

Aus dem Institut für Neurogenetik
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. Christine Klein

**Systematische Literaturrecherche zum Vergleich von Therapien für die
genetischen Formen des Parkinsonsyndroms**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Laura Sophie Over-Müller
aus Köln
Lübeck 2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität zu Lübeck.

Lübeck, den

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Katja Lohmann
2. BerichterstatterIn: Prof. Dr. jur. Dr. rer. hum. biol. Fabian-Simon Frielitz

Tag der mündlichen Prüfung: 15.09.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.09.2023

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Teile dieser Arbeit wurden als Übersichtsarbeit veröffentlicht:

Over L, Brüggemann N, Lohmann K. Therapies for Genetic Forms of Parkinson's Disease: Systematic Literature Review. J Neuromuscul Dis. 2021.

Abkürzungsverzeichnis:

MP	Morbus Parkinson/Parkinsonsyndrom
MAF	minor allele frequency – geringe Allelfrequenz
LEDD	levodopa equivalent daily dose – äquivalente Levodopa-Tagesdosis
COMT-Inhibitor	Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor
MAO-B-Inhibitor	Monoaminoxidase-Inhibitoren
NMDA-Antagonist	N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist
THS	Tiefe Hirnstimulation
STN	Nucleus subthalamicus
GPI	Globus pallidus internus
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus

Abbildungsverzeichnis:

	Beschreibung	Seitenzahl
Abb. 1	MDSGene Übersichtsgrafik des genetischen Tools am Beispiel des <i>SNCA</i> -Gens.	17
Abb. 2	Flussdiagramm zur Darstellung der systematischen Literaturrecherche.	25
Abb. 3	Flussdiagramm mit den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche über <i>SNCA</i> -Mutationsträger.	32/33
Abb. 4	Flussdiagramm mit den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche über <i>LRRK2</i> -Mutationsträger.	35/36
Abb. 5	Flussdiagramm mit den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche über <i>VPS35</i> -Mutationsträger.	37/38
Abb. 6	Flussdiagramm mit den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche über <i>Parkin</i> -Mutationsträger.	41/42
Abb. 7	Flussdiagramm mit den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche über <i>PINK1</i> -Mutationsträger.	44/45
Abb. 8	Flussdiagramm mit den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche über <i>DJ1</i> -Mutationsträger.	46

Tabellenverzeichnis:

	Beschreibung	Seitenzahl
<i>Tabellen in der Promotionsschrift</i>		
Tab. 1	Suchbegriffe (<i>search terms</i>) für die systematische Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank.	24
Tab. 2	Ergebnisse der Literaturrecherche mit Anzahl der Veröffentlichungen je Gen.	29
Tab. 3	Übersicht der verschiedenen Behandlungen je Gen.	48
<i>Tabellen im Anhang</i>		
Tab. S1	Übersicht über alle zulässigen Artikel der Literaturrecherche sortiert nach Gen.	63 f.
Tab. S2	Übersicht über alle extrahierten Behandlungsvariablen.	87
Tab. S3	Übersicht mit allen Nicht-Levodopa-Medikamenten und ihrer Anwendung je Gen.	88 f.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 6 -
1 Einleitung	- 7 -
1.1 <i>Symptome des Parkinson Syndroms</i>	<i>- 8 -</i>
1.2 <i>Therapie des (genetischen) Parkinson Syndroms</i>	<i>- 10 -</i>
1.2.1 <i>Medikamentöse Therapieoptionen</i>	<i>- 10 -</i>
1.2.2 <i>Invasive Therapieoptionen</i>	<i>- 13 -</i>
1.3 <i>Genetische Formen des Parkinson-Syndroms</i>	<i>- 14 -</i>
1.4 <i>Treatabolome</i>	<i>- 18 -</i>
1.5 <i>Zielsetzung</i>	<i>- 20 -</i>
2 Material und Methoden	- 21 -
2.1 <i>Literaturrecherche</i>	<i>- 21 -</i>
2.2 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	<i>- 23 -</i>
2.3 <i>Bewertung der Pathogenität</i>	<i>- 26 -</i>
2.4 <i>Datenerfassungsprozess</i>	<i>- 26 -</i>
2.5 <i>Statistische Analyse</i>	<i>- 28 -</i>
3 Ergebnisse	- 29 -
3.1 <i>Erfasste Artikel und Studientypen</i>	<i>- 29 -</i>
3.2 <i>Eingeschlossene Patienten, Pathogenität der Mutationen und Fehlen von Daten</i>	<i>- 30 -</i>
3.3 <i>Autosomal-dominante vererbte Formen</i>	<i>- 31 -</i>
3.3.1 <i>Mutationen im SNCA-Gen</i>	<i>- 31 -</i>
3.3.2 <i>Mutationen im LRRK2-Gen</i>	<i>- 33 -</i>
3.3.3 <i>Mutationen im VPS35-Gen</i>	<i>- 36 -</i>
3.3.4 <i>Vergleich von klinischen Charakteristika der Mutationsträger autosomal-dominant vererbter Formen - 38 -</i>	
3.4 <i>Autosomal-rezessive Mutationsträger</i>	<i>- 40 -</i>
3.4.1 <i>Mutationen im Parkin-Gen</i>	<i>- 40 -</i>
3.4.2 <i>Mutationen im PINK1-Gen</i>	<i>- 42 -</i>
3.4.3 <i>Mutationen im DJ1-Gen</i>	<i>- 45 -</i>
3.4.4 <i>Vergleich von klinischen Charakteristika der Mutationsträger autosomal-rezessiv vererbter Formen - 47 -</i>	
4 Diskussion.....	- 49 -
5 Zusammenfassung	- 54 -
6 Literaturverzeichnis	- 56 -
7 Anhänge	- 63 -
8 Danksagungen	- 90 -
9 Lebenslauf	- 91 -

1 Einleitung

Die Parkinson-Krankheit, auch Morbus Parkinson (MP) genannt, zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Weltweit nimmt sie den zweithäufigsten Platz in dieser Erkrankungskategorie ein (1). Die Ätiologie des MP ist auf unterschiedliche Genesen zurück zu führen. Die Ausführungen dieser Arbeit beschäftigen sich hauptsächlich mit den genetischen Formen des MP. Diese genetischen Ursachen bleiben jedoch oftmals unentdeckt, mangels Wissens und Möglichkeiten in der Diagnostik. Allerdings ist bei einigen Patienten die Identifizierung einer monogenetischen Ursache für die Erkrankung möglich. In diesem Zusammenhang wurden bereits in der Vergangenheit mindestens sechs Gene, *LRRK2*, *SNCA* und *VPS35* als autosomal-dominanten Formen und *Parkin*, *PINK1* und *DJ1* als autosomal-rezessiven Formen, eindeutig mit der Pathogenese des MP in Einklang gebracht (2).

In der Pathologie des MP kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der dopaminergen Neurone in der *Substantia nigra*, einem Teil der Basalganglien im Gehirn, was für das Krankheitsbild als charakteristisch gilt. Hierdurch kommt es zu einem progredienten Verlauf, wobei die motorischen Fähigkeiten der Patienten zunehmend nachlassen (3, 4). Es ergibt sich ein wachsenden Behandlungsbedarf im Krankheitsverlauf der Patienten durch die hohe Prävalenz und den progredienten Verlauf der Erkrankung. Hierdurch wird gleichermaßen die medizinische und sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung deutlich. Eine kausale Therapie existiert bis heute nicht, die bisherigen Therapieansätze sind rein symptomatischer Natur. Dabei zielen die meisten der bis heute existierenden Therapiemöglichkeiten auf die Erhöhung des mangelhaften Dopaminspiegels im Gehirn ab. Nicht selten erfolgt hier eine Kombination von Präparaten mit verschiedenen Wirkprinzipien. Darüber hinaus kommen in Fällen, in denen diese Therapie nicht ausreichend wirksam ist, oder die Nebenwirkungen zu gravierend sind, auch invasive Maßnahmen als Therapiealternativen zum Tragen, wie zum Beispiel die tiefe Hirnstimulation (*THS*) (5-7). Aber auch die Kombination verschiedener Medikamente, die in unterschiedlicher Weise das Problem des Dopaminmangels zu kompensieren versuchen, kann als Intensivierung oder auch in schon weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine weitere Möglichkeit der Behandlung bieten.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die verschiedenen medikamentösen und invasiven Therapieoptionen für jedes der sechs Gene, *LRRK2*, *SNCA* und *VPS35* bei autosomal-dominanten Formen und *Parkin*, *PINK1* und *DJ1* bei autosomal-rezessiven Formen, mittels einer systematischen Literaturrecherche zu erfassen und zu vergleichen. Die Daten haben darüber hinaus auch Eingang in die *Treatabome*-Datenbank des SolveRD-Konsortiums (www.solve-rd.eu) gefunden, um sie so international zugänglich für klinisch Tätige zu machen.

1.1 Symptome des Parkinson Syndroms

Klinisch wird die Diagnose des MP nach den Kriterien der „Movement Disorder Society“ (MDS-Kriterien) in einem zweistufigen Prozess gestellt. Im ersten Schritt beruht die Definition des Parkinsonismus auf dem Vorhandensein der Kardinalsymptome Bradykinese oder Akinese in Kombination mit mindestens einem der Symptome Ruhetremor oder Rigor (8). Sind diese Kriterien erfüllt, wird in zweiter Instanz geprüft, ob der Parkinsonismus auf eine MP-Erkrankung zurückzuführen ist. Die endgültige Diagnose des klinisch etablierten MP erfordert außerdem erstens die Abwesenheit von absoluten Ausschlusskriterien, z.B. eine abwärtsgerichtete supranukleäre Blicklähmung/eine selektive Verlangsamung der abwärtsgerichteten vertikalen Blicksakkaden oder die Diagnose einer Variante der frontotemporalen Demenz/einer primär progredienten Aphasie. Die Diagnosestellung erfordert zweitens mindestens zwei supportive Kriterien, wie z.B. eine eindeutig positive Reaktion auf eine dopaminerge Therapie oder das Vorhandensein von Levodopa-induzierter Dyskinesie. Als dritter Punkt ist in den MDS-Kriterien aufgeführt, dass sich keine sogenannten „red flags“ zeigen. Solche wären z.B. eine rapide Verschlechterung der Gangstörung innerhalb von fünf Jahren ab dem Zeitpunkt des Krankheitsauftretens, die eine reguläre Nutzung eines Rollstuhls erfordert, oder die Abwesenheit bzw. fehlende Progression von motorischen Symptomen über einen Zeitraum von fünf oder mehr Jahren, es sei denn, der stabile Krankheitsverlauf sei auf eine Therapie zurückzuführen.

Grundsätzlich kann man in der weiteren Betrachtung zwischen motorischen und nicht-motorischen Symptomen unterscheiden. Zu motorischen Frühsymptomen, die

im Rahmen der sogenannten Prodromalphase auftreten können, gehören eine Verminderung insbesondere unbewusster Spontanbewegungen, sowie Schmerzen im Schulter- und Nackenbereich und im Bereich der Wirbelsäule. Außerdem zeigen betroffene Patienten ein typisches Stand- und Gangbild, wobei Ellenbogen-, Knie- und Hüftgelenke gebeugt und der Rumpf nach vorne gebeugt sind. Das Gangbild besteht aus sehr kleinen, schlurfenden Schritten, die unwillkürlich immer schneller werden. Es zeigt sich auch eine Anlauf- und Abbremshemmung. Bei fortschreitendem Erkrankungsverlauf weisen die Patienten eine Mikrographie, sowie Hypomimie, Hypophonie und Dysphagie auf. Im weiteren Krankheitsverlauf können motorische Fluktuationen auftreten.

Aber auch die nicht-motorischen Symptome des MP stellen einen wichtigen Bestandteil der Erkrankung dar. Sie können zeitlich vor den motorischen Symptomen auftreten (9). Zu den nicht-motorischen Symptomen zählen unter anderem depressive Verstimmung (10), Obstipation, Schlafstörungen (11, 12), Hyposmie oder Anosmie (13), sowie Schmerzen in Muskeln und Gelenken (14). Zu den weiteren Begleitsymptomen zählen Apathie (15), Affektlabilität, Angststörungen (16) und eine Demenz (17). Auch vegetative Symptome wie orthostatische Dysregulation, Hypersalivation, Sialorrhö, Hyperhidrose und Seborrhö, sowie sexuelle Funktionsstörungen und Blasenentleerungsstörungen werden in diese Kategorie gezählt (18).

Die Vielzahl aller möglichen Symptome, die im Rahmen einer MP-Erkrankung auftreten können, zeigt, dass eine individuell auf den Patienten und die jeweiligen Symptome angepasste Therapie unbedingt nötig ist, um die Lebensqualität der Betroffenen und auch ihrer Angehörigen auf das Bestmögliche zu steigern. Gleichermaßen bringt die Symptomvielfalt und der teilweise auch schon in frühen Jahren bestehende Progress der Krankheit ein gewisses Maß an Notwendigkeit zur Betreuung und Pflege des Patienten mit sich. Auch dieser Umstand betrifft nicht nur die betroffenen Patienten selbst, sondern ebenfalls ihr Umfeld. Hieraus ergibt sich einmal mehr, welches einen hohen Stellenwert ein individuelles Therapiekonzept hat.

1.2 Therapie des (genetischen) Parkinson Syndroms

Die Therapie des MP kann sowohl medikamentöse als auch invasive Maßnahmen beinhalten. Grundsätzlich werden in den folgenden beiden Abschnitten Therapieoptionen beschrieben, die zum Ziel haben, die Beschwerden der motorischen Symptome der MP-Erkrankung zu reduzieren und möglichst lange eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten. Eine solche zeigt sich zum Beispiel durch Erhalt der Berufsfähigkeit, Vermeiden von Nebenwirkungen oder weiteren Begleiterkrankungen, aber auch einer Reduzierung der Pflegebedürftigkeit in späten Stadien der Erkrankung.

Der Patient sollte eine fundierte Entscheidung zur Behandlung seiner Erkrankung treffen können, welche dann eine medikamentöse Therapie, multidisziplinäre Pflege und eine Hilfsmittel-gestützte Therapie beinhaltet. Hierzu zählt auch die Behandlung mittels Physiotherapie. Die motorischen Symptome eines MP-Patienten können durch einen speziell auf die Krankheit geschulten und erfahrenen Therapeuten gut behandelt werden.

1.2.1 Medikamentöse Therapieoptionen

Die Pathophysiologie des MP liegt unter anderem in einem Dopaminmangel in der *Substantia nigra*, einem Teil der Basalganglien im Gehirn. Deshalb liegt der Angriffspunkt der meisten Medikamente in einem Ausgleich beziehungsweise Ersatz dieses Dopaminmangels. Levodopa ist hierbei ein Prodrug, welches im Gehirn zu aktivem Dopamin metabolisiert wird. Levodopa wird typischerweise mit einem Decarboxylase-Inhibitor wie Benserazid oder Carbidopa kombiniert. Der Decarboxylase-Inhibitor bezweckt hierbei den vorzeitigen Abbau von Levodopa in der Leber und im Blut, wodurch der Levodopa-Spiegel konstant gehalten werden kann und das Medikament die Blut-Hirnschranke in relevanter Konzentration übertreten kann. Zum anderen werden so mögliche Nebenwirkungen reduziert, die vor allem durch die Wirkung von Levodopa in der Peripherie nach Abbau im Gehirn entstehen. Auch eine anderweitige Kombination mit z.B. einer invasiven Therapie, wie der tiefen Hirnstimulation ist möglich und bewährt (2, 19). Die Gabe von Levodopa ist die wirkungsstärkste medikamentöse Behandlungsoption des MP (5, 20).

Zusätzlich zu Levodopa sind weitere pharmakologische Therapieoptionen zu nennen. Diese Gruppe kann grundsätzlich unterteilt werden in dopaminerge und nicht-dopaminerge Wirkungsspektren (21). Zu den dopaminergen Medikamenten zählen die Dopamin-Agonisten (s.o.), die Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Inhibitoren) und die Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-B-Inhibitoren), dagegen sind N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten (NMDA-Antagonisten) und Anticholinergika der nicht-dopaminergen Gruppe zugehörig. Bei näherer Betrachtung der Dopamin-Agonisten kann wiederum unterschieden werden in eine ergoline und nicht-ergoline chemische Struktur des jeweiligen Pharmakons. Während bei nicht-ergoline Agonisten (z.B. Piribedil, Rotigotin, Pramipexol, Ropinirol) sehr häufig zum Einsatz kommen, werden Ergolin-Agonisten aufgrund ihrer Assoziation mit der Myokardfibrose heute nur noch selten oder gar nicht mehr verschrieben. Sie wirken agonistisch an postsynaptischen striatalen Dopaminrezeptoren und imitieren somit die Wirkung von Levodopa, zeigen aber zum Teil ein anderes Muster der Rezeptor-Subtyp-Affinität. COMT-Inhibitoren (z.B. Entacapone, Tolcapone, Opicapone) wirken durch Hemmung des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase, das am Abbau von Dopamin zu Methyldopa beteiligt ist, was zu einer Erhöhung der verfügbaren Dopaminmenge im Gehirn führt. Eine weitere therapeutische Möglichkeit bieten die MAO-B-Inhibitoren, z.B. Selegilin, Rasagilin oder Safinamid, wobei das zuletzt genannte Safinamid über einen zusätzlich glutamatergen Ansatzpunkt verfügt. Sie unterbinden den Abbau und erhöhen so die verfügbare Menge von Dopamin im Striatum, indem sie das entsprechende Enzym, die Monoaminoxidase, inhibieren. Die Inhibition erfolgt hier im Falle von Rasagilin und Selegilin irreversibel, wohingegen reversibel bei Safinamid. Ein weiterer Effekt dieser Medikamentengruppe beinhaltet die Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in die Präsynapse, sodass Dopamin länger im synaptischen Spalt wirken kann.

Die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Amantadin zählt ebenfalls zu den Therapieoptionen des MP. Dieses Medikament vereint zahlreiche Wirkungsmechanismen: Es dämpft die Überaktivität cholinergischer striataler Interneuronen und bremst als schwacher NMDA-Rezeptor-Antagonist den Einfluss glutamaterger Projektionen aus dem Kortex, wirkt aber auch indirekt agonistisch auf Dopaminrezeptoren im Gehirn, indem es die Dopaminfreisetzung erhöht und die

Dopamin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenzellen hemmt. Amantadin hat neben der antiparkinsonischen Wirkung auch einen anti-dyskinetischen Effekt, weshalb es insbesondere bei Patienten mit Levodopa-induzierten Dyskinesien eingesetzt wird. Die Gruppe der Anticholinergika (z.B. Trihexyphenidyl, Biperiden, Benztropin) wirkt bei der Behandlung des MP, indem sie die Wirkung des Acetylcholins im zentralen Nervensystem schwächen. Diese Substanzklasse wird aufgrund des potenziell ungünstigen Einflusses auf die kognitiven Fähigkeiten zunehmend seltener verschrieben.

In Hinblick auf die Auswahl der unterschiedlichen Substanzklassen sollen die verschiedenen Effektstärken hinsichtlich Wirkung, Nebenwirkung, des Alters des Patienten, Komorbiditäten und des psychologischen Risikoprofils berücksichtigt werden. Im Frühstadium des MP sollen gemäß der aktuellen Leitlinie MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten oder Levodopa zur symptomatischen Therapie verwendet werden. Wenn unter einer Monotherapie mit Levodopa die motorischen Fluktuationen nicht ausreichend kontrollierbar sind, soll zusätzlich ein COMT-Inhibitor oder ein Dopaminagonist eingesetzt werden. Amantadin als NMDA-Antagonist kann als Therapie zweiter Wahl in einem Frühstadium von MP verwendet werden. Die Indikation zur Therapie mit Anticholinergika besteht bei einem nicht anderweitig behandelbaren Tremor, allerdings unter Berücksichtigung der damit einhergehenden Nebenwirkungen. Rasagilin als MAO-B-Hemmer oder Entacapon als COMT-Inhibitor sollen bei motorischen Fluktuationen zur Verkürzung der OFF-Zeiten angewendet werden, wobei eine Kombination beider Wirkstoffe erwogen werden kann (22, 23).

Diese Vielzahl an Möglichkeiten in verschiedenen klinischen Studien miteinander valide zu vergleichen, stellt eine große Herausforderung dar. Deshalb wurde die Maßeinheit der *Levodopa äquivalenten täglichen Dosis* (LEDD) geschaffen. Hierzu wird die Summe aller einzelnen Parkinson-Medikamente errechnet und im Anschluss in eine Levodopa-Äquivalentdosis umgerechnet (24-30). Die Angabe der LEDD ermöglicht somit einen gültigen Vergleich zwischen Patienten, die von der gleichen Erkrankung betroffen sind, aber mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt werden.

Neben der Behandlung der motorischen Symptome sollte auch die adäquate Therapie von Symptomen wie Depressionen oder Psychosen beachtet werden. Um

Depressionen bei MP-Patienten zu behandeln, sollen trizyklische Antidepressiva, sowie Antidepressive neuerer Generationen wie Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) und Venlafaxin genutzt werden. Auch Psychotherapie, repetitive transkranielle Stimulation oder alternative Therapien wie Omega-3-Fettsäuren können zur Behandlung des MP verwendet werden. Bezüglich der Therapie von Psychosen in Zusammenhang mit MP können Medikamente wie Clozapin oder Quetiapin angewendet werden. Sollte zusätzlich zu der Psychose eine demenzielle Entwicklung auftreten, stellt ein Cholinesterasehemmer eine Behandlungsmöglichkeit dar.

Im Spätstadium des MP kann die Levodopa-Dosis zur Linderung der Symptome angepasst werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass eine Erhöhung der Dosis das Risiko der Verschlimmerung von Dyskinesien und Psychosen mit sich bringt.

1.2.2 Invasive Therapieoptionen

Heutzutage ist die THS die meistverbreitete Variante der chirurgischen Interventionsmöglichkeiten bei der MP. Aber auch Verfahren wie die Pallidotomie und die Thalamotomie finden ebenfalls in seltenen Fällen Anwendung in der Parkinsontherapie. Diese Läsionsverfahren erleben derzeit eine Renaissance durch die kürzlich erfolgte Einführung des transkraniellen magnetresonanzgesteuerten fokussierten Ultraschalls (31).

Es können verschiedene Gebiete im Gehirn stimuliert werden. Etablierte Angriffspunkte für die THS sind der *Nucleus subthalamicus* (STN), der *Globus pallidus internus* (GPI) und der *Thalamus (Nucleus ventralis intermedius)* (VIM)). Der mit Abstand am häufigsten genutzte Zielpunkt ist der *Nucleus subthalamicus*. Die Indikationsstellung für eine THS des *Nucleus subthalamicus* (STN) beinhaltet medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen und Dyskinesien oder einen behandlungsresistenten Tremor trotz optimierter medikamentöser Behandlung. Zusätzlich sollten grundsätzlich die Symptome des Patienten auf Levodopa ansprechen (der Tremor ist hierbei ausgenommen). Des Weiteren sollten keine Frühsymptome einer Demenz, signifikante psychische oder somatische Komorbiditäten oder neurochirurgische Kontraindikationen vorliegen. Eine ebenfalls genutzte Alternative stellt die bilaterale Stimulation des *Globus pallidus internus*

(GPI) dar, welche bei Therapie-refraktären motorischen Komplikationen angewendet wird. Oftmals ermöglicht die Verwendung einer STN-Stimulation eine deutliche Reduzierung der zuvor eingesetzten Medikamente, bei der GPI-Stimulation ist dies jedoch nicht der Fall. Eine uni- oder bilaterale Stimulation des *Nucleus ventralis intermedius* des *Thalamus* kann bei MP mit vorwiegendem Tremor und Kontraindikationen gegenüber einer STN-Stimulation als Behandlungsoption erwogen werden.

Darüber hinaus gilt als weitere Indikation das Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen von Medikamenten, als Beispiel hierfür wären Impulskontrollstörungen zu nennen (6), wobei die Wirkung auf diese Störungen durch die Reduktion der auslösenden Medikamente zu erklären ist.

1.3 Genetische Formen des Parkinson-Syndroms

In der Gesamtheit treten die meisten Fälle von MP sporadisch auf, die Rolle von genetischen Risikofaktoren wird diskutiert (32). In einer kleinen Untergruppe ist eine genetische Komponente in der Ätiologie zu finden. Dazu zählen auch die monogenetischen Formen, bei denen man grundsätzlich zwischen den autosomal-dominanten und den autosomal-rezessiv vererbten Formen unterscheidet.

Bis jetzt konnten viele verschiedene Mutationen bei familiären Formen der Parkinsonerkrankung nachgewiesen werden, wodurch ein erster Einstieg in das Verständnis der molekularen Bahnen, die dem Pathomechanismus der Neurodegeneration zu Grunde liegen, ermöglicht wurde (33). Die autosomal dominanten Formen des MP machen je nach Einschlusskriterien und ethnischer Herkunft der Patienten ca. 0,1-30% aus. Hierbei sind bestimmte Mutationen in bestimmten Regionen besonders häufig, zum Beispiel p.Gly2019Ser in *LRRK2*, während Mutationen *VPS35* sehr selten zu finden sind (34). In Zusammenschau treten die autosomal-rezessiv vererbten Mutationen bei ca. 13-18% des früh auftretenden („early onset“) MP auf (35, 36), welcher in Europa durch einen Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr definiert ist. Mutationen im *Parkin*-Gen dominieren jedoch dabei mit einem deutlich größeren Anteil von ca. 77% bei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn im Alter von 20 Jahren oder jünger, wohingegen nur ca. 3% bei Patienten mit einem Erkrankungsbeginn im Alter von

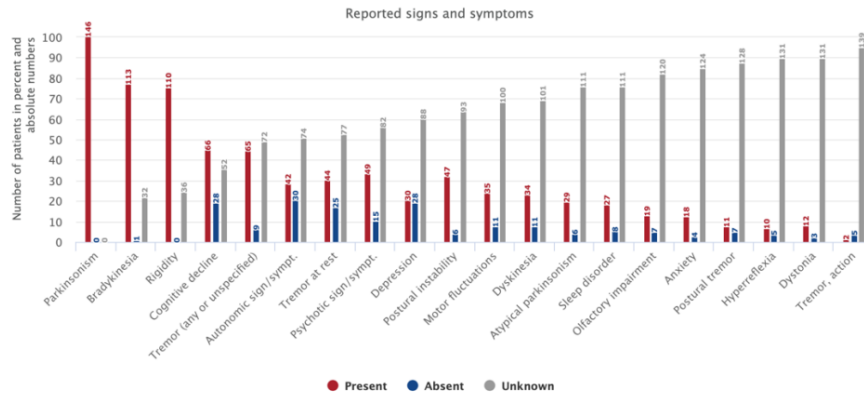
31-40 Jahren nachgewiesen werden konnten (36). Mutationen in *DJ1* sind hingegen im Vergleich mit anderen Mutationen von autosomal-rezessiv vererbten Genen mit einer wesentlich geringeren Frequenz zu finden (35).

