Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck
Direktor: Professor Dr. med. Fritz Hohagen

Charakterisierung psychiatrischer Syndrome bei Trägern einer *PINK1*-Mutation

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der medizinischen Fakultät –

vorgelegt von Birgit Völkel
aus München

Lübeck 2011

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Rebekka Lencer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Vieregge

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.01.2012

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 10

1.1. Parkinsonsyndrome 10
- 1.1.1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom 10
- 1.1.2. *Early-onset* Parkinsonsyndrom 13
- 1.1.3. Genetisch determinierte Parkinsonsyndrome 14

1.2. *PTEN-induzierte Kinase: PINK1* 15
- 1.2.1. Aufbau und Funktion der PTEN-induzierte Kinase: PINK1 15
- 1.2.2. Ausprägung des *PINK1*-assoziierten Phänotyps 17

1.3. Psychiatrische Störungen bei Parkinsonsyndromen 17
- 1.3.1. Psychiatrische Störungen bei idiopathischen Parkinsonsyndrom 17
- 1.3.2. Psychiatrische Störungen bei *Early-onset* Parkinsonsyndrom 18
- 1.3.3. Psychiatrische Störungen bei *PINK1*-assoziiertem Parkinson-syndrom 19

1.4. Die besondere Bedeutung heterozygoter *PINK1*-Mutationsträger 20

1.5. Fragestellung 22

2. MATERIAL UND METHODEN 23

2.1. Untersuchung einer Familie mit *PINK1*-Mutation 23
- 2.1.1. Rekrutierung der Familie W 23
- 2.1.2. Erweiterung der Familie W 24
- 2.1.3. Durchgeführte Untersuchungen 24

2.2. Psychiatrische Untersuchung 26
2.2.1. Strukturiertes Klinisches Interview für *DSM-IV* (SKID) I 27
2.2.2. Strukturiertes Klinisches Interview für *DSM-IV* (SKID) II 27
2.2.3. *Family History Research Diagnostic Criteria (FH-RCD)* 28

2.3. Erweiterung des Stammbaums der Familie W 29
2.3.1. Vorarbeit 29
2.3.2. Recherche am Wohnort der Familie W 29
2.3.3. Übertrag der Daten und Bearbeitung in Cyrillic 32

2.4. Literaturrecherche zur Erfassung klinisch-psychiatrisch beschriebener *PINK1*-Mutationsträger 32
2.4.1. Literaturrecherche zu „*PINK1*“ 33
2.4.2. Literaturrecherche zu „PARK6“ 34
2.4.3. Bearbeitung der Daten aus der Literaturrecherche 34
2.4.4. Statistische Auswertung 34

3. ERGEBNISSE 36

3.1. Klinisch-psychiatrische Untersuchung der Familie W 36
3.1.1. Psychiatrische Charakterisierung der Familienmitglieder 36
3.1.2. Beurteilung der globalen Leistungsfähigkeit 38

3.2. Stammbaumerweiterung 39

3.3. Literaturrecherche zur Erfassung klinisch-psychiatrisch beschriebener *PINK1*-Mutationsträger mit quantitativer Auswertung 40
3.3.1. Lokalisation der beschriebenen *PINK1*-Mutationen 42
3.3.2. Demographische Daten 44
3.3.3. Familiärer Hintergrund 45

3.4. Klinische Befunde der *PINK1*-Mutationsträger 46
3.4.1. Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation eines Parkinsonsyndroms und der Erstmanifestation psychiatrischer Syndromen innerhalb der Gruppen der Mutationsträger 48
3.4.2. Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation eines Parkinsonsyndroms und der Erstmanifestation psychiatrischer Syndrome im Vergleich zwischen den Gruppen der Mutationsträger 48
3.4.3. Vergleich der Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome zwischen *PINK1*-Mutationsträgern und der Allgemeinbevölkerung 49

4. DISKUSSION 51

4.1. Untersuchung einer Familie mit *PINK1*-Mutation 51
4.1.1. Psychiatrische Charakterisierung einer Familie mit *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom 51
4.1.2. Entstehung psychiatrischer Störungen unabhängig von *PINK1*-Mutationen 53
4.1.3. Psychosoziales Funktionsniveau bei *PINK1*-Mutationsträgern 54
4.1.4. Medikamentöser Einfluss auf psychiatrische und neurologische Symptome 55

4.2. Erweiterung des Stammbaums von Familie W 56

4.3. Methodendiskussion der Untersuchung von Familie W 57

4.4. Quantitative Auswertung der Literaturübersicht 58
4.4.1. Zusammenhang zwischen der Lokalisation der beschriebenen *PINK1*-Mutationen und den klinischen Befunden 58
4.4.2. Charakterisierung von *PINK1*-Mutationsträgern anhand demographischer Angaben 59

4.4.3. Wie spezifisch sind psychiatrische Störungen für eine *PINK1*-Mutation? 60
4.4.4. Kognitive Beeinträchtigungen bei *PINK1*-Mutationsträgern 63
4.4.5. Unterschiede zwischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern hinsichtlich klinischer Charakteristika 64
4.4.6. Psychiatrische Syndrome als einzige Manifestation einer heterozygoten *PINK1*-Mutation 66

4.5. Methodendiskussion der Literaturübersicht 67

4.6. Mögliche Pathogenese psychiatrischer Syndrome bei *PINK1*-Mutation 68
4.6.1. Psychiatrische Syndrome bei *PINK1*-Mutationsträgern durch Beeinflussung verschiedener Neurotransmittersysteme 68
4.6.2. Assoziation hirnmorphologischer Veränderungen bei *PINK1*-Mutationsträgern mit psychiatrischen Störungen 70
4.6.3. *PINK1*-assoziierte Schizophrenie-Spektrum-Störungen als Modell 72

4.7. Perspektiven 74

5. ZUSAMMENFASSUNG 76

6. LITERATURVERZEICHNIS UND ABBILDUNGSNACHWEIS 78

7. ANHANG 91

Erläuterungen zu den folgenden Tabellen im Anhang 91
Genehmigung der Ethikkommission 94
Stammbaum I: Untersuchung der Kernfamilie W 95
Tabelle I: Klinische Befunde der Kernfamilie W 96
Stammbaum II: Klinische Befunde der Kernfamilie W 98

Stammbaum III:	Erweiterter Stammbaum der Familie W	99
Tabelle II:	Quellenangabe der für die Literaturübersicht verwendeten Veröffentlichungen	100
Tabelle III:	Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträger	102
Tabelle IV:	Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der heterozygoten symptomatischen Mutationsträgern	105
Tabelle V:	Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger	107
Tabelle VI:	Lokalisation der *PINK1*-Mutation aus allen drei Gruppen	109
Tabelle VII:	Lokalisation der *PINK1*-Mutation und klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträger	111
Tabelle VIII:	Lokalisation der *PINK1*-Mutation und klinische Befunde der heterozygoten symptomatischen und asymptomatischen Mutationsträger	113
Tabelle IX:	Demographische Daten der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger	115
Tabelle X:	Demographische Daten der heterozygoten symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger	118
Tabelle XI:	Demographische Daten der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger	120
Tabelle XII:	Familiärer Hintergrund der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger	122
Tabelle XIII:	Familiärer Hintergrund der heterozygoten symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger	125
Tabelle XIV:	Familiärer Hintergrund der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger	127
Tabelle XV:	Klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger	129
Tabelle XVI:	Klinische Befunde der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger	135

8. DANKSAGUNG 139

9. LEBENSLAUF 140

10. PUBLIKATIONSLISTE 143

ABKÜRZUNGEN

DNA	*Deoxyribonucleic acid*
DSM-IV	*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*
EEG	Elektroenzephalogramm
EURAC	Europäische Akademie Bozen
FH-RDC	*Family History Research Diagnostic Criteria*
GAF	*Global assessment of functioning*
ICD	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*
MMSE	*Mini Mental State Examination*
mRNA	*messenger Ribonucleinacid*
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NPI	*Neuropsychiatric Inventory*
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für *DSM-IV*
UPDRS	*Unified Parkinson Disease Rating Scale*

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines interdisziplinären Forschungsprojektes der Universität zu Lübeck zur Genotyp-Phänotyp-Charakterisierung des *PINK1*-assoziierten Parkinsonsyndroms, wobei der Schwerpunkt auf den psychiatrischen Störungen in Zusammenhang mit einer *PINK1*-Mutation liegt. Die Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Mutationen im *PINK1*-Gen, insbesondere dann, wenn sie homozygot vorliegen, zu einer erhöhten Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen führen.

1.1. Parkinsonsyndrome

1.1.1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung des extrapyramidalmotorischen Systems, das klassischerweise durch die Trias Bradykinesie, Rigor und Ruhetremor (4-6 Hz) sowie eine posturale Instabilität gekennzeichnet ist. Diese Symptomatik findet sich meist asymmetrisch, d.h. ausschließlich oder deutlich stärker auf einer Körperhälfte ausgeprägt. Das idiopathische Parkinsonsyndrom tritt mit einer Häufigkeit von etwa 2 % in der Bevölkerungsgruppe der über 60jährigen auf, wovon den weitaus größten Teil die sporadische Form ausmacht und nur weniger als 10 % familiär gehäuft auftreten (Fung et al., 2006). Man unterscheidet ein *Early-onset* Parkinsonsyndrom mit Beginn der Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr von einem *Late-onset* Parkinsonsyndrom mit Beginn der Erkrankung nach dem 70. Lebensjahr.

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist eine Erkrankung der Basalganglien, wozu Striatum mit Nucleus caudatus und Putamen sowie Pallidum gehören. Viele Autoren zählen außerdem noch Nucleus subthalamicus und Substantia nigra zu den Basalganglien (Trepel, 2008). Diese Hirnkerne sind über zahlreiche exzitatorische und inhibitorische Nervenbahnen auf komplexe Art und Weise miteinander sowie

mit dem motorischem und prämotorischem Kortex verschaltet und modulieren so einfache und komplexe Bewegungsabläufe (vergleiche Abbildung 1). Außerdem weisen die Basalganglien Verbindungen zum limbischen System auf und können darüber Einfluss auf psychische Vorgänge nehmen (Trepel, 2008).

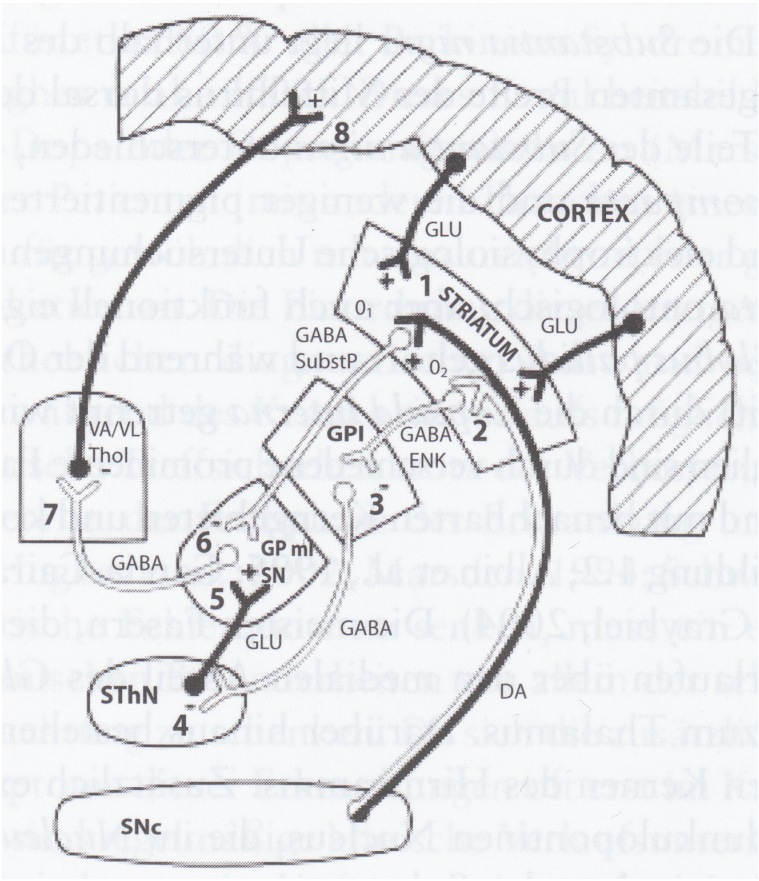


Abb. 1: Schaltkreise der Basalganglien

Aktivierende Neurone sind schwarz und inhibitorische Neurone sind weiß dargestellt. Abkürzungen: DA, Dopamin; ENK, Enkephalin; GLU, Glutamat; GPI, Globus pallidus externus (lateralis); GPm, Globus pallidus internus (medialis), SNc, Substantia nigra pars compacta, SNr, Substantia nigra pars reticularis: SThN, Nucleus subthalamicus; SubstP, Substanz P; Thal, Thalamus (Schwarz und Storch, 2007)

Pathophysiologisch ist das idiopathische Parkinsonsyndrom mit einem Untergang dopaminerger Neurone vor allem in der Substantia nigra pars compacta im Mittelhirn assoziiert, was zu einem Dopaminmangel im Striatum führt. So wird einerseits auf direktem Weg die hemmende Wirkung des Striatums auf den Globus pallidus und den Nucleus subthalamicus vermindert. Andererseits kommt es im Striatum durch den Dopaminmangel zu einem relativen Überschuss aktivierender acetylcholinerger Zwischenneurone. Beides bewirkt eine gesteigerte Aktivität von Glo-

bus pallidus internus und Nucleus subthalamicus (Gerlach et al., 2007; Schwarz und Storch, 2007).

Vereinfacht lässt sich sagen, dass das mediale Pallidumsegment inhibitorisch in den für motorische Kortexareale spezifischen Thalamuskern projiziert und damit eine überwiegend hemmende Funktion für motorische Impulse besitzt. Das laterale Pallidumsegment projiziert inhibitorisch in den Nucleus subthalamicus, der wiederum das mediale Pallidum im Sinne einer Rückkopplung erregt. Durch den Dopaminmangel in der Substantia nigra pars compacta beim idiopathischen Parkinsonsyndrom kommt es zu einer Störung in diesem diffizilen Gleichgewicht aus erregenden und hemmenden Impulsen, die insgesamt eine Verminderung erregender Impulse zum motorischen Kortex nach sich zieht (vergleiche Abbildung 2). Dadurch entstehen die oben genannten Kardinalsymptomen, die sich typischerweise durch die Gabe von Dopaminvorstufen, woraus zentral Dopamin synthetisiert wird, oder von Dopaminagonisten bessern. Außerdem kann die Verfügbarkeit von Dopamin im postsynaptischen Spalt durch die Gabe von MAO-B- oder COMT-Hemmern erhöht werden (Gerlach et al., 2007; Schwarz und Storch, 2007).

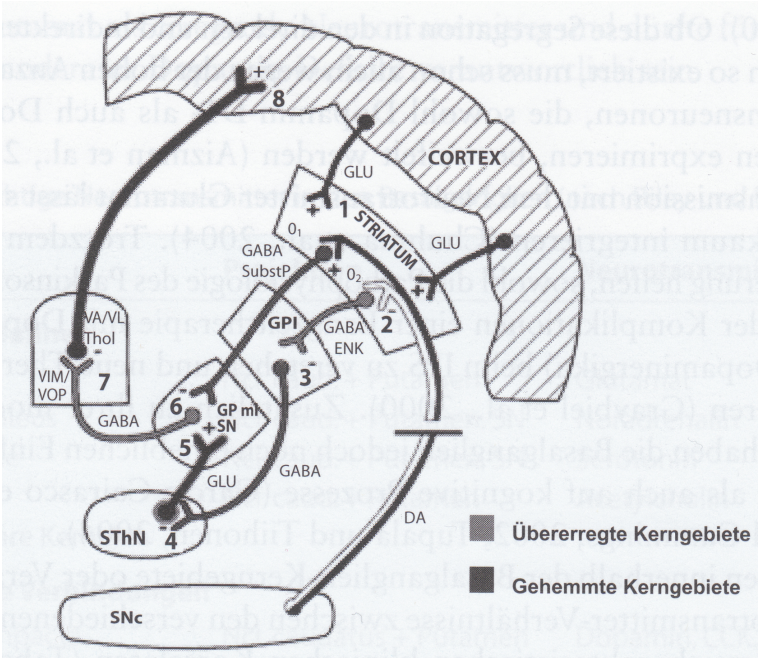


Abb. 2: Pathophysiologie eines idiopathischen Parkinsonsyndroms.

Durch die sowohl aktivierenden (schwarz dargestellt) als auch inhibierenden (weiß dargestellt) Verschaltungen kommt es zum Teil zu übererregten Kerngebieten (Nucleus subthalamicus und Globus pallidus internus), zum Teil zu vermehrt gehemmten Kernen (z.B. Globus pallidus externus). Abkürzungen: DA, Dopamin; ENK, Enkephalin; GLU, Glutamat; GPl, Globus pallidus externus (lateralis); GPm, Globus pallidus internus (media-

lis), SNc, Substantia nigra pars compacta, SNr, Substantia nigra pars reticularis: SThN, Nucleus subthalamicus; SubstP, Substanz P; Thal, Thalamus (Schwarz und Storch, 2007)

Neben den motorischen Symptomen können zahlreiche nicht-motorische Symptome auftreten, zu denen zum einen die große Gruppe vegetativer Störungen mit orthostatischer Dysregulation, Verdauungsstörungen und Einschränkungen von Blasen- und Sexualfunktionen gehören. Zum anderen kann es zu einer Verminderung von Geruchssinn, Veränderungen des Farbsehens, Missempfindungen und Schmerzen vor allem in Gelenken und Muskeln kommen. Häufig wird auch das Auftreten psychiatrischer Syndrome, wie depressive Störungen, Angst- und Zwangsstörungen sowie Schizophrenie-Spektrum-Störungen beschrieben. Zu den Schizophrenie-Spektrum-Störungen gehören bipolare Störungen mit psychotischen Symptomen, schizotype Persönlichkeitsstörungen und Schizophrenien.

1.1.2. *Early-onset* Parkinsonsyndrom

Patienten mit einem *Early-onset* Parkinsonsyndrom machen etwa 5-10 % aller Patienten mit einem Parkinsonsyndrom aus, wobei einige Autoren noch die Untergruppe der Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 21. Lebensjahr, dem *Juvenile-onset* Parkinsonsyndrom, unterscheiden (Filho et al., 2007). Die klinischen Befunde entsprechen im Wesentlichen denen von Patienten mit einem *Late-onset* Parkinsonsyndrom, zeichnen sich allerdings meist durch einen schwereren Verlauf der Erkrankung und frühere Levodopa-assoziierte Komplikationen wie optische Halluzinationen aus.

Für die Entstehung eines *Early-onset* Parkinsonsyndroms spielen neben verschiedenen Umweltfaktoren genetische Veränderungen eine bedeutendere Rolle als für das *Late-onset* Parkinsonsyndrom, da die genetische Mutation mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits frühzeitig einen schädigenden Einfluss auf dopaminerge Neurone ausübt und es deshalb früher zu einem klinisch relevanten Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra kommt. In einer großen Querschnittstudie konnte bei über 16 % der Patienten mit einem *Early-onset* Parkinsonsyndrom eine genetische Mutation nachgewiesen werden (Alcalay et al., 2010). Außerdem zeigten Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem

30. Lebensjahr eine signifikant erhöhte Häufigkeit für die Erkrankung eines weiteren Familienmitglieds im Vergleich zu Patienten, die zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr an einem Parkinsonsyndrom erkrankt waren (Alcalay et al., 2010). Dieser Befund unterstützt die Annahme, dass Patienten mit einem *Early-onset* Parkinsonsyndrom eine hohe familiäre Belastung aufweisen, wenngleich bislang nicht bei jedem Patienten eine genetische Mutation gefunden werden kann.

1.1.3. Genetisch determinierte Parkinsonsyndrome

Im Gegensatz zum idiopathischen Parkinsonsyndrom kann bei etwa 3 % der Patienten aller Altersgruppen eine genetische Mutation gefunden werden, die im Zusammenhang mit dem Parkinsonsyndrom steht (Klein et al., 2007). Zunächst waren dafür 15 Genorte (PARK 1-15) bekannt, wobei bislang nur ein Teil der Gene in den entsprechenden Genorten identifiziert werden konnte (Klein und Lohmann-Hedrich, 2007). Neuere Studien haben drei weitere Genorte beschrieben (PARK 16-18), die möglicherweise ebenfalls an der Entstehung eines Parkinsonsyndroms beteiligt sind (Mata et al., 2011). Obwohl genetisch determinierte Parkinsonsyndrome deutlich seltener sind als das idiopathische Parkinsonsyndrom, weisen sie doch in vielen Charakteristika ein ähnliches klinisches Bild auf und können daher als Modellerkrankung für die Aufklärung der Pathogenese von Parkinsonsyndromen dienen.

Zu den autosomal dominant vererbten Formen gehören PARK1, PARK5 und PARK8. Die dazu gehörenden Gene sind α-*Synuclein (SNCA)* sowie *Ubiquitin carboxyterminal Hydrolase (UCHL1)*, die beide jedoch relativ selten vorkommen (Klein und Lohmann-Hedrich, 2007). Die häufigste autosomal dominant vererbte Form stellt die *Leucine-rich repeat Kinase 2 (LRRK2)* dar, assoziiert mit PARK8, die etwa 1 % der sporadischen Parkinsonsyndrome und 5 % der familiären Parkinsonerkrankungen ausmacht (Cookson et al., 2005).

Die häufigste Form der autosomal rezessiv vererbten Parkinsonsyndrome wiederum stellt PARK2 bzw. *Parkin (PRKN)* dar. Mutationen in diesem Bereich sind in 10-20 % des familiären *Early-onset* Parkinsonsyndroms zu finden. Die Frequenz im Bereich der sporadischen Fälle ist aufgrund mangelnder Datenlage noch nicht eindeutig bestimmt (Klein und Schlossmacher, 2007). Mutationen im Bereich der

*PTEN-induced putative kinase1 (*mutmaßlich PTEN-induzierte Kinase 1*)*, *PINK1* (PARK6) zeigen einen ähnlichen Phänotyp wie *Parkin* und sind bei 1-8 % der Patienten mit einem *Early-onset* Parkinsonsyndrom zu finden (Klein und Schlossmacher, 2007). Homozygote bzw. compound heterozygote Mutationen scheinen an 4-5 % der familiären Fälle und 1-2 % der sporadischen Fälle beteiligt zu sein (Marongiu et al., 2008). Da *PINK1* die Grundlage dieser Arbeit bildet, soll im folgenden Abschnitt genauer darauf eingegangen werden. Die dritte autosomal rezessiv vererbte Form ist *DJ-1* (PARK7), die mit einer Prävalenz von 1-2 % klinisch nur eine untergeordnete Rolle spielt (Klein und Schlossmacher, 2007).

1.2. *PTEN-induzierte Kinase: PINK1*

1.2.1. Aufbau und Funktion der PTEN-induzierte Kinase: PINK1

Im Jahr 2001 wurde erstmals der Genort PARK 6 auf Chromosom 1p36 beschrieben und drei Jahre später der Nachweis erbracht, dass Mutationen in *PINK1* mit PARK6 assoziiert sind (Valente et al., 2001; Valente et al., 2004a und 2004b). Das *PINK1*-Gen besteht aus acht Exons und kodiert eine PTEN-induzierte Kinase1 (vergleiche Abbildung 3). Das Protein wiederum besteht aus 581 Aminosäuren, einem C-Terminus, einer in hohem Maße konservierten, d. h. bei 75-85 % aller Säugetiere identischen, Serin/Threonin-Kinase-Dömane, die sich von Aminosäure 156-509 erstreckt, sowie einem N-Terminus mit einer mitochondrialen Zieldomäne (Silvestri et al., 2005). Die meisten bislang gefundenen Mutationen befinden sich in der Serin/Threonin-Kinase-Domäne (Klein et al., 2007).

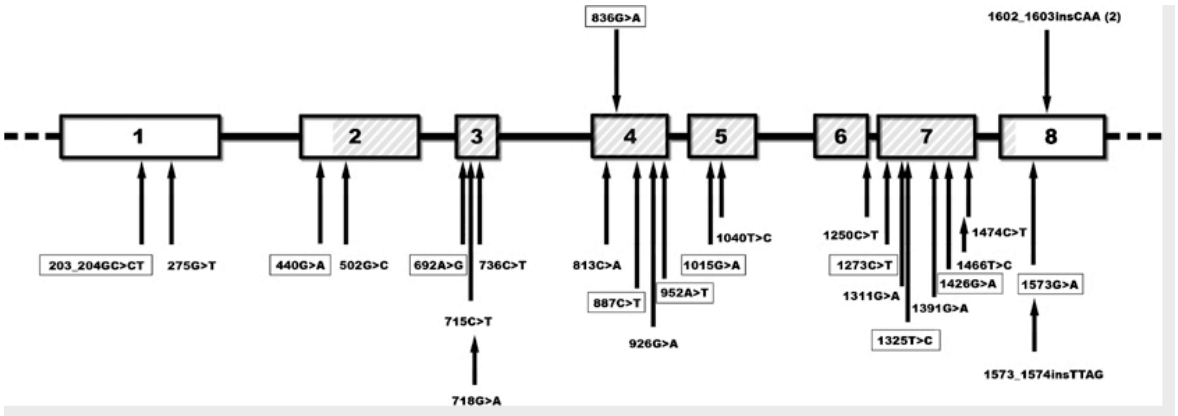


Abb. 3: *PINK1* mit Lokalisation der beschriebenen Mutationen

Im Unterschied zu *Parkin* und *DJ-1* sind bei *PINK1* genomische *Rearrangements*, also die Entstehung neu angeordneter Genome durch Translokation von Genen, relativ selten. Die meisten Mutationen sind *Missense* Mutationen, d.h. sinnentstellende Mutationen, bei denen eine andere Aminosäure in die Kette eingebaut wird, oder *Nonsense* Mutationen, die durch Einbau eines Stoppcodons zum vorzeitigen Kettenabbruch führen. Beides geht meistens mit einem Funktionsverlust des Proteins einher. Auf genomischer Ebene kommen diese Mutationen durch Punktmutation, also dem Austausch einer einzelnen Base, zustande. Zu einer Verschiebung des Leserasters und einer daraus resultierenden vollständigen Änderung der weiteren Aminosäuresequenz, einem sogenannten *Frameshift*, kommt es entweder durch Deletion, dem Verlust einer größeren Nukleotidsequenz, oder einer Insertion, dem Einfügen mehrerer Basen (Klein und Lohmann-Hedrich, 2007; Marongiu et al., 2007).

Die PTEN-induzierte Kinase1 gehört zum Ca^{+}/Calmodulin-Typ, ähnelt also solchen Kinasen, die in Muskelzellen zu finden sind. PTEN wiederum ist ein **P**hosphat- und **Ten**sin-Homologon, das in Tumorzellen gefunden wurde, dabei als Tumor-Suppressor fungiert und *PINK1* hochreguliert. Das Protein PINK1 selber ist vor allem in Mitochondrien lokalisiert und schützt Neurone vor Staurosporin-induzierter Apoptose (Valente et al., 2004a). Ist das Protein nicht voll funktionsfähig, zieht dies eine Dysfunktion der Mitochondrien nach sich und die Zellen sind empfindlicher gegen oxidativen Stress, was vor allem dopaminerge Neurone der Substantia nigra betrifft (Abou-Sleiman et al., 2006).

Im Unterschied zum *Parkin*-assoziierten Parkinsonsyndrom findet man beim *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom häufiger *Lewy bodies*, kleine eosinophile Einschlusskörperchen in melaninhaltigen Nervenzellen, die für den Morbus Parkinson pathognomonisch sind (Klein und Schlossmacher, 2007). Beiden Parkinsonsyndromen gemein ist jedoch die, bereits bei heterozygoten Mutationsträgern sichtbare, verminderte ^{18}F-Dopa Aufnahme in der PET und eine daraus resultierende subklinische nigrostriatale Dysfunktion (Klein et al., 2007).

1.2.2. Ausprägung des *PINK1*-assoziierten Phänotyps

Im Phänotyp zeigt sich bei *PINK1*-Mutationsträgern meist ein *Early-onset* Parkinsonsyndrom, d.h. der Beginn der Erkrankung mit den klassischen Symptomen Bradykinesie, Rigor, Ruhetremor und posturaler Instabilität liegt vor dem 50. Lebensjahr. Diese Symptome sind oft asymmetrisch, also isoliert oder stärker ausgeprägt auf einer Körperseite zu finden und zeigen eher eine langsame Progredienz. Die Patienten sprechen häufig sehr gut auf die Behandlung mit L-Dopa an, entwickeln jedoch nicht selten Dyskinesien unter dieser Therapie. Zusätzlich können atypische Merkmale wie Hyperreflexie, Dystonie zu Beginn der Erkrankung oder autonome Dysfunktionen vorkommen, die jedoch bei *PINK1* eher selten beschrieben sind (Albanese et al., 2005, Hedrich et al., 2006).

1.3. Psychiatrische Störungen bei Parkinsonsyndromen

1.3.1. Psychiatrische Störungen bei idiopathischem Parkinsonsyndrom

In einer großen Querschnittstudie wurden 139 norwegische Parkinson-Patienten umfassend auf psychiatrische Syndrome mit dem *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* untersucht, das speziell für Patienten mit Stoffwechselstörungen des Gehirns entworfen wurde und sowohl Schwere als auch Frequenz von zehn psychiatrischen Symptomen erfasst, nämlich Wahn, Halluzination, Agitation, Depression, Angst, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Irritabilität und abnorme motorische Äußerungen (Aarsland et al., 1999). Dabei wiesen 61 % mindestens ein psychiatrisches Symptom auf, allen voran Depressionen (38 %), gefolgt von Halluzinationen (27 %) und Angststörungen (20 %); insgesamt 45 % der Patienten gaben zwei oder mehr Symptome an (Aarsland et al., 1999). In einer aktuellen Übersichtsarbeit sind die Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome bei Patienten mit Parkinsonsyndrom mit 30-40 % für depressive Symptome angegeben, bis zu 40 % für Angststörungen und sogar 50 % für psychotische Symptome, wenn man leichte Formen wie Illusionen oder vereinzelte visuelle Halluzinationen einschließt (Aarsland et al., 2009).

Auch dementielle Syndrome und leichte kognitive Beeinträchtigungen werden gehäuft bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom beschrieben, wobei die Zahlen für eine Demenz nach den Kriterien des DSM-III stark von 18-41 % variie-

ren (Tedrus et al., 2009). In einer aktuellen Querschnittstudie wiesen 21,8 % der Patienten mit Parkinsonsyndrom eine Demenz auf und 31,2 % zeigten leichte kognitive Beeinträchtigungen (Tedrus et al., 2009).

Wie bedeutsam solche psychiatrischen Syndrome für Patienten sind, zeigt eine weitere Querschnittstudie, in der Patienten mit Parkinsonsyndrom anhand eines Fragebogens über den Einfluss verschiedener nicht-motorischer Symptome auf ihre Lebensqualität befragt wurden (Barone et al., 2009). Dazu zählten neben psychiatrischen Symptomen auch gastrointestinale, respiratorische und kardiovaskuläre Beschwerden, Schmerzen, Erschöpfung, Apathie, Konzentrationsschwäche, Hauterscheinungen und die Harnwege betreffende Symptome. Dabei zeigte sich, dass psychiatrische Syndrome mit 66,8 % die am häufigsten berichteten nicht-motorischen Symptome waren und den größten Einfluss auf die Lebensqualität hatten (Barone et al., 2009).

1.3.2. Psychiatrische Störungen bei *Early-onset* Parkinsonsyndrom

Zu psychiatrischen Syndromen bei Patienten mit *Early-onset* Parkinsonsyndrom im Allgemeinen gibt es bislang kaum Studien oder Übersichtsartikel und es wurde bisher noch kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit psychiatrischer Syndrome bei Patienten mit *Early-onset* Parkinsonsyndrom und Patienten mit *Late-onset* Parkinsonsyndrom beschrieben. Zwar wurde angenommen, dass depressive Syndrome bei Patienten mit einem *Early-onset* Parkinsonsyndrom häufiger seien als bei Patienten mit einem *Late-onset* Parkinsonsyndrom (Kostic et al., 1994). Diese Hypothese konnte bislang jedoch nicht bestätigt werden. In einer Studie, in der 45 Patienten mit *Early-onset* Parkinsonsyndrom untersucht wurden, ergab sich eine Häufigkeit für depressive Störungen von 36 %, die damit den Angaben bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom entspricht (Filho et al., 2007).

Die meisten Veröffentlichungen beschäftigen sich direkt mit den klinischen Befunden einer der monogenetisch bedingten Formen des *Early-onset* Parkinsonsyndroms. So zeigen beispielsweise Mutationen in *DJ-1*, *Parkin* oder auch *PINK1* einen frühen Erkrankungsbeginn. In der phänotypischen Ausprägung dieser Mutationen konnten bislang keine spezifischen Unterschiede hinsichtlich psychiatrischer

Symptome gefunden werden, die es möglich machen, von einem bestimmten psychiatrischen Phänotyp auf eine genetische Veränderung zu schließen.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit vergleicht erstmals die Häufigkeit nicht-motorischer Symptome bei verschiedenen, genetisch determinierten Parkinsonsyndromen (Kasten et al., 2010). Dabei zeigt sich, dass psychiatrische Störungen bei Patienten mit *DJ-1*-Mutation eher selten zu sein scheinen. Bei den berichteten 12 *DJ-1*-Mutationsträgern wurden weder depressive Störungen, noch Angststörungen oder kognitive Beeinträchtigungen gefunden, wobei zu berücksichtigen ist, dass diese Gruppe für statistische Aussagen sicherlich zu klein und damit nur bedingt aussagekräftig ist. Der Vergleich von *Parkin*- mit *PINK1*-Mutationsträgern zeigt, dass psychiatrische Syndrome deutlich häufiger bei *PINK1*-Mutationen vorkommen, bei denen Depressionen bei 30,1 %, Angststörungen bei 36,6 %, Halluzinationen bei 15,0 % und Demenzen bei 11,1 % der Patienten beschrieben wurden. In der Gruppe der *Parkin*-Mutationsträgern dagegen betrug der Anteil von Patienten mit Depressionen 8,2 %, Angststörungen 7,3 % Halluzinationen 3,4 % und Demenzen 4,8 % (Kasten et al., 2010).

1.3.3. Psychiatrische Störungen bei *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom

Psychiatrische Syndrome scheinen also gerade bei *PINK1*-Mutationsträgern relativ häufig zu sein. In der Literatur werden vor allem Depressionen und Psychosen mit visuellen Halluzinationen sowie Angststörungen beschrieben (Bonifati et al., 2005; Ibáñez et al., 2006; Abou-Sleiman et al., 2006). Dabei handelt es sich jedoch zumeist um einzelne Fallbeschreibungen oder kleine Patientengruppen (Ephraty et al., 2007). Bislang liegt keine Metaanalyse vor, die sich systematisch mit der Erfassung psychiatrischer Syndrome bei Patienten mit *PINK1*-Mutation beschäftigt. Auch gibt es bisher kaum Berichte zu Häufigkeit und Ausprägung psychiatrischer Symptome bei heterozygoten Mutationsträgern. Das mag zum einen daran liegen, dass das *PINK1*-Gen und seine Bedeutung bei der Entstehung von Parkinsonsyndromen eine relativ neue Entdeckung ist (Valente et al., 2004a). Zum anderen sind Patienten mit *PINK1*-Mutation und gerade auch Familien mit mehreren Mutationsträgern nur sehr selten zu finden. In Deutschland sind bislang neben der von uns untersuchten Familie W lediglich zwei Schwestern einer weiteren Familie mit *PINK1*-Mutation beschrieben (Prestel et al., 2008).

Eine genaue Analyse psychiatrischer Symptome bei *PINK1*-Mutationsträgern kann also dazu beitragen, das phänotypische Spektrum von *PINK1*-Mutationen genauer zu definieren. Das Auftreten psychiatrischer Störungen kann auf eine genetisch vermittelte Vulnerabilität hinweisen. Außerdem erlaubt eine solche Analyse Rückschlüsse auf *PINK1*-assoziierte Pathomechanismen, die bei der Genese psychiatrischer Symptome von Relevanz sind und damit als Modell dienen können.

