

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Aktuelles zu den genetischen
Ursachen der Parkinson-Krankheit:
Implikationen für die molekulare
Pathogenese und Diagnostik**

Mielke C, Krüger K

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (1), 16-19

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Aktuelles zu den genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit: Implikationen für die molekulare Pathogenese und Diagnostik

C. Mielke, R. Krüger

Kurzfassung: Auch wenn die Parkinson-Krankheit in der Mehrzahl der Fälle sporadisch, das heißt ohne erkennbare erbliche Ursache auftritt, wurden anhand familiärer Fälle zwischenzeitlich 9 Gene für monogenetische Parkinson-Formen identifiziert, die zum Teil auch als Risiko- oder protektive Faktoren eine Rolle bei der sporadischen Erkrankung spielen. Dabei verursachen sowohl dominante (PARK1/PARK4, PARK8, PARK17) als auch rezessive Formen (PARK2, PARK6, PARK7) ein dem idiopathischen Parkinson-Syndrom ähnliches klinisches Bild. Drei weitere rezessive Formen stellen juvenile Parkinson-Syndrome mit klinisch atypischem Bild und Verlauf dar. Insgesamt gelten Mutationen im LRRK2-Gen (PARK8) bei Patienten mit dominantem Erbgang und Mutationen im Parkin-Gen (PARK2) bei rezessivem Erbgang als die häufigsten, bekannten genetischen Ursachen der Parkinson-Krankheit.

Pathophysiologisch stehen Mechanismen des gestörten Proteinabbaus, des oxidativen Stresses und der mitochondrialen Dysfunktion sowohl bei den monogenen als auch bei den idiopathi-

schen Formen im Mittelpunkt. Zur Diagnose-sicherung – insbesondere bei jungen Patienten – oder für die individuelle Lebensplanung kann ein genetischer Test in ausgewählten Fällen sinnvoll sein.

Schlüsselwörter: Monogene dominante oder rezessive Parkinson-Formen, Risiko- und protektive Genvarianten, gestörter Proteinabbau, oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion

Abstract: Update on the Genetics of Parkinson's Disease: Implications for Molecular Pathogenesis and Diagnosis. Besides the more frequent sporadic form of Parkinson's disease, where the genetic contribution is not apparent, 9 disease-causing genes have been identified in familial forms of the disease that may act as risk or protective factors in the common sporadic form as well. The 3 dominant forms (PARK1/PARK4, PARK8, PARK17) and also 3 of

the recessive forms (PARK2, PARK6, PARK7) cause a phenotype similar to the idiopathic form of the disease. The other 3 recessive forms rather present as juvenile Parkinsonism with an atypical phenotype including rapid disease progression. By far the most common mutations in patients with dominant inheritance were found in the LRRK2 gene (PARK8) and in patients with a recessive inheritance in the Parkin gene (PARK2).

For both, the monogenetic and sporadic forms, pathophysiologic mechanisms like impaired protein degradation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction are in the focus. In well-chosen cases of private or occupational life-planning, specific genetic testing could be useful to confirm the diagnosis, especially for younger patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 16–9.**

Key words: monogenetic dominant or recessive Parkinsonism, risk and protective gene variants, impaired protein degradation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction

■ Einleitung

Die Parkinson-Krankheit ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 1 % der > 60-jährigen Bevölkerung und etwa 250.000 Patienten in Deutschland. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine so genannte sporadische (idiopathische) Parkinson-Krankheit vor, deren Ursache bislang nicht geklärt ist [1, 2]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass zwischenzeitlich identifizierte Risiko- und protektive Genvarianten (Suszeptibilitäts-gene) gemeinsam mit Umweltfaktoren das Risiko für die idiopathische Parkinson-Erkrankung modulieren. Daneben sind aktuell 9 gesicherte monogenetische Parkinson-Formen bekannt, die in der Reihenfolge ihrer Beschreibung einem „PARK“-Locus mit fortlaufender Nummer zugeordnet wurden, davon 3 mit autosomal dominantem (PARK1/PARK4, PARK8, PARK17) und 6 mit autosomal rezessivem (PARK2, PARK6, PARK7, PARK9, PARK14, PARK15) Erbgang [3]. Über funktionelle Studien der zugrunde liegenden mutierten Gene und histopathologische Untersuchungen in Gehirnen

