

# Antrag auf eine Sachbeihilfe an die Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinson-Forschung

## **Familienuntersuchung zum ATP13A2-assoziierten Parkinson-Syndrom**

Prof. Dr. med. Christine Klein

Lichtenberg-Professorin für Klinische und Molekulare Neurogenetik  
Klinik für Neurologie  
Universität Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Tel.: 0451-2903353

Fax: 0451-2903355

e-mail: [christine.klein@neuro.uni-luebeck.de](mailto:christine.klein@neuro.uni-luebeck.de)

### **Genetische Ursachen von Parkinson-Syndromen**

Bei etwa fünf Prozent der Parkinson-Patienten findet man eine genetische Ursache für die Erkrankung in einem der bisher bekannten Parkinson-Gene; bei der großen Mehrzahl der Patienten bleibt der Ursprung der Krankheit allerdings unklar. Insgesamt werden zur Zeit 13 Parkinson-Gene und –Genorte unterschieden. Das ATP13A2-Gen am PARK9-Genort wurde im Jahre 2006 als jüngstes Mitglied der Parkinson-Genfamilie entdeckt und verursacht ein autosomal-rezessiv vererbtes Parkinson-Syndrom (zwei Mutationen müssen von Mutter und Vater zusammenkommen, um die Erkrankung zu verursachen). Bisher gibt es nur sehr wenige Untersuchungen zu diesem Gen; weltweit sind nur drei Publikationen erschienen.

### **Das ATP13A2/PARK9-assoziierte Parkinson-Syndrom**

Mutationen im ATP13A2-Gen wurden zunächst bei zwei Familien als Ursache ihres Parkinson-Syndroms beschrieben. Eine dieser Familien stammt aus Jordanien; die Erkrankung ist nach dem Heimatdorf der Familie auch als Kufor-Rakeb-Syndrom benannt. Die zweite Familie wurde in Chile identifiziert. Erkrankte Mitglieder beider Familien weisen zusätzlich zum Parkinson-Syndrom eine Reihe von weiteren Zeichen auf. Das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie ist nur vorübergehend, der Krankheitsverlauf schwer. Die bisher einzige Folgestudie (aus Italien) entdeckte unter 50 Parkinson-Patienten insgesamt drei Mutationsträger, die mit Ausnahme eines frühen Erkrankungsalters vom idiopathischen M. Parkinson klinisch nicht unterscheidbar waren und eine Bedeutung dieses Gens auch für das klinisch typische Parkinson-Syndrom nahe legen. Von besonderem Interesse war der

Befund, dass zwei dieser drei neu identifizierten Mutationsträger nur eine einzelne Mutation in lediglich einem der elterlichen Gene aufwiesen. Wie bei anderen rezessiv vererbten Parkinson-Syndromen auch könnte daher möglicherweise schon eine einzige Mutation die Empfänglichkeit erhöhen, ein Parkinson-Syndrom zu entwickeln. Da das Auftreten einzelner Mutationen wesentlich häufiger ist als das von zweien, könnte das ATP13A2-Gen in der Entstehung des Parkinson-Syndroms eine bedeutende Rolle spielen.

Das ATP13A2-Gen kodiert für das gleichnamige Protein, das als eine lysosomale ATPase fungiert. Der Abbau von alten oder dysfunktionalen Proteinen erfolgt zum einen über den Ubiquitin-Proteasom-Weg; an diesem Weg sind z. B. das alpha-Synuklein- und das Parkin-Gen beteiligt. Ein zweiter Abbauweg nutzt den sogenannten Prozess der Autophagie über die Lysosomen, die als kleine Zellorganellen in den meisten Körperzellen vorhanden sind. Hiermit ist der Abbauweg über das Lysosom erstmals mit der Entstehung von M. Parkinson in Verbindung gebracht worden und eröffnet neue Perspektiven für ein besseres Krankheitsverständnis, aber auch für mögliche neue Therapieansätze.

### **Fragestellung und Projektplanung**

Durch einen engen Kontakt zu dem Erstbeschreiber des ATP13A2-Gens (Dr. Alfredo Ramirez) sowie zu der betreuenden Ärztin der chilenischen PARK9-Familie (Dr. Maria Isabel Behrens) wurde ein gemeinsames Projekt zur Untersuchung dieser Familie geplant. Die Untersuchungen sollen in Lübeck stattfinden, weil an der hiesigen neurologischen Universitätsklinik seit Jahren große Erfahrung in Familienuntersuchungen zu genetischen Parkinson-Formen besteht und hier – im Gegensatz zu Chile – alle auch apparativen Voraussetzungen gegeben sind.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen untersucht werden:

- Wie unterscheiden sich die Träger von zwei bzw. von einer ATP13A2-Mutation voneinander?
- Lassen sich Kompensationsmechanismen bei Personen auffindig machen, die zwar die Mutation tragen, aber nicht erkrankt sind?
- Unterscheidet sich das ATP13A2-assoziierte Parkinson-Syndrom von anderen genetischen Formen und vom idiopathischen M. Parkinson und, wenn ja, inwiefern?

Um diese Fragen zu beantworten, werden die Familienmitglieder einer ausführlichen Untersuchung an der Universitätsklinik Lübeck unterzogen. Diese umfasst: klinische Untersuchung, Videoaufnahme, Riechtest, Farbdiskriminationstest, eine Reihe von Fragebögen zur motorischen und nichtmotorischen Funktion, eine transkranielle Ultraschalluntersuchung, strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomografie, sowie eine SPECT- oder PET-Untersuchung.