1.4. Die besondere Bedeutung heterozygoter *PINK1*-Mutationsträger

Bei einem autosomal rezessiven Erbgang, wie er für das *PINK1*-assoziierte Parkinsonsyndrom angenommen wird, wird davon ausgegangen, dass heterozygote Mutationsträger asymptomatisch bleiben und nicht erkranken. Im Falle von heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern gibt es jedoch Hinweise, dass diese ebenfalls motorische Parkinsonsymptome entwickeln können (Hedrich et al., 2006). Auch wurden bei dieser Probandengruppe erste (prä)klinische Veränderungen in MRT- und PET-Aufnahmen des Gehirns nachgewiesen (Kessler et al., 2005). Diese schwachen Symptome werden meist von den Betroffenen nicht wahrgenommen, so dass diese erst bei der genauen neurologischen Untersuchung festgestellt werden. Ursache für das Auftreten der diskreten Parkinsonsymptome könnte zum einen eine Haploinsuffizienz sein. Das bedeutet, dass das Allel ohne Mutation die Funktion des Proteins alleine nicht aufrechterhalten kann, also 50 % des Proteins für eine korrekte Funktion nicht ausreichen. Andererseits könnte es einen dominant-negativen Effekt des mutierten Allels auf das Wildtyp-Allel geben. Das bedeutet, das mutierte Allel dominiert über das Wildtyp-Allel und stört es dadurch in seiner Funktion (Klein et al., 2007).

Das Auftreten von *PINK1*-assoziierten Symptomen bei homozygoten und heterozygoten Mutationsträgern lässt sich am besten in großen Familien beobachten. Dabei müssen, wenn man von DeNovo-Mutationen absieht, die Eltern homozygoter Mutationsträger beide je ein *PINK1*-Allel mit einer Mutation tragen. Das Aufeinandertreffen zweier heterozygoter Mutationsträger ist deutlich wahrscheinlicher in Familien, in denen Ehen zwischen Blutsverwandten geschlossen wurden. Stammen beide Ehepartner von gemeinsamen Vorfahren ab, ist die Mutation meist

identisch. Je höher der Grad der Blutsverwandtschaft ist, desto höher ist diese Wahrscheinlichkeit und damit das 25 %ige Risiko, dass das Kind homozygot für die entsprechende Mutation ist. Kommen die Eltern aus verschiedenen Ursprungsfamilien, kann ein homozygotes Kind compound heterozygot für *PINK1* sein, also beide Allele sind durch Mutation verändert, die Mutationen jedoch unterscheiden sich.

1.5. Fragestellung

- Sind psychiatrische Syndrome Teil des Phänotyps einer *PINK1*-Mutation?

- Wenn ja, welche psychiatrischen Syndrome gehören zum Spektrum des Phänotyps einer *PINK1*-Mutation?

- Gibt es Unterschiede in Art und Häufigkeit von psychiatrischen Syndromen bei homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern?

- Treten psychiatrische Syndrome bei *PINK1*-Mutationen immer im Zusammenhang mit einem Parkinsonsyndrom auf? Wenn ja, wie ist der zeitliche Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation der psychiatrischen Symptome und der Erstmanifestation der motorischen Symptome?

- Lässt sich eine direkte Blutsverwandtschaft des Elternpaares I.1 und I.2 der homozygoten *PINK1*-Mutationsträger der Kernfamilie W nachweisen (Stammbaum I im Anhang, S. 95)?

Um die Fragestellungen dieser Arbeit zu beantworten, wurde ein dreistufiges Vorgehen festgelegt. Zunächst wurden alle erreichbaren Mitglieder einer Familie, in der *PINK1*-assoziierte Parkinsonsyndrome gehäuft auftreten, systematisch hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen untersucht. Im zweiten Schritt wurde der Stammbaum dieser Familie erweitert. Zum einen, um zu überprüfen, ob das Elternpaar I.1 und I.2 von denselben Vorfahren abstammt und zum anderen, um möglicherweise weitere Familienmitglieder für eine ausführliche psychiatrische Untersuchung rekrutieren zu können. Anschließend erfolgte im dritten Schritt die Erstellung einer Literaturübersicht zur Erfassung und quantitativen Auswertung aller bislang klinisch-psychiatrisch beschriebenen *PINK1*-Mutationsträger (Stand Januar 2009).

2. MATERIAL UND METHODEN

Im folgenden Kapitel werden die für die Fragestellung relevanten Methoden beschrieben, die sich insbesondere auf die psychiatrische Charakterisierung der Mutationsträger beziehen. Da die genetische Charakterisierung und die neurologischen Untersuchung im Rahmen des interdisziplinären Forschungsprojektes der Universität zu Lübeck nicht Gegenstand dieser Arbeit waren und daher auch nicht von der Verfasserin durchgeführt wurden, wird die genetische und neurologische Charakterisierung der Studienteilnehmer bereits im Methodenkapitel dargestellt.

2.1. Untersuchung einer Familie mit *PINK1*-Mutation

2.1.1. Rekrutierung der Familie W

Der Patient R.W. (II:3, Stammbaum I im Anhang, S. 95), bei dem bereits 1975 ein klassisches Parkinsonsyndrom diagnostiziert wurde, kam über das Universitätsklinikum Göttingen zur weiteren klinischen und genetischen Untersuchung in die Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Arbeitsgruppe Prof. C. Klein (Research Group Clinical and Molecular Neurogenetics). Grund für die Überweisung nach Lübeck war die Tatsache, dass drei seiner fünf Geschwister ebenfalls an einem Parkinsonsyndrom erkrankt waren, so dass eine genetische Ursache vermutet wurde.

Deshalb wurde der Patient zunächst auf Mutationen im *Parkin*-Gen (PARK 2) und dem *DJ-1*-Gen (PARK 7) getestet. Beide Untersuchungen waren negativ. Nachdem 2004 erstmals über Mutationen in *PINK1* berichtet wurde, wurde derselbe Patient nachträglich auf Mutationen in diesem Bereich untersucht und man entdeckte eine homozygote *Nonsense* Mutation in Exon 7 (c. 1366C>T → p. Gln456Stop). Das bedeutet, dass der Patient auf beiden Allelen eine identische Punktmutation an Stelle 1366 trägt, bei der Cytosin durch Thymin ersetzt ist, was als Stoppcodon gelesen wird und dadurch zum vorzeitigen Abbruch der Aminosäurekette führt.

2.1.2. Erweiterung der Familie W

Unter Mitarbeit des Familienmitgliedes III:1 (Stammbaum I im Anhang, S. 95) gelang es, Kontakt zu 18 weiteren Familienangehörigen aufzunehmen und sie 2005 zu einer ausführlichen Untersuchung zu motivieren. Dazu bereit erklärten sich vier der fünf Geschwister von Patient II:3, inklusive der drei Patienten mit Parkinsonsyndrom (II:1, II:5 und II:7), sowie 15 von insgesamt 16 ihrer Kinder. Ein Kind (III:10) eines der betroffenen Geschwister des Indexpatienten war aufgrund einer schweren psychiatrischen Erkrankung nicht für die Untersuchung greifbar. Da die Familie im Hunsrück lebt, wurden Termine angeboten, die jeweils ein Wochenende umfassten, an denen die gesamten Untersuchungen durchgeführt wurden.

2.1.3. Durchgeführte Untersuchungen

Alle 20 Probanden wurden nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie genetisch und klinisch untersucht, einschließlich einer ausführlichen psychiatrischen Charakterisierung, worauf im Abschnitt 2.2 näher eingegangen wird (Aktenzeichen 00-135, Ethikvotum im Anhang, S. 94). Über das bereits verstorbene Elternpaar (I:1 und I:2, Stammbaum I im Anhang, S. 95) sowie die beiden Familienmitglieder, die nicht an der Untersuchung teilnehmen konnten (II:9 und III:10), wurde eine Fremdanamnese mit Hilfe der *Family History Research Diagnostic Criteria* (*FH-RDC*, Endicott et al., 1978*)* erhoben.

Die genetische Typisierung und die klinisch neurologischen Untersuchungen wurden von der Research Group Clinical and Molecular Neurogenetics der Universität zu Lübeck durchgeführt. Die genetische Untersuchung zeigte, dass unter den 20 Familienmitgliedern vier homozygote *PINK1*-Mutationsträger, elf heterozygote *PINK1*-Mutationsträger und fünf Familienmitglieder ohne Mutation waren. Kein Familienmitglied war compound heterozygot. Bei allen homozygoten und heterozygoten Familienmitgliedern wurde dieselbe *Nonsense* Mutation in Exon 7 (c. 1366C>T → p. Gln456Stop) nachgewiesen. Bislang wurde dieselbe Mutation bei fünf weiteren Patienten gefunden, zweimal in homozygoter und dreimal in heterozygoter Form (Bonifati et al., 2005; Zadikoff et al., 2006 und Abou-Sleiman et al., 2006), jedoch kein einziges Mal in 460 Kontrollchromosomen, was sich als Hinweis auf seine pathogenetische Funktion deuten lässt (Hedrich et al., 2006).

Desweiteren fand eine ausführliche neurologische Untersuchung nach dem Protokoll der *Unified Parkinson Disease Rating Scale Part III* (*UPDRS*, Goetz et al., 2005*)* statt, die zusätzlich auf Video aufgezeichnet wurde. Diese Aufnahmen wurden von einem weiteren unabhängigen Spezialisten für Bewegungsstörungen ausgewertet, der, ebenfalls wie die Erstuntersucher, blind gegenüber Mutationsstatus und Familienstruktur war. Die Diagnosestellung eines Parkinsonsyndroms erfolgte nach den *UK-Brain-Bank*-Kriterien (Hughes et al., 1992) und die Schweregradeinteilung nach der Skala von Hoehn & Yahr (Hoehn und Yahr, 1967). Gravierende kognitive Störungen wurden mit Hilfe des *Mini Mental State Examination* (*MMSE*, Deutsche Adaption von Kessler J et al., 2000 nach Folstein MF et al., 1975*)* diagnostiziert (*Cut-off* 27/30 Punkte). Zehn Familienmitglieder stellten sich außerdem drei Jahre später für eine Verlaufskontrolle zur Beurteilung der motorischen Beeinträchtigung zur Verfügung.

Die Diagnose „definitives Parkinsonsyndrom“ wurde gestellt bei einer ausgeprägten Bradykinese *(Score 4, UPDRS Part III)* und einem weiteren der Kardinalsymptome Rigor, Tremor oder posturale Instabilität. Als „wahrscheinlich erkrankt“ galt die Kombination von milder Bradykinese *(Score 2*, *UPDRS Part III)* mit einem zusätzlichen Kardinalsymptom und einem unbekannten Ansprechen auf L-Dopa. Ein „mögliches Parkinsonsyndrom“ beinhaltete entweder eine isolierte milde Bradykinese *(Score 2*, *UPDRS Part III*) oder die Kombination aus geringfügiger Bradykinese *(Score1*, *UPDRS Part III)* und geringfügigem Rigor *(Score 1*, *UPDRS Part III*; Goetz et al., 2005*)*.

Klinisch-neurologisch wurde bei allen vier homozygoten Mutationsträgern ein definitives Parkinsonsyndrom nachgewiesen. Alle vier homozygoten *PINK1*-Mutationsträger erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Antiparkinsonmedikation mit L-Dopa, teilweise in Kombination mit einem MAO B-Hemmer, Amantadin, Muscarinrezeptoragonisten und/oder Dopaminagonisten. Unter den elf heterozygoten Mutationsträgern wurden zunächst zwei wahrscheinliche Parkinsonsyndrome und vier mögliche Parkinsonsyndrome diagnostiziert. Zehn heterozygote *PINK1*-Mutationsträger wurden drei Jahre später erneut ausführlich neurologisch untersucht, wobei sich bei drei Patienten erstmals eine motorische Beeinträchtigung nachweisen ließ (III.4, III.6, III.12, Tabelle I im Anhang, S. 96 ff.) und ein weiterer Mutationsträger eine Verschlechterung von möglichem zu wahrscheinlichem Parkinson-

syndrom zeigte (III.11). Zusätzlich wurde bei einem der fünf Familienmitglieder ohne Mutation ein sekundäres Parkinsonsyndrom nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma festgestellt, welches sich in der Symptomatik klinisch von denen der anderen Familienmitglieder unterscheidet. Zum einen manifestieren sich die Symptome bei diesem Patienten eher symmetrisch in beiden Körperhälften und zum anderen ist die Krankheitsprogredienz in diesem Fall deutlich langsamer.

Weitere Untersuchungen umfassten Riechtests, funktionelle und strukturelle Bildgebung mittels MRT, Ultraschall und EEG, okulomotorische Testung, Schmerzwahrnehmung, Hautproben zur Fibroblastenkultivierung sowie Entnahme von Blutproben zur DNA-Asservierung. Auf diese Untersuchungen wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen, da sie für das Auftreten psychiatrischer Störungen bei *PINK1*-Mutationen nicht relevant sind. Alle genannten Untersuchungen wurden im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt.

2.2. Psychiatrische Untersuchung

Die psychiatrische Untersuchung wurde von der Verfasserin nach einer Einarbeitung und enger Supervision durch die Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, Prof. Dr. med. Rebekka Lencer, und die langjährig in der Psychiatrie erfahrene Ärztin, Dr. med. Susanne Steinlechner, durchgeführt. Alle Familienmitglieder wurden mit Hilfe der deutschen Übersetzung des Strukturierten Klinischen Interviews für *DSM-IV*, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* SKID I und II auf das Vorliegen einer psychiatrischen Störung während der gesamten Lebenszeit hin untersucht (Wittchen et al., 1997). Zur Diagnosestellung wurde zunächst der jeweilige Lebenslauf mit schulischer Ausbildung, beruflichem Werdegang, Familienstand und wichtigen Lebensereignissen exploriert. Außerdem wurde eine ausführliche somatische Anamnese, einschließlich der aktuellen Medikation, erhoben. Die psychiatrischen Untersucher waren zum Zeitpunkt der Befragung blind gegenüber der neurologischen Diagnose und dem Mutationsstatus der Versuchsteilnehmer.

2.2.1. Strukturiertes Klinisches Interview für *DSM-IV* (SKID) I

Das SKID I fragt die Kriterien von Achse-I-Störungen ab, also die klinisch psychiatrischen Erkrankungen. Dazu gehören affektive, sowie psychotische und assoziierte Symptome (Sektionen A, B, C und D), Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen (Sektion E), Angststörungen (Sektion F), somatoforme Störungen (Sektion G), Essstörungen (Sektion H) und Anpassungsstörungen (Sektion I). Die Sektion J bezieht sich auf weitere optionale Störungen, darunter akute Stressstörung, Minor Depression, MAD (Störung mit gemischten affektiven Merkmalen), sowie frühere manische und hypomanische Episoden.

Zusätzlich enthält das SKID I die Kriterien zur globalen Beurteilung der Leistungsfähigkeit (Achse V, *GAF = Global Assessment of Functioning)*, eingeteilt in Zehnerschritte: beginnend mit 100 Punkten (hervorragende Funktion), 90 (keine oder nur minimale Symptome), 80 (Symptome als vorübergehende Reaktion auf psychosoziale Stressoren), 70 (einige leichte Symptome), 60 (mäßig ausgeprägte Symptome oder regelmäßig ausgeprägte Schwierigkeiten bezüglich der sozialen Leistungsfähigkeit), 50 (ernsthafte Symptome), 40 (Beeinträchtigung der Realitätswahrnehmung oder der Kommunikation), 30 (ernsthafte Beeinträchtigung durch Wahngedanken oder Halluzinationen sowie der Kommunikation und des Urteilsvermögens), 20 (Selbst- oder Fremdgefährlichkeit oder weitgehende Beeinträchtigung der Kommunikation), 10 (ständige Gefahr für sich und andere), sowie 0 (inadäquate Information). Diese Einteilung gilt für den Beurteilungszeitraum einer Woche mit der niedrigsten Leistungsfähigkeit im vergangenen Monat und wird vom Untersucher auf der Grundlage des geführten Interviews beurteilt. Bei Bedarf können auch Zwischenwerte (z.B. 55) kodiert werden (Wittchen et al., 1997).

2.2.2. Strukturiertes Klinisches Interview für *DSM-IV* (SKID) II

Mit dem SKID-II-Interview werden die Achse-II-Störungen, also Persönlichkeitsstörungen erfasst. Hierzu wird dem Probanden zunächst ein Fragebogen mit 117 Fragen, die mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind, zur Bearbeitung gegeben. Das Interview beginnt mit einem kurzen Explorationsleitfaden, der offene Fragen zur Person enthält. Dazu gehören unter anderem „Wie würde sich der Proband selber beschreiben?“, „Wie wird er von anderen Leuten charakterisiert?“, „Wie kommt er mit sich selbst aus?“ und „Wer sind die wichtigsten Menschen in seinem

Leben?“. Im Anschluss daran werden im strukturierten Interview die mit „ja“ beantworteten Fragen auf ihre Validität hin überprüft.

Zur Beantwortung der Fragen ist der Proband darauf hinzuweisen, dass er sich dabei auf den Zeitraum der letzten fünf bis zehn Jahre beziehen soll und nicht auf die vergangenen Wochen, in denen möglicherweise akute psychische Probleme bestanden haben, die das Ergebnis dieses Tests verfälschen könnten. Eine Ausnahme stellen die Fragen dar, die eine antisoziale Persönlichkeitsstörung erfragen und sich auf den Zeitraum vor dem 15. bzw. 13. Lebensjahr beziehen, was im Fragebogen explizit erläutert wird.

Abschließend werden im Protokoll- und Ergebnisblatt die für die jeweiligen Persönlichkeitsstörungen erfüllten Kriterien ermittelt und anhand von definierten *Cut-offs* (wie viele Kriterien aus den angeführten müssen mindestens erfüllt sein), die entsprechenden Diagnosen gestellt. So müssen z.B. für eine selbstunsichere Persönlichkeitsstörung vier Kriterien von insgesamt sieben zutreffen (*Cut-off* 4/7). Das SKID II berücksichtigt die Merkmale von zwölf Konstrukten zu Persönlichkeitsstörungen entsprechend dem *DSM-IV*, nämlich selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotype, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline und antisoziale Persönlichkeiten (Wittchen et al., 1997).

2.2.3. *Familiy History Research Diagnostic Criteria* (*FH-RDC*)

Vier weitere Familienmitglieder standen für die Studie nicht zur Verfügung, nämlich die bereits verstorbenen Eltern des Indexpatienten, sein Bruder und eine Nichte. Um Rückschlüsse auf vorliegende psychiatrische Störungen dieser Familienmitglieder ziehen zu können, wurden sie fremdanamnestisch mit Hilfe des *FH-RDC* untersucht. In diesem Interviewbogen werden zunächst allgemeine, offene Fragen gestellt, z.B. „Ob bereits psychiatrische Diagnosen bei dem entsprechenden Familienmitglied bekannt sind?“ und „Ob der/die Verwandte deshalb in Behandlung war oder ist?“. Im Anschluss daran werden auch hier die einzelnen Symptome Depression, Manie, Wahn, Alkoholmissbrauch, Drogenmissbrauch und in groben Zügen die Persönlichkeitsstörungen erfragt, wobei alle Fragen mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können und dadurch auf mögliche psychiatrische Erkrankungen anderer Familienmitglieder geschlossen werden kann (Endicott et al., 1978).

2.3. Erweiterung des Stammbaums der Familie W

Eine Erklärung für das Zusammentreffen zweier heterozygoter Mutationsträger derselben *PINK1*-Mutation, wie es bei den Eltern I.1 und I.2 (Stammbaum I im Anhang, S. 95) des Indexpatienten der Fall war, wäre eine Blutsverwandtschaft der beiden Eltern, die möglicherweise einige Generationen zurück liegen kann. Auch in der Literatur werden bei Familien mit *PINK1*-Mutation häufig Ehen zwischen nahen Blutsverwandten beschrieben (Valente et al, 2004b; Chishti et al., 2006). Die systematische Erstellung eines Stammbaumes kann darüber hinaus die Möglichkeit eröffnen, weitere Mutationsträger ausfindig zu machen und für weiterführende Untersuchungen zu rekrutieren. Deshalb erfolgte im zweiten Schritt die Erweiterung des Stammbaumes von Familie W.

2.3.1. Vorarbeit

Zum Erlernen einer solchen systematischen Stammbaumrecherche absolvierte die Verfasserin ein einwöchiges Praktikum im September 2005 an der Europäischen Akademie (EURAC) im Institut für Genetische Medizin unter Leitung von Prof. Peter P. Pramstaller in Bozen. Diese Abteilung widmet sich der Erforschung monogener und komplex–genetischer Erkrankungen. Dafür stehen im alpinen Raum Mikroisolate zur Verfügung, also kleine, genetisch homogene Bevölkerungen, die von wenigen gemeinsamen Vorfahren abstammen, den sogenannten Gründerpopulationen. Bislang wurden aus drei solcher Mikroisolate im Vinschgau, nämlich Stilfs, Graun/Langtaufers und Martell klinische Daten und DNA–Proben von über 1200 Personen gesammelt und die Siedlungsgeschichte und Verwandtschaftsverhältnisse von Ahnenforschern rekonstruiert (Stand September 2005). Unter Anleitung des Historikers Dr. phil. Gerd Klaus Pinggera wurden zunächst alte Dokumente transkribiert, die in Sütterlin abgefasst waren. Anschließend wurde am Beispiel einer Familie aus Martell ein Stammbaum mit Hilfe des unten näher erläuterten Computerprogrammes Cyrillic erstellt.

2.3.2. Recherche am Wohnort der Familie W

Familie W ist auch heute noch ansässig im Hunsrück, einem Mittelgebirge in Südwestdeutschland, das heute zum größten Teil zu Rheinland-Pfalz gehört und mit

einem kleinen Teil zum Saarland. Unser Hauptansprechpartner III:1 und seine Mutter II:1 (Stammbaum I im Anhang, S. 95) sind in Emmelshausen und Umgebung ansässig, also im nördlichen Teil des Hunsrücks.

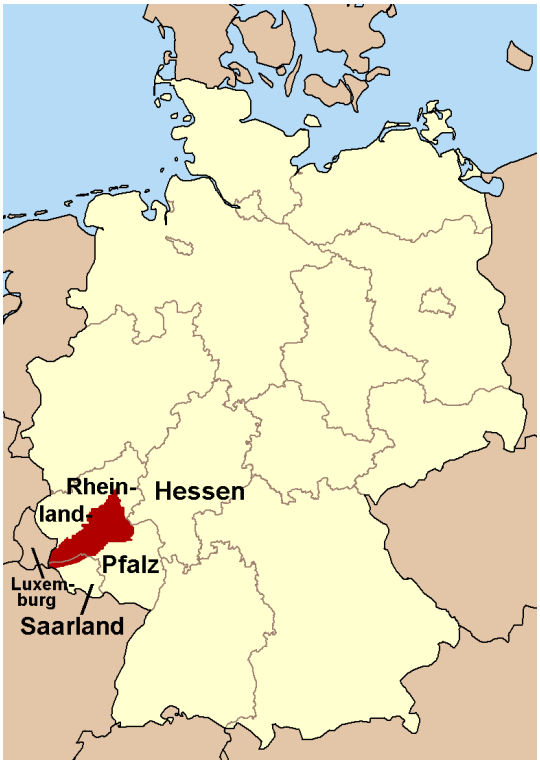


Abb. 4: Lage des Hunsrücks in Deutschland

Nach eigener Aussage des Patienten III:1 haben seine Großeltern und die Generationen davor ihre jeweiligen Ehepartner „im Umkreis von drei Kilometern“ gefunden. Über viele Generationen zurückreichende verwandtschaftliche Beziehungen formten ein soziales Netz. Dadurch ergab sich häufig ein sehr enger Heiratskreis. Dies erleichterte die Stammbaumrecherche vor Ort, da kaum Familienmitglieder den Hunsrück verlassen haben, noch Personen aus weit entfernten Regionen eingeheiratet haben, deren Spuren sich schnell hätten verlieren können.

Im April 2006 wurde der Stammbaum der Familie W anhand der Kirchenbücher, zurückreichend bis ins Jahr 1800, des Pfarramtes Bickenbach im Hunsrück in vertikaler Ebene erweitert. Dafür wurden zunächst, ausgehend von den Eltern unseres Indexpatienten II:3 (Stammbaum I im Anhang, S. 95), im Hochzeitsregister die Namen der Großeltern ausfindig gemacht, da bei den Eheschließungen meist die Namen der Eltern von Braut und Bräutigam mit angeführt sind. So war es möglich,

die Namen der vier Urgroßelternpaare über die Hochzeit der beiden Großelternpaare zu finden und relativ zügig die Stammfamilie zurückverfolgen.

Lag bei den beiden Ehepartnern eine Blutsverwandtschaft vor, so ist diese mit Angabe des Grades der Verwandtschaft meist direkt im Hochzeitsregister angegeben, da für eine solche Heirat eine Dispens erforderlich war, also eine Erlaubnis, erteilt vom zuständigen Pfarrer, dass die Ehe trotzdem vollzogen werden durfte.

Die Geburts- und Sterbedaten der einzelnen Personen wurden anschließend den jeweiligen Geburts- und Sterberegistern entnommen und über die Namen der Eltern bei Geburt bzw. über den Namen des Ehepartners im Sterberegister verifiziert. Die Ehepartner wiederum ergaben sich ebenfalls aus dem Hochzeitsregister, auch hier diente wieder der Name der Eltern zur Bestätigung, dass es sich tatsächlich um die gesuchte Person handelte.

Leider konnten nicht alle Sterbedaten lückenlos ermittelt werden, da die jeweils gesuchte Person, nur wenn sie unverheiratet geblieben war, im Sterberegister unter dem Namen der Eltern angeführt wurde, ansonsten aber unter dem des Ehepartners zu finden war. Wurde jedoch zwei oder mehrmals geheiratet, ergaben sich dadurch neue Nachnamen, so dass einige Personen nicht wieder gefunden wurden. Zu den Todesursachen war in den Büchern bis auf wenige Ausnahmen nichts vermerkt.

Zusätzlich wurden im Geburtsregister weitere Geschwister der Eltern des Indexpatienten ausfindig gemacht, indem innerhalb eines Zeitraums von etwa 30 Jahren, beginnend mit dem Datum der Hochzeit, verfolgt wurde, ob unter dem Namen der Großeltern weitere Kinder zu finden sind. Entsprechend wurde auch systematisch nach weiteren Kindern der beiden Großelternpaare gesucht. Natürlich musste hierbei berücksichtigt werden, dass einzelne Personen möglicherweise zwei oder mehrmals geheiratet haben und auch aus diesen Verbindungen weitere Kinder entstanden sein können. Uneheliche Kinder sind, wenn überhaupt, nur unter dem Namen der Mutter im Geburtsregister zu finden. All diese Feinheiten machen ein möglichst genaues Studium der vorliegenden Bücher erforderlich.

Der Stammbaum in horizontaler Ebene wurde durch Aussagen noch lebender Familienmitglieder erweitert. Vor allem die Mitarbeit von Patientin II:1 ermöglichte die Erweiterung der väterlichen Linie mit allen Geschwistern des Vaters und deren Kindern. Die Informationen von Familienmitglied III:1 erweiterten den Stammbaum um die vierte und jüngste Generation, die allerdings alle jünger als 18 Jahre sind und somit einer persönlichen psychiatrischen Untersuchung nicht zur Verfügung standen (Stand 2006).

2.3.3. Übertrag der Daten und Bearbeitung in Cyrillic

Alle Daten wurden im Programm Cyrillic 2.1. für Windows (Version 2.1.3.) eingegeben. Dieses Programm ermöglicht die Eingabe aller Daten der einzelnen Familienmitglieder, wobei ausgewählt werden kann, welche dieser Details später im eigentlichen Stammbaum erscheinen sollen. Zusätzlich ermöglicht Cyrillic das automatische Anzeigen von Blutsverwandtschaften.

2.4. Literaturrecherche zur Erfassung klinisch-psychiatrisch beschriebener *PINK1*-Mutationsträger

Der dritte Teil dieser Arbeit bestand darin, eine Literaturübersicht zur Phänotypisierung *PINK1*-determinierter Parkinsonsyndrome mit einem Schwerpunkt auf Vorkommen und Häufigkeit psychiatrischer Störungen zu erstellen. Ziel war eine quantitative Auswertung aller in der Literatur beschriebenen *PINK1*-Mutationsträger hinsichtlich psychiatrischer Syndrome wie depressive Störungen, Schizophrenie-Spektrum-Störungen, Angst- und Zwangsstörungen sowie kognitive Beeinträchtigungen. Deshalb wurde vor allem nach Artikeln gesucht, die einzelne Patienten ausführlich klinisch beschreiben. Für die Recherche wurde die „Medline Datenbank“ über das Suchprogramm „PubMed“ genutzt, einem Service der *U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health*, Homepage unter http://www.ncbi.nlm.nih.gov. Eine zeitliche Begrenzung wurde nicht gewählt, da *PINK1* eine relativ junge Entdeckung ist und die ersten Veröffentlichungen aus dem Jahr 2001 stammen.

2.4.1. Literaturrecherche zu „*PINK1*“

Unter dem Suchbegriff „*PINK1*“ ergaben sich 203 Treffer (Stand 31.01.2009), die zunächst nur anhand ihrer Zusammenfassungen bearbeitet wurden. Dabei wurden im ersten Schritt 98 Artikel aussortiert, die sich ausschließlich mit der Genetik von *PINK1* oder mit der Funktion der PTEN-induzierten Kinase1 befassen, also alle ausschließlich genetischen, biochemischen, molekularen und pathogenetischen Veröffentlichungen. Unter den verbleibenden 105 Arbeiten befanden sich 35 Übersichtsartikel, die jeweils nur einen sehr allgemeinen Überblick über die genetisch determinierten Parkinsonsyndrome geben und daher nicht verwendet werden konnten.

Die restlichen 70 Artikel wurden im Volltext bearbeitet. Leider waren drei Veröffentlichungen im Original nur in chinesischer (zwei Artikel) bzw. japanischer Sprache (ein Artikel) erhältlich, weshalb sie lediglich als Zusammenfassung berücksichtigt werden konnten. Von diesen 70 Artikeln wurden zwölf weitere aussortiert, in denen Patienten genetisch untersucht wurden, ohne dass eine *PINK1*-Mutation zu finden war. Weitere zwölf Veröffentlichungen enthielten keine klinischen Informationen, sondern beschreiben ausführlich den genetischen Status der Patienten.

Die verbleibenden 46 Artikel befassen sich mit der klinischen Symptomatik von *PINK1*-Mutationsträgern, jedoch war bei sieben Studien nicht nachzuvollziehen, ob die Patienten psychiatrisch untersucht wurden. Als Einschlusskriterium für Patienten mit *PINK1*-Mutation aber ohne psychiatrische Störung musste zumindest „*no other diseases*“, „*absence of non-motor symptoms*“ oder „*Parkinson with no atypical features*“ erwähnt sein.

Somit wurden abschließend von 39 Artikeln 34 ausgewertet, da berücksichtigt wurde, dass einige Studien dieselben Patienten beschreiben, ohne dabei neue Informationen über Auftreten und Verlauf psychiatrischer Syndrome zu enthalten. Über Mutationsstatus, Klinik und demographische Daten konnte vermieden werden, denselben Patienten doppelt aufzuführen.

2.4.2. Literaturrecherche zu „PARK6“

Der Vollständigkeit halber wurde eine weitere Recherche unter dem Begriff „PARK6“ durchgeführt. Unter diesem Begriff ergaben sich 54 Treffer (Stand 31.01.2009), wobei 40 Artikel bereits durch den Suchbegriff „*PINK1*“ bekannt waren. Mit den verbleibenden 14 Veröffentlichungen wurde wie bei der vorangegangen Recherche verfahren. Sieben Artikel beschäftigen sich ausschließlich mit Genetik, Biochemie oder molekularen Untersuchungen und weitere vier Veröffentlichungen beschreiben die Patienten nicht klinisch. Dementsprechend konnten lediglich drei zusätzliche Artikel in der Literaturübersicht berücksichtigt werden.

2.4.3. Bearbeitung der Daten aus der Literaturrecherche

Insgesamt wurden 37 Veröffentlichungen berücksichtigt. Darunter befinden sich sechs Fall-Kontrollstudien. Weitere 19 Artikel beschreiben Querschnittstudien, wobei einige Studien sporadische Parkinsonpatienten zur Grundlage haben und andere Arbeiten mehrere Familien mit Parkinsonerkrankung untersucht haben. Wird nur eine einzelne Familie beschrieben, wurde das als Familienstudie gewertet. Davon waren unter den bearbeiteten Veröffentlichungen zehn Studien zu finden. Die verbleibenden zwei Arbeiten beschreiben jeweils nur einen einzigen Patienten, sind also Fallstudien.

Durch die Bearbeitung dieser Artikel konnten insgesamt 142 *PINK1*-Mutationsträger identifiziert und klinisch erfasst werden (Stand Januar 2009). Darunter befinden sich homozygote, compound heterozygote und heterozygote *PINK1*-Mutationsträger. Zusätzlich wurden weitere 51 heterozygote *PINK1*-Mutationsträger erfasst, die zum Zeitpunkt der Untersuchung kein definitives Parkinsonsyndrom aufwiesen, weshalb diese Gruppe als heterozygot asymptomatisch bezeichnet wurde, obwohl zu möglichen psychiatrischen Syndromen keine Informationen vorliegen.

2.4.4. Statistische Auswertung

Allgemein ergab sich die Auswahl der statistischen Methoden aus der Art und dem Skalenniveau der vorliegenden Daten und erfolgte zusammen mit Dr. med. Maike Kasten aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, die eine besondere Expertise auf dem

Gebiet der Epidemiologie nicht-motorischer Symptome bei Parkinsonsyndromen aufweist (Kasten et al., 2010).

Es wurden für kategorische Daten Chi-Quadrat Tests (ohne Yates Korrektur) mit einem Freiheitsgrad berechnet, um so die Häufigkeiten zweier Merkmale zwischen zwei Gruppen zu vergleichen. Im Einzelnen sind das:

- Mutationen innerhalb oder außerhalb der Kinase-Domäne bei homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern
- Mutationen innerhalb oder außerhalb der Kinase-Domäne bei psychiatrisch auffälligen und psychiatrisch unauffälligen *PINK1*-Mutationsträgern
- Geschlechterverteilung zwischen homozygoten und heterozygoten (symptomatischen und asymptomatischen) *PINK1*-Mutationsträgern
- Art des Parkinsonsyndroms (sporadisch oder familiär) und Konsanguinität zwischen homozygoten und heterozygoten (symptomatischen und asymptomatischen) *PINK1*-Mutationsträgern
- Art des Parkinsonsyndroms (definitiv, möglich, wahrscheinlich) zwischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern
- Häufigkeit psychiatrischer Syndrome zwischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern
- Häufigkeit psychiatrischer Syndrome zwischen *PINK1*-Mutationsträgern und der Allgemeinbevölkerung

Für kontinuierliche Daten wurden T-Tests mit zwei Freiheitsgraden berechnet, um die Mittelwerte zweier Stichproben miteinander zu vergleichen. Im Einzelnen sind das:

- Zeitlicher Zusammenhang zwischen Parkinsonsyndrom und psychiatrischem Syndrom innerhalb der Gruppen homozygoter und heterozygoter *PINK1*-Mutationsträger
- Zeitlicher Zusammenhang zwischen Parkinsonsyndrom und psychiatrischem Syndrom im Vergleich zwischen den beiden Gruppen homozygoter und heterozygoter *PINK1*-Mutationsträger

3. ERGEBNISSE

3.1. Klinisch-psychiatrische Untersuchung der Familie W

3.1.1. Psychiatrische Charakterisierung der Familienmitglieder

Klinisch-psychiatrisch fanden sich bei drei der vier homozygoten Mutationsträger Episoden schwerer Depression (II.1, II.5, II.7, Stammbaum II im Anhang, S. 98), die erstmals vier, acht und 13 Jahre vor den Parkinsonsyndromen aufgetreten waren. Zusätzlich wiesen zwei dieser Patienten weitere psychiatrische Störungen auf, nämlich eine zwanghafte Persönlichkeitsstörung (II.5) und eine Panikstörung (II.7) mit Agoraphobie. Der vierte homozygote Mutationsträger wies keinerlei psychiatrische Symptome auf (II.3).

Drei der homozygoten Mutationsträger waren seit mindestens zehn Jahren auf eine antidepressive Medikation eingestellt (II.1, II.5, II.7). Familienmitglied II.1 erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung seit etwa zehn Jahren eine medikamentöse Kombination aus Nortriptylin und Amitryptilin zur Behandlung einer rezidivierenden depressiven Störung. Den beiden anderen homozygoten Mutationsträgern wurde seit 15 Jahren (II.5) bzw. seit 20 Jahren (II.7) Maprotilin verordnet.

Auch bei acht der elf untersuchten heterozygoten Mutationsträger ergaben sich Hinweise auf psychiatrische Störungen. Sechs davon wiesen Schizophrenie-Spektrum-Störungen oder affektive Störungen auf, wobei Schizophrenie-Spektrum-Störungen psychotische bipolare Störungen, schizotype Persönlichkeitsstörungen und Schizophrenien beinhalten:

- Bipolare Störung mit psychotischen Symptomen (III.1, III.2) sowie zusätzlich Alkohol- und Benzodiazepinabusus (III.1) bzw. Alkohol- und Cannabisabusus (III.2)
- Schwere Depression ohne psychotische Symptome (III.12) und Angststörung sowie Alkoholmissbrauch
- Schizotypie (III.4) und Anpassungsstörung

- Wahrscheinliche Schizotypie (III.3, III.5; drei bzw. vier von neun Kriterien erfüllt) sowie zusätzlich eine depressive Episode ohne psychotische Symptome (III.3)

Bei den übrigen zwei heterozygoten erkrankten Mutationsträgern wurden andere psychiatrische Störungen diagnostiziert, nämlich eine Anpassungsstörung (III.6) und eine Zwangsstörung (III.8).