von Patienten werden zunehmend Einblicke in die molekularen Grundlagen der Parkinson-Erkrankung gewonnen. Interessanterweise stehen bei den monogenetischen Parkinson-Formen dieselben pathophysiologischen Mechanismen, nämlich die der oxidativen Modifikation, des gestörten Proteinabbaus und der mitochondrialen Dysfunktion, im Mittelpunkt, die auch für die idiopathische Parkinson-Krankheit diskutiert werden. Somit können die monogenen Formen der Parkinson-Krankheit als humane Modellerkrankungen für die häufige sporadische Form der Erkrankung fungieren.

■ Autosomal dominante Formen der Parkinson-Krankheit

Die 3 autosomal dominanten Formen der Parkinson-Krankheit PARK1/PARK4, PARK8 und PARK17 zeigen klinisch ein dem idiopathischen Parkinson-Syndrom sehr ähnliches Bild mit typischem spätem Erkrankungsbeginn um das 60. Lebensjahr.

Mit einer Häufigkeit von 5–15 % sind Mutationen im LRRK2-Gen (PARK8) die weitaus häufigste Ursache für eine autosomal dominant vererbte Parkinson-Krankheit. Allein die p.G2019S-Mutation ist in der kaukasischen Bevölkerung für ca. 7 % aller familiären Parkinson-Fälle verantwortlich [4]. Die Häufigkeit kann regional deutlich variieren, wobei in Nordafrika ca. 30 % aller sporadischen Parkinson-Patienten Träger der G2019S-Mutation sind. Dabei weist die G2019S-Mutation eine reduzierte Penetranz auf. Bei nur ca. 30 % im Alter von 60 Jahren an Parkinson erkrankten Mutations-

Eingelangt am 4. Juli 2013; angenommen nach Revision am 5. September 2013; Pre-Publishing Online am 9. Oktober 2013

Aus dem Zentrum für Neurologie und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Centre for Integrative Neuroscience (CIN), Universität Tübingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Rejko Krüger, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, Universität Tübingen, D-72076 Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3; E-Mail: rejko.krueger@uni-tuebingen.de

trägern sind im Alter von 70 Jahren bereits 80 % erkrankt [4]. In Asien ist die G2385R-Mutation die häufigste Risiko-variante im LRRK2-Gen bei sporadischen Parkinson-Patienten, wohingegen die G2019S-Mutation nicht beobachtet wird, was auf populationspezifische Mutationen und einen so genannten „Founder“-Effekt hinweist [5]. Mutationen im LRRK2-Gen verursachen nicht nur ein klinisch den sporadischen Parkinson-Fällen ähnliches Bild mit Erkrankungsbeginn in der späten 6. Lebensdekade und einem guten Ansprechen auf L-Dopa, sondern auch histopathologisch in der Regel Parkinson-typische α -Synuklein-positive Lewy-Körper in den betroffenen Hirnarealen [6], aber auch selten nigro-striatale Degeneration oder Tau-Aggregation [7].

Die weltweit erste Mutation bei der Parkinson-Erkrankung, die im Jahr 1997 von Polymeropoulos et al. in einer großen Familie italienischen Ursprungs gefunden wurde, betrifft das α -Synuklein-Gen (PARK1) [8]. Hierbei kommt es durch einen Aminosäureaustausch (p.A53T) als Folge einer Punktmutation zu einer Fehlfaltung mit anschließender (Proto-) Fibrillenbildung und Aggregation von α -Synuklein mit nachfolgendem Nervenzelluntergang. In der Folge wurden bislang erst 4 weitere Punktmutationen als seltene Ursachen für ein familiäres Parkinson-Syndrom gefunden (A30P, E46K, H50Q und G51D) [9–12].

