mutation in a Tunisian Family with Juvenile Parkinson's Disease Associated with Epilepsy. *J Mol Neurosci.* 2018; 66(2): 273 - 278.
4. Taghavi S, Chaouni R, Tafakhori A, et al. A Clinical and Molecular Genetic Study of 50 Families with Autosomal Recessive Parkinsonism Revealed Known and Novel Gene Mutations. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(4): 3477 - 3489.
5. Rauschendorf MA, Jost M, Stock F, et al. Novel compound heterozygous synaptojanin-1 mutation causes l-dopa-responsive dystonia-parkinsonism syndrome. *Mov Disord.* 2017; 32(3): 478 - 480.
6. Kirola L, Behari M, Shishir C, Thelma BK. Identification of a novel homozygous mutation Arg459Pro in SYNJ1 gene of an Indian family with autosomal recessive juvenile Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 31: 124 - 128.
7. De Rosa A, Pellegrino T, Pappata S, et al. Non-motor symptoms and cardiac innervation in SYNJ1-related parkinsonism. *Parkinsonism Related Disord.* 2016; 23: 102 - 105.
8. Drouet V, Lesage S. Synaptojanin 1 mutation in Parkinson's disease brings further insight into the neuropathological mechanisms. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 289728.
9. Olgiate S, De Rosa A, Quadri M, et al. PARK20 caused by SYNJ1 homozygous Arg258Gln mutation in a new Italian family. *Neurogenetics* 2014; 15(3): 183 - 188.
10. Picillo M, Ranieri A, Orefice G, Bonifati V, Barone P. Clinical progression of SYNJ1-related early onset atypical parkinsonism: 3-year follow up of the original Italian family. *J Neurol.* 2014; 261(4): 823 - 824.
11. Quadri M, Fang M, Picillo M, et al. Mutation in the SYNJ1 gene associated with autosomal recessive, early-onset Parkinsonism. *Hum Mutat.* 2013; 34(9): 1208 - 1215.

12. Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC, et al. The Sac1 domain of SYNJ1 identified mutated in a family with early-onset progressive Parkinsonism with generalized seizures. *Hum Mutat* 2013; 34(9): 1200 - 1207.

E) *VPS13C*

1. Darvish H, Bravo P, Tafakhori A, et al. Identification of a large homozygous VPS13C deletion in a patient with early-onset Parkinsonism. *Mov Disord.* 2018; 33(12): 1968 - 1970.
2. Lesage S, Drouet V, Majounie E, et al. Loss of VPS13C Function in Autosomal-Recessive Parkinsonism Causes Mitochondrial Dysfunction and Increases PINK1/Parkin-Dependent Mitophagy. *Am J Human Genet.* 2016; 98(3): 500 - 513.

F) *DCTN1*

1. Konno T, Ross OA, Teive HAG, Slawek J, Dickson DW, Wszolek ZK. DCTN1-related neurodegeneration: Perry syndrome and beyond. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 41: 14 - 24.
2. Umemoto G, Tsuboi Y, Furuya H, et al. Dysphagia in Perry Syndrome: Pharyngeal Pressure in Two Cases. *Cae Rep Neurol.* 2017; 9(2): 161 - 167.
3. Perez-Soriano A, Arena JE, Dinelle K, et al. PBB3 imaging in Parkinsonian disorders: Evidence for binding to tau and other proteins. *Mov Disord.* 2017; 32(7): 1016 - 1024.
4. Gustavsson EK, Trinh J, Guella I, et al. DCTN1 p.K56R in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 28: 56 - 61.
5. Mishima T, Fujioka S, Kurisaki R, et al. Impulse control disorders and punding in Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(11): 1381 - 1382.

6. Tacik P, Fiesel FC, Fujioka S, et al. Three families with Perry syndrome from distinct parts of the world. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(8): 884 - 888.
7. Felicio AC, Dinelle K, Agarwal PA, et al. In vivo dopaminergic and serotonergic dysfunction in DCTN1 gene mutation carriers. *Mov Disord.* 2014; 29(9): 1197 - 1201.
8. Araki E, Tsuboi Y, Daechsel J, et al. A novel DCTN1 mutation with late-onset parkinsonism and frontotemporal atrophy. *Mov Disord.* 2014; 29(9): 1201 - 1204.
9. Pretelt F, Castaneda Cardona C, Tacik P, Ross OA, Wszolek ZK. Latin America's first case of Perry syndrome and a new treatment option for respiratory insufficiency. *J Neurol* 2014; 261(3): 620 - 621.
10. Chung EJ, Hwang JH, Lee MJ, et al. Expansion of the clinicopathological and mutational spectrum of Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(4): 388 - 393.
11. Caroppo P, Le Ber I, Clot F, et al. DCTN1 mutation analysis in families with progressive supranuclear palsy-like phenotypes. *JAMA Neurol.* 2014; 71(2): 208 - 215.
12. Aji BM, Medley G, O'Driscoll K, Lerner AJ, Alusi SH. Perry syndrome: a disorder to consider in the differential diagnosis of Parkinsonism. *J Neurol Sci.* 2013; 330(1 - 2): 117 - 118.
13. Ohshima S, Tsuboi Y, Yamamoto A, et al. Autonomic failures in Perry syndrome with DCTN1 mutation. *Parkinsonism Rel Disord.* 2010; 16(9): 612 - 614.
14. Newsway V, Fish M, Rohrer JD, et al. Perry syndrome due to the DCTN1 G71R mutation: a distinctive levodopa responsive disorder with behavioral syndrome, vertical gaze palsy, and respiratory failure. *Mov Disord.* 2010; 25(6): 767 - 770.
15. Saka E, Topcuoglu MA, Demir AU, Elibol B. Transcranial sonography in Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010; 16(1): 68 - 70.
16. Wider C, Dachsel JC, Farrer MJ, Dickson DW, Tsuboi Y, Wszolek ZK. Elucidating the genetics and pathology of Perry syndrome. *J Neurol Sci.* 2010; 289(1 - 2): 149 - 154.

17. Farrer MJ, Hulihan MM, Kachergus JM, et al. DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet.* 2009; 41(2): 163 - 165.
18. Wider C, Dickson DW, Stoessl AJ, et al. Pallidonigral TDP-43 pathology in Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(4): 281 - 286.
19. Tsuboi Y, Wszolek ZK, Kusunoha T, Dohura K, Yamada T. Japanese family with parkinsonism, depression, weight loss, and central hypoventilation. *Neurology* 2002; 58(7): 1025 - 1030.
20. Bhatia KP, Daniel SE, Marsden CD. Familial parkinsonism with depression: a clinicopathological study. *Ann Neurol.* 1993; 34(6): 842-847.
21. Roy EP, 3rd, Riggs JE, Martin JD, Ringel RA, Gutmann L. Familial parkinsonism, apathy, weight loss, and central hypoventilation: successful long-term management. *Neurology* 1988; 38(4): 637 - 639.
22. Purdy A, Hahn A, Barnett HJ, et al. Familial fatal Parkinsonism with alveolar hypoventilation and mental depression. *Ann Neurol.* 1979; 6(6): 523 - 531.
23. Perry TL, Bratty PJ, Hansen S, Kennedy J, Urquhart N, Dolman CL. Hereditary mental depression and Parkinsonism with taurine deficiency. *Arch Neurol.* 1975; 32(2): 108 - 113.

10.2 Ergänzende Tabellen

Anhangstabelle 1: Suchbegriffe für die Literaturrecherche in PubMed (12. Februar 2020)

Gen	Suchbegriff
PARK- <i>ATP13A2</i>	(dystonia OR parkinson * OR ataxi * OR cerebellar OR "spastic paraplegia" OR "paroxysmal movement" OR tremor OR myoclon * OR chorea OR choreo * OR "spastic paraplegia" OR "spastic paraparesis" OR HSP OR "movement disorder" OR dyskinesia OR hyperkine * OR Strümpell * OR "Kufor-Rakeb Syndrome") AND (HSA9947 OR "ATPase Cation Transporting 13A2" OR "ATPase 13A2" OR "ATPase Type 13A2" OR PARK9 OR ATP13A2 OR CLN12 OR KRPPS OR SPG78 OR 1p36) AND "english"[Language]
PARK- <i>DNAJC6</i>	(dystonia OR parkinson * OR ataxi * OR cerebellar OR "spastic paraplegia" OR "paroxysmal movement" OR tremor OR myoclon * OR chorea OR choreo * OR "spastic paraplegia" OR "spastic paraparesis" OR HSP OR "movement disorder" OR dyskinesia OR hyperkine * OR Strümpell*) AND (DNAJC6 OR DJC6 or PARK19 or "DnaJ (Hsp40) Homolog, Subfamily C, Member 6" OR Auxilin OR "DnaJ (Hsp40) Homolog, Subfamily B, Member 6" OR "DnaJ Homolog Subfamily C Member 6" or KIAA0473 OR 1p31) AND "english"[Language]
PARK- <i>FBX07</i>	(dystonia OR parkinson * OR ataxi * OR cerebellar OR "spastic paraplegia" OR "paroxysmal movement" OR tremor

	OR myoclon * OR chorea OR choreo * OR “spastic paraplegia” OR “spastic paraparesis” OR HSP OR “movement disorder” OR dyskinesia OR hyperkine * OR Strümpell*) AND (“F-Box Protein 7” OR “F-Box Only Protein 7” OR FBX7 OR PARK15 OR FBX07 OR PKPS OR FBX OR 22q12) AND "english"[Language]
PARK- <i>SYNJ1</i>	(dystonia OR parkinson * OR ataxi * OR cerebellar OR “spastic paraplegia” OR “paroxysmal movement” OR tremor OR myoclon * OR chorea OR choreo * OR “spastic paraplegia” OR “spastic paraparesis” OR HSP OR “movement disorder” OR dyskinesia OR hyperkine * OR Strümpell*) AND (SYNJ1 OR EIEE53 OR INPP5G OR PARK20 OR “Synaptotagmin 1” OR “Phosphoinositide 5-Phosphatase” OR “Inositol Polyphosphate-5-Phosphatase G” OR 21q22) AND "english"[Language]
PARK- <i>VPS13C</i>	(ataxia OR ataxic OR cerebellar OR channelopathy OR dystonia OR dystonic OR parkinson * OR “paroxysmal movement” OR tremor OR myoclon * OR chorea OR choreo * OR choreatic OR “spastic paraplegia” OR “spastic paraparesis” OR HSP OR Strümpell * OR hyperkinetic OR “movement disorder” OR dyskinesia OR dyskinetic) AND (PARK23 OR VPS13C OR “Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog C” OR “Vacuolar Protein Sorting-Associated Protein 13C” OR 15q22) AND "english"[Language]
PARK- <i>DCTN1</i>	(ataxia OR ataxic OR cerebellar OR channelopathy OR dystonia OR dystonic OR parkinson * OR paroxysmal

	<p>movement OR tremor OR myoclon * OR chorea OR choreo * OR choreatic OR spastic paraplegia OR spastic paraparesis OR HSP OR Strümpell * OR hyperkinetic OR “movement disorder” OR dyskinesia OR dyskinetic OR “Perry syndrome” OR “amyotrophic lateral sclerosis”) AND (DCTN1 OR DAP-150 OR DP-150 OR P135 OR dynactin OR “p150, glued homologue” OR 2p13.1) AND "english"[Language]</p>
--	---

Anhangstabelle 2: Demographische, klinische und genetische Informationen, die mit dem *MDSGene*-Protokoll extrahiert wurden¹.

¹Die 30 extrahierten Zeichen und Symptome, die im Verlauf der vorbestehenden Extraktionstabelle neu hinzugefügt wurden, sind in blau unterlegt.