Nur drei der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger nahmen regelmäßig eine psychopharmakologische Medikation ein, dazu gehörten Lithium (III.1, III.2) und Reboxetin (III.3). Ein weiteres Familienmitglied hat in der Vorgeschichte wiederholt Fluspirilen-Depotspritzen erhalten und ein heterozygoter Mutationsträger bekam Oxazepam als Bedarfsmediaktion verordnet. Alle übrigen heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine psychopharmakologische Medikation.

Insgesamt lagen bei fünf der elf untersuchten heterozygoten Mutationsträger gleichzeitig ein mögliches oder wahrscheinliches Parkinsonsyndrom und psychiatrische Symptome vor. Ein Mutationsträger hatte ein mögliches, drei Jahre später ein wahrscheinliches Parkinsonsyndrom, wies aber keine psychiatrischen Symptome auf. Bei drei Mutationsträgern gab es keinen Hinweis auf ein Parkinsonsyndrom auf, aber es lagen psychiatrische Symptome vor. Drei Jahre später zeigten alle drei Zeichen eines möglichen Parkinsonsyndroms. Zwei der Mutationsträger waren sowohl psychiatrisch wie neurologisch unauffällig.

Von vier weiteren heterozygoten Mutationsträger (I.1, I.2, II.9, III.10, Stammbaum II im Anhang, S. 98) wurden fremdanamnestische Angaben mit Hilfe der *Family History Research Diagnostic Criteria* erhoben (Endicott et al., 1978). Dabei wurde eine Patientin mit Schizophrenie (III.10) beschrieben, sowie eine weitere mit schwerer Depression und psychotischen Symptomen (I.2), die zum Suizid der Patientin führte. Bei Familienmitglied II.9 konnte keine eindeutige psychiatrische Diagnose gestellt werden. Da er außerdem weder der genetischen noch neurologischen Untersuchung zur Verfügung stand und somit auch keine Aussage zu Mutationsstatus und neurologischer Diagnose getroffen werden kann, wurde er für die folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt.

Bei den fünf Familienmitgliedern ohne Mutation wiesen drei Mitglieder psychiatrische Symptome auf, darunter ein Familienmitglied mit einer schweren Depression (III.15) und zwei mit Anpassungsstörungen (III.13, III.16) sowie zusätzlicher Angststörung und Agoraphobie (III.13). Es wurde kein Patient mit Schizophrenie-Spektrum-Störung gefunden.

Die Details der klinischen Untersuchung sind in Tabelle I sowie im Stammbaum II im Anhang S. 96 ff. zusammengefasst.

Eine Übersicht bietet die folgende Tabelle:

Tab. 1: Klinische Befunde der Familie W

	Homozygote N=4	**Heterozygote N=11 + 3***	**Wildtyp N=5**
Definitives Parkinsonsyndrom	4 (100 %)	0	0
Mögliches Parkinsonsyndrom	0	4 (29 %)	0
Wahrscheinliches Parkinsonsyndrom	0	2 (14 %)	0
Sekundäres Parkinsonsyndrom	0	0	1 (20 %)
Psychiatrische Störungen			
Familienmitglieder mit mindestens einer psychiatrischen Lebenszeitdiagnose	3 (75 %)	8 + 2 (71 %)	3 (60 %)
Affektive Störung	3 (75 %)	2 + 1 (21 %)	1 (20 %)
Schizophrenie-Spektrum-Störung	0	5 + 2 (50 %)	0
Angststörung	1 (25 %)	1 (7 %)	1 (20 %)
Zwangsstörung	1 (25 %)	2 (14 %)	1 (20 %)
Anpassungsstörung	0	2 (14 %)	2 (40 %)
Sonstige Störung	0	4 (29 %)	1 (20 %)

Anmerkung: Elf heterozygote Mutationsträger wurden persönlich untersucht, *drei heterozygote Mutationsträger wurden anhand fremdanamnestischer Angaben diagnostiziert: I.1, I.2 und III.10

3.1.2. Beurteilung der globalen Leistungsfähigkeit

Nach den Kriterien zur globalen Beurteilung der Leistungsfähigkeit in der Woche vor der klinischen Untersuchung (*GAF,* Wittchen et al., 1997) erhielten drei der homozygoten *PINK1*-Mutationsträger 70 Punkte („einige leichte Symptome“), wobei zwei davon zum Zeitpunkt der Untersuchung psychiatrisch erkrankt waren: ein Patient (II.5, Stammbaum II im Anhang, S. 98) litt an einer depressiven Episode, ein weiterer Patient (II.7) seit zehn Jahren an einer Panikstörung mit Agoraphobie. Der dritte Patient (II.1) war zwar zum Zeitpunkt der Untersuchung psychiatrisch asymptomatisch, erhielt jedoch seit etwa zehn bis zwölf Jahren antidepressive

Medikamente (Nortriptylin und Amitriptylin). Der vierte homozygote Mutationsträger erreichte 90 Punkte („keine oder nur minimale Symptome“) und wies keine Lebenszeitdiagnose eines psychiatrischen Syndroms auf.

Von den elf heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern wurde ein Patient (III.2) im *GAF* mit 70 Punkten eingestuft, der zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer depressiven Episode litt. Alle anderen lagen zwischen 90 und 100 Punkten („hervorragende Funktion“), wobei ein Patient (III.12) zum Zeitpunkt der Untersuchung ebenfalls an einer depressiven Episode erkrankt war. Zwei weitere heterozygote Mutationsträger (III.1, III.5) wiesen zum Untersuchungszeitpunkt einen Alkoholabusus auf, etwa ein bis zwei Bier vier- bis fünfmal pro Woche. Bei zwei anderen Mutationsträgern (III.4, III.8) wurden schizotype und zwanghafte Persönlichkeitsstörungen diagnostiziert.

Von fünf Familienmitgliedern ohne Mutation erhielten vier jeweils 100 Punkte, einer 90, wobei ein Patient (III.13) zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Agoraphobie litt.

3.2. Stammbaumerweiterung

Durch die Recherche am Wohnort der Familie W konnte der Stammbaum mütterlicherseits bis 1800 rekonstruiert werden. Anhand des ältesten Geburtsregisters des Pfarramtes Bickenbach konnten zusätzlich noch die Namen der Ur-Ur-Ur-Großeltern der homozygoten Mutationsträger ermittelt werden, geboren etwa zwischen 1760 und 1780. Die Geburtsregister 1669-1791 sowie die Hochzeit- und Sterberegister 1705-1791 befinden sich im Bischöflichen Generalvikariat (BGV) in Trier. Die Generationen väterlicherseits konnten nur bis etwa 1860 zurückverfolgt werden, da die Vorfahren des Vaters aus anderen benachbarten Gemeinden zugezogen waren.

Da beide Elternteile (I.1 und I.2, Stammbaum I im Anhang, S. 95) der homozygoten Mutationsträger heterozygot für dieselbe *PINK1*-Mutation gewesen sein müssen, stammen beide Partner wahrscheinlich von denselben Vorfahren ab. Eine di-

rekte Blutsverwandtschaft konnte jedoch anhand der zur Verfügung stehenden Archivmaterialien nicht nachgewiesen werden. Allerdings wurden insgesamt drei Ehen zwischen Cousin und Cousine, verwandt im dritten Grad, in der mütterlichen Linie gefunden. Außerdem zeigt sich eine deutliche Häufung und Wiederholung derselben acht Nachnamen, wobei drei Nachnamen sowohl in der mütterlichen als auch in der väterlichen Linie zu finden sind.

Zu den Todesursachen bzw. Erkrankungen der Familienmitglieder wurden kaum Angaben in den Registern gefunden. Allerdings wurde bei drei Verwandten der Mutter eine Schüttellähmung (alte Bezeichnung für ein Parkinsonsyndrom) erwähnt, sowie ein Verwandter väterlicherseits durch das Interview der Kernfamilie als an Parkinson erkrankt beschrieben.

Der erweiterte Stammbaum III ist im Anhang (S. 99) zu finden.

3.3. Literaturrecherche zur Erfassung klinisch-psychiatrisch beschriebener *PINK1*-Mutationsträger mit quantitativer Auswertung

Entsprechend der im Methodenteil beschriebenen Kriterien für die Literaturrecherche konnten aus 37 bearbeiteten Artikeln insgesamt 142 *PINK1*-Mutationsträger klinisch erfasst und tabellarisch zusammengestellt werden (Quellenangabe Tabelle II im Anhang, S. 100 ff.). Mit eingeschlossen sind die Publikationen über Familie W sowie die Ergebnisse der ersten ausführlichen Untersuchung. Die Einteilung der Gruppen erfolgte nach Mutationsstatus, wobei insgesamt 65 homozygote sowie 13 compound heterozygote *PINK1*-Mutationsträger und 64 heterozygote *PINK1*-Mutationsträger mit klinischen Befunden beschrieben sind.

Für die statistische Berechnung der Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome bei *PINK1*-Mutationsträgern wurden zwei compound heterozygote *PINK1*-Mutationsträger ausgeschlossen, da nicht eindeutig zu beurteilen war, ob diese zwei *PINK1*-Mutationsträger psychiatrisch erkrankt waren. Da sie aber aus Veröffentlichungen entnommen sind, in denen weitere *PINK1*-Mutationsträger klinisch-psy-

chiatrisch beschrieben sind, wurden sie für die übrigen Berechnungen berücksichtigt (Rogaeva et al. 2004, Valente et al. 2004b).

Der Vollständigkeit halber wurden weitere 51 heterozygote *PINK1*-Mutationsträger in einer gesonderten Tabelle zusammengestellt. Alle 51 Personen sind Familienangehörige von symptomatischen *PINK1*-Mutationsträgern, die im Rahmen von Familienstudien genetisch untersucht wurden und zum Zeitpunkt der Untersuchung zumindest kein definitives Parkinsonsyndrom aufwiesen. Zu eventuell vorliegenden diskreten neurologischen Symptomen als Hinweis auf ein mögliches oder wahrscheinliches Parkinsonsyndrom wird keine Aussage gemacht. Trotzdem wurden diese 51 Personen zur Berechnung der Penetranz bei heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern herangezogen, da zumindest ein definitives Parkinsonsyndrom ausgeschlossen wurde.

Bezüglich der Frage nach möglichen psychiatrischen Syndromen, gibt es leider noch weniger Daten. Bei keinem dieser 51 Personen konnte eine Lebenszeitdiagnose einer psychiatrischen Störung sicher ausgeschlossen werden, weshalb diese 51 heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger nicht für die Berechnung von Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome verwendet werden konnten. Trotzdem werden diese 51 Personen im Weiteren als heterozygote asymptomatische *PINK1*-Mutationsträger bezeichnet.

Bei allen beschriebenen *PINK1*-Mutationsträgern wurde, soweit möglich, die Lokalisation der beschriebenen Mutation dokumentiert. Es wurden die soziodemographischen Daten und der familiäre Hintergrund erfasst, wobei der familiäre Hintergrund zum einen beinhaltete, ob innerhalb einer Familie Ehen zwischen Blutsverwandten geschlossen wurden, und zum anderen, ob noch weitere Familienmitglieder an einem Parkinsonsyndrom erkrankt waren. Daraus ergab sich, ob das Parkinsonsyndrom der untersuchten Person sporadisch auftrat oder eine familiäre Belastung vorlag. Die Erfassung der Informationen zum Parkinsonsyndrom diente primär dazu, einen Zusammenhang zwischen neurologischen und psychiatrischen Symptomen im Rahmen einer *PINK1*-Mutation herzustellen.

3.3.1. Lokalisation der beschriebenen *PINK1*-Mutationen

Alle klinisch beschriebenen und in dieser Arbeit erfassten *PINK1*-Mutationsträger wurden zunächst tabellarisch hinsichtlich der genetischen Veränderung beurteilt. Dazu wurden neben Mutationsstatus und Mutationsart auch die Änderung auf chromosomaler Ebene sowie die Veränderung der Aminosäuresequenz erfasst (Tabellen III, IV und V im Anhang, S. 102 ff.). Dabei wurden insgesamt 64 verschiedene *PINK1*-Mutationen beschrieben, die in Tabelle VI (Anhang, S. 109 ff.) zusammengestellt sind.

Am häufigsten sind *Missense* Mutationen mit 72 %, gefolgt von Fr*ameshift* Mutationen (11 %) und *Nonsense* Mutationen (9 %). Die übrigen fünf Mutationen sind zwei *in-frame*-Insertion-Mutationen, bei denen die nach der Mutation folgende Aminosäuresequenz unverändert ist, und drei intronische Mutationen, die in dem Bereich liegen, der nicht für eine Aminsäuresequenz codiert. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen einer anderen Studie, in der die Rate für *Missense* Mutationen sogar mit 91 % angegeben wird (Marongiu et al., 2008).

Der größere Teil dieser Mutationen liegt innerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne, die sich im Aminosäureabschnitt 156 bis 509 befindet (77 %). Die verbleibenden 23 % liegen außerhalb dieser Domäne. Für die Proteinfunktion wiederum scheint vor allem die Serin/Threonin-Kinase-Domäne entscheidend zu sein, so dass nachvollziehbar ist, dass gerade Mutationen in diesem Bereich zu einem Funktionsverlust des Proteins führen und damit zu einem symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger (Silvestri et al., 2005).

Im Einzelnen zeigt sich für die jeweiligen Gruppen neurologisch und/oder psychiatrisch auffälliger homozygoter bzw. heterozygoter *PINK1*-Mutationsträger, dass der Großteil der beschriebenen Mutationen tatsächlich innerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne liegt. Es besteht dabei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Lokalisation der *PINK1*-Mutation und Symptomatik des Patienten. *PINK1*-Mutationsträger einer Mutation innerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne scheinen also nicht häufiger symptomatisch zu sein als Träger einer *PINK1*-Mutation außerhalb dieser Domäne.

Die Angaben aus der Literatur legen nahe, dass *PINK1*-Mutationsträger mit einer Mutation innerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne häufiger symptomatisch sind als solche mit einer Mutation außerhalb dieser Domäne. Diese Hypothese ließ sich in der quantitativen Literaturauswertung nicht bestätigen (vergleiche Tabelle 2 und 3). Der Zusammenhang zwischen Lokalisation der beschriebenen *PINK1*-Mutation und den klinischen Befunden ist ausführlich in den Tabellen VII und VIII (im Anhang, S. 111 ff.) erfasst. Auf die klinischen Befunde aller beschriebenen *PINK1*-Mutationsträger wird im Abschnitt 3.4. (S. 46) genauer eingegangen.

Tab. 2: Klinisch-neurologische Symptomatik

Homozygote Mutationsträger	**Kinase-Domäne**	**Außerhalb der Domäne**
	59 (87 %)	9 (13 %)
Heterozygote Mutationsträger		
Parkinsonsyndrom	49 (83 %)	10 (17 %)
Kein Parkinsonsyndrom	50 (89 %)	6 (11 %)
gesamt	99 (86 %)	16 (14 %)
Homozygot vs. Heterozygot symptomatisch p = 0,5584 / $\varkappa^2$ = 0,342 / d.f.=1		
Homozygot vs. Heterozygot gesamt p = 0,8974 / $\varkappa^2$ = 0,017 / d.f.=1		
Heterozygot symptomatisch vs. Heterozygot asymptomatisch p = 0,3342 / $\varkappa^2$ = 0,932 / d.f.=1		

Tab. 3: Klinisch-psychiatrische Symptomatik

Homozygote Mutationsträger	**Kinase-Domäne**	**Außerhalb der Domäne**
Psychiatrisch auffällig	22 (88 %)	3 (12 %)
Psychiatrisch unauffällig	36 (86 %)	6 (14 %)
p = 0,7907 / $\varkappa^2$ = 0,070 / d.f.=1		
Heterozygote Mutationsträger		
Psychiatrisch auffällig	28 (80 %)	7 (20 %)
Psychiatrisch unauffällig	22 (92 %)	2 (8 %)
p = 0,2208 / $\varkappa^2$ = 1,499 / d.f.=1		
Gesamt		
Psychiatrisch auffällig	50 (83 %)	10 (17 %)
Psychiatrisch unauffällig	58 (88 %)	8 (12 %)
p = 0,4665 / $\varkappa^2$ = 0,530 / d.f.=1		

Bei den compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern gibt es zwei, die je eine Mutation innerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne tragen und eine außerhalb der Domäne. Beide Mutationsträger wurden für die Berechnung nicht berücksichtigt.

Es gibt fünf heterozygte *PINK1*-Mutationsträger (Patientennummer 13-17), bei denen die klinischen Befunde nicht dem jeweiligen Patienten zugeordnet sind. Zwei davon besitzen eine Mutation außerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne. Da alle fünf Mutationsträger an einem Parkinsonsyndrom erkrankt sind, wurden sie für die Berechnung in Tabelle 2 berücksichtigt. Bei den psychiatrischen Syndromen ist zwar beschrieben, dass vier der fünf Mutationsträger psychiatrisch erkrankt sind, aber nicht welche. Aus diesem Grund wurden sie für die Berechnung in Tabelle 3 nicht berücksichtigt.

Bei den heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträgern bleibt unklar, ob die Probanden überhaupt hinsichtlich psychiatrischer Syndrome untersucht wurden. Aus diesem Grund wurden sie für die Berechnung in Tabelle 3 ausgeschlossen. Da keiner dieser Mutationsträger an einem Parkinsonsyndrom erkrankt ist, wurden sie für die Berechnung in Tabelle 2 berücksichtigt.

3.3.2. Demographische Daten

Zusätzlich wurden für alle drei Gruppen die demographischen Daten, also Herkunftsland, Alter bei Untersuchung und Geschlecht erhoben (ausführliche Tabellen IX, X und XI im Anhang, S. 115 ff.).

Tab. 4: Demographische Daten – Herkunft und Alter

	Homozygote N=78	**Heterozygote symptomatisch N=64**	**Heterozygote asymptomatisch N=51**
Herkunft			
Europäer	41 (53 %)	49 (77 %)	27 (53 %)
Asiaten	30 (38 %)	12 (19 %)	14 (27 %)
Europäer/Asiaten zusammen	71 (91 %)	61 (96 %)	41 (80 %)
Nord-Afrikaner	6 (8 %)	1 (2 %)	8 (16 %)
Nord-Amerikaner	1 (1 %)	0	2 (4 %)
Australier	0	1 (2 %)	0
Alter bei Untersuchung	Angaben von 77*	Angaben von 57*	Angaben von 13*
< 20 Jahre	1 (1 %)	1 (2 %)	0 (0 %)
20-40 Jahre	15 (19 %)	10 (18 %)	2 (15 %)
41-60 Jahre	39 (51 %)	25 (44 %)	2 (15 %)
> 60 Jahre	22 (29 %)	21 (37 %)	9 (70 %)
im Mittel	52,7	53,7	61,6

* Anmerkung: Aus der Gesamtanzahl N der einzelnen Mutationsträgergruppen wird gesondert aufgeführt, wie viele Mutationsträger zur Berechnung berücksichtigt werden konnten. Von den übrigen Mutationsträgern lagen keine verwertbaren Angaben vor. Entsprechend wurde bei allen weiteren Tabellen verfahren.

Tab. 5: Demographische Daten – Geschlecht

	Homozygote N=78	**Heterozygote symptomatisch N=64**	**Heterozygote asymptomatisch N=51**
Geschlecht	Angaben von 74	Angaben von 47	Angaben von 37
weiblich	44 (59 %)	22 (47 %)	16 (43 %)
männlich	30 (41 %)	25 (53 %)	21 (57 %)
Geschlecht homozygot vs. heterozygot symptomatisch: p=0,1731 / $\varkappa^2$ = 1,855 / d.f.=1			
Geschlecht homozygot vs. heteroyzgot gesamt: p=0,0742 / $\varkappa^2$ = 3,187 / d.f.=1			

Die untersuchten Personen sind in allen drei Gruppen überwiegend eurasischen Ursprungs (Homozygote 91 %, Heterozygote symptomatisch 96 % und Heterozygote asymptomatisch 80 %) und auch in der Verteilung der Geschlechter besteht kein signifikanter Unterschied. Allerdings ist die Gruppe der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*- Mutationsträger im Mittel älter bei der ersten Untersuchung als die symptomatischen Mutationsträger, nämlich 61,6 Jahre gegenüber 52,7 bzw. 53,7 Jahren (vergleiche Tabelle 4).

3.3.3. Familiärer Hintergrund

Zusätzlich wurde für alle drei Gruppen eine mögliche familiäre Disposition untersucht. Dazu gehörte zum einen, ob der *PINK1*-Mutationsträger ein familiäres Parkinsonsyndrom aufwies, also mindestens ein weiteres Familienmitglied ebenfalls an einem Parkinsonsyndrom erkrankt war, und zum anderen, ob der Mutationsträger aus einer Familie stammte, in der Ehen zwischen Blutsverwandten geschlossen wurden (ausführliche Tabellen XII, XIII und XIV im Anhang, S. 122 ff.).

Tab. 6: Familiärer Hintergrund

	Homozygote N=78	**Heterozygote symptomatisch N=64**	**Heterozygote asymptomatisch N=51**
Parkinsonsyndrom	Information von 73	Information von 57	Information von 51
Familiär	61 (84 %)	27 (47 %)	0
Sporadisch	12 (16 %)	30 (53 %)	0
Familiäre Disposition homozygot vs heterozygot symptomatisch: **p < 0,0001** / $\varkappa^2$ = 19,172 / d.f.=1			
Konsanguinität	Information von 71	Information von 26	Information von 49
Ja	38 (54 %)	5 (19 %)	39 (80 %)
Nein	33 (46 %)	21 (81 %)	10 (20 %)
Konsanguinität homozygot vs heterozygot symptomatisch: **p = 0,0026** / $\varkappa^2$ = 9,067 / d.f.=1			
Konsanguinität homozygot vs heterozygot gesamt: p = 0,5311 / $\varkappa^2$ = 0,392 / d.f.=1			

Dabei zeigt sich zum einen, dass die familiäre Form eines Parkinsonsyndroms häufiger bei homozygoten *PINK1*-Mutationsträgern zu finden war als bei heterozygoten Mutationsträgern: 84 % vs. 47 %. Außerdem scheinen homozygote Mutationsträger häufiger aus Familien zu stammen, in denen Ehen zwischen Blutsverwandten geschlossen wurden: 54 % vs. 19 %. Zwar zeigt sich kein signifikanter Unterschied, wenn man die homozygoten Mutationsträger der gesamten Gruppe der heterozygoten Mutationsträger gegenüberstellt. Ein Grund hierfür mag jedoch sein, dass sämtliche heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger ohne klinische Symptome aus Studien stammen, in denen weitere Familienmitglieder mindestens eines betroffenen *PINK1*-Mutationsträgers untersucht wurden, das heißt, die meisten dieser 51 heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger stammen nur aus einigen wenigen Familien. Deshalb kann es hier zu einer Verzerrung gekommen sein. Bei den sporadischen Parkinsonsyndromen wiederum sind mehr heterozygote *PINK1*-Mutationsträger zu finden (53 % vs. 13 %), da diese vor allem durch spontane Mutation entstehen, was in den meisten Fällen nur ein Allel betrifft (vergleiche Tabelle 6).

3.4. Klinische Befunde der *PINK1*-Mutationsträger

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf den psychiatrischen Symptomen im Zusammenhang mit Parkinsonsyndromen bei *PINK1*-Mutationsträgern. In der Auswertung wurde entsprechend erfasst, ob der Mutationsträger an einem Parkinsonsyndrom erkrankt war, zusammen mit dem Alter bei Erstdiagnose und der sich daraus ergebenden Krankheitsdauer. Zum anderen sind die folgenden psychiatrischen Syndrome in die Kategorien „affektive Störung“, „Schizophrenie-Spektrum-Störung/Halluzinationen“, „Angststörung/Panikattacken“, „Kognitive Beeinträchtigung/Demenz“, „Zwangsstörung“ und „sonstige Störungen“ eingeteilt. Auch hier wurde, falls im Artikel erwähnt, das Alter bei Diagnosestellung angegeben. Zusätzlich wurden, wenn möglich, die in der jeweiligen Studie verwendeten Diagnosekriterien angegeben (ausführliche Tabellen XV und XVI im Anhang, S. 129 ff.).

Tab. 7: Klinisch-neurologische Symptomatik

Vergleich zwischen homozygoten und symptomatischen heterozygoten Mutationsträgern				
Symptome	**Homozygote N=78**	**Heterozygote symptomatisch N=64**	**Statistik (d.f.=1)**	
	Befund	Befund	p-Wert	χ^2- Wert
Definitives Parkinsonsyndrom	78 (100 %)	52 (81 %)	**< 0,0001**	15.975
Mögliches Parkinsonsyndrom	0	5 (8 %)	**0,0120**	6,316
Wahrscheinliches Parkinsonsyndrom	0	2 (3 %)	0,1159	2,472
gesamt	78 (100 %)	59 (92 %)	**0,0120**	6,316
Vergleich zwischen homozygoten und der Gesamtgruppe der symptomatischen und asymptomatischen heterozygoten Mutationsträgern				
Symptome	**Homozygote N=78**	**Heterozygote N=115**	**Statistik (d.f.=1)**	
	Befund	Befund	p-Wert	χ^2- Wert
Definitives Parkinsonsyndrom	78 (100 %)	52 (45 %)	**< 0,0001**	63.438
Mögliches Parkinsonsyndrom	0	5 (4 %)	0.0621	3.481
Wahrscheinliches Parkinsonsyndrom	0	2 (2 %)	0.2417	1.371
Gesamt	78 (100 %)	59 (51 %)	**< 0,0001**	53.508

Tab. 8: Klinisch-psychiatrische Symptomatik

Psychiatrische Syndrome homozygot und heterozygot symptomatisch Insgesamt psychiatrisch erkrankt: 67 (48%)				
Symptome	**Homozygote gesamt N=78 (Angaben bei 76)**	**Heterozygote symptomatisch N=64**	**Statistik (d.f.=1)**	
	Befund	Befund	p-Wert	χ^2- Wert
Psychiatrische Syndrome allgemein	28 (37 %)	39 (61%)	**0,0045**	8,083
Affektive Störung	22 (29 %)	21 (33 %)	0,6214	0,244
Schizophrenie-Spektrum Störung	7 (9 %)	13 (20 %)	0,0615	3,497
Angststörung	10 (13 %)	12 (19 %)	0,3651	0,820
Demenz	7 (9 %)	5 (8 %)	0,7685	0,087
Zwangsstörung	2 (3 %)	2 (3 %)	0,8614	0,030
Sonstige psychiatrische Syndrome	7 (9 %)	10 (16 %)	0,2470	1,340

Anmerkung: Aufgrund von möglichen Mehrfachdiagnosen summieren sich die Einzeldiagnosen nicht zur Gruppe „Psychiatrische Syndrome allgemein“ auf.

Wie zu erwarten war, sind alle homozygoten *PINK1*-Mutationsträger an einem definitiven Parkinsonsyndrom erkrankt und auch 45 % der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger bzw. 51 %, falls man mögliches und wahrscheinliches Parkinsonsyndrom mit einschließt (vergleiche Tabelle 7). Interessanterweise sind heterozygote Mutationsträger häufiger von psychiatrischen Syndromen betroffen als homozygote Mutationsträger (61 % vs. 37 %), wobei sich die Art der psychiatrischen Er-

krankung zwischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern in ihrer Häufigkeit nicht signifikant unterscheidet. Allerdings besteht ein Trend dafür, dass Schizophrenie-Spektrum-Störungen häufiger bei heterozygoten Mutationsträgern als bei homozygoten auftreten : 20 % vs. 9 % (vergleiche Tabelle 8).

3.4.1. Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation eines Parkinsonsyndroms und der Erstmanifestation psychiatrischer Syndrome innerhalb der Gruppen der Mutationsträger

Innerhalb der Gruppen der heterozygoten und homozygoten *PINK1*-Mutationsträger wurde untersucht, ob es Unterschiede im zeitlichen Auftreten von Parkinsonsyndrom und psychiatrischen Syndromen gibt (vergleiche Tabelle 9).

Tab. 9: Zeitlicher Zusammenhang innerhalb der Gruppen

Homozygote Mutationsträger	**Parkinsonsyndrom**	**Psychiatrische Syndrome**
Mittelwert Ersterkrankungsalter	34,3	39,0
Standardabweichung	11,3	18,4
Anzahl	78	13
p = 0,2125 / t = 1.2556 / d.f.=2		
Heterozygote Mutationsträger	**Parkinsonsyndrom**	**Psychiatrische Syndrome**
Mittelwert Ersterkrankungsalter	42,5	26,6
Standardabweichung	14,8	8,6
Anzahl	47	9
p = 0,0030 / t = 3.1091 / d.f.=2		

Dabei zeigt sich, dass in der Gruppe der homozygoten Mutationsträger kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter bei Ersterkrankung des Parkinsonsyndroms oder eines psychiatrischen Syndroms besteht. In der Gruppe der heterozygoten Mutationsträger jedoch scheinen psychiatrische Syndrome zeitlich deutlich vor der Manifestation eines Parkinsonsyndroms aufzutreten.

3.4.2. Zeitlicher Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation eines Parkinsonsyndroms und der Erstmanifestation psychiatrischer Syndrome im Vergleich zwischen den Gruppen der Mutationsträger

Vergleicht man nun das Alter der *PINK1*-Mutationsträger bei der Erstmanifestation eines Parkinsonsyndroms und der Erstmanifestation psychiatrische Syndrome zwischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern, zeigt sich,

dass sich ein Parkinsonsyndrom bei heterozygoten Mutationsträgern später manifestiert als bei homozygoten Mutationsträgern. Der Unterschied für die Erstmanifestation psychiatrischer Syndrome im Vergleich zwischen homozygoten und heterozygoten Mutationsträgern liegt auf Trendniveau. Psychiatrische Syndrome tendieren dazu, bei heterozygoten Mutationsträgern früher aufzutreten als bei homozygoten Mutationsträgern: 26,6 Jahre vs. 39,0 Jahren (vergleiche Tabelle 10).

Tab. 10: Zeitlicher Zusammenhang zwischen den Gruppen

Parkinsonsyndrom	**Homozygote**	**Heterozygote**
Mittelwert Ersterkrankungsalter	34,3	42,5
Standardabweichung	11,3	14,8
Anzahl	78	47
p = 0,0007 / t = 3.4906 / d.f.=2		
Psychiatrische Syndrome	**Homozygote**	**Heterozygote**
Mittelwert Ersterkrankungsalter	39,0	26,6
Standardabweichung	18,4	8,6
Anzahl	13*	9*
p = 0,0755 / t = 1.8745 / d.f.=2		

*Anmerkung: Aus der gesamten Gruppe von 78 homozygoten und 64 heterozygoten Mutationsträgern waren nur zu 13 bzw. 9 Mutationsträgern Angaben zu Ersterkrankungsalter der psychiatrischen Syndrome zu finden.

3.4.3. Vergleich der Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome zwischen *PINK1*-Mutationsträgern und der Allgemeinbevölkerung

Um zu überprüfen, ob eine Mutation im *PINK1*-Gen für das Auftreten psychiatrischer Syndrome prädisponiert, wurden die Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome bei *PINK1*-Mutationsträgern mit den Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome in der Allgemeinbevölkerung verglichen (Meyer et al., 2000; Jacobi et al., 2004; Luck et al., 2007). Dabei zeigt sich ein signifikanter Unterschied generell für das Auftreten psychiatrischer Syndrome, die häufiger bei Patienten mit *PINK1*-Mutation als in der Allgemeinbevölkerung sind. Im Einzelnen sind affektive Störungen bzw. Depressionen, Schizophrenie-Spektrum-Störungen und Zwangsstörungen häufiger bei Patienten mit *PINK1*-Mutation zu finden. Kognitive Beeinträchtigungen wiederum scheinen bei *PINK1*-Mutationsträgern seltener als in der Allgemeinbevölkerung zu sein. Bei der Häufigkeit von Angststörungen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (vergleiche Tabelle 11).

Tab. 11: Vergleich der Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome bei *PINK1*-Mutationsträgern gemäß Tabelle 8 mit Häufigkeiten psychiatrischer Syndrome in der Allgemeinbevölkerung

Psychiatrische Syndrome	**erkrankt**	**gesund**
PINK1	67 (48 %)	73 (52 %)
Allgemeinbevölkerung ("Achse I"[1])	1383 (35 %)	2560 (65 %)
p = 0,0019 / $\varkappa^2$ = 9,646 / d.f.=1		
Depression	**erkrankt**	**gesund**
PINK1	43 (31 %)	97 (69 %)
Allgemeinbevölkerung („*Major Depression*"[1])	446 (11 %)	3497 (89 %)
p < 0,0001 / $\varkappa^2$ = 48,282 / d.f.=1		
Schizophrenie-Spektrum-Störungen	**erkrankt**	**gesund**
PINK1	20 (14 %)	120 (86 %)
Allgemeinbevölkerung („*Possible Psychotic Disorder*"[2])	189 (5 %)	3992 (95 %)
p < 0,0001 / $\varkappa^2$ = 28,065 / d.f.=1		
Angststörung	**erkrankt**	**gesund**
PINK1	22 (16 %)	118 (84 %)
Allgemeinbevölkerung („*Anxiety & Panic disorder*"[1])	622 (16 %)	3321 (84 %)
p = 0,9846 / $\varkappa^2$ = 0,000 / d.f.=1		
Kognitive Beeinträchtigung	**erkrankt**	**gesund**
PINK1	12 (9 %)	128 (91 %)
Allgemeinbevölkerung („Kognitive Beeinträchtigung"[3])	256 (15 %)	1469 (85 %)
p = 0,0420 / $\varkappa^2$ = 4,136 / d.f.=1		
Zwangsstörung	**erkrankt**	**gesund**
PINK1	4 (3 %)	136 (97 %)
Allgemeinbevölkerung („*Obsessive-compulsive disorder*"[1])	20 (1 %)	3923 (99 %)
p = 0,0004 / $\varkappa^2$ = 12,776 / d.f.=1		

Anmerkung: Als Referenzwerte wurden Daten aus den folgenden Artikeln verwendet:

[1] Meyer et al., 2000

[2] Jacobi et al., 2004

[3] Luck et al., 2007

4. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Mutationen im *PINK1*-Gen, die ein Parkinsonsyndrom bewirken können, insbesondere dann, wenn sie homozygot vorliegen, auch zu einer erhöhten Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen führen können. Dazu wurden 20 Mitglieder einer deutschen Familie mit *PINK1*-Mutation ausführlich psychiatrisch untersucht. Der Stammbaum dieser Familie wurde bis 1800 zurückverfolgt, um mögliche Ehen zwischen Blutsverwandten innerhalb der Familie nachzuweisen. Da weltweit nur sehr wenige derartige Familien beschrieben sind und im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren *PINK1*-Mutationsträger rekrutiert werden konnten, wurde eine Literaturrecherche mit quantitativer Auswertung zur Häufigkeit psychiatrischer Störungen bei klinisch beschriebenen Patienten mit *PINK1*-Mutation erstellt. Das Ziel der Arbeit bestand darin, das phänotypische Spektrum von *PINK1*-Mutationen insbesondere hinsichtlich psychiatrischer Syndrome genauer zu definieren. Am Beispiel von *PINK1*-assoziierten psychiatrischen Symptomen lassen sich außerdem Rückschlüsse auf Pathomechanismen psychiatrischer Erkrankungen im Allgemeinen ziehen.

4.1. Untersuchung einer Familie mit *PINK1*-Mutation

4.1.1. Psychiatrische Charakterisierung einer Familie mit *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom

Bei der systematischen und standardisierten psychiatrischen Untersuchung einer Familie mit monogenetischem, *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom, wurde bei 13 von insgesamt 18 Mutationsträgern mindestens eine psychiatrische Störung diagnostiziert (72 %). Dabei zeigt sich eine Häufung vor allem von Schizophrenie-Spektrum-Störungen und affektiven Störungen (11/18, 61 %), die sowohl bei homozygoten (3/4, 75 %) als auch bei heterozygoten Mutationsträgern (8/14, 57 %) beobachtet wurden. Außerdem fanden sich zwei heterzygote *PINK1*-Mutationsträger mit Anpassungsstörungen, zwei Mutationsträger (homo- und heterozygot) mit

Angststörungen (2/18, 11 %) und drei weitere (homo- und zwei heterozygot) mit Zwangsstörungen (3/18, 17 %).