Mutationen im *SNCA*-Gen werden autosomal-dominant vererbt. Hierbei konnten in der Vergangenheit bereits monogenetische Missense-Mutationen, sowie Duplikationen und Triplikationen des ganzen *SNCA*-Gens (alpha synuclein, *PARK1/PARK4*), wie auch strukturelle Veränderungen des Proteins alpha-Synuclein als Bestandteil der bei MP vorhandenen Lewy-Körperchen nachgewiesen werden (37). Bei genauerem Blick auf die Neuropathologie bei *SNCA*-Mutationen findet sich in fast allen Fällen eine alpha-synuclein-Akkumulation mit auch gelegentlicher Ablagerung des Tau-Proteins (38). *SNCA*-Mutationsträger mit Punktmutationen und Triplikationen zeigen häufig Symptome einer Demenz oder auch Halluzinationen, diese Art von Symptomen ist auch bei der Lewy-Körper-Demenz zu finden (39). Ein gleichermaßen autosomal-dominanter Erbgang findet sich für Mutationen der Leucin-rich-repeat-Kinase 2 (*LRRK2*, *PARK8*). Parallel zu der Neuropathologie von *SNCA*-Mutationen sind *LRRK2*-Mutation in einer Vielzahl der Fälle mit einer Lewy-Körper-Pathologie assoziiert. Dennoch existieren ebenfalls Publikationen, die von Tau-, TDP43- und Ubiquitin-positiven Einschlüssen berichten (40). *LRRK2* ist auch bekannt unter dem Namen Dardarin, als Enzym verfügt es über eine Kinaseaktivität und ist somit in Phosphorylierungsprozesse involviert. Außerdem reguliert es die Autophagie durch eine Kalzium-abhängige Aktivierung des CaMKK/AMPK-Signalwegs und spielt außerdem eine Rolle bei dem synaptischen Vesikel-Transport (41). Klinisch liegt bei *LRRK2*-Mutationsträgern das Erstauftreten des MP meist bei 50-60 Jahren, Symptome wie Tremor und Dystonie sind hier anzutreffen (42). Mutationsträger zeigen Parallelen zu dem klassischen spät-einsetzenden (*late onset*) MP. Zuletzt zählen die *VPS35*-Mutationen ebenfalls zu den autosomal dominant vererbbaaren Varianten, die in der Parkinson-Genese eine Rolle spielen. Das Vacuolar Protein Sorting 35 (*VPS35*) kodiert für eine Untereinheit des Retromer-Frachterkennungskomplexes und dient als Schlüsselakteur im endosomal-lysosomalen Transport (43). Auch hier zeigen Mutationsträger Parallelen zum klassischen spät einsetzenden (*late onset*) MP. *Parkin*-Mutationen, die einem autosomal-rezessiven Erbgang unterliegen, wurden vor über 20 Jahren erstmals beschrieben. Zu der großen Gruppe der möglichen Mutationsarten bei *Parkin* zählen Punkt-Mutationen, Exondeletionen und

Exonduplikationen. Pathologische Veränderungen sind bei diesen Mutationen meist auf die *Pars compacta* der *Substantia nigra* beschränkt, das Vorkommen einer Lewy-Körper-Pathologie gilt als eher unüblich (38, 44). *Parkin* kodiert für eine Ubiquitin-Ligase, die im Ubiquitin-Proteasom-System eine große Rolle spielt, indem es dysfunktionale Proteine für den Abbau markiert (45). Dies gilt in besonderem Maße für die Autophagie von in ihrer Funktion beeinträchtigten Mitochondrien (46). Bei Patienten mit biallelischen *Parkin*-Mutationen tritt die Erkrankung oft früh auf, ist aber in der Regel von einem langsamen Krankheitsprozess zum Teil über viele Jahrzehnte geprägt. Mutationen im Gen PTEN induced putative kinase 1 (*PINK1*) unterliegen ebenfalls einer autosomal-rezessiven Vererbung. Die neuropathologische Genese von Patienten mit einer *PINK1*-Mutation gleicht der von *Parkin*-Mutationsträgern, auch das Alter bei Erstauftreten des MP zeigt mit unter 50 Jahren eine Parallele zu *Parkin* (38). *PINK1* codiert für die Serin-Threonin-Proteinkinase, welche in Mitochondrien lokalisiert ist. Hier hat es vor allem zur Aufgabe, die Zellen vor stressinduzierten Fehlfunktionen der Mitochondrien zu schützen (47), wobei *Parkin* und *PINK1* interagieren. *DJ1* (*PARK 7*) zählt als drittes Gen ebenfalls zu den autosomal-rezessiven Parkinson-Genen. Typischerweise tritt hier der MP vor dem Erreichen des Alters von 30 Jahren auf. Eine genauere Beschreibung der Neuropathologie von *DJ1* ist mit dem jetzigen Wissensstand noch nicht möglich.

Im Rahmen der Arbeit der *Movement Disorder Society Genetic mutation database* (*MDSGene*) wurden Mutationsdatenbanken erstellt, die einen umfassenden und systematischen Überblick über bereits veröffentlichte Daten von Patienten mit Bewegungsstörungen bieten, die von einer ursächlichen Genmutation abzuleiten sind. Diese Daten stammen von Veröffentlichungen wie Fall- und Familienstudien und von Mutationsanalysen (48). Die Entwicklung und Pflege der *MDSGene* Datenbank wird von der *International Parkinson and Movement Disorder Society* (*MDS*) unterstützt. Die diese Datenbank repräsentierende Website stellt unterschiedlichste Funktionen zur Verfügung. Unter anderem ermöglicht sie einen Überblick über bereits bekannte krankheitsverursachende Gene und entsprechend zugehörige Publikationen. Außerdem kann man in Grafiken dargestellte Analysen weitere demographische Daten erhalten (siehe Abbildung 1).

PARK-SNCA Data summary (filter: none)



Please note that signs and symptoms for which no information was reported in the literature are suppressed from the graphical displays.

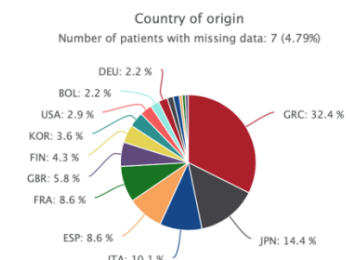
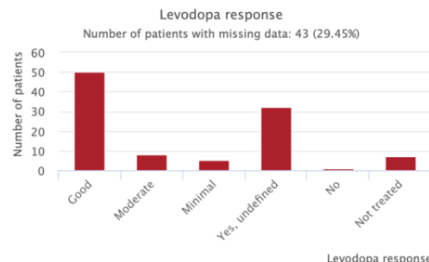
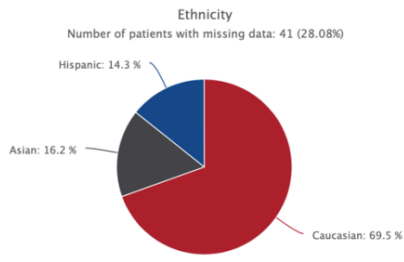
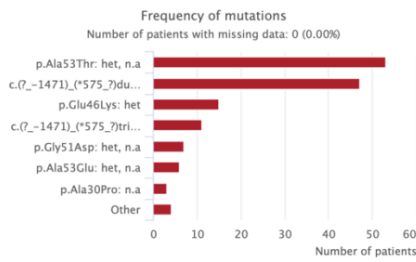
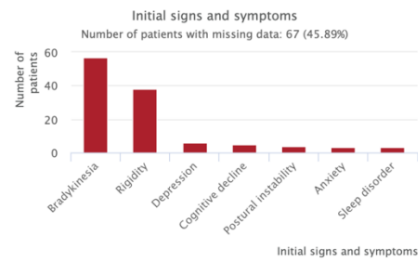
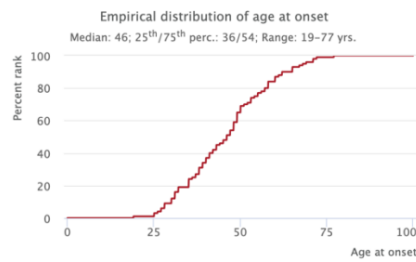
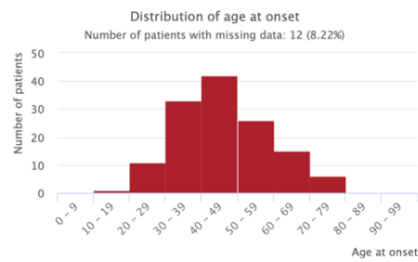


Abb. 1: Grafiken der MDSGene-Datenbank (48) am Beispiel von PARK-SNCA. Folgende Analyse wurde erstellt: Häufigkeit der klinischen Symptome und Merkmale (rote Balken - Symptom vorhanden; blaue Balken - Symptom nicht vorhanden; graue Balken - keine Informationen verfügbar), Verteilung des Alters bei Beginn der Erkrankung, Informationen über erste Anzeichen und Symptome, Levodopa-Ansprechen, Häufigkeit von Mutationen und ethnischer Hintergrund sowie Herkunftsland.

Bemerkenswert ist, dass Parkinson zwar eine häufige Erkrankung ist, von der weltweit ~6,1 Millionen Menschen betroffen sind, monogenetische Formen von Parkinson jedoch <5 % aller Patienten ausmachen und individuell selten sind (2, 49). In den vergangenen Jahren wuchs jedoch die Zahl von identifizierten genetischen Ursachen stetig. Diese Entwicklung ist durch den fortwährenden technologischen Fortschritt und eine dadurch zunehmende Verfügbarkeit von genetischen Testmöglichkeiten, einschließlich von Sequenzierungsansätzen wie *Next Generation Sequencing*, möglich geworden. Zwar wurden zahlreiche Publikationen und systematische Übersichtsarbeiten verfasst, die sich mit den genetischen Formen des MP befassen, jedoch konzentriert sich die überwiegende Mehrheit dieser Veröffentlichungen ausschließlich auf genetische Informationen, molekulare Mechanismen und klinische Symptome. Behandlungsoptionen werden allerdings nur selten systematisch diskutiert. Wenn dem doch so sein sollte, beschränken sich die Ausführungen meist auf das Medikament Levodopa und die Anwendung der THS. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die vorhandene Lücke zu schließen.

1.4 Treatabolome

Der Erstellung eines Treatabolomes bzw. einer Treatabolome-Datenbank für genetische Parkinsonformen liegt die Idee zu Grunde, dass Informationen über seltene Erkrankungen an einer möglichst zentralen Stelle allumfassend gesammelt und systematisch aufgearbeitet werden sollten, um so Ärzten und Wissenschaftlern auf internationaler Ebene einen Zugang zu diesen zu verschaffen. Im Rahmen dieser öffentlich zugänglichen Plattform sollen mehrere Aspekte ermöglicht werden. Zum einen sollen ärztlichem Personal, bei deren Patienten eine genetische Ursache des MP festgestellt wurde, behandelbare Gene und Varianten angezeigt werden. Zum anderen soll eine solche Plattform ermöglichen, dass Patientenkohorten und verfügbare Bioproben für die weitere klinische Forschung identifiziert werden können.

Da derzeit nur für 6% der seltenen Krankheiten eine Behandlungsmöglichkeit bekannt ist (50) und Klinikern oft das Wissen über gen- oder variantenspezifische

Behandlungen, gerade auch bei seltenen Erkrankungen, fehlt und sie nur über aufwendige eigene Literaturrecherchen an dieses Wissen gelangen können (51), macht dieser Umstand das Konzept einer Treatabolome-Datenbank interessant. So können Informationen zum Erkennen und Behandeln der zugrunde liegenden seltenen Erkrankung sofort und übersichtlich zur Verfügung gestellt werden. Zwar wurden schon früher systematische Übersichten über seltene Krankheiten und genetische Leiden erstellt, doch die Besonderheit des Treatabolome besteht darin, dass sie sich auf gen- und variantenspezifische Behandlungen konzentrieren und in eine Präzisionsmedizin münden können. Hierfür erstellte Treatabolome Reviews, wie auch die dieser Promotionsschrift zugrundeliegende Veröffentlichung (52), sollten eine gemeinsame Forschungsfrage haben und werden von Experten unter direkter Beteiligung von Fachleuten für jeden Bereich der seltenen Krankheiten durchgeführt (51). Initiiert wurde dieses Vorhaben unter anderem von Wissenschaftlern, die an dem europäischen Projekt „Solve-RD – solving the unsolved rare diseases“ teilnehmen, welches sich zum Ziel gesetzt hat, für bisher ungelöste Fälle seltener Erkrankungen eine Erklärung zu finden und diese öffentlich zugänglich zu machen (53).

Das Ziel eines Treatabolomes im Zusammenhang mit MP ist es, eine Verknüpfung zwischen genetischen Ursachen und klinischen Daten der MP-Erkrankung und ihren dementsprechend unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbild zu schaffen. Wenn Publikationen einen einheitlichen Standard in Methodik, Analyse und Ergebniserfassung, sowie -auswertung erfüllen würden, könnten erhobene Daten in eine große Treatabolome-standardisierte Datenbank automatisiert eingepflegt werden, und Wissenschaftlern wie auch Klinikern und Ärzten erhalten international gleichermaßen Zugriff auf diese. Zum jetzigen Stand ist ein solcher einheitlicher Standard allerdings in der internationalen Literatur noch nicht vorhanden. Diese Tatsache stellt gleichermaßen ein Problem wie auch eine weitere Herausforderung in der Erfüllung eines Treatabolome-Konzepts dar und erfordert Kuration durch Experten. Durch eine Treatabolome-standardisierte Datenbank könnte ein Austausch ermöglicht werden, sodass auch bei nur selten vorkommenden Mutationen oder Erkrankungsausprägungen von MP eine möglichst statistisch signifikante Aussage über die Erkrankungsursache, -ausprägung und die

möglicherweise bestmögliche Therapieoption bei der zugrunde liegenden Mutation getroffen werden kann.

1.5 Zielsetzung

Generell besteht das derzeitige Problem für nicht-spezialisierte Ärzte darin, dass - selbst wenn Patienten genetisch diagnostiziert werden - sie oft nicht die beste Behandlung für ihre spezifische Mutation erhalten. Die systematische Durcharbeitung von Veröffentlichungen könnte genügend Informationen verfügbar machen, um einen Behandlungsleitfaden auch für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu erstellen.

Die der Arbeit zugrunde liegende systematische Literaturrecherche hatte zum Ziel, klinische Daten und therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit einer genetischen Parkinson-Erkrankung aus der wissenschaftlichen Literatur in PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) zu sammeln und durch die Auswertung dieser einen mutationsbasierten Behandlungskompass zu entwickeln sowie die Daten in eine Treatabome-Datenbank einzuspeisen. Daher gibt die folgende Arbeit einen Überblick über die derzeit verfügbaren phänotypischen und genotypischen Daten zu autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven MP-verursachenden Mutationen und vergleicht die publizierten Daten zur Therapie der Patienten, wobei pharmakologische und chirurgische Therapieoptionen zu den sechs Genen, *LRRK2*, *SNCA* und *VPS35* bei autosomal-dominanten Formen und *Parkin*, *PINK1* und *DJ1* bei autosomal-rezessiven Formen, detailliert analysiert wurden.

2 Material und Methoden

Diese Promotionsarbeit und die zugrunde liegende wissenschaftliche Publikation und damit einhergehende Datenerhebung und -auswertung sind maßgeblich zu Zeiten der Corona-Pandemie entstanden (Januar 2020 bis September 2020). Daher beinhaltet der folgende Abschnitt pandemiebedingt keine Laboruntersuchungen.

2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche und das Datenextraktionsprotokoll wurden ausgehend von der Vorgehensweise bei der MDSGene-Datenbank bzw. den systematischen MDSGene-Reviews angepasst (verfügbar unter <http://www.mdsgene.org>). MDSGene ist eine Datenbank, die phänotypische und genotypische Daten aus der Literatur für erbliche Bewegungsstörungen zusammenfasst und quantifiziert. Während sich MDSGene allerdings auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen konzentriert (34, 35), fokussiert sich diese Arbeit auf die Recherche von detaillierten Behandlungs- und Ergebnisinformationen bei Patienten mit genetischem MP, d.h. Genotyp-*Treatment*-Korrelationen.

Es wurde eine systematische Literatursuche nach Publikationen über MP-Patienten mit autosomal-dominanten *SNCA*-, *LRRK2*-, *VPS35*-Mutationen oder autosomal-rezessiven *Parkin/PRKN*-, *PINK1*-, *DJ1/PARK7*-Mutationen durchgeführt, wobei die PubMed-Datenbank des NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) und standardisierte Suchbegriffe (Tabelle 1) verwendet wurden (34, 35). Manche Gene verfügen über Doppelbezeichnungen, wie z.B. *Parkin*, wobei *PRKN* die offizielle HGNC-Bezeichnung (*HUGO gene nomenclature committee*, <https://www.genenames.org>) ist, *Parkin* aber umgangssprachlich häufiger verwendet wird. Gleiches gilt auch für *DJ1* als häufiger verwendeter Gename, wobei *PARK7* aber die offizielle HGNC-Bezeichnung darstellt. Die Ergebnissuche wurde auf den Zeitraum nach der letzten MDSGene-Aktualisierung im Jahr 2019 bis April 2020 begrenzt. Hierbei wurden Titel, Abstracts und vollständige wissenschaftliche Publikationen von begutachteten, englischsprachigen Originalartikeln für die Aufnahme in die systematische Übersichtsarbeit auf relevante Informationen gefiltert. Ältere Artikel, die bereits vor 2019 in der MDSGene-Plattform aufgenommen wurden, wurden erneut auf wichtige fehlende

Informationen in Bezug auf die angewandte Therapie durchsucht. Dabei lag ein besonderes Augenmerk hier auf der Herausarbeitung von Informationen bezüglich der jeweiligen Therapie der Patienten. Die Behandlungsdaten wurden so extrahiert, wie sie in den Originalpublikationen dargestellt und interpretiert wurden. Alle herausgefilterten Informationen wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Im ersten Teil (Spalten links) der Tabelle befinden sich Inhalte zu familiärem und geografischem Hintergrund, darauf folgt ein Abschnitt zu detaillierten genetischen Informationen (mittlere Spalten), daran anschließend ein Abschnitt mit allen klinischen Daten (Spalten rechts) des jeweiligen Patienten. Zuletzt befindet sich in den Tabellen für jedes, der sechs oben genannten Gene, ein Abschnitt, der genaue Angaben zu Medikation, Dosierung, Therapieergebnis und Nebenwirkungen beinhaltet. Hier werden auch invasive Maßnahmen, wie zum Beispiel THS quantitativ und qualitativ erfasst. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Applikation von Levodopa, auf die Dosis und das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen gelegt. Das Ansprechen auf das jeweilige Medikament bzw. den Eingriff wird quantifiziert in „gut“, „moderat“ und „minimal“, entsprechend der getroffenen Aussagen in den eingeschlossenen wissenschaftlichen Publikationen. Das Ergebnis wird als „gut“ kategorisiert, wenn die Patienten ein signifikantes Ansprechen auf die Behandlung entsprechend der Reduzierung der MP-Symptome zeigten. Die Einstufung „moderat“ wird verwendet, um ein begrenztes Ansprechen auf die Behandlung zu beschreiben, die Einstufung als „minimal“ geht von einem sehr geringen Ansprechen bis hin zu keinem oder sogar einem negativen Ansprechen, im Sinne von vermehrter Ausprägung der MP-Symptome oder ausgeprägten Nebenwirkungen, aus. Im Zuge der Recherche war festzustellen, dass teilweise Nebenwirkungen von Medikamenten schwer von den eigentlichen Symptomen der Erkrankung unterschieden werden können. Hier war eine genaue Prüfung der Daten notwendig, aber nicht immer möglich. Wenn die Information nicht eindeutig in die jeweilige Kategorie zugeordnet werden konnte, wurde sie bei der späteren Ausarbeitung ausgeschlossen. Im Besonderen ist hier auf zwei Aspekte hinzuweisen. Zum einen wurden motorische Fluktuationen durch das gerade geschilderte Problem eher als behandlungsbedingter Effekt statt als Nebenwirkung der Levodopa-Therapie klassifiziert. Zum anderen kann das klinische Zeichen einer Dystonie auch im Rahmen der Betrachtung des phänotypischen Spektrums von MP, besonders bei Mutationsträgern von *Parkin*-Mutationen, gesehen werden und

ist somit bei näherem Blick auf die Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie nur eingeschränkt mit einzubeziehen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Abschluss der Literaturrecherche wurde ein mehrstufiger Prozess durchgeführt, um zu überprüfen, inwiefern positive Suchergebnisse in die finale Datenauswertung inkludiert werden können. Von den insgesamt im Rahmen der Literaturrecherche gesichteten Veröffentlichungen wurden zunächst jene ausgeschlossen, die weder im Titel noch im Abstracttext passende Informationen boten. Im Einzelnen bedeutete dies, dass nach der zunächst standardisierten Suche mit festgelegten Suchbegriffen, sogenannten *search terms*, (siehe Tabelle 1) in der PubMed-Suche Artikel erschienen, die keine Mutationsträger in den sechs relevanten Genen (*LRRK2*, *SNCA*, *VPS35*, *Parkin*, *PINK1* und *DJ1*) beschrieben oder nicht über klinische Symptomatik und Therapie in Form von Medikation oder Intervention berichteten. Bestand bei diesem Schritt eine Unsicherheit beziehungsweise konnte anhand des Titels und Abstract-Textes kein klarer Ausschluss gelingen, wurde die gesamte Veröffentlichung auf relevante Informationen durchsucht und erst bei sicherem Nichtvorliegen aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Als nächstes wurden die Suchergebnisse auf ihre Eignung zur weiteren Datenauswertung geprüft. Hierfür wurde der gesamte Text jeder Veröffentlichung strukturiert durchgearbeitet. Die Voraussetzung für die letztendliche Aufnahme in das systematische Treatabolum war die Angabe von genetischen, phänotypischen und klinischen Behandlungsdaten und diese Informationen mussten für jeden einzelnen in der Veröffentlichung angegebenen Mutationsträger individuell verfügbar sein. Bezogen auf die genetischen Daten wurden nur Mutationsträger eingeschlossen, wenn eine sichere Diagnose von MP vorlag, die auch in der Publikation als eine solche beschrieben wurde, oder, wenn mindestens ein Leitsymptom des MP vorlag (z.B. Bradykinese/Akinese, Ruhetremor, Rigor, posturale Instabilität). Hierbei wurden sowohl Patienten mit als auch ohne familiäre Belastung bezüglich einer MP-Erkrankung mit einbezogen. Es wurden unter dem Begriff „Patienten“ männliche Patienten wie auch weibliche Patienten in die Datenerfassung aufgenommen.

Tab. 1: Suchbegriffe (*search terms*) für die systematische Literaturrecherche in der PubMed Datenbank.

Datum der Suche	PARK-Gen	Such-Begriff(e)	Gefundene Resultate
30.03.2020	PARK-SNCA	parkinson* AND (SNCA OR PARK1 OR "PARK4" OR 4q21 OR 4q22.1) AND (gene* OR genetic* OR mutation* OR mutated) AND "english" [Language]	1749
20.03.2020	PARK-LRRK2	parkinson* AND (LRRK2 OR PARK8 OR DARDARIN OR RIPK7 OR ROCO2 OR AURA17 OR 12q12) AND (gene* OR genetic* OR mutation* OR mutated) AND "english" [Language]	2084
02.04.2020	PARK-VPS35	parkinson* AND (VPS35 OR PARK17 OR MEM3 OR 16q11 OR 16q12) AND (gene* OR genetic* OR mutation* OR mutated) AND "english" [Language]	168
06.04.2020	PARK-Parkin/PRKN	parkinson* AND (PRKN OR "PARK2" OR Parkin OR 6q26 OR 6q25.2 OR 6q27) AND (gene* OR genetic* OR mutation* OR mutated) AND "english"[Language]	2332
17.04.2020	PARK-PINK1	parkinson* AND (PINK1 OR BRPK OR PARK6 OR 1p36) AND (gene* OR genetic* OR mutation* OR mutated) AND "english"[Language]	1240
23.04.2020	PARK-DJ1/PARK7	parkinson* AND (DJ1 OR DJ-1 OR PARK7 OR 1p36) AND (gene* OR genetic* OR mutation* OR mutated) AND "english"[Language]	1003

In dieser Promotionsarbeit werden drei autosomal-dominante, wie auch drei autosomal-rezessive Gene beschrieben, die MP bedingen können. Bei den autosomal-dominanten Genen wurden heterozygote und biallelische Mutationen gleichermaßen eingeschlossen, da keine phänotypischen Unterschiede zwischen Patienten verschiedener Mutationslast zuvor berichtet wurden (35). Dagegen wurden bei den autosomal-rezessiven Genen nur Patienten mit einer biallelischen Mutation berücksichtigt, d.h. homozygote oder compound-heterozygote Mutationsträger (34). Zusätzlich zu der bisher beschriebenen Literaturrecherche wurde eine weitere Recherche durchgeführt, bei der sämtliche Übersichtsarbeiten zu jedem der sechs MP-verursachenden Gene auf zusätzliche Daten und potenziell geeignete Artikel geprüft wurden. Zunächst wurden wissenschaftliche Publikationen basierend auf ihrem Titel und dem Inhalt ihres Abstracts ausgeschlossen, sollten diese nicht relevante Informationen bezüglich einer Beschreibung der zugrunde liegenden Mutation, der Symptome der betreffenden Patienten, der angewandten Medikamente bzw. Intervention und etwaiger auftretender Nebenwirkungen enthalten.

Als weiterer Schritt wurde die Eignung auf Volltext-Ebene unter zuvor beschriebenen Kriterien geprüft. Zu den weiteren Ausschlusskriterien zählen Träger von genetischen Varianten, die als nicht-pathogen (gutartig) eingestuft werden, und Träger, die mehr als eine Mutation in einem MP-Gen aufweisen, da dann die Erkrankung nicht sicher auf eine Ursache bezogen werden kann. Bezogen auf die einzelnen genetischen Varianten wurden ebendiese nicht in die weitere Analyse miteinbezogen, wenn sie eine Varianten-Allelfrequenz (minor allele frequency – MAF) von $\geq 1\%$ aufwiesen, basierend auf der entsprechend der Ethnie im ExAC Browser (<https://exac.broadinstitute.org>) oder gnomAD Browser (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) angegebenen maximalen MAF. Eine weitere Möglichkeit des Ausschlusses bestand darin, wenn die MAF bei $\geq 1\%$ in einer Gruppe von mindestens 100 nicht von der Krankheit betroffenen Patienten, die auf Varianten von Interesse geprüft wurden, in einer repräsentativen Bevölkerungsgruppe lag. Somit wurde ein schlussendlich gründlicher und detaillierter Suchprozess auf mehreren Ebenen sichergestellt. Dieser Prozess ist in Abbildung 2 als PRISMA-Flussdiagramm dargestellt, eine Liste aller bearbeiteten Artikel ist in Tabelle S1 zusammengestellt.

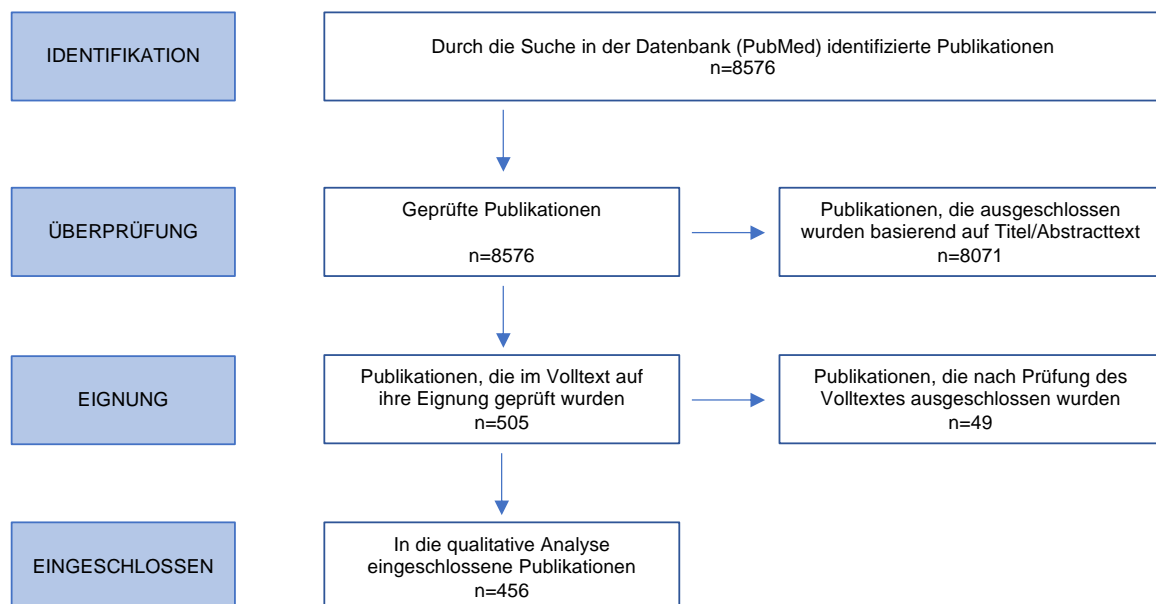


Abb.2: PRISMA Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche. Das Diagramm zeigt die einzelnen erfolgten Schritte und dabei jeweils die Anzahl bis dahin gefundener Publikationen (modifiziert nach Over et al. 2021).