Die intraneuronalen α -Synuklein-Einschlüsse bilden den Hauptbestandteil der charakteristischen Lewy-Körperchen, die sowohl in betroffenen Hirnarealen von Patienten mit α -Synuklein-Mutation als auch bei sporadischen Parkinson-Patienten zu sehen sind [7]. Damit etablierte sich die Parkinson-Krankheit als Prototyp der so genannten „Synukleinoopathien“. In der Folge wurde auch nichtmutiertes überexprimiertes α -Synuklein als Folge von Duplikationen oder Triplikationen im α -Synuklein-Gen (PARK4) bei Patienten mit autosomal dominanter Parkinson-Krankheit als pathogenetisch relevant identifiziert [4]. Dabei korreliert das Ausmaß der α -Synuklein-Überexpression mit dem Schweregrad des Phänotyps der Erkrankung im Sinne eines rascheren und häufiger mit Demenz assoziierten Krankheitsverlaufs.

Das letzte der bisher identifizierten autosomal dominanten Parkinson-Gene ist VPS35, welches erstmals mittels Sequenzierung des gesamten Exons bei betroffenen Familienmitgliedern gefunden wurde (PARK17) [13, 14]. Die in 2 großen Familien aus der Schweiz und Österreich gefundene p.D620N-Mutation im VPS35-Gen ist mit einer Häufigkeit von ca. 0,4 % bei Parkinson-Patienten verschiedener Populationen weltweit eine seltene Ursache der Parkinson-Krankheit [6], jedoch die zweithäufigste Ursache der familiären Parkinson-Krankheit mit spätem Beginn nach LRRK2-Mutationen [15]. Auch diese Mutation wurde bei scheinbar sporadischen Fällen gefunden, was für eine reduzierte Penetranz spricht. Mutationsträger zeigen klinisch ein der sporadischen Parkinson-Krankheit ähnliches Bild mit gutem Ansprechen auf L-Dopa [15]. Als funktionell relevanter Baustein des so genannten Retromer-Komplexes, welcher für den Rücktransport von Endosomen zum Trans-Golgi-Netzwerk zuständig ist, wird pathophysiologisch über eine Beeinträchtigung der Wiederverwertung membrangebundener Proteine durch Mutationen im VPS35-Protein spekuliert [6].

■ Autosomal rezessive Formen der Parkinson-Krankheit

Das häufigste, rezessiv vererbte Parkinson-Gen (PARK2), welches zunächst bei japanischen Patienten beschrieben wurde, kodiert für Parkin, wobei Mutationen als ursächlich für ca. 10–20 % der Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (< 50 Jahre) gelten [4]. Bei den bis heute gefundenen Mutationen im zweitgrößten menschlichen Gen handelt es sich in über der Hälfte der Fälle um Gendosisveränderungen durch Deletionen oder Duplikationen einzelner oder mehrerer Exons. Gemeinsam mit PINK1 (PARK6) ist das als E3-Ubiquitin-Ligase fungierende Parkin-Protein am so genannten Parkin-PINK1-vermittelten Signalweg für die Elimination dysfunktionaler Mitochondrien in den Zellen, die so genannte Mitophagie, verantwortlich [16].