Wie für eine Erkrankung mit einem rezessiven Vererbungsmodus zu erwarten war, lag bei allen vier homozygoten *PINK1*-Mutationsträgern ein definitives Parkinsonsyndrom vor. Drei dieser vier homozygoten Mutationsträger waren psychiatrisch an einer schweren Depression erkrankt, wobei die depressiven Symptome bei allen Patienten bereits vier, acht bzw. 13 Jahre vor der Diagnosestellung Parkinsonsyndrom aufgetreten waren. Das kann darauf hindeuten, dass psychiatrische Störungen die erste Manifestation einer *PINK1*-Mutation darstellen, die noch vor den neurologischen Symptomen auftritt. Gleichzeitig erkennt man, dass sich die depressiven Symptome nicht als Reaktion auf die Parkinsonerkrankung entwickelt haben, da sie zeitlich lange vor den neurologischen Symptomen auftraten.

Interessanterweise lagen bei keinem der homozygoten *PINK1*-Mutationsträger psychotische Symptome oder eine Schizophrenie-Spektrum-Störung vor, obwohl diese seit vielen Jahren mit Dopaminvorstufen und/oder Dopaminagonisten behandelt wurden, die wiederum psychotische Symptome provozieren können. Zwar erhöhen Dopaminvorstufen und Dopaminagonisten auch das Risiko für das Auftreten einer depressiven Episode, führen aber vor allem über D_2-Rezeptoren zu Halluzinationen und Wahnideen.

Bei keinem der heterozygoten Mutationsträger wurde ein definitives Parkinsonsyndrom diagnostiziert. Insgesamt acht der 14 heterozygoten Mutationsträgern waren psychiatrisch erkrankt (57 %), wobei vor allem Schizophrenie-Spektrum-Störungen (7/14, 50 %) und affektive Störungen (2/14, 14 %) im Vordergrund standen.

Drei weitere heterozygote *PINK1*-Mutationsträger konnten nur fremdanamnestisch psychiatrisch beurteilt werden, zwei dieser Familienmitglieder waren bereits verstoben. Dabei wurden bei zwei Patienten fremdanamnestisch Schizophrenie-Spektrum-Störungen diagnostiziert. Da alle drei auch nicht für eine neurologische Untersuchung zur Verfügung standen, lässt sich zu möglichen motorischen Beeinträchtigungen keine Aussage treffen.

Insgesamt lässt sich also vermutet, dass homozygote *PINK1*-Mutationen eher mit affektiven Störungen assoziiert sind und heterzygote im Gegensatz eher mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen (vergleiche Abschnitt 4.6.3., S. 72). Gerade solche Unterschiede haben eine große Bedeutung für die genetische Beratung.

Drei heterozygote *PINK1*-Mutationsträger wiesen bei der ersten Untersuchung ausschließlich psychiatrische Syndrome auf, zeigten jedoch in der neurologischen Folgeuntersuchung drei Jahre später ebenfalls motorische Beeinträchtigungen im Sinne eines möglichen Parkinsonsyndroms (III.4, III.6 und III.12, Stammbaum II, S. 98). Nach der ersten Untersuchung war also zunächst der Eindruck entstanden, dass psychiatrische Störungen die einzige Manifestation einer *PINK1*-Mutation sein können. Das zeigt, wie wichtig Verlaufskontrollen sind, gerade wenn das mittlere Alter der heterozygoten Mutationsträger zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung fast eine Dekade niedriger ist als das der Erstmanifestation des Parkinsonsyndroms bei den homozygoten Mutationsträgern: 42 Jahre vs. 50 Jahre.

Diese Beobachtung stützt die Annahme, dass psychiatrische Störungen im Rahmen einer *PINK1*-Mutation zeitlich vor den neurologischen Symptomen auftreten. Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass gerade bei den heterzygoten *PINK1*-Mutationsträgern schwach ausgeprägte neurologische Symptome nur durch die ausführliche neurologische Untersuchung im Rahmen dieser Studie aufgefallen sind und von den Betroffenen selbst zu einen Großteil gar nicht bemerkt wurden, so dass letztlich nicht ganz sicher festgestellt werden kann, welche Symptome in welcher zeitlichen Reihenfolge aufgetreten sind.

4.1.2. Entstehung psychiatrischer Störungen unabhängig von *PINK1*-Mutationen

Von den fünf Familienmitgliedern ohne Mutation wies eines (III.15, Stammbaum II im Anhang, S. 98) ebenfalls eine Lebenszeitdiagnose einer schweren Depression auf, was als Phänokopie betrachtet wird. Das bedeutet, dass diese Merkmalsänderung zwar phänotypische Übereinstimmung mit den erblichen Merkmalen der übrigen Familienmitglieder zeigt, in diesem Falle aber kein mit der *PINK1*-Mutation in Zusammenhang stehender Faktor angenommen wird.

Zwei Familienmitglieder ohne Mutation wiesen weitere psychiatrische Störungen wie Angststörungen und/oder Anpassungsstörungen auf (III.13, III,16). Angststörungen und Anpassungsstörungen wurden auch bei insgesamt drei der *PINK1*-Mutationsträger diagnostiziert (II.7, III.4, III.12). Insgesamt haben Angststörungen mit etwa 16 % (Meyer et al. 2000) und Anpassungsstörungen mit etwa 20 % (Möller et al., 2001) eine relativ hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, so dass dieser Befund als unspezifisch und unabhängig von einer *PINK1*-Mutation zu sehen ist. Für beide Störungen wird eine erhöhte Stressvulnerabilität angenommen. Man kann annehmen, dass es auch für die Nicht-Mutationsträger einen großen Einfluss auf die persönlich Entwicklung hatte, in einer Familie aufzuwachsen, in der psychiatrische Syndrome gehäuft auftreten, und mindestens zwei Familienmitglieder Suizidversuche unternommen haben. Bei der kleinen Fallzahl bleiben diese Annahmen jedoch rein spekulativ.

4.1.3. Psychosoziales Funktionsniveau bei *PINK1*-Mutationsträgern

Insgesamt waren die Mitglieder der Familie W zum Zeitpunkt der Untersuchung in ihrem psychosozialen Funktionsniveau gemessen am *GAF* nur wenig beeinträchtigt. Homozygote *PINK1*-Mutationsträger wiesen das niedrigste Funktionsniveau auf. So lagen zwei der homozygoten *PINK1*-Mutationsträger auf einem Funktionsniveau von 70 %. Dies entspricht einigen leichten Symptomen, z.B. depressiven Symptomen oder Beeinträchtigungen hinsichtlich sozialer, beruflicher oder schulischer Leitungsfähigkeit mit der Möglichkeit, einige wichtige zwischenmenschliche Beziehungen aufrecht zu erhalten. Wie erwartet, wies die Gruppe der Familienmitglieder ohne Mutation das höchste psychosoziale Funktionsniveau auf.

Dieser Befund einer nur leichten psychosozialen Beeinträchtigung in der Gruppe der *PINK1*-Mutationsträger überrascht zunächst. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass beim *GAF* nur das Funktionsniveau der letzten sieben Tage berücksichtigt wird und nur die Familienmitglieder untersucht wurden, die sich die Anreise nach Lübeck zutrauten, im Gegensatz zu Familienmitglied III.10 (Stammbaum II im Anhang, S. 98), das zu schwer erkrankt war, um an der Untersuchung teilzunehmen.

Die Bedeutung psychiatrischen Manifestationen bei *PINK1*-Mutationen kann leicht unterschätzt werden, wenn Patienten in Phasen einer Remission der psychiatri-

schen Störung untersucht werden und dabei ein hohes psychosoziales Funktionsniveau haben, wie sich in der Untersuchung von Familie W gezeigt hat. Das weist darauf hin, dass ungeachtet der Schwere der Beeinträchtigung während akuter Krankheitsepisoden, die psychologischen, sozialen und beruflichen Fähigkeiten in Phasen der Remission relativ unbeeinflusst sein können. Vor dem Hintergrund prognostisch günstiger Remissionschancen durch adäquate psychiatrische Behandlungsangebote erscheint es besonders wichtig, psychiatrische Erkrankungen als Teil des *PINK1*-Phänotyps zu erkennen und frühzeitig zu therapieren.

4.1.4. Medikamentöser Einfluss auf psychiatrische und neurologische Symptome

Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen von 15 psychiatrisch erkrankten Familienmitgliedern nur sechs regelmäßig eine psychopharmakologische Medikation ein. Davon wiederum nahmen vier ein Antidepressivum, nämlich Nortryptilin/Amitryptilin, Maprotilin oder Reboxetin (II.1, II.5, II.7, III.3, Stammbaum II, S. 98) ein, wobei keines dieser Medikamente Bewegungsstörungen im Nebenwirkungsprofil aufweist. Zwei weitere Familienmitglieder wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Lithium als Phasenprophylaxe behandelt (III.1, III.2), welches gerade nach langjähriger Behandlung zu einem Tremor führen kann. Bei beiden Betroffenen dominierten in der neurologischen Untersuchung jedoch Rigor und Bradykinesie (Angaben von der Research Group Clinical and Molecular Neurogenetics der Universität zu Lübeck). Wie bereits erwähnt, wurden bei keinem der vier homozygoten *PINK1*-Mutationsträgern Hinweise auf psychotische Symptome unter der Medikation mit Dopaminvorstufen und/oder Dopaminagonisten beobachtet.

Insgesamt kann man also bei der Untersuchung der Familie davon ausgehen, dass sowohl der Einfluss der Antiparkinsonmedikamente auf die psychiatrischen Symptome als auch der Einfluss der psychopharmalogischen Medikamente auf die neurologischen Symptome gering ist, zumal zum Zeitpunkt der Untersuchung von keinem der Familienmitglieder Dopaminantagonisten, z.B. Neuroleptika, eingenommen wurden.

4.2. Erweiterung des Stammbaums von Familie W

Eine Ehe zwischen Blutsverwandten erhöht das Risiko, dass zwei heterozygote Mutationsträger derselben Mutation aufeinander treffen, wodurch es zu einer Häufung autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen in Regionen kommt, in denen Verwandtenehen üblich sind (Tadmouri et al., 2009). Umgekehrt zeigt sich, dass bei Patienten mit einer autosomal rezessiv vererbten Erkrankung in 85 % der Fälle Eheschließungen innerhalb der Familie stattgefunden haben. Bei Erkrankungen mit anderen Vererbungsmustern wie autosomal dominant oder x-chromosomal sind es nur 25-30 % (Tadmouri et al., 2009). Klinisch relevant sind dabei Ehen, die zwischen Cousin und Cousine im ersten oder zweiten Grad geschlossen werden. Das Risiko für Kinder mit einer Erbkrankheit ist bei einer Ehe zwischen Cousin und Cousine im ersten Grad etwa 2-2,5 mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Tadmouri et al., 2009).

Bei einer Wahrscheinlichkeit von 85 % für Ehen zwischen Blutsverwandten in Familien mit einer autosomal rezessiven Erberkrankung, lag die Vermutung nahe, dass es auch innerhalb von Familie W zu Verwandtenehen gekommen ist, zumal beide Elternteile der homozygoten Mutationsträger der Kernfamilie W (I.1 und I.2, Stammbaum I im Anhang, S. 95) heterozygot für dieselbe *Nonsense* Mutation in *PINK1* gewesen sein müssen (c. 1366C>T → p. Gln456Stop). Dennoch konnte im Rahmen dieser Arbeit keine direkte Blutsverwandtschaft zwischen dem Elternpaar I.1 und I.2 nachgewiesen werden. Zwar wurden drei Ehen in der mütterlichen Linie zwischen Cousin und Cousine dritten Grades nachgewiesen, diese sind klinisch jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Insgesamt zeigt sich eine Häufung derselben Nachnamen, wobei drei Nachnamen sowohl in der mütterlichen als auch in der väterlichen Linie zu finden sind. Bereits unsere Kontaktperson III.1 (Jahrgang 1955) hatte darauf hingewiesen, dass seine Familie über Generationen die jeweiligen Ehepartner in einem Umkreis von etwa drei Kilometern gefunden habe. Auch wenn letztlich keine direkte Verwandtschaft zwischen den Eltern nachgewiesen werden konnte, so kann man doch anhand der Stammbaumrecherche erkennen, dass Familie W genetisch lange Zeit isoliert lebte, was wiederum das Risiko für eine autosomal rezessive Erbkrankheit erhöht, in diesem Fall einem *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom. Alternativ dazu kann

aber auch vermutet werden, dass die Familienmitglieder aufgrund des vermehrten Auftretens neuropsychiatrischer Erkrankungen isoliert und auf Ehen im näheren Verwandtenkreis angewiesen waren.

Im Rahmen der Stammbaumrecherche wurden in den Stammbüchern sowohl in der mütterlichen Linie drei Personen mit Schütterllähmung (alte Bezeichnung für ein Parkinsonsyndrom) beschrieben als auch ein Verwandter väterlicherseits fremdanamnestisch als an Parkinson erkrankt bezeichnet (siehe Stammbaum III im Anhang, S. 99). Dies legt die Vermutung nahe, dass es bereits in früheren Generationen eine genetische Disposition für Parkinsonsyndrome in beiden Linien des Elternpaares des Kernfamilie W gegeben hat. Wahrscheinlich waren bereits diese Parkinsonsyndrome *PINK1*-assoziiert.

Zusammengefasst bedeutet das, dass im Rahmen dieser Arbeit keine direkte Blutsverwandtschaft des Elternpaares der Kernfamilie nachgewiesen werden konnte. Wahrscheinlich liegt der gemeinsame genetische Ursprung zeitlich weiter zurück als bislang untersucht werden konnte. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass über mehrere Generationen zurück eine genetische Dispostion für Parkinsonsyndrome bestanden hat.

4.3. Methodendiskussion der Untersuchung von Familie W

Die Untersuchung von Familie W ist eine der wenigen systematischen und standardisierten psychiatrischen Untersuchung von *PINK1*-Mutationsträgern überhaupt, auch wenn die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahl sicherlich eingeschränkt ist und es im Rahmen dieser Untersuchung leider nicht gelungen ist, weitere Probanden zu rekrutieren und zu einer Untersuchung zu motivieren. Ein wichtiger Grund dafür war, dass der Hauptansprechpartner III.1 über einen längeren Zeitraum erneut psychiatrisch erkrankt war und dadurch der Kontakt zu Familie W zeitweise unterbrochen war.

4.4. Quantitative Auswertung der Literaturübersicht

Um die Trends, die sich innerhalb der Familie W gezeigt haben zu überprüfen, allen voran eine erhöhtes Vorkommen von Schizophrenie-Spektrum-Störungen und affektiven Störungen bei *PINK1*-Mutationsträgern, erfolgte eine Literaturrecherche mit quantitativer Auswertung zur Erfassung weiterer klinisch psychiatrisch beschriebener *PINK1*-Mutationsträger.

4.4.1. Zusammenhang zwischen der Lokalisation der beschriebenen *PINK1*-Mutationen und den klinischen Befunden

Die meisten bislang beschriebenen *PINK1*-Mutationen sind *Missense* Mutationen (73 %), also sinnentstellende Mutationen bei denen eine falsche Aminosäure in die Sequenz eingebaut wird. Den anderen großen Teil stellen *Nonsense* Mutationen dar, die zum Kettenabbruch führen, und *Frameshift* Mutationen, die das Leseraster verschieben und dadurch zu einer vollständig veränderten Aminosäuresequenz führen. Der weitaus größere Teil dieser Mutationen wiederum befindet sich innerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne, die sich im Aminosäureabschnitt 156 bis 509 befindet. Die verbleibenden 27 % der Mutationen liegen außerhalb dieser Domäne. Die Serin/Threonin-Kinase-Domäne zeigt in vitro autophosphorilierende Aktivität, was für die Proteinfunktion entscheidend zu sein scheint (Exner et al., 2007). Daher würde man vermuten, dass gerade Mutationen in diesem Bereich zu einem Funktionsverlust des Proteins und damit zu klinischen Symptomen führen können.

Neuere Studien deuten daraufhin, dass das C-terminale Ende von *PINK1* die katalytische Aktivität der Kinase-Domäne direkt beeinflusst bzw. regulatorische Substrate an dieser Stelle gebunden werden, die dann wiederum die Proteinaktivtät beeinflussen (Thomas und Cookson, 2009). Im Phänotyp scheinen sich Mutationen in der Serin/Threonin-Kinase-Domäne nicht von denen am C-terminalen Ende zu unterscheiden (Rohe et al., 2004). Am N-Terminus wiederum befindet sich eine mitochondriale Zieldömane, die dafür verantwortlich ist, dass das Protein PINK1 überhaupt in die Mitochondrien transportiert wird (Exner et al., 2007). Mutationen in diesem Bereich könnten also dazu führen, dass die PINK1-Konzentration innerhalb der Mitochondrien vermindert ist und darüber zu einer Dysfunktion der Mi-

tochondrien führen. Mutationen in anderen Abschnitten außerhalb des N-terminalen Endes scheinen allerdings keinen Einfluss auf das mitochondriale *Targeting*, also auf den Import von PINK1 in die Mitochondrien, zu besitzen (Exner et al. 2007). Ob die bislang gefundenen Mutationen die Aktivität der Serin/Threonin-Kinase-Domäne in vivo direkt vermindern oder die Funktion von PINK1 auf anderem Wege beeinflussen, ist bislang noch unklar (Exner et al., 2007).

Zusammengefasst bedeutet das, dass es keine Rolle spielt, in welchem Teil von *PINK1* die Mutation liegt. Auch im Rahmen der Literaturübersicht ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit psychiatrischer oder neurologischer Symptome einerseits und der Lokalisation der assoziierten Mutation andererseits. Mutationen innerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne sind möglicherweise rein statistisch deshalb am häufigsten, weil dieser Abschnitt die meisten der 581 Aminosäuren (156 bis 509) beinhaltet.

4.4.2. Charakterisierung von *PINK1*-Mutationsträgern anhand demographischer Angaben

Die Mehrheit der in der Literatur beschriebenen *PINK1*-Mutationsträger lebt in Europa oder Asien, was sicherlich eher den Forschungsschwerpunkten dieser beiden Kontinente zuzuschreiben ist, als dass es einer wahrhaftigen Häufung von *PINK1*-Mutationsträgern in diesen beiden Kontinenten entspricht. Bislang gibt es keine Studie, die signifikante Unterschiede der Häufigkeiten von *PINK1*-Mutationsträgen in verschiedenen Ländern oder Kontinenten beschreibt. Das Alter der beschriebenen symptomatischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger ist im Mittel ähnlich (52,7 Jahre und 53,7 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung), woraus sich zunächst eine gute direkte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ergibt. Berücksichtigt man jedoch, dass v.a. die neurologischen Symptome bei den heterzygoten *PINK1*-Mutationsträger oft später als bei den homozygoten auftreten, schränkt das die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen der homozygoten Mutationsträger und der heterozygoten symptomatischen Mutationsträger ein. Die Gruppe der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger wiederum ist im Mittel deutlich älter als die symptomatischen heterozygoten und homozygoten Mutationsträger (61,6 Jahre vs. 52,7 bzw. 53,7 Jahre alt zum Zeitpunkt der Untersuchung). Wären die Probanden dieser Gruppe deutlich jünger als die sympto-

matischen Mutationsträger, müsste man eine Verzerrung befürchten, da möglicherweise viele vermeintlich asymptomatische Mutationsträger zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt Symptome entwickelt hätten. Bezüglich der Verteilung der Geschlechter ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Homozygote *PINK1*-Mutationsträger stammen signifikant häufiger aus Familien, in denen Ehen zwischen Blutsverwandten geschlossen wurden als heterozygote Mutationsträger: 54 % vs. 19 % ($p = 0{,}0026$). Berücksichtigt man für die Berechnung auch die heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger, ist das Ergebnis nicht mehr signifikant: 54 % vs. 59 %. Allerdings stammen all diese asymptomatischen heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern aus Studien, in denen mindestens ein Familienmitglied symptomatischer *PINK1*-Mutationsträger ist und daraufhin weitere Familienmitglieder genetisch untersucht wurden, weshalb es hier sicherlich zu einer Verzerrung gekommen ist. Außerdem weisen homozygote Mutationsträger eine deutlich höhere familiäre Belastung auf als heterozygote Mutationsträger 84 % vs. 27 %. Insgesamt überrascht dieses Ergebnis nicht, da für die Entstehung eines homozygoten *PINK1*-Mutationsträger beide Eltern ein mutiertes Allel besitzen müssen. Das Risiko, dass zwei heterozygote Mutationsträger aufeinander treffen, ist daher unter Blutsverwandten deutlich höher. Entsprechend hoch ist also auch die familiäre Belastung innerhalb solcher Familien. Spontane Mutationen führen meist nur zur Veränderung auf einem Allel und damit zu einem heterozygoten Mutationsträger.

4.4.3. Wie spezifisch sind psychiatrische Störungen für eine *PINK1*-Mutation?

In der Literaturübersicht fand sich bei etwa der Hälfte (67/140, 48 %) aller klinisch beschriebenen *PINK1*-Mutationsträger mindestens ein psychiatrisches Syndrom, wobei zu beachten ist, dass bislang nur von der Arbeitsgruppe der Universität zu Lübeck psychiatrische Diagnosen nach dem international anerkannten Klassifikationssystemen, *International Classification of Diseases* (*ICD)* oder *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (*DSM)*, gestellt wurden. Psychiatrische Syndrome wurden bei 37 % der homozygoten Mutationsträger und bei 61 % der heterozygoten Mutationsträger beschrieben. Wie im Falle der Familie W zeigte sich auch in der Literaturanalyse eine Häufung von affektiven Störungen (31 %) und Schizophrenie-Spektrum-Störungen (14 %). Insgesamt waren davon 45 % der

berichteten Mutationsträger betroffen. Zusätzlich fand sich eine hohe Rate an Angststörungen (16 %).

Um die Hypothese zu prüfen, ob Mutationen in *PINK1* mit psychiatrischen Störungen assoziiert sind, wurden die Daten aus der Literaturübersicht zunächst mit den Häufigkeiten psychiatrischer Störungen in der Allgemeinbevölkerung verglichen (Meyer et al., 2000; Jacobi et al., 2004; Luck et al., 2007). Dabei zeigt sich eine signifikante Häufung psychiatrischer Störungen bei *PINK1*-Mutationsträgern gegenüber der Allgemeinbevölkerung: 48 % vs. 35 %. Insbesondere bestätigt sich bei *PINK1*-Mutationsträgern eine signifikante Häufung von affektiven Störungen (31 % vs. 11 %), Schizophrenie-Spektrum-Störungen (14 % vs. 5 %) und Zwangsstörungen (3 % vs. 1 %) gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Damit stützen die Ergebnisse der Literaturanalyse die Annahme über eine erhöhte Vulnerabilität für bestimmte psychiatrische Erkrankungen bei Trägern einer *PINK1*-Mutation.

Im folgenden Schritt wurden die Ergebnisse aus der Literaturübersicht mit Häufigkeiten von psychiatrischen Störungen bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom verglichen. Insgesamt ließen sich auf diesem Wege keine Rückschlüsse auf spezifische psychiatrische Störungen ziehen, die speziell mit einer *PINK1*-Mutation assoziiert sind.

Affektive Störungen finden sich auch beim idiopathischen Parkinsonsyndrom bei bis zu 40 % der Patienten (Cummings, 1992; Aarsland et al., 2009). Psychotische Symptome dagegen werden bei 39,8 % bis 50 % aller Patienten mit einem idiopathischem Parkinsonsyndrom angegeben (Fénelon et al., 2000; Aarsland et al., 2009). Dieser auffallende Unterschied zu Patienten mit *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom ergibt sich einerseits daraus, dass isolierte psychotische Symptome wie optische Halluzination oder Illusionen gewertet wurden und nicht nur solche Störungen berücksichtigt wurden, für die die Kriterien einer Schizophrenie-Spektrum-Störung, also bipolare Störungen mit psychotischen Symptomen, schizotype Persönlichkeitsstörungen und Schizophrenien, erfüllt sind. Andererseits wäre sicherlich auch hier zu hinterfragen, welche der bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom beschriebenen psychotischen Symptome unter der Gabe von Dopaminvorstufen oder Dopaminagonsten auftraten.

Zu Zwangsstörungen bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom gibt es bislang kaum systematische Studien. Es wird beschrieben, dass Patienten im Verlauf der Parkinsonerkrankung zunehmend zwanghafte Symptome entwickeln: In einer großen Fall-Kontroll-Studie mit 72 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und 72 altersangepassten Kontrollen zeigte sich zwar eine verstärkte Ausprägung von Zwangsymptomen in der Patientengruppe, ein statistisch bedeutsamer Unterschied in der Häufigkeit von manifesten Zwangsstörungen gemäß standardisierter Diagnosekriterien (*DSM IV*) konnte jedoch nicht beobachtet werden (Alegret et al., 2001).

Für Angststörungen läßt sich im Rahmen dieser Arbeit keine signifikante Häufung bei *PINK1*-Mutationsträgern gegenüber der Allgemeinbevölkerung nachweisen (16 % vs. 16 %). Bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom sind Angststörungen in nahezu 50 % der Fälle beschrieben. Einschränkend ist dazu anzumerken, dass es sich dabei bei 30 % der Patienten um nicht näher bezeichnete Angststörungen nach *DSM IV,* also unspezifische Angststörungen, handelt (Pontone et al., 2009).

Beim Vergleich der Häufigkeit psychiatrischer Syndrome zwischen *Parkin*- und *PINK1*-Mutationsträgern, scheinen Patienten mit *PINK1*-Mutation häufiger psychiatrisch zu erkranken (Klein und Lohmann-Hedrich, 2007; Kasten et al., 2010). In der hier vorgelegten Arbeit ergibt sich eine Rate von 48 % bei allen Patienten mit homozygoter oder heterozygoter *PINK1*-Mutation, die mindestens eine Lebenszeitdiagnose eines psychiatrischen Syndroms aufweisen. Die Häufigkeit psychiatrischer Syndrome bei *Parkin*-Mutation dagegen liegt mit etwa 17 % deutlich niedriger (Khan et al., 2003). Dies kann klinisch insofern relevant sein, als dass das Auftreten psychiatrischer Syndrome als Unterscheidungsmerkmal zwischen *Parkin*- und *PINK1*-Mutation dienen könnte, obwohl beide Mutationen hinsichtlich der Ausprägung des Parkinsonsyndroms, dem Manifestationsalter, dem Progress und dem Ansprechen auf Levodopa sonst einen sehr ähnlichen Phänotyp aufweisen.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, das affektive Störungen, Schizophrenie-Spektrum-Störungen und Zwangsstörungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger bei Patienten mit *PINK1*-Mutation auftreten und man daher eine, mit einer *PINK1*-Mutation assoziierte, erhöhte Vulnerabilität für diese

psychiatrische Syndrome vermuten kann. Vergleicht man diese Häufigkeiten mit Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, ergeben sich für einzelne psychiatrische Störungen deutliche Unterschiede, was wie im Falle der psychotischen Störungen aber auch durch unterschiedliche Diagnosekriterien erklärt werden kann. Im Vergleich zum *Parkin*-assoziierten Parkinsonsyndrom scheint eine *PINK1*-Mutation eher für psychiatrische Störungen zu prädisponieren.

4.4.4. Kognitive Beeinträchtigungen bei *PINK1*-Mutationsträgern

Vergleicht man die Häufigkeiten kognitiver Beeinträchtigungen zwischen *PINK1*-Mutationsträgern und der Allgemeinbevölkerung, scheinen kognitive Beeinträchtigungen bei *PINK1*-Mutationsträgern eher seltener vorzukommen: 9 % vs. 15 % (Luck et al., 2007). Allerdings sind die in dieser Arbeit erfassten *PINK1*-Mutationsträger zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel 52,7 (homozygote Mutationsträger) bzw. 53,7 (heterozygote Mutationsträger) Jahre alt, wohingegen die Probanden der Vergleichsreferenz 75 Jahre und älter waren (Luck et al., 2007). Studien über die Häufigkeit kognitiver Beeinträchtigung bei jüngeren Probanden sind bislang jedoch kaum durchgeführt wurden.

Außerdem sind zur besseren Erfassung kognitiver Beeinträchtigung bei *PINK1*-Mutationsträgern Längsschnittstudien erforderlich. Die beschriebenen *PINK1*-Mutationsträger mit einem mittleren Alter von 53 Jahren sind sicherlich noch zu jung, um das volle Ausmaß einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung beurteilen zu können. Längsschnittuntersuchungen zur Frage der kognitiven Beeinträchtigung liegen für *PINK1*-Mutationsträger allerdings bisher nicht vor. Die Nachuntersuchung der Familie W nach drei Jahren ergab bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit mittels *Mini Mental State Examination* keine Hinweise auf eine Verschlechterung (Research Group Clinical and Molecular Neurogenetics).

Auch im Vergleich mit Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom scheinen kognitive Beeinträchtigungen bei *PINK1*-Mutationsträgern eher seltener vorzukommen, da kognitive Beeinträchtigungen bei 10-20 % der Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom auftreten (Schrag et al., 2004). Eine weitere Studie gibt sogar eine Rate von 78,2 % für Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom an, die im Verlauf von acht Jahren ein dementielles Syndrom entwickelt haben

(Aarsland et al., 2003). Allerdings ist auch in dieser Arbeit das mittlere Alter der Patienten bei der ersten Untersuchung bereits 74,3 Jahre und damit deutlich höher als das der beschriebenen *PINK1*-Mutationsträger (Aarsland et al., 2003).

Andererseits sind auch bei Patienten mit *Parkin*-assoziierten Parkinsonsyndrom selbst nach über 45 Jahren Erkrankungsdauer kaum Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit festzustellen (Khan et al., 2003). Vermutlich scheint die *Parkin*-assoziierte Neurodegeneration solche Strukturen auszusparen, die für die kognitiven Fähigkeiten verantwortlich sind, obwohl die nigrostriatalen Bahnen des Nucleus caudatus in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine deutlich reduzierte ^{18}F-dopa-Aufnahme gegenüber Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom zeigen. Eine Beeinträchtigung dieser dopaminergen Neuronen im Nucleus caudatus allein führt also nicht zwingend zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten (Khan et al., 2003). Bei Patienten mit *PINK1*-Mutation wiederum zeigt sich in der PET eine ähnliche Verminderung der ^{18}F-dopa-Aufnahme im Bereich des posterior dorsalen Putamens wie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson, jedoch eine signifikant größere Beeinträchtigung im anterioren Abschnitt des Putamens und im Nucleus caudatus (Khan et al., 2002). Damit zeigen Patienten mit *PINK1*-Mutation ein ähnliches Bild in der Positronen-Emissions-Tomographie wie *Parkin*-Mutationsträger.

4.4.5 Unterschiede zwischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern hinsichtlich klinischer Charakteristika

Wie für eine Erkrankung mit autosomal rezessivem Vererbungsmodus zu erwarten, erkranken alle homozygoten *PINK1*-Mutationsträger an einem definitiven Parkinsonsyndrom. Allerdings erkranken auch etwa 50 % der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger an einem Parkinsonsyndrom, wenn auch meist erst in einem höheren Lebensalter (Ersterkrankungsalter heterozygot 42,5 Jahre vs. homozygot 34,3 Jahre), wobei die Symptomatik oft schwächer ausgeprägt ist und langsamer voranschreitet. Heterozygote *PINK1*-Mutationen zeigen also eine reduzierte Penetranz und eine variable Expressivität. Die Bandbreite kann von leichten Einschränkungen z.B. der Feinmotorik der Finger bis zu einem voll ausgeprägtem Parkinsonsyndrom reichen, abhängig von weiteren genetischen, epigenetischen und/oder Umweltfaktoren. Sie stellen damit einen Risikofaktor dar, der mit einer

höheren Wahrscheinlichkeit aber nicht mit der Gewissheit eines Parkinsonsyndroms im späteren Leben einhergeht (Hedrich et al., 2006).

Ursache für das Auftreten diskreter Parkinsonsymptome bei heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern könnte, wie in der Einleitung erwähnt, zum einen eine Haploinsuffizienz sein, d.h. das einzelne Wildtyp-Allel kann die Proteinfunktion nicht aufrecht erhalten. Oder es könnte einen dominant negativen Effekt des mutierten Allels auf das Wildtyp-Allel geben, das dadurch in seiner Funktion eingeschränkt wird (Klein et al., 2007). Bei beiden Varianten kann die Proteinfunktion offensichtlich länger aufrecht erhalten werden, da nur ein Allel mutiert ist.

Ähnliches würde man auch für die psychiatrischen Syndrome bei *PINK1*-Mutationsträgern erwarten. Tatsächlich sind aber die heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger signifikant häufiger von psychiatrischen Störungen betroffen (61 % vs. 37 %, p=0,0045), wobei sich die Art der psychiatrischen Syndrome zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheidet: Affektive Störungen bei 33 % der heterozygoten Mutationsträgern vs. 29 % bei homozygoten Mutationsträgern, Angststörung 19 % vs. 13 %, kognitive Beeinträchtigung 8 % vs. 9 %, und Zwangsstörung jeweils 3 %. Interessanterweise zeigt sich ein Unterschied auf Trendniveau für Schizophrenie-Spektrum-Störungen 20 % vs. 9 %. Wie sich auch bei der Untersuchung von Familie W gezeigt hat, scheinen heterozygote *PINK1*-Mutationsträger häufiger von Schizophrenie-Spektrum-Störungen betroffen zu sein.

Außerdem treten psychiatrische Syndrome bei heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern zeitlich deutlich vor der Diagnose Parkinsonsyndrom auf: Erkrankungsalter im Mittel 26,6 Jahre bei psychiatrischer Erkrankung gegenüber 42,5 Jahre bei Diagnose Parkinsonsyndrom (p=0,0030). Auch im Vergleich mit den homozygoten *PINK1*-Mutationsträgern zeichnet sich ein Trend dahingehend ab, dass heterozygote *PINK1*-Mutationsträger generell früher psychiatrisch erkranken als homozygote Mutationsträger: 26,6 vs. 39,0 Jahre im Mittel. Das würde bedeuten, dass ein einzelnes mutiertes Allel einen größeren Risikofaktor für psychiatrische Syndrome darstellt als wenn beide Allele Mutationen tragen.

Ein ähnliches Ergebnis ist auch für Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom beschrieben worden, wonach Patienten mit „möglichem“ oder „wahrscheinli-

chem“ Parkinsonsyndrom mehr Auffälligkeiten im *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* zeigten als Patienten mit „definitivem“ Parkinsonsyndrom (Aarsland et al., 1999). Das bedeutet, dass Patienten, die stärker psychiatrisch beeinträchtigt sind, häufig eine geringere neurologische Beteiligung aufweisen bzw. Patienten mit ausgeprägtem Parkinsonsyndrom in geringerem Maße psychiatrisch beeinträchtigt sind.

Dennoch muss man bei den Daten aus der Literaturübersicht berücksichtigen, dass bei vielen der beschriebenen heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger eine psychiatrische Störung diagnostiziert wurde, der Patient aber nicht auf schwach ausgeprägte neurologische Symptome untersucht wurde, die auch vom Betroffenen oftmals lange Zeit unbemerkt bleiben. Andererseits zeigt sich, dass der zeitliche Abstand relativ groß war zwischen der Diagnose einer psychiatrischen Störung und der Diagnose eines Parkinsonsyndroms, so dass nicht davon auszugehen ist, dass der untersuchte *PINK1*-Mutationsträger bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines psychiatrischen Syndroms ausreichend Symptome für die Diagnose „definitives“ Parkinsonsyndroms aufgewiesen hätte.

In der Untersuchung der Familie W schien es so, als würden die psychiatrischen Syndrome bei homozygoten Mutationsträgern zeitlich vor den motorischen Symptomen auftreten und damit möglicherweise ein Frühzeichen einer *PINK1*-Mutation sein. Diese Hypothese konnte in der Literaturübersicht nicht bestätigt werden. Hier lag das Alter bei Diagnosestellung bei durchschnittlich 34,3 Jahren für das Parkinsonsyndrom gegenüber 39 Jahren als Erstmanifestationsalter für die psychiatrische Erkrankung.

4.4.6. Psychiatrische Syndrome als einzige Manifestation einer heterozygoten *PINK1*-Mutation

Bislang lag in den Studien zu *PINK1* der Schwerpunkt vor allem auf der Erforschung des damit assoziierten Parkinsonsyndroms und nicht auf den psychiatrischen Störungen bei *PINK1*-Mutationen, weshalb nur wenige Daten zu diesem Thema vorliegen, was die Literaturrecherche erschwerte. Dennoch legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass psychiatrische Syndrome Teil des Phänotyps von *PINK1*-Mutationen sind, die, vor allem bei heterozygoten Mutationsträgern, häufig vor den ersten motorischen Syndromen auftreten und vielleicht sogar die

einzige Manifestation einer heterozygoten *PINK1*-Mutation sein können. Insgesamt fanden sich in der Familie W drei heterozygote Mutationsträger, die zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung lediglich psychiatrische Syndrome aber keine neurologische Beeinträchtigung aufwiesen. Alle drei Familienmitglieder zeigten jedoch in der Verlaufskontrolle drei Jahre später motorische Symptome. In der Literaturübersicht fanden sich weitere fünf Patienten mit möglicherweise ausschließlich psychiatrischen Symptomen. Allerdings ist dabei unklar, wie ausführlich die neurologische Untersuchung war. Außerdem gibt es für diese fünf heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger keine Verlaufsbeobachtungen. Trotzdem ist es möglich, dass diese fünf Mutationsträger psychiatrische Syndrome als einzige Manifestation der *PINK1*-Mutation aufweisen.

