

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR HUMANGENETIK
PROF DR BERNHARD WEBER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG DER HEREDITÄREN SPASTISCHEN
PARAPLEGIE MIT MENTALER RETARDIERUNG UND/ODER DÜNNEM CORPUS
CALLOSUM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Judith Döringer

2012

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR HUMANGENETIK
PROF DR BERNHARD WEBER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG DER HEREDITÄREN SPASTISCHEN
PARAPLEGIE MIT MENTALER RETARDIERUNG UND/ODER DÜNNEM CORPUS
CALLOSUM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Judith Döringer

2012

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Ute Hehr

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Winkler

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2012

1. Einleitung.....	3
1.1. Definition HSP.....	3
1.2. Pathomechanismen.....	7
1.3. Einteilung nach klinischen Aspekten.....	9
1.3.1. Reine HSP.....	9
1.3.2. Komplizierte HSP.....	10
1.4. Klinische Differentialdiagnostik bzw. Charakterisierung AR-HSP plus TCC/MR.....	14
1.5. Ziele der Arbeit.....	15
2. Patienten und Methoden.....	17
2.1. Patientenrekrutierung.....	17
2.2. Fragebogen und HSP rating scale.....	17
2.2.1. Fragebogen.....	17
2.3. Kopplungsuntersuchungen.....	17
2.3.1. Polymerase-Kettenreaktion.....	18
2.3.2. Kopplungsanalyse.....	21
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Familie 1.....	23
3.1.1. Klinik.....	23
3.1.2. Genetik.....	23
3.2. Familie 2.....	25
3.2.1. Klinik.....	25
3.2.2. Genetik.....	25
3.3. Familie 3.....	27
3.3.1. Klinik.....	27
3.3.2. Genetik.....	28
3.4. Familie 4.....	29
3.4.1. Klinik.....	29
3.4.2. Genetik.....	30
3.5. Familie 5.....	31
3.5.1. Klinik.....	31
3.5.2. Genetik.....	31
3.6. Familie 6.....	33
3.6.1. Klinik.....	33
3.6.2. Genetik.....	34
3.7. Familie 7.....	35
3.7.1. Klinik.....	35
3.7.2. Genetik.....	36
3.8. Familie 8.....	38
3.8.1. Klinik.....	38
3.8.2. Genetik.....	38
3.9. Familie 9.....	40
3.9.1. Klinik.....	40
3.9.2. Genetik.....	41
3.10. Familie 10.....	42
3.10.1. Klinik.....	42
3.10.2. Genetik.....	42
3.11. Ergebnisse aller Familien im Überblick.....	44
3.11.1. Fragebogen und HSP rating scale.....	44
3.11.2. Kopplungsanalyse.....	45
4. Diskussion.....	47
4.1. Definition und Diskussion mentale Retardierung und dünnes Corpus callosum.....	48

4.2. Vergleich der untersuchten Familien und der Kopplungsergebnisse.....	49
5. Anhänge.....	53
5.1. Patientenfragebogen.....	53
5.2. Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS).....	57

1. Einleitung

1.1. Definition HSP

Hereditäre spastische Paraplegien (HSPs) sind eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die zu zunehmender Spastik und Schwäche der unteren Extremität führen. HSP wird auch als familiäre spastische Paraplegie (FSP), hereditäre spastische Spinalparalyse und Strümpell-Lorrain Syndrom bezeichnet.

Der Erbgang der HSP kann autosomal-dominant (AD), autosomal-rezessiv (AR) oder X-chromosomal sein. Genetische Loci für HSP werden mit „SPG“ bezeichnet und entsprechend des Zeitpunkts ihrer Entdeckung durchnummeriert.