Patientencharakterisierung
individuelle Patienten-Identifikation (ID)
Familien-ID
Demographische Informationen
Ethnizität
Herkunftsland
Geschlecht
Klinische Informationen
Allgemein
positive Familienanamnese für den mutationsassoziierten Phänotyp
Blutsverwandtschaft
Alter bei der aktuellen Untersuchung in Jahren
Erkrankungsalter in Jahren

Krankheitsdauer in Jahren
Alter bei klinischer Diagnose in Jahren
Sterbealter
Vorhandensein des Parkinson-Syndroms
Vorhandensein von nicht-motorischen Anzeichen und Symptomen im Zusammenhang mit einem Parkinson-Syndrom
Vorhandensein von atypischen Anzeichen und Symptomen für ein Parkinson-Syndrom
Initiale Anzeichen und Symptome
motorische Zeichen und Symptome
Bradykinesie
Rigor
Tremor (allgemein)
Ruhetremor
Aktions-Tremor
Posturaler-Tremor
Dystonischer-Tremor
Haltungsinstabilität
Levodopa-Ansprechrage
Levodopa-Ansprechquantifizierung, klassifiziert als minimal/intermittierend, moderat oder gut/exzellente
Dyskinesie
Dystonie
Hyperreflexie
motorische Symptomschwankungen im Laufe des Tages
Schlafnutzen als Wiederherstellung der Mobilität nach dem Erwachen aus dem Schlaf
motorische Schwankungen im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme
Motorinstrumente wie UPSRSIII oder Hoehn&Yahr und, falls vorhanden, deren Scoring
Spastik
primitive Reflexe
Myoklonus

Gangstörungen
Blicklähmung
sakkadische Anomalien
Ataxie, Dysdiadochokinesie
Apraxie
Ruckartige okuläre Verfolgungsbewegungen
Mikrographie
Hypomimie
Dysphagie
Schluckstörung
oculogyrische Spasmen
Hypophonie
Hypoventilation
asymmetrisches Einsetzen
nicht-motorische Zeichen und Symptome
Geruchsbeeinträchtigung
Depression
Depressionsskala
Angst
Angstskala
psychotische Symptome
Skala psychotische Symptome
Schlafstörung
kognitiver Rückgang
autonome Symptome
Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit
intellektuelle Entwicklungsstörung
Krampfanfälle
pes cavus

Katarakt
impulsive Kontrollstörung
Verhaltensanomalien
Halluzinationen
Ticks
Inkontinenz
Gewichtsabnahme
Dysarthrie oder Anarthrie
Apathie oder Müdigkeit
Genetische Informationen
genetischer Status aller getesteten Familienmitglieder mit Anzahl der homozygoten, heterozygoten und wildtypischen Familienmitglieder im betroffenen und nicht betroffenen Zustand
Gen, auf das sich die Mutation bezieht
physischer Ort der Mutation (auf dem Plusstrang)
beobachtete mutierte Basen auf dem Plusstrang
Referenzbasen auf dem Plusstrang
genomische Beschreibung der Mutation gemäß der Nomenklatur der Human Genome Variation Society (HGVS)
Kodierungsbeschreibung der Mutation gemäß der Nomenklatur des HGVS
Proteinbeschreibung der Mutation gemäß der Nomenklatur des HGVS
Genotyp der jeweiligen Mutation
Mutationsart
höchste minor allele frequency (MAF) der jeweiligen Mutation, die in ExAC oder dbSNP gefunden wurde
Pathogenitätsstatus, der als gutartig, möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv pathogen eingestuft wird
CADD-Score als ein Parameter für die Pathogenitätsbewertung

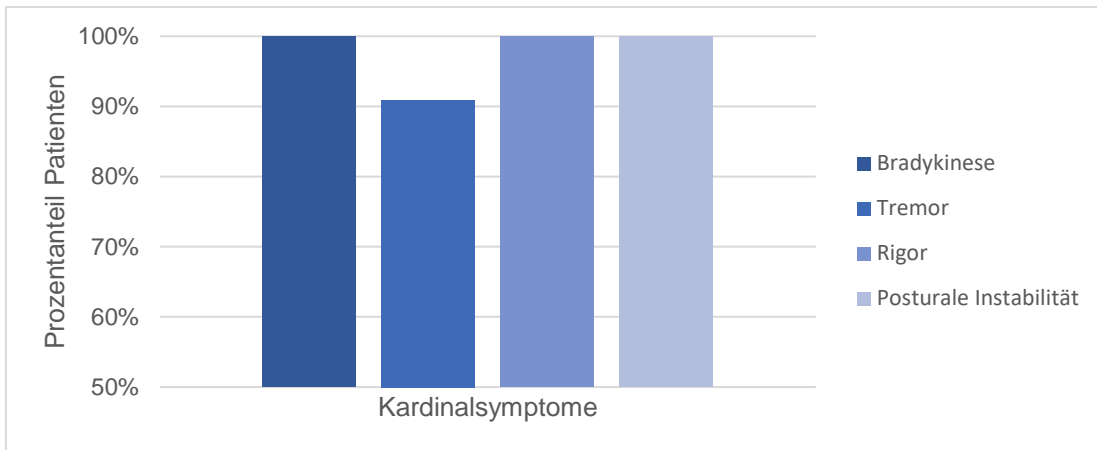
Anhangstabelle 3: Liste der Varianten, die als gutartig eingestuft und anschließend von der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Segregation wurde wie zuvor beschrieben bewertet (<http://www.MDSGene.org/methods>).

Gen	Genlokus	DNA-Veränderung	Veränderung der Aminosäure	CADD Score
<i>ATP13A2</i>	<i>1:17326989</i>	<i>c.746C>T</i>	<i>p.Ala249Val</i>	<i>1</i> <i>1</i>
<i>ATP13A2</i>	<i>1:17313330</i>	<i>c.3205G>A</i>	<i>p.Ala1069Thr</i>	<i>14</i>
<i>DNAJC6</i>	<i>1:65855392</i>	<i>c.1468+83del</i>	<i>Intronisch</i>	<i>5</i>
<i>SYNJ1</i>	<i>21:34012088</i>	<i>c.3707C>T</i>	<i>p.Thr1236Met</i>	<i>1</i>

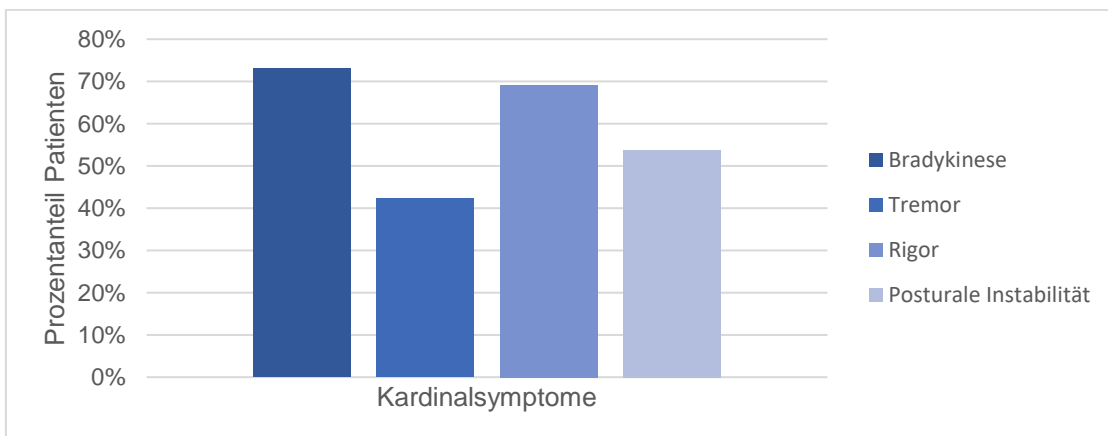
10.3 Ergänzende Abbildungen

Abbildung 1 Anhang: Berichtete Kardinalzeichen bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten

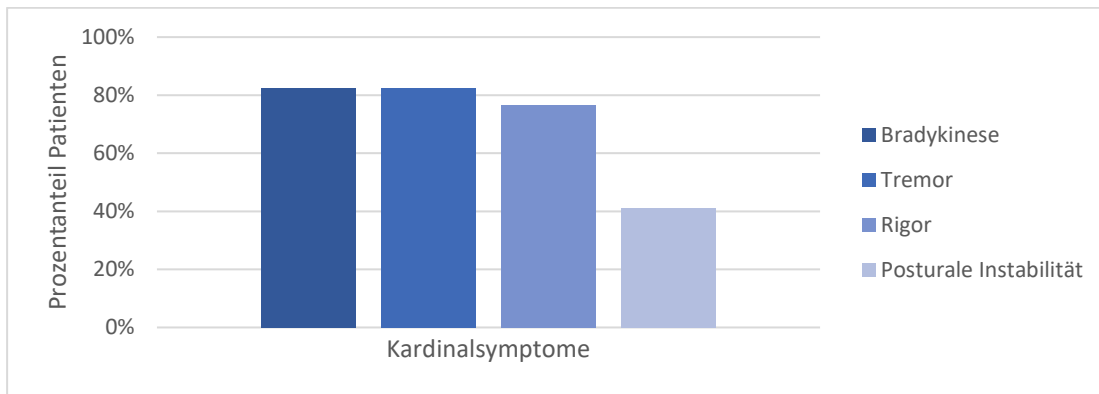
A) *DNAJC6*



B) *FBX07*



C) *SYNJ1*



D) *VPS13C*

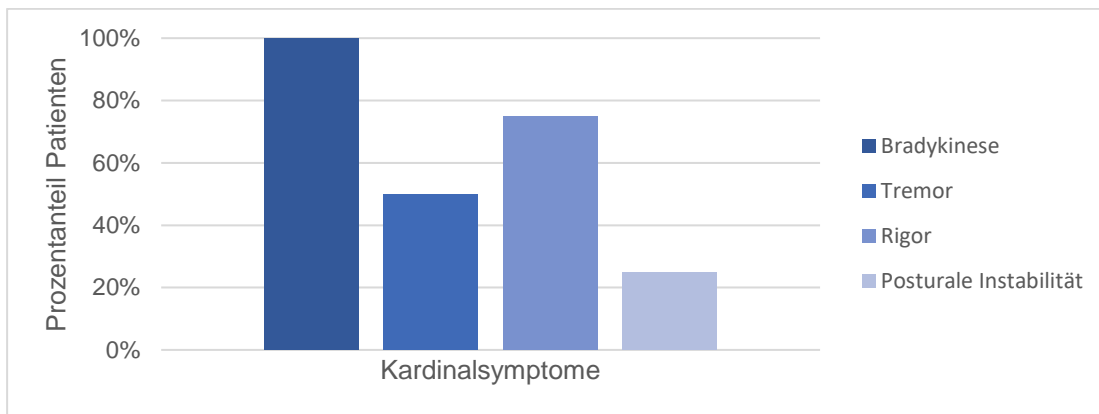
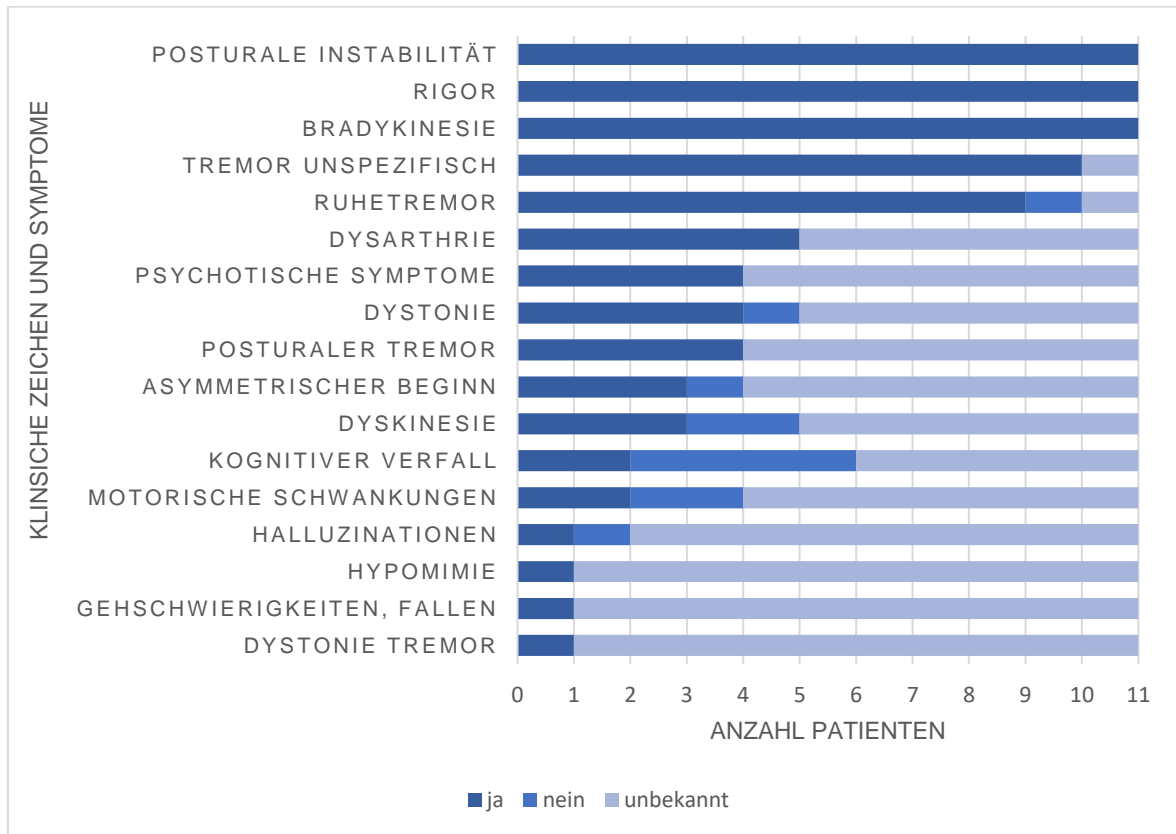
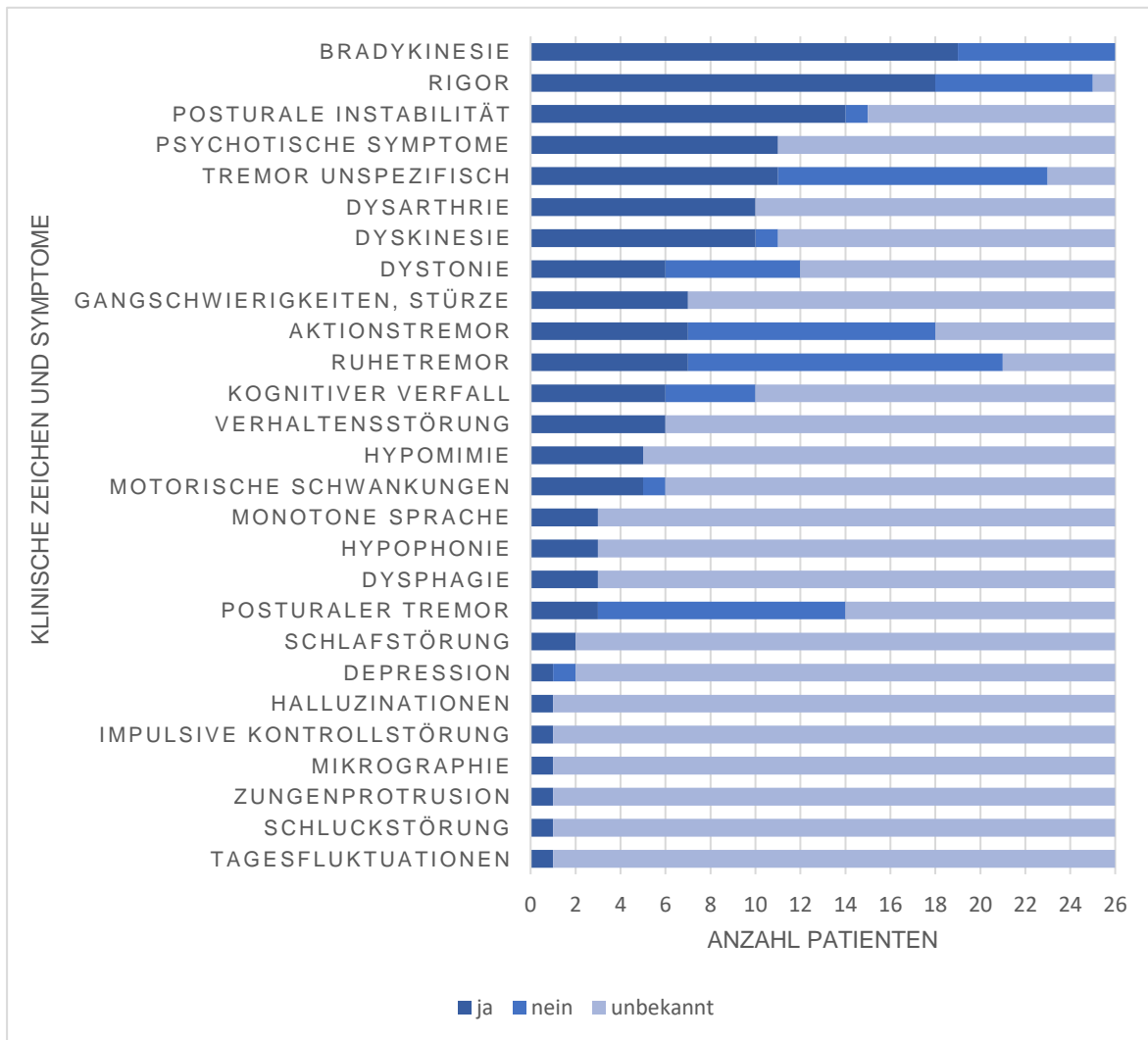


Abbildung 2 Anhang: Die häufigsten klinisch typischen Zeichen und Symptome bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten

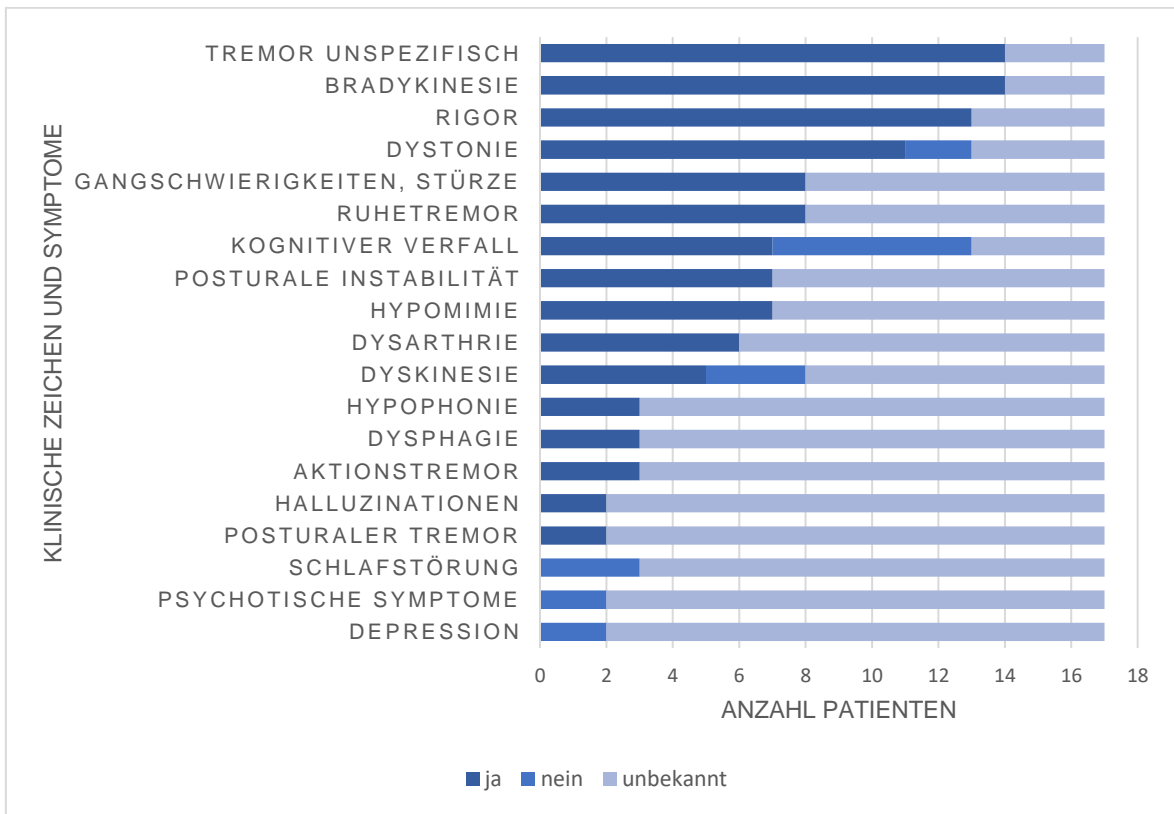
A) DNAJC6



B) *FBX07*



C) SYNJ1



D) VPS13C

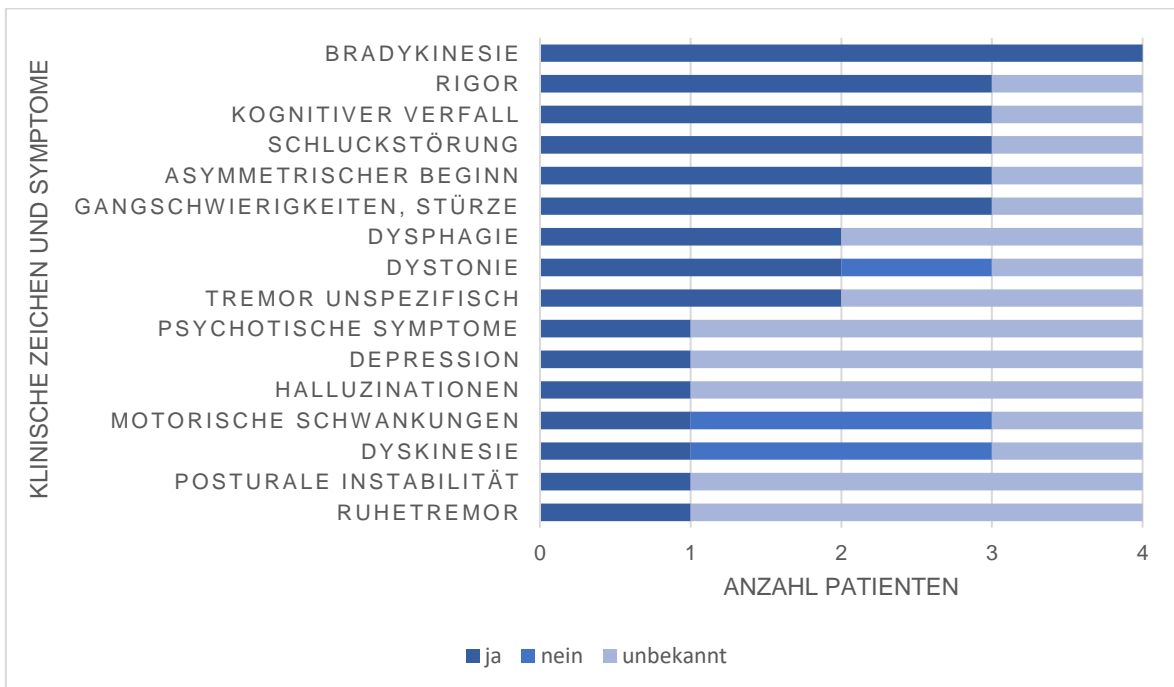
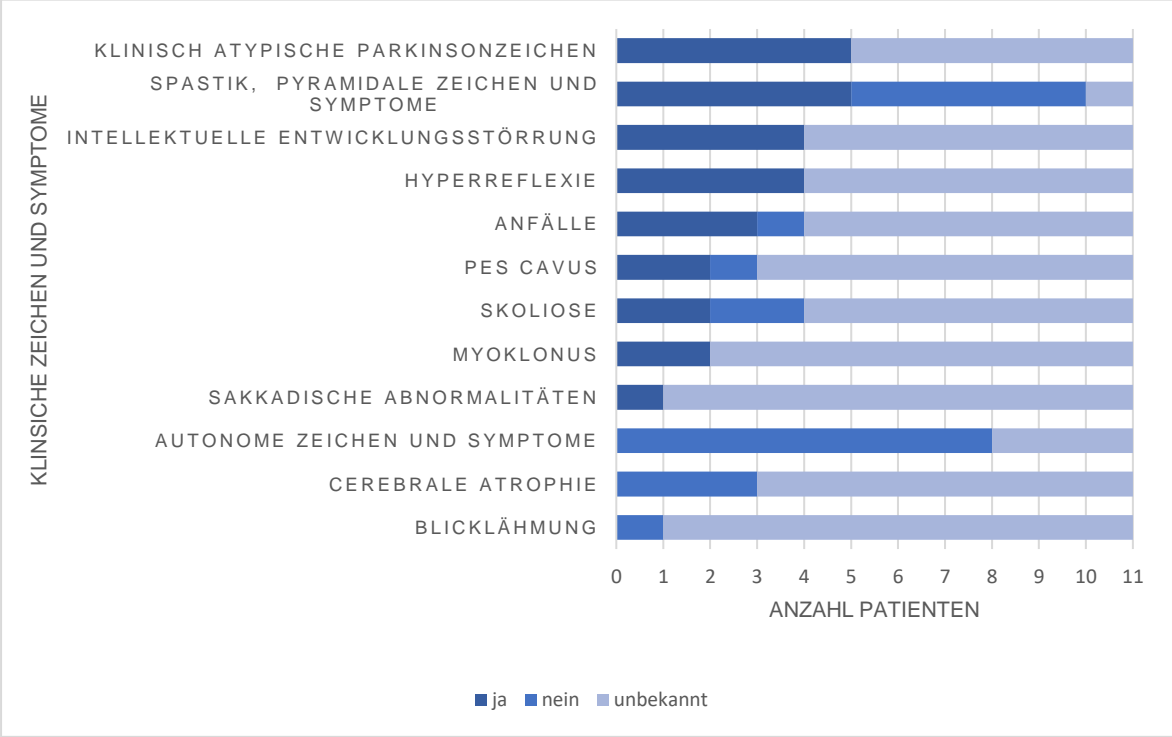
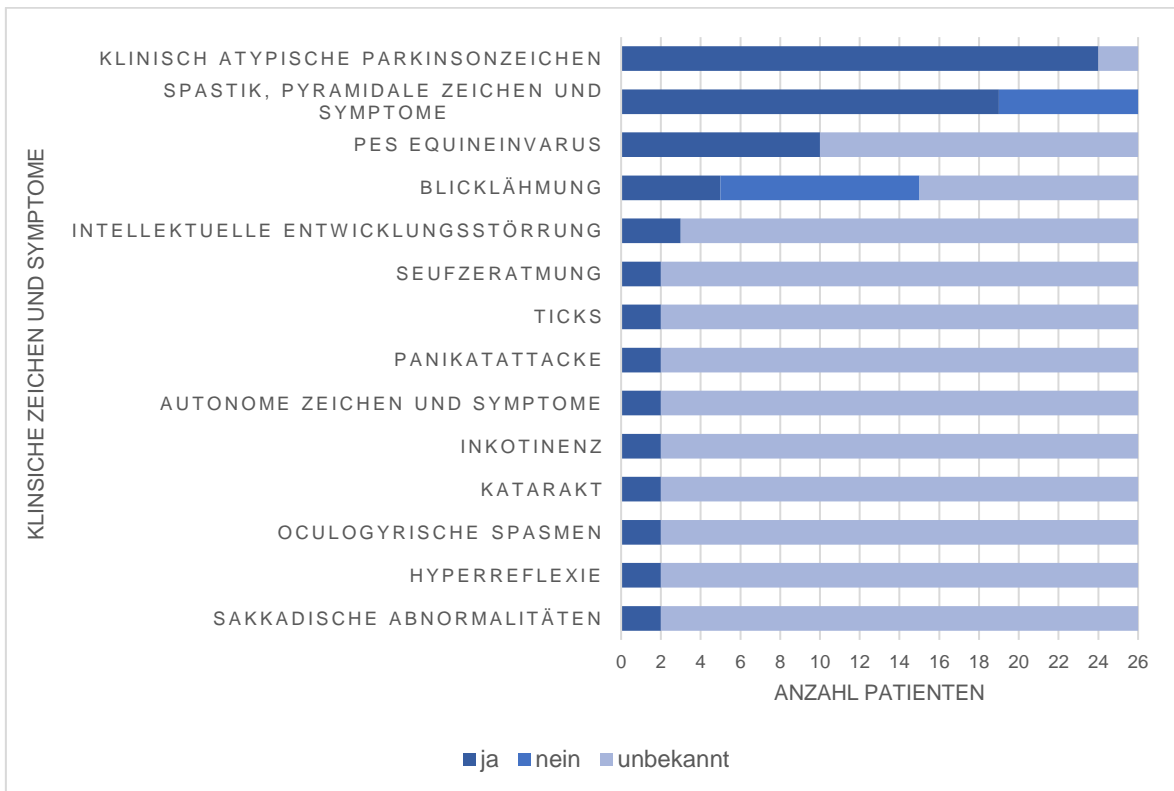


Abbildung 3 Anhang: Die häufigsten klinisch atypischen Zeichen und Symptome bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten

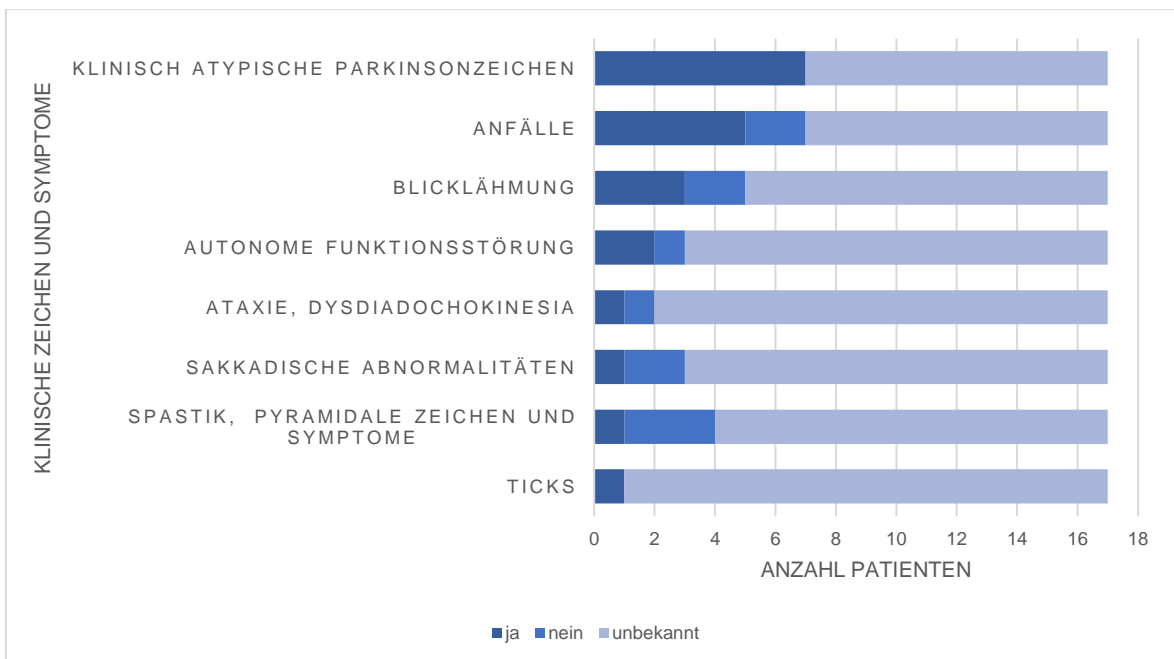
A) *DNAJC6*



B) *FBX07*



C) *SYNJ1*



D) VPS13C

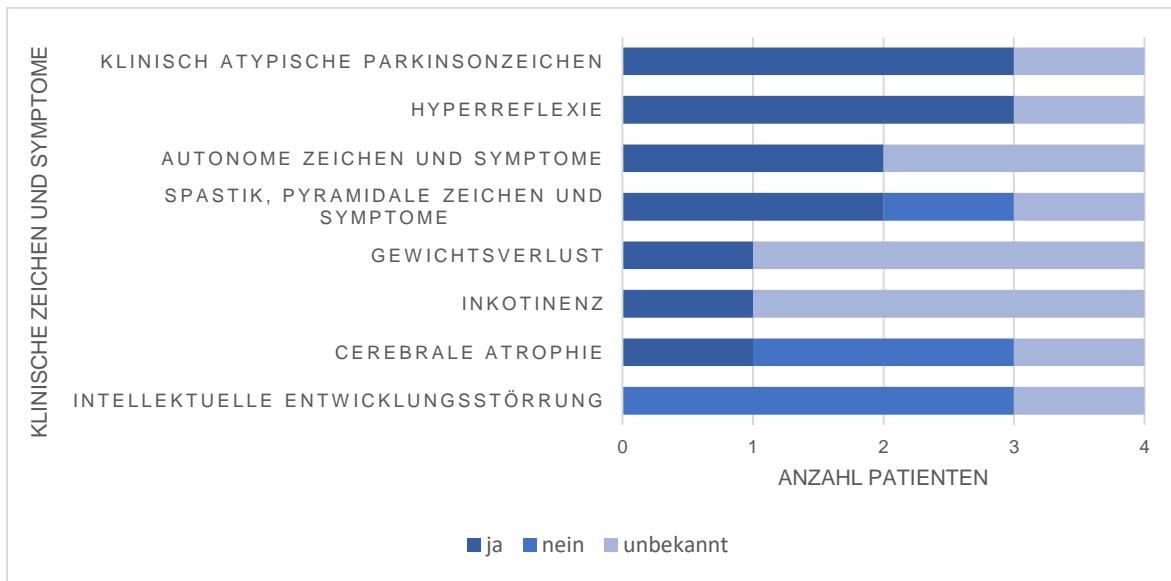
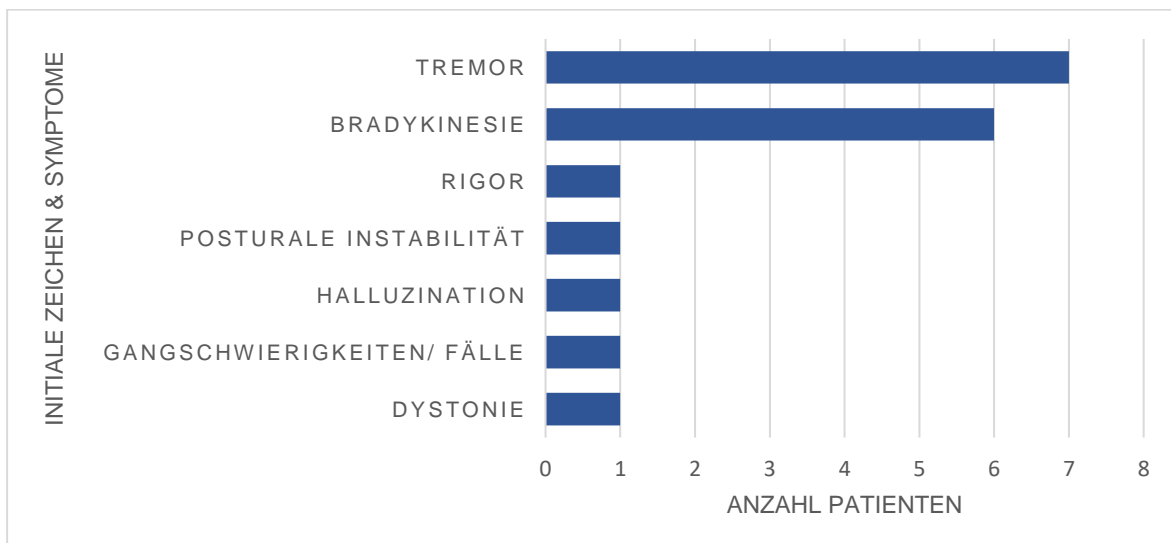
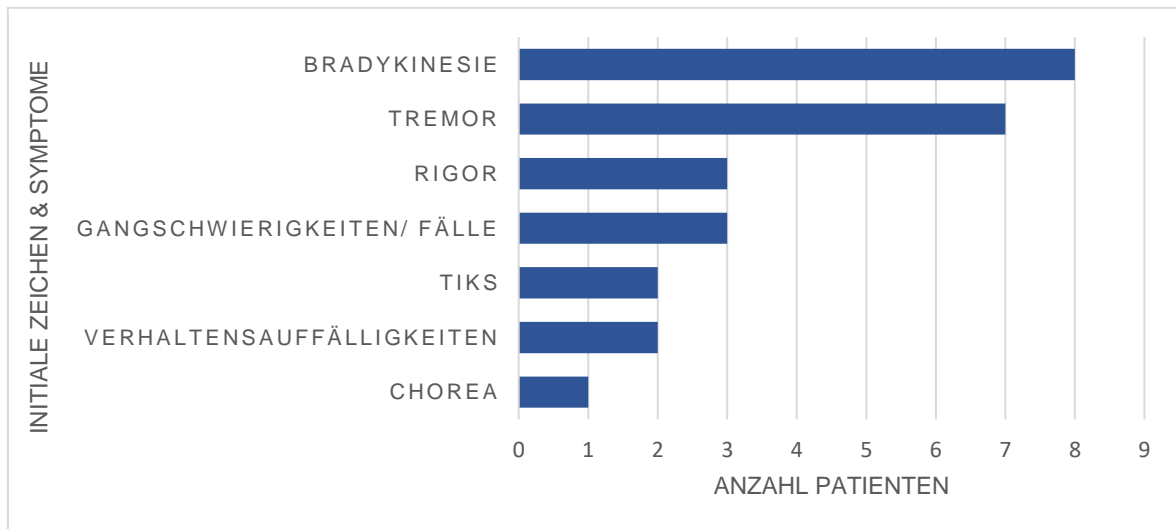