Um dieses Ergebnis zu überprüfen, sollten weitere Studien erfolgen, in denen Personen mit ausschließlich psychiatrischen Syndromen, für die Hinweise existieren, dass sie aus einer Familie mit genetisch assoziierten Parkinsonsyndromen stammen, auf Mutationen in *PINK1* untersucht werden. Bislang erfolgten die Studien ausnahmslos in umgekehrter Reihenfolge, indem Patienten mit Parkinsonsyndrom genetisch auf Mutationen in *PINK1* getestet wurden und erst im zweiten Schritt nach zusätzlich bestehenden psychiatrischen Syndromen untersucht wurden, so dass bislang keine Aussage über psychiatrische Syndrome als alleinige Manifestation einer heterozygoten *PINK1*-Mutation getroffen werden kann. Sollten viele Patienten mit psychiatrischen Syndromen eine heterozygote *PINK1*-Mutation aufweisen, könnte das ein wichtiger Beitrag zur Frage der möglichen Pathogenese psychiatrischer Störungen sein.

4.5. Methodendiskussion der Literaturübersicht

Sicherlich sind die statistischen Ergebnisse dieser Arbeit nur bedingt aussagekräftig, da bereits die Qualität der verwendeten Studien für die Literaturübersicht sehr unterschiedlich war. In den meisten Studien lag der Schwerpunkt auf dem mit *PINK1*-assoziierten Parkinsonsyndrom und die meisten Mutationsträger wurden gar nicht auf psychiatrische Störungen hin untersucht. Wenn psychiatrische Syndrome erwähnt wurden, dann blieb meist unklar, nach welchen Kriterien die Diag-

nosen gestellt wurden bzw. unterschieden sich die Diagnosekriterien zwischen den Studien. Des Weiteren waren nur selten genauere Angaben zu Schwere und Verlauf der psychiatrischen Erkrankungen beschrieben. Dementsprechend klein sind also auch die verwendeten Fallzahlen in diesem Bereich. Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss der bearbeiteten Veröffentlichungen für die Literaturübersicht wiederum sind von der Verfasserin selbst festgesetzt worden. Insgesamt ging es zunächst darum, die in der Familie W beobachteten Ergebnisse mit einer etwas größeren Gruppe zu vergleichen, um so möglicherweise Tendenzen aufzuzeigen, die eine weitere Forschung rechtfertigen und erforderlich machen.

4.6. Mögliche Pathogenese psychiatrischer Syndrome bei *PINK1*-Mutation

4.6.1. Psychiatrische Syndrome bei *PINK1*-Mutationsträgern durch Beeinflussung verschiedener Neurotransmittersysteme

PINK1-mRNA wird ubiquitär exprimiert, wobei das höchste Vorkommen in Herz, Skelettmuskel und Hoden zu finden ist, gefolgt von Leber, Nieren, Pankreas sowie im Gehirn. Hier wiederum sind Substantia nigra, Hippocampus und cerebelläre Purkinjezellen, die Gerhirnareale mit der höchsten *PINK1*-Aktivität (Thomas und Cookson, 2009). Auf zellulärer Ebene ist das Protein PINK1 überwiegend in Mitochondrien lokalisiert und schützt dort Neurone vor Staurosporin induzierter Apoptose. Ist nun dieses Protein nicht voll funktionsfähig, kommt es zu einer Dysfunktion der Mitochondrien, die zum einen durch eine veränderte Mitochondrienmorphologie aber auch durch eine Änderung des Membranpotentials der gesamten Zelle bedingt sein kann. Dadurch werden die Zellen empfindlicher gegenüber oxidativem Stress und es kommt zu einem erhöhten Zelluntergang (Abou-Sleiman et al., 2006; Exner et al., 2007). Dies betrifft vor allem die Dopamin freisetzenden Axone im Striatum und die korrespondierenden Neurone der Substantia nigra, ist aber sicherlich auch für weitere Neurotransmittersysteme wie zum Beispiel Serotonin in anderen Gehirnregionen wie dem limbischen System denkbar (Schrag et al., 2004; Klein und Schlossmacher, 2007).

Ohnehin sind die unterschiedlichen Neurotransmittersysteme eng miteinander verknüpft. Dopaminerge Strukturen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines Parkinsonsyndroms, sind aber auch an der Entstehung von Schizophrenie-Spektrum-Störungen beteiligt. Dies wird z. B. deutlich, wenn man sich die antagonisierende Wirkung von Neuroleptika an Dopaminrezeptoren vor Augen führt oder im Gegenzug die Entstehung von Psychosen unter medikamentöser Therapie mit Dopaminvorstufen oder Dopaminagonisten. Außerdem zieht die Dysfunktion eines Neurotransmittersystems häufig Störungen in anderen Neurotransmittersystemen nach sich. So führt zum Beispiel der Mangel an Dopamin im Rahmen eines Parkinsonsyndroms zu einer Überaktivierung glutamaterger und cholinerger Neurone. Im Gegensatz dazu ist eine Verminderung von Acetylcholin an der Entstehung dementieller Syndrome beteiligt. Ein Mangel an Serotonin und Noradrenalin dagegen kann zu affektiven Störungen führen, deren Therapie in der Gabe von SSRI oder NSRI bestehen kann, also Medikamenten, die die Wiederaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin hemmen und dadurch die Verfügbarkeit dieser beiden Transmitter im synaptischen Spalt erhöhen. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass es bei Parkinsonpatienten, die zugleich an einer affektiven Störung erkrankt sind, zu einer reduzierten Bindung von Serotonin an 5-HT_1-Rezeptoren kommt, also eine Dysfunktion postsynaptischer 5HT_1-Rezeptoren vorliegt (Schrag et al., 2004). Patienten mit einer Schizophrenie-Spektrum-Störung dagegen zeigen post mortem eine erhöhte 5-HT_2-Rezeptordichte im Kortex (Förstl et al. 2000)

Das zeigt wie eng diese Transmittersysteme miteinander verknüpft sind und an der Entstehung sowohl von motorischen als auch von psychiatrischen Störungen beteiligt sind. Deshalb ist es also durchaus denkbar, dass eine Mutation in *PINK1*, die Veränderungen innerhalb dopaminerger Transmittersysteme bewirkt, sich im Phänotyp neben einem Parkinsonsyndrom auch in psychiatrischen Syndromen äußern kann. Ob *PINK1*-Mutationen dabei einen direkten Effekt auf mehrere Neurotransmittersysteme haben oder diese lediglich durch den gestörten Dopaminhaushalt beeinflusst werden, ist bislang unklar. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, dass gerade heterozygote *PINK1*-Mutationsträger besonders vulnerabel für das Auftreten psychiatrischer Störungen sind, ist von besonderem Interesse, dass gezeigt werden konnte, dass dieselben Veränderungen

auf zellulärer Ebene bereits auch bei heterozygoten *PINK1*-Mutationen beobachtet werden konnten (Abou-Sleiman et al., 2006).

4.6.2. Assoziation hirnmorphologischer Veränderungen bei *PINK1*-Mutationsträgern mit psychiatrischen Störungen

Bei fast allen *PINK1*-Mutationsträgern der Familie W wurden auch voxelbasierte morphologische Untersuchungen durchgeführt. Darunter versteht man ein Untersuchungsverfahren, bei dem Hirnstrukturen aus der tomographischen Bildgebung durch Größe, Intensität, Form- und Texturparameter quantitativ erfasst werden und diese Maßzahlen mit anderen klinischen und experimentellen Parametern analysiert werden. Dieses Vorgehen diente als erster Ansatz, um morphologische Veränderungen bestimmter Hirnareale bei *PINK1*-Mutationsträgern in Beziehung zu bestimmten psychiatrischen Syndromen zu setzen und so Rückschlüsse auf einen möglichen Pathomechanismus zu ziehen. Eine mögliche Assoziation von Strukturveränderungen der grauen Substanz einzelner Hirnareale mit der Lebenszeitprävalenz bestimmter psychiatrischer Syndrome stellt eine innovative Herangehensweise dar, um zugrundeliegende Mechanismen psychiatrischer Störungen bei Patienten mit *PINK1*-Mutation besser zu verstehen. Die Ergebnisse dieser explorativen Studie zeigten, dass im Vergleich zu einer altersangepassten Kontrollgruppe nicht nur bei den homozygoten, sondern bereits bei den heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern atrophische Veränderungen der grauen Substanz zu beobachten sind (Reetz et al., 2008). Das spricht dafür, dass diese zerebralen Strukturveränderungen tatsächlich durch die Dysfunktion von *PINK1* determiniert werden.

Aus diesen Untersuchungen ergeben sich Hinweise darauf, dass eine Mutation in *PINK1* nicht nur mit einem Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia nigra einhergeht, sondern auch zu einem Zelluntergang in anderen Hirnarealen führt. Dies zeigte sich in einer Atrophie grauer Substanz im Bereich limbischer Strukturen v.a. von Hippocampus und Gyrus parahippocampalis sowie im frontalen Kortex (Reetz et al., 2008). Mit Hilfe einer Regressionsanalyse konnte der Verlust grauer Substanz in bestimmten Regionen einzelnen psychiatrischen Syndromen zugeordnet werden, die bei den *PINK1*-Mutationsträgern beobachtet wurden.

Eine Verminderung grauer Substanz im limbischen System, vor allem im hinteren Abschnitt des Gyrus cinguli, im Gyrus parahippocampalis und der rechten Insel, sowie in frontal Arealen, u.a. im präfrontalen Kortex, fand sich insbesondere bei Mutationsträgern mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen, Panikstörungen und Zwangsstörungen. Anpassungsstörungen wiederum korrelierten vor allem mit einer Atrophie im präfrontalen Kortex. Für affektive Störungen konnte kein signifikanter Verlust an grauer Substanz in einem bestimmten Areal bei *PINK1*-Mutationsträgern nachgewiesen werden.

Zusätzlich korrelierte das Ausmaß dieser Atrophie positiv mit der Dauer der psychiatrischen Erkrankung, d.h. je länger die Erkrankung bestand, desto ausgeprägter war der Verlust an grauer Substanz (Reetz et al., 2008). Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass psychiatrische Syndrome durch atrophische Veränderungen in einem größeren kortikalen Netzwerk hervorgerufen werden, die auch das limbische System und frontale Strukturen betreffen (Reetz et al., 2008).

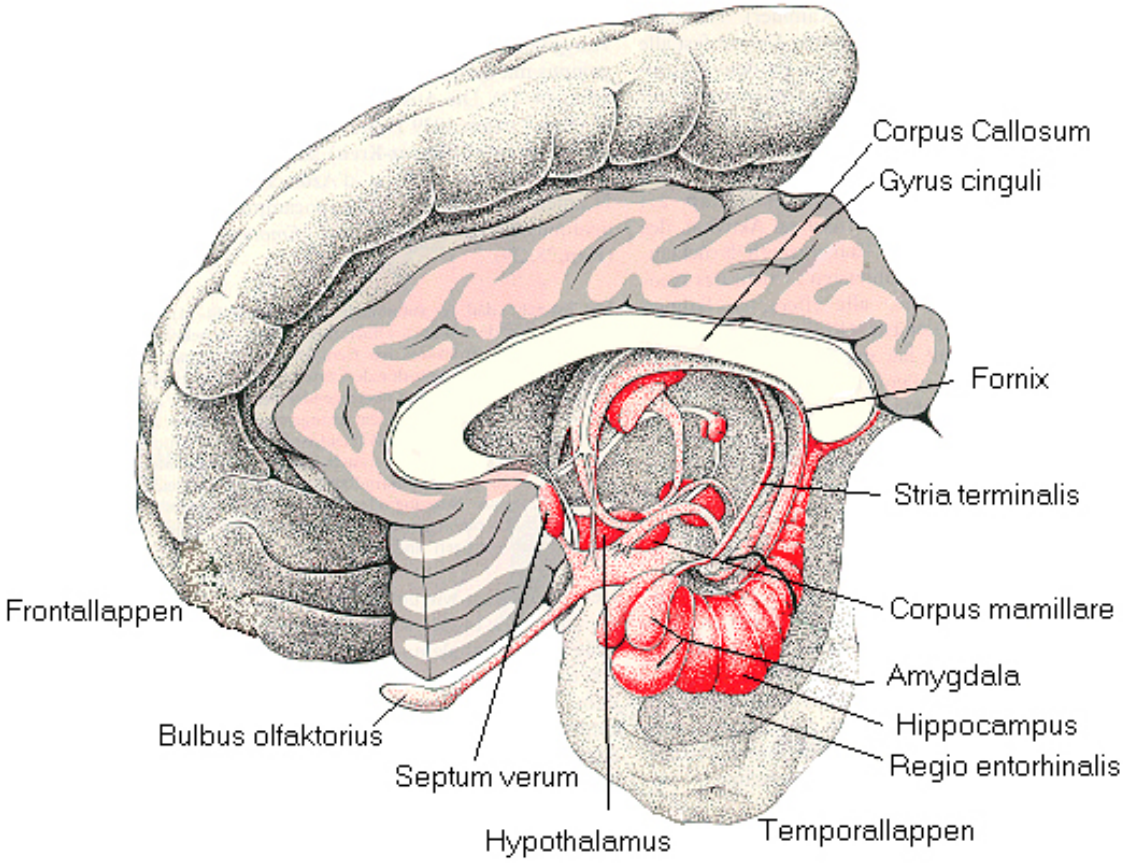


Abb.5: Limbisches System

Der Gyrus cinguli ist beteiligt an der Regulation von emotionalem und sozialem Verhalten, wobei der hintere Abschnitt wiederum eine Rolle im Bereich kritischer Selbstreflexion und der Informationsverarbeitung komplexer kognitiver Aufgaben spielt. In diesen Bereichen zeigte sich eine Atrophie grauer Substanz bei Panikstörungen und Zwangsstörungen (Reetz et al., 2008). Da das limbische System eine enge Verbindung zum präfrontalen Kortex besitzt, ist es nicht weiter verwunderlich, dass sich auch hier ein Verlust grauer Substanz bei Patienten mit *PINK1*-Mutation im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte. Entsprechend korrelierte die Atrophie grauer Substanz im dorsolateralem und medialem präfrontalen Kortex sowie im prämotorischen Kortex mit dem Auftreten von Panikstörungen, Anpassungsstörungen und Zwangsstörungen. Der präfrontale Kortex selbst ist entscheidend für soziale Interaktion und Einschätzung der eigenen Handlungsweise.

Bei *PINK1*-Mutationsträgern mit Schizophrenie-Spektrum-Störung zeigte sich dagegen eine signifikante Abnahme grauer Substanz im parahippocampalen Gyrus, wobei Hippocampus und Gyrus parahippocampalis zentrale Komponenten des limbischen Systems sind und eine wichtige Rolle als Bindeglied zu anderen Hirnregionen spielen, die zur Verarbeitung emotionaler Reize erforderlich sind. Außerdem sind beide Regionen entscheidend in Prozesse der Gedächtnisbildung involviert. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem einer Metaanalyse, die einen Verlust von grauer Substanz in Hippocampus und Gyrus parahippocampalis bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen beschreibt (Wright et al., 2000). Außerdem zeigte sich eine Abnahme grauer Substanz im Gyrus cinguli sowie im orbitofrontalen Kortex bei *PINK1*-Mutationsträgern mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen.

4.6.3. *PINK1*-assoziierte Schizophrenie-Spektrum-Störungen als Modell

Im Folgenden soll die Pathophysiologie von Schizophrenie-Spektrum-Störungen unter Berücksichtigung eines möglichen Einflusses einer *PINK1*-Mutation genauer erläutert werden. Dies ist zum einen deshalb von besonderem Interesse, da sowohl bei der Entstehung von Schizophrenie-Spektrum-Störungen als auch bei Parkinsonsyndromen genetische Einflüsse und Dopamin als Neurotransmitter eine entscheidende Rolle spielen. Zum anderen lassen die Ergebnisse dieser Arbeit vermuten, dass Schizophrenie-Spektrum-Störungen häufiger bei heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern vorkommen als bei homozygoten Mutationsträgern.

Bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen ist von einer genetischen Beeinflussung auszugehen, da die Morbidität für Schizophrenie-Spektrum-Störungen in betroffenen Familien deutlich höher liegt als in der Durchschnittsbevölkerung und die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen sogar bei etwa 50 % liegt (Möller et al., 2001). Dabei wird eine polygene Ursache angenommen, die Variationen von Allelen an möglicherweise 10-15 Genorten betreffen. Es wird vermutet, dass Veränderungen an mindestens drei bis fünf Genloci notwendig sind, damit die Erkrankung manifest wird (Kandel, 2008). Außerdem können diese Gene in ihrer Penetranz variieren. Eines dieser Vulnerabilitätsgene könnte *PINK1* sein, ähnlich wie *Parkin*. So zeigen auch Patienten mit *Parkin*-Mutation (PARK2) ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Syndrome. Interessanterweise konnte ein Genort identifiziert werden, der in Zusammenhang mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen zu stehen scheint, der sich auf Chromosom 6q25 befindet und damit in direkter Nachbarschaft zu PARK2 (Lindholm et al., 2001; Khan et al., 2003).

Mutationen in *PINK1* führen über Mitochondriendysfunktion zu einem Untergang dopaminerger Neurone. Bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen wird eine Dysbalance zentralnervöser dopaminerger Strukturen im Mesolimbischen System (Mesencephalon incl. Substantia nigra und limbisches System) bzw. eine Hypersensibiltät postsynaptischer D_2-Rezeptoren angenommen. Diese Hypothese wird vor allem durch die antagonistische Wirkung von Neuroleptika an D_2-Rezeptoren gestützt (Möller et al., 2001). Beim pathophysiologischem Vergleich beider Erkrankungen muss man sicherlich auch berücksichtigen, dass beim Parkinsonsyndrom eher die exzitatorischen D_1- und D_5-Rezeptoren betroffen sind und bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen eher die inhibierenden D_2-, D_3- und D_4-Rezeptoren (Strik und Diercks, 2011).

Außerdem kann man bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen neben der dopaminergen Übererregung gleichzeitig auch einen Parenchymverlust und verminderte Nervenzellzahlen v.a. in den zentralen limbischen Strukturen des Temporallappens nachweisen, sowie eine Erweiterung der Ventrikel und eine verminderte Durchblutung bzw. einen Hypometabolismus im Bereich des Frontalhirns, der interessanter Weise nach Symptomlinderung wieder rückläufig sein kann (Förstl et al., 2000; Möller et al., 2001). Das passt zum einen teilweise zu

den hirnmorphologischen Veränderungen von Familie W in der tomographischen Bildgebung und gleichzeitig zu dem Mitochondrien vermittelten Zelluntergang durch *PINK1*-Mutationen, der durchaus auch für andere Zellverbände neben dem dopaminergen System denkbar ist. Für diese Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen wird mittlerweile eher eine frühe Hirnentwicklungsstörung angenommen als ein progressiver degenerativer Prozess, was wiederum für eine genetische Beteiligung spricht (Möller et al., 2001).

Bei Patienten mit Schizophrenie-Spektrum-Störungen sind schwach ausgeprägte neurologische Symptome beschrieben, die auf mit der Erkrankung assoziierte motorische Dysfunktionen hinweisen. So zeigen Kinder, die später eine Schizophrenie-Spektrum-Störung entwickelt haben in altem Filmmaterial teilweise motorische Abweichungen (Förstl et al., 2000). Es scheint also denkbar, dass gerade eine heterozygote *PINK1*-Mutation, wahrscheinlich zusammen mit anderen Genen, die Vulnerabiltät für psychiatrische Störungen, insbesondere Schizophrenie-Spektrum-Störungen, dadurch erhöht, dass ein einziges mutiertes Allel den Dopaminstoffwechsel anders beeinträchtigt als homozygote *PINK1*-Mutationen, die ein Parkinsonsyndrom zur Folge haben. Leider gibt es bislang noch keine Untersuchungen der Gehirne verstorbener *PINK1*-Mutationsträger, die weiteren Aufschluss über die Schwere des neuronalen Zelluntergangs und die beeinträchtigten Areale geben könnte (Cookson, 2010).

4.7. Perspektiven

Das Gen *PINK1* kodiert für eine PTEN-induzierte Kinase, die vor allem in Mitochondrien lokalisiert ist und Neurone vor Apoptose schützt. Kommt es durch Mutation eines oder beider Allele zu einem Funktionsverlust des Proteins, sind die Zellen empfindlicher gegenüber oxidativem Stress. Das betrifft einerseits dopaminerge Neurone der Substantia nigra und der Basalganglien, was die Entstehung motorischer Symptome erklärt. Andererseits werden dadurch möglicherweise auch weitere dopaminerge und damit assoziierte Neurotransmittersysteme gestört. Außerdem zeigt sich dieser Zelluntergang in einer Verminderung grauer Substanz in bestimmten Hirnarealen, wobei wiederum bestimmte Degenerationsmuster der

grauen Substanz mit bestimmten psychiatrischen Störungen bei *PINK1*-Mutationsträgern assoziiert sind. Berücksichtigt man die Funktion limbischer und frontaler Strukturen, wird deutlich, warum ein Verlust an grauer Substanz in diesen Bereichen zu einer erhöhten emotionalen Labilität und Vulnerabilität führt. Unklar ist jedoch bislang, wie dieses Phänomen durch den Funktionsverlust des PINK1-Proteins determiniert wird und warum gerade heterozygote *PINK1*-Mutationsträger ein höheres Risiko für psychiatrische Störungen, insbesondere von Schizophrenie-Spektrum-Störungen, aufweisen als homozygote Mutationsträger.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen die Wichtigkeit einer gründlichen Exploration psychiatrischer Erkrankungen bei Patienten mit Parkinsonsyndrom. Dies scheint insbesondere dann von Bedeutung, wenn ein genetisch determiniertes Parkinsonsyndrom angenommen wird, z.B. bei *PINK1*-Mutationsträgern. Psychiatrische Störungen haben von allen nicht-motorischen Symptomen bei Parkinsonsyndrom den größten Einfluss auf die Lebensqualität. Entsprechend sollte bei der genetischen Beratung von *PINK1*-Mutationsträgern auch auf das Risiko für psychiatrische Störungen bei weiteren Familienmitglieder geachtet werden, bei denen sich möglicherweise zunächst nur die psychiatrische Erkrankung manifestiert. Das Beispiel der relativ großen Familie W illustriert in beeindruckender Weise, wie sich der neurologisch-psychiatrische Phänotyp präsentieren kann. Hinsichtlich der bislang weitgehend noch nicht entschlüsselten genetischen Determinanten psychiatrischer Erkrankungen, kann ein *PINK1*-assoziiertes psychiatrisches Syndrom als Modellerkrankung dienen. Familien, in denen genetisch determinierte Bewegungsstörungen auftreten, die mit psychiatrischen Syndromen assoziiert sind, können daher eine geeignete Studienpopulationen darstellen, die dazu beitragen kann, mögliche genetische Faktoren psychiatrischer Syndrome zu identifizieren. Durch ein besseres Verständnis der mit einer *PINK1*-Mutation einhergehenden Pathomechanismen lassen sich außerdem Rückschlüsse auf die Genese psychiatrischer Syndrome im Allgemeinen ziehen und möglicherweise neue diagnostische und therapeutische Wege eröffnen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Psychiatrische Syndrome stellen einen bedeutenden Bestandteil von Parkinsonsyndromen dar und scheinen auch mit monogenetischen Parkinsonformen assoziiert zu sein. Mutationen im *PINK1*-Gen (PARK6) führen bei homozygoten Mutationsträgern zur Ausprägung eines definitiven Parkinsonsyndroms, heterozygote Mutationsträger können ebenfalls leichte Zeichen eines Parkinsonsyndroms entwickeln.

Fragestellung: Um zu überprüfen, ob psychiatrische Syndrome Teil des Phänotyps von Trägern einer *PINK1*-Mutation sind, wurde zum einen eine große Familie mit *PINK1*-assoziiertem Parkinsonsyndrom systematisch psychiatrisch untersucht. Zum anderen wurde eine Literaturübersicht über alle bis Januar 2009 klinisch-psychiatrisch erfassten *PINK1*-Mutationsträger erstellt. Zusätzlich wurde dabei überprüft, ob es in der Ausprägung des Phänotyps Unterschiede zwischen homozygoten und heterozygoten *PINK1*-Mutationsträgern gibt.

Methoden: 20 Familienmitglieder (vier homozygote und elf heterozygote *PINK1*-Mutationsträger sowie fünf Familienmitglieder ohne Mutation) wurden anhand des Strukturierten Klinischen Interviews für *DSM-IV* hinsichtlich psychiatrischer Syndrome untersucht. Drei weitere heterozygote Mutationsträger wurden mithilfe der *Family History Research Diagnostic Criteria* psychiatrisch diagnostiziert. Anhand einer Literaturrecherche in der Medline Datenbank unter den Suchbegriffen „*PINK1*“ und „PARK6“ konnten insgesamt 37 Veröffentlichungen ausgewertet werden und daraus 142 *PINK1*-Mutationsträger (65 homozygote, 13 compound-heterozgote und 64 heterozygote Mutationsträger) erfasst werden.

Ergebnisse: Innerhalb der untersuchten Familie wurde bei 11 von 18 (61 %) Mutationsträgern eine Schizophrenie-Spektrum-Störung oder eine affektive Störung diagnostiziert. Auch in der Literaturübersicht zeigt sich eine signifikante Häufung psychiatrischer Syndrome bei *PINK1*-Mutationsträgern im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung (48 % vs. 35 %), wobei affektive Störungen (31 % vs. 11 %),

Schizophrenie-Spektrum-Störungen (14 % vs. 5 %) und Zwangsstörungen (3 % vs. 1 %) besonders häufig sind. Interessanterweise erkranken heterozygote *PINK1*-Mutationsträger häufiger psychiatrisch als homozygote Mutationsträger (61 % vs. 37 %), wobei sich ein Unterschied auf Trendniveau bezüglich der Häufigkeiten von Schizophrenie-Spektrum-Störungen bei heterozygoten und homozygoten *PINK1*-Mutationsträgern zeigt: 20 % vs. 9 %.

Schlussfolgerung: Psychiatrische Syndrome, insbesondere Schizophrenie-Spektrum Störungen, affektive Störungen und Zwangsstörungen sind Teil des Phänotyps einer *PINK1*-Mutation und stellen möglicherweise eine frühe oder sogar alleinige Manifestation einer *PINK1*-Mutation dar. Dabei sind vor allem heterozygote *PINK1*-Mutationsträger von psychiatrischen Syndromen, insbesondere von Schizophrenie-Spektrum-Störungen, betroffen. Deshalb können Familien mit genetisch determinierten Bewegungsstörungen, die mit psychiatrischen Syndromen assoziiert sind, eine geeignete Studienpopulation darstellen, um die Genese psychiatrischer Syndrome weiter zu erforschen.

6. Literaturverzeichnis und Abbildungsnachweis

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL: **Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson´s disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 67, 492-96 (1999)

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P: **Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study.** Arch Neurol. 60, 387-92 (2003)

Aarsland D, Marsh L, Schrag A: **Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease.** Mov Disord. 24, 2175-86 (2009)

Abou-Sleiman PM, Muqit MMK, McDonald NQ, Yang YX, Gandhi S, Healy DG, Harvey K, Harvey RJ, Deas E, Bhatia K, Quinn N, Lees A, Latchman DS, Wood NW: **A heterozygous effect for *PINK1* mutations in Parkinson´s disease?** Ann Neurol. 60, 414-19 (2006)

Albanese A, Valente EM, Romito LM, Bellacchio E, Elia AE, Dallapiccola B: **The *PINK1* phenotype can be indistinguishable from idiopathic Parkinson disease.** Neurology 64, 1958-60 (2005)

Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang MX, Rosado L, Ross BM, Verbitsky M, Kisselev S, Louis ED, Comella C, Colcher A, Jennings D, Nance MA, Bressman SB, Scott WK, Tanner C, Mickel S, Andrews H, Waters C, Fahn S, Cote L, Frucht S, Ford B, Rezak M, Novak K, Friedman JH, Pfeiffer R, Marsh L, Hiner B, Siderowf A, Ottman R, Marder K, Clark LN: **Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: implication for genetic counseling: the consortium on risk for early onset Parkinson disease study.** Arch Neurol. 67, 1116-22 (2010)

Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Marti M, Tolosa E: **Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 70, 394-96 (2001)

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrale R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD; PRIAMO study group: **The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease.** Mov Disord. 24, 1641-49 (2009)

Bentivoglio AR, Cortelli P, Valente EM, Ialongo T, Ferraris A, Elia A, Montagna P, Albanese A: **Phenotypic Characterisation of Autosomal Recessive PARK6-Linked Parkinsonism in Three Unrelated Italian Families.** Mov Disord. 16, 999-1006 (2001)

Bonifati V, Rohé CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V, Gidi M, Dalla Libera A, Tinazzi M, De Pandis F, Fabbrini G, Goldwurm S, de Klein A, Barbosa E, Lopiano L, Martignoni E, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Oostra BA: **Early onset parkinsonism associated with *PINK1* mutations : frequency, genotypes and phenotypes.** Neurology 65, 87-95 (2005)

Chishti MA, Bohelaga S, Ahmed M, Loualich A, Carroll P, Sato C, Salehi-Rad S, St George-Hyslop P, Westaway D, Rogaeva E: **A T313M *PINK1* mutation in an extended highly consanguineous Saudi Family with early-onset parkinsonism.** Arch Neurol. 63, 1483-85 (2006)

Cookson MR, Xiromerisiou G, Singleton A: **How genetic research in Parkinson´s disease is enhancing understanding of the common idiopathic forms of the disease.** Curr Opin Neurol.18, 706-11 (2005)

Cookson MR: ***DJ-1*, *PINK1* and their effects on Mitochondrial Pathways.** Mov Disord. 25 (Suppl 1), 44-48 (2010)

Criscuolo C, Volpe G, De Rosa A, Varrone A, Marongiu R, Mancini P, Salvatore E, Dallapiccola B, Filla A, Valente EM, De Michele G: ***PINK1* homozygous W437X mutation in a patient with apparent dominant transmission of parkinsonism.** Mov Disord. 21, 1265-67 (2006)

Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, Lohnau T, Schwinger E, Romac S, Pramstaller PP, Kostic V, Klein C: **Heterozygous *PINK1* mutations: a susceptibility factor for Parkinson disease?** Mov Disord. 21, 1526-30 (2006)

Doostzadeh J, Tetrud JW, Allen-Auerbach M, Langston JW, Schule B: **Novel features in a patient homozygous for the L347P mutation in the *PINK1* gene.** Parkinsonism Relat Disord. 13, 359-61 (2007)

Endicott J, Andreasen N, Spitzer RL: **Family History Research Diagnostic Criteria.** Biometrics Research, New York Psychiatric Institute, New York, 1978

Ephraty L, Porat O, Israeli D, Cohen OS, Tunkel O, Yael S, Hatano Y, Hattori N, Hassin-Baer S: **Neuropsychiatric and Cognitive Features in Autosomal-Recessive Early Parkinsonism due to *PINK1* Mutations.** Mov Disord. 22, 566-69 (2007)

Exner N, Treske B, Paquet D, Holmström K, Schiesling C, Gispert S, Carballo-Carbajal I, Berg D, Hoepken HH, Gasser T, Krüger R, Winklhofer KF, Vogel F, Reichert AS, Auburger G, Kahle PJ, Schmid B, Haass C: **Loss-of-function of human PINK1 results in mitochondrial pathology and can be rescued by parkin.** J Neurosci. 27, 12413-18 (2007)

Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M: **Hallucinations in Parkinson´s disease: prevalence, phenomenology and risk factors.** Brain 123, 733-45 (2000)

Filho DB, Teive HAG, Werneck LC: **Early-onset Parkinson's disease and depression.** Arq Neuro-Psiquiatr. 65, 5-10 (2007)

Förstl H (Hrsg.): **Klinische Neuro-Psychiatrie.** Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage (2000)

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: **Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician).** J Psychiatr Res. 12, 189-98 (1975)

Funayama M, Li Y, Tsoi TH, Lam CW, Ohi T, Yazawa S, Uyama E, Djaldettp R, Melamed E, Yoshino H, Imamichi Y, Takashima H, Nishioka K, sato K, Tomiyama H, Kubo SI, Mizuno Y, Hattori N: **Familial Parkinsonism with Digenic Parkin and *PINK1* Mutations.** Mov Disord. 23, 1461-65 (2008)

Fung HC, Chen CM, Hardy J, Singleton AB, Lee-Chen GJ, Wu YR: **Analysis of the *PINK1* gene in a cohort of patients with sporadic early-onset parkinsonism in Taiwan.** Neurosci Lett. 394, 33-36 (2006)

Gelmetti V, Ferraris A, Brusa L, Romano F, Lombardi F, Barzaghi C, Stanzione P, Garavaglia B, Dallapiccola B, Valente EM: **Late Onset Sporadic Parkinson´s Disease Caused by *PINK1* Mutations: Clinical and Functional Study.** Mov Disord. 23, 881-85 (2008)

Gerlach M, Reichmann H, Riederer P, Dietmaier O, Götz W, Laux G, Storch A: **Die Parkinson-Krankheit. Grundlagen, Klinik und Therapie.** Springer-Verlag KG, 4. Auflage (2007)

Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins G, Stern MB, Tilley B, Dodel RC, Dubois B, Holloway RG, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees AJ, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi J, van Hilten B: **New version of the UPDRS: Development, methods and working document for field testing.** Neurology. 64 (Suppl.1), A394 (2005)

Hatano Y, Yuanzhe Li, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, Yoshino H, Asahina M, Kobayashi S, Hassin-Baer S, Lu CS, Ng AR, Rosales RL, Shimizu N, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: **Novel *PINK1* Mutations in Early-Onset Parkinsonism.** Ann Neurol. 56, 424-27 (2004a)

Hatano Y, Sato K, Elibol B, Yoshino H, Yamamura Y, Bonifati V, Shinotoh H, Asahina M, Kobayashi S, Ng AR, Rosales RL, Hassin-Baer S, Shinar Y, Lu CS, Chang HC, Wu-Chou YH, Ataç FB, Kobayashi T, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: **PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations.** Neurology. 63, 1482-85 (2004b)

Healy DG, Abou-Sleiman PM, Gibson JM, Ross OA, Jain S, Gandhi S, Gosal D, Muqit MMK, Wood NW, Lynch T: ***PINK1* (PARK6) associated Parkinson disease in Ireland.** Neurology. 63, 1486-88 (2004)

Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A, Hiller A, Lohnau T, Lasek K, Grünewald A, Hilker R, Steinlechner S, Boston H, Kock N, Schneider-Gold C, Kress W, Siebner H, Binkofski F, Lencer R, Münchau A, Klein C: **Clinical spectrum of homo- and heterozygous *PINK1* mutations in a large German family with Parkinson´s disease: Role of a single hit?** Arch Neurol. 63, 833-38 (2006)

Hoehn M und Yahr M: **Parkinsonism: onset, progression and mortality.** Neurology. 17, 427-42 (1967)

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ: **Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson´s disease. A clinic-pathological study of 100 cases.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 55, 181-84 (1992)

Ibáñez P, Lesage S, Lohmann E, Thobois S, De Michele G, Borg M, Agid Y, Dürr A, Brice A: **Mutational analysis of the *PINK1* gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa.** Brain. 129, 686-94 (2006)

Jacobi F, Wittchen HU, Hölting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R: **Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German health Interview and examination survey** Psychol Med. 34, 597-611 (2004)

Kandel ER: **Psychiatrie, Psychoanalyse und die neue Biologie des Geistes.** Suhrkamp Verlag, 3. Auflage (2008)

Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, van der Vegt J, Schmidt A, Tadic V, Buhmann C, Steinlechner S, Behrens MI, Ramirez A, Binkofski F, Siebner H, Raspe H, Hagenah J, Lencer R, Klein C: **Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease.** Arch Neurol. 67, 670-76 (2010)

Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler P: **Mini-Mental-Status-Test (MMST).** Göttingen: Beltz Test GmbH (2000)

Kessler KR, Hamscho N, Morales B, Menzel C, Barrero F, Vives F, Gispert S, Auburger G: **Dopaminergic function in a family with the PARK6 form of autosomal recessive Parkinson´s syndrome.** J Neural Transm. 112, 1356-53 (2005)