Mit einer klinisch ähnlichen Symptomatik wie bei Parkin-Mutationsträgern handelt es sich bei Mutationen im PINK1-Gen mit 1–9 % um die zweithäufigste Ursache der Parkinson-Erkrankung mit frühem Beginn [4]. Bisher wurden ca. 60 verschiedene Mutationen in den 8 Exons des PINK1-Gens gefunden, bei denen es sich (im Gegensatz zu den Gendosisveränderungen bei Parkin-Mutationen) typischerweise um „Missense“- oder „Nonsense“-Mutationen handelt. Kommt es zu einem Zustand mit reduziertem mitochondrialem Membranpotenzial, wird die ubiquitär exprimierte Proteinkinase PINK1 auf der Mitochondrienoberfläche stabilisiert und rekrutiert in der Folge Parkin zu den depolarisierten Mitochondrien. Parkin wiederum initiiert die lysosomale Degradation defekter Mitochondrien (Mitophagie) über eine Polyubiquitinierung mitochondrialer Oberflächenproteine mit konsekutivem Abbau durch das Ubiquitin-Proteasom-System [17–19].

Die mit ca. 1 % bislang seltenste Ursache der früh beginnenden Parkinson-Krankheit betrifft Mutationen im DJ-1-Gen (PARK7) [4]. Unter den bisher ca. 20 verschiedenen Mutationen (Exonduplikation, Punktmutationen, Basen- und Exondeletionen) kommt nur ca. die Hälfte in homozygoter Form vor, was bedeutet, dass für die andere Hälfte die pathogenetische Relevanz unklar ist. Beim DJ-1-Protein handelt es sich um einen zellulären Sensor für oxidativen Stress. Liegt eine Mutation im DJ-1-Protein vor, kommt es zu einer eingeschränkten mitochondrialen Translokation von oxidiertem DJ-1 und damit zu einer Störung der Aufrechterhaltung der mitochondrialen Funktion und Integrität [20]. Beim Vorliegen eines DJ-1-Funktionsverlustes liegt demzufolge eine reduzierte und antioxidative Aktivität und damit reduzierte neuroprotektive Funktion des DJ-1-Proteins vor [21].

■ Autosomal rezessive Parkinson-Syndrome mit klinisch atypischem Bild

Juvenile Parkinson-Syndrome (Beginn < 20 Jahre) mit atypischen klinischen Zeichen und Krankheitsverlauf, bei denen allenfalls im frühen Krankheitsstadium eine Überlappung mit der idiopathischen Form vorliegt und die Parkinson-Symptomatik im Verlauf in den Hintergrund tritt, können durch autosomal rezessiv vererbte Mutationen in den Genen ATP13A2 (PARK9) [22], PLA2G6 (PARK14) [23] und FBXO7 (PARK15) [24] verursacht sein. Mutatio-

nen im PLA2G6-Gen können zu einem im Erwachsenenalter beginnenden Dystonie-Parkinsonismus führen, allerdings sind auch Mutationen für im Kindesalter manifestierende Bewegungsstörungen im Sinne einer Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (NBIA2) als infantile neuro-axonale Dystrophie beschrieben [25, 26]. Eine weitere Ursache eines atypischen Parkinson-Syndroms sind Mutationen im ATP13A2-Gen, welche initial bei einer jordanischen Familie als Kufor-Rakeb-Syndrom beschrieben wurde [22]. Die bislang ca. 10 pathogenen Mutationen betreffen direkt oder indirekt die Transmembrandomäne des in der lysosomalen Membran lokalisierten ATP13A2-Proteins. Mutiertes ATP13A2-Protein führt einerseits zu einer instabilen Proteinvariante, welche im endoplasmatischen Retikulum bleibt und im Proteasom abgebaut wird, andererseits wird durch das mutierte Protein eine mitochondriale Dysfunktion verursacht [22]. Mutationen im FBXO7-Gen wurden erstmals in einer italienischen und dänischen Familie gefunden. Die homozygoten oder compound-heterozygoten Mutationen verursachen einen Phänotyp mit einem rasch progredienten Parkinson-Syndrom mit juvenilem Beginn und begleitenden Pyramidenbahnzeichen [24]. Damit gewährt auch diese monogenetische Parkinson-Form exemplarisch Einblick in das pathologische Verständnis der idiopathischen Krankheitsform.