Abbildung 4 Anhang: Die häufigsten initialen Zeichen und Symptome bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten

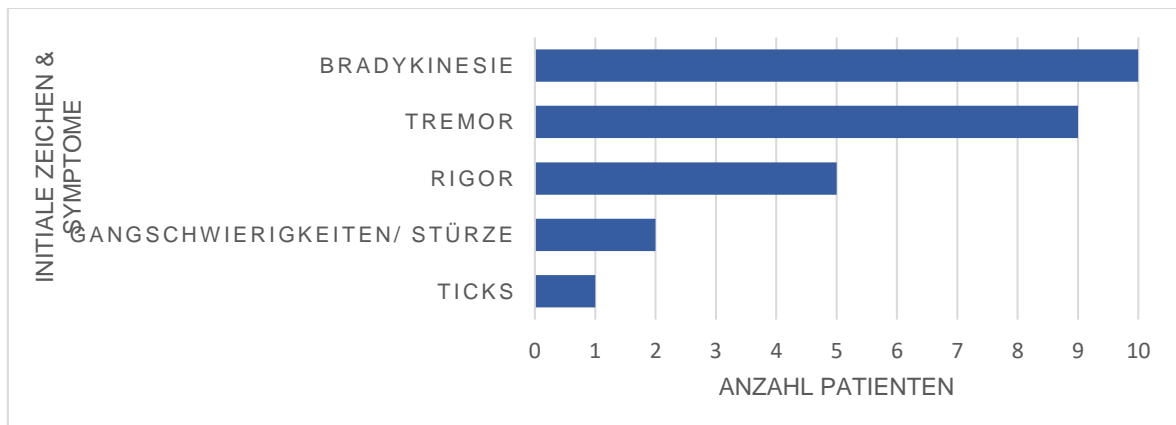
A) DNAJC6



B) *FBX07*



C) *SYNJ1*



D) *VPS13C*

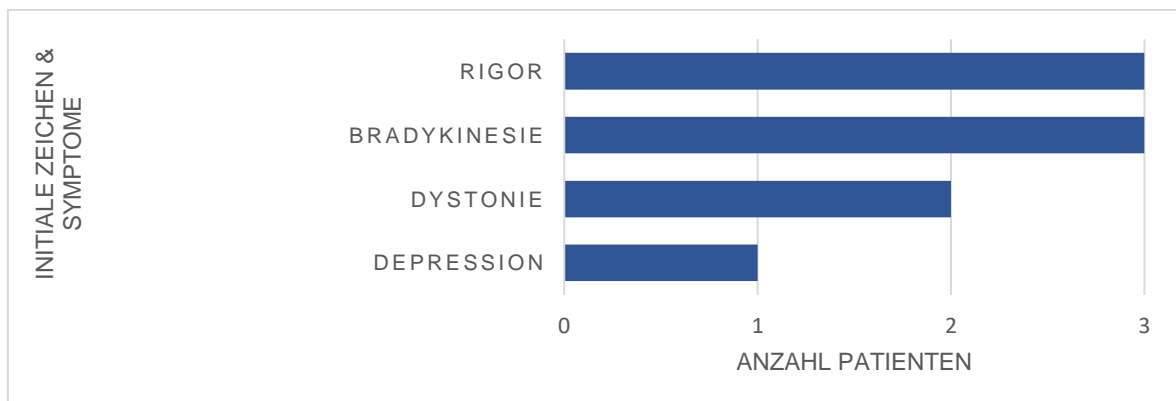
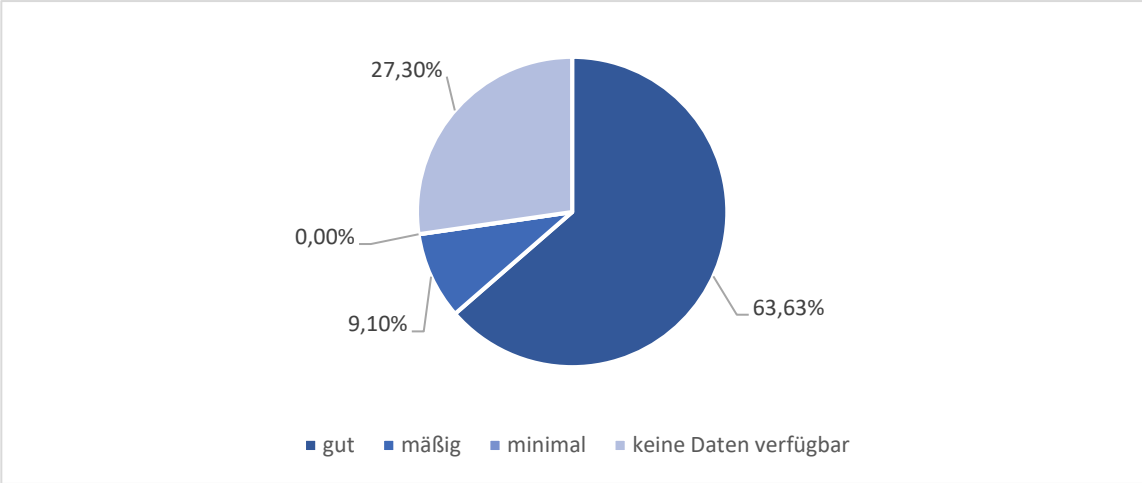
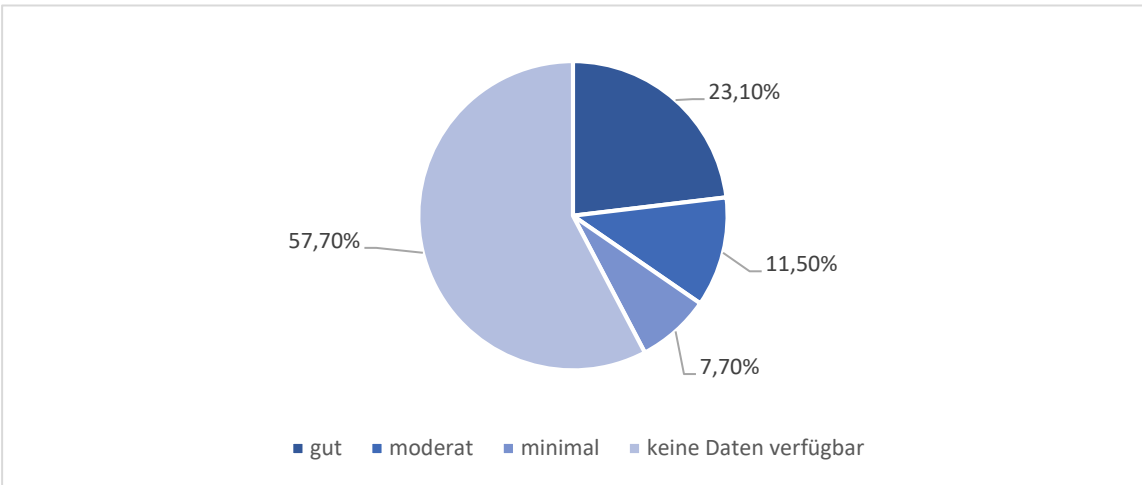


Abbildung 5 Anhang: Qualitative Ansprechrate auf eine Levodopa-Therapie bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten

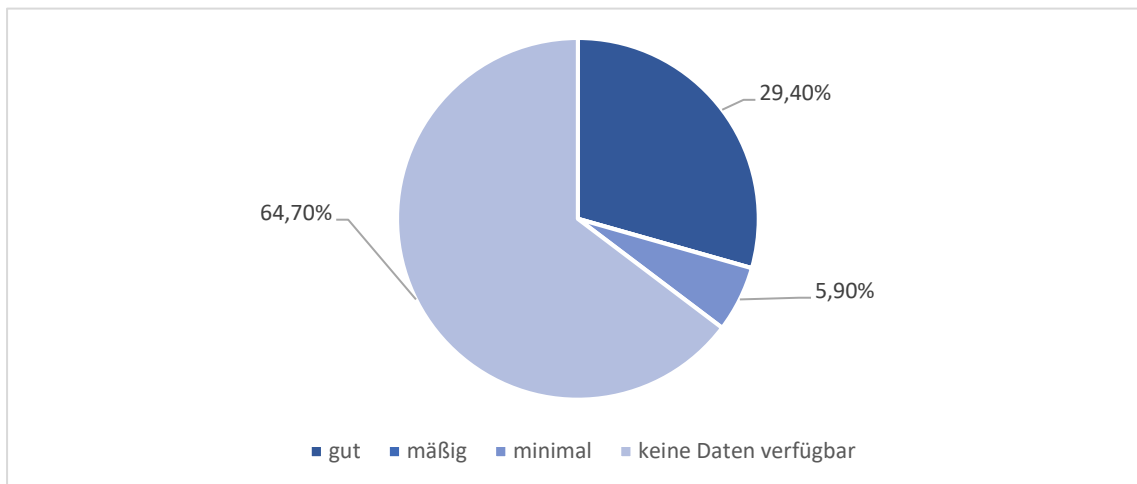
A) DNAJC6



B) FBX07



C) SYNJ1



D) VPS13C

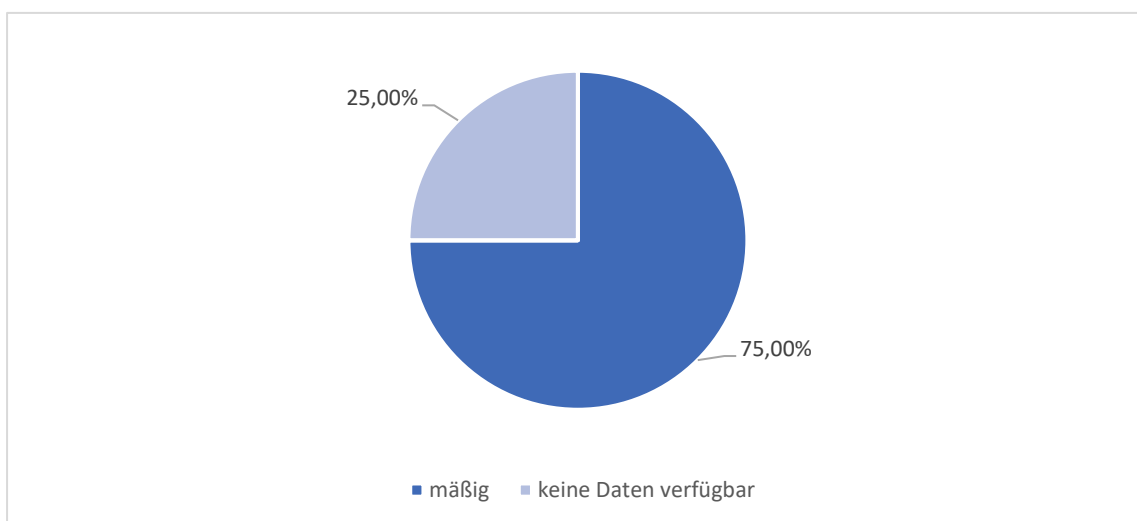
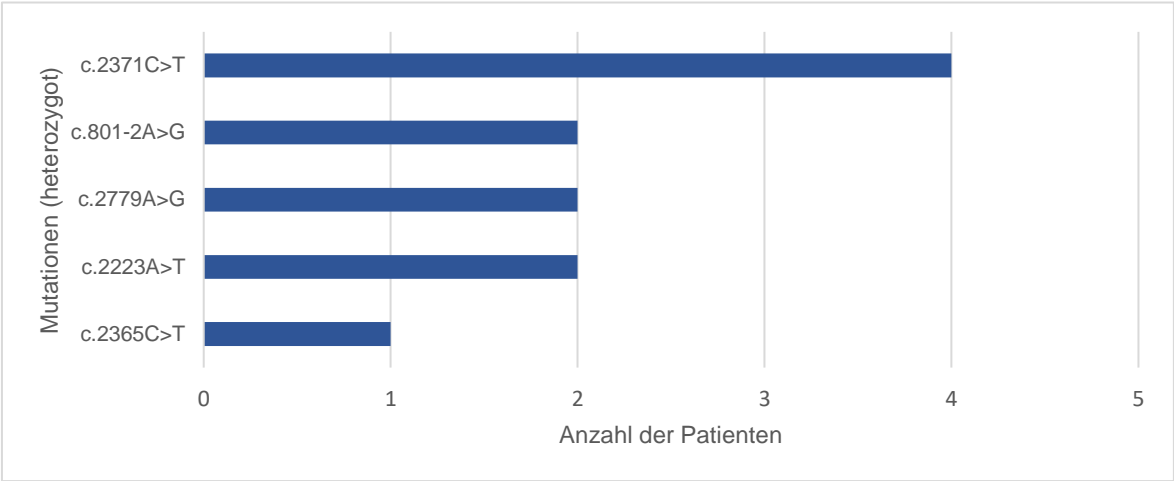
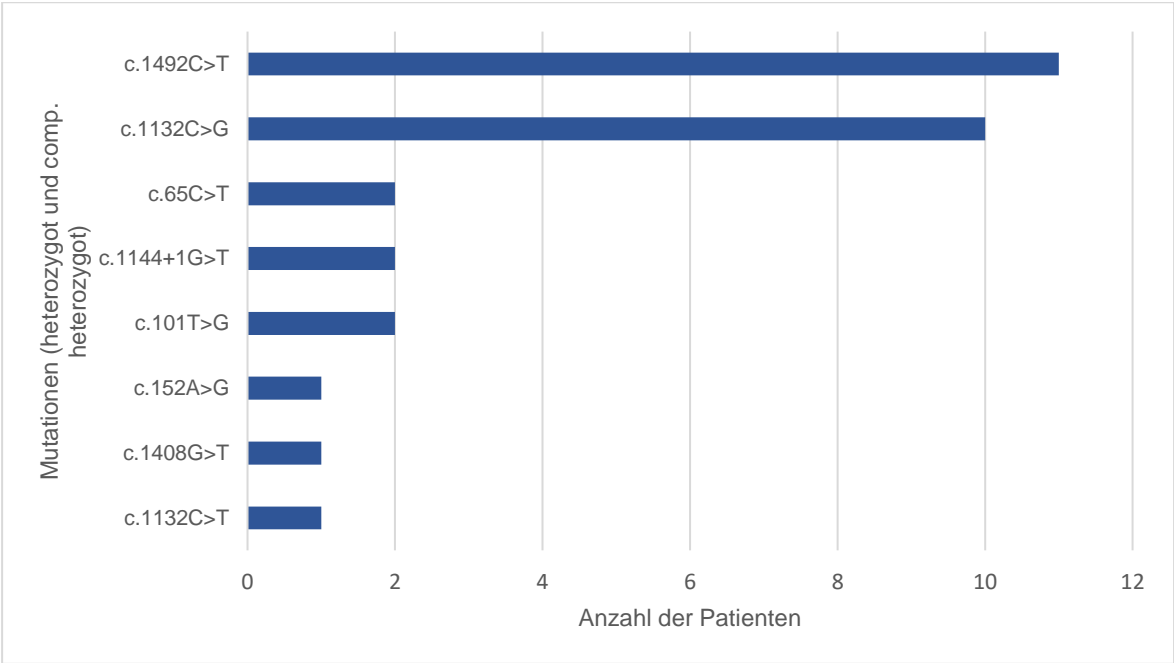


Abbildung 6 Anhang: Anzahl der Mutationen bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten

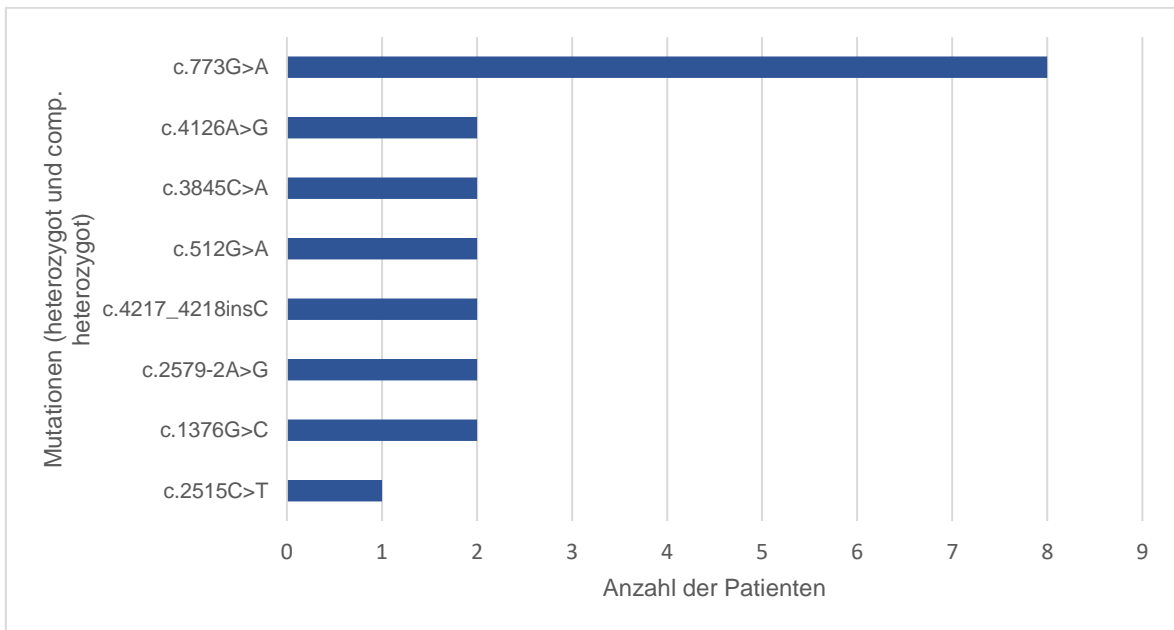
A) DNAJC6



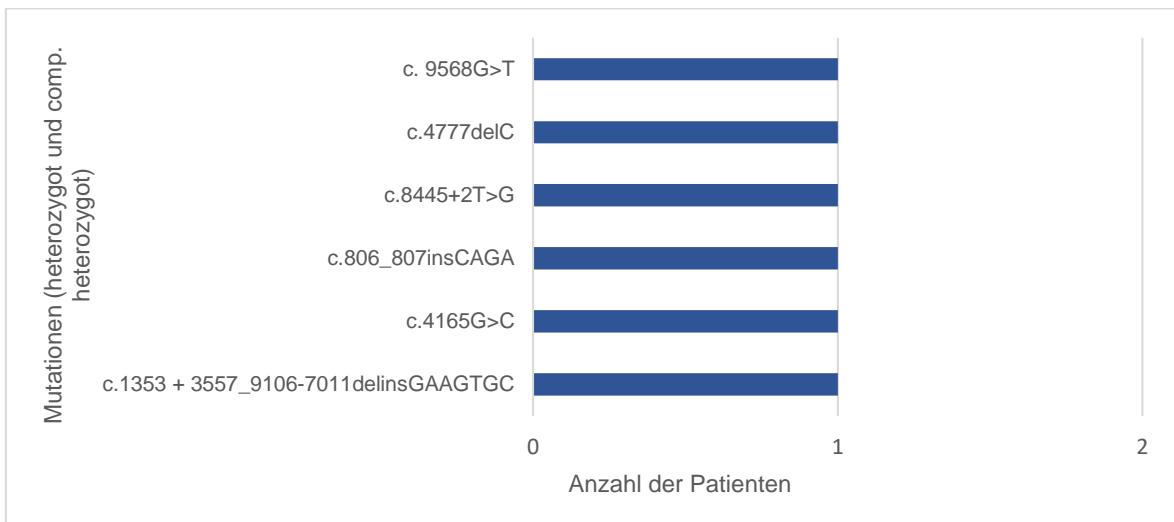
B) FBX07



C) *SYNJ1*

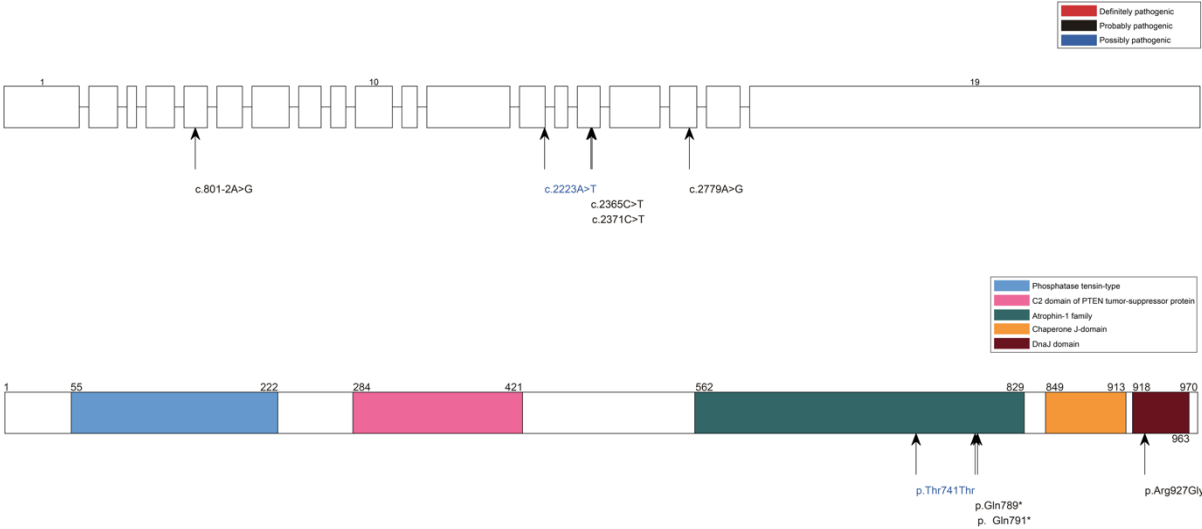


D) *VPS13C*

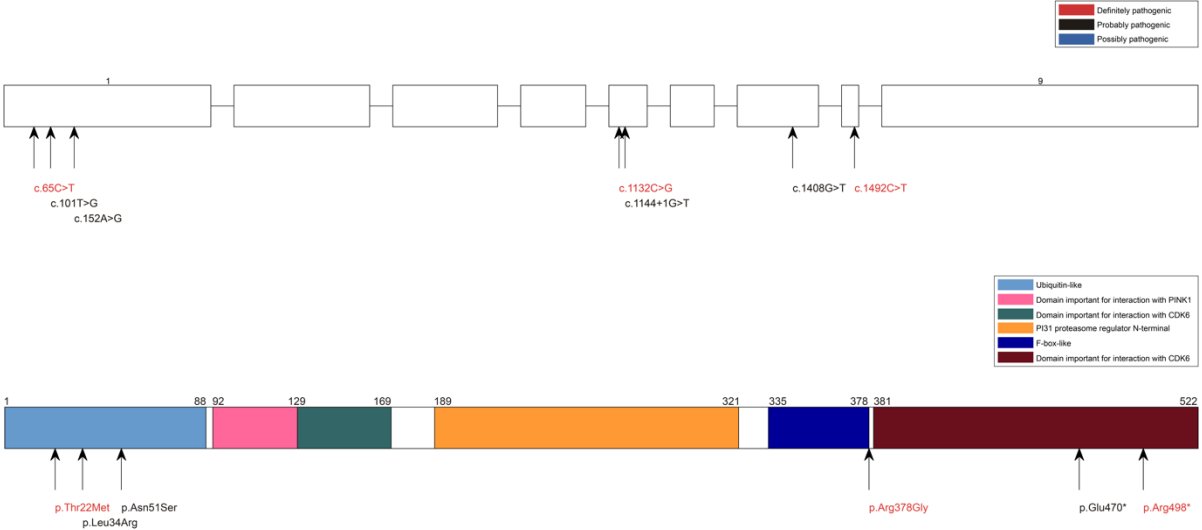


**Abbildung 7 Anhang: Schematische Darstellung des Gens (oberes Schema),
 des Proteins (unteres Schema) und der Mutationen, die in der
Movement Disorder Society Genetic Mutation Database aufgeführt sind
 und die mit genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-
 Patienten assoziiert sind**

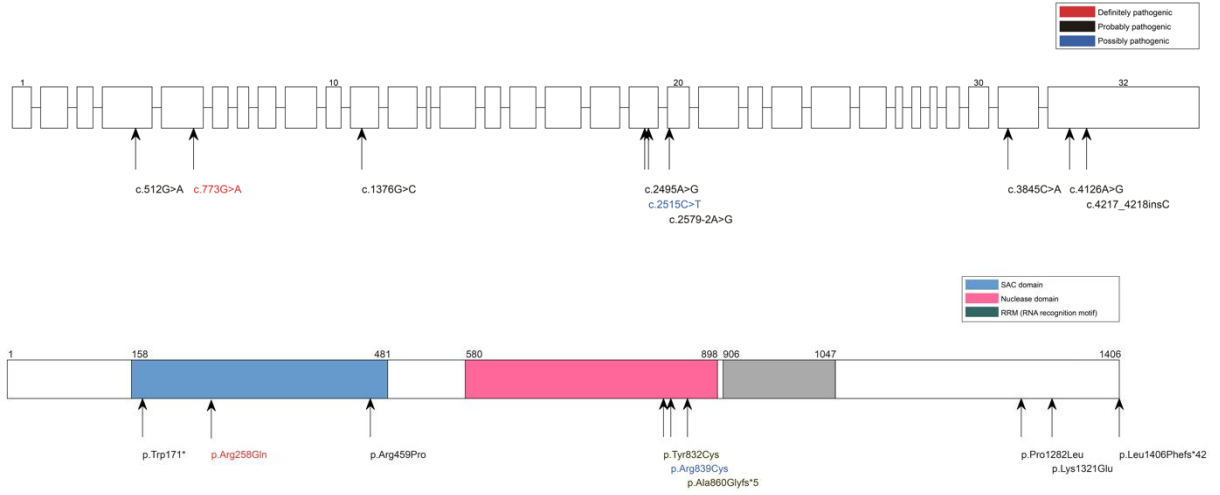
A) DNAJC6



B) FBXO7



C) SYNJ1



D) VPS13C

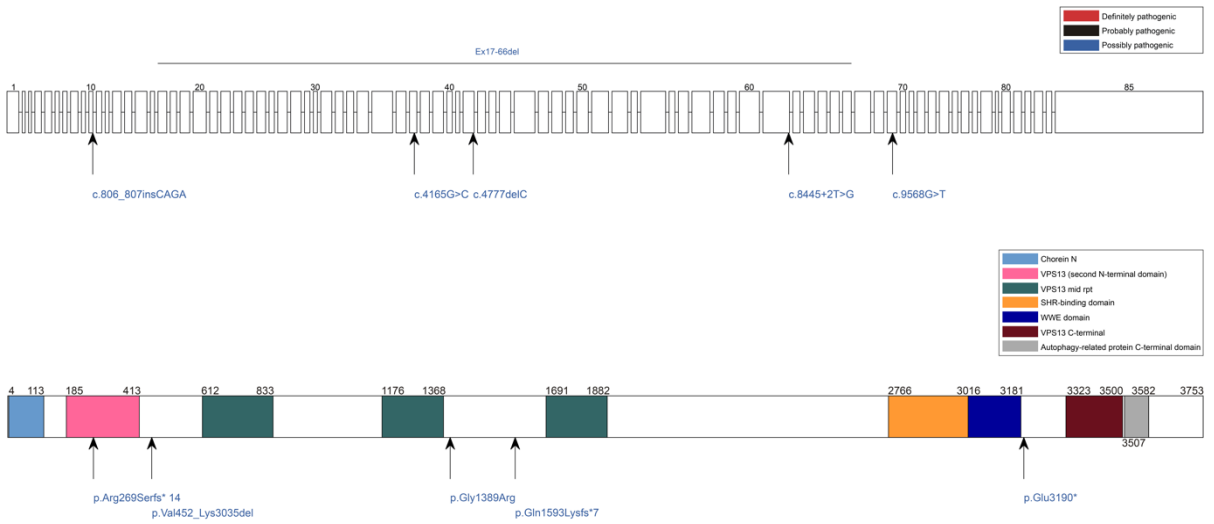
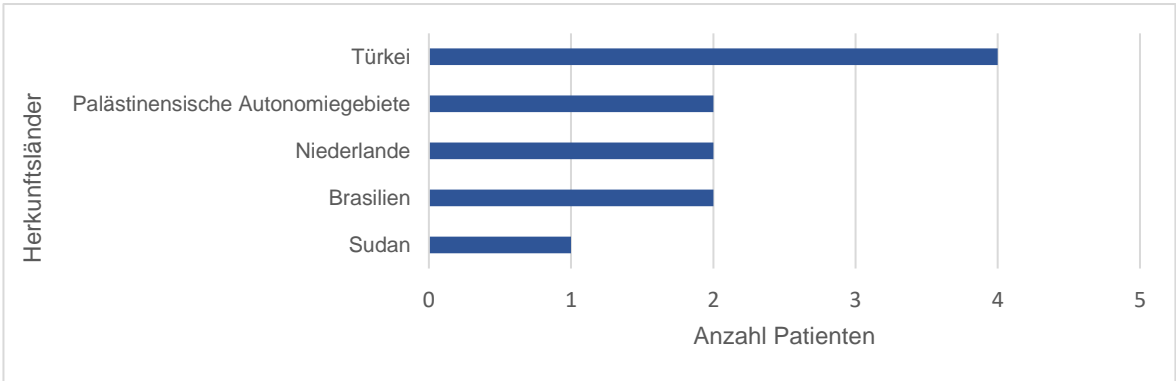
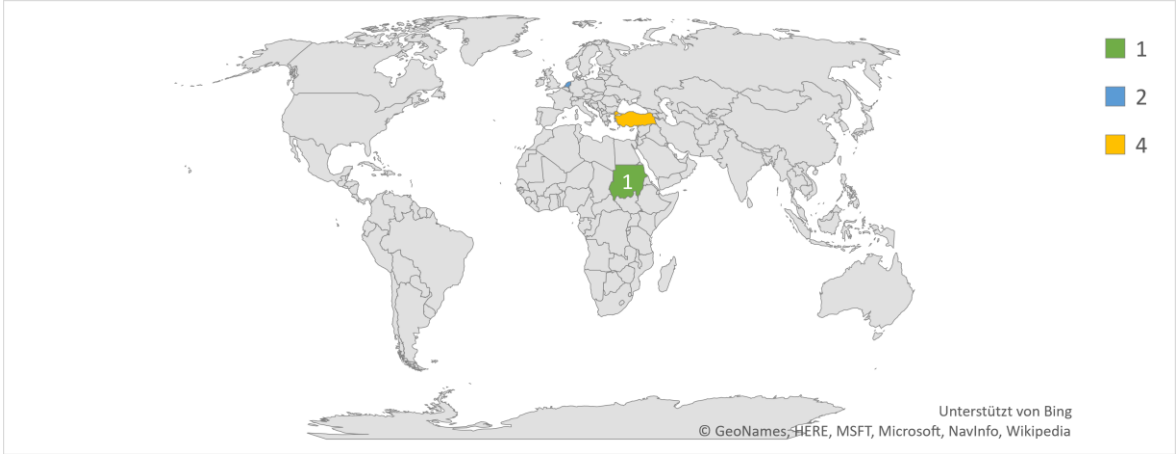
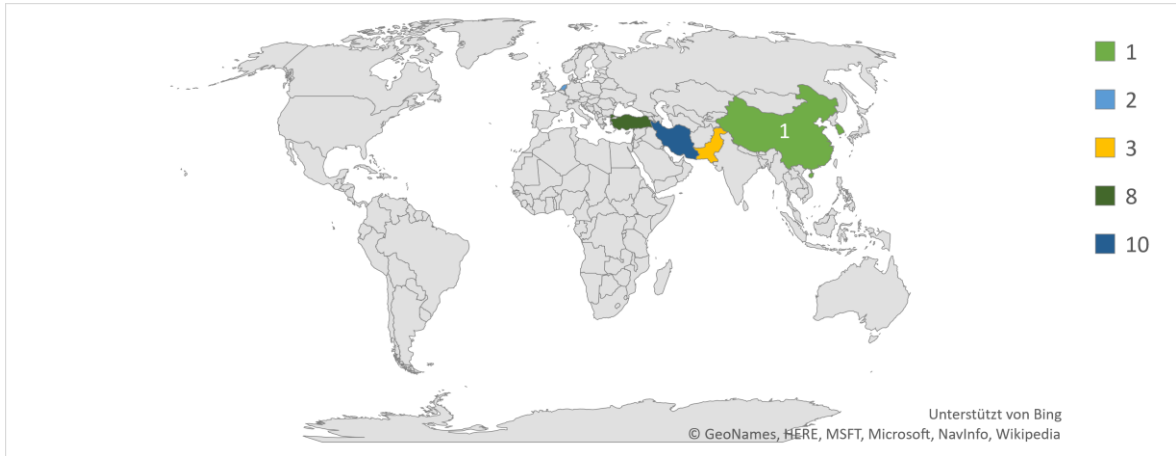