2.3 Bewertung der Pathogenität

Der Grad der Pathogenität einer genetischen Variante wurde auf Grundlage der bei MDSGene festgelegten Kriterien bewertet (www.mdsgene.org/methods) (35). Daraus geht hervor, dass die potenzielle Pathogenität der jeweiligen Variante eingestuft werden kann in „possible“, „probable“ oder „definite“, basierend auf gegeneinander abgewogenen Kriterien. Zunächst wurde analysiert, ob eine Ko-Segregation mit Krankheiten in den Stammbäumen der Patienten und/oder in der Anzahl der berichteten Mutationsträger vorlag. Außerdem wurde die Häufigkeit in ~120.000 ethnisch unterschiedlichen Individuen aus dem gnomAD (Genome Aggregation Database) Browser (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) überprüft. Als nächstes wurde der CADD ("Combined Annotation Dependent Depletion") Score als in-silico Maß für die Schädlichkeit genetischer Varianten analysiert (54, 55) und bereits zuvor in Veröffentlichungen berichtete Beweise molekularer Art aus in-vitro oder in-vivo Studien durchleuchtet. Für jede einzelne Kategorie fand eine standardisierte Punktvorgabe statt, wobei die Kategorien untereinander je nach der höchsten Aussagekraft über den Pathogenitätswert geordnet werden. Durch die Punktevergabe konnte dann eine Einstufung in die oben genannten Gruppen erfolgen, wobei die Kategorie „möglich“ (*possible*) mit einem Punktwert von 5-9 eingestuft wurde, „wahrscheinlich“ (*probable*) mit einem Punktwert von 10-14 und „definitiv“ (*definite*) mit >14 (<https://www.mdsgene.org/methods>).

2.4 Datenerfassungsprozess

Das oben beschriebene modifizierte Datenextraktionsprotokoll auf der Basis von MDSGene wurde auf alle zum Einschluss geprüften Artikel und Veröffentlichungen angewendet. Für jede Publikation wurden Daten zu demografischen, genetischen und klinischen Variablen sowie Informationen zur Behandlung extrahiert (34, 35). Zu den demographischen Daten zählen Ethnie, Herkunftsland und Geschlecht der Patienten. Als genetische Informationen wurden das Gen, die genaue Lokalisation der Mutation und die Art der Mutation (z.B. frameshift, missense, nonsense) erfasst. Die genetische Nomenklatur wurde aus den Angaben in den Publikationen harmonisiert und kuratiert. Soweit dies möglich war, erfolgte dies unter Verwendung

der *Ensemble*-Datenbank (<https://www.ensembl.org/>) und der *MutationTaster*-Datenbank (<https://www.mutationtaster.org/>) (19, 35). Alle Mutationen wurden in GRCh37/hg19 abgebildet. Bei der genaueren Betrachtung der klinischen Variablen wurden Erkrankungsalter, Dauer der Erkrankung, Zeitpunkt der Untersuchung und Alter zum Todeszeitpunkt dokumentiert. Darüber hinaus wurden Symptome der MP-Erkrankung und Punktezahlen im UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) und der *Hoehn and Yahr*-Skala aufgeführt. Der UPDRS wird international als Standardtest zur Beurteilung der Krankheitsausprägung einer Parkinson-Erkrankung verwendet (56). In dieser Datenauswertung liegt ein besonderes Augenmerk auf dem dritten Teil des UPDRS, da dieser Teil die motorische Untersuchung der Patienten beinhaltet. Klinisch wird hierbei unterschieden zwischen einem „ON“ und einer „OFF“ Zustand, wobei im „ON“ Zustand der Patient sich in einem funktionalen Status befindet, in dem er Medikamente erhält und gut auf diese anspricht. Im „OFF“ Zustand spricht der Patient entweder trotz Medikamenteneinnahme schlecht auf diese an oder die Wirkung der Medikamente ist vorüber, weil eine Einnahme lange zurückliegt oder der Stimulator ausgeschaltet ist. Der Untersucher verwendet für die Untersuchung einen detaillierten Fragenkatalog, für die einzelnen Fragen wurden standardisiert Punktwerte festgelegt. Nach der Untersuchung kann der Untersucher für den Patienten je nach „ON“ oder „OFF“ Status eine bestimmte Punktezahl festlegen. Durch diese Skala wird eine gewisse Vergleichbarkeit zwischen den Erkrankten geschaffen. In der *Hoehn and Yahr*-Skala werden fünf verschiedene, aufeinander folgende Stadien der Progression einer Parkinson-Erkrankung beschrieben, wobei Stadium fünf die am weitesten fortgeschrittene Erkrankungsstufe umfasst. In der weiteren Erhebung klinischer Daten wurden dann die Medikationspläne bezogen auf die Parkinson-Medikation erfasst. Hierbei lag zunächst ein besonderes Augenmerk bei der Applikation von Levodopa, der hier veranschlagten Dosis und dem daraus erfolgten Ergebnis, welches als „gut“, „moderat“ oder „minimal“ klassifiziert wurde entsprechend der Angaben in den Veröffentlichungen. Darauf bezogen wurden ebenfalls Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie dokumentiert. Anschließend wurden auch andere medikamentöse und invasive Therapieoptionen mit ihrer zugehörigen Dosis und dem Ergebnis der Therapie tabellarisch festgehalten, wobei zu alternativen Medikamenten z.B. Dopamin-Agonisten und MAO-B-Inhibitoren

zählen und als Beispiel für eine invasive Therapie hier die THS zu nennen ist. In Tabelle S2 sind alle extrahierten Behandlungsvariablen aufgeführt.

2.5 Statistische Analyse

Die Merkmale jeder Publikation wurden in einem standardisierten Datenextraktionsformular in oben genannten Kategorien erfasst, wobei Excel hierfür als Werkzeug verwendet wurde. Für relevante Variablen, z.B. Alter bei Erkrankungsbeginn, Levodopa-Dosis und Dauer der Verabreichung eines Medikaments, wurden Mittelwerte berechnet, auch wird in diesem Zusammenhang mit jedem Mittelwert ein minimaler und ein maximaler Wert aller in die Berechnung eingeschlossenen Werte angegeben.

Für Gruppenvergleiche wurde ein Einweg-ANOVA-Test verwendet (<https://www.socscistatistics.com/tests/anova/default2.aspx>).

3 Ergebnisse

3.1 Erfasste Artikel und Studientypen

Die Literaturrecherche auf der Datenbank PubMed ergab 8576 Ergebnisse (Tabelle 2). Von dieser Gesamtzahl wurden 483 Veröffentlichungen als relevant für die weitere Datenauswertung befunden. Dies teilt sich wie folgt auf die im Weiteren einzeln beschriebenen Gene auf: In Hinblick auf die autosomal-dominanten Mutationsträger wurden bei *SNCA* 49 Veröffentlichungen, bei *LRRK2* 154 Veröffentlichungen und bei *VPS35* 11 Veröffentlichungen gefunden, in Hinblick auf die autosomal-rezessiven Mutationsträger konnten entsprechend bei *Parkin* 181 Veröffentlichungen, bei *PINK1* 66 Veröffentlichungen und bei *DJ1* 22 Veröffentlichungen ausfindig gemacht werden (siehe Tabelle 2).

Aufgrund von fehlenden Daten und Informationen oder einer Nicht-Pathogenität der gefundenen Variante wurden 27 wissenschaftliche Publikationen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Somit wurden in die finale Datenauswertung insgesamt 456 Publikationen eingeschlossen, darunter 49 für *SNCA*, 154 für *LRRK2*, 11 für *VPS35*, 172 für *Parkin*, 52 für *PINK1* und 18 für *DJ1* (Tabelle 2).

Bei näher Betrachtung der Art der Publikationen lässt sich festhalten, dass der häufigste Studientyp in Fallserien/-berichten, Mutationsscreenings und Familienstudien bestand.

Tab. 2: Anzahl der durch die Literaturrecherche und Auswahlkriterien gefundenen Veröffentlichungen bezogen auf die sechs MP-verursachenden Gene.

Gen	autosomal-dominant			autosomal-rezessiv		
	<i>SNCA</i>	<i>LRRK2</i>	<i>VPS35</i>	<i>Parkin</i>	<i>PINK1</i>	<i>DJ1</i>
Anzahl der Veröffentlichungen vor Prüfung	49	154	11	181	66	22
Anzahl der Veröffentlichungen nach Prüfung	49	154	11	172	52	18

3.2 Eingeschlossene Patienten, Pathogenität der Mutationen und Fehlen von Daten

Die systematische Datenauswertung umfasste final n=2226 Patienten mit einer Einstufung der Pathogenität der jeweiligen Mutation als „possible“, „probable“ oder „definite“. Auf die autosomal-dominanten Mutationsträger bezogen bedeutet dies, dass für *SNCA* 146 Patienten, für *LRRK2* 820 Patienten und für *VPS35* 74 Patienten erfasst wurden. Bei den autosomal-rezessiven Mutationsträgern waren es bei *Parkin* 1002 Patienten, bei *PINK1* 151 Patienten und bei *DJ1* 33 Patienten mit individuellen Varianten.

Insgesamt konnten bei allen erfassten Patienten 320 unterschiedliche genetische Varianten gefunden werden, aufgeschlüsselt in die einzelnen Gene bedeutet das folgendes: 17 Varianten bei *LRRK2*, 10 bei *SNCA*, 10 bei *VPS35*, 192 bei *Parkin*, 69 bei *PINK1* und 22 bei *DJ1*. Ein Hauptaugenmerk lag in der Auswertung der Applikation von Levodopa, der dabei verwendeten Dosis und möglichen Nebenwirkungen dieser Medikation. Insgesamt waren für eine Zahl von 1275 Patienten Informationen bezüglich einer Levodopa Therapie verfügbar, was 57,1 % entspricht. Die THS gilt ebenfalls als wichtige Therapieoption bei MP, Informationen hierzu waren allerdings nur für 56 Individuen verfügbar. Dies ist dargestellt in den Abbildungen 3a-8b unter dem Abschnitt des jeweiligen Gens.

Bei der detaillierten Auswertung und Datenerhebung der einzelnen Publikation stellte sich heraus, dass trotz ausführlicher genetischer und klinischer Daten genaue Informationen zu Medikation und Therapie nur selten verfügbar waren. Ebenso fehlten teilweise genauere Daten zu dem Zeitraum der Verabreichung von Levodopa oder einer Therapie allgemein, wie auch Informationen zu den Nebenwirkungen, die bei den Patienten individuell aufgetreten sind. Darüber hinaus lag eine weitere Schwierigkeit in der Differenzierung, ein Symptom als Symptom der MP-Erkrankung oder als Ausdruck einer medikamentösen Nebenwirkung zu werten. Die Zusammenschau aus fehlenden Daten und, selbst wenn verfügbar, nicht eindeutig klassifizierbar, erwiesen sich als große Herausforderung bei der Erstellung statistisch bedeutsamer Aussagen.

3.3 Autosomal-dominante vererbte Formen

3.3.1 Mutationen im SNCA-Gen

Insgesamt konnten in den analysierten Publikationen 146 Träger von SNCA-Mutationen gefunden werden, von diesen erhielten 104 Patienten Levodopa, 66 in Monotherapie. Bei 42 Patienten (29,5%) war eine Information zu Levodopa-Therapie nicht verfügbar. Unter den 82 Patienten, für die quantitative Informationen über das Ansprechen auf Levodopa verfügbar waren, zeigten 65 Patienten (79,3%) ein als „gut“ klassifiziertes Ansprechen bei einer durchschnittlichen Dosis von 340 mg/d und einer Dosisspanne von 100-625 mg/d. Dagegen waren eher hohe Dosen bei den acht Patienten mit einem „moderaten“ Ansprechen zu verzeichnen, wobei hier die mittlere Dosis von Levodopa bei 840 mg/d und einem Bereich von 600-1075 mg/d lag. Auch bei den neun Patienten mit einem „minimalen“ Ansprechen lagen die Dosen von Levodopa im Mittel in einem hohen Bereich mit 600 (200-1000) mg/d (Abb. 3a). Bei einem genaueren Blick auf die individuellen Mutationstypen war kein offensichtlicher Unterschied festzustellen. Allerdings sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Anzahl von Patienten mit entsprechenden Informationen gering ist und Unterschiede somit nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Während z. B. alle Träger mit einer Gesamtgen-Triplikation und fast alle Duplikationsträger (22/29, 75,9 %) ein „gutes“ Levodopa-Ansprechen zeigten, war dies nur bei 4/8 (50,0 %) der Träger der Missense-Variante p.Gly51Asp der Fall. Insgesamt waren bei den SNCA-Mutationsträgern 31 Patienten (30,1%) mit Informationen zu Nebenwirkungen von Levodopa zu finden. Dazu zählen 25 Patienten mit der Nebenwirkung einer Dyskinesie, ein Patient mit einer Dystonie und fünf Patienten, die andere Nebenwirkungen zeigten, wie zum Beispiel psychiatrische Symptome oder eine Demenz. Bei neun Patienten wurden motorische Fluktuationen als behandlungsbedingte Wirkung berichtet. Die Dauer der Levodopa-Behandlung konnte mangels detaillierter Berichte in den Publikationen nicht angegeben werden (Abbildung 3a).

Bezüglich der Medikationen abseits von Levodopa wurde von 22 Patienten berichtet, die mit einem Dopamin-Agonisten therapiert worden sind, acht von diesen mit einem „guten“ Ansprechen auf die Therapie. Fünf Patienten erhielten ein Präparat eines COMT-Inhibitors und zwei von ihnen reagierten „gut“ darauf. MAO-

B-Hemmer wurden bei insgesamt 13 Patienten angewendet, hier sprachen sieben von ihnen „gut“ darauf an. Ein NMDA-Antagonist wurde fünf Patienten verordnet, hier reagierten laut der jeweiligen Veröffentlichung zwei mit einem „guten“ Ansprechen auf den Wirkstoff. Nur ein Patient mit einer *SNCA*-Mutation erhielt einen Decarboxylase-Inhibitor mit einem „guten“ Therapieerfolg. Anticholinergika fanden bei sechs Patienten Anwendung in der MP-Therapie, hiervon reagierten vier mit einem „guten“ Ansprechen (Tabelle S3). Die LEDD wurde nur bei einem Patienten angegeben.

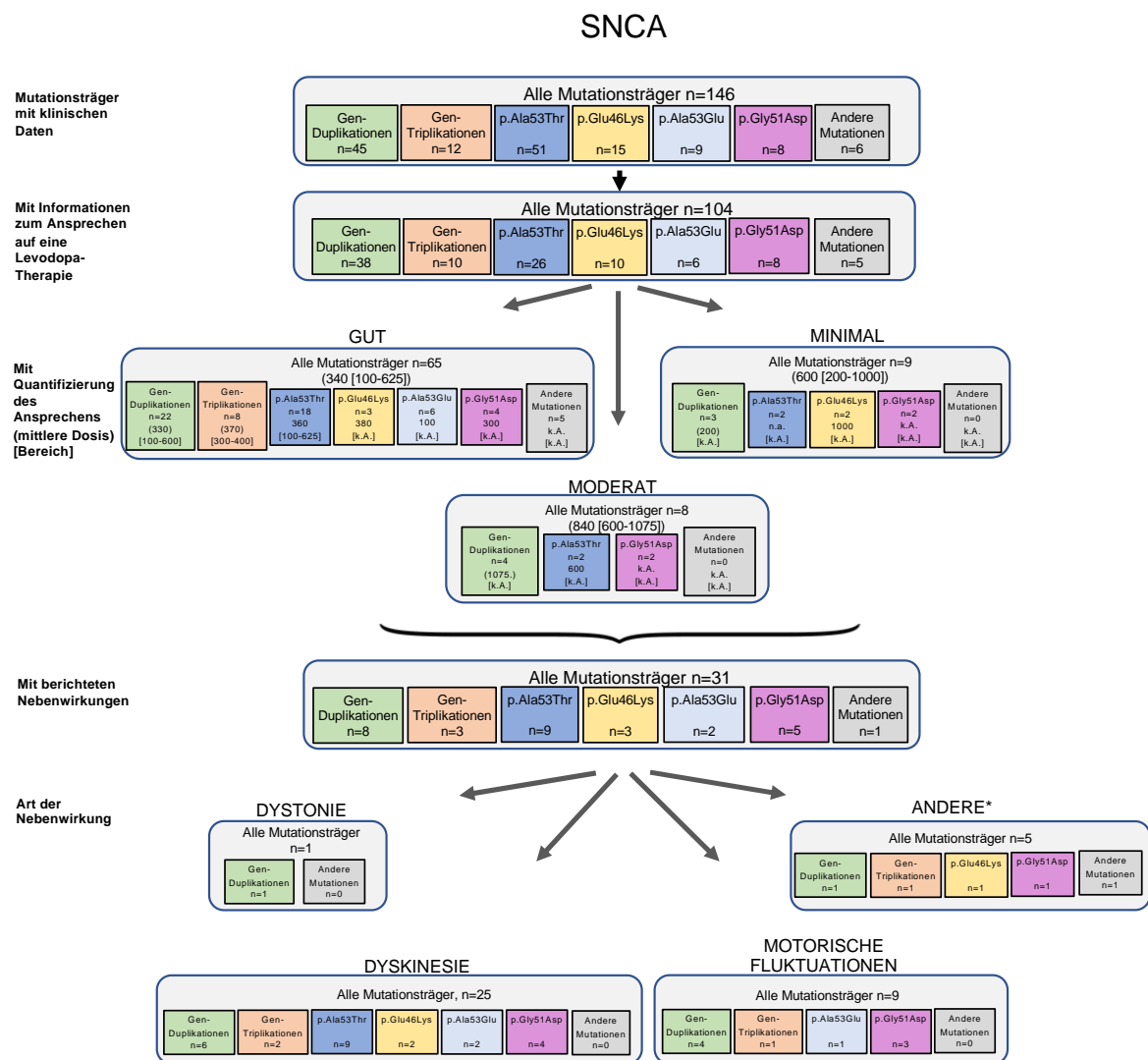


Abb. 3a: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *SNCA*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm werden die einzelnen Mutationen der *SNCA*-Mutationsträger mit jeweiliger Anzahl dargestellt, sowie ihr Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie und unter dieser Therapie berichtete Nebenwirkungen, aufgeschlüsselt nach Art der Nebenwirkung. Andere Nebenwirkungen umfassen unter anderem psychiatrische Symptome wie z.B. Halluzinationen. (52)

Es wurden von insgesamt sechs Patienten mit einer *SNCA*-Mutation in den Publikationen berichtet, die einen chirurgischen Eingriff wie THS (n=4) oder Thalamotomie/Pallidotomie (n=1 jeweils) erhielten. Für einen Patienten (n=1) wurde ebenfalls ein chirurgischer Eingriff berichtet, die Art des Eingriffs allerdings nicht näher spezifiziert. Bei allen sechs berichteten Patienten wurde ein „gutes“ Ansprechen dokumentiert (Abb. 3b).

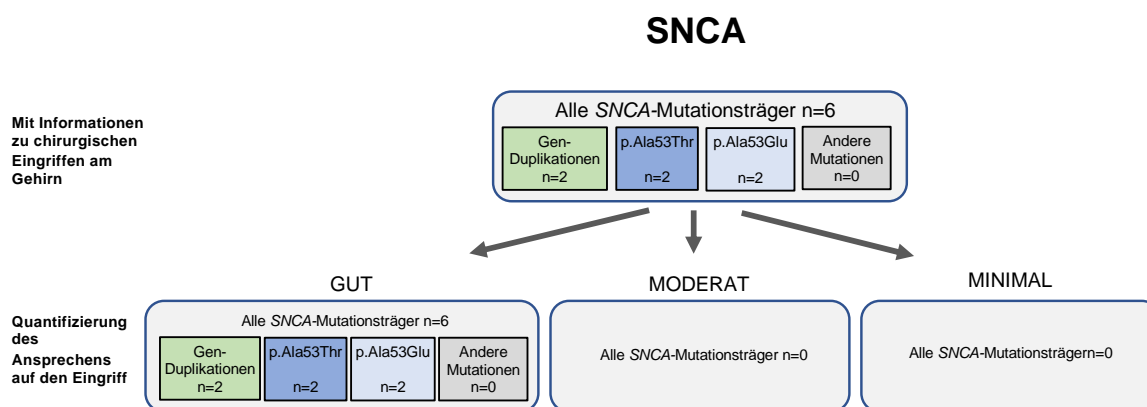


Abb. 3b: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *SNCA*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm sind *SNCA*-Mutationsträger dargestellt, die mit einem neurochirurgischen Eingriff behandelt wurden. Das Behandlungsergebnis ist darunter qualitativ und quantitativ angegeben.(52)

3.3.2 Mutationen im *LRRK2*-Gen

Die Literaturrecherche für die *LRRK2*-Mutationsträger ergab im Datenerfassungsprozess insgesamt 820 Patienten, 545 davon erhielten eine Therapie mit Levodopa, 466 davon in Monotherapie. 275 Patienten (33,5%) blieben ohne Informationen hinsichtlich einer Levodopa-Therapie.

Unter den 371 Patienten, für die quantitative Informationen über das Therapieansprechen verfügbar waren, zeigte die große Mehrheit mit 351 Patienten (94,6%) ein „gutes“ Ansprechen bei einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 600 (200-2750) mg/d. Bei nur fünf Patienten war ein „moderates“ Ansprechen festzustellen bei einer Dosis von 600 mg/d (alle Patienten mit dieser Dosis). Ein „minimales“ Ansprechen konnte bei 15 Patienten als ein solches definiert werden bei einer durchschnittlich angegebenen Dosis von 460 (300-1000) mg/d. Die

überwiegende Mehrheit der Patienten trug die p.Gly2019Ser-Mutation, es konnte hierbei aber keine mutationsspezifische Ansprechrate ermittelt werden (Abb. 4a). Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie traten bei insgesamt 111 Patienten (20,9 %) auf, was 15 Patienten mit Dystonie, 99 mit Dyskinesie und 11 Patienten mit anderen Nebenwirkungen einschließt. Motorische Fluktuationen als behandlungsbedingte Wirkung traten bei 26 Patienten auf. Die mittlere Dauer der Behandlung bei *LRRK2*-Trägern betrug 17 Jahre, wobei zu beachten ist, dass die Dauer nur für eine sehr kleine Anzahl von Patienten (n=50) angegeben wurde. Hinsichtlich der Nicht-Levodopa Medikation erhielten 71 Patienten einen Dopamin-Agonisten, wobei ein variables Ansprechen darauf festzustellen war. 20 Patienten zeigten ein „gutes“ und acht ein „minimales“ Ansprechen. Hierbei ist zu beachten, dass vier der 71 Patienten mehr als einen Dopamin-Agonisten erhielten. Sechs Patienten erhielten einen COMT-Inhibitor und zeigten ein insgesamt „gutes“ Ansprechen darauf. Ebenfalls sechs Patienten wurde das Medikament Selegilin, welches zu den MAO-B-Inhibitoren zählt, appliziert, drei von ihnen zeigten ein „gutes“ Ansprechen. 29 weitere Patienten erhielten Carbidopa als einen Decarboxylase-Inhibitor, dabei zeigten sie ein gleichermaßen „gutes“ und nicht weiter spezifiziertes Ansprechen (12/12). Anticholinergika wurden unter Verwendung des Wirkstoffes Trihexyphenidyl bei fünf Patienten mit einem „guten“ Ergebnis bei allen angewendet. Weitere acht Patienten erhielten Amantadin mit überwiegend „minimalem“ oder nicht weiter spezifiziertem Ergebnis (Tabelle S3). Bei 66 Mutationsträgern wurde eine LEDD angegeben mit einem durchschnittlichen Wert von 700 (150-1674) mg/d.

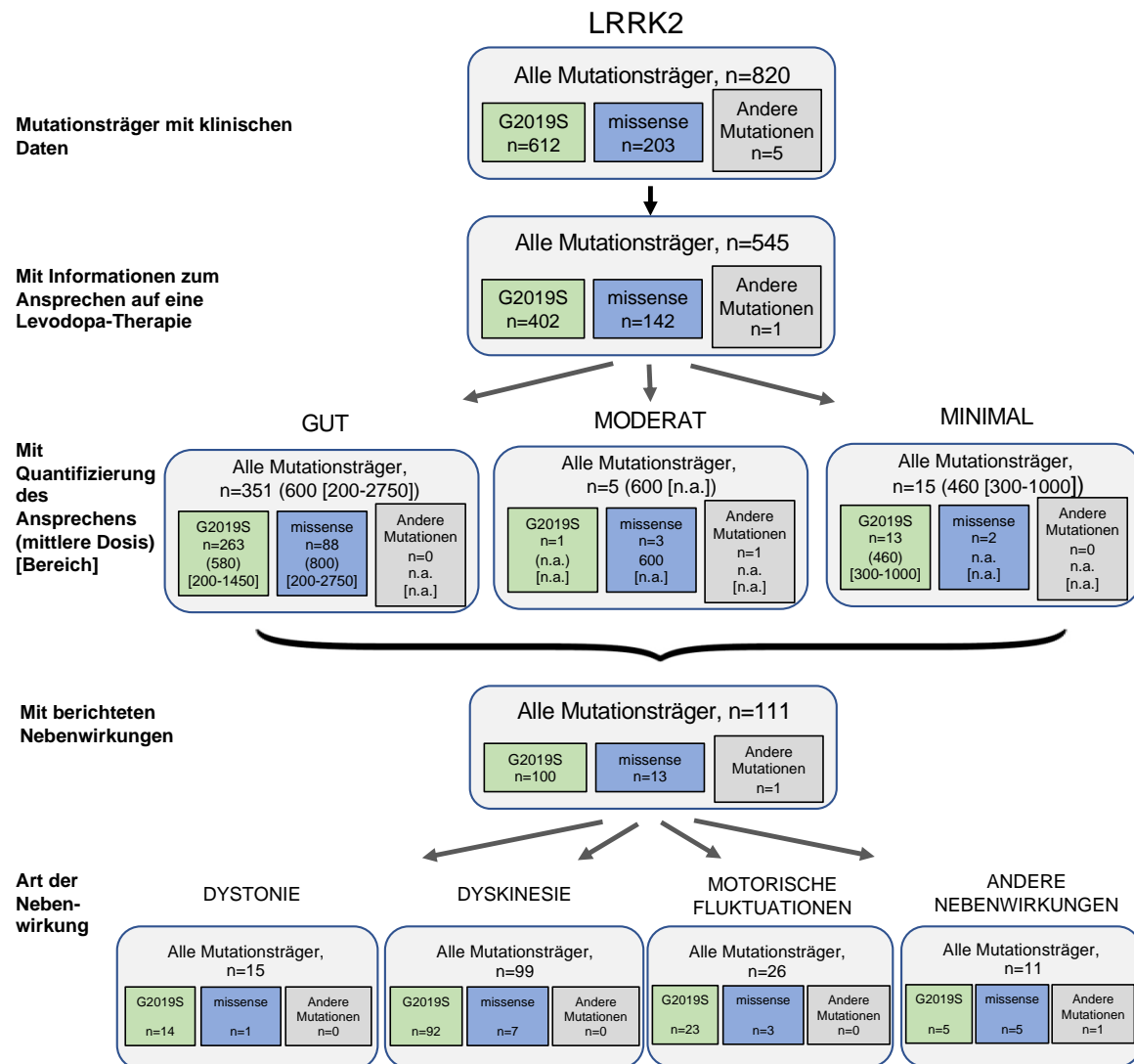


Abb. 4a: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *LRRK2*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm werden die einzelnen Mutationen der *LRRK2*-Mutationsträger mit jeweiliger Anzahl dargestellt, sowie ihr Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie und unter dieser Therapie berichtete Nebenwirkungen, aufgeschlüsselt nach Art der Nebenwirkung. Andere Nebenwirkungen umfassen unter anderem psychiatrische Symptome wie z.B. Halluzinationen. (52)

Chirurgische Eingriffe wurden bei 24 Patienten berichtet, wobei 18 eine THS, fünf eine Pallidotomie und einer eine Thalamotomie erhielten. Von diesen Patienten wurde bei zehn (10/14) ein „gutes“ Ansprechen berichtet, dagegen zeigte sich bei drei Patienten ein „moderates“ und bei einem ein „minimales“ Ansprechen auf die Therapie. Auch in diesem Fall blieb die ausgewertete Anzahl zu gering, um einen mutationsspezifischen Effekt zu evaluieren (Abb. 4b).