■ Genetische Risikofaktoren für die sporadische Parkinson-Krankheit

Neben den bereits beschriebenen, über Kopplungsanalysen oder moderne Sequenziermethoden der gesamten kodierenden Sequenz („next-generation sequencing“) identifizierten seltenen Mutationen für monogene familiäre Formen der Parkinson-Krankheit gelang es über genomweite Assoziationsstudien (GWAS) in großen Kollektiven von sporadischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen genetische Risikofaktoren für die idiopathische Parkinson-Krankheit zu identifizieren. Interessanterweise waren unter diesen Loci auch einige der bereits bekannten familiären Parkinson-Gene, die somit neben mendelnd vererbten seltenen Mutationen auch häufige Varianten zeigen, die als Risiko- oder protektive Faktoren die Suszeptibilität für die Parkinson-Krankheit modulieren können. Als robuster Befund stellten sich dabei über verschiedene Populationen (Asiaten, Kaukasier) mit der sporadischen Parkinson-Krankheit assoziierte Polymorphismen („single-nucleotide polymorphism“ [SNP]) im α -Synuklein-Gen dar [27]. Hier gibt es Hinweise aus Zell- und Tiermodellen, dass durch regulatorische Polymorphismen eine vermehrte Expression des α -Synuklein-Proteins bewirkt wird und zum Risiko beiträgt, an der Parkinson-Krankheit zu leiden [7]. Auch im LRRK2-Gen wurde neben den mendelnd vererbten Mutationen mit reduzierter Penetranz eine Vielzahl von kodierenden exonischen Varianten gefunden, unter denen sich Risikofaktoren wie auch protektive Varianten für die Parkinson-Krankheit befinden [6]. Auf eine Bedeutung seltener monogenetischer Ursachen für die häufige sporadische Form der Parkinson-Krankheit weisen Befunde zur Bedeutung der enkodierten Proteine als mögliche Biomarker im Liquor cerebrospinalis hin. Dabei wurden reduzierte Konzentrationen von α -Synuklein bzw. DJ-1 im Liquor von Parkinson-Patienten detektiert, welche möglicherweise in Zukunft

eine Bedeutung als Marker bei der Diagnosesicherung erlangen [28, 29].

Inzwischen konnten weitere 17 Parkinson-assoziierte Varianten über Metaanalysen bislang durchgeführter GWAS identifiziert werden [6], welche jedoch nur eine relativ geringe Effektstärke bewirken und somit zur individuellen Risikoberatung nicht beitragen können [30]. Ein erst jüngst entdeckter relevanter Risikofaktor für die Parkinson-Krankheit betrifft heterozygote Mutationen im Glukozerebrosidase-(GBA-) Gen, welches bei homozygoten Mutationsträgern die rezessiv vererbte Gaucher-Krankheit verursacht [4]. Patienten mit heterozygoten Funktionsverlustmutationen im GBA-Gen zeigen die typische klinische Parkinson-Symptomatik mit jedoch häufiger auftretenden kognitiven Defiziten und Gangstörungen [6]. Der GBA-Funktionsverlust verursacht in funktionellen Studien eine Störung des lysosomalen Proteinabbaus mit daraus folgender α -Synuklein-Akkumulation, was im Sinne eines Teufelskreises wiederum die GBA-Enzymaktivität behindert [6]. Insgesamt ist das Tragen einer heterozygoten Funktionsverlustmutation im GBA-Gen mit einem ca. 5-fach erhöhten Risiko verbunden, an Parkinson zu erkranken. Aufgrund der relativ hohen Penetranz von ca. 30 % im Alter von 80 Jahren kann GBA auch als autosomal dominantes Gen mit reduzierter Penetranz eingeordnet werden [4, 6].