Die autosomal-dominante Vererbung ist der häufigste Vererbungsmodus bei HSP. Die dominant vererbten Formen zeigen einen leichteren Verlauf als die rezessiven. Sie manifestieren sich später und sind nur langsam progredient.^{1,2}

Bei rezessiven Erbgängen der HSP kommen komplizierte Formen häufiger vor als bei dominanten.³ Die autosomal-rezessiven Formen haben oftmals ein frühes Erkrankungsalter und einen schneller progredienten Verlauf als die autosomal-dominanten.^{1,2}

Die Prävalenz der HSPs wird auf 1,3/100.000 in Irland, 2,7/100.000 in Italien und 9,6/100.000 in Spanien geschätzt.⁴

Man unterscheidet „reine“ Formen, bei denen neben der zunehmenden Spastik der unteren Extremität auch Urge-Inkontinenz und eine leichte Verminderung des Vibrationsempfindens der unteren Extremität auftreten können, und „komplizierte“ Formen, bei denen weitere neurologische oder systemische Symptome hinzukommen, die keiner zusätzlich vorhandenen Erkrankung zugeordnet werden können. Komplizierte Formen der HSP zeichnen sich so z.B. durch Demenz, extrapyramidale Störungen, Hautveränderungen, Amyotrophie oder periphere Neuropathie aus. Die folgende Tabelle (Tabelle 1) gibt einen Überblick über die Formen der HSP auf den Loci 1 bis 38.

Gen	Vererbung	Locus	Form	zusätzliche Symptome	Beginn	Referenzen
SPG1 L1-CAM	X-chromosomal	Xq28	kompliziert	geistige Retardierung Hydrozephalus Aphasie adduzierte Daumen (CRASH-Syndrom)	kongenital	4, 5, 6, 7
SPG2 Proteolipid Protein (PLP1)	X-chromosomal	Xq22	rein		Kindheit bis Erwachsenenalter	4, 5, 6, 8, 9, 10, 11
			kompliziert	Abnormalitäten der weißen Substanz im ZNS Nystagmus Dysarthrie geistige Retardierung Optikusatrophie		
SPG3A Atlastin	AD	14q11-q21	rein		Kindheit	4, 5, 6
SPG4 Spastin	AD	2p21-24	rein		Erwachsenenalter	4, 5, 6, 12
			kompliziert	dünnes Corpus callosum zerebelläre Atrophie (Kleinhirnwurm) geistige Retardierung		
SPG5	AR	8q11-q13	rein		Kindheit bis Jugend	4, 5, 6
SPG6 NIPA1	AD	15q11.1	rein		Jugend bis Erwachsenenalter	4, 5, 6
SPG7 Paraplegin	AR	16q24.3	rein		Erwachsenenalter	4, 5, 6, 13, 14, 15
			kompliziert	Dysarthrie Dysphagie Blässe der Optikuspapille Optikusatrophie Nystagmus axonale Neuropathie zerebelläre/zerebrale Atrophie Gefäßveränderungen mentale Retardierung		
SPG8	AD	8q24	rein		Erwachsenenalter	4, 5, 6
SPG9	AD	10q23.3-q24.2	kompliziert	bilateraler Katarakt gastroösophagealer Reflux persistierendes Erbrechen motorische Neuropathie Minderwuchs Lernschwäche Antizipation	Kindheit bis Erwachsenenalter	4, 5, 6, 16
SPG10 KIF5A	AD	12q13	rein	(distale Atrophie)	Kleinkindes- bis Kindesalter	4, 5, 6
SPG11	AR	15q13-q15	rein		Kindheit bis Erwachsenenalter	4, 5, 6, 17, 18, 19, 20, 21
			kompliziert	dünnes Corpus Callosum Veränderungen der periventrikulären weißen Substanz mentale Retardierung Demenz Epilepsie Sensibilitätsstörungen Schwäche der oberen Extremität Dysarthrie Nystagmus Romberg Zeichen		
SPG12	AD	19q13	rein			4, 5, 6
SPG13 HSP60	AD	2q24-q34	rein			4, 5, 6