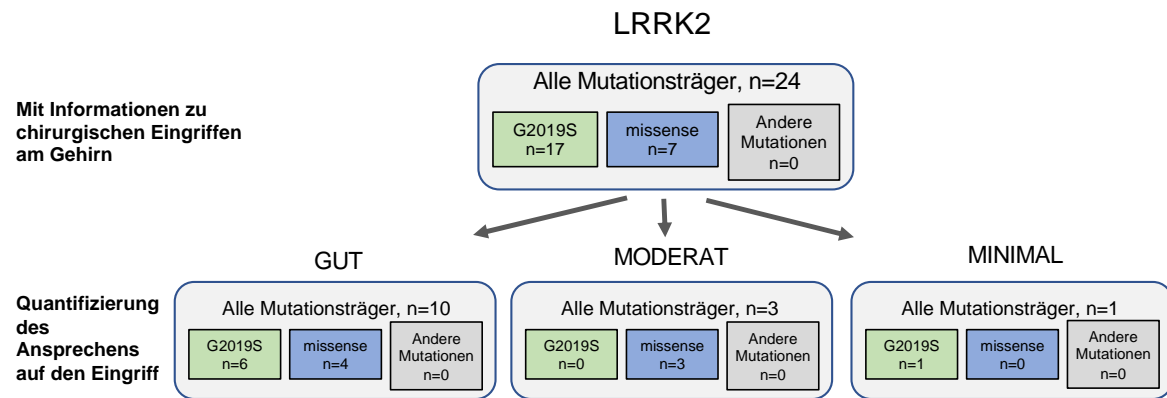


Abb. 4b: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *LRRK2*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm sind *LRRK2*-Mutationsträger dargestellt, die mit einem neurochirurgischen Eingriff behandelt wurden. Das Behandlungsergebnis ist darunter qualitativ und quantitativ angegeben. (52)

3.3.3 Mutationen im *VPS35*-Gen

Im Vergleich zu den zwei bereits dargestellten autosomal-dominant vererbten MP-verursachenden Genen waren für *VPS35* vergleichsweise wenig Informationen verfügbar. Es konnten 74 Patienten mit einer *VPS35*-Mutation herausgefiltert werden, davon erhielten 45 (60,8%) eine Levodopa-Therapie. Für die überwiegende Mehrheit dieser Patienten (97,8%) wurde ein „gutes“ Therapieansprechen berichtet, hierbei betrug die gemittelte Tagesdosis 1000 mg/d. Allerdings ist hier auch festzuhalten, dass die Dosis nur bei einem Patienten angegeben war, weshalb kein Dosisbereich angegeben werden konnte. Bei sieben Patienten (15,5%) wurden Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie berichtet. Während keiner dieser Patienten eine Dystonie zeigte, entwickelten alle sieben Patienten eine Dyskinesie. zwei von ihnen zeigten außerdem motorische Fluktuationen als therapiebedingten Effekt (Abb. 5a). Angaben zur Dauer der Behandlung mit Levodopa wurden nicht näher spezifiziert.

Die Nicht-Levodopa Medikation betreffend erhielten zwei Patienten einen Dopamin-Agonisten mit gleichermaßen „gutem“ oder nicht genau spezifiziertem Therapieansprechen. Ein weiterer Mutationsträger erhielt ein Anticholinergikum mit ebenfalls „gutem“ Ansprechen, ein anderer erhielt Tolcapon als einen COMT-Inhibitor, hier konnte das Ansprechen nicht näher spezifiziert werden (Tabelle S3). Über weitere Therapiemöglichkeiten, abgesehen von Levodopa und den oben

genannten, wurde im Zusammenhang mit *VPS35* nicht berichtet. Die LEDD wurde nur bei einem Patienten in der Veröffentlichung angegeben.

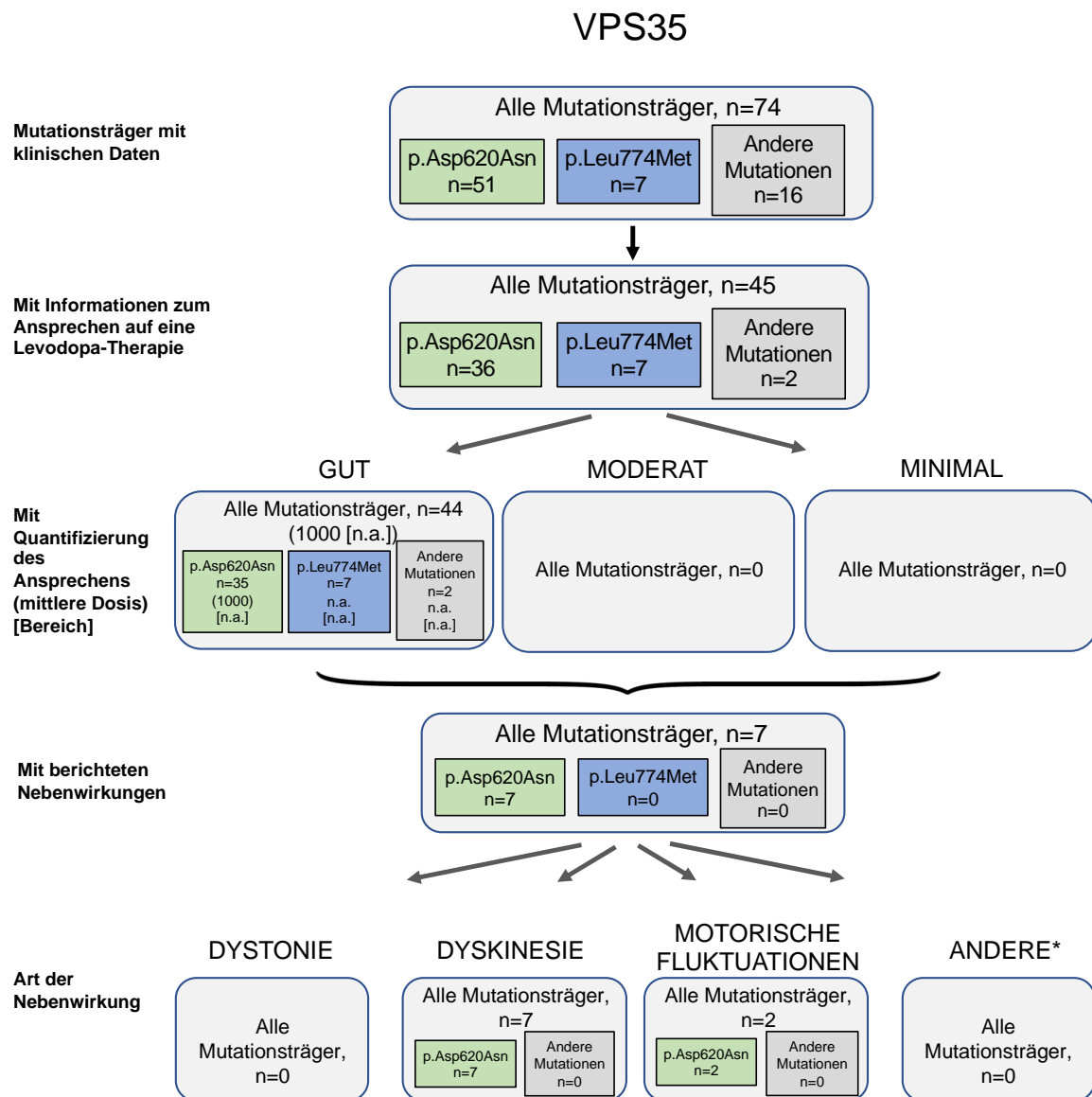


Abb. 5a: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *VPS35*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm werden die einzelnen Mutationen der *VPS35*-Mutationsträger mit jeweiliger Anzahl dargestellt, sowie ihr Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie und unter dieser Therapie berichtete Nebenwirkungen, aufgeschlüsselt nach Art der Nebenwirkung. Andere Nebenwirkungen umfassen unter anderem psychiatrische Symptome wie z.B. Halluzinationen.(52)

Insgesamt fünf Patienten wurden mit einem chirurgischen Eingriff behandelt, die Wahl fiel bei all diesen Patienten auf die THS. Zwei dieser Patienten zeigten ein „gutes“ Ansprechen auf den Eingriff, bei einem wurde von einem nur „minimalen“

Ansprechen berichtet. Für die restlichen zwei Patienten wurde kein Ergebnis in den entsprechenden Publikationen erwähnt (Abb. 5b).

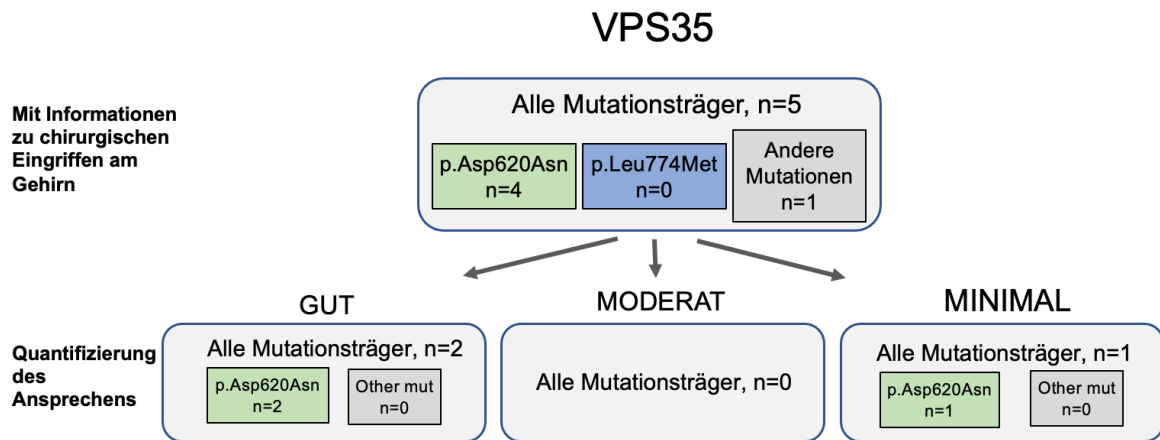


Abb. 5b: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *VPS35*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm sind *VPS35*-Mutationsträger dargestellt, die mit einem neurochirurgischen Eingriff behandelt wurden. Das Behandlungsergebnis ist darunter qualitativ und quantitativ angegeben.

3.3.4 Vergleich von klinischen Charakteristika der Mutationsträger autosomal-dominant vererbter Formen

In Zusammenschau aller drei autosomal-dominant vererbten MP-Formen waren insgesamt mehr als 1000 Mutationsträger zu finden. Informationen zu Therapie, Dosis und Nebenwirkungen auf individueller Ebene wurden nur selten angegeben. Prinzipiell ist festzuhalten, dass Levodopa das am häufigsten eingesetzte Medikament darstellt und ein als „gut“ klassifiziertes Ansprechen bei ~80% der *SNCA*- und bei ~95% der *LRRK2*- und *VPS35*-Mutationsträger zeigt. Allerdings sind diese Zahlen mit Vorsicht zu interpretieren, da eine Information zur Quantifizierung des Ansprechens nur für etwa die Hälfte aller Patienten (498/1040) mit einer Mutation in diesen Genen verfügbar war. Darüber hinaus konnten in den entsprechenden Publikationen noch weit weniger Daten zu Nebenwirkungen einer Levodopa-Therapie gefunden werden. Insgesamt wurden Nebenwirkungen bei 152 Mutationsträgern erwähnt, wobei das Auftreten bei ~10-40 % der *VPS35*-, *LRRK2*- und *SNCA*-Mutationsträger - in aufsteigender Reihenfolge - zu verzeichnen war. Vor allem für *VPS35* basieren die Werte auf kleinen Fallzahlen, und das 95% Konfidenzintervall beträgt 3,4-23,2%. Bei näherer Betrachtung der Gruppe der

Nebenwirkungen zeigt sich bei diesen drei Genen, dass hier die Dyskinesie den Rang der am häufigsten berichteten Nebenwirkung einnimmt, da diese ~50-100% der Patienten pro Gen betrifft. Der Therapie-abhängige Effekt der motorischen Fluktuationen liegt bei ~15-25% Auftreten, folgt demnach in der Häufigkeit als nächstes auf die Dyskinesie. Eine Übersicht über die Kerncharakteristika von *SNCA*, *LRRK2* und *VPS35* ist in Tabelle 3 hinterlegt.

In Bezug auf die Nicht-Levodopa Medikation ist das Spektrum der Behandlungen bei *SNCA*-Mutationsträgern am vielfältigsten (Tabelle S3). Hierzu zählt unter anderem die Anzahl unterschiedlicher Wirkstoffe innerhalb einer Wirkstoffgruppe. Unabhängig von den drei unterschiedlichen Genen ist ebenfalls festzuhalten, dass die meisten Mutationsträger von einer Nicht-Levodopa Medikation profitieren konnten.

Für die gehirnochirurgischen Eingriffe waren nur Daten für eine kleine Anzahl an Mutationsträgern vorhanden und auswertbar. Während alle *SNCA*-Mutationsträger (6/6) ein „gutes“ Ansprechen auf die jeweilige chirurgische Therapie zeigten, wurde bei nur 71,4% der *LRRK2*-Mutationsträger (10/14) und nur 66,7% der *VPS35*-Mutationsträger (2/3) von einer als „gut“ klassifizierten Antwort auf eine solche Therapie berichtet.

3.4 Autosomal-rezessive Mutationsträger

3.4.1 Mutationen im *Parkin*-Gen

Unter den sechs PD-Genen, die in dieser Promotionsarbeit betrachtet wurden, konnte bei den meisten Mutationsträgern eine biallelische *Parkin*-Mutation (n=1002) nachgewiesen werden. Bei 543 von diesen (54,2%) konnten Informationen über eine Levodopa Therapie aus den Publikationen entnommen werden. Für 345 dieser Patienten stand eine Quantifizierung des Therapieansprechens in den Publikationen zur Verfügung, 326 Patienten (94,5%) mit entsprechenden Daten zeigten ein „gutes“ Ansprechen bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 490 (100-2750) mg/d. Weitere sechs Patienten wurden in ihren Veröffentlichungen mit einem „moderaten“ Therapieansprechen beschrieben bei einer niedrigen Dosis Levodopa von 100 mg/d. Ein Dosisbereich konnte hier allerdings nicht genauer angegeben werden, da zwar bei allen sechs Patienten das Ansprechen als qualitativ „gut“ in den Veröffentlichungen beschrieben wurde, aber letztendlich nur bei einem dieser Patienten eine entsprechende Dosis (s.o. 100 mg/d) angegeben wurde. Ein „minimales“ Ansprechen konnte bei 13 Patienten beschrieben werden bei einer durchschnittlichen Dosis von 430 (200-750) mg/d. Insgesamt konnten bei den Patienten, bei denen ein Therapieansprechen angegeben wurde, 76 unterschiedliche Varianten einer *Parkin*-Varianten nachgewiesen werden. Für eine Subanalyse wurden die Varianten nach dem Mutationstyp: Exon-Deletion, Exon-Duplikation, Missense-Varianten, trunkierende Varianten und andere gruppiert. In allen Subgruppen zeigten über 94% der Patienten ein „gutes“ Ansprechen auf eine Levodopa Therapie (Abb. 6a). Insgesamt zeigten 132 Patienten (24,3 %) Nebenwirkungen unter der Levodopa Therapie, darunter 124 Mutationsträger mit einer Dyskinesie, drei mit Dystonie, zwei mit anderen Nebenwirkungen und 44 mit motorischen Fluktuationen als behandlungsbedingte Wirkung (Abb. 6a). Der Zeitraum der Verabreichung von Levodopa konnte mit 13 Jahren (SD 3 Jahre) gemittelt werden.

Auch hier fanden verschiedene Wirkstoffe der Nicht-Levodopa Medikamente eine Anwendung (Tabelle S3): Dopamin-Agonisten wurden bei 55 Patienten verabreicht, diese zeigten ein überwiegend „gutes“ Ansprechen (32/55; 58,2%). Sechs Patienten erhielten einen COMT-Inhibitor mit einem zufriedenstellenden Ergebnis bei

manchen Patienten. MAO-B-Inhibitoren wurden bei 21 Mutationsträgern appliziert und ein in der Mehrheit „gutes“ Ansprechen konnte daraufhin festgehalten werden. Anticholinergika wurden bei 38 als MP-Medikation verwendet, ein „gutes“ Ansprechen konnte für mehr als die Hälfte dieser Patienten (21/38; 55,3%) erfasst werden. Zuletzt ist der Wirkstoff Amantadin als NMDA-Antagonist aufzuführen, mit diesem wurden 14 Patienten behandelt und es konnte, wenn angegeben, ein „gutes“ Ansprechen ermittelt werden. Die LEDD konnte bei insgesamt 37 Patienten mit einer durchschnittlichen täglichen Dosis von 560 (100-1400) mg/d erfasst werden.

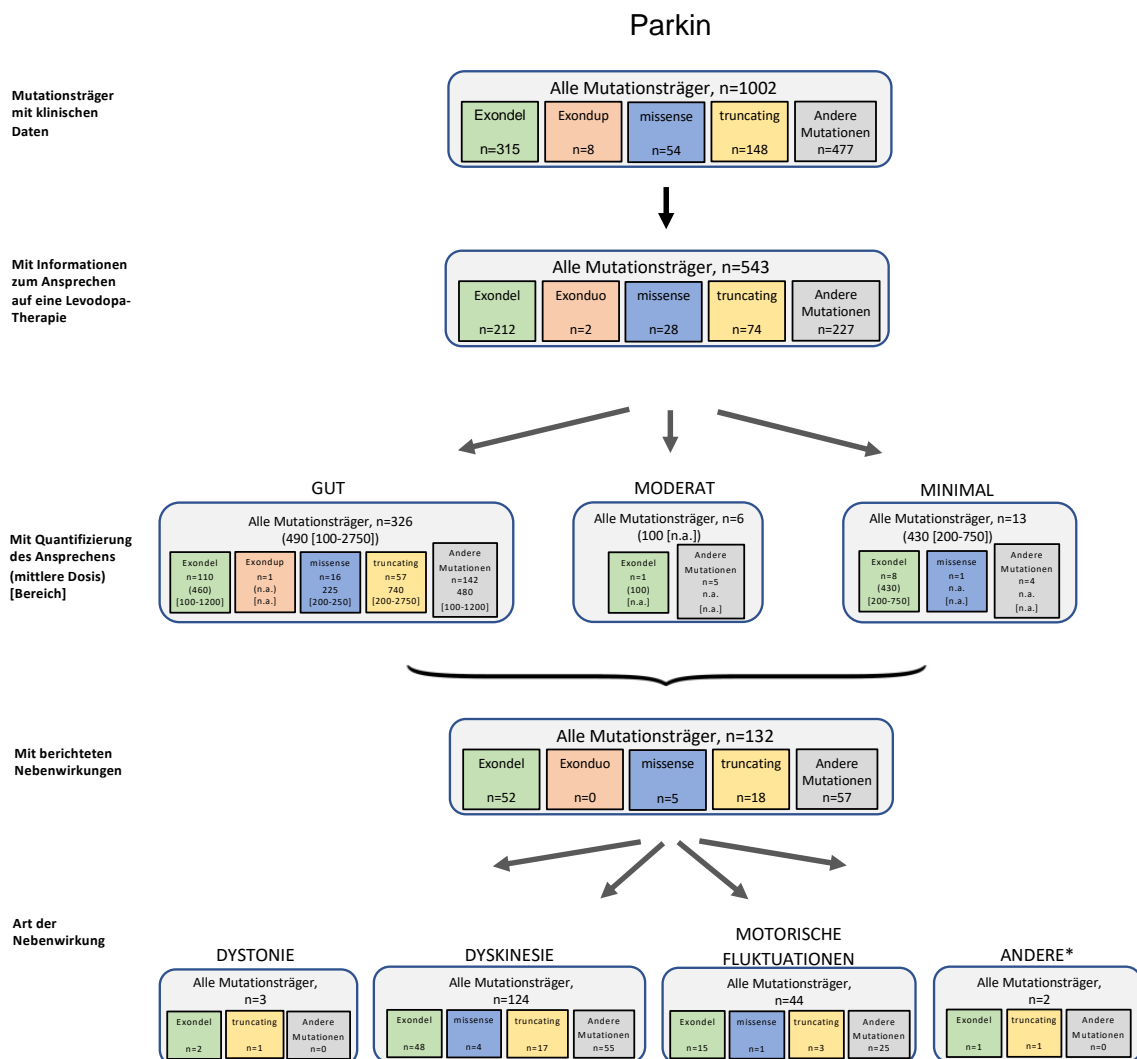


Abb. 6a: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *Parkin*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm werden die einzelnen Mutationen der *Parkin*-Mutationsträger mit jeweiliger Anzahl dargestellt, sowie ihr Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie und unter dieser Therapie berichtete Nebenwirkungen, aufgeschlüsselt nach Art der Nebenwirkung. Andere Nebenwirkungen umfassen unter anderem psychiatrische Symptome wie z.B. Halluzinationen.(52)

Hirneingriffe wurden bei 20 *Parkin*-Mutationsträgern erfasst, hier wurde in den entsprechenden Publikationen von einem ausschließlich „guten“ Ansprechen auf den jeweiligen Eingriff berichtet (n=19; Abb. 6b). Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten eine THS erhielt, nur drei Patienten unterzogen sich einer Thalamotomie oder Pallidotomie.

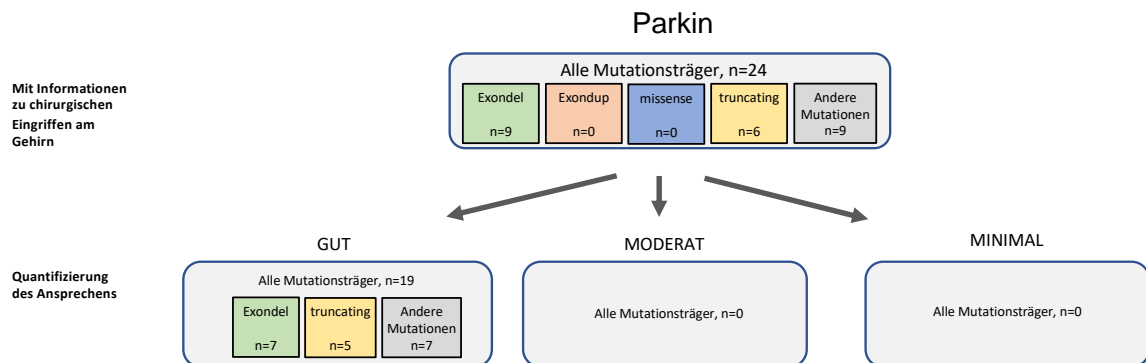


Abb. 6b

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *Parkin*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm sind *Parkin*-Mutationsträger dargestellt, die mit einem neurochirurgischen Eingriff behandelt wurden. Das Behandlungsergebnis ist darunter qualitativ und quantitativ angegeben. (52)

3.4.2 Mutationen im *PINK1*-Gen

In den analysierten Publikationen konnten 151 Patienten mit biallelischen *PINK1*-Mutationen gefunden werden. Von diesen zeigte sich bei 114 Mutationsträgern (76 %), dass sie eine Levodopa-Therapie erhielten. Hiervon wurde wiederum bei 95 Patienten eine Quantifizierung des Therapieansprechens angegeben, die überwiegende Mehrheit der Patienten (n= 93, 97,9%) zeigte dabei ein „gutes“ Ansprechen auf die Levodopa-Therapie bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 350 (50-900) mg/d. Bei zwei weiteren Patienten wurde eine Quantifizierung des Therapieansprechens ebenfalls angegeben, hier wurden allerdings eher höhere Dosierungen von Levodopa festgehalten mit einer durchschnittlichen Dosis von 1030 mg/d (Abb. 7a). Die Mutationsträger, bei denen Information über die Quantifizierung des Therapieansprechens verfügbar waren, trugen insgesamt 42 verschiedene Mutationen von *PINK1*. Für keine der Varianten standen mehr als 13

Datensätze zur Verfügung, daher konnte das Therapieansprechens hier nicht für einzelne Mutationen quantifiziert werden. Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie konnten bei 45 Patienten (39,5%) nachgewiesen werden. Dies umfasst 40 Mutationsträger mit einer Dyskinesie, vier mit einer Dystonie und fünf mit anderen Nebenwirkungen. Motorische Fluktuationen, die als therapiebezogener Effekt gewertet werden, wurden bei zwölf Patienten mit einer *PINK1* Mutation nachgewiesen. Die Dauer der Verabreichung von Levodopa kann im Mittel mit 13 Jahren (SD 7Jahre) angegeben werden.

Bei näherem Blick auf die Therapieoptionen, die Levodopa nicht beinhalten, kamen unterschiedliche Wirkstoffgruppen zum Einsatz. 21 Patienten erhielten einen Dopamin-Agonisten mit einem, entsprechend der Berichte in den Publikationen, „guten“ Ansprechen bei sieben dieser Patienten. Weiteren 12 Patienten wurde ein MAO-B-Inhibitor appliziert, auch hier zeigten sieben dieser Patienten ein „gutes“ Ansprechen auf das Medikament. Weitere sieben *PINK1*-Mutationsträger wurden mit einem Anticholinergikum behandelt, in allen Fällen handelte es sich um den Wirkstoff Trihexyphenidyl. Drei dieser Patienten zeigten ein „gutes“ Ansprechen auf das Medikament. Decarboxylase-Inhibitoren wurden bei zwölf Patienten verabreicht, vor allem wurde hier der Wirkstoff Carbidopa verwendet und ein „gutes“ Ansprechen auf die Wirkstoffgruppe konnte für acht der Patienten nachgewiesen werden. Zuletzt ist der NMDA-Antagonist Amantadin zu nennen. Bezüglich diesem konnte ein „gutes“ Ansprechen bei fünf der Patienten, bei denen entsprechende Informationen verfügbar waren, nachgewiesen werden. Nur bei drei Patienten wurde von der Verwendung eines COMT-Inhibitors berichtet, bei zwei dieser Patienten waren keine weiteren Informationen hinsichtlich der Quantifizierung des Therapieansprechens vorhanden (Tabelle S3). Bei elf Patienten wurde eine LEDD in den entsprechenden Publikationen mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 750 (200-1100) mg/d angegeben.

PINK1

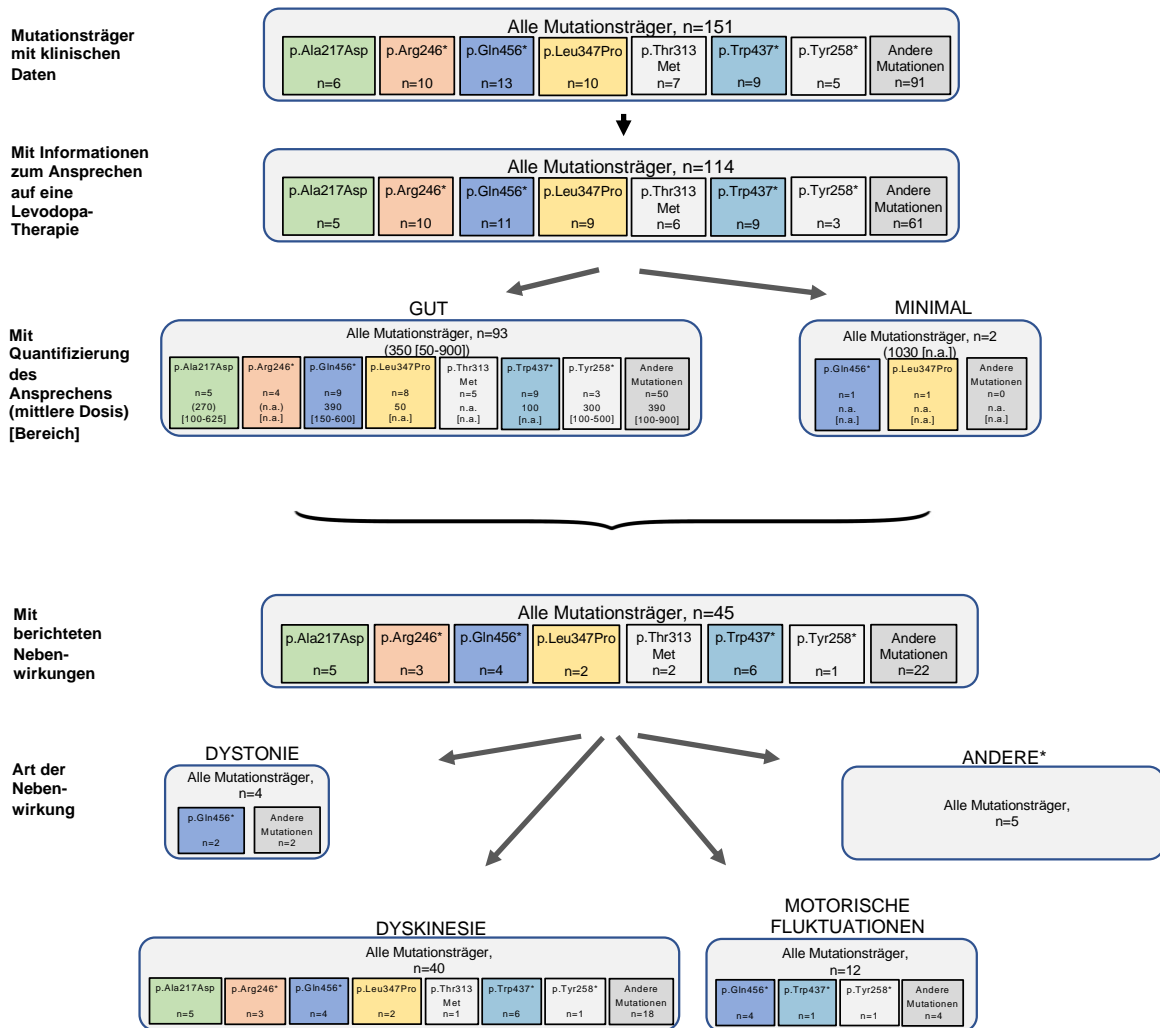


Abb. 7a: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *PINK1*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm werden die einzelnen Mutationen der *PINK1*-Mutationsträger mit jeweiliger Anzahl dargestellt, sowie ihr Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie und unter dieser Therapie berichtete Nebenwirkungen, aufgeschlüsselt nach Art der Nebenwirkung. Andere Nebenwirkungen umfassen unter anderem psychiatrische Symptome wie z.B. Halluzinationen.(52)

Die Mutationsträger betreffend, die einen chirurgischen Eingriff als Therapie erhielten (n=8), wurde bei sechs Patienten die THS und bei einem Patienten eine Thalamotomie angegeben. Das Ansprechen auf die Therapie wurde nur bei denjenigen Patienten mit einer tiefen Hirnstimulation berichtet, zwei zeigten ein „gutes“ Ansprechen und ein Patient ein „moderates“ Ansprechen (Abb. 7b).