Khan NL, Valente EM, Bentivoglio AR, Wood NW, Albanese A, Brooks DJ, Piccini P: **Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an ^{18}F-dopa PET study.** Ann Neurol. 52, 849-53 (2002)

Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, Bhatia KP, Quinn N: **Parkin disease: a phenotypic study of a large case series.** Brain. 126, 1297-92 (2003)

Klein C, Djarmati A, Hedrich K, Schäfer N, Scaglione C, Marchese R, Kock N, Schüle B, Hiller A, Lohnau T, Winkler S, Wiegers K, Hering R, Bauer P, Riess O, Abbruzzese G, Martinelli P, Pramstaller PP: ***PINK1*, Parkin and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism.** Eur J Hum Genet. 13, 1086-93 (2005)

Klein C, Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE: **Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism.** Lancet Neurol.7, 652-62 (2007)

Klein C und Lohmann-Hedrich K: **Impact of recent genetic findings in Parkinson´s disease.** Curr Opin Neurol. 20, 453-64 (2007)

Klein C und Schlossmacher MG: **Parkinson disease, 10 years after ist genetic revolution: Multiple clues to a complex disorder.** Neurology. 69, 2093-2104 (2007)

Kostic VS, Filipovic SR, Lesic D, Moncilovic D, Sokic D, Sternic N: **Effects of age in Parkinson's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 57, 1265-67 (1994)

Kumazawa R, Tomiyama H, Li Y, Imamichi Y, Funayama M, Yoshino H, Yokochi F, Fukusako T, Takehisa Y, Kashihara K, Kondo T, Elibol B, Bostantjopoulou S, Toda T, Takahashi H, Yoshii F, Mizuno Y, Hattori N: **Mutation Analysis of the *PINK1* Gene in 391 Patients with Parkinson Disease.** Arch Neurol. 56, 802-808 (2008)

Lee MJ, Mata IF, Lin CH, Tzen KY, Lincoln SJ, Bounds R, Lockhart PJ, Hulihan MM, Farrer MJ, Wu RM: **Genotype-Phenotype Correlates in Taiwanese Patients with Early-onset Recessive Parkinsonism.** Mov Disord. 24, 104-37 (2009)

Leutenegger AL, Salih MA, Ibáñez P, Mukhtar MM, Lesage S, Arabi A, Lohmann E, Durr A, Ahmed AE, Brice A: **Juvenile-onset Parkinsonism as a result of the first mutation in the adenosine triphosphate orientation domain of *PINK1*.** Arch Neurol.63, 1257-61 (2006)

Lindholm E, Ekholm B, Shaw S, Jalonen P, Johansson G, Petterson U, Sherrington R, Adolfsson R, Jazin E: **A schizophrenia-susceptibility locus at 6q25, in one of the world`s largest reported pedigrees.** Am J Hum Genet. 69, 96-105 (2001)

Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: **Clinicogenetic study o*f* *PINK1* mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism.** Neurology. 64, 1955-57 (2005)

Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M, Wiese B, Koelsch H, van den Bussche H, Abholz HH, Moesch E, Gorfer S, Angermayer M, Maier W, Weyerer S: **Mild cognitive impairment in General Practice: Age-**

specific prevalence and correlate results from the German Study of Ageing, Cognition and Dementia in primary care patients (AgeCoDe). Dement Geriatr Cogn Disord. 24, 307-16 (2007)

Macedo MG, Verbaan D, Fang Y, van Rooden SM, Visser M, Anar B, Uras A, Groen JL, Rizzu P, van Hilten JJ, Heutink P: **Genotypic and Phenotypic Characteristics of Dutch Patients with Early Onset Parkinson´s Disease.** Mov Disord. 24, 196-203 (2009)

Marongiu R, Brancati F, Antonini A, Ialongo T, Ceccarini C, Scarciolla O, Capalbo A, Benti R, Pezzoli G, Dallapiccola B, Goldwurm S, Valente EM: **Whole Gene Deletion and Splicing Mutations Expand the *PINK1* Genotypic Spectrum.** Hum Mutat. 28, 1-9 (2007)

Marongiu R, Ferraris A, Ialongo T, Michiorri S, Soleti F, Ferrari F, Elia AE, Ghezzi D, Albanese A, Altavista MC, Antonini A, Barone P, Brusa L, Cortelli P, Martinelli P, Pellecchia MT, Pezzoli G, Scaglione C, Stanzione P, Tinazzi M, Zecchinelli A, Zeviani M, Cassetta E, Garavaglia B, Dallapiccola B, Bentivoglio AR, Valente EM; Italian PD Study Group: ***PINK1* Heterozygous Rare Variants: Prevalence, Significance and Phenotypic Spectrum.** Hum Mutat. 29, 565 (2008)

Mata IF, Yearout D, Alvarez V, Coto E, de Mena L, Ribacoba R, Lorenzo-Betancor O, Samaranch L, Pastor P, Cervantes S, Infante J, Garcia-Gorostiaga I, Sierra M, Combarros O, Snapinn KW, Edwards KL, Zabetian CP: **Replication of MAPT and SNCA, but not PARK16-18, as susceptibility genes for parkinson's disease.** Mov Disord. 26, 819-23 (2011)

Mellick GD, Siebert GA, Funayama M, Buchanan DD, Li Y, Imamichi Y, Yoshino H, Silburn PA, Hattori N: **Screening PARK genes for mutations in early-onset Parkinson´s disease patients from Queensland, Australia.** Parkinsonism Relat Disord. 15, 105-09 (2009)

Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U, Dilling H, John U: **Prevalence of alcohol consumtion, abuse and dependence in a country with high per capita consumption:**

findings from the German TACOS study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 35, 539-47 (2000)

Möller HJ, Laux G, Deister A: **Psychiatrie und Psychotherapie.** Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage (2001)

Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, Hirsch ES, Lehmann S, Little JT, Margolis RL, Rabins PV, Weiss HD, Marsh L: **Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease.** Mov Disord. 24, 1333-8 (2009)

Prestel J, Gempel K, Hauser TK, Schweitzer K, Prokisch H, Ahting U, Freudenstein D, Bueltmann E, Naegele T, Berg D, Klopstock T, Gasser T: **Clinical and molecular characterisation of a Parkinson family with a novel *PINK1* mutation.** J Neurol. 255, 643-48 (2008)

Reetz K, Lencer R, Steinlechner S, Gaser C, Hagenah J, Büchel C, Petersen D, Kock N, Djarmati A, Siebner HR, Klein C, Binkofski F: **Limbic and Frontal Cortical Degeneration is associated with Psychiatric Symptoms in *PINK1* Mutation Carriers.** Biol Psychiatry. 64, 241-47 (2008)

Rogaeva E, Johnson J, Lang AE, Gulick C, Gwinn-Hardy K, Kawarai T, Sato C, Morgan A, Werner J, Nussbaum R, Petit A, Okun M, McInerney A, Mandel R, Groen JL, Fernandez HH, Postuma R, Foote KD, Salehi-Rad S, Liang Y, Reimsnieder S, Tandon A, Hardy J, St George-Hyslop P, Singleton AB: **Analysis of the *PINK1* Gene in a Large Cohort of Cases With Parkinson Disease.** Arch Neurol. 61, 1898-904 (2004)

Rohé CF, Montagna P, Breedveld G, Cortelli P, Oostra B, Bonifati V: **Homozygous *PINK1* C-Terminus Mutation Causing Early-Onset Parkinsonism.** Ann Neurol. 56, 427-31 (2004)

Savettieri G, Annesi G, Civitelli D, Candiano ICC, Salemi G, Ragonese P, Annesi F, Tarantino P, Terruso V, D`Amelio M, Quattrone A: **Identification of the novel**

D297fsX318 *PINK1* mutation and phenotype variation in a family with early-onset Parkinson´s disease. Parkinsonism Relat Disord. 14, 509-12 (2008)

Schrag A: **Psychiatric aspects of Parkinson´s disease-an update.** J Neurol. 251, 795-804 (2004)

Schwarz J und Storch A: **Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie.** W. Kohlhammer GmbH Stuttgart, 1.Auflage 15-68 (2007)

Silvestri L, Caputo V, Bellacchio E, Atorino L, Dellapiccola B, Valente EM, Casari G: **Mitochondrial import and enzymatic activity of *PINK1* mutants associated to recessive parkinsonism.** Hum Mol Genet. 14, 3477-92 (2005)

Steinlechner S, Stahlberg J, Völkel B, Djarmati A, Hagenah J, Hiller A, Hedrich K, König I, Klein C, Lencer R: **Co-occurence of schizophrenia spectrum and affective disorders with *PINK1* mutations.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78, 532-35 (2007)

Strik W und Dierks T: **Biologische Psychopathologie.** W. Kohlhammer GmbH Stuttgart, 1. Auflage (2011)

Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA: **Consanguinity and reproductive health among Arabs.** Reprod Health. 6, 17-26 (2009)

Tan EK, Yew K, Chua E, Puvan K, Shen H, Lee E, Puong KY, Zhao Y, Pavanni R, Wong MC, Jamora D, de Silva D, Moe KT, Woon FP, Yuen Y, Tan L: ***PINK1* mutations in sporadic early-onset Parkinson's disease.** Mov Disord. 21, 789-93 (2006)

Tedrus GM, Fonseca LC, Letro GH, Bossoni AS, Adriana Bastos S: **Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease.** Arq Neuropsiquiatr. 67, 423-27 (2009)

Thomas KJ und Cookson MR: **The role of PTEN-induced kinase 1 in mitochondrial dysfunction and dynamics.** Int J Biochem Cell Biol. 41, 2025–35 (2009)

Toft M, Myhre R, Pielsticker L, White LR, Aasly JO, Farrer MJ: ***PINK1* mutation heterozygosity and the risk of Parkinson's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78, 82-84 (2007)

Trepel M: **Neuroanatomie: Struktur und Funktion.** Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH, 4. Auflage 215-283 (2008)

Tuin I, Voss U, Kessler K, Krakow K, Hilker R, Morales B, Steinmetz H, Auburger G: **Sleep quality in a family with hereditary parkinsonism (PARK6).** Sleep Med. 9, 684-88 (2008)

Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH, Ferraris A, Ialongo T, Frontali M, Albanese A, Wood NW: **Localization of a Novel Locus for Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism, PARK6, on Human Chromosome 1p35-p36.** Am J Hum Genet. 68, 895-900 (2001)

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MMK, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, González-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW: **Hereditary Early-Onset Parkinson´s Disease Caused by Mutations in *PINK1*.** Science. 304, 1158-60 (2004a)

Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR: ***PINK1* Mutations Are Associated with Sporadic Early-Onset Parkinsonism.** Ann Neurol. 56, 336-41 (2004b)

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: **Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV.** 1. Auflage, Hogrefe-Verlag, Göttingen (1997)

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET: **Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia.** Am J Psychiatry 157, 16-25 (2000)

Zadikoff C, Rogaeva E, Djarmati A, Sato C, Salehi-Rad S, St George-Hyslop P, Klein C, Lang AE: **Homozygous and heterozygous *PINK1* mutations: considerations for diagnosis and care of Parkinson's disease patients.** Mov Disord. 21, 875-79 (2006)

ABBILDUNGSNACHWEIS

Abb. 1: **Schaltkreise der Basalganglien**
Schwarz J und Storch A: **Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie.** W. Kohlhammer GmbH Stuttgart, 1.Auflage 15-68 (2007)

Abb. 2: **Pathophysiologie eines idiopathischen Parkinsonsyndroms**
Schwarz J und Storch A: **Parkinson-Syndrome: Grundlagen, Diagnostik und Therapie.** W. Kohlhammer GmbH Stuttgart, 1.Auflage 15-68 (2007)

Abb. 3: ***PINK1* mit Lokalisation der beschriebenen Mutationen**
Klein C, Djarmati A, Hedrich K, Schäfer N, Scaglione C, Marchese R, Kock N, Schüle B, Hiller A, Lohnau T, Winkler S, Wiegers K, Hering R, Bauer P, Riess O, Abbruzzese G, Martinelli P, Pramstaller PP: **PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism.** Eur J Hum Genet. 13, 1089 (2005)

Abb. 4: **Lage Hunsrück in Deutschland**
http://www.wikipedia.org/wiki/Hunsrück (Tag des Zugriffs: 07.05.2009)

Abb. 5: **Limbisches System**
http://www.uni-saarland.de/fak5/krause/seminar/Physiologie/hirn.gif (Tag des Zugriffs: 11.06.2011)

7. ANHANG

Erläuterungen zu den folgenden Tabellen im Anhang:
Stammbaum I gibt einen Überblick über die Kernfamilie W und welches Familienmitglied persönlich untersucht wurde bzw. anhand fremdanamnestischer Angaben diagnostiziert wurde.

Tabelle I fasst die klinische Befunde aus der Untersuchung der Kernfamilie W zusammen, wobei Teil 1 zusätzlich zu den neurologischen Symptomen auch den Mutationsstatus des jeweiligen Familienmitglieds enthält und Teil 2 einen Überblick über die psychiatrischem Syndrome sowie das psychosoziale Funktionsniveau gibt.

Stammbaum II zeigt ebenfalls die klinischen Befunde der Kernfamilie W mit Schwerpunkt auf den psychiatrischen Störungen. Zusätzlich sind das psychosoziale Leistungsniveau in Form des *GAF* und die neurologische Diagnose dargestellt.

Stammbaum III zeigt die die Erweiterung der Familie W durch die Stammbaumrecherche. Familienmitglieder mit einem Parkinsonsyndrom und Ehen zwischen Blutsverwandten sind besonders gekennzeichnet.

Tabelle II bietet in zwei Teilen eine Überblick über die für die Literaturanalyse verwendeten Quellen, wobei zusätzlich angegeben ist, welcher Patient (Nummer 1-146) welcher Veröffentlichung entnommen worden ist. Die Patientennummern werden in allen weiteren Tabellen entsprechend fortgeführt.

Tabelle III, IV und V erfassen die Lokalisation der *PINK1*-Mutation für jeden einzelnen Patienten, wobei Tabelle III die homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträger enthält, Tabelle IV die heterozygoten symptomatischen Mutationsträger und Tabelle V die heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger. Im Einzelnen sind jeweils der Mutationsstatus des Patienten und die Art der Mutation angegeben sowie der Ort der Mutation auf chromosomaler Ebene (gekennzeich-

net mit „c“), die entsprechende Proteinveränderung (gekennzeichnet mit „p“) und das betroffene Exon. Außerdem kann man diesen Tabellen entnehmen, ob der jeweilige Patient noch weitere Mutationen in *Parkin* oder *DJ-1* trägt bzw. ob daraufhin überhaupt untersucht wurde. Die Nummerierung der heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger (Tabelle V) entspricht in der Ziffer dem symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger mit dem der Proband verwandt ist. Sind mehrere Familienmitglieder untersucht worden, sind diese mit Buchstaben gekennzeichnet worden. Das bedeutet beispielsweise, dass die Probanden 4a bis 4j aus der Familie des Patienten Nummer 4 stammen und insgesamt zehn weitere Familienmitglieder (4a, 4b, 4c... 4j) untersucht worden sind.

Tabelle VI fasst alle in der Literaturanalyse beschrieben *PINK1*-Mutationen patientenunabhängig zusammen. Auch hier sind Art der Mutation, Lokalisation auf chromosomaler Ebene, Proteinebene und Exon angegeben.

Tabelle VII und VIII stellen eine Zusammenhang zwischen Lokalisation der *PINK1*-Mutation und den klinischen Befunden des Mutationsträgers her, wobei Tabelle VII homozygote und compound heterozygote Mutationsträger erfasst und Tabelle VIII die heterozygoten symptomatischen und asymptomatischen Mutationsträger. Rot markiert sind Mutationen außerhalb der Serin/Threonin-Kinase-Domäne und das Vorhandensein neurologischer und/oder psychiatrischer Symptome. Unterhalb der Spalte ist die jeweilige Anzahl angegeben. Blau markiert ist das Fehlen neurologischer und/oder psychiatrischer Symptome bei Patienten mit Mutationen außerhalb der Kinase-Domäne. Grün markiert sind die Probanden, die aufgrund fehlender Angaben nicht verwendet werden konnten.

Tabelle IX, X und XI geben einen Überblick über die demographischen Daten der Patienten aller drei Gruppen, also homozygote und compound heterozygote *PINK1*-Mutationsträger (Tabelle IX), heterozygote symptomatische Mutationsträger (Tabelle X) und heterozygote asymptomatische Mutationsträger (Tabelle XI). Im Einzelnen sind dabei zu jedem Patienten das Alter bei der Untersuchung (unterhalb der Spalte ist der Mittelwert des Alters aller Patienten einer Gruppe mit Standardabweichung angegeben), das Geschlecht sowie das Herkunftsland erfasst. Zusätzlich ist angegeben, ob bei dem Patienten ein sporadisches oder familiäres

Parkinsonsyndrom vorliegt. Diese Angabe entfällt für die Gruppe der heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger.

Tabelle XII, XIII und XIV gehen detaillierter auf den familiären Hintergrund der drei Gruppen ein. Dabei ist aufgeführt, welche Familienmitglieder im Rahmen der jeweiligen Studie untersucht worden sind und in welchem verwandtschaftlichen Verhältnis sie stehen bzw. ob der *PINK1*-Mutationsträger bei einer Kohortenuntersuchung entdeckt worden ist. Lag eine familiäre Belastung vor, ist zusätzlich angegeben, welche Familienmitglieder an einem Parkinsonsyndrom erkrankt sind. Außerdem ist erwähnt, ob Ehen zwischen Blutsverwandten einer Familie stattgefunden haben.

Tabelle XV und XVI bieten einen Überblick über die klinischen Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger sowie der heterozygoten symptomatischen Mutationsträger. Für die Gruppe der heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger entfällt diese Tabelle. Im Einzelnen ist dabei erwähnt, ob bei dem jeweiligen Patienten ein Parkinsonsyndrom vorlag, wenn ja, wann die Erkrankung erstmals diagnostiziert wurde und wie lange der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung erkrankt ist (unterhalb der Spalte ist der Mittelwert des Alters aller Patienten einer Gruppe mit Standardabweichung angegeben). Außerdem enthalten die Tabellen Informationen zum Vorliegen psychiatrischerSyndrome, sofern möglich, mit dem Alter des Patienten bei Ersterkrankung (unterhalb der Spalte ist der Mittelwert des Alters aller Patienten einer Gruppe mit Standardabweichung angegeben). Da die psychiatrischen Syndrome einzeln aufgeführt sind (Affektive Störungen, Schizophreniespektrum/Halluzinationen, Angststörung/Panikattacken, kognitive Beeinträchtigungen/Demenz, Zwangsstörungen und sonstige Störungen) mussten die Tabellen für jeden Patienten in zwei Teile („a“ und „b“) unterteilt werden, mit erneuter Aufführung der jeweiligen Patientennummer. Nach Möglichkeit wurden auch die verwendeten Diagnosekriterien für die psychiatrischen Störungen angegeben.

Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät d. Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Frau
Dr. med. R. Lencer
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500- 4639
Fax: (0451) 500- 3026

Datum: 10.01.2005

Aktenzeichen: 00-135
(immer angeben !)

Molekulargenetische Untersuchungen zur Suszeptibilität bei primären und sekundären Dystonien
Hier: Studienerweiterung – Ihr Schreiben vom 23. Dezember 2004

Sehr geehrte Frau Dr. Lencer,

die Studienerweiterung um 200 Patienten mit primären Bewegungsstörungen, insbesondere Patienten mit Dystonien und genetisch bedingten Parkinsonsyndromen, habe ich zur Kenntnis genommen.

Es bedarf keiner weiteren Begutachtung durch die Kommission.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichen Grüßen und den besten Wünschen für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich

Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender

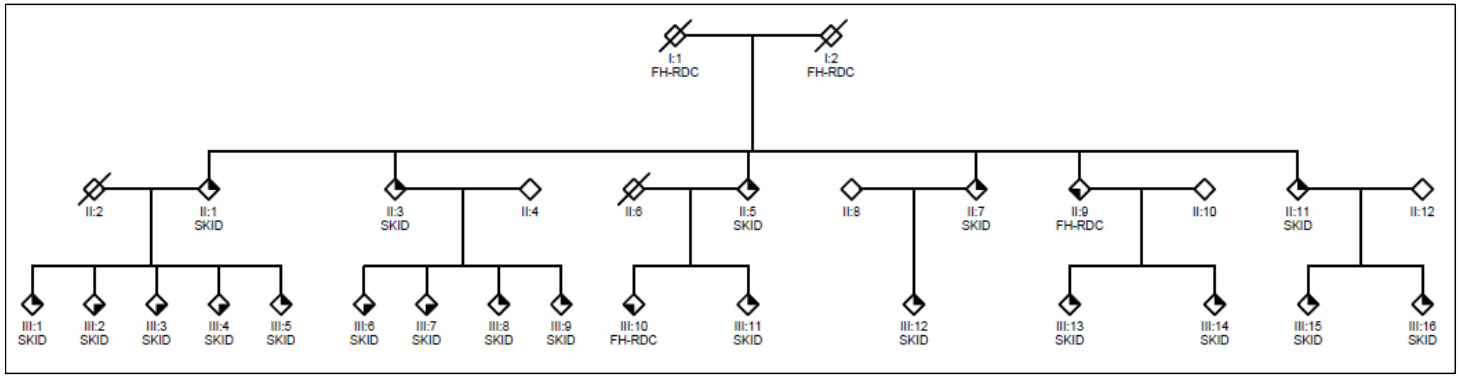
anwesende Kommissionsmitglieder: ☒

Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)
Prof. Dr. F. Hohagen
(Psychiatrie)
Prof. Dr. Dominiak
(Pharmakologie)

Frau H. Müller
(Pflege)
Prof. Wessel
(Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)
Herr Schneider
(Vors. Richter am Landgericht Lübeck)
Prof. Schwinger
(Humangenetik)

Herr Prof. Dr. H. L. Fehm
(Medizinische Klinik I)
Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie)
Herr Dr. Schultz
(Pädiatrie)
Herr D. Stojan
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)

Stammbaum I: Untersuchung der Kernfamilie W



SKID: Familienmitglied selbst untersucht und anhand des strukturierten klinischen Interviews für *DSM-IV* diagnostiziert.
FH-RDC: Familienmitglied anhand fremdanamnestischer Angaben diagnostiziert.

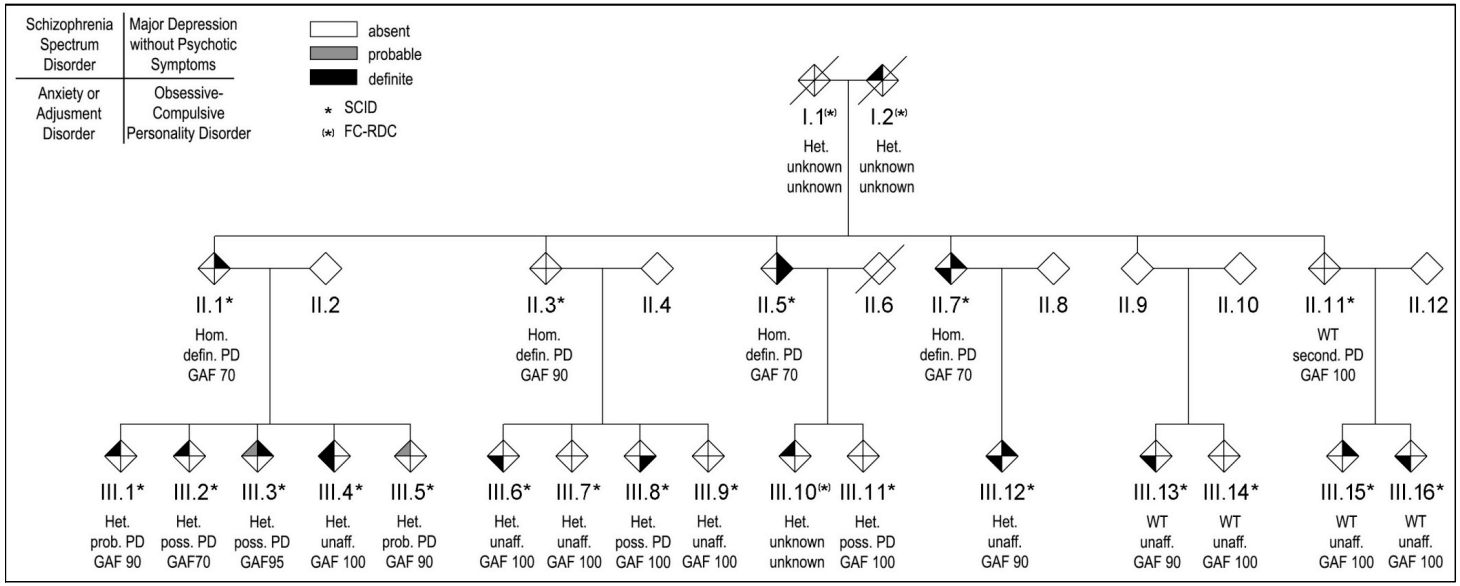
Tabelle I: Klinische Befunde der Kernfamilie W – Teil 1

Familienmitglied	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Mutationsstatus	Parkinson	2. Untersuchung	Beginn	Dauer
I.1	verstorben	m	heterozygot	nein	nicht untersucht	–	–
I.2	verstorben	w	heterozygot	nein	nicht untersucht	–	–
II.1	71	w	homozygot	definitiv	nicht untersucht	47	24
II.3	69	m	homozygot	definitiv	nicht untersucht	39	30
II.5	67	w	homozygot	definitiv	nicht untersucht	61	6
II.7	60	w	homozygot	definitiv	nicht untersucht	53	7
II.9	nicht untersucht	m	nicht bekannt	nein	nicht untersucht	–	–
II.11	57	m	Wildtyp	sekundär	nicht untersucht		
III.1	49	m	heterozygot	wahrscheinlich	wahrscheinlich	–	–
III.2	47	m	heterozygot	möglich	nicht untersucht	–	–
III.3	46	w	heterozygot	möglich	möglich	–	–
III.4	44	w	heterozygot	nein	möglich	–	–
III.5	42	m	heterozygot	wahrscheinlich	wahrscheinlich	–	–
III.6	45	m	heterozygot	nein	möglich	–	–
III.8	39	m	heterozygot	möglich	möglich	–	–
III.10	nicht untersucht	w	heterozygot	nein	nicht untersucht	–	–
III.11	47	m	heterozygot	möglich	wahrscheinlich	–	–
III.12	31	m	heterozygot	nein	möglich	–	–
III.7	43	m	heterozygot	nein	nein	–	–
III.9	34	m	heterozygot	nein	nein	–	–
III.13	43	w	Wildtyp	nein	nicht untersucht	–	–
III.14	38	m	Wildtyp	nein	nicht untersucht	–	–
III.15	35	w	Wildtyp	nein	nicht untersucht	–	–
III.16	31	w	Wildtyp	nein	nicht untersucht	–	–

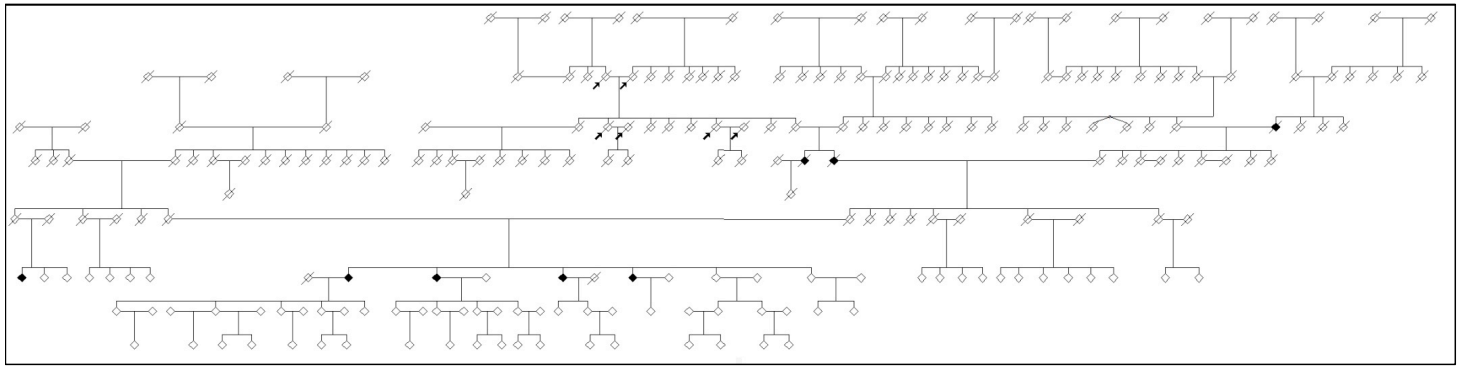
Tabelle I: Klinische Befunde der Kernfamilie W – Teil 2

Familienmitglied	psychiatrische Syndrome	GAF	Beginn	affektive Störung	Schizophreniespektrum	Angst-störung	Zwangsstörung	Anpassungs-störung	sonstige Störungen
I.1	nein	nicht bekannt	–	–	–	–	–	–	–
I.2	ja	nicht bekannt	nicht bekannt	–	bipolar mit psychotischen Symptomen	–	–	–	–
II.1	ja	70	43	schwere Depression	–	–	–	–	–
II.3	nein	90	–	–	–	–	–	–	–
II.5	ja	70	53	schwere Depression	–	–	ja	–	–
II.7	ja	70	40	schwere Depression	–	ja	–	–	Agoraphobie
II.9	nicht bekannt	nicht bekannt	–	–	–	–	–	–	–
II.11	nein	100	–	–	–	–	–	–	–
III.1	ja	90	23	–	bipolar mit psychotischen Symptomen	–	V.a. zwanghafte PSS	–	Alkohol- und Benzodiazepinabusus
III.2	ja	70	21	–	bipolar mit psychotischen Symptomen	–	–	–	Alkohol- und Cannabisabusus, V.a. antisoziale PSS
III.3	ja	95	29	mittelgradige depressive Episode	wahrscheinliche Schizophrenie-Spektrum-Störung	–	–	–	–
III.4	ja	100	21	–	schizotyp	–	–	ja	Selbstmordversuch
III.5	ja	90	18	–	wahrscheinliche Schizophrenie-Spektrum-Störung	–	–	–	–
III.6	ja	100	44	–	–	–	–	ja	–
III.8	ja	100	18	–	–	–	ja	–	–
III.10	ja	nicht bekannt	nicht bekannt	–	Schizophrenie	–	–	–	–
III.11	nein	100	–	–	–	–	–	–	–
III.12	ja	90	27	schwere Depression	–	ja	–	–	Alkoholabusus
III.7	nein	100	–	–	–	–	–	–	–
III.9	nein	100	–	–	–	–	–	–	–
III.13	ja	90	25	–	–	ja	–	ja	Agoraphobie
III.14	nein	100	–	–	–	–	–	–	–
III.15	ja	100	31	schwere Depression	–	–	–	–	–
III.16	ja	100	28	–	–	–	leicht	ja	–

Stammbaum II: Klinische Befunde der Kernfamilie W



Stammbaum III: Erweiterter Stammbaum der Familie W



Schwarze Markierung: Familienmitglied mit Parkinson-Syndrom
Ehepaar mit Pfeil markiert: Heirat zwischen Blutsverwandten

Tabelle II: Quellenangabe der für die Literaturübersicht verwendeten Veröffentlichungen – Teil 1

Patientennummer	Autor	Titel	Studienart
1,2,3,4	Valente et al.	Localization of a Novel Locus for Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism, PARK6, on Human Chromosome 1p35-p36	Familienstudie
1,2,3,4,5,6,8,9,10	Bentivoglio et al.	Phenotypic Characterisation of Autosomal Recessive PARK6-Linked Parkinsonism in Three Unrelated Italian Families	Querschnittstudie
1,2,3,4,5,6,7	Valente et al.	Hereditary Early-Onset Parkinson´s Disease Caused by Mutations in PINK1	Querschnittstudie
7,11,12,13,14,15,16,17	Valente et al.	PINK1 Mutations Are Associated with Sporadic Early-Onset Parkinsonism	Fall-Kontrollstudie
18,19,20	Rohé et al.	Homozygous PINK1 C-Terminus Mutation Causing Early-Onset Parkinsonism	Familienstudie
22,23,25,26,27,28,29,30,31,32	Hatano et al.	Novel PINK1 Mutations in Early-Onset Parkinsonism	Querschnittstudie
21	Healy et al.	PINK1 (PARK6) associated Parkinson disease in Ireland	Querschnittstudie
22,23,24,25,26,27, 28,29,30,31,32,33,34	Hatano et al.	PARK6-linked autosomal recessive early-onset parkinsonism in Asian populations	Querschnittstudie
35,36	Rogaeva et al.	Analysis of the PINK1 Gene in a Large Cohort of Cases With Parkinson Disease	Fall-Kontrollstudie
37,38,39	Li et al.	Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism	Querschnittstudie
11	Albanese et al.	The PINK1 phenotype can be indistinguishable from idiopathic Parkinson disease	Fallstudie
40,41,42,43,44,45,46,47,48	Bonifati et al.	Early onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes and phenotypes	Fall-Kontrollstudie
49,50,51	Klein et al.	PINK1, Parkin and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism	Querschnittstudie
52	Fung et al.	Analysis of the PINK1 gene in a cohort of patients with sporadic early-onset parkinsonism in Taiwan	Fall-Kontrollstudie
53,54,55,56,57,58, 59,60,61,62,62,64	Ibáñez et al.	Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa	Querschnittstudie
65,66,67	Tan et al.	PINK1 mutations in sporadic early-onset Parkinson's disease	Querschnittstudie
68,69	Zadikoff et al.	Homozygous and heterozygous PINK1 mutations: considerations for diagnosis and care of Parkinson's disease patients	Querschnittstudie
70,71,72,73,74,75,76, 77,78,79,80,81,82,83,84,85	Hedrich et al.	Clinical spectrum of homo- and heterozygous *PINK1* mutations in a large German family with Parkinson´s disease: Role of a single hit?	Familienstudie
86,87,88	Criscuolo et al.	PINK1 homozygous W437X mutation in a patient with apparent dominant transmission of parkinsonism	Querschnittstudie
89,90,91,92,93	Leutenegger et al.	Juvenile-onset Parkinsonism as a result of the first mutation in the adenosine triphosphate orientation domain of PINK1	Familienstudie
94,95,96,97,98	Djarmati et al.	Heterozygous PINK1 mutations: a susceptibility factor for Parkinson disease?	Querschnittstudie
99,100,101,102,103, 104,105,106,107	Abou-Sleiman et al.	A heterozygous effect for PINK1 mutations in Parkinson´s disease?	Fall-Kontrollstudie
108,109	Chishti et al.	A T313M PINK1 mutation in an extended highly consanguineous Saudi Family with early-onset parkinsonism	Querschnittstudie
110	Marongiu et al.	Whole Gene Deletion and Splicing Mutations Expand the PINK1 Genotypic Spectrum	Familienstudie
111,112,113,114	Toft et al.	PINK1 mutation heterozygosity and the risk of Parkinson's disease	Querschnittstudie

Tabelle II: Quellenangabe der für die Literaturübersicht verwendeten Veröffentlichungen – Teil 2

Patientennummer	Autor	Titel	Studienart
115,116	Ephraty et al.	Neuropsychiatric and Cognitive Features in autosomal-recessive early Parkinsonism due to PINK1 Mutations	Familienstudie
70,71,2,73,74,75,76,77, 78,79,80,81,82,83,84,85	Steinlechner et al.	Co-occurence of schizophrenia spectrum and affective disorders with PINK1 mutations	Familienstudie
117	Doostzadeh et al.	Novel features in a patient homozygous for the L347P mutation in the PINK1 gene	Fall-Kontrollstudie
118	Gelmetti et al.	Late Onset Sporadic Parkinson´s Disease Caused by PINK1 Mutations: Clinical and Functional Study	Fallstudie
119,120	Prestel et al.	Clinical and molecular characterisation of a Parkinson family with a novel PINK1 mutation	Familienstudie
121,122,123,124,125, 126,127,128,129,130	Kumazawa et al.	Mutation Analysis of the PINK1 Gene in 391 Patients with Parkinson Disease	Querschnittstudie
131,132,133,134,135	Funayama et al.	Familial Parkinsonism with Digenic Parkin and PINK1 Mutations	Querschnittstudie
136,137,138	Tuin et al.	Sleep quality in a family with hereditary parkinsonism (PARK6)	Familienstudie
139,140	Savettieri et al.	Identification of the novel D297fsX318 PINK1 mutation and phenotype variation in a family with early-onset Parkinson´s disease	Familienstudie
141	Mellick et al.	Screening PARK genes for mutations in early-onset Parkinson´s disease patients from Queensland, Australia	Querschnittstudie
142,143,144	Lee et al.	Genotype-Phenotype Correlates in Taiwanese Patients with Early-onset Recessive Parkinsonism	Querschnittstudie
145,146	Macedo et al.	Genotypic and Phenotypic Characteristics of Dutch Patients with Early Onset Parkinson´s Disease	Querschnittstudie