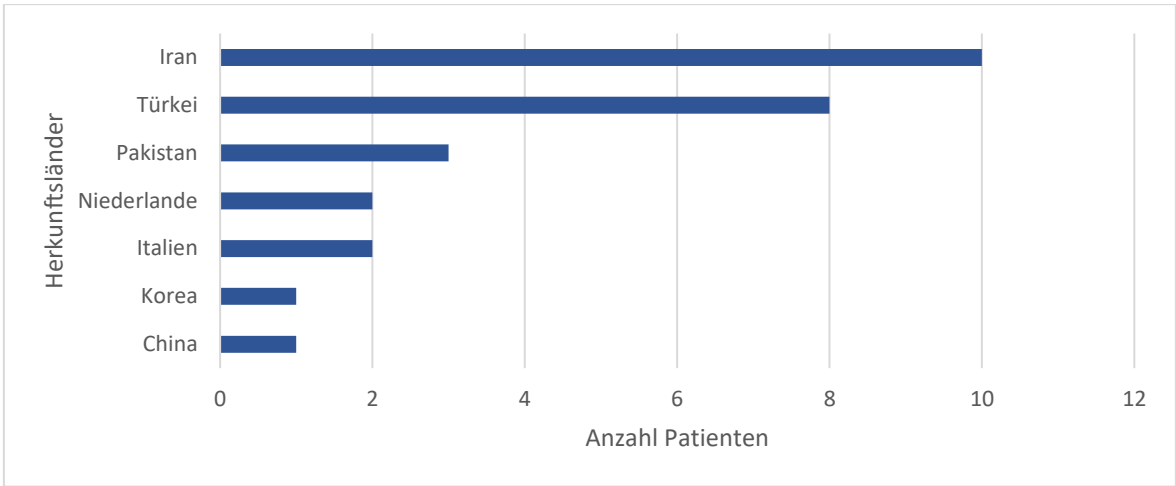
Abbildung 8 Anhang: Herkunftsländer bei genetisch klinisch atypischen Parkinson-Syndrom-Patienten

A) DNAJC6

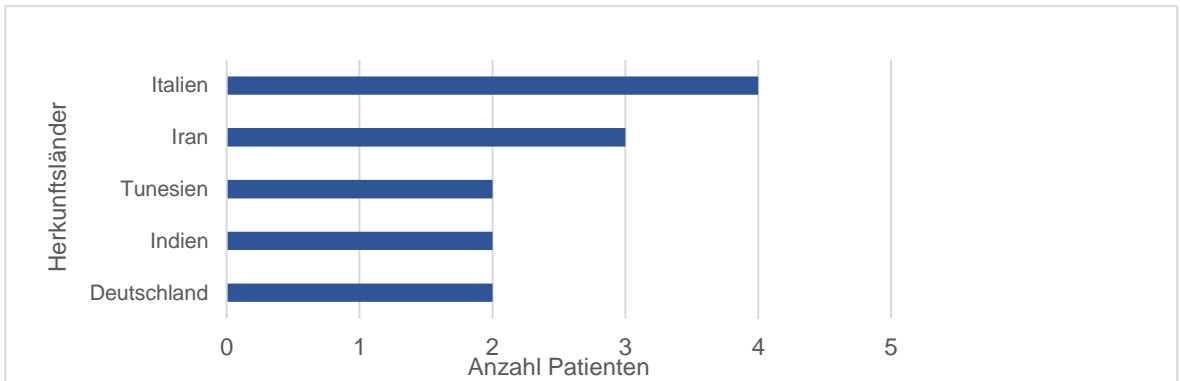
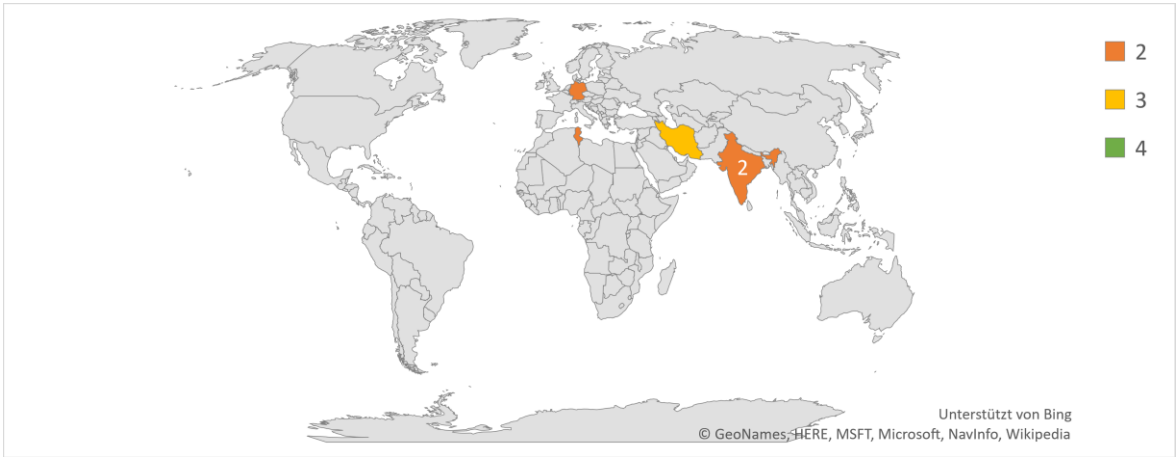


B) FBX07

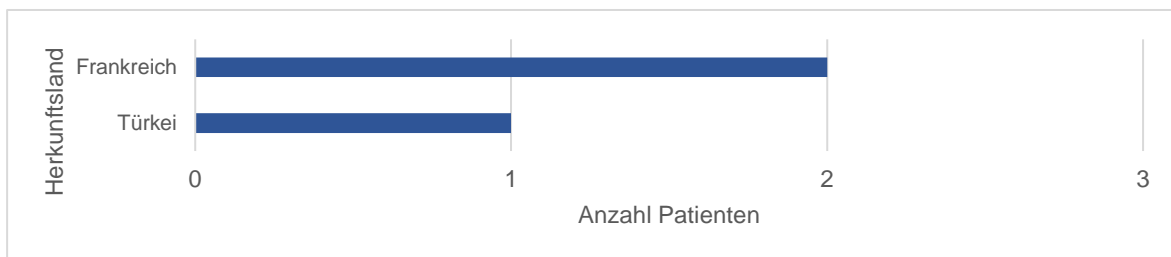
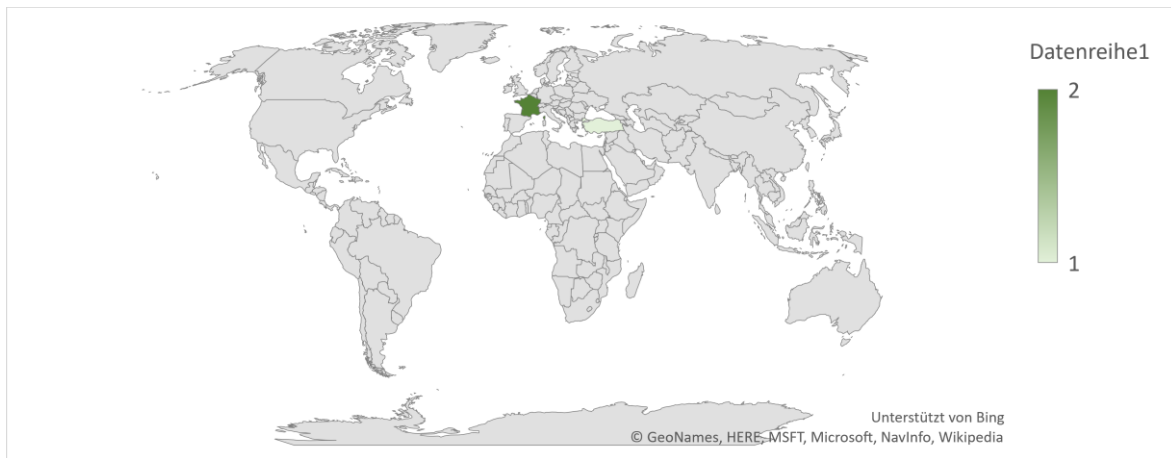




C) SYNJ1



D) VPS13C



11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Christine Klein für die umfassende und exzellente Betreuung aller Abschnitte dieser Arbeit. Ich bedanke mich für die Bereitstellung des spannenden Themas, des Arbeitsplatzes und die Möglichkeit diese Arbeit trotz der großen geografischen Entfernung erfolgreich absolvieren und abschließen zu können. Ihr Einsatz und die vielen hilfreichen Vorschläge und Diskussionen haben diese Arbeit entscheidend vorangetrieben und werden mich sicherlich noch lange in meinem Berufsleben begleiten.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. Sonja Petkovic, die durch ihre positive Art, stete Hilfe und Tipps wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Frau Prof. Dr. Meike Kasten danke ich insbesondere für die Hilfe in statistischen Belangen sowie Frau Dr. Valerija Dobricic für die Unterstützung bei jeglichen genetischen Fragestellungen. Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Neurogenetik möchte ich für das angenehme Arbeitsklima und die allzeit gewährte Hilfe danken.

Ein außerordentlicher Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Frau Maria und Herrn Dr. Johannes Lembeck. Ohne ihre bedingungslose und großzügige Unterstützung in allen Lebensphasen und -bereichen wären diese Arbeit und das damit verbundene Medizinstudium nicht möglich gewesen.

Zuletzt gilt ein ganz besonderer Dank meinem Ehemann Heiko Wittke. Ich danke für den stetigen Rückhalt, die unermüdliche Unterstützung und das tatkräftige Bestärken darin immer mein Bestes zu geben.

12 Lebenslauf

13 Publikationsliste

Originalarbeiten:

1. **Wittke et. al.** "Genotype-Phenotype Relations for the Atypical Parkinson's Disease Genes ATP13A2, DNAJC6, FBXO7, SYNJ1, VPS13C and DCTN1: MDSGene Systematic Review", Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, im Druck. Impact-Faktor: 8.679 (2019)
2. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaaque S, Westenberger A, Vollstedt E-J, Balck A, Domingo A, Vulinovic F, Dulovic M, Zorn I, Madoev H, Zehnle H, **Lembeck CM**, Schawe L, Reginold J, Huang J, König IR, Bertram L, Marras C, Lohmann K, Lill CM, Klein C. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. Mov Disord. 2018; 33(5): 730 - 41.

Buchkapitel:

1. Maria Stamelou, Gunter Hoeglinger, Weissbach A, **Wittke C**, Kasten M, Klein C, „Parkinsonism Beyond Parkinson's Disease“, Volume 149, 1st Edition Kapitel: "Atypical" Parkinson's disease - genetic. Int Rev Neurobiol. 2019; 149: 207 - 35.

Abstract:

1. **Christina Lembeck**, Christine Klein, Sonja Petkovic, Meike Kasten, „Differenzialdiagnostik monogener Parkinsonsyndrome mit Hilfe der MDSGene-Datenbank“, 91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Berlin, November 2018.

Vortrag:

1. **Christina Lembeck**, Martje Pauly, „Neue Wege der Wissensverbreitung: die MDSGene-Datenbank“, 91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Berlin, November 2018. Sitzungstitel: Late Breaking News