SPG14	AR	3q27-q28	kompliziert	mentale Retardierung distale motorische Neuropathie visuelle Agnosie Vergesslichkeit Perseveration Konfabulation	Erwachsenen- alter	4, 5, 6, 22
SPG15 Spastizin	AR	14q22- q24	kompliziert (Kjellin- Syndrom)	pigmentöse Makulopathie distale Amyotrophie Dysarthrie mentale Retardierung geistiger Verfall zerebrale Atrophie	Jugend	4, 5, 6, 23
SPG16	X-chromo- somal	Xq11.2	rein		Kindheit	4, 5, 6, 24, 25
			kompliziert	motorische Aphasie Sehchwäche milde mentale Retardierung Dysfunktion von Blase und Darm (Inkontinenz)		
SPG17 Seipin	AD	11q12-q14	kompliziert (Silver Syndrom)	Amyotrophie der Handmuskeln	Jugend bis Erwachsenen- alter	4, 5, 6, 26, 27
SPG18						
SPG19	AD	9q33-q34	rein		Erwachsenen- alter	4, 5, 6
SPG20 Spartin	AR	13q12.3	kompliziert (Troyer Syndrom)	distale Atrophie v.a. der kurzen Handmuskeln Skelettanomalitäten Minderwuchs Pseudobulbärparalyse mentale Retardierung Entwicklungsverzögerung Veränderungen der periventrikulären weißen Substanz Dysarthrie emotionale Labilität affektive Störungen Dysdiadochokinese choreoathetoide Bewegungen	Kindheit	4, 5, 6, 28, 28, 30
SPG21 Maspardin	AR	15q22.31	rein		Kindheit (mentale Retardierung), Jugend bis Erwachsenen- alter (Gangstörung)	4, 5, 6, 31
			kompliziert (Mast Syndrom)	dünnes Corpus callosum Veränderungen der periventrikulären weißen Substanz zerebrale und zerebelläre Atrophie zerebelläre Dysfunktion (Koordinationsstörungen, Dysdiadochokinese) Demenz Entwicklungsverzögerung Persönlichkeitsstörungen psychotische Episoden Epilepsie Dysphagie Dysarthrie (spastisch) primitive Reflexe pseudobulbäre Symptome		
SPG22 NTE	AR	19q	kompliziert	distale Atrophie	Kindheit	4, 32

SPG23	AR	1q24-q32	kompliziert (Lison Syndrom)	Hauptpigmentationsstörungen Haardepigmentation Mikrozephalie leichte mentale Beeinträchtigung leichte Vergrößerung Ventrikel und Sulci leichte Dysmetrie Mikrognathie und/oder Retrognathie Gesichtsdysmorphismen Skoliose Scapula alata posturaler Tremor	Kindheit	4, 33
SPG24	AR	13q14	rein		Kindheit	4, 34
SPG25	AR	6q23.3- q24.1	rein kompliziert	multiple Bandscheibenvorfälle leichte Spondylose leichte motorische und/oder sensorische Neuropathie bilateraler Katarakt bilaterales hereditäres Glaukom	Erwachsenen- alter	35
SPG26	AR	12p11.1- 12q14	kompliziert	Atrophie der kurzen Handmuskeln Dysarthrie leichter Zungentremor emotionale Labilität milde mentale Retardierung	Kindheit	4, 36, 37, 38
SPG27	AR	10q22.1- q24.1	rein		Erwachsenen- alter	4, 39
SPG28	AR	14q21.2- q22.3	rein		Kindheit	4
SPG29	AD	1p31.1- 1p21.1	kompliziert	Hörschwäche neonatale Hyperbilirubinämie Hiatushernie	Jugend	4, 40, 41
SPG30	AR	2q37.3	rein kompliziert	sensorische Neuropathie zerebelläre Atrophie sakkadische Augenbewegungen	Kindheit	42
SPG31 REEP1	AD	2p12	rein			43
SPG32	AR	14q12- q21	kompliziert	mentale Retardierung Dysgraphie des Hirnstamms		44
SPG33	AD	10q24	rein			45
SPG34	X-chromo- somal	Xq25	rein			46
SPG35	AR	16q21- q23	kompliziert	mentale Retardierung Epilepsie	Kindheit	47
SPG36	AD	12q23- q24	kompliziert	periphere Neuropathie		48
SPG37	AD	8p21.1- q13.1	rein		Jugend bis Erwachsenen- alter	49
SPG38	AD	14p16- p15	kompliziert	Amyotrophie der Handmuskeln Temporallappenepilepsie mentale Retardierung		50