Tabelle III: Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe *der* homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	Mutationsstatus	Mutationsart	Genmutation	Proteinmutation	Lokalisation auf Exon	weitere Mutationen Parkin/DJ-1
1	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
2	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
3	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
5	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
6	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
8	homozygot	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Parkin ausgeschlossen
9	homozygot	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Parkin ausgeschlossen
10	homozygot	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Parkin ausgeschlossen
11	homozygot	missense	c.502G>C	p.Ala168Pro	2	nicht untersucht
12	compound heterozygot	missense / missense	c.257G>T/c.1391G>A	p.Cys92Phe / p.Arg464His	1 und 7	nicht untersucht
18	homozygot	frameshift	c.1573_1574 insTTAG	p.Asp525fsStop562	8	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
22	homozygot	nonsense	c.736C>T	p.Arg246Stop	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
23	homozygot	missense	c.813C>A	p.His271Gln	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
24	homozygot	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
25	homozygot	missense	c.1250A>G	p.Glu417Gly	5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
26	homozygot	nonsense	c.736C>T	p.Arg246Stop	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
27	homozygot	nonsense	c.736C>T	p.Arg246Stop	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
28	homozygot	missense	c.1040T>C	p.Leu347Pro	5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
29	homozygot	missense	c.1040T>C	p.Leu347Pro	5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
30	homozygot	missense	c.1040T>C	p.Leu347Pro	5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
31	compound heterozygot	nonsense / nonsense	c.715C>T / c.1474C>T	p.Gln239Stop / Arg492Stop	3 und 7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
32	compound heterozygot	nonsense / nonsense	c.715C>T / c.1474C>T	p.Gln239Stop / Arg492Stop	3 und 7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
33	compound heterozygot	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
34	compound heterozygot	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
35	compound heterozygot	missense / missense	c.718G>A/c.1467T>C	p.Glu240Lys / p.Leu489Pro	3 und 7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
36	homozygot	missense	c.1040T>C	p.Leu347Pro	5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen

Tabelle III: Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	Mutationsstatus	Mutationsart	Genmutation	Proteinmutation	Lokalisation auf Exon	weitere Mutationen Parkin/DJ-1
37	homozygot	premature protein truncation	13516-18118del	keine Angabe	ab Intron 5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
38	homozygot	missense	c.1162T>C	p.Cys388Arg	6	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
39	homozygot	missense	c.1162T>C	p.Cys388Arg	6	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
40	homozygot	missense	c.502G>C	p.Ala168Pro	2	nicht untersucht
41	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	nicht untersucht
42	homozygot	nonsense	c.1366C>T	p.Gln456Stop	7	nicht untersucht
49	homozygot	in-frame insertion	c.1602_1603insCAA	p.534_535insGln	8	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
53	compound heterozygot	frameshift / frameshift	c.70-101del/c.1647-1650del	p.Lys24fsStop54 / p.Cys549fsStop553	1 und 8	Parkin ausgeschlossen
54	compound heterozygot	frameshift / frameshift	c.70-101del/c.1647-1650del	p.Lys24fsStop54 / p.Cys549fsStop553	1 und 8	Parkin ausgeschlossen
55	compound heterozygot	frameshift / frameshift	c.70-101del/c.1647-1650del	p.Lys24fsStop54 / p.Cys549fsStop553	1 und 8	Parkin ausgeschlossen
56	compound heterozygot	missense / nonsense	c.1106T>C / c.1474 C>T	p.Leu369Pro / p.Arg492Stop	5 und 7	Parkin ausgeschlossen
57	compound heterozygot	missense / nonsense	c.1106T>C / c.1474 C>T	p.Leu369Pro / p.Arg492Stop	5 und 7	Parkin ausgeschlossen
58	homozygot	missense	c.1157G>C	p.Gly386Ala	6	Parkin ausgeschlossen
59	homozygot	missense	c.1226G>T	p.Gly409Val	6	Parkin ausgeschlossen
60	homozygot	missense	c.718G>A	p.Glu240Lys	3	Parkin ausgeschlossen
61	homozygot	frameshift	c.1558delG	p.Leu519fsStop522	8	Parkin ausgeschlossen
62	homozygot	nonsense	c.1366C>T	p.Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
63	homozygot	nonsense	c.1366C>T	p.Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
64	compound heterozygot	missense / nonsense	c.373T>G / c.1366C>T	p.Cys125Gly / p.Gln456Stop	1 und 7	Parkin ausgeschlossen
65	homozygot	nonsense	c.774C>A	p.Tyr258Stop	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
66	homozygot	nonsense	c.736C>T	p.Arg246Stop	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
68	homozygot	nonsense	1366C>T	p.Gln456Stop	7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
70	homozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
71	homozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
72	homozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
73	homozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
86	homozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	nicht untersucht

Tabelle III: Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträger – Teil 3

Patientennr.	Mutationsstatus	Mutationsart	Genmutation	Proteinmutation	Lokalisation auf Exon	weitere Mutationen Parkin/DJ-1
89	homozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
90	homozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
91	homozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
92	homozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
93	homozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
108	homozygot	missense	c.1032C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109	homozygot	missense	c.1032C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
110	homozygot	frameshift	c.15445_15467del23	keine Angabe	zwischen 6 und 7	keine Angabe
115	homozygot	nonsense	c.736C>T	p.Arg246Stop	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
116	homozygot	nonsense	c.736C>T	p.Arg246Stop	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
117	homozygot	missense	c.1040T>C	p.Leu347Pro	5	nicht untersucht
118	compound heterozygot	missense / missense	c.731C>G / c.949G>A	p.Ala244Gly / p.Val317Ile	3 und 4	nicht untersucht
119	homozygot	missense	c.377A>A	p.Gln126Pro	1	keine Angabe
120	homozygot	missense	c.377A>A	p.Gln126Pro	1	keine Angabe
121	homozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin ausgeschlossen
122	homozygot	missense	c.1162T>C	p.Cys388Arg	6	Parkin ausgeschlossen
123	homozygot	missense	c.1162T>C	p.Cys388Arg	6	Parkin ausgeschlossen
124	homozygot	missense	c.1309T>C	p.Trp437Arg	7	Parkin ausgeschlossen
125	homozygot	missense	c.233C>T	p.Ala78Val	1	Parkin ausgeschlossen
136	homozygot	missense	c.926G>A	p.Gly309Asp	4	Parkin ausgeschlossen
137	homozygot	missense	c.926G>A	p.Gly309Asp	4	Parkin ausgeschlossen
138	homozygot	missense	c.926G>A	p.Gly309Asp	4	Parkin ausgeschlossen
139	homozygot	frameshift	c.889delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
140	homozygot	frameshift	c.889delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen

Tabelle IV: Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der heterozygoten symptomatischen Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	Mutationsstatus	Mutationsart	Genmutation	Proteinmutation	Lokalisation auf Exon	weitere Mutationen Parkin/DJ-1
7	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
13	heterozygot	missense	c.203_204GC>CT	p.Arg68Pro	1	nicht untersucht
14	heterozygot	missense	c.1325T>C	p.Ile442Thr	7	nicht untersucht
15	heterozygot	missense	c.1325T>C	p.Ile442Thr	7	nicht untersucht
16	heterozygot	missense	c.1426G>A	p.Glu476Lys	7	nicht untersucht
17	heterozygot	missense	c.1573G>A	p.Asp525Asn	8	nicht untersucht
19	heterozygot	frameshift	c.1573_1574insTTAG	p.Asp525fsStop562	8	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
21	heterozygot	missense	c.440G>A	p.Arg147His	2	Parkin ausgeschlossen
43	heterozygot	missense	c.587C>T	p.Pro196Leu	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
44	heterozygot	nonsense	c.1366C>T	p.Gln456Stop	7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
45	heterozygot	nonsense	c.1366C>T	p.Gln456Stop	7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
46	heterozygot	missense	c.1426G>A	p.Glu476Lys	7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
47	heterozygot	intronic	keine Angabe	IVS5-4C/T	keine Angabe	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
48	heterozygot	intronic	keine Angabe	IVS3+38_40delTTT	keine Angabe	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
50	heterozygot	in-frame insertion	c.1602_1603insCAA	p.534_535insGln	8	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
51	heterozygot	missense	c.836G>A	p.Arg279His	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
52	heterozygot	missense	c.1220G>A	p.Arg407Gln	6	keine Angabe
67	heterozygot	missense	c.838G>A	p.Ala280Thr	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
69	heterozygot	missense	c.1231G>A	p.Gly411Ser	6	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
74	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
75	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
76	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
77	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
78	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
79	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
80	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
81	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	nicht untersucht
82	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
83	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
87	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	nicht untersucht
94	heterozygot	missense	c.558G>C	p.Lys186Asn	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen

Tabelle IV: Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der heterozygoten symptomatischen Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	Mutationsstatus	Mutationsart	Genmutation	Proteinmutation	Lokalisation auf Exon	weitere Mutationen Parkin/DJ-1
95	heterozygot	missense	c.558G>C	p.Lys186Asn	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
96	heterozygot	missense	c.626C>T	p.Pro209Leu	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
97	heterozygot	missense	c.952A>T	p.Met318Leu	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
98	heterozygot	missense	c.952A>T	p.Met318Leu	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
99	heterozygot	missense	c.949G>A	p.Val317Ile	4	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
100	heterozygot	missense	c.949G>A	p.Val317Ile	5	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
101	heterozygot	missense	c.1147G>A	p.Ala383Thr	6	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
102	heterozygot	missense	c.1231G>A	p.Gly411Ser	6	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
103	heterozygot	missense	c.1231G>A	p.Gly411Ser	6	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
104	heterozygot	missense	c.1291T>C	p.Tyr431His	7	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
105	heterozygot	missense	c.1352A>G	p.Asn451Ser	7	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
106	heterozygot	nonsense	c.1366C>T	p.Gln456Stop	7	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
107	heterozygot	missense	c.1723T>C	p.Cys575Arg	8	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
111	heterozygot	missense	c.1231G>A	p.Gly411Ser	6	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
112	heterozygot	missense	c.1231G>A	p.Gly411Ser	6	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
113	heterozygot	missense	c.1231G>A	p.Gly411Ser	6	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
114	heterozygot	missense	c.1493C>T	p.Pro498Leu	8	vorab Parkin- und DJ-1-Patienten ausgeschlossen
126	heterozygot	missense	c.1024A>G	p.Met342Val	5	Parkin ausgeschlossen
127	heterozygot	missense	c.1024A>G	p.Met342Val	5	Parkin ausgeschlossen
128	heterozygot	missense	c.1625A>G	p.Asn542Ser	8	Parkin ausgeschlossen
129	heterozygot	frameshift	c.889delG	p.Asp297MetfsStop318	4	Parkin ausgeschlossen
130	heterozygot	frameshift	c.585delC	p.Pro196GlnfsStop220	2	Parkin ausgeschlossen
131	heterozygot	in-frame insertion	c. 174_175insGGCAGG	p.Arg58-Val59insGlyArg	1	homozygot für Parkin
132	heterozygot	in-frame insertion	c. 174_175insGGCAGG	p.Arg58-Val59insGlyArg	1	homozygot für Parkin
133	heterozygot	missense	c.1220G>A	p.Arg407Gln	6	compound heterozygot für Parkin
134	heterozygot	missense	c.1220G>A	p.Arg407Gln	6	compound heterozygot für Parkin
135	heterozygot	missense	c.1426G>A	p.Glu476Lys	7	heterozygot für Parkin
141	heterozygot	missense	c.1231G>A	p.Gly411Ser	6	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
142	heterozygot	missense	c.1023G>A	p.Met341Ile	5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
143	heterozygot	missense	c.1023G>A	p.Met341Ile	5	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
144	heterozygot	missense	c.625C>G	p.Pro209Ala	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
145	heterozygot	missense	c.709A>G	p.Met237Val	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
146	heterozygot	nonsense	c.1474C>T	p.Arg492Stop	7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen

Tabelle V: Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	Mutationsstatus	Mutationsart	Genmutation	Proteinmutation	Lokalisation auf Exon	weitere Mutationen Parkin/DJ-1
4a	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4b	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4c	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4d	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4e	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4f	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4g	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4h	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4i	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
4j	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	Parkin ausgeschlossen
20	heterozygot	frameshift	c.1573_1574 insTTAG	p.Asp525fsStop562	8	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
35a	heterozygot	missense	c.718G>A	p.Glu240Lys	3	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
35b	heterozygot	missense	c.1467T>C	p.Leu489Pro	7	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
53a	heterozygot	frameshift	c.70-101del	p.Lys24fsStop54	1	Parkin ausgeschlossen
56a	heterozygot	missense	c.1106T>C	p.Leu369Pro	5	Parkin ausgeschlossen
56b	heterozygot	nonsense	c.1474C>T	p.Arg492Stop	7	Parkin ausgeschlossen
56c	heterozygot	nonsense	c.1474C>T	p.Arg492Stop	7	Parkin ausgeschlossen
59a	heterozygot	missense	c.1226G>T	p.Gly409Val	6	Parkin ausgeschlossen
84	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
85	heterozygot	nonsense	c:1366C>T	p: Gln456Stop	7	Parkin ausgeschlossen
88	heterozygot	nonsense	c.1311G>A	p.Trp437Stop	7	nicht untersucht
89a	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
89b	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
89c	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
89d	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen

Tabelle V: Lokalisation der *PINK1*-Mutation in der Gruppe der heterozygoten asymptomatischen Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	Mutationsstatus	Mutationsart	Genmutation	Proteinmutation	Lokalisation auf Exon	weitere Mutationen Parkin/DJ-1
89e	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
89f	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
89g	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
89h	heterozygot	missense	c.650C>A	p.Ala217Asp	2	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109a	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109b	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109c	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109d	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109e	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109f	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109g	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109h	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109i	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109j	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109k	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109l	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
109m	heterozygot	missense	c.938C>T	p.Thr313Met	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
119a	heterozygot	missense	c.377A>C	p.Gln126Pro	1	keine Angabe
119b	heterozygot	missense	c.377A>C	p.Gln126Pro	1	keine Angabe
131a	heterozygot	in-frame insertion	c.174_175insGGCAGG	p.Arg58_Val59insGlyArg	1	heterozygot für Parkin
139a	heterozygot	frameshift	c.886delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
139b	heterozygot	frameshift	c.886delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
139c	heterozygot	frameshift	c.886delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
139d	heterozygot	frameshift	c.886delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
139e	heterozygot	frameshift	c.886delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen
139f	heterozygot	frameshift	c.886delG	p.Asp297fsStop318	4	Parkin und DJ-1 ausgeschlossen

Tabelle VI: Lokalisation der *PINK1*-Mutation aus allen drei Gruppen – Teil 1

	Genmutation	Proteinmutation	Mutationsart			Lokalisation auf Exon
1	c.1311G>A	p.Trp437Stop		nonsense		7
2	c.502G>C	p.Ala168Pro	missense			2
3	c.257G>T	p.Cys92Phe	missense			1
4	c.1391G>A	p.Arg464His	missense			7
5	c.1573_1574 insTTAG	p.Asp525fsStop562			frameshift	8
6	c.736C>T	p.Arg246Stop		nonsense		3
7	c.813C>A	p.His271Gln	missense			4
8	c.1250A>G	p.Glu417Gly	missense			5
9	c.1040T>C	p.Leu347Pro	missense			5
10	c.715C>T	p.Gln239Stop		nonsense		3
11	c.1474C>T	Arg492Stop		nonsense		7
12	c.718G>A	p.Glu240Lys	missense			3
13	c.1467T>C	p.Leu489Pro	missense			7
14	13516-18118del	keine Angabe			premature protein truncation	ab Intron 5
15	c.1162T>C	p.Cys388Arg	missense			6
16	c.1366C>T	p.Gln456Stop		nonsense		7
17	c.1602_1603insCAA	p.534_535insGln			in-frame insertion	8
18	c.70-101del	p.Lys24fsStop54			frameshift	1
19	c.1647-1650del	p.Cys549fsStop553			frameshift	8
20	c.1106T>C	p.Leu369Pro	missense			5
21	c.1157G>C	p.Gly386Ala	missense			6
22	c.1226G>T	p.Gly409Val	missense			6
23	c.1558delG	p.Leu519fsStop522			frameshift	8
24	c.373T>G	p.Cys125Gly	missense			1
25	c.774C>A	p.Tyr258Stop		nonsense		3
26	c.650C>A	p.Ala217Asp	missense			2
27	c.1032C>T	p.Thr313Met	missense			4
28	c.15445_15467del23	keine Angabe			frameshift	zwischen 6 und 7
29	c.731C>G	p.Ala244Gly	missense			3
30	c.949G>A	p.Val317Ile	missense			4
31	c.377A>A	p.Gln126Pro	missense			1
32	c.938C>T	p.Thr313Met	missense			4

Tabelle VI: Lokalisation der *PINK1*-Mutation aus allen drei Gruppen – Teil 2

	Genmutation	Proteinmutation	Mutationsart			Lokalisation auf Exon
33	c.1309T>C	p.Trp437Arg	missense			7
34	c.233C>T	p.Ala78Val	missense			1
35	c.926G>A	p.Gly309Asp	missense			4
36	c.889delG	p.Asp297fsStop318			frameshift	4
37	c.203_204GC>CT	p.Arg68Pro	missense			1
38	c.1325T>C	p.Ile442Thr	missense			7
39	c.1426G>A	p.Glu476Lys	missense			7
40	c.1573G>A	p.Asp525Asn	missense			8
41	c.440G>A	p.Arg147His	missense			2
42	c.587C>T	p.Pro196Leu	missense			2
43	keine Angabe	IVS5-4C/T			intronic	keine Angabe
44	keine Angabe	IVS3+38_40delTTT			intronic	keine Angabe
45	c.836G>A	p.Arg279His	missense			4
46	c.1220G>A	p.Arg407Gln	missense			6
47	c.838G>A	p.Ala280Thr	missense			4
48	c.1231G>A	p.Gly411Ser	missense			6
49	c.558G>C	p.Lys186Asn	missense			2
50	c.626C>T	p.Pro209Leu	missense			2
51	c.952A>T	p.Met318Leu	missense			2
52	c.1015G>A	p.Ala339Thr	missense			5
53	c.1147G>A	p.Ala383Thr	missense			6
54	c.1291T>C	p.Tyr431His	missense			7
55	c.1352A>G	p.Asn451Ser	missense			7
56	c.1723T>C	p.Cys575Arg	missense			8
57	c.1493C>T	p.Pro498Leu	missense			8
58	c.1024A>G	p.Met342Val	missense			5
59	c.1625A>G	p.Asn542Ser	missense			8
60	c.585delC	p.Pro196GlnfsStop220			frameshift	2
61	c.174_175insGGCAGG	p.Arg58-Val59insGlyArg			in-frame insertion	1
62	c.1023G>A	p.Met341Ile	missense			5
63	c.625C>G	p.Pro209Ala	missense			2
64	c.709A>G	p.Met237Val	missense			3
		14 (23%)	46 / 72%	6 / 9%	7 (11%)	

Tabelle VII: Lokalisation der *PINK1*-Mutation und klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträgern – Teil 1

Patientennr.	Mutationsstatus	Proteinmutation	Parkinson	psychiatrische Syndrome
1	homozygot	p.Trp437Stop	definitiv	nein
2	homozygot	p.Trp437Stop	definitiv	nein
3	homozygot	p.Trp437Stop	definitiv	nein
4	homozygot	p.Trp437Stop	definitiv	nein
5	homozygot	p.Trp437Stop	definitiv	nein
6	homozygot	p.Trp437Stop	definitiv	nein
8	homozygot	keine Angabe	definitiv	nein
9	homozygot	keine Angabe	definitiv	nein
10	homozygot	keine Angabe	definitiv	nein
11	homozygot	p.Ala168Pro	definitiv	nein
12	compound heterozygot	p.Cys92Phe / p.Arg464His	definitiv	keine Angabe
18	homozygot	p.Asp525fsStop562	definitiv	ja
22	homozygot	p.Arg246Stop	definitiv	nein
23	homozygot	p.His271Gln	definitiv	ja
24	homozygot	keine Angabe	definitiv	nein
25	homozygot	p.Glu417Gly	definitiv	nein
26	homozygot	p.Arg246Stop	definitiv	ja
27	homozygot	p.Arg246Stop	definitiv	ja
28	homozygot	p.Leu347Pro	definitiv	nein
29	homozygot	p.Leu347Pro	definitiv	nein
30	homozygot	p.Leu347Pro	definitiv	nein
31	compound heterozygot	p.Gln239Stop / Arg492Stop	definitiv	nein
32	compound heterozygot	p.Gln239Stop / Arg492Stop	definitiv	nein
33	compound heterozygot	keine Angabe	definitiv	nein
34	compound heterozygot	keine Angabe	definitiv	ja
35	compound heterozygot	p.Glu240Lys / p.Leu489Pro	definitiv	keine Angabe
36	homozygot	p.Leu347Pro	definitiv	nein
37	homozygot	keine Angabe	definitiv	ja
38	homozygot	p.Cys388Arg	definitiv	nein
39	homozygot	p.Cys388Arg	definitiv	nein
40	homozygot	p.Ala168Pro	definitiv	ja
41	homozygot	p.Trp437Stop	definitiv	nein
42	homozygot	p.Gln456Stop	definitiv	ja
49	homozygot	p.534_535insGln	definitiv	nein
53	compound heterozygot	p.Lys24fsStop54 / p.Cys549fsStop553	ja	nein
54	compound heterozygot	p.Lys24fsStop54 / p.Cys549fsStop553	ja	nein
55	compound heterozygot	p.Lys24fsStop54 / p.Cys549fsStop553	ja	nein
56	compound heterozygot	p.Leu369Pro / p.Arg492Stop	ja	nein
57	compound heterozygot	p.Leu369Pro / p.Arg492Stop	ja	nein
58	homozygot	p.Gly386Ala	ja	ja
59	homozygot	p.Gly409Val	ja	ja

Tabelle VII: Lokalisation der *PINK1*-Mutation und klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten Mutationsträgern – Teil 2

Patientennr.	Mutationsstatus	Proteinmutation	Parkinson	psychiatrische Syndrome
60	homozygot	p.Glu240Lys	ja	nein
61	homozygot	p.Leu519fsStop522	ja	nein
62	homozygot	p.Gln456Stop	ja	ja
63	homozygot	p.Gln456Stop	ja	ja
64	compound heterozygot	p.Cys125Gly / p.Gln456Stop	ja	nein
65	homozygot	p.Tyr258Stop	ja und RLS	nein
66	homozygot	p.Arg246Stop	ja	nein
68	homozygot	p.Gln456Stop	ja	ja
70	homozygot	p: Gln456Stop	definitiv	ja
71	homozygot	p: Gln456Stop	definitiv	nein
72	homozygot	p: Gln456Stop	definitiv	ja
73	homozygot	p: Gln456Stop	definitiv	ja
86	homozygot	p.Trp437Stop	ja	ja
89	homozygot	p.Ala217Asp	ja	nein
90	homozygot	p.Ala217Asp	ja	nein
91	homozygot	p.Ala217Asp	ja	nein
92	homozygot	p.Ala217Asp	ja	nein
93	homozygot	p.Ala217Asp	ja	nein
108	homozygot	p.Thr313Met	ja	nein
109	homozygot	p.Thr313Met	ja	nein
110	homozygot	keine Angabe	definitiv	ja
115	homozygot	p.Arg246Stop	ja	ja
116	homozygot	p.Arg246Stop	ja	ja
117	homozygot	p.Leu347Pro	ja	ja
118	compound heterozygot	p.Ala244Gly / p.Val317Ile	ja	ja
119	homozygot	p.Gln126Pro	ja	ja
120	homozygot	p.Gln126Pro	ja	ja
121	homozygot	p.Thr313Met	ja	nein
122	homozygot	p.Cys388Arg	ja	nein
123	homozygot	p.Cys388Arg	ja	nein
124	homozygot	p.Trp437Arg	ja	nein
125	homozygot	p.Ala78Val	ja	nein
136	homozygot	p.Gly309Asp	ja	ja
137	homozygot	p.Gly309Asp	ja	ja
138	homozygot	p.Gly309Asp	ja	ja
139	homozygot	p.Asp297fsStop318	ja	nein
140	homozygot	p.Asp297fsStop318	ja	ja
		9	9	3

Tabelle VIII: Lokalisation der *PINK1*-Mutation und klinische Befunde der heterozygoten symptomatischen und asymptomatischen Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	Mutationsstatus	Proteinmutation	Parkinson	psychiatrische Syndrome
7	heterozygot	p.Trp437Stop	ja	ja
13	heterozygot	p.Arg68Pro	definitiv	ja, aber keine Zuordnung (13-17) möglich 4 erkrankt
14	heterozygot	p.Ile442Thr	definitiv	"
15	heterozygot	p.Ile442Thr	definitiv	"
16	heterozygot	p.Glu476Lys	definitiv	"
17	heterozygot	p.Asp525Asn	definitiv	"
19	heterozygot	p.Asp525fsStop562	nein	ja
21	heterozygot	p.Arg147His	definitiv	ja
43	heterozygot	p.Pro196Leu	definitiv	ja
44	heterozygot	p.Gln456Stop	definitiv	nein
45	heterozygot	p.Gln456Stop	definitiv	ja
46	heterozygot	p.Glu476Lys	definitiv	ja
47	heterozygot	IVS5-4C/T	definitiv	nein
48	heterozygot	IVS3+38_40delTTT	definitiv	ja
50	heterozygot	p.534_535insGln	definitiv	ja
51	heterozygot	p.Arg279His	definitiv	ja
52	heterozygot	p.Arg407Gln	ja	ja
67	heterozygot	p.Ala280Thr	ja	nein
69	heterozygot	p.Gly411Ser	ja	ja
74	heterozygot	p: Gln456Stop	wahrscheinlich	ja
75	heterozygot	p: Gln456Stop	möglich	ja
76	heterozygot	p: Gln456Stop	möglich	ja
77	heterozygot	p: Gln456Stop	nein	ja
78	heterozygot	p: Gln456Stop	wahrscheinlich	ja
79	heterozygot	p: Gln456Stop	nein	ja
80	heterozygot	p: Gln456Stop	möglich	ja
81	heterozygot	p: Gln456Stop	nein	ja
82	heterozygot	p: Gln456Stop	möglich	nein
83	heterozygot	p: Gln456Stop	nein	ja
87	heterozygot	p.Trp437Stop	ja	nein
94	heterozygot	p.Lys186Asn	ja	ja
95	heterozygot	p.Lys186Asn	möglich	nein
96	heterozygot	p.Pro209Leu	ja	nein
97	heterozygot	p.Met318Leu	ja	ja
98	heterozygot	p.Met318Leu	ja	ja
99	heterozygot	p.Val317Ile	ja	ja
100	heterozygot	p.Ala339Thr	ja	ja
101	heterozygot	p.Ala383Thr	ja	ja
102	heterozygot	p.Gly411Ser	ja	ja
103	heterozygot	p.Gly411Ser	ja	nein
104	heterozygot	p.Tyr431His	ja	ja
105	heterozygot	p.Asn451Ser	ja	ja
106	heterozygot	p.Gln456Stop	ja	ja
107	heterozygot	p.Cys575Arg	ja	ja
111	heterozygot	p.Gly411Ser	ja	nein
112	heterozygot	p.Gly411Ser	ja	nein
113	heterozygot	p.Gly411Ser	ja	nein
114	heterozygot	p.Pro498Leu	ja	nein
126	heterozygot	p.Met342Val	ja	ja
127	heterozygot	p.Met342Val	ja	nein
128	heterozygot	p.Asn542Ser	ja	ja
129	heterozygot	p.Asp297MetfsStop318	ja	nein
130	heterozygot	p.Pro196GlnfsStop220	ja	nein
131	heterozygot	p.Arg58-Val59insGlyArg	ja	ja
132	heterozygot	p.Arg58-Val59insGlyArg	ja	nein
133	heterozygot	p.Arg407Gln	ja	nein
134	heterozygot	p.Arg407Gln	ja	nein
135	heterozygot	p.Glu476Lys	ja	ja

Tabelle VIII: Lokalisation der *PINK1*-Mutation und klinische Befunde der heterozygoten symptomatischen und asymptomatischen Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	Mutationsstatus	Proteinmutation	Parkinson	psychiatrische Syndrome
141	heterozygot	p.Gly411Ser	ja	nein
142	heterozygot	p.Met341Ile	ja	nein
143	heterozygot	p.Met341Ile	ja	nein
144	heterozygot	p.Pro209Ala	ja	nein
145	heterozygot	p.Met237Val	ja	nein
146	heterozygot	p.Arg492Stop	ja	nein
4a	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4b	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4c	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4d	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4e	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4f	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4g	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4h	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4i	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
4j	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
20	heterozygot	p.Asp525fsStop562	nein	keine Angabe
35a	heterozygot	p.Glu240Lys	nein	keine Angabe
35b	heterozygot	p.Leu489Pro	nein	keine Angabe
53a	heterozygot	p.Lys24fsStop54	nein	keine Angabe
56a	heterozygot	p.Leu369Pro	nein	keine Angabe
56b	heterozygot	p.Arg492Stop	nein	keine Angabe
56c	heterozygot	p.Arg492Stop	nein	keine Angabe
59a	heterozygot	p.Gly409Val	nein	keine Angabe
84	heterozygot	p: Gln456Stop	nein	keine Angabe
85	heterozygot	p: Gln456Stop	nein	keine Angabe
88	heterozygot	p.Trp437Stop	nein	keine Angabe
89a	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
89b	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
89c	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
89d	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
89e	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
89f	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
89g	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
89h	heterozygot	p.Ala217Asp	nein	keine Angabe
109a	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109b	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109c	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109d	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109e	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109f	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109g	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109h	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109i	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109j	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109k	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109l	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
109m	heterozygot	p.Thr313Met	nein	keine Angabe
119a	heterozygot	p.Gln126Pro	nein	keine Angabe
119b	heterozygot	p.Gln126Pro	nein	keine Angabe
131a	heterozygot	p.Arg58_Val59insGlyArg	nein	keine Angabe
139a	heterozygot	p.Asp297fsStop318	nein	keine Angabe
139b	heterozygot	p.Asp297fsStop318	nein	keine Angabe
139c	heterozygot	p.Asp297fsStop318	nein	keine Angabe
139d	heterozygot	p.Asp297fsStop318	nein	keine Angabe
139e	heterozygot	p.Asp297fsStop318	nein	keine Angabe
139f	heterozygot	p.Asp297fsStop318	nein	keine Angabe
		14 + 2	10	7

Tabelle IX: Demographische Daten der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Herkunft	Parkinsonsyndrom
1	45	w	Italien	familiär
2	74	m	Italien	familiär
3	48	m	Italien	familiär
4	32	m	Italien	familiär
5	42	w	Italien	familiär
6	40	m	Italien	familiär
8	66	w	Italien	familiär
9	56	m	Italien	familiär
10	49	m	Italien	familiär
11	53	m	Italien	sporadisch
12	60	w	Italien	sporadisch
18	28 und 35	w	Italien	familiär
22	47	m	Japan	familiär
23	38	w	Japan	familiär
24	36	w	Türkei	familiär
25	41	w	Japan	familiär
26	50	m	Israel	familiär
27	46	m	Israel	familiär
28	51	w	Philippinen	familiär
29	50	w	Philippinen	familiär
30	45	w	Philippinen	familiär
31	43	w	Taiwan	familiär
32	40	w	Taiwan	familiär
33	72	w	Taiwan	familiär
34	67	m	Taiwan	familiär
35	73	keine Angabe	Nordamerika	familiär

Tabelle IX: Demographische Daten der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Herkunft	Parkinsonsyndrom
36	67	keine Angabe	Philippinen	familiär
37	63	w	Japan	familiär
38	55	w	Japan	familiär
39	49	m	Japan	familiär
40	74	m	Italien	sporadisch
41	53	w	Italien	sporadisch
42	37	w	Italien	sporadisch
49	57	w	Italien	sporadisch
53	67	w	Frankreich	familiär
54	67	m	Frankreich	familiär
55	73	m	Frankreich	familiär
56	36	m	Frankreich	familiär
57	43	w	Frankreich	familiär
58	66	w	Frankreich	familiär
59	62	m	Frankreich	keine Angabe
60	48	m	Sri Lanka	keine Angabe
61	47	m	Algerien	familiär
62	42	w	Italien	familiär
63	47	w	Italien	familiär
64	71	w	Italien	familiär
65	55	w	Asien (China, Malaysien, Indien)	sporadisch
66	keine Angabe	m	Asien (China, Malaysien, Indien)	sporadisch
68	57	m	Italien	sporadisch
70	71	w	Deutschland	familiär
71	69	m	Deutschland	familiär
72	68	w	Deutschland	familiär

Tabelle IX: Demographische Daten der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 3

Patientennr.	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Herkunft	Parkinsonsyndrom
73	60	w	Deutschland	familiär
86	51	w	Italien	familiär
89	44	w	Sudan	familiär
90	36	w	Sudan	familiär
91	46	m	Sudan	familiär
92	38	m	Sudan	familiär
93	16	w	Sudan	familiär
108	46	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109	38	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
110	46	w	Italien	sporadisch
115	47	m	jüdisch / irakisch	familiär
116	51	m	jüdisch / irakisch	familiär
117	36	w	Philippinen	sporadisch
118	77	w	Italien	sporadisch
119	60	w	Deutschland	familiär
120	68	w	Deutschland	familiär
121	34	m	Japan	keine Angabe
122	65	w	Japan	familiär
123	56	w	Japan	familiär
124	40	w	Türkei	keine Angabe
125	60	w	Japan	keine Angabe
136	55	w	Spanien	familiär
137	49	m	Spanien	familiär
138	38	w	Spanien	familiär
139	68	m	Italien	familiär
140	74	m	Italien	familiär
	52,72368421			
	12,87142764			

Tabelle X: Demographische Daten der heterozygoten symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Herkunft	Parkinsonsyndrom
7	38	w	Italien	familiär
13	keine Angabe	keine Angabe	Italien	sporadisch
14	keine Angabe	keine Angabe	Italien	sporadisch
15	keine Angabe	keine Angabe	Italien	sporadisch
16	keine Angabe	keine Angabe	Italien	sporadisch
17	keine Angabe	keine Angabe	Italien	sporadisch
19	71	w	Italien	familiär
21	62	w	Irland	familiär
43	60	m	Italien	sporadisch
44	43	w	Italien	sporadisch
45	52	m	Italien	sporadisch
46	42	w	Italien	sporadisch
47	42	w	Italien	sporadisch
48	63	w	Italien	sporadisch
50	48	m	Italien	sporadisch
51	55	m	Italien	sporadisch
52	73	m	Taiwan	sporadisch
67	keine Angabe	w	Asien (China, Malaysien, Indien)	sporadisch
69	19	m	Irland / Deutschland	sporadisch
74	50	m	Deutschland	familiär
75	48	m	Deutschland	familiär
76	47	w	Deutschland	familiär
77	45	w	Deutschland	familiär
78	43	m	Deutschland	familiär
79	45	m	Deutschland	familiär
80	39	m	Deutschland	familiär
81	42	w	Deutschland	familiär
82	47	m	Deutschland	familiär
83	31	m	Deutschland	familiär
87	73	w	Italien	familiär
94	45	m	Serbien	familiär
95	keine Angabe	m	Serbien	familiär

Tabelle X: Demographische Daten der heterozygoten symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Herkunft	Parkinsonsyndrom
96	57	m	Serbien	sporadisch
97	67	w	Italien	familiär
98	74	m	Italien	familiär
99	77	keine Angabe	Großbritannien	sporadisch
100	78	keine Angabe	Großbritannien	sporadisch
101	67	keine Angabe	Großbritannien	familiär
102	77	keine Angabe	Großbritannien	unbekannt,da adoptiert
103	52	keine Angabe	Großbritannien	familiär
104	80	keine Angabe	Großbritannien	sporadisch
105	68	keine Angabe	Großbritannien	sporadisch
106	75	keine Angabe	Großbritannien	sporadisch
107	69	keine Angabe	Großbritannien	sporadisch
111	45	m	Norwegen	familiär
112	63	m	Norwegen	familiär
113	60	w	Norwegen	sporadisch
114	62	m	Norwegen	familiär
126	61	w	Japan	keine Angabe
127	57	m	Japan	familiär
128	76	w	Japan	familiär
129	25	w	Griechenland	keine Angabe
130	74	w	Japan	familiär
131	37	w	Japan	familiär
132	29	w	Japan	familiär
133	40	m	China	familiär
134	35	w	China	familiär
135	52	m	Marokko	sporadisch
141	39	m	Australien	familiär
142	49	keine Angabe	Taiwan	sporadisch
143	50	keine Angabe	Taiwan	sporadisch
144	37	keine Angabe	Taiwan	sporadisch
145	63	m	Holland	sporadisch
146	45	w	Holland	sporadisch
	53,73684211			
	14,9214626			