■ Genetische Tests und Beratung

Für alle monogenen Parkinson-Formen sind genetische Tests und zunehmend auch so genannte diagnostische „panels“, wie z. B. für die rezessiven und dominanten Gene oder sogar diagnostische Exomsequenzierungen, verfügbar. Hier empfiehlt sich der Kontakt zu einem mit genetischen Parkinson-Syndromen erfahrenen Neurologen. Außerdem ist gemäß Gendiagnostik-Gesetz bei prädiktiven Tests eine genetische Beratung obligat. Diese erfolgt über eine Zusammenarbeit mit einem humangenetischen Institut oder einer Abteilung mit Zertifizierung als „fachspezifische genetische Beratung Neurologie“. Bezüglich der Frage, wann eine genetische Diagnostik sinnvoll ist, sollte berücksichtigt werden, dass bislang keine therapeutischen Konsequenzen aus der genetischen Testung ableitbar sind bzw. keine neuroprotektiven Therapien zur Verhinderung der Progression zur Verfügung stehen. Als Anhaltspunkte können die Empfehlungen der „European Federation of Neurological Societies“ von 2009 zur molekulargenetischen Testung dienen [31]:

- LRRK2:
 - Europäer mit familiär dominantem Parkinson-Syndrom
 - Aschkenasi oder nordafrikanische Patienten mit oder ohne positive Familienanamnese: G2019S-Mutation des LRRK2-Gens
- Parkin, PINK1, DJ-1:
 - Patienten mit rezessivem Erbgang
 - Patienten mit Erkrankungsbeginn < 35 Jahre

Bei der Beurteilung genetischer Befunde sollte beachtet werden, dass (1) gerade bei der häufigen G2019S-Mutation der positive Mutationsträgernachweis nicht unbedingt eine Parkinson-Erkrankung zu Lebzeiten bedeutet (reduzierte Penetranz) und (2) auch ein negatives Ergebnis eine erbliche

Ursache der Erkrankung nicht ausschließt. Somit wird die genetische Testung aktuell vornehmlich zur Diagnosesicherung – insbesondere bei jungen Patienten – oder für die persönliche und berufliche Lebensplanung in ausgewählten Fällen eingesetzt.

■ Relevanz für die Praxis

Aktuell ist das Wissen um genetisch bedingte Ursachen der Parkinson-Krankheit insbesondere bei Patienten mit positiver Familienanamnese und bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn von Bedeutung. Hier stehen zwischenzeitlich gut etablierte genetische Testverfahren zur Verfügung, wobei Anbieter für die jeweilige Diagnostik über das Humangenetische Qualitäts-Netzwerk (www.hgqn.org) in aktualisierter Form abgerufen werden können. Auch wenn sich bislang keine therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen, kommt der Zuordnung zu einer spezifischen Mutation z. B. bei Patienten mit ungewöhnlich frühem Erkrankungsbeginn auch unter differenzialdiagnostischen Aspekten Bedeutung zu. Die Einleitung einer Diagnostik sollte in enger Abstimmung mit einem bezüglich genetischer Parkinson-Formen erfahrenen Neurologen erfolgen. Bei prädiktiver Diagnostik ist eine genetische Beratung vor und nach Diagnosestellung durch eine humangenetische Einrichtung oder im Rahmen des Zertifikats „fachspezifische genetische Beratung Neurologie“ gemäß Gendiagnostik-Gesetz obligat.

■ Interessenkonflikt

RK hat Forschungsförderungen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; KR2119/3-2 und KR2119/8-1), die Michael J Fox Foundation, die Fritz-Thyssen-Stiftung (10.11.2.153) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, NGFNplus; 01GS08134) sowie Vortrags-honorare von UCB Pharma, Cephalon, Abbott Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals, Medtronic und St. Jude Medical erhalten.

CM verneint einen Interessenkonflikt in Bezug auf die Erstellung dieses Artikels.