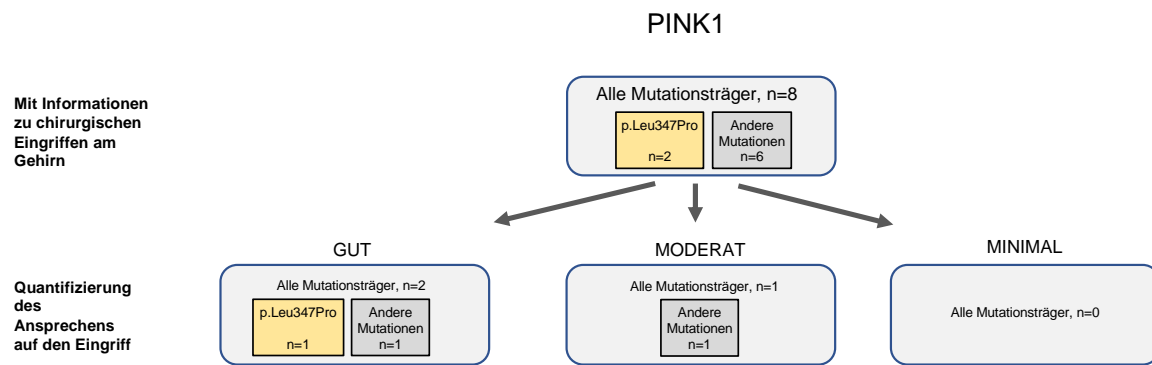


Abb. 7b: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *PINK1*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm sind *PINK1*-Mutationsträger dargestellt, die mit einem neurochirurgischen Eingriff behandelt wurden. Das Behandlungsergebnis ist darunter qualitativ und quantitativ angegeben. (52)

3.4.3 Mutationen im *DJ1*-Gen

Vergleichsweise wenige Patienten (n=33) konnten in der Recherche mit Mutationen im *DJ1*-Gen gefunden werden, bei 22 von diesen (66,7%) wurde eine Applikation von Levodopa berichtet. Eine Quantifizierung des Therapieansprechens war für 14 Patienten verfügbar. Ein „gutes“ Ansprechen konnte bei sieben Patienten (50%) nachgewiesen werden, während vier Patienten ein „moderates“ und drei ein „minimales“ Ansprechen zeigten (Abb. 8a). Informationen bezüglich Angaben zu der jeweils verabreichten Dosis waren nur selten in den Publikationen verfügbar. Doch, wenn sie angegeben wurden, konnten eher niedrigere Dosen in der Gruppe der Patienten mit „moderatem“ Ansprechen bei 210 (125-200) mg/d und in der Gruppe der Patienten mit „minimalem“ Ansprechen bei 80 (50-100) mg/d dokumentiert werden. Nebenwirkungen zeigten insgesamt sieben Patienten (31,8%), davon wurde bei fünf Patienten von einer Dyskinesie, bei einem Patienten von einer Dystonie und bei einem weiteren Patienten von Halluzinationen berichtet, die in die Gruppe der anderen Nebenwirkungen gezählt wird. Auch zeigte ein anderer Patient motorische Fluktuationen, die als therapiebezogene Wirkung gewertet werden.

Bezüglich der Nicht-Levodopa Medikation wurden hier nur zwölf Patienten in den Publikationen erwähnt, die Medikationen enthielten Dopamin-Agonisten, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika. Hierbei konnte bei mindestens fünf Patienten ein „gutes“ Ansprechen berichtet werden (Tabelle S3). Genaue Angaben zu der LEDD waren in keiner der entsprechenden Publikationen zu finden.

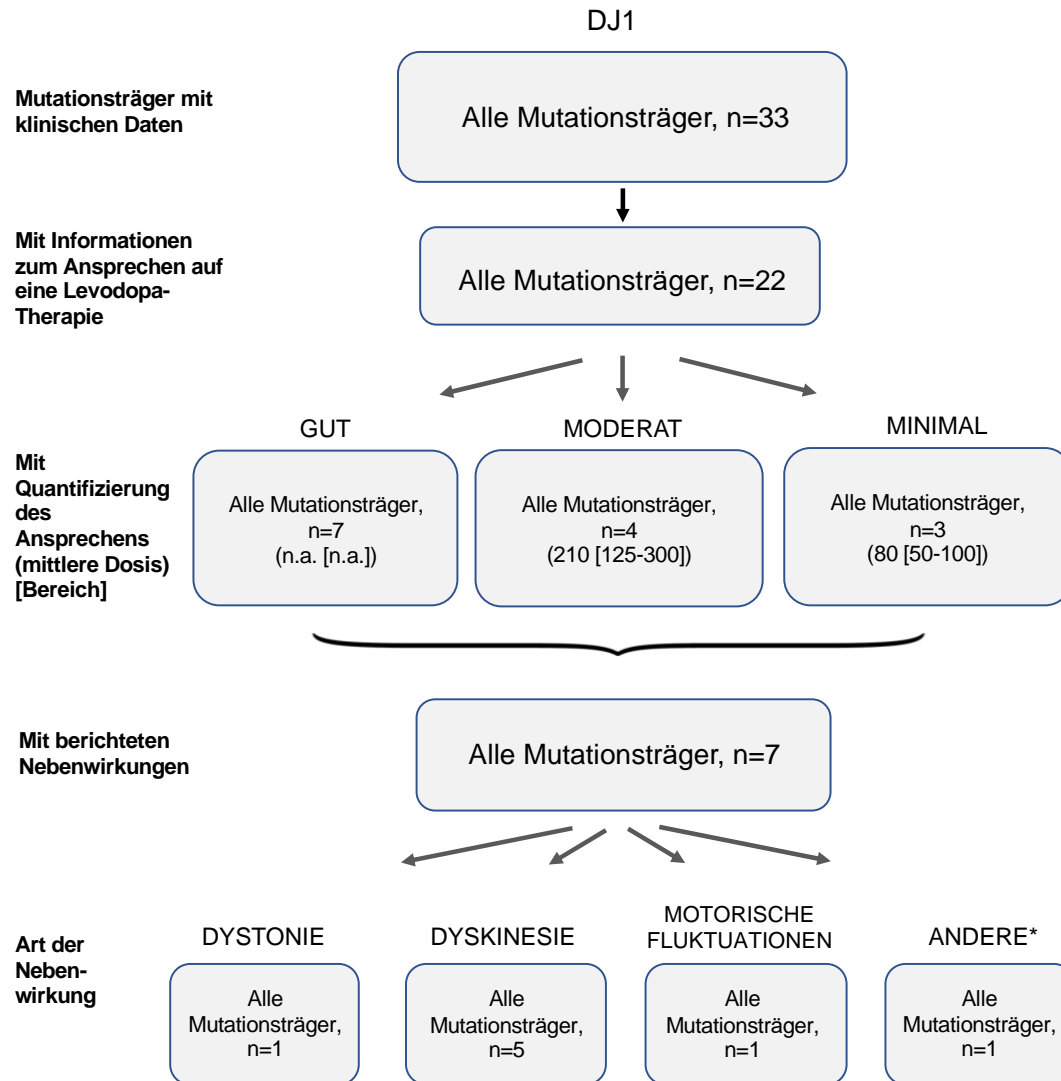


Abb. 8: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für *DJ1*-Mutationsträger. In dem Flussdiagramm werden die Anzahl der *DJ1*-Mutationsträger und ihr Ansprechen auf eine Levodopa-Therapie, sowie unter dieser Therapie berichtete Nebenwirkungen, aufgeschlüsselt nach Art der Nebenwirkung, dargestellt. Andere Nebenwirkungen umfassen unter anderem psychiatrische Symptome wie z.B. Halluzinationen. (52)

Im Bereich der invasiven Therapiemöglichkeiten wurde in den entsprechenden Publikationen von keinem Patienten berichtet, der mit einer tiefen Hirnstimulation oder weiteren hirnchirurgischen Eingriffen behandelt wurde.

3.4.4 Vergleich von klinischen Charakteristika der Mutationsträger autosomal-rezessiv vererbter Formen

In Zusammenschau aller in den jeweiligen Publikationen gegebenen Informationen ist festzuhalten, dass, obwohl Daten zu mehr als 1000 Mutationsträgern verfügbar waren, entsprechende Daten zu klinischen Informationen auf individueller Ebene nur selten angegeben wurden. Ähnlich den autosomal-dominanten Formen wurde auch hier Levodopa als Therapie für MP am häufigsten verwendet. Diese Art der Behandlung zeigte bei den *Parkin*- und *PINK1*-Mutationsträgern in ~95%, bei den *DJ1*-Mutationsträgern jedoch nur in ~50% (95% Konfidenzintervall: 33,5-86,4%) ein „gutes“ Ansprechen. Bemerkenswert ist, dass ein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate zwischen den drei unterschiedlichen Genen vorhanden ist (deskriptiv $p < 0,00001$ [ANOVA]). Nichtsdestotrotz sollten die zuvor angegebenen Zahlen und Werte nur mit Vorsicht interpretiert und ausgewertet werden, da Daten über die Quantifizierung des Ansprechens bei nur 38,8% der Patienten (454/1186) verfügbar waren. Ebenso selten waren Informationen zu den Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie verfügbar. Insgesamt konnten verschiedene Arten von Nebenwirkungen bei 184 Mutationsträgern festgestellt werden, welches vergleichbar mit einem Auftreten in ~30-50% der Träger mit einer autosomal-dominanten Mutation ist. Bei genauerem Blick ist hier ebenfalls festzuhalten, dass die Anzahl an berichteten Nebenwirkungen bei *PINK1*-Mutationsträgern am höchsten ausfällt. Wie auch bei den autosomal-dominanten Mutationen wurde hier als am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung die Dyskinesie mit 71,4-93,9% für alle drei Gene beschrieben, am häufigsten wurde diese im Zusammenhang mit *Parkin* genannt. Darüber hinaus wurden motorische Fluktuationen als behandlungsbedingte Effekte bei mehreren *Parkin*-, *PINK1*- und *DJ1*-Mutationsträgern berichtet. Eine Übersicht über die Kerncharakteristika von *Parkin*, *PINK1* und *DJ1* ist in Tabelle 3 hinterlegt.

In Bezug auf Nicht-Levodopa-Medikamente spiegelten die Anzahl der Patienten und die Vielfalt der Behandlungen die Anzahl der gemeldeten Mutationsträger wider (Tabelle S3). Unabhängig von dem jeweiligen der drei Gene, profitierte die große Mehrheit der Mutationsträger von einer Nicht-Levodopa Medikation. Allerdings ist die Anzahl der individuellen Wirkstoffe jeweils zu gering, um einen aussagekräftigen Vergleich zu ziehen.

Daten bezüglich hirnchirurgischer Therapiemöglichkeiten waren ausschließlich für *Parkin*- und *PINK1*- Mutationsträger vorhanden. In den Fällen, in denen auch von einer Quantifizierung des Therapieansprechens berichtet wurde, zeigte die überwiegende Mehrheit aller *Parkin*-Mutationsträger (19/24) ein „gutes“ Ansprechen auf eine solche Therapie. Bei Patienten mit einer *PINK1*-Mutation wurde nur bei einem kleinen Teil (n=3) über die Wirkung berichtet, die bei 2 Patienten „gut“ war.

Tab. 3: Übersicht über Informationen bezüglich der verschiedenen Behandlungen (Levodopa vs. Intervention/Chirurgie) für die jeweiligen Gene.

	<i>SNCA</i>	<i>LRRK2</i>	<i>VPS35</i>	<i>Parkin</i>	<i>PINK1</i>	<i>DJ-1</i>	<i>Total</i>
Anzahl der Mutationsträger	146	820	74	1002	151	33	2226
Anzahl der unbehandelten Mutationsträger	7 (4,8%)	17 (2,1%)	1 (1,4%)	3 (0,3%)	2 (1,3%)	4 (12,1%)	34 (1,5%)
Informationen zu einer Levodopa-Dosis	32	117	1	98	40	5	293
„Gutes“ Ansprechen auf die Levodopa-Therapie (% der Patienten mit einer Quantifizierung des Ansprechens)	65/82 (79,3%)	351/371 (94,6%)	44/44 (100%)	326/345 (94,5%)	93/95 (97,9%)	7/14 (50,0%)	886/951 (93,2%)
Kein Ansprechen auf eine Therapie mit Levodopa	0	4	0	6	1	0	11
Anzahl aufgetretener Nebenwirkungen unter Levodopa-Therapie (% der Patienten mit einem Ansprechen auf Levodopa)	31/104 (41,7%)	111/545 (20,4%)	7/45 (15,6%)	132/543 (24,3%)	45/114 (39,5%)	7/22 (31,8%)	336/1373 (24,5%)
„Gutes“ Ansprechen auf interventionellen oder neurochirurgischen Eingriff (% der Patienten mit einer Quantifizierung des Ansprechens)	6/6 (100%)	10/14 (71,4%)	2/3 (66,7%)	19/19 (100%)	2/3 (66,7%)	keine Angaben	39/45 (86,7%)

4 Diskussion

Die aus den erhobenen Daten entstandene vorliegende Arbeit bietet einen Überblick über bisher veröffentlichte Informationen bezüglich pharmakologischer und chirurgischer Behandlungsstrategien, und deren Wirkung, in Abhängigkeit von der genetischen Variante des MP. Dabei wurden im Besonderen die drei autosomal-dominanten MP-Formen *PARK-SNCA*, *PARK-LRRK2*, *PARK-VPS35* und die drei autosomal-rezessiven Formen *PARK-Parkin/PRKN*, *PARK-PINK1*, *PARK-DJ1/PARK7* detailliert analysiert. Die Literaturrecherche hat zum Ziel, einen Kompass für Kliniker und ihre Patienten zu entwickeln. Im Jahr 1997 wurde von der ersten MP-verursachenden Mutation im *SNCA*-Gen in wissenschaftlichen Artikeln berichtet. Seitdem umfasst die zugehörige Literatur mehr als 20 Jahre, in denen Publikationen in dem Themenbereich Genetik veröffentlicht wurden (57). Insgesamt wurden ~9000 Publikationen in der Literaturrecherche analysiert, von denen 456 letztendlich für die weitere Auswertung geeigneter Studien/Artikel bearbeitet wurden. In diesen wurden ~1000 Mutationsträger beschrieben, für welche Informationen bezüglich der Behandlung ihrer MP-Erkrankung verfügbar waren. Dem aktuellen Wissenstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung nach ist diese systematische Übersichtsarbeit die erste in dem Themengebiet der monogenetischen Parkinson-Erkrankungen und entsprechender Therapieoptionen.

Das wichtigste, aber auch am wenigsten überraschendste Ergebnis ist, dass die Behandlung von MP grundsätzlich unabhängig von der zu Grunde liegenden genetischen Ursache durchgeführt wird. Generell sind die Therapiestrategien vergleichbar mit denen bei der idiopathischen MP-Erkrankung. Hieraus ergibt sich ein entscheidender Unterschied im Vergleich zu anderen Erkrankungen wie den myasthenischen Syndromen, bei denen ein Medikament bei einer bestimmten genetischen Form vorteilhaft, bei anderen genetischen Konstellationen aber schädlich sein kann (58).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis stellt der allgemein vorhandene Mangel an detaillierten Berichten über Medikationen, jeweiligem Ansprechen auf die Therapie und Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Dyskinesie, Halluzinationen, Psychosen oder Impuls-Kontroll-Störungen, dar. Vor allem bezüglich der Nebenwirkungen verschiedener Therapien standen oft nur sehr wenige Informationen zur Verfügung,

sodass eine weitere Analyse dieser Auswirkungen nicht durchgeführt werden konnte. Dementsprechend sollten Ergebnisse und Schlussfolgerungen basierend auf der Analyse von diesen Daten mit Vorsicht interpretiert werden. Auch besteht häufig ein Publikations-Bias für ungewöhnliche Fälle. Dies bedeutet, dass quantitativ eher positive Fallberichte veröffentlicht werden, sodass die Publikationen, die Berichte über negative Nebenwirkungen enthalten, verhältnismäßig unterlegen sind. Ebenso ist zu beachten, dass in einer Vielzahl von Genen, die durch Mutationen für MP krankheitsverursachend werden können, eben nicht nur eine einzelne Mutation ursächlich ist, sondern vielmehr die Kombination mehrerer. Durch die damit einhergehende genetische Vielfalt waren mutationsspezifische Analysen und gen-basierte Vergleiche nur bis zu einem bestimmten Grad möglich. Es wurde in der Auswertung der in die Analyse eingeschlossenen wissenschaftlichen Publikationen keine *Risk-of-bias-Analyse* durchgeführt, sodass das Verzerrungspotential in kontrollierten Studien nicht abschließend bewertet wurde.

Die Ergebnisse der systematischen Auswertung zeigten, dass die Verwendung von Levodopa als Anti-Parkinson Medikation bei den meisten Patienten einen positiven Effekt erzielt. Bei genauerer Hinsicht ergeben sich allerdings feine Unterschiede, so dass Mutationsträger von *DJ1* und *SNCA* zwar in der Gesamtheit auch eine positive Wirksamkeit aufweisen, jedoch weniger häufig im Vergleich zu den anderen monogenetischen Formen. In den der Analyse zu Grunde liegenden Veröffentlichungen und Studien befinden sich allerdings die Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Diese Unterschiede wurden in der weiteren Analyse nicht erfasst, wodurch sich hieraus ein potentiell Bias ergeben könnte. Dementsprechend entsteht eine gewisse Schwierigkeit, Schlussfolgerungen aus den Daten zu ziehen und klinische Entscheidungshilfen zu etablieren, die eine patientenspezifische Therapie beinhalten. Nicht nur das Stadium des Fortschritts der Krankheit, sondern auch die medikamentöse Therapie zeigt große Unterschiede in Hinblick auf die Wirkstoffgruppe (z.B. Levodopa oder Dopamin-Agonisten) und die verwendete Dosis. Ein vergleichbares breites Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten zeigt sich auch bei der tiefen Hirnstimulation. Auch hier können verschiedene Parameter, wie die Lokalisation der Elektroden, aktiver Kontakte, Modi und Steuerung der Stimulation, Amplitude, Impulsbreite und Frequenz, modifiziert werden. Doch nicht nur in Hinblick auf die der Krankheit

zugrunde liegenden Mutationen und damit einhergehender Symptome und Therapieoptionen unterscheiden sich die Patienten voneinander. Es existieren noch weitere (genetische) Effekte, die das Ansprechen auf die Pharmakotherapie, die Krankheitsdauer, aber auch Komorbiditäten beeinflussen, welche wiederum eine Auswirkung auf die Auswahl von Therapieoptionen haben. Grundsätzlich konzipiert der Arzt ein Therapieschema angepasst an den klinischen Phänotyp, den der Patient zeigt. Das bedeutet, sollte ein Patient zum Beispiel anfälliger für die Ausbildung einer Demenz sein, wie bei *SNCA*-Mutationsträgern, dann würde der Arzt dementsprechend weniger Dopamin-Agonisten und geringere Levodopa-Dosen verschreiben und eine tiefen Hirnstimulation würde hier nicht als Intervention Anwendung finden (Demenz ist eine Kontraindikation für THS). Angesichts dessen, dass eine Großzahl der geeigneten Veröffentlichungen aus Einzelfallberichten/-studien besteht, wird deutlich, dass ein individuelles Therapieschema für den individuellen Patienten das wichtigste Ziel darstellt. Gleichzeitig stellt genau dieses Ziel die größte Herausforderung dar.

Bemerkenswert ist, dass medizinische Berichte über die Anwendung von chirurgischen Interventionen bei Patienten mit monogenetischem MP nur selten zu finden sind, unabhängig vom Gen und der jeweiligen Mutationen. Falls doch hierüber berichtet wird, variieren die Therapieansätze sehr. Basierend auf dieser sehr kleinen Anzahl von veröffentlichten Fallberichten, in denen eine chirurgische Therapie beschrieben wurde, zeigten die Patienten meistens ein „gutes“ Ansprechen. Es wird allerdings erst in der Zukunft möglich sein, valide und zuverlässige Aussagen über die Therapie mit einer chirurgischen Intervention treffen zu können.

Wenn eine bestimmte Therapie beurteilt werden soll, gehört zu dieser Beurteilung auch die Analyse der Nebenwirkungen. In der Literaturrecherche wurde der Fokus auf die Therapie mit Levodopa und damit einhergehende Nebenwirkungen gelegt, da Levodopa nach wie vor einen Hauptbestandteil der Antiparkinson-Medikamente ausmacht (5, 20). Umso bemerkenswerter ist das Defizit an verfügbaren Informationen bezüglich der Nebenwirkungen einer Levodopa-Therapie. Sowohl für Kliniker als auch für Patienten wäre es sehr hilfreich zu wissen, inwiefern eine Nebenwirkung mit einer bestimmten Mutation korreliert und, ob Unterschiede in Hinblick auf das Ausmaß der Nebenwirkungen zwischen verschiedenen Mutationen

bestehen. In Fällen, in denen verschiedene Nebenwirkungen berichtet wurden, stellt es nach wie vor eine Herausforderung dar, darin zu unterscheiden, inwiefern das klinische Zeichen eine Nebenwirkung oder ein Symptom der Erkrankung im Rahmen des Krankheitsprogresses ist. Diese Tatsache schafft eine weitere Hürde auf dem Weg, für jeden MP-Patienten und dessen/deren individuelle Mutation eine spezialisierte Therapie zu erstellen, die das am besten wirksame Medikament mit der am besten wirksamen chirurgischen Therapie vereint.

Bis zum heutigen Zeitpunkt besteht ein großes Defizit in der Parkinson-Therapie in dem Bereich solcher Medikamente, die einen kausalen Therapieansatz anstreben oder sogar eine präventive Wirkung aufzeigen. Levodopa als klassische Parkinson-Medikation mildert zwar Zeichen und Symptome des MP, gleichzeitig ist die Verwendung aber auch assoziiert mit dem Auftreten von Dyskinesien, motorischen Fluktuationen und neuropsychiatrischen Symptomen. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen stellt letztendlich die Limitation der Anwendung von Levodopa dar (59, 60). Erst in jüngerer Vergangenheit gewonnene Einsichten in die Molekularbiologie könnten zu der Entwicklung von neuen therapeutischen Strategien beitragen, indem der Fokus nicht ausschließlich auf die Symptome des MP, sondern vielmehr auch auf den zugrunde liegenden molekularen Defekt gelegt wird. Auch die Abschwächung der Neurodegeneration und damit ein Verhindern des Fortschreitens der Krankheit würden dadurch vermehrt in den Mittelpunkt der Therapie gelangen. Als Beispiel für eines der aktuellen Forschungsthemen ist hier das Immunsystem und der Zusammenhang dessen mit MP zu nennen (61). Demnach geht bei MP der Untergang von dopaminergen Neuronen einher mit einer astrozytären Dysfunktion, einer Hyperaktivierung von Mikroglia und einer Aktivierung von verschiedensten inflammatorischen Netzwerken in der Substantia nigra (61). Seitdem die Rolle von neuroinflammatorischen Prozessen in der Krankheitsentstehung von MP einen neuen Stellenwert eingenommen hat und somit auch vermehrt in der wissenschaftlichen Welt zu einem Forschungsthema geworden ist (62, 63), können dementsprechend potentielle neue Wirkstoffe als Ziele neuroinflammatorische Prozesse während der Pathogenese eines MP anstreben (64). Ein weiterer neuer Forschungsansatz besteht darin, die mutationsspezifischen Effekte zu kompensieren. Ein Beispiel hierfür ist durch die Pathogenese des MP im Zusammenhang mit alpha-Synuclein beschrieben. Die Formation von alpha-Synuclein-Oligomeren und -Fibrillen, welche durch die MP-

verursachenden *SNCA*-Mutationen verstärkt wird, resultiert in einer Aggregation von alpha-Synuclein und einer entsprechenden Pathologie der Lewy-Körperchen. Diese Pathologie stellt ein entscheidendes Kennzeichen der MP-Erkrankung dar. Die ersten aktiven und passiven alpha-Synuclein-Immunsierungen werden aktuell in randomisierten klinischen Studien bei Patienten mit einer idiopathischen Genese des MP getestet (65). Ein weiteres Beispiel besteht in *LRRK2*-Inhibitoren. Eine Großzahl der *LRRK2*-Mutationen verstärkt die Phosphorylierung von *LRRK2* und anderen Zielstrukturen im Sinne eines „gain of function“-Mechanismus. Somit können *LRRK2*-Kinaseinhibitoren der erhöhten Kinaseaktivität, die im Rahmen einer MP-verursachenden Mutation entsteht, entgegenwirken (65). Vielversprechende, sich zurzeit noch in einer präklinischen Phase befindenden Studien, die die Wirksamkeit von *LRRK2*-Inhibitoren aber auch Antisense Oligonucleotiden untersuchen, sind die Basis von ersten klinischen Studien in der frühen klinischen Phase.

Um den Behandlungserfolg bei MP-Patienten also signifikant zu verbessern, bestehen hier zwei wichtige Ansätze: Als erster Schritt sollte das Ansprechen auf die symptomatischen Therapieoptionen des MP weiter systematisch analysiert und ausgewertet werden. Darauf folgend stellt ein entscheidendes Ziel die Entwicklung von Medikamenten dar, welche als Wirkungsmechanismus den zugrunde liegenden Pathomechanismus anvisieren. Dies beinhaltet, gen-spezifische Signalwege bei ausgewählten monogenetischen Patienten und dadurch die Neurodegeneration bei dieser Patientengruppe nachhaltig abzuschwächen.

5 Zusammenfassung

Die Ätiologie des Morbus Parkinson ist nach aktuellem Wissensstand von unterschiedlichen Genesen abzuleiten. Dabei stellen die monogenetischen Formen der MP-Erkrankung eine Minderheit im Formenkreis des MP dar. Jedoch verbirgt sich hinter jedem MP-verursachenden Gen und der zugrunde liegenden Mutation bzw. Kombination von Mutationen eine eigene Pathogenese. So stellt sich hier die Frage, inwiefern Therapieregimes daran angepasst werden können. Wirken also bestimmte Medikamentengruppen bei einer Mutation bzw. einer Konstellation von mehreren Mutationen, die phänotypisch zu einer MP-Erkrankung führen, besser als bei einer anderen? Diese zentrale Fragestellung stellte die Grundlage für die durchgeführte systematische Literaturrecherche und die hier vorliegende Promotionsarbeit dar.

Methodisch wurden zur Beantwortung dieser Fragestellung in der medizinwissenschaftlichen Literatur-Datenbank PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) mit standardisierten Suchbegriffen systematisch klinische Daten und Informationen über therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit einer genetischen MP-Erkrankung gesammelt. Das hierfür als Vorlage dienende Datenextraktionsprotokoll entstammte der MDSGene-Datenbank (<http://www.mdsgene.org>). Die Literaturrecherche beschränkte sich auf die drei autosomal-dominanten Gene *SNCA*, *LRRK2* und *VPS35*, sowie auf die drei autosomal-rezessiven Gene *Parkin/PRKN*, *PINK1* und *DJ1/PARK7*. Genau definierte Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichten einen stufenweisen Prozess in der Analyse der Veröffentlichungen. Auf Grundlage des bei MDSGene festgelegten Prozederes und unter Miteinbeziehung des gnomAD-Browsers und des CADD-Scores wurde die Datenerfassung und -kuration durchgeführt. Mit Hilfe von Excel-Tabellen wurden alle Daten systematisch aufgezeichnet und im Weiteren statistisch analysiert.