Tabelle XI: Demographische Daten der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Herkunft	Parkinsonsyndrom
4a	keine Angabe	w	Italien	familiär
4b	keine Angabe	w	Italien	familiär
4c	keine Angabe	m	Italien	familiär
4d	keine Angabe	m	Italien	familiär
4e	keine Angabe	m	Italien	familiär
4f	keine Angabe	w	Italien	familiär
4g	keine Angabe	m	Italien	familiär
4h	keine Angabe	m	Italien	familiär
4i	keine Angabe	m	Italien	familiär
4j	keine Angabe	m	Italien	familiär
20	72	m	Italien	familiär
35a	42	keine Angabe	Nord Amerika	familiär
35b	67	keine Angabe	Nord Amerika	familiär
53a	81	m	Spanien	familiär
56a	69	w	Frankreich	familiär
56b	69	m	Frankreich	familiär
56c	39	m	Frankreich	familiär
59a	67	w	Frankreich	keine Angabe
84	44	m	Deutschland	familiär
85	35	m	Deutschland	familiär
88	79	m	Italien	familiär
89a	keine Angabe	w	Sudan	familiär
89b	keine Angabe	m	Sudan	familiär
89c	keine Angabe	w	Sudan	familiär
89d	keine Angabe	m	Sudan	familiär
89e	keine Angabe	w	Sudan	familiär

Tabelle XI: Demographische Daten der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	Alter bei Untersuchung	Geschlecht	Herkunft	Parkinsonsyndrom
89f	keine Angabe	w	Sudan	familiär
89g	keine Angabe	m	Sudan	familiär
89h	keine Angabe	w	Sudan	familiär
109a	70	m	Saudi-Arabien	familiär
109b	67	w	Saudi-Arabien	familiär
109c	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109d	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109e	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109f	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109g	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109h	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109i	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109j	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109k	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109l	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
109m	keine Angabe	keine Angabe	Saudi-Arabien	familiär
119a	keine Angabe	w	Deutschland	familiär
119b	keine Angabe	m	Deutschland	familiär
132a	keine Angabe	keine Angabe	Japan	familiär
139a	keine Angabe	w	Italien	familiär
139b	keine Angabe	m	Italien	familiär
139c	keine Angabe	w	Italien	familiär
139d	keine Angabe	w	Italien	familiär
139e	keine Angabe	m	Italien	familiär
139f	keine Angabe	w	Italien	familiär
	61,61538462			
	15,10750431			

Tabelle XII: Familiärer Hintergrund der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	untersuchte Personen	familiäre Belastung	betroffene Familienmitglieder	Konsanguinität
1	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
2	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
3	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
5	43 Familienmitglieder, davon 12 untersucht (Abruzzo)	ja	3 Geschwister	ja
6	43 Familienmitglieder, davon 12 untersucht (Abruzzo)	ja	3 Geschwister	ja
8	66 Familienmitglieder, davon 26 untersucht, Blutuntersuchung von 12 (Siena)	ja	3 Geschwister, Großvater fraglich PD	nein (Patientenangabe)
9	66 Familienmitglieder, davon 26 untersucht, Blutuntersuchung von 12 (Siena)	ja	3 Geschwister, Großvater fraglich PD	nein (Patientenangabe)
10	66 Familienmitglieder, davon 26 untersucht, Blutuntersuchung von 12 (Siena)	ja	3 Geschwister, Großvater fraglich PD	nein (Patientenangabe)
11	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein (Patientenangabe)
12	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
18	18 ist Tochter von 19 (Mutter) und 20 (Vater), Bruder untersucht	ja	untersuchter Patient und ein Geschwister der Großeltern väterlicherseits LOP (n.u.)	nein (Patientenangabe)
22	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und 2 Brüder (n.u.), Schwester des Vaters (n.u.)	ja
23	Kohorte : Patient familiär	ja	keine Angabe	ja
24	Kohorte : Patient familiär	ja	keine Angabe	ja
25	Kohorte : Patient familiär	ja	keine Angabe	ja
26	26 und 27 sind Brüder	ja	2 Geschwister	ja
27	26 und 27 sind Brüder	ja	2 Geschwister	ja
28	28, 29 und 30 sind Schwestern	ja	3 Geschwister	nein
29	28, 29 und 30 sind Schwestern	ja	3 Geschwister	nein
30	28, 29 und 30 sind Schwestern	ja	3 Geschwister	nein
31	31 und 32 sind Schwestern	ja	2 Geschwister	nein
32	31 und 32 sind Schwestern	ja	2 Geschwister	nein
33	33 und 34 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
34	33 und 34 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
35	1 Patient, 1Geschwister und 1 Kind	ja	2 Geschwister (n.u.)	keine Angabe
36	Kohorte : Patient familiär	ja	2 Geschwister (n.u.)	keine Angabe

Tabelle XII: Familiärer Hintergrund der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	untersuchte Personen	familiäre Belastung	betroffene Familienmitglieder	Konsanguinität
37	Kohorte : Patient familiär	ja	keine Angabe	nein
38	38 und 39 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	ja
39	38 und 39 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	ja
40	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
41	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
42	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
49	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
53	53, 54 und 55 sind Geschwister	ja	insgesamt 4 Geschwister, 1 Bruder n.u.	nein
54	53, 54 und 55 sind Geschwister	ja	insgesamt 4 Geschwister, 1 Bruder n.u.	nein
55	53, 54 und 55 sind Geschwister	ja	insgesamt 4 Geschwister, 1 Bruder n.u.	nein
56	56 und 57 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
57	56 und 57 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
58	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und 1 Bruder (n.u.)	ja
59	1 Patient und 1 Schwester (nicht erkrankt)	keine Angabe	–	ja
60	1 Patient und 1 Bruder (nicht erkrankt)	keine Angabe	–	ja
61	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und 2 Schwestern (n.u.)	ja
62	62 und 63 sind Schwestern, 64 ist deren Mutter	ja	Mutter und 2 Töchter	ja
63	62 und 63 sind Schwestern, 64 ist deren Mutter	ja	Mutter und 2 Töchter	ja
64	62 und 63 sind Schwestern, 64 ist deren Mutter	ja	Mutter und 2 Töchter	ja
65	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
66	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
68	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
70	70,71,72 und 73 sind Geschwister	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
71	70,71,72 und 73 sind Geschwister	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
72	70,71,72 und 73 sind Geschwister	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
73	70,71,72 und 73 sind Geschwister	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
86	86 ist Tochter von 87 (Mutter) und 88 (Vater)	ja	IP, Mutter und 3 Verwandte	nein
89	89 und 90 sind Schwestern (89-93 eine Familie)	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
90	89 und 90 sind Schwestern	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja

Tabelle XII: Familiärer Hintergrund der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 3

Patientennr.	untersuchte Personen	familiäre Belastung	betroffene Familienmitglieder	Konsanguinität
91	91 und 92 sind Brüder	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
92	91 und 92 sind Brüder	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
93	93 ist Nichte von 91 und 92	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
108	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
110	1 Patient	nein	–	nein
115	115 und 116 sind Brüder	ja	2 Brüder und 1 gesunde Zwillingsschwester von 117 (n.u.)	ja
116	115 und 116 sind Brüder	ja	2 Brüder und 1 gesunde Zwillingsschwester von 117 (n.u.)	ja
117	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
118	1 Patient und Sohn (nicht erkrankt)	nein	–	nein
119	119 und 120 sind Schwestern	ja	2 Schwestern	nein (Patientenangabe)
120	119 und 120 sind Schwestern	ja	2 Schwestern	nein (Patientenangabe)
121	Kohorte	keine Angabe	–	nein
122	122 und 123 sind Schwestern	ja	2 Schwestern	ja
123	122 und 123 sind Schwestern	ja	2 Schwestern	ja
124	Kohorte	keine Angabe	–	ja
125	Kohorte	keine Angabe	–	nein
136	136, 137 und 138 sind Geschwister	ja	3 Geschwister	ja
137	136, 137 und 138 sind Geschwister	ja	3 Geschwister	ja
138	136, 137 und 138 sind Geschwister	ja	3 Geschwister	ja
139	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja
140	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja

Tabelle XIII: Familiärer Hintergrund der heterozygoten symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	untersuchte Personen	familiäre Belastung	betroffene Familienmitglieder	Konsanguinität
7	43 Familienmitglieder, davon 12 untersucht (Abruzzo)	ja	3 Geschwister	ja
13	untersuchter Patient	keine Angabe	–	keine Angabe
14	untersuchter Patient	keine Angabe	–	keine Angabe
15	untersuchter Patient	keine Angabe	–	keine Angabe
16	untersuchter Patient	keine Angabe	–	keine Angabe
17	untersuchter Patient	keine Angabe	–	keine Angabe
19	18 ist Tochter von 19 (Mutter) und 20 (Vater), Bruder untersucht	ja	untersuchter Patient und ein Geschwister der Großeltern väterlicherseits LOP (n.u.)	nein (Patientenangabe)
21	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und Mutter (n.u.)	keine Angabe
43	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
44	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
45	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
46	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
47	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
48	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
50	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
51	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
52	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
67	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
69	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	nein
74	74,75,76,77 und 78 sind Kinder von 70	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
75	74,75,76,77 und 78 sind Kinder von 70	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
76	74,75,76,77 und 78 sind Kinder von 70	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
77	74,75,76,77 und 78 sind Kinder von 70	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
78	74,75,76,77 und 78 sind Kinder von 70	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
79	79, 80, 84 und 85 sind Kinder von 71	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
80	79, 80, 84 und 85 sind Kinder von 71	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
81	81 und 82 sind Kinder von 72	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
82	81 und 82 sind Kinder von 72	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
83	83 ist Kind von 73	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
87	86 ist Tochter von 87 (Mutter) und 88 (Vater)	ja	untersuchter Patient, Mutter und 3 Verwandte	nein
94	94 und 95 sind Sohn und Vater	ja	untersuchter Patient, Vater kein PD, aber schwache Symptome	keine Angabe

Tabelle XIII: Familiärer Hintergrund der heterozygoten symptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	untersuchte Personen	familiäre Belastung	betroffene Familienmitglieder	Konsanguinität
95	94 und 95 sind Sohn und Vater	ja	untersuchter Patient, Vater kein PD, aber schwache Symptome	keine Angabe
96	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
97	97 und 98 sind Geschiwster	ja	2 Geschwister, Mutter Tremor (n.u.)	keine Angabe
98	97 und 98 sind Geschiwster	ja	2 Geschwister, Mutter Tremor (n.u.)	keine Angabe
99	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
100	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
101	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und Bruder (n.u.)	keine Angabe
102	untersuchter Patient	unbekannt, da adoptiert	–	keine Angabe
103	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und Großmutter (n.u.)	keine Angabe
104	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
105	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
106	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
107	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
111	111 und 112 sind Sohn und Vater	ja	untersuchter Patient und Vater und 2 Onkel des Vaters (n.u.)	keine Angabe
112	111 und 112 sind Sohn und Vater	ja	untersuchter Patient und Vater und 2 Onkel des Vaters (n.u.)	keine Angabe
113	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
114	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und Onkel väterlicherseits (n.u.)	keine Angabe
126	Kohorte	keine Angabe	–	nein
127	Kohorte : Patient familiär	ja	keine Angabe	nein
128	Kohorte : Patient familiär	ja	keine Angabe	nein
129	Kohorte	keine Angabe	–	ja
130	Kohorte : Patient familiär	ja	keine Angabe	ja
131	131 und 132 sind Schwestern	ja	2 Schwestern und Bruder eines Elternteils (n.u.)	ja
132	131 und 132 sind Schwestern	ja	2 Schwestern und Bruder eines Elternteils (n.u.)	ja
133	133 und 134 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
134	133 und 134 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
135	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
141	Kohorte : Patient familiär	ja	untersuchter Patient und Großmutter väterlicherseits (n.u.), Onkel (n.u.) und Cousin (n.u.)	keine Angabe
142	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
143	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
144	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
145	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe
146	Kohorte : Patient sporadisch	nein	–	keine Angabe

Tabelle XIV: Familiärer Hintergrund der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1

Patientennr.	untersuchte Personen	familiäre Belastung	betroffene Familienmitglieder	Konsanguinität
4a	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4b	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4c	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4d	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4e	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4f	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4g	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4h	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4i	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
4j	122 Familienmitglieder, davon 35 untersucht (Marsala)	ja	2 Brüder sowie 1 Cousin und 1 Cousine	ja
20	18 ist Tochter von 19 (Mutter) und 20 (Vater), Bruder untersucht	ja	untersuchter Patient und ein Geschwister der Großeltern väterlicherseits LOP (n.u.)	nein (Patientenangabe)
35a	untersuchter Patient, 1Geschwister und 1 Kind	ja	2 Geschwister (n.u.)	keine Angabe
35b	untersuchter Patient, 1Geschwister und 1 Kind	ja	2 Geschwister (n.u.)	keine Angabe
53a	53, 54 und 55 sind Geschwister	ja	insgesamt 4 Geschwister, 1 Bruder n.u.	nein
56a	56 und 57 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
56b	56 und 57 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
56c	56 und 57 sind Geschwister	ja	2 Geschwister	nein
59a	untersuchter Patient und 1 Schwester (nicht erkrankt)	keine Angabe	–	ja
84	79, 80, 84 und 85 sind Kinder von 71	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
85	79, 80, 84 und 85 sind Kinder von 71	ja	4 Geschwister	nein (Patientenangabe)
88	86 ist Tochter von 87 (Mutter) und 88 (Vater)	ja	IP, Mutter und 3 Verwandte	nein
89a	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
89b	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
89c	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
89d	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja

Tabelle XIV: Familiärer Hintergrund der heterozygoten asymptomatischen *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2

Patientennr.	untersuchte Personen	familiäre Belastung	betroffene Familienmitglieder	Konsanguinität
89e	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
89f	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
89g	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
89h	große Familie, davon14 untersucht	ja	8 Familienmitglieder insgesamt	ja
109a	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109b	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109c	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109d	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109e	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109f	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109g	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109h	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109i	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109j	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109k	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109l	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
109m	108 und 109 sind Geschwister	ja	2 Geschwister und 2 Cousins (n.u.)	ja
119a	119 und 120 sind Schwestern	ja	2 Schwestern	nein (Patientenangabe)
119b	119 und 120 sind Schwestern	ja	2 Schwestern	nein (Patientenangabe)
131a	Elternteil von 131 und 132	ja	2 Schwestern und Bruder eines Elternteils (n.u.)	ja
139a	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja
139b	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja
139c	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja
139d	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja
139e	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja
139f	139 und 140 sind Brüder	ja	2 Brüder	ja

Tabelle XV: Klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger– Teil 1a

Patientennr.	Parkinson	Beginn	Dauer	psychiatrische Syndrome	Beginn	affektive Störung	Schizophreniespektrum / Halluzinationen	Angststörung / Panikattacken
1	definitiv	38	7	nein	–	–	–	–
2	definitiv	45	19	nein	–	–	–	–
3	definitiv	48	20	nein	–	–	–	–
4	definitiv	32	20	nein	–	–	–	–
5	definitiv	30	10	nein	–	–	–	–
6	definitiv	38	2	nein	–	–	–	–
8	definitiv	40	26	nein	–	–	–	–
9	definitiv	31	25	nein	–	–	–	–
10	definitiv	37	12	nein	–	–	–	–
11	definitiv	39	14	nein	–	–	–	–
12	definitiv	37	23	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
18	definitiv	28	7	ja	9	Depression mit 28	–	Angst, Derealisation
22	definitiv	30	17	nein	–	–	–	–
23	definitiv	23	15	ja	keine Angabe	–	Halluzinationen	–
24	definitiv	28	8	nein	–	–	–	–
25	definitiv	33	8	nein	–	–	–	–
26	definitiv	33	17	ja	keine Angabe	Depression	–	–
27	definitiv	25	21	ja	keine Angabe	–	Schizophrenie-ähnlich	–
28	definitiv	32	19	nein	–	–	–	–
29	definitiv	27	23	nein	–	–	–	–
30	definitiv	27	18	nein	–	–	–	–
31	definitiv	19	24	nein	–	–	–	–
32	definitiv	18	22	nein	–	–	–	–
33	definitiv	56	16	nein	–	–	–	–
34	definitiv	48	19	ja	keine Angabe	–	Halluzinationen	–

Tabelle XV: Klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger– Teil 1b

Patientennr.	kognitive Beeinträchtigung /Demenz	Zwangsstörung	sonstige Störungen	Diagnostik
1	MMSE 30	–	–	Anamnese/MMSE
2	MMSE 27	–	–	Anamnese/MMSE
3	MMSE 26	–	–	Anamnese/MMSE
4	MMSE 30	–	–	Anamnese/MMSE
5	MMSE 30	–	–	Anamnese/MMSE
6	MMSE 29	–	–	Anamnese/MMSE
8	–	–	–	Anamnese/MMSE
9	MMSE 29	–	–	Anamnese/MMSE
10	MMSE 29	–	–	Anamnese/MMSE
11	–	–	–	Psychiatrisches Interview / Neuropsychiatric Inventory
12	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
18	–	–	Klaustrophobie mit 9	keine Angabe
22	–	–	–	keine Angabe
23	–	–	–	keine Angabe
24	–	–	–	keine Angabe
25	–	–	–	keine Angabe
26	ja	–	–	keine Angabe
27	–	–	–	keine Angabe
28	–	–	–	keine Angabe
29	–	–	–	keine Angabe
30	–	–	–	keine Angabe
31	–	–	–	keine Angabe
32	–	–	–	keine Angabe
33	–	–	–	keine Angabe
34	–	–	–	keine Angabe

Tabelle XV: Klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger– Teil 2a

Patientennr.	Parkinson	Beginn	Dauer	psychiatrische Syndrome	Beginn	affektive Störung	Schizophreniespektrum / Halluzinationen	Angststörung / Panikattacken
35	definitiv	30	43	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
36	definitiv	55	12	nein	–	–	–	–
37	definitiv	38	25	ja	keine Angabe	Depression	Halluzinationen	–
38	definitiv	39	16	nein	–	–	–	–
39	definitiv	44	5	nein	–	–	–	–
40	definitiv	30	44	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
41	definitiv	30	23	nein	keine Angabe	–	–	–
42	definitiv	35	2	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
49	definitiv	32	25	nein	–	–	–	–
53	ja	31	36	nein	–	–	–	–
54	ja	40	27	nein	–	–	–	–
55	ja	52	21	nein	–	–	–	–
56	ja	29	7	nein	–	–	–	–
57	ja	34	9	nein	–	–	–	–
58	ja	21	45	ja	41	Depression	–	–
59	ja	32	30	ja	>50	Depression	–	–
60	ja	38	10	nein	–	–	–	–
61	ja	40	7	nein	–	–	–	–
62	ja	24	18	ja	16	Depression	–	ja mit 36
63	ja	36	11	ja	ab 30	Depression	–	–
64	ja	41	30	nein	–	–	–	–
65	ja und RLS	51	4	nein	–	–	–	–
66	ja	24	keine Angabe	nein	–	–	–	–
68	ja	37	20	ja	keine Angabe	–	–	ja
70	definitiv	47	24	ja	43	schwere Depression	–	–
71	definitiv	39	30	nein	–	–	–	–
72	definitiv	61	6	ja	53	schwere Depression	–	–

Tabelle XV: Klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger– Teil 2b

Patientennr.	kognitive Beeinträchtigung /Demenz	Zwangsstörung	sonstige Störungen	Diagnostik
35	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
36	–	–	–	keine Angabe
37	ja	–	–	keine Angabe
38	–	–	–	keine Angabe
39	–	–	–	keine Angabe
40	–	–	–	keine Angabe
41	–	–	–	keine Angabe
42	–	–	–	keine Angabe
49	–	–	–	keine Angabe
53	–	–	–	MMSE
54	–	–	–	MMSE
55	–	–	–	MMSE
56	–	–	–	MMSE
57	–	–	–	MMSE
58	ja ab 56	–	–	keine Angabe, kein MMSE
59	–	–	–	MMSE
60	–	–	–	MMSE
61	–	–	–	MMSE
62	–	–	soziale Phobie	MMSE
63	–	–	–	MMSE
64	–	–	–	MMSE
65	–	–	–	keine Angabe
66	–	–	–	keine Angabe
68	–	–	somatoforme Störung	keine Angabe
70	–	–	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
71	–	–	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
72	–	ja	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC

Tabelle XV: Klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger– Teil 3a

Patientennr.	Parkinson	Beginn	Dauer	psychiatrische Syndrome	Beginn	affektive Störung	Schizophreniespektrum / Halluzinationen	Angststörung / Panikattacken
73	definitiv	53	7	ja	40	schwere Depression	–	ja
86	ja	22	29	ja	25	Depression	paranoide Persönlichkeitsstörung	–
89	ja	14	30	nein	–	–	–	–
90	ja	14	22	nein	–	–	–	–
91	ja	13	33	nein	–	–	–	–
92	ja	13	25	nein	–	–	–	–
93	ja	9	7	nein	–	–	–	–
108	ja	34	12	nein	–	–	–	–
109	ja	30	8	nein	–	–	–	–
110	definitiv	38	8	ja	keine Angabe	–	gelegentlich Halluzination *	–
115	ja	27	20	ja	25	Depression	–	ja
116	ja	33	18	ja	33	Depression	–	ja
117	ja	34	2	ja	36	Depression	–	–
118	ja	68	9	ja	74	Depression	–	–
119	ja	40	20	ja	>40	Depression	–	ja
120	ja	36	32	ja	>36	Depression	–	ja
121	ja	32	2	nein	–	–	–	–
122	ja	55	10	nein	–	–	–	–
123	ja	54	2	nein	–	–	–	–
124	ja	19	21	nein	–	–	–	–
125	ja	39	21	nein	–	–	–	–
136	ja	30	25	ja	keine Angabe	Depression	–	–
137	ja	33	16	ja	keine Angabe	Depression	–	–
138	ja	24	14	ja	keine Angabe	Depression	–	–
139	ja	28	40	nein	–	–	–	–
140	ja	29	45	ja	64		Halluzinationen und Verfolgungswahn	–
		34,26923077	18,44155844		38			
		11,37774828	10,67767851		18,08832496			

Tabelle XV: Klinische Befunde der homozygoten und compound heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger– Teil 3b

Patientennr.	kognitive Beeinträchtigung /Demenz	Zwangsstörung	sonstige Störungen	Diagnostik
73	–	–	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
86	–	–	histrionische Persönlichkeitsstörung	keine Angabe
89	–	–	–	keine Angabe
90	–	–	–	keine Angabe
91	–	–	–	keine Angabe
92	–	–	–	keine Angabe
93	–	–	–	keine Angabe
108	–	–	–	keine Angabe
109	–	–	–	keine Angabe
110	–	* im Rahmen zwanghafter Persönlichkeitszüge	–	MMSE, Hamilton Depression Scale, Brief Psychiatric Rating Scale
115	in den 20ern IQ =69, zunehmend schlechter	–	antisoziale Persönlichkeitsstörung	MMSE
116	ja	–	Schlafstörungen, mit 47 drogen-induzierte Hypomanie und Hypersexualität	MMSE
117	–	–	–	Hamilton Depression Scale
118	MMSE 21 (mit77)	–	Schlafstörungen	MMSE
119	MMSE 29	–	–	MMSE sonst keine Angabe
120	MMSE 30	–	–	MMSE sonst keine Angabe
121	–	–	–	keine Angabe
122	–	–	–	keine Angabe
123	–	–	–	keine Angabe
124	–	–	–	keine Angabe
125	–	–	–	keine Angabe
136	MMSE 29	–	–	standardisiertes psychiatrisches Screening, BDI und MMSE
137	MMSE 28	–	–	standardisiertes psychiatrisches Screening, BDI und MMSE
138	MMSE 29	–	–	standardisiertes psychiatrisches Screening, BDI und MMSE
139	–	–	–	MMSE, GDS (geriatric depression scale), NPI (neuropsychiatric inventory)
140	ja	–	–	MMSE, GDS (geriatric depression scale), NPI (neuropsychiatric inventory)

Tabelle XVI: Klinische Befunde der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1a

Patientennr.	Parkinson	Beginn	Dauer	psychiatrische Syndrome	Beginn	affektive Störung	Schizophreniespektrum / Halluzinationen	Angststörung / Panikattacken
7	ja	38	keine Angabe	ja	38	Depression	–	–
13	definitiv	37-47	keine Angabe	**ja, aber keine Zuordnung (13-17) möglich 4 erkrankt**	keine Angabe	3	–	–
14	definitiv	37-47	keine Angabe	"	keine Angabe	"	–	–
15	definitiv	37-47	keine Angabe	"	keine Angabe	"	–	–
16	definitiv	37-47	keine Angabe	"	keine Angabe	"	–	–
17	definitiv	37-47	keine Angabe	"	keine Angabe	"	–	–
19	nein	–	–	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
21	definitiv	51	11	ja	>58	–	Halluzinationen	–
43	definitiv	45	15	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
44	definitiv	34	9	nein	keine Angabe	–	–	–
45	definitiv	41	11	ja	keine Angabe	–	–	ja
46	definitiv	36	6	ja	keine Angabe	–	Psychose	–
47	definitiv	40	2	nein	keine Angabe	–	–	–
48	definitiv	39	24	ja	keine Angabe	–	Psychose	–
50	definitiv	25	23	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
51	definitiv	49	6	ja	keine Angabe	Depression	–	–
52	ja	54	19	ja	>65	–	Halluzinationen	–
67	ja	45	keine Angabe	nein	–	–	–	–
69	ja	13	6	ja	keine Angabe	–	–	ja
74	wahrscheinlich	–	–	ja	23	–	bipolar mit psychotischen Symptomen	–
75	möglich	–	–	ja	21	–	bipolar mit psychotischen Symptomen	–
76	möglich	–	–	ja	29	Depression	mögliche Schizophrenie-Spektrum-Störung	–
77	nein	–	–	ja	21	–	Schizophrenie-Spektrum-Störung	–
78	wahrscheinlich	–	–	ja	18	–	mögliche Schizophrenie-Spektrum-Störung	–
79	nein	–	–	ja	44	–	–	–
80	möglich	–	–	ja	18	–	–	–
81	nein	–	–	ja	keine Angabe	–	Schizophrenie	–
82	möglich	–	–	nein	–	–	–	–
83	nein	–	–	ja	27	Major Depression	–	ja
87	ja	53	20	nein	–	–	–	–
94	ja	36	9	ja	keine Angabe	Depression	–	–
95	möglich	–	–	nein	–	–	–	–
96	ja	42	15	nein	–	–	–	–

Tabelle XVI: Klinische Befunde der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 1b

Patientennr.	kognitive Beeinträchtigung / Demenz	Zwangsstörung	sonstige Störungen	Diagnostik
7	–	–	–	keine Angabe
13	1	–	1	keine Angabe
14	"	–	"	keine Angabe
15	"	–	"	keine Angabe
16	"	–	"	keine Angabe
17	"	–	"	keine Angabe
19	–	–	–	keine Angabe
21	ja	–	–	keine Angabe
43	–	–	–	keine Angabe
44	–	–	–	keine Angabe
45	–	–	–	keine Angabe
46	–	–	–	keine Angabe
47	–	–	–	keine Angabe
48	–	–	–	keine Angabe
50	–	–	–	keine Angabe
51	–	–	Klaustrophobie	keine Angabe
52	ja	–	–	keine Angabe
67	–	–	–	keine Angabe
69	–	ja	emotional instabil	keine Angabe
74	–	–	Alkohol- und Benzodiazepinabusus	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
75	–	–	Alkohol- und Cannabisabusus	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
76	–	–	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
77	–	–	Anpassungsstörung, Selbstmordversuch	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
78	–	–	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
79	–	–	Anpassungsstörung	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
80	–	ja	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
81	–	–	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
82	–	–	–	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
83	–	–	Alkoholabusus	SCID for DSM-IV, GAF, FH-RDC
87	–	–	–	keine Angabe
94	–	–	Suizidale Gedanken	keine Angabe
95	–	–	–	keine Angabe
96	–	–	–	keine Angabe

Tabelle XVI: Klinische Befunde der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2a

Patientennr.	Parkinson	Beginn	Dauer	psychiatrische Syndrome	Beginn	affektive Störung	Schizophreniespektrum / Halluzinationen	Angststörung / Panikattacken
97	ja	48	19	ja	keine Angabe	Depression	–	–
98	ja	65	9	ja	keine Angabe	Depression	–	–
99	ja	51	26	ja	>70	Depression	–	–
100	ja	64	14	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
101	ja	58	9	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
102	ja	43	34	ja	>50	Depression	–	ja
103	ja	36	16	nein	–	–	–	–
104	ja	59	21	ja	keine Angabe	Depression	–	ja
105	ja	58	10	ja	keine Angabe	Depression	–	–
106	ja	53	22	ja	keine Angabe	–	–	ja (im off-state)
107	ja	62	7	ja	keine Angabe	–	–	ja
111	ja	43	2	nein	–	–	–	–
112	ja	63	0	nein	–	–	–	–
113	ja	50	10	nein	–	–	–	–
114	ja	58	4	nein	–	–	–	–
126	ja	49	12	ja	keine Angabe	–	Halluzinationen	–
127	ja	53	4	nein	–	–	–	–
128	ja	69	7	ja	keine Angabe	–	Halluzinationen	–
129	ja	10	15	nein	–	–	–	–
130	ja	58	16	nein	–	–	–	–
131	ja	12	25	ja	keine Angabe	Depression	Schizophrenie / Halluzinationen	–
132	ja	20	9	nein	–	–	–	–
133	ja	18	22	nein	–	–	–	–
134	ja	18	17	nein	–	–	–	–
135	ja	35	18	ja	keine Angabe	Depression	–	–
141	ja	26	13	nein	–	–	–	–
142	ja	35	14	nein	–	–	–	–
143	ja	39	11	nein	–	–	–	–
144	ja	30	7	nein	–	–	–	–
145	ja	31	31	nein	–	–	–	–
146	ja	42	3	nein	–	–	–	–
		42,4893617	13,4		26,55555556			
		14,79774615	7,818496588		8,577892918			

Tabelle XVI: Klinische Befunde der heterozygoten *PINK1*-Mutationsträger – Teil 2b

Patientennr.	kognitive Beeinträchtigung / Demenz	Zwangsstörung	sonstige Störungen	Diagnostik
97	–	–	–	keine Angabe
98	–	–	–	keine Angabe
99	–	–	–	keine Angabe
100	–	–	–	keine Angabe
101	–	–	Agoraphobie, Suizidal	keine Angabe
102	–	–	–	keine Angabe
103	–	–	–	keine Angabe
104	–	–	–	keine Angabe
105	–	–	–	keine Angabe
106	–	–	–	keine Angabe
107	–	–	–	keine Angabe
111	–	–	–	keine Angabe
112	–	–	–	keine Angabe
113	–	–	–	keine Angabe
114	–	–	–	keine Angabe
126	–	–	–	keine Angabe
127	–	–	–	keine Angabe
128	ja	–	–	keine Angabe
129	–	–	–	keine Angabe
130	–	–	–	keine Angabe
131	ja	–	–	keine Angabe
132	–	–	–	keine Angabe
133	–	–	–	keine Angabe
134	–	–	–	keine Angabe
135	–	–	–	keine Angabe
141	–	–	–	keine Angabe
142	–	–	–	keine Angabe
143	–	–	–	keine Angabe
144	–	–	–	keine Angabe
145	–	–	–	BDI, SCOPA-COG und SCOPA-PC
146	–	–	–	BDI, SCOPA-COG und SCOPA-PC

8. Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Rebekka Lencer für die Vergabe des Themas, die engagierte Betreuung und die ständige Diskussionsbereitschaft während der gesamten Arbeit.

Ich danke Frau Professor Christine Klein für die Unterstützung bei der Kontaktaufnahme zu Familie W und die Ermöglichung eines Praktikums in der Europäischen Akademie in Bozen. Dort hatte ich unter Leitung von Professor Peter P. Pramstaller und Anleitung von Dr. phil. Gerd Klaus Pinggera die Möglichkeit, die systematische Erstellung eines Stammbaums zu erlernen, wofür ich sehr dankbar bin.

Bei Frau Dr. med. Susanne Steinlechner möchte ich mich für die Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken, vor allem für das zur Verfügung gestellte Recherchematerial und die Erörterung psychiatrischer Fragestellungen.

Ich danke Frau Dr. med. Maike Kasten für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung hinsichtlich des statistischen Teils meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt auch den Mitgliedern der Familie W, die bereitwillig an unserer Untersuchung teilgenommen haben und so diese Studie möglich gemacht haben.

Zuletzt danke ich Frau Weichert für die enge Zusammenarbeit bei der Erweiterung des Stammbaums von Familie W und Frau Stefanie Heyduck für ihre Unterstützung und Geduld während der gesamten Arbeit.

9. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geburtsdatum:	02.02.1978
Geburtsort:	München
Familienstand:	verheiratet
Anschrift:	Heimeranstr. 55, 80339 München Telefon 089 45160235 E-Mail: birgit-voelkel@web.de

Schulbildung

1984 – 88	Torquato-Tasso Grundschule, München
1988 – 95	Lion-Feuchtwanger Gymnasium, München
1995 – 97	Gisela Gymnasium, München
Abschluss:	Abitur (2,5)

Studium

10/97 – 08/99	Ethnologie und Ägyptologie Ludwig-Maximilian Universität, München Georg-August Universität, Göttingen

Berufliche Ausbildung

08/99 – 07/01	Chemieschule Göttingen
08/01 – 01/02	Praktikum Hubertus Apotheke, Göttingen
Abschluss:	Pharmazeutisch-technische Assistentin (1,1)
05/02 – 07/02	Pharmazeutisch-technische Assistentin Hubertus Apotheke, Göttingen

Studium

09/02 – 03/09	Humanmedizin, Universität zu Lübeck

Famulaturen:

4 Wochen	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
2 Wochen	Institut für Pathologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
4 Wochen	Innere Medizin, Homöopathie, Naturheilverfahren Krankenhaus für Naturheilweisen, München
6 Wochen	Internistische Praxis mit hausärztlicher Versorgung Dr. Norbert Köhler, Reinfeld

Praktisches Jahr:

08/07 – 12/07	Allgemeinmedizin Gemeinschaftspraxis Dr. Niebuhr und Dr. Ruser, Lübeck
12/07 – 03/08	Chirurgie Asklepios Klinik Bad Oldesloe
03/08 – 07/08	Innere Medizin 8 Wochen Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie 8 Wochen Hämatologie/Onkologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck

Abschluss:	2. Staatsexamen, nach neuer Ausbildungsordnung (2,5)
Seit 06/05	Promotion zum Thema „Charakterisierung psychiatrischer Syndrome bei Trägern einer *PINK1*-Mutation“ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck

Beruflicher Werdegang

03/09 – 10/09	Assistenzärztin für Innere Medizin Waldhausklinik Deuringen – Akutklinik für Innere Krankheiten, Klassische Naturheilkunde, Klassische Homöopathie Selbstständige Versorgung einer Station mit 20 Betten
12/09 – 03/11	Assistenzärztin für Psychiatrie Isar-Amper-Klinikum, Klinikum München-Ost Abteilung für Gerontopsychiatrie Selbstständige Versorgung einer Station mit 23 Betten
Seit 04/11	Assistenzärztin für Psychiatrie Isar-Amper-Klinikum, Klinikum München-Ost Abteilung für Allgemeinpsychiatrie Selbstständige Versorgung einer Station mit 28 Betten

Spezielle Qualifikationen

Neben dem Studium:

08/03 – 03/04	Pflegepraktikum und ehrenamtliche Mitarbeit Christophorus Hospiz, München
01/06 – 07/07	Betreuung einer Wohngruppe Erwachsener mit Behinderung Mittendrin e.V., Lübeck
Sprachen:	Fließend Englisch in Wort und Schrift, großes Latinum
Sonstige Fähigkeiten:	Führerschein Klasse 3 Sehr gute PC-Kenntnisse
Interessen:	Alternative Heilmethoden, Kunst, Literatur

10. PUBLIKATIONSLISTE

Teile der vorliegenden Arbeit sind unter den folgenden Titeln veröffentlicht:

Steinlechner S, Stahlberg J, Völkel B, Hagenah J, Hiller A, Hedrich K, Klein C, Lencer R: **Psychiatrische Störungen und *PINK1*-assoziierter M. Parkinson: besteht ein gemeinsamer Genotyp?** Der Nervenarzt 76, Suppl 1:0254, 80 (2005)

Steinlechner S, Stahlberg J, Völkel B, Djarmati A, Hagenah J, Hiller A, Hedrich K, König I, Klein C, Lencer R: **Co-occurence of schizophrenia spectrum and affective disorders with *PINK1* mutations.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78, 532-35 (2007)