Literatur:

- Gibb WR, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38: 1402–6.
- Jellinger KA. Parkinson disease with old-age onset. *Arch Neurol* 2003; 60: 1814–5.
- Marras C, Lohmann K, Lang A, et al. Fixing the broken system of genetic locus symbols: Parkinson disease and dystonia as examples. *Neurology* 2012; 78: 1016–24.
- Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Dis* 2011; 26: 1042–8.
- Zabetian CP, Yamamoto M, Lopez AN, et al. LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2009; 24: 1034–41.
- Kumar KR, Lohmann K, Klein C. Genetics of Parkinson disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 466–74.
- Schiesling C, Kieper N, Seidel K, et al. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 255–71.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045–7.
- Kruger R, Muller T, Riess O. Involvement of alpha-synuclein in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *J Neural Transm* 2000; 107: 31–40.
- Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55: 164–73.
- Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, et al. Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease. *Mov Dis* 2013; 28: 811–3.
- Kiely AP, Asi YT, Kara E, et al. Alpha-synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: a link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Acta Neuropathol* 2013; 125: 753–69.
- Zimprich A, Benet-Pages A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 168–75.
- Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 162–7.
- Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, et al. A multi-centre clinic-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet* 2012; 49: 721–6.
- Dawson TM, Dawson VL. The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010; 25 (Suppl 1): S32–S39.
- Sterky FH, Lee S, Wibom R, et al. Impaired mitochondrial transport and Parkin-independent degeneration of respiratory chain-deficient dopamine neurons in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 12937–42.
- Grunewald A, Voges L, Rakovic A, et al. Mutant Parkin impairs mitochondrial function and morphology in human fibroblasts. *PLoS one* 2010; 5: e12962.
- Geisler S, Holmstrom KM, Treis A, et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autophagy* 2010; 6: 871–8.
- Kriebel G, Ruckerbauer S, Burbulla LF, et al. Reduced basal autophagy and impaired mitochondrial dynamics due to loss of Parkinson's disease-associated protein DJ-1. *PLoS one* 2010; 5: e9367.
- Lee JY, Song J, Kwon K, et al. Human DJ-1 and its homologs are novel glyoxalases. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3215–25.
- Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* 2006; 38: 1184–91.
- Gregory A, Westaway SK, Holm IE, et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). *Neurology* 2008; 71: 1402–9.
- Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009; 72: 240–5.
- Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009; 65: 19–23.
- Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006; 38: 752–4.
- Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, et al. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 2006; 296: 661–70.
- Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, et al. alpha-Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 230–40.
- Hong Z, Shi M, Chung KA, et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 713–26.
- Klein C, Ziegler A. From GWAS to clinical utility in Parkinson's disease. *Lancet* 2011; 377: 613–4.
- Harbo HF, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurodegenerative disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 2009; 16: 777–85.



Dr. med. Carina Mielke

2003–2009 Medizinstudium an der Universität Tübingen. 2010 Promotion zum Thema „Netrin-1 dampens pulmonary inflammation during acute lung injury“. 2010–2011 Ausbildung zum Facharzt für Neurologie an der Abteilung für Neurologie, Städtisches Spital Karlsruhe, und seit 2011 am Zentrum für Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegeneration, Universität Tübingen.

Professor Dr. med. Rejko Krüger

1990–1996 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Bochum und Strasbourg (F). 1998 Promotion an der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum zum Thema „Immunmodulatorische Effekte von Parkinson-Medikamenten in Kulturen peripherer Blut-Monocyten“ und Approbation. 2005 Anerkennung als Facharzt für Neurologie, Oberarzt am Zentrum für Neurologie, Leiter des Labors für Funktionelle Neurogenomik am Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung und Leiter des Bereichs Tiefe Hirnstimulation, Brain Stimulation Network Tübingen, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen, Universität Tübingen sowie Venia docendi für das Fach Neurologie mit Habilitationsschrift „Identifikation und funktionelle Charakterisierung von Genen in der Pathogenese der Parkinson-Krankheit“. Seit 2010 Leitender Oberarzt, Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)