Die Literaturrecherche ergab 8576 den Suchkriterien entsprechende Publikationen. In die qualitative Analyse wurden 465 Veröffentlichungen, dominierend Fallserien/-berichte, eingeschlossen. Aus der systematischen Auswertung konnten verschiedene Schlüsse gezogen werden. Es zeigte sich, dass bei keiner Therapieoption eine gesundheitsschädliche Wirkung bei einer Mutation und dafür

eine gesundheitsförderliche Wirkung bei einer anderen Mutation nachgewiesen werden konnte. Insgesamt war die Menge an zur Verfügung stehenden Daten bezüglich Therapieregimes gering. Jedoch konnte basierend auf Daten von über 2000 Mutationsträgern gezeigt werden, dass die überwiegende Mehrheit unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation gut auf eine Therapie mit Levodopa angesprochen hat. Differenzierter betrachtet reagierten Patienten mit einer *DJ1*- oder *SNCA*- Mutation jedoch weniger oft auf die Levodopa-Medikation. Somit ist Levodopa gleichermaßen in der genetischen wie auch in der idiopathischen Parkinson-Erkrankung das am häufigsten beschriebene Medikament mit der effizientesten Wirkung. Auch im Zusammenhang mit chirurgischen Interventionsmöglichkeiten bestand ein Mangel an zu Verfügung stehenden Daten. Insgesamt zeigte eine Mehrzahl der Veröffentlichungen mit Daten von chirurgischen Interventionen eine gute Wirkung bei grundsätzlich allen Mutationsträgern. Lediglich bei Patienten mit einer *LRRK2*-Mutation könnte die Wirkung eingeschränkt sein. Auch Dopamin-Agonisten, COMT-Inhibitoren und einige weitere Nicht-Levodopa Medikamente zählen zu den Behandlungsmöglichkeiten des MP. Vor allem als Kombinationstherapie eingesetzt konnte ein zusätzlich zu der Basistherapie (z.B. Levodopa) positiver Effekt nachgewiesen werden.

Zusammenfassend sind mutationsspezifische Angaben bezüglich Therapien und Wirkung eher anekdotisch in der publizierten Literatur zu finden. Eine valide statistische Analyse, die detailliert auf die Unterschiede der einzelnen Gene und ihrer Mutationen bzw. Mutationskombinationen eingeht, ist dadurch zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Um eine optimale Behandlung zu erreichen ist es notwendig, dass Klinikern Zugang zu systematisch aufgearbeiteten mutationsbezogenen Behandlungsergebnissen, z.B. in Form einer Treatabome-Datenbank, ermöglicht wird. Die in dieser Promotionsarbeit erhobenen Daten (52) finden Eingang in eine Treatabome-Datenbank, welche im Rahmen des Solve-RD-Projektes (<https://solve-rd.eu/the-treatabome/>) erstellt wird. Mit einer solchen Plattform wird ein internationaler Austausch vereinfacht und die Behandlung von monogenetische MP-Formen verbessert.

6 Literaturverzeichnis

1. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological science*. 2010;289(1-2):18-22.
2. Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:211-27.
3. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1044-53.
4. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
5. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*. 2020;323(6):548-60.
6. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*. 2011;68(2):165.
7. Kuusimäki T, Korpela J, Pekkonen E, Martikainen MH, Antonini A, Kaasinen V. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2020;267(4):883-97.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.
9. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 2006;59(4):591-6.
10. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):342-7.
11. van Hilten JJ, Weggeman M, van der Velde EA, Kerkhof GA, van Dijk JG, Roos RA. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993;5(3):235-44.

12. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):476-9.
13. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord*. 2001;16(1):41-6.
14. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):45-9.
15. Richard IH. Apathy does not equal depression in Parkinson disease: why we should care. *Neurology*. 2006;67(1):10-1.
16. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 1990;147(2):217-20.
17. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 2010;75(14):1270-6.
18. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):333-41.
19. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017;32:1264-310.
20. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-66.
21. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:325-37.
22. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-303.

23. S3-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: „Idiopathisches Parkinsonsyndrom“ AWMF2016 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010k_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06-abgelaufen.pdf].
24. Julien C, Hache G, Dulac M, Dubrou C, Castelnovo G, Giordana C, et al. The clinical meaning of levodopa equivalent daily dose in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021.
25. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-53.
26. Snineh MA, Hajyahya A, Linetsky E, Eitan R, Bergman H, Israel Z, et al. A Real-Life Search for the Optimal Set of Conversion Factors to Levodopa-Equivalent-Dose in Parkinson's Disease Patients on Polytherapy. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(1):173-8.
27. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908.
28. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord*. 2005;20(2):151-7.
29. Timpka J, Fox T, Fox K, Honig H, Odin P, Martinez-Martin P, et al. Improvement of dyskinesias with L-dopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2016;133(6):451-8.
30. Bajenaru O, Ene A, Popescu BO, Szasz JA, Sabau M, Muresan DF, et al. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(4):407-14.

31. Gallay MN, Moser D, Jeanmonod D. Safety and accuracy of incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound functional neurosurgery: single-center experience with 253 targets in 180 treatments. *J Neurosurg.* 2018:1-10.
32. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1091-102.
33. Clarimon J, Kulisevsky J. Parkinson's disease: from genetics to clinical practice. *Curr Genomics.* 2013;14(8):560-7.
34. Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, Kasten M, Schaake S, Petkovic S, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. *Mov Disord.* 2018;33(12):1857-70.
35. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt EJ, et al. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord.* 2018;33(5):730-41.
36. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1560-7.
37. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388(6645):839-40.
38. Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(7):831-42.
39. Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):325-38.
40. Rajput A, Dickson DW, Robinson CA, Ross OA, Dachsel JC, Lincoln SJ, et al. Parkinsonism, Lrrk2 G2019S, and tau neuropathology. *Neurology.* 2006;67(8):1506-8.
41. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014;30(15):2114-20.

42. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):583-90.
43. Mukadam AS, Seaman MN. Retromer-mediated endosomal protein sorting: The role of unstructured domains. *FEBS Lett.* 2015;589(19 Pt A):2620-6.
44. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, Healy DG, Farrell M, Mencacci NE, et al. Parkin disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol.* 2013;70(5):571-9.
45. Chan NC, Salazar AM, Pham AH, Sweredoski MJ, Kolawa NJ, Graham RL, et al. Broad activation of the ubiquitin-proteasome system by Parkin is critical for mitophagy. *Hum Mol Genet.* 2011;20(9):1726-37.
46. Fiesel FC, Caulfield TR, Moussaud-Lamodiere EL, Ogaki K, Dourado DF, Flores SC, et al. Structural and Functional Impact of Parkinson Disease-Associated Mutations in the E3 Ubiquitin Ligase Parkin. *Hum Mutat.* 2015;36(8):774-86.
47. Matsuda S, Kitagishi Y, Kobayashi M. Function and characteristics of PINK1 in mitochondria. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:601587.
48. (MDSGene) MDSGmd. Last updated on Dec 2, 2020. Version: 3.5.95 [Available from: <https://www.mdsgene.org>].
49. Vollstedt EJ, Kasten M, Klein C. Using global team science to identify genetic parkinson's disease worldwide. *Ann Neurol.* 2019;86(2):153-7.
50. Southall NT, Natarajan M, Lau LPL, Jonker AH, Deprez B, Guilliams T, et al. The use or generation of biomedical data and existing medicines to discover and establish new treatments for patients with rare diseases - recommendations of the IRDiRC Data Mining and Repurposing Task Force. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):225.
51. Atalaia A, Thompson R, Corvo A, Carmody L, Piscia D, Matalonga L, et al. A guide to writing systematic reviews of rare disease treatments to generate FAIR-compliant datasets: building a Treatabome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):206.

52. Over L, Bruggemann N, Lohmann K. Therapies for Genetic Forms of Parkinson's Disease: Systematic Literature Review. *J Neuromuscul Dis.* 2021.
53. Solve-RD [Available from: <https://solve-rd.eu>].
54. Kircher M, Witten DM, Jain P, O'Roak BJ, Cooper GM, Shendure J. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet.* 2014;46(3):310-5.
55. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D886-d94.
56. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18(7):738-50.
57. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276(5321):2045-7.
58. Thompson R, Bonne G, Missier P, Lochmüller H. Targeted therapies for congenital myasthenic syndromes: systematic review and steps towards a treataboloome. *Emerg Top Life Sci.* 2019;3(1):19-37.
59. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):118-26.
60. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* Brisbane (AU): Codon Publications
Copyright: The Authors.; 2018.
61. Yang L, Mao K, Yu H, Chen J. Neuroinflammatory Responses and Parkinson' Disease: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Targets. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(4):830-7.
62. Joshi N, Singh S. Updates on immunity and inflammation in Parkinson disease pathology. *J Neurosci Res.* 2018;96(3):379-90.

63. Sliter DA, Martinez J, Hao L, Chen X, Sun N, Fischer TD, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*. 2018;561(7722):258-62.
64. Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(6):303-18.
65. Sardi SP, Cedarbaum JM, Brundin P. Targeted Therapies for Parkinson's Disease: From Genetics to the Clinic. *Mov Disord*. 2018;33(5):684-96.

7 Anhänge

Tab. S1: Übersicht über alle zulässigen Artikel der Literaturrecherche sortiert nach Gen.

SNCA

Autor/Jahr	PubMedID	Titel	Studiendesign	Anzahl eingeschlossener Patienten*
Ahn, 2008	17625105	alpha-Synuclein Gene Duplication Is Present in Sporadic Parkinson Disease	Andere	3
Appel-Cresswell, 2013	23457019	Alpha-synuclein p.H50Q, a Novel Pathogenic Mutation for Parkinson's Disease	Case report/Case series	1
Athanassiadou 1999	10417297	Genetic analysis of families with Parkinson disease that carry the Ala53Thr mutation in the gene encoding alpha-synuclein	Mutational screen	10
Benitez, 2016	27094865	Resequencing analysis of five Mendelian genes and the top genes from genome-wide association studies in Parkinson's Disease	Mutational screen	1
Bougea, 2017	28012952	Frontotemporal dementia as the presenting phenotype of p.A53T mutation carriers in the alpha-synuclein gene	Case report/Case series	2
Bostantjopoulou, 2001	11748731	Clinical Features of Parkinsonian Patients With the Alpha-Synuclein (G209A) Mutation	Case report/Case series	8
Bozi, 2014	24313877	Genetic assessment of familial and early-onset Parkinson's disease in a Greek population	Mutational screen	5
Chartier-Harlin, 2004	15451224	Alpha-synuclein Locus Duplication as a Cause of Familial Parkinson's Disease	Andere	5
Elia, 2013	23744550	Alpha-synuclein Gene Duplication: Marked Intrafamilial Variability in Two Novel Pedigrees	Andere	4
Farrer, 2004	14755720	Comparison of Kindreds With Parkinsonism and Alpha-Synuclein Genomic Multiplications	Andere	1
Ferese, 2015	26635992	Four Copies of SNCA Responsible for Autosomal Dominant Parkinson's Disease in Two Italian Siblings	Family study	2
Fuchs, 2007	17251522	Phenotypic Variation in a Large Swedish Pedigree Due to SNCA Duplication and Triplication	Family study	2
Garraux, 2012	22410449	Partial Trisomy 4q Associated With Young-Onset Dopa-Responsive Parkinsonism	Case report/Case series	1

Ibanez, 2009	19139307	Alpha-synuclein Gene Rearrangements in Dominantly Inherited Parkinsonism: Frequency, Phenotype, and Mechanisms	Andere	5
Ikeuchi, 2008	18413475	Patients Homozygous and Heterozygous for SNCA Duplication in a Family With Parkinsonism and Dementia	Family study	4
Kara, 2014	25003242	A 6.4 Mb Duplication of the α -synuclein Locus Causing Frontotemporal Dementia and Parkinsonism: Phenotype-Genotype Correlations	Andere	2
Ki, 2007	17489854	The Ala53Thr Mutation in the Alpha-Synuclein Gene in a Korean Family With Parkinson Disease	Family study	1
Kiely, 2013	23404372	α -Synucleinopathy Associated With G51D SNCA Mutation: A Link Between Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy?	Family study	2
Kiely, 2015	26306801	Distinct Clinical and Neuropathological Features of G51D SNCA Mutation Cases Compared With SNCA Duplication and H50Q Mutation	Andere	2
Kim, 2013	23674501	A mir-153 Binding Site Variation in SNCA in a Patient With Parkinson's Disease	Andere	1
Kojovic, 2012	23283657	Young-onset Parkinsonism Due to Homozygous Duplication of α -synuclein in a Consanguineous Family	Andere	1
Konno, 2016	26350119	Autosomal Dominant Parkinson's Disease Caused by SNCA Duplications	Family study	1
Kruger, 2001	11376188	Familial Parkinsonism With Synuclein Pathology: Clinical and PET Studies of A30P Mutation Carriers	Family study	3
Lesage, 2013	23526723	G51D α -synuclein Mutation Causes a Novel Parkinsonian-Pyramidal Syndrome	Andere	3
Markopoulou, 2008	18389263	Clinical, Neuropathological and Genotypic Variability in SNCA A53T Familial Parkinson's Disease. Variability in Familial Parkinson's Disease	Family study	8
Martikainen, 2015	27066564	Clinical and Imaging Findings in Parkinson Disease Associated With the A53E SNCA Mutation	Family study	2
Meeus, 2012	22118943	DLB and PDD: a role for mutations in dementia and Parkinson disease genes?	Mutational screen	1
Michell, 2005	15774457	A Case of Late Onset Sporadic Parkinson's Disease With an A53T Mutation in Alpha-Synuclein	Case report/Case series	1
Nishioka, 2006	16358335	Clinical Heterogeneity of Alpha-Synuclein Gene Duplication in Parkinson's Disease	Andere	3

Nishioka, 2009	19562770	Expanding the Clinical Phenotype of SNCA Duplication Carriers	Andere	8
Nuytemans, 2009	19405094	Relative contribution of simple mutations vs. copy number variations in five Parkinson disease genes in the Belgian population	Mutational screen	1
Olgiati, 2015	26077166	Early-onset Parkinsonism Caused by Alpha-Synuclein Gene Triplication: Clinical and Genetic Findings in a Novel Family	Family study	3
Papadimitriou, 1999	10025809	Mutated Alpha-Synuclein Gene in Two Greek Kindreds With Familial PD: Incomplete Penetrance?	Family study	4
Papapetropoulos, 2001	11309462	Clinical phenotype in patients with alpha-synuclein Parkinson's disease living in Greece in comparison with patients with sporadic Parkinson's disease	Andere	5
Pasanen, 2014	24746362	Novel α -synuclein Mutation A53E Associated With Atypical Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease-Type Pathology	Andere	3
Pasanen, 2016	27838048	SNCA mutation p.Ala53Glu is derived from a common founder in the Finnish population	Case report	1
Picillo, 2018	30423204	Parkinsonism Due to A53E α -synuclein Gene Mutation: Clinical, Genetic, Epigenetic, and Biochemical Features	Mutational screen	3
Pimentel, 2015	25817515	Parkinson Disease: α -synuclein Mutational Screening and New Clinical Insight Into the p.E46K Mutation	Andere	3
Proukakis, 2013	23427326	A Novel α -synuclein Missense Mutation in Parkinson Disease	Andere	1
Ricciardi, 2016	26799529	The Contursi Family 20 Years Later: Intrafamilial Phenotypic Variability of the SNCA p.A53T Mutation	Andere	4
Sekine 2010	20818659	Clinical Course of the First Asian Family With Parkinsonism Related to SNCA Triplication	Family study	1
Shin, 2010	20222138	Two Parkinson's Disease Patients With Alpha-Synuclein Gene Duplication and Rapid Cognitive Decline	Andere	2
Singleton, 2004	14736756	Association Between Cardiac Denervation and Parkinsonism Caused by Alpha-Synuclein Gene Triplication	Family study	2
Sironi, 2010	19833540	alpha-Synuclein Multiplication Analysis in Italian Familial Parkinson Disease	Andere	1
Spira, 2001	11261505	Clinical and Pathological Features of a Parkinsonian Syndrome in a Family With an Ala53Thr Alpha-Synuclein Mutation	Andere	3
Tokutake, 2013	24315198	Clinical and Neuroimaging Features of Patient With Early-	Case report/Case series	1

		Onset Parkinson's Disease With Dementia Carrying SNCA p.G51D Mutation		
Troiano, 2008	18852449	Re: Alpha-synuclein Gene Duplication Is Present in Sporadic Parkinson Disease	Case report/Case series	1
Uchiyama, 2008	18852445	Prominent Psychiatric Symptoms and Glucose Hypometabolism in a Family With a SNCA Duplication	Andere	1
Zafar, 2018	29928688	Genetic Fine-Mapping of the lowan SNCA Gene Triplication in a Patient With Parkinson's Disease	Mutational screen	1
Zarranz, 2004	14755719	The New Mutation, E46K, of Alpha-Synuclein Causes Parkinson and Lewy Body Dementia	Family study	12
TOTAL				146

LRRK2

Author/Year	PubMedID	Title	Study Desgin	Number of Patients included*
Aasly, 2005	15852371	Clinical Features of LRRK2-associated Parkinson's Disease in Central Norway	Andere	10
Aasly, 2010	20669305	Novel pathogenic LRRK2 p.Asn1437His substitution in familial Parkinson's disease	Family study	6
Abdalla-Carvalho, 2010	20443975	Genetic analysis of LRRK2 functional domains in Brazilian patients with Parkinson's disease	Mutational screen	3
Abreu, 2016	27777137	Autosomal dominant Parkinson's disease: Incidence of mutations in LRRK2, SNCA, VPS35 and GBA genes in Brazil	Mutational screen	6
Aguiar, 2008	18464276	Genetic and environmental findings in early-onset Parkinson's disease Brazilian patients	Mutational screen	4
Anfossi, 2014	23963289	Identification of three novel LRRK2 mutations associated with Parkinson's disease in a Calabrian population	Mutational screen	2
Angeli, 2013	23818421	Genotype and phenotype in Parkinson's disease: lessons in heterogeneity from deep brain stimulation	Mutational screen	4
Bardien, 2010	20544233	LRRK2 G2019S Mutation: Frequency and Haplotype Data in South African Parkinson's Disease Patients	Andere	5
Bech, 2011	21353620	The lrrk2 p.Gly2019Ser mutation is uncommon in a Danish cohort with various neurodegenerative disorders	Andere	2
Berg, 2005	16251215	Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*	Mutational screen	12
Bouhouche, 2017	29163333	Mutation Analysis of Consanguineous Moroccan Patients	Mutational screen	1

		with Parkinson's Disease Combining Microarray and Gene Panel		
Bras, 2005	16149095	G2019S Dardarin Substitution Is a Common Cause of Parkinson's Disease in a Portuguese Cohort	Andere	6
Bras, 2008	18211709	Analysis of Parkinson disease patients from Portugal for mutations in SNCA, PRKN, PINK1 and LRRK2	Mutational screen	1
Carmagos 2009	19205068	Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations	Mutational screen	1
Carmine Belin, 2006	16817197	Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) mutations in a Swedish Parkinson cohort and a healthy nonagenarian	Mutational screen	4
Chan, 2008	18523722	LRRK2 Gly2385Arg mutation and clinical features in a Chinese population with early-onset Parkinson's disease compared to late-onset patients	Mutational screen	3
Chen-Plotkin 2008	17914064	Corticobasal syndrome and primary progressive aphasia as manifestations of LRRK2 gene mutations	Mutational screen	3
Civitelli, 2007	17470139	LRRK2 G6055A mutation in Italian patients with familial or sporadic Parkinson's disease	Mutational screen	15
Clarimon, 2008	18098275	Tremor dominant parkinsonism: Clinical description and LRRK2 mutation screening	Mutational screen	1
Cornejo-Olivas, 2017	28649619	Variable frequency of LRRK2 variants in the Latin American research consortium on the genetics of Parkinson's disease (LARGE-PD), a case of ancestry	Mutational screen	2
Cossu, 2007	17064949	LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Sardinia--A Mediterranean genetic isolate	Andere	3
Covy, 2009	19006185	Clinical and pathological characteristics of patients with leucine-rich repeat kinase-2 mutations	Mutational screen	1
Dachsel, 2006	17151837	Lrrk2 G2019S substitution in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-immunoreactive neuronal inclusions	Case report/Case series	1
De Rosa, 2009	18621566	Genetic Screening for LRRK2 Gene G2019S Mutation in Parkinson's Disease Patients From Southern Italy	Andere	2
De Rosa, 2013	23227859	A case of restless leg syndrome in a family with LRRK2 gene mutation	Case report/Case series	1
Deng, 2005	15929036	Genetic and Clinical Identification of Parkinson's Disease Patients With LRRK2 G2019S Mutation	Mutational screen	4
Deng, 2006	17097110	Genetic analysis of LRRK2 mutations in patients with Parkinson disease	Mutational screen	7
Di Fonzo, 2005	15680456	A Frequent LRRK2 Gene Mutation Associated With Autosomal Dominant Parkinson's Disease	Family study	9
Di Fonzo, 2006	16333314	Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease	Mutational screen	4

Duque, 2015	26600626	Analysis of the LRRK2 p.G2019S Mutation in Colombian Parkinson's Disease Patients	Mutational screen	2
Fan, 2016	27628070	Clinical heterogeneity of LRRK2 p.I2012T mutation	Mutational screen	4
Farrer, 2005	16157908	LRRK2 mutations in Parkinson disease	Mutational screen	5
Ferreira, 2007	17469194	High prevalence of LRRK2 mutations in familial and sporadic Parkinson's disease in Portugal	Mutational screen	11
Floris, 2009	18805725	Genetic analysis for five LRRK2 mutations in a Sardinian parkinsonian population: importance of G2019S and R1441C mutations in sporadic Parkinson's disease patients	Mutational screen	9
Fogel, 2014	25133958	Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia	Mutational screen	1
Funalot, 2006	17253937	Genetic screening for two LRRK2 mutations in French patients with idiopathic Parkinson's disease	Andere	2
Funayama, 2005	15880653	An LRRK2 mutation as a cause for the parkinsonism in the original PARK8 family	Family study	10
Gaig, 2006	16533964	LRRK2 mutations in Spanish patients with Parkinson disease: frequency, clinical features, and incomplete penetrance	Mutational screen	18
Gaig, 2007	17210620	G2019S LRRK2 mutation causing Parkinson's disease without Lewy bodies	Case report/Case series	1
Gaig, 2008	18353371	Screening for the LRRK2 G2019S and codon-1441 mutations in a pathological series of parkinsonian syndromes and frontotemporal lobar degeneration	Mutational screen	1
Gaisson, 2006	16437584	Biochemical and pathological characterization of Lrrk2	Mutational screen	3
Gao, 2009	19473361	Prevalence and clinical features of LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in southern Spain	Mutational screen	5
Garcia, 2014	24729340	Low prevalence of most frequent pathogenic variants of six PARK genes in sporadic Parkinson's disease	Mutational screen	2
Garrido, 2019	31211166	α -synuclein RT-QuIC in cerebrospinal fluid of LRRK2-linked Parkinson's disease	Andere	15
Gatto, 2013	23340200	The LRRK2 G2019S mutation in a series of Argentinean patients with Parkinson's disease: clinical and demographic characteristics	Family study	3
Giasson, 2006	16437584	Biochemical and pathological characterization of Lrrk2	Case report/Case series	3
Gilks, 2005	15680457	A Common LRRK2 Mutation in Idiopathic Parkinson's Disease	Mutational screen	8
Giordana, 2007	17149743	Neuropathology of Parkinson's disease associated with the LRRK2 Ile1371Val mutation	Mutational screen	1
Goldwurm, 2005	16272257	The G6055A (G2019S) Mutation in LRRK2 Is Frequent in Both Early and Late Onset Parkinson's Disease and Originates From a Common Ancestor	Andere	22

Goldwurm, 2006	16750929	LRRK2 G2019S Mutation and Parkinson's Disease: A Clinical, Neuropsychological and Neuropsychiatric Study in a Large Italian Sample	Andere	6
Gomez-Esteban, 2008	18496192	Outcome of Bilateral Deep Brain Subthalamic Stimulation in Patients Carrying the R1441G Mutation in the LRRK2 Dardarin Gene	Case report	4
González-Fernández, 2007	17540608	Lrrk2-associated parkinsonism is a major cause of disease in Northern Spain	Mutational screen	22
Gosal, 2005	16102999	Clinical Traits of LRRK2-associated Parkinson's Disease in Ireland: A Link Between Familial and Idiopathic PD	Andere	3
Gosal, 2007	17089395	Global distribution and reduced penetrance: Lrrk2 R1441C in an Irish Parkinson's disease kindred	Case report/Case series	1
Guo, 2013	23268655	The LRRK2 gene is mutated in a Chinese autosomal-dominant Parkinson's disease family	Family study	3
Hashad, 2011	21699405	G2019S Mutation of the Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Gene in a Cohort of Egyptian Patients With Parkinson's Disease	Mutational screen	11
Hatano, 2014	24973808	Identification of a Japanese Family With LRRK2 p.R1441G-related Parkinson's Disease	Case report	4
Healy, 2008	19015299	Test for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease	Case report/Case series	1
Heckman, 2016	27521182	LRRK2 variation and dementia with Lewy bodies	Andere	1
Hedrich, 2006	16758483	Recurrent LRRK2 (Park8) mutations in early-onset Parkinson's disease	Mutational screen	5
Hernandez, 2005	15732108	Clinical and Positron Emission Tomography of Parkinson's Disease Caused by LRRK2	Family study	12
Huang, 2007	17427941	Prevalence and clinical features of common LRRK2 mutations in Australians with Parkinson's disease	Mutational screen	13
Illarioshkin, 2007	17388990	A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia	Andere	5
Infante, 2006	16298482	LRRK2 G2019S Is a Common Mutation in Spanish Patients With Late-Onset Parkinson's Disease	Mutational screen	8
Ishihara, 2006	16966502	Clinical features of Parkinson disease patients with homozygous leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutations	Mutational screen	26
Jankovic, 2015	25899316	Identification of novel variants in LRRK2 gene in patients with Parkinson's disease in Serbian population	Mutational screen	5
Johansen, 2010	20621541	Genealogical Studies in LRRK2-associated Parkinson's Disease in Central Norway	Mutational screen	21
Johansen, 2011	20545633	Parkinson-related genetics in patients treated with deep brain stimulation	Mutational screen	8
Johnson 2007	17622782	Comprehensive screening of a North American Parkinson's disease cohort for LRRK2 mutation	Mutational screen	1

Kay, 2006	16250030	Parkinson's disease and LRRK2: frequency of a common mutation in U.S. movement disorder clinics	Andere	18
Khan, 2005	16272164	Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data	Mutational screen	16
Kim, 2012	22162019	A Korean Parkinson's disease family with the LRRK2 p.Tyr1699Cys mutation showing clinical heterogeneity	Family study	3
Lesage, 2005	16240353	G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease	Andere	12
Lesage, 2007	17353388	LRRK2 exon 41 mutations in sporadic Parkinson disease in Europeans	Mutational screen	7
Lesage, 2007a	17596714	Frequency of the LRRK2 G2019S Mutation in Siblings With Parkinson's Disease	Andere	4
Lesage, 2009	19357115	Molecular analyses of the LRRK2 gene in European and North African autosomal dominant Parkinson's disease	Family study	5
Ling, 2013	23664753	TDP-43 pathology in a patient carrying G2019S LRRK2 mutation and a novel p.Q124E MAPT	Case report/Case series	1
Lohmann, 2009	18718805	A clinical, neuropsychological and olfactory evaluation of a large family with LRRK2 mutations	Family study	5
Lu C, 2006	17017535	Genetic and DAT imaging studies of familial parkinsonism in a Taiwanese cohort	Mutational screen	1
Lu, 2008	18716801	The LRRK2 Arg1628Pro variant is a risk factor for Parkinson's disease in the Chinese population	Mutational screen	3
Lubbe, 2016	27798102	Additional rare variant analysis in Parkinson's disease cases with and without known pathogenic mutations: evidence for oligogenic inheritance	Andere	77
Macedo, 2008	18973254	Genotypic and phenotypic characteristics of Dutch patients with early onset Parkinson's disease	Mutational screen	1
Mamais, 2013	23747310	Divergent α -synuclein solubility and aggregation properties in G2019S LRRK2 Parkinson's disease brains with Lewy Body pathology compared to idiopathic cases	Mutational screen	5
Marongiu, 2006	16622859	Frequency and Phenotypes of LRRK2 G2019S Mutation in Italian Patients With Parkinson's Disease	Andere	21
Marras, 2010	18644660	LRRK2 and Parkin mutations in a family with parkinsonism-Lack of genotype-phenotype correlation	Family study	1
Marti-Masso,2009	19735093	Neuropathology of Parkinson's disease with the R1441G mutation in LRRK2	Case report/Case series	1
Mata, 2005	16172858	Lrrk2 pathogenic substitutions in Parkinson's disease	Mutational screen	8
Mata, 2006	16643318	LRRK2 mutations are a common cause of Parkinson's disease in Spain	Mutational screen	5
Mata, 2009	18980856	LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease from Peru and Uruguay	Mutational screen	7