Bisher haben neun Familienmitglieder zugesagt, an der Untersuchung teilzunehmen. Sie werden von der betreuenden Ärztin begleitet werden, sodass wir 10 Personen erwarten. Als Untersuchungszeitraum ist der 17. – 25. Mai 2008 geplant.

## Finanzbedarf

Die Planung und Durchführung der Studie wird ca. 1 Monat der Arbeitszeit eines Arztes in Vollzeit erfordern (detaillierte Studienplanung, Übersetzung der Aufklärungsbögen, Begleitung der Studienteilnehmer über 9 Tage, Durchführung der klinisch-neurologischen Untersuchungen und Zusatztests).

*Kosten für eine Arztstelle für 1 Monat: 5.200 EUR.*

Die Infrastruktur und die Studienmaterialien werden von der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck zur Verfügung gestellt. Einzige Ausnahme bilden die Riechtests, die speziell angeschafft werden müssen

*Kosten für 9 Riechtests a 25 EUR = 225 EUR)*

Die Mehrzahl der bildgebenden Untersuchungen (transkranieller Ultraschall, strukturelles und funktionelles MRT) können im Rahmen des Bildgebungszentrums NeuroImage Nord kostenfrei durchgeführt werden. Lediglich die SPECT-Untersuchungen, um den Dopaminstoffwechsel zu untersuchen, müssen bezahlt werden.

*Kosten für 9 Scans a 500 EUR/Scan = 4.500 EUR)*

*Erbetene Gesamtkosten: 9.925 EUR*

Die Reisekosten und Personalkosten für die Auswertung der Daten und des zusätzlichen technischen Personals werden aus vorhandenen Mitteln der Klinik für Neurologie bestritten.

Für eine Förderung dieses Projektes durch die Hilde-Ulrichs-Stiftung wären wir sehr dankbar.

---

Bewilligungsmail unserer Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung vom 9. Mai 2008

Sehr geehrte Frau Prof. Klein,

im Namen unseres Beirates darf ich Ihnen die erfreuliche Mitteilung machen, daß wir Ihre Studie "*\*Familienuntersuchung zum ATP13A2-assoziierten Parkinson-Syndrom\**" an der 8 chilenische Genträger teilnehmen, mit 10.000 € unterstützen werden. Für unsere noch relativ finanzschwache Hilde Ulrichs Stiftung für Parkinsonforschung ist dies der mit Abstand höchste Förderbeitrag, der seit Gründung am 1. Welt-Parkinson-Tag, dem 11. April 1997 vergeben wurde. Damit wollen wir die Wichtigkeit Ihrer Grundlagenforschung herausstellen, die Voraussetzung für bessere Therapiemaßnahmen für uns Patienten ist!

Wie beantragt, verwenden Sie bitte den Förderbetrag für die Finanzierung folgender Positionen:

- Die Planung und Durchführung der Studie wird ca. 1 Monat der Arbeitszeit eines Arztes in

Vollzeit erfordern (detaillierte Studienplanung, Übersetzung der Aufklärungsbögen, Begleitung der Studienteilnehmer über 9 Tage, Durchführung der klinisch-neurologischen Untersuchungen und Zusatztests).

/Kosten für eine Arztstelle für 1 Monat: 5.200 EUR./

- Die Infrastruktur und die Studienmaterialien werden von der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck zur Verfügung gestellt. Einzige Ausnahme bilden die Riechtests, die speziell angeschafft werden müssen

/Kosten für 9 Riechtests a 25 EUR = 225 EUR)/

- Die Mehrzahl der bildgebenden Untersuchungen (transkranieller Ultraschall, strukturelles und funktionelles MRT) können im Rahmen des Bildgebungszentrums NeuroImage Nord kostenfrei durchgeführt werden. Lediglich die SPECT-Untersuchungen, um den Dopaminstoffwechsel zu untersuchen, müssen bezahlt werden.

/Kosten für 9 Scans a 500 EUR/Scan = 4.500 EUR)

Wir bitten Sie außerdem, bei Veröffentlichung von Studienergebnissen auch darauf hinzuweisen, daß die Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung Ihre Arbeit gefördert hat.

Bitte teilen Sie uns baldmöglichst Ihr Forschungskonto und die entsprechenden Bankdaten mit.

Mit freundlichem Gruß!

Hermann Terweiden  
Stifter und Mitglied des Stiftungsbeirates  
Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung  
Entenfang 7,  
61197 Florstadt-Staden  
Telefon: 06035/970306  
FAX: 06035/970307  
E-mail: [parkinsonweb@t-online.de](mailto:parkinsonweb@t-online.de)  
[www.parkinsonweb.com](http://www.parkinsonweb.com)

Spendenkonto: 10 270 777 88 bei der Sparkasse Oberhessen (BLZ 518 500 79)  
Sitz der Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung ist das SCHNECKENHAUSES, die Begegnungs-, Beratungs-, Informations- und Wohnstätte von Parkinsonkranken für Parkinsonkranke  
des Trägervereins: Parkinson-Selbsthilfe-Schneckenhaus e.V.