Mata, 2016	27111571	The discovery of LRRK2 p.R1441S, a novel mutation for Parkinson's disease, adds to the complexity of a mutational hotspot	Mutational screen	6
Meeus, 2012	22118943	DLB and PDD: a role for mutations in dementia and Parkinson disease genes?	Mutational screen	1
Mellick, 2009	18486522	Screening PARK genes for mutations in early-onset Parkinson's disease patients from Queensland, Australia	Mutational screen	2
Möller, 2008	18484993	The prevalence of the G2019S and R1441C/G/H mutations in LRRK2 in German patients with Parkinson's disease	Mutational screen	5
Munhoz, 2008	17999435	The G2019S LRRK2 Mutation in Brazilian Patients With Parkinson's Disease: Phenotype in Monozygotic Twins	Andere	7
Nichols, 2007	17804834	LRRK2 mutation analysis in Parkinson disease families with evidence of linkage to PARK8	Mutational screen	10
Nuytemans, 2008	18197194	Founder mutation p.R1441C in the leucine-rich repeat kinase 2 gene in Belgian Parkinson's disease patients	Family study	7
Paisán-Ruiz, 2005	16157901	LRRK2 gene in Parkinson disease: mutation analysis and case control association study	Mutational screen	5
Pankratz, 2006	17078063	Mutations in LRRK2 other than G2019S are rare in a north American-based sample of familial Parkinson's disease	Mutational screen	2
Papapetropoulos, 2006	16966501	Clinical Heterogeneity of the LRRK2 G2019S Mutation	Andere	4
Pchelina, 2006	17044089	G2019S LRRK2 mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia	Andere	4
Pchelina, 2008	18435766	Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant	Mutational screen	4
Peng, 2017	28131193	The heterozygous R1441C mutation of leucine-rich repeat kinase 2 gene in a Chinese patient with Parkinson disease: A five-year follow-up and literatures review	Mutational screen	1
Perez-Pastene, 2007	17614198	Lrrk2 mutations in South America: A study of Chilean Parkinson's disease	Mutational screen	5
Perrone, 2018	29859640	Genetic screening in early-onset dementia patients with unclear phenotype: relevance for clinical diagnosis	Mutational screen	1
Pimentel, 2008	18201824	A Study of LRRK2 Mutations and Parkinson's Disease in Brazil	Andere	7
Pirkevi, 2009	19172321	A LRRK2 G2019S mutation carrier from Turkey shares the Japanese haplotype	Mutational screen	1
Pont-Sunyer, 2015	26177462	Sleep Disorders in Parkinsonian and Nonparkinsonian LRRK2 Mutation Carriers	Mutational screen	6
Poulopoulos, 2012	22194196	Clinical and pathological characteristics of LRRK2 G2019S patients with PD	Case report/Case series	3
Punia, 2006	17052850	Absence/rarity of commonly reported LRRK2 mutations in Indian Parkinson's disease patients	Andere	1

Puschmann, 2012	22154298	First Neuropathological Description of a Patient With Parkinson's Disease and LRRK2 p.N1437H Mutation	Case report	1
Puschmann, 2019	31422003	Low prevalence of known pathogenic mutations in dominant PD genes: A Swedish multicenter study	Mutational screen	12
Rajput, 2006	17060589	Parkinsonism, Lrrk2 G2019S, and tau neuropathology	Family study	9
Riboldi, 2019	31077434	Early-onset pathologically proven multiple system atrophy with LRRK2 G2019S mutation	Case report/Case series	1
Rizzo, 2009	19373934	Benign tremulous parkinsonism in a patient with dardarin mutation	Case report/Case series	1
Ross, 2006	16437559	Lrrk2 and Lewy body disease	Mutational screen	8
Ruffmann, 2012	21883375	Atypical tauopathy in a patient with LRRK2-G2019S mutation and tremor-dominant Parkinsonism	Case report/Case series	1
San Luciano, 2010	20721910	Clinical expression of LRRK2 G2019S mutations in the elderly	Mutational screen	1
Sanchez-Contreras, 2017	27709685	Study of LRRK2 variation in tauopathy: Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration	Mutational screen	1
Sánchez-Danés, 2012	22407749	Disease-specific phenotypes in dopamine neurons from human iPS-based models of genetic and sporadic Parkinson's disease	Case report/Case series	4
Santos-Rebouças, 2008	19072560	Co-occurrence of sporadic parkinsonism and late-onset Alzheimer's disease in a Brazilian male with the LRRK2 p.G2019S mutation	Case report/Case series	1
Saunders-Pullman, 2011	21449009	LRRK2 G2019S mutations may be increased in Puerto Ricans	Mutational screen	3
Schlitter, 2006	16788020	The LRRK2 gene in Parkinson's disease: mutation screening in patients from Germany	Mutational screen	3
Scholz, 2006	17116211	LRRK2 Mutations in a Clinic-Based Cohort of Parkinson's Disease	Andere	1
Shojaee, 2009	19800393	Identification of four novel potentially Parkinson's disease associated LRRK2 variations among Iranian patients	Mutational screen	2
Shojaee, 2009	19353692	A clinic-based screening of mutations in exons 31, 34, 35, 41, and 48 of LRRK2 in Iranian Parkinson's disease patients	Mutational screen	2
Sierra, 2011	21954089	High frequency and reduced penetrance of LRRK2 G2019S mutation among Parkinson's disease patients in Cantabria (Spain)	Mutational screen	2
Sierra, 2017	28679601	Prospective clinical and DaT-SPECT imaging in premotor LRRK2 G2019S-associated Parkinson disease	Case report/Case series	3
Silveira-Moriyama, 2008	18809839	Hyposmia in G2019S LRRK2-related parkinsonism: clinical and pathologic data	Andere	4
Spanaki, 2006	17060595	LRRK2 mutations on Crete: R1441H associated with PD evolving to PSP	Mutational screen	3
Spataro, 2017	28124432	Detection of genomic rearrangements from targeted	Mutational screen	3

		resequencing data in Parkinson's disease patients		
Squillaro, 2007	17235449	Frequency of the LRRK2 G2019S mutation in Italian patients affected by Parkinson's disease	Case report/Case series	1
Stefani, 2012	22437494	Successful Subthalamic Stimulation, but Levodopa-Induced Dystonia, in a Genetic Parkinson's Disease	Case report	1
Takanashi, 2008	30333048	Isolated nigral degeneration without pathological protein aggregation in autopsied brains with LRRK2 p.R1441H homozygous and heterozygous mutations	Family study	3
Tan, 2006	16602113	Analysis of 14 LRRK2 mutations in Parkinson's plus syndromes and late-onset Parkinson's disease	Mutational screen	1
Tomiyama, 2006	16622854	Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries	Mutational screen	15
Vilas, 2018	29119599	Clinical and Neuropathological Features of Progressive Supranuclear Palsy in Leucine Rich Repeat Kinase (LRRK2) G2019S Mutation Carriers	Case report/Case series	2
Wang 2010	19879329	A novel LRRK2 mutation in a mainland Chinese patient with familial Parkinson's disease	Mutational screen	1
Whaley, 2006	23396098	Enzyme characterisation and gene expression profiling of Atlantic salmon chicken- and goose-type lysozymes	Family study	1
Wile, 2016	26685774	A Scan Without Evidence Is Not Evidence of Absence: Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit in a Symptomatic Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Mutation Carrier	Case report/Case series	1
Williams-Gray, 2006	16614029	Prevalence of the LRRK2 G2019S Mutation in a UK Community Based Idiopathic Parkinson's Disease Cohort	Andere	2
Wu 2006	17179858	A novel P755L mutation in LRRK2 gene associated with Parkinson's disease	Mutational screen	8
Xiromerisiou, 2006	17222106	Screening for SNCA and LRRK2 mutations in Greek sporadic and autosomal dominant Parkinson's disease: identification of two novel LRRK2 variants	Mutational screen	4
Xiromerisiou, 2012	22488887	Identical Twins With Leucine Rich Repeat Kinase Type 2 Mutations Discordant for Parkinson's Disease	Andere	1
Yesca, 2010	20727385	Low frequency of common LRRK2 mutations in Mexican patients with Parkinson's disease	Mutational screen	3
Zabetian, 2005	16157909	A clinic-based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations	Mutational screen	5
Zabetian, 2006	16728648	Identification and haplotype analysis of LRRK2 G2019S in Japanese patients with Parkinson disease	Mutational screen	2
Zhang, 2013	23726462	Comprehensive LRRK2 and GBA screening in Portuguese patients with Parkinson's disease: identification of a new family with the LRRK2 p.Arg1441His mutation and novel missense variants	Mutational screen	5

Zimprich, 2004	15541309	Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology	Family study	12
TOTAL				820

VPS35

Author/Year	PubMedID	Title	Study Design	Number of Patients included*
Ando, 2012	22991136	VPS35 Mutation in Japanese Patients With Typical Parkinson's Disease	Mutational screen	4
Bartonikova, 2018	30235682	New endemic familial parkinsonism in south Moravia, Czech Republic and its genetical background	Observational study	6
Chen, 2017	28985717	Identification of VPS35 p.D620N Mutation-Related Parkinson's Disease in a Taiwanese Family With Successful Bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: A Case Report and Literature Review	Case report	1
Kumar, 2012	22801713	Frequency of the D620N Mutation in VPS35 in Parkinson Disease	Mutational screen	2
Lesage, 2012	22517097	Identification of VPS35 Mutations Replicated in French Families With Parkinson Disease	Mutational screen	5
Nuytemans, 2013	23408866	Whole exome sequencing of rare variants in EIF4G1 and VPS35 in Parkinson disease	Mutational screen	2
Sharma, 2012	23125461	A Multi-Centre Clinico-Genetic Analysis of the VPS35 Gene in Parkinson Disease Indicates Reduced Penetrance for Disease-Associated Variants	Mutational screen	12
Sheerin, 2012	22154191	Screening for VPS35 Mutations in Parkinson's Disease	Mutational screen	3
Verstraeten, 2012	22336192	Contribution of VPS35 genetic variability to LBD in the Flanders-Belgian population	Mutational screen	3
Vilarino-Gueell, 2011	21763482	VPS35 mutations in Parkinson disease	Andere	17
Zimprich, 2011	21763483	A Mutation in VPS35, Encoding a Subunit of the Retromer Complex, Causes Late-Onset Parkinson Disease	Andere	19
TOTAL				74

Parkin

Author/Year	PubMedID	Title	Study Design	Number of Patients included*
Abbas, 1999	10072423	A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease	Family study	19
Aguiar, 2008	18464276	Genetic and environmental findings in early-onset Parkinson's disease Brazilian patients	Mutational screen	4

Al-Mubarak, 2015	26274610	Parkinson's Disease in Saudi Patients: A Genetic Study	Mutational screen	7
Alcalay, 2010	21205674	Olfaction in Parkin heterozygotes and compound heterozygotes: the CORE-PD study	Mutational screen	3
Alvarez, 2001	11684352	Early-onset Parkinson's Disease Associated With a New Parkin Mutation in a Spanish Family	Andere	3
Amboni, 2009	18973255	Cerebellar and Pyramidal Dysfunctions, Palpebral Ptosis and Weakness as Presenting Symptoms of PARK-2	Case report/Case series	1
Ambroziak, 2015	25833766	Genomic instability in the PARK2 locus is associated with Parkinson's disease	Mutational screen	7
Anderson-Mooney, 2016	26855076	Neurocognitive & neuropsychiatric phenotypes of PARK2-associated early-onset Parkinson's disease in two siblings	Case report/Case series	2
Angeli, 2013	23818421	Genotype and phenotype in Parkinson's disease: lessons in heterogeneity from deep brain stimulation	Mutational screen	5
Bardien, 2008	18514563	Molecular analysis of the parkin gene in South African patients diagnosed with Parkinson's disease	Mutational screen	3
Ben-Shachar, 2017	28913705	Variable PARK2 Mutations Cause Early-Onset Parkinson's Disease in a Small Restricted Population	Family study	21
Bentley, 2018	29329938	Pipeline to gene discovery - Analysing familial Parkinsonism in the Queensland Parkinson's Project	Mutational screen	5
Bertoli-Avella, 2005	15584030	Novel Parkin Mutations Detected in Patients With Early-Onset Parkinson's Disease	Andere	22
Biswas, 2006	16793319	Molecular Pathogenesis of Parkinson's Disease: Identification of Mutations in the Parkin Gene in Indian Patients	Mutational screen	2
Bonifati, 2001	11561042	Three Parkin Gene Mutations in a Sibship With Autosomal Recessive Early Onset Parkinsonism	Andere	2
Bouhouche, 2017	29163333	Mutation Analysis of Consanguineous Moroccan Patients with Parkinson's Disease Combining Microarray and Gene Panel	Mutational screen	2
Bras, 2008	18211709	Analysis of Parkinson disease patients from Portugal for mutations in SNCA, PRKN, PINK1 and LRRK2	Mutational screen	5
Bravo, 2018	30328284	Molecular characterization of PRKN structural variations identified through whole-genome sequencing	Family study	1
Brooks, 2009	19351622	Parkin and PINK1 mutations in early-onset Parkinson's disease: comprehensive screening in publicly available cases and control	Mutational screen	4
Camargos, 2009	19205068	Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations	Mutational screen	2
Capecchi, 2004	15390056	Chronic Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation in a Patient With Homozygous Deletion in the Parkin Gene	Case report/Case series	1
Chan, 2008	18188499	PARK2 Mutations and Clinical Features in a Chinese Population With Early-Onset Parkinson's Disease	Mutational screen	3
Chen, 2016	27177722	A Homozygous Parkin p.G284R Mutation in a Chinese Family With	Family study	2

		Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism		
Chien, 2006	16328510	Early-onset Parkinson's Disease Caused by a Novel Parkin Mutation in a Genetic Isolate From North-Eastern Brazil	Andere	10
Choi, 2008	18704525	Analysis of PARK Genes in a Korean Cohort of Early-Onset Parkinson Disease	Mutational screen	2
Chu, 2014	25045378	Analysis of Dosage Mutation in PARK2 among Korean Patients with Early-Onset or Familial Parkinson's Disease	Mutational screen	8
Chung, 2006	16908747	Clinical Features and Gene Analysis in Korean Patients With Early-Onset Parkinson Disease	Mutational screen	3
Chung, 2008	18228570	Marked diurnal fluctuation and rest benefit in a patient with parkin mutation	Andere	1
Clarimon, 2005	15852366	Mutation of the Parkin Gene in a Persian Family: Clinical Progression Over a 40-year Period	Family study	4
Clark, 2006	16606767	Case-control study of the parkin gene in early-onset Parkinson disease	Mutational screen	1
Cornejo-Olivas, 2015	25817512	A Peruvian family with a novel PARK2 mutation: Clinical and pathological characteristics	Andere	1
Dafotakis, 2008	18181204	Dopaminergic Drug-Induced Tics in PARK2-positive Parkinson's Disease	Case report/Case series	1
Darvish, 2013	23880019	Detection of copy number changes in genes associated with Parkinson's disease in Iranian patients	Mutational screen	38
De Mena, 2013	23275044	Mutational screening of PARKIN identified a 3' UTR variant (rs62637702) associated with Parkinson's disease	Mutational screen	16
De Rosa, 2005	16502212	Neurophysiological Evidence of Corticospinal Tract Abnormality in Patients With Parkin Mutations	Andere	4
De Rosa, 2015	26626785	Myocardial 123 I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with homozygous and heterozygous parkin mutations	Andere	4
Deng, 2006	16476817	Heterogeneous Phenotype in a Family With Compound Heterozygous Parkin Gene Mutations	Andere	4
Deng, 2007	18068301	Mutation Analysis of the Parkin and PINK1 Genes in American Caucasian Early-Onset Parkinson Disease Families	Family study	4
Djarmati, 2004	15108293	Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) Mutations in Early-Onset Parkinson Disease: Parkin Mutation Frequency Depends on Ethnic Origin of Patients	Mutational screen	1
Dogu, 2004	15254940	A Consanguineous Turkish Family With Early-Onset Parkinson's Disease and an Exon 4 Parkin Deletion	Andere	3
Doherty, 2013	23459986	Parkin Disease: A Clinicopathologic Entity?	Case report/Case series	7
Domingos, 2015	25060649	PARK2 Presenting as a Disabling Peripheral Axonal Neuropathy	Case report/Case series	1
Elfferich, 2011	21993715	Breakpoint Mapping of 13 Large Parkin deletions/duplications Reveals an Exon 4 Deletion and an Exon 7 Duplication as Founder Mutations	Mutational screen	12
Elia, 2014	24659796	Isolated Limb Dystonia as Presenting Feature of Parkin Disease	Andere	8

Fang, 2019	30702579	Compound heterozygous mutations in PARK2 causing early-onset Parkinson disease: A case report	Case report/case series	1
Farrer, 2001	11558785	Lewy Bodies and Parkinsonism in Families With Parkin Mutations	Andere	4
Fiala, 2014	25238391	Parkin (PARK 2) mutations are rare in Czech patients with early-onset Parkinson's disease	Mutational screen	1
Funayama, 2008	18546294	Familial Parkinsonism With Digenic Parkin and PINK1 Mutations	Family study	6
Gaig, 2006	16941463	123I-Ioflupane SPECT in the Diagnosis of Suspected Psychogenic Parkinsonism	Andere	1
Genc, 2016	26830385	Successful Treatment of Juvenile Parkinsonism With Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation in a 14-year-old Patient With Parkin Gene Mutation	Case report/Case series	1
Ghazavi, 2011	21322020	PRKN, DJ-1, and PINK1 Screening Identifies Novel Splice Site Mutation in PRKN and Two Novel DJ-1 Mutations	Mutational screen	7
Gonzalez-Casacuberta, 2019	31180333	Mitochondrial and autophagic alterations in skin fibroblasts from Parkinson disease patients with Parkin mutations	Andere	5
Gouider-Khouja, 2003	12781588	Autosomal Recessive Parkinsonism Linked to Parkin Gene in a Tunisian Family. Clinical, Genetic and Pathological Study	Family study	3
Guerrero Camacho, 2012	22777964	High frequency of Parkin exon rearrangements in Mexican-mestizo patients with early-onset Parkinson's disease	Andere	24
Guo, 2008	18785233	Mutation Analysis of Parkin, PINK1, DJ-1 and ATP13A2 Genes in Chinese Patients With Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism	Andere	18
Guo, 2011	20607337	Clinical Features and [11C]-CFT PET Analysis of PARK2, PARK6, PARK7-linked Autosomal Recessive Early Onset Parkinsonism	Mutational screen	9
Guo, 2015	26240990	Exon dosage analysis of parkin gene in Chinese sporadic Parkinson's disease	Mutational screen	7
Gustavsson, 2017	30363439	Genetic Identification in Early Onset Parkinsonism among Norwegian Patients	Mutational screen	3
Hanagasi, 2009	19922375	Mitochondrial Pathology in Muscle of a Patient With a Novel Parkin Mutation	Andere	2
Hassin-Baer, 2011	21506149	Phenotype of the 202 Adenine Deletion in the Parkin Gene: 40 Years of Follow-Up	Family study	12
Hattori, 1998	9731209	Point mutations (Thr240Arg and Gln311Stop) [correction of Thr240Arg and Ala311Stop] in the Parkin gene	Mutational screen	2
Hayashi, 2000	11009195	An Autopsy Case of Autosomal-Recessive Juvenile Parkinsonism With a Homozygous Exon 4 Deletion in the Parkin Gene	Family study	4
Haylett, 2012	21996382	Mutations in the parkin gene are a minor cause of Parkinson's disease in the South African population	Mutational screen	4
Hedrich, 2001	11487568	The Importance of Gene Dosage Studies: Mutational Analysis of the Parkin Gene in Early-Onset Parkinsonism	Mutational screen	5
Hedrich, 2002	11971093	Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations	Mutational screen	3

Hedrich, 2004	14872018	DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease	Mutational screen	3
Hertz, 2006	16643317	Low Frequency of Parkin, Tyrosine Hydroxylase, and GTP Cyclohydrolase I Gene Mutations in a Danish Population of Early-Onset Parkinson's Disease	Mutational screen	2
Hilker, 2002	11911988	The Striatal Dopaminergic Deficit Is Dependent on the Number of Mutant Alleles in a Family With Mutations in the Parkin Gene: Evidence for Enzymatic Parkin Function in Humans	Mutational screen	5
Hoenicke, 2002	12056932	Molecular Findings in Familial Parkinson Disease in Spain	Family study	11
Illarioshkin, 2003	12889082	Mutation Analysis of the Parkin Gene in Russian Families With Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism	Family study	3
Infante, 2009	18951541	Pseudo-orthostatic and Resting Leg Tremor in a Large Spanish Family With Homozygous Truncating Parkin Mutation	Family study	4
Isaacs, 2017	28672806	Phenotypic Discordance in Siblings With Identical Compound Heterozygous PARK2 Mutations	Sib pair study	1
Jeon, 2001	11405814	An Apparently Sporadic Case With Parkin Gene Mutation in a Korean Woman	Case report/Case series	1
Johansen, 2011	20545633	Parkinson-related Genetics in Patients Treated With Deep Brain Stimulation	Mutational screen	2
Johansen, 2018	30050705	A Case of Parkinson's Disease With No Lewy Body Pathology Due to a Homozygous Exon Deletion in Parkin	Case report	1
Karkheiran, 2014	24781841	Variable Phenotypic Expression in Families With Early-Onset Parkinsonism Due to PRKN Mutations	Family study	6
Kay, 2010	20876472	A comprehensive analysis of deletions, duplications, and copy number variations in PARK2	Mutational screen	16
Keyser, 2010	20013014	Analysis of exon dosage using MLPA in South African Parkinson's disease patients	Mutational screen	2
Khan, 2002	12244082	Progression of Nigrostriatal Dysfunction in a Parkin Kindred: An [¹⁸ F]dopa PET and Clinical Study	Family study	4
Khan, 2003	12764051	Parkin Disease: A Phenotypic Study of a Large Case Series	Andere	9
Khan, 2005	15641013	Parkin Disease in a Brazilian Kindred: Manifesting Heterozygotes and Clinical Follow-Up Over 10 Years	Family study	5
Kim, 2003	12728478	Homozygous Exon 4 Deletion in Parkin Gene in a Korean Family With Autosomal Recessive Early Onset Parkinsonism	Family study	2
Kim, 2014	25201812	A Case of Parkin Disease (PARK2) With Schizophrenia: Evidence of Regional Selectivity	Case report/Case series	1
Kitada, 1998	9560156	Mutations in the Parkin Gene Cause Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism	Family study	3
Klein, 2000	10894217	Parkin Deletions in a Family With Adult-Onset, Tremor-Dominant Parkinsonism: Expanding the Phenotype	Family study	5
Klein, 2005	15970950	PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism	Mutational screen	1
Kobayashi, 2000	10817951	Exonic Deletion Mutations of the Parkin Gene Among Sporadic Patients With Parkinson's Disease	Mutational screen	4

Kobayashi, 2003	12614925	Pseudo-autosomal Dominant Inheritance of PARK2: Two Families With Parkin Gene Mutations	Family study	8
Kobayashi, 2008	18331811	Brain Perfusion Abnormalities in a Sibship With Parkin-Linked Parkinsonism	Sib pair study	2
Koentjoro, 2012	22807239	Phenotypic Variability of Parkin Mutations in Single Kindred	Family study	2
Koziorowski, 2013	23986421	Incidence of mutations in the PARK2, PINK1, PARK7 genes in Polish early-onset Parkinson disease patients	Mutational screen	5
Kumru, 2004	15455441	Rapid eye movement sleep behavior disorder in parkinsonism with parkin mutations	Andere	8
Kunishige, 2004	15073448	Expanding Phenotype and Clinical Heterogeneity in Patients With Identical Mutation of the Parkin Gene	Case report/Case series	2
Kuroda, 2001	11459900	Homozygous deletion mutation of the parkin gene in patients with atypical parkinsonism	Family study	3
Lee, 2009	19006224	Genotype-phenotype Correlates in Taiwanese Patients With Early-Onset Recessive Parkinsonism	Mutational screen	2
Leroy, 1998	9856485	Deletions in the Parkin gene and genetic heterogeneity in a Greek family with early onset Parkinson's disease	Family study	2
Lesage, 2007	17068781	Deletion of the Parkin and PACRG Gene Promoter in Early-Onset Parkinsonism	Mutational screen	1
Lesage, 2008	17766365	Rare heterozygous parkin variants in French early-onset Parkinson disease patients and controls	Mutational screen	6
Li, 2014	24831986	Mutation Analysis of PARK2 in a Uyghur Family With Early-Onset Parkinson's Disease in Xinjiang, China	Family study	3
Limousin, 2009	19672985	Restless legs syndrome, rapid eye movement sleep behavior disorder, and hypersomnia in patients with two parkin mutations	Andere	11
Lincoln, 2002	12771249	Parkin-proven Disease: Common Founders but Divergent Phenotypes	Andere	7
Lincoln, 2003	14639672	Parkin Variants in North American Parkinson's Disease: Cases and Controls	Mutational screen	9
Lohmann, 2003	12891670	How Much Phenotypic Variation Can Be Attributed to Parkin Genotype?	Mutational screen	6
Lu, 2001	11215581	Clinical and Genetic Studies on Familial Parkinsonism: The First Report on a Parkin Gene Mutation in a Taiwanese Family	Andere	2
Lücking, 1998	9802278	Homozygous deletions in parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. The European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease and the French Parkinson's Disease Genetics Study Group	Family study	8
Lücking, 2000	10824074	Association Between Early-Onset Parkinson's Disease and Mutations in the Parkin Gene	Mutational screen	8
Lücking, 2001	11552035	Pseudo-dominant Inheritance and Exon 2 Triplication in a Family With Parkin Gene Mutations	Family study	2
Macedo, 2009	18973254	Genotypic and phenotypic characteristics of Dutch patients with early onset Parkinson's disease	Mutational screen	5

Madegowda, 2005	16227559	Mutational Screening of the Parkin Gene Among South Indians With Early Onset Parkinson's Disease	Mutational screen	3
Maruyama, 2000	10939576	Novel Mutations, Pseudo-Dominant Inheritance, and Possible Familial Affects in Patients With Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism	Family study	17
Mata, 2005	15862897	Homozygous Partial Genomic Triplication of the Parkin Gene in Early-Onset Parkinsonism	Family study	2
Mellick, 2009	18486522	Screening PARK Genes for Mutations in Early-Onset Parkinson's Disease Patients From Queensland, Australia	Mutational screen	1
Miyakawa, 2013	23401296	Lewy Body Pathology in a Patient With a Homozygous Parkin Deletion	Case report/Case series	1
Moll, 2015	25891422	Synchronized Cortico-Subthalamic Beta Oscillations in Parkin-associated Parkinson's Disease	Case report/Case series	1
Monroy-Jaramillo, 2014	24677602	Genetic Mutations in Early-Onset Parkinson's Disease Mexican Patients: Molecular Testing Implications	Mutational screen	10
Morales, 2002	12465088	Steele-Richardson-Olszewski Syndrome in a Patient With a Single C212Y Mutation in the Parkin Protein	Case report/Case series	3
Morias, 2016	27182553	Genomic mechanisms underlying PARK2 large deletions identified in a cohort of patients with PD	Mutational screen	39
Moro, 2008	18378882	Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism	Mutational screen	5
Moura, 2012	22377733	Exon dosage variations in Brazilian patients with Parkinson's disease: analysis of SNCA, PARKIN, PINK1 and DJ-1 genes	Mutational screen	1
Munoz, 2000	10899410	A new mutation in the parkin gene in a patient with atypical autosomal recessive juvenile parkinsonism	Andere	1
Munoz, 2002	12397156	Relative High Frequency of the c.255delA Parkin Gene Mutation in Spanish Patients With Autosomal Recessive Parkinsonism	Mutational screen	7
Myhre, 2008	19087301	Significance of the parkin and PINK1 gene in Jordanian families with incidences of young-onset and juvenile parkinsonism	Family study	2
Nakaso, 2006	16517073	Detection of Compound Heterozygous Deletions in the Parkin Gene of Fibroblasts in Patients With Autosomal Recessive Hereditary Parkinsonism (PARK2)	Family study	2
Nichols, 2002	12114481	Linkage stratification and mutation analysis at the Parkin locus identifies mutation positive Parkinson's disease families	Sib pair study	23
Nisipeanu, 1999	10534280	Autosomal-recessive Juvenile Parkinsonism in a Jewish Yemenite Kindred: Mutation of Parkin Gene	Family study	3
Nisipeanu, 2001	11402119	Parkin Gene Causing Benign Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism	Family study	6
Nonnekes, 2017	28298547	Superficial brain stimulation to overcome freezing of gait in Parkinson disease	Case report/Case series	1
Oczkowska, 2015	27006626	Analysis of PRKN Variants and Clinical Features in Polish Patients With Parkinson's Disease	Mutational screen	1

Ohsawa, 2005	16087916	Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients	Andere	9
Okuma, 2003	12781600	Sensory Neuropathy in Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism (PARK2)	Case report/Case series	2
Oliveira, 2003	12730996	Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease	Andere	17
Pankratz, 2009	19636047	Parkin dosage mutations have greater pathogenicity in familial PD than simple sequence mutations	Mutational screen	27
Pacelli, 2011	21215313	Mitochondrial defect and PGC-1 α dysfunction in parkin-associated familial Parkinson's disease	Family study	2
Pellecchia, 2007	17149727	Parkinsonism and Essential Tremor in a Family With Pseudo-Dominant Inheritance of PARK2: An FP-CIT SPECT Study	Family study	2
Periquet, 2003	12764050	Parkin Mutations Are Frequent in Patients With Isolated Early-Onset Parkinsonism	Mutational screen	9
Pineda-Trujillo, 2001	11163284	A novel Cys212Tyr founder mutation in parkin and allelic heterogeneity of juvenile Parkinsonism in a population from North West Colombia	Andere	9
Pineda-Trujillo, 2006	16941654	A genetic cluster of early onset Parkinson's disease in a Colombian population	Mutational screen	5
Poorkaj, 2004	15266615	Parkin Mutation Analysis in Clinic Patients With Early-Onset Parkinson [Corrected] Disease	Mutational screen	3
Poorkaj, 2005	15725358	Parkin mutation dosage and the phenomenon of anticipation: a molecular genetic study of familial parkinsonism	Mutational screen	2
Portman, 2001	11425950	The Nigrostriatal Dopaminergic System in Familial Early Onset Parkinsonism With Parkin Mutations	Sib pair study	2
Pramstaller, 2002	11889248	Parkin Mutations in a Patient With Hemiparkinsonism-Hemiatrophy: A Clinical-Genetic and PET Study	Andere	1
Rawal, 2003	12707451	New Parkin Mutations and Atypical Phenotypes in Families With Autosomal Recessive Parkinsonism	Mutational screen	11
Reetz, 2009	18823048	Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease	Andere	6
Romito, 2005	15729528	High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Is Efficacious in Parkin Disease	Andere	1
Ruffmann, 2012	22555654	Lewy body pathology and typical Parkinson disease in a patient with a heterozygous (R275W) mutation in the Parkin gene (PARK2)	Case report/Case series	2
Sammler, 2009	19891003	Dopamine Dysregulation Syndrome in a Patient With Early Onset Parkinsonism and Parkin Gene Mutations	Case report/Case series	1
Sasaki, 2004	15326242	Parkin-positive Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism With Alpha-Synuclein-Positive Inclusions	Case report/Case series	1
Sato, 2016	27538620	Different Clinical Features in Siblings With Identical Mutations of the Parkin Gene (PARK2)	Case report/Case series	2
Schormair, 2018	28862745	Diagnostic exome sequencing in early-onset Parkinson's disease confirms VPS13C as a rare cause of autosomal-recessive Parkinson's disease	Mutational screen	1

Sharp, 2014	24375549	Parkinson's disease with Lewy bodies associated with a heterozygous PARKIN dosage mutation	Case report/Case series	3
Shi, 2018	29568695	Novel compound heterozygous mutations in the PARK2 gene identified in a Chinese pedigree with early-onset Parkinson's disease	Family study	3
Shyu, 2005	15823482	Early-onset Parkinson's Disease in a Chinese Population: 99mTc-TRODAT-1 SPECT, Parkin Gene Analysis and Clinical Study	Andere	20
Sironi, 2008	18519021	Parkin Analysis in Early Onset Parkinson's Disease	Andere	14
Spataro, 2017	28124432	Detection of Genomic Rearrangements From Targeted Resequencing Data in Parkinson's Disease Patients	Mutational screen	7
Stark, 2019	31745481	The Phenotypic Variation of a <i>Parkin-Related Parkinson's Disease</i> Family and the Role of Heterozygosity	Case report	2
Sun, 2006	16769863	Influence of heterozygosity for parkin mutation on onset age in familial Parkinson disease: the GenePD study	Family study	24
Taghavi, 2017	28502045	A Clinical and Molecular Genetic Study of 50 Families With Autosomal Recessive Parkinsonism Revealed Known and Novel Gene Mutations	Mutational screen	40
Terreni, 2001	11222788	New Mutation (R42P) of the Parkin Gene in the Ubiquitinlike Domain Associated With Parkinsonism	Mutational screen	3
Thobois, 2003	12756135	Young-onset Parkinson Disease With and Without Parkin Gene Mutations: A Fluorodopa F 18 Positron Emission Tomography Study	Andere	18
Tijero, 2015	25960264	Autonomic involvement in Parkinsonian carriers of PARK2 gene mutations	Mutational screen	14
Uchihara, 2017	28716221	Parkin Mutation May Be Associated With Serious Akinesia in a Patient With Parkinson's Disease	Case report/Case series	1
Ujike, 2001	11215568	Prevalence of Homozygous Deletions of the Parkin Gene in a Cohort of Patients With Sporadic and Familial Parkinson's Disease	Mutational screen	4
van de Warrenburg, 2001	11222808	Clinical and Pathologic Abnormalities in a Family With Parkinsonism and Parkin Gene Mutations	Family study	3
Wang, 2013	23616242	High-resolution survey in familial Parkinson disease genes reveals multiple independent copy number variation events in PARK2	Mutational screen	5
Wiley, 2004	15197707	Parkinson's Disease in Ireland: Clinical Presentation and Genetic Heterogeneity in Patients With Parkin Mutations	Mutational screen	3
Williams, 2018	29577677	Phase Determination Using Chromosomal Microarray and Fluorescence in Situ Hybridization in a Patient With Early Onset Parkinson Disease and Two Deletions in PRKN	Case report	1
Wu, 2002	12210855	Clinical, 18F-dopa PET, and Genetic Analysis of an Ethnic Chinese Kindred With Early-Onset Parkinsonism and Parkin Gene Mutations	Family study	3
Wu, 2005	15642853	Parkin Mutations and Early-Onset Parkinsonism in a Taiwanese Cohort	Andere	2
Yoritaka, 2011	21317980	Nonmotor Symptoms in Patients With PARK2 Mutations	Andere	5

Yoshimura, 2018	29329936	Child-onset Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia as the Initial Manifestation of Hereditary Parkinson's Disease	Case report	1
Zhang, 2010	20399249	Mutation Analysis of Parkin and PINK1 Genes in Early-Onset Parkinson's Disease in China	Mutational screen	9
TOTAL				1003

PINK1

Author/Year	PubMedID	Title	Study Design	Number of Patients included*
Al-Mubarak, 2015	26274610	Parkinson's Disease in Saudi Patients: A Genetic Study	Mutational screen	3
Al-Rumayyan, 2015	28062148	Early-Onset Parkinsonism: Case Report and Review of the Literature	Case report	1
Albanese, 2005	15955954	The PINK1 Phenotype Can Be Indistinguishable From Idiopathic Parkinson Disease	Case report/Case series	1
Ben El Haj, 2016	27413743	A Novel Homozygous p.L539F Mutation Identified in PINK1 Gene in a Moroccan Patient With Parkinsonism	Family study	1
Bonifati, 2005	16009891	Early-onset Parkinsonism Associated With PINK1 Mutations: Frequency, Genotypes, and Phenotypes	Mutational screen	3
Borellini, 2017	28237855	Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation in PINK-1 Related Parkinson's Disease: A Case Report	Case report	1
Bouhouche, 2017	29163333	Mutation Analysis of Consanguineous Moroccan Patients with Parkinson's Disease Combining Microarray and Gene Panel	Mutational screen	2
Camargos, 2009	19205068	Familial Parkinsonism and Early Onset Parkinson's Disease in a Brazilian Movement Disorders Clinic: Phenotypic Characterization and Frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 Mutations	Mutational screen	1
Cazeneuve, 2009	19214605	A New Complex Homozygous Large Rearrangement of the PINK1 Gene in a Sudanese Family With Early Onset Parkinson's Disease	Family study	3
Chishti, 2006	17030667	T313M PINK1 Mutation in an Extended Highly Consanguineous Saudi Family With Early-Onset Parkinson Disease	Andere	2
Choi, 2008	18704525	Analysis of PARK Genes in a Korean Cohort of Early-Onset Parkinson Disease	Mutational screen	1
Criscuolo, 2006	16700027	PINK1 Homozygous W437X Mutation in a Patient With Apparent Dominant Transmission of Parkinsonism	Andere	1
Darvish, 2013	23880019	Detection of copy number changes in genes associated with Parkinson's disease in Iranian patients	Mutational screen	7
Doostzadeh, 2007	17055324	Novel Features in a Patient Homozygous for the L347P Mutation in the PINK1 Gene	Mutational screen	1
Gelmetti, 2008	18307263	Late Onset Sporadic Parkinson's Disease Caused by PINK1 Mutations: Clinical and Functional Study	Case report/Case series	1
Guo, 2008	18785233	Mutation Analysis of Parkin, PINK1, DJ-1 and ATP13A2 Genes in Chinese	Andere	4

		Patients With Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism		
Gustavsson, 2017	30363439	Genetic Identification in Early Onset Parkinsonism Among Norwegian Patients	Mutational screen	4
Halder, 2015	26282903	Novel P-TEN-induced putative kinase 1 (PINK1) variant in Indian Parkinson's disease patient	Mutational screen	1
Hatano, 2004	15349870	Novel PINK1 Mutations in Early-Onset Parkinsonism	Family study	10
Hedrich, 2006	16769864	Clinical Spectrum of Homozygous and Heterozygous PINK1 Mutations in a Large German Family With Parkinson Disease: Role of a Single Hit?	Family study	4
Ibanez, 2006	16401616	Mutational Analysis of the PINK1 Gene in Early-Onset Parkinsonism in Europe and North Africa	Andere	12
Keyser, 2010	20013014	Analysis of Exon Dosage Using MLPA in South African Parkinson's Disease Patients	Mutational screen	3
Kilarski, 2012	22956510	Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease	Mutational screen	1
Klein, 2005	15970950	PINK1, Parkin, and DJ-1 Mutations in Italian Patients With Early-Onset Parkinsonism	Mutational screen	2
Koziorowski, 2013	23986421	Incidence of mutations in the PARK2, PINK1, PARK7 genes in Polish early-onset Parkinson disease patients	Mutational screen	1
Kumazawa, 2008	18541801	Mutation Analysis of the PINK1 Gene in 391 Patients With Parkinson Disease	Mutational screen	5
Leutenegger, 2006	16966503	Juvenile-onset Parkinsonism as a Result of the First Mutation in the Adenosine Triphosphate Orientation Domain of PINK1	Family study	5
Li, 2005	15955953	Clinicogenetic Study of PINK1 Mutations in Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism	Family study	3
Lohmann, 2012	22233331	Genetic Bases and Phenotypes of Autosomal Recessive Parkinson Disease in a Turkish Population	Andere	3
Marongiu, 2007	17154281	Genetic Bases and Phenotypes of Autosomal Recessive Parkinson Disease in a Turkish Population	Family study	1
Monroy-Jaramillo, 2014	24677602	Genetic mutations in early-onset Parkinson's disease Mexican patients: molecular testing implications	Andere	9
Moro, 2008	18378882	Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism	Mutational screen	1
Myhre, 2008	19087301	Significance of the parkin and PINK1 gene in Jordanian families with incidences of young-onset and juvenile parkinsonism	Family study	4
Norman, 2017	28789629	Early Onset Parkinson's Disease in a family of Moroccan origin caused by a p.A217D mutation in PINK1: a case report	Family study	1
Prestel, 2008	18286320	Clinical and Molecular Characterisation of a Parkinson Family With a Novel PINK1 Mutation	Family study	2
Rogaeva, 2004	15596610	Analysis of the PINK1 Gene in a Large Cohort of Cases With Parkinson Disease	Mutational screen	2

Rohe, 2004	15349871	Homozygous PINK1 C-terminus Mutation Causing Early-Onset Parkinsonism	Family study	1
Samaranch, 2010	20356854	PINK1-linked Parkinsonism Is Associated With Lewy Body Pathology	Family study	6
Savettieri, 2008	18329316	Identification of the Novel D297fsX318 PINK1 Mutation and Phenotype Variation in a Family With Early-Onset Parkinson's Disease	Family study	2
Schormair, 2018	28862745	Diagnostic exome sequencing in early-onset Parkinson's disease confirms VPS13C as a rare cause of autosomal-recessive Parkinson's disease	Mutational screen	1
Scornaieni, 2012	21925922	Mutation Analysis of the PINK1 Gene in Southern Italian Patients With Early-And Late-Onset Parkinsonism	Mutational screen	3
Siuda, 2014	25226871	Early-onset Parkinson's Disease Due to PINK1 p.Q456X Mutation--Clinical and Functional Study	Family study	2
Spataro, 2017	28124432	Detection of Genomic Rearrangements From Targeted Resequencing Data in Parkinson's Disease Patients	Mutational screen	1
Steele, 2015	25558820	Defining Neurodegeneration on Guam by Targeted Genomic Sequencing	Mutational screen	3
Taghavi, 2017	28502045	A Clinical and Molecular Genetic Study of 50 Families With Autosomal Recessive Parkinsonism Revealed Known and Novel Gene Mutations	Mutational screen	6
Tan, 2006	16482571	PINK1 Mutations in Sporadic Early-Onset Parkinson's Disease	Mutational screen	2
Valente, 2004	15087508	Hereditary Early-Onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in PINK1	Family study	11
Wang, 2018	29655942	PINK1 p.K520RfsX3 Mutation Identified in a Chinese Family With Early-Onset Parkinson's Disease	Case report	1
Weng, 2007	17960343	PINK1 Mutation in Taiwanese Early-Onset Parkinsonism : Clinical, Genetic, and Dopamine Transporter Studies	Mutational screen	2
Zadikoff, 2006	16547921	Homozygous and Heterozygous PINK1 Mutations: Considerations for Diagnosis and Care of Parkinson's Disease Patients	Case report/Case series	1
Zech, 2017	28849312	Molecular diversity of combined and complex dystonia: insights from diagnostic exome sequencing	Mutational screen	1
TOTAL				150

DJ1

Author/Year	PubMedID	Title	Study Design	Number of Patients included*
Abbas, 2016	27592010	Early Onset Parkinson's Disease Due to DJ1 Mutations: An Indian Study	Mutational screen	1
Abou-Sleiman, 2003	12953260	The Role of Pathogenic DJ-1 Mutations in Parkinson's Disease	Mutational screen	1
Annesi, 2005	16240358	DJ-1 Mutations and Parkinsonism-Dementia-Amyotrophic Lateral Sclerosis Complex	Family study	2
Bonifati, 2003	12446870	Mutations in the DJ-1 Gene Associated With Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism	Family study	7

Bras, 2014	30363821	Atypical Parkinsonism-Dystonia Syndrome Caused by a Novel DJ1 Mutation	Case report	1
Darvish, 2013	23880019	Detection of copy number changes in genes associated with Parkinson's disease in Iranian patients	Mutational screen	3
Di Nottia, 2016	27460976	DJ-1 Modulates Mitochondrial Response to Oxidative Stress: Clues From a Novel Diagnosis of PARK7	Case report/Case series	1
Erer, 2016	27455133	Mutation analysis of the PARKIN, PINK1, DJ1, and SNCA genes in Turkish early-onset Parkinson's patients and genotype-phenotype correlations	Mutational screen	1
Ghazavi, 2011	21322020	PRKN, DJ-1, and PINK1 Screening Identifies Novel Splice Site Mutation in PRKN and Two Novel DJ-1 Mutations	Mutational screen	2
Guo, 2008	18785233	Mutation Analysis of Parkin, PINK1, DJ-1 and ATP13A2 Genes in Chinese Patients With Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism	Andere	2
Hague, 2003	12891685	Early-onset Parkinson's Disease Caused by a Compound Heterozygous DJ-1 Mutation	Mutational screen	1
Hanagasi, 2016	26972524	A Novel Homozygous DJ1 Mutation Causes Parkinsonism and ALS in a Turkish Family	Family study	3
Hering, 2004	15365989	Novel Homozygous p.E64D Mutation in DJ1 in Early Onset Parkinson Disease (PARK7)	Andere	1
Macedo, 2009	18973254	Genotypic and phenotypic characteristics of Dutch patients with early onset Parkinson's disease	Mutational screen	1
Stephenson, 2019	30928208	Familial early onset Parkinson's disease caused by a homozygous frameshift variant in PARK7: Clinical features and literature update	Family study	2
Taghavi, 2017	28502045	A Clinical and Molecular Genetic Study of 50 Families With Autosomal Recessive Parkinsonism Revealed Known and Novel Gene Mutations	Mutational screen	2
Taipa, 2016	27085187	DJ-1 Linked Parkinsonism (PARK7) Is Associated With Lewy Body Pathology	Case report/Case series	1
Tarantino, 2009	18722801	Compound Heterozygosity in DJ-1 Gene Non-Coding Portion Related to Parkinsonism	Andere	1
TOTAL				33

Tab. S2: Extrahierte Variablen für die Behandlung und das Ansprechen auf die Behandlung.

Variable	Information
levodopa_response	yes, no, -99 (=unknown)
response_quantification	good, moderate, minimal, -99 (=unknown)
levodopa_dose	[number] in mg/d
levodoppa_side_effects	yes, no, -99 (=unknown)
dystonia	yes, no, -99 (=unknown)
dyskinesia	yes, no, -99 (=unknown)
motor fluctuations	yes, no, -99 (=unknown)
others	[type]
psychotropic_drugs	[name]
psychotropic_drugs_response_quantification	good, moderate, minimal, -99 (=unknown)
psychotropic_drugs_dose	[number]
orthostatic_hypotension	yes, no, -99 (=unknown)
duration_levodopa	[number] in years
monotherapy	yes, no, -99 (=unknown)
brain surgery	THS, thalamotomy, pallidotomy, -99 (=unknown)
response_quantification	good, moderate, minimal, -99 (=unknown)
others_1	[name] (non-levodopa medication 1)
response_quantification	good, moderate, minimal, -99 (=unknown)
dose	[number]
others_2	[name] (non-levodopa medication 2)
response_quantification	good, moderate, minimal, -99 (=unknown)
dose	[number]
others_3	[name] (non-levodopa medication 3)
response_quantification	good, moderate, minimal, -99 (=unknown)
dose	[number]

Tab. S3: Übersichtstabelle. Für jedes Gen wird die Anzahl der Mutationsträger angegeben, die das jeweilige Medikament erhielten, und ihr Ansprechen auf die Medikation aufgeteilt in „gut“, „moderat“, „minimal“ und ohne Angaben.

Gen	Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Anzahl und Dosis (mg)		Ansprechen auf die Medikation			
autosomal dominant					<i>gut</i>	<i>moderat</i>	<i>minimal</i>	<i>keine Angaben</i>
SNCA	Dopamin-Agonisten	Bromocriptin	n=4	23	n=0	n=2	n=1	n=1
		Cabergolin	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
		Piribedil	n=1	300	n=1	n=0	n=0	n=0
		Pergolid	n=3	4	n=1	n=0	n=0	n=2
		Pramipexol	n=6	3	n=2	n=0	n=2	n=2
		Ropinorol	n=4	15	n=3	n=0	n=1	n=0
		<i>keine Angaben</i>	n=3	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=3	n=0
	NMDA-Antagonisten	Amantadin	n=5	270	n=2	n=0	n=1	n=2
	COMT-Inhibitoren	Entacapon	n=5	640	n=2	n=0	n=1	n=2
		Tolcapon	n=1	300	n=1	n=0	n=0	n=0
	MAO-B-Inhibitoren	Selegilin	n=10	8	n=7	n=0	n=2	n=1
		Rasagilin	n=1	1	n=0	n=0	n=0	n=1
		<i>keine Angaben</i>	n=2	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=2	n=0
	Decarboxylase-Inhibitoren	Cabergolin	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
		Benzatropin	n=2	1,5	n=2	n=0	n=0	n=0
	Anticholinergika	Biperiden	n=2	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=1
		Trihexyphenidyl	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=1	n=0
		Rivastigmin	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
		<i>keine Angaben</i>	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
	LRRK2	Dopamin-Agonisten	Bromocriptin	n=13	20	n=2	n=0	n=1
Cabergolin			n=3	3	n=1	n=0	n=0	n=2
Pergolid			n=7	<i>keine Angaben</i>	n=4	n=0	n=2	n=1
Pramipexol			n=16	2	n=7	n=0	n=2	n=7
Ropinorol			n=6	7	n=3	n=0	n=3	n=0
Rotigotin			n=1	12	n=1	n=0	n=0	n=0
Talipexol			n=1	1	n=0	n=0	n=0	n=1
<i>keine Angaben</i>		n=24	4,5	n=2	n=0	n=0	n=22	
NMDA-Antagonist		Amantadin	n=8	210	n=1	n=0	n=3	n=4
COMT-Inhibitoren		Entacapon	n=4	<i>keine Angaben</i>	n=2	n=0	n=1	n=1
		Tolcapon	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
		<i>keine Angaben</i>	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
MAO-B-Inhibitoren		Selegilin	n=6	7,5	n=3	n=0	n=1	n=2
		Rasagilin	n=2	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=0	n=2
Decarboxylase-Inhibitoren		Carbidopa	n=29	80	n=12	n=0	n=5	n=12
	Benserazid	n=3	75	n=2	n=0	n=1	n=0	
Anticholinergika	Trihexyphenidyl	n=5	9	n=5	n=0	n=0	n=0	
	<i>keine Angaben</i>	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=0	n=1	
VPS35	Dopamin-Agonisten	Rotigotin	n=1	6	n=0	n=0	n=0	n=1
		<i>keine Angaben</i>	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
	COMT-Inhibitoren	Tolcapon	n=1	300	n=0	n=0	n=0	n=1
	Anticholinergika	<i>keine Angaben</i>	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=0	n=0
autosomal rezessiv								
Parkin	Dopamin-Agonisten	Bromocriptin	n=6	20	n=3	n=0	n=0	n=3
		Cabergolin	n=3	3	n=0	n=0	n=0	n=3
		Lisurid	n=1	2	n=1	n=0	n=0	n=0
		Pergolid	n=8	3	n=3	n=0	n=0	n=5
		Piribedil	n=2	150	n=0	n=0	n=0	n=2

	Pramipexol	n=15	2	n=8	n=0	n=2	n=5
	Ropinorol	n=9	6	n=8	n=0	n=1	n=0
	Rotigotin	n=2	14	n=2	n=0	n=0	n=0
	<i>keine Angaben</i>	n=9	<i>keine Angaben</i>	n=7	n=0	n=0	n=2
NMDA-Antagonisten	Amantadin	n=14	230	n=6	n=1	n=1	n=6
COMT-Inhibitoren	Entacapon	n=6	600	n=3	n=0	n=0	n=3
	Rasagilin	n=3	1	n=2	n=0	n=1	n=0
MAO-B-Inhibitoren	Selegilin	n=18	6	n=9	n=2	n=1	n=6
	Benserazid	n=9	80	n=4	n=0	n=0	n=5
Decarboxylase-Inhibitoren	Carbidopa	n=25	80	n=14	n=0	n=1	n=10
	<i>keine Angaben</i>	n=3	<i>keine Angaben</i>	n=3	n=0	n=0	n=0
	Benzatropin	n=1	2	n=0	n=0	n=0	n=1
	Biperiden	n=5	5	n=1	n=0	n=0	n=4
Anticholinergika	Trihexyphenidyl	n=27	12	n=20	n=2	n=1	n=4
	<i>keine Angaben</i>	n=5	<i>keine Angaben</i>	n=5	n=0	n=0	n=0
	Bromocriptin	n=1	8	n=1	n=0	n=0	n=0
	Cabergolin	n=2	3	n=0	n=0	n=0	n=2
	Lisurid	n=1	1	n=0	n=0	n=0	n=1
	Pergolid	n=3	2	n=0	n=0	n=1	n=2
Dopamin-Agonisten	Piribedil	n=1	150	n=1	n=0	n=0	n=0
	Pramipexol	n=6	1.5	n=1	n=1	n=0	n=4
	Ropinorol	n=5	8	n=3	n=2	n=0	n=0
	<i>keine Angaben</i>	n=2	<i>keine Angaben</i>	n=1	n=0	n=1	n=0
	Amantadin	n=8	140	n=5	n=0	n=3	n=0
NMDA-Antagonist	Entacapon	n=1	600	n=0	n=0	n=0	n=1
COMT-Inhibitoren	<i>keine Angaben</i>	n=2	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=2	n=0
	Rasagilin	n=4	1	n=3	n=1	n=0	n=0
MAO-B-Inhibitoren	Selegilin	n=8	12	n=4	n=0	n=0	n=4
	<i>keine Angaben</i>	n=2	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=2	n=0
Decarboxylase-Inhibitoren	Benserazid	n=3	40	n=1	n=0	n=0	n=2
	Carbidopa	n=9	25	n=8	n=0	n=0	n=1
	Benzatropin	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=1	n=0
Anticholinergika	Biperiden	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=0	n=1
	Trihexyphenidyl	n=5	5	n=3	n=0	n=2	n=0
	Cabergolin	n=2	4	n=2	n=0	n=0	n=0
	Pergolid	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=0	n=1
Dopamin-Agonisten	Pramipexol	n=1	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=0	n=1
	Ropinorol	n=1	12	n=0	n=0	n=1	n=0
	<i>keine Angaben</i>	n=2	<i>keine Angaben</i>	n=0	n=0	n=1	n=1
NMDA-Antagonist	Amantadin	n=2	350	n=1	n=0	n=1	n=0
Decarboxylase-Inhibitoren	Carbidopa	n=2	40	n=2	n=0	n=0	n=0
Anticholinergika	Trihexyphenidyl	n=1	22	n=0	n=0	n=1	n=0

8 Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Katja Lohmann für die Anregung zu dem Thema und für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung trotz den schwierigen Bedingungen in Zeiten der Covid-19-Pandemie.

Ein großer Dank geht an Herrn Prof. Norbert Brüggemann, der mich entscheidend bei der Verfassung meiner Veröffentlichung und dieser Promotionsschrift unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund dafür bedanken, dass sie mir während meines bisherigen Weges immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Bei der Universität zu Lübeck möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit durch das mir bewilligte Stipendium bedanken.

9 Lebenslauf

**Laura Sophie
Over-Müller**

**geb. am:
15.07.1996**



Bildung	2001-2003	Grüngürtelschule Rodenkirchen, Köln
	2003-2006	Hexentalschule, Au im Breisgau
	2006-2008	Friedrichgymnasium, Freiburg im Breisgau
	2008-2014	Nicolaus-Cusanus-Gymnasium, Bergisch Gladbach
	2014	Abitur
Ausbildung	2014-2016	Ausbildung zu Rettungssanitäterin, Gesamtnote „gut“ Weiterbildung Rettungsassistentin, Gesamtnote „sehr gut“
Studiengang	seit 2016	Studium Humanmedizin, Universität zu Lübeck
Zeitraum der Dissertation	2020-2021	Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck
	März 2020 – September 2020	Promotionsstipendium der Lübecker Exzellenzmedizin