Tabelle 1: Einteilung der Spastischen Paraplegien zum Zeitpunkt des Studiendesigns mit Erbgang, chromosomaler Lokalisation, klinischem Bild und Manifestationsalter

Vor allem bei negativer Familienanamnese und atypischem Erscheinungsbild sollte HSP immer als Ausschlussdiagnose angesehen und andere Erkrankungen labortechnisch und radiologisch

ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch kommen unter anderem metabolische Störungen wie Vitamin E- oder Vitamin B12-Mangel oder Abetalipoproteinämie, Infektionskrankheiten wie tertiäre Syphilis oder AIDS, Deformitäten oder Kompressionen des Rückenmarks, Enzephalomyelitis, Hyperthyreose sowie andere Erbkrankheiten mit progressiver Spastik wie Adrenoleukodystrophie, Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit und spinocerebelläre Ataxien in Frage. Auch multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose und primäre Lateralsklerose, ebenfalls als sporadische Form der HSP bezeichnet, sollten ausgeschlossen werden.⁴

1.2. Pathomechanismen

Die Analyse der bisher entdeckten HSP Gene legt nahe, dass sich die verschiedenen Formen der Erkrankung auf insgesamt fünf biochemische Pathologien zurückführen lassen:

- primäre Störung des axonalen Transports
- Störung der Funktion des Golgi-Apparats
- mitochondriale Pathologie
- primäre Pathologie des Myelins
- Störung in der Entwicklung des kortikospinalen Trakts.

Eine primäre Störung des axonalen Transports wurde angesichts der relativ selektiven Degeneration der längsten Axone mit einem Maximum des Verfalls am Ende der Axone lange als verursachender Prozess bei HSP vermutet. Ein Beispiel für HSP ausgelöst durch eine Störung des axonalen Transports ist SPG10. Dieses wird verursacht durch Mutationen im Gen für die schwere Kette des Kinesin (KIF5A). KIF5A ist involviert in den anterograden axonalen Transport von Organellen und Makromolekülen wie Neurofilamenten.

Eine Störung der Funktion des Golgi-Apparats wird als ursächlich für SPG3A und SPG20 vermutet. Die Funktion der Genprodukte Atlastin und Spartin ist zwar noch unbekannt, beide sind aber im Golgi-Apparat zu finden.

Pathologien der mitochondrialen Proteine Chaperonin 60/Hitzeschockprotein 60 bzw. Paraplegin führen zu SPG13 bzw. SPG7. So finden sich bei einigen Patienten mit SPG7 in Biopsien der Skelettmuskulatur morphologische und histochemische Abnormalitäten der Mitochondrien. SPG2 wird verursacht durch Mutationen im Proteolipid Protein-Gen (PLP), welches zwei Myelinproteine kodiert. Dies deutet darauf hin, dass diese Form der HSP durch Pathologien der Glia und nicht der Neurone selbst verursacht wird. Da identische Mutationen im PLP-Gen von der Pelizaeus-Merzbacher Krankheit bis zur HSP sehr unterschiedliche Symptome auslösen können, wird hier auch der Einfluss modifizierender genetischer Faktoren deutlich.

Mehrere HSP Formen scheinen mehr auf Störungen der primären Hirnentwicklung als auf progressiver Neurodegeneration zu beruhen. So ist zum Beispiel das L1CAM-Gen bei SPG1 in

die neuronale Migration und die Entwicklung des kortikospinalen Trakts involviert. Ob das bei einigen komplizierten HSP-Formen beobachtete dünne Corpus callosum eventuell bei einer oder mehreren Formen ebenfalls primär auf eine Entwicklungsstörung zurückgeht oder nach normaler Entwicklung des Corpus callosum dann im Erkrankungsverlauf durch Degeneration entsteht, ist bisher nicht geklärt.

1.3. Einteilung nach klinischen Aspekten

1.3.1. Reine HSP

Patienten mit unkomplizierter HSP leiden an progressiver Schwäche und Spastik der unteren Extremität. Der Gang wird zunehmend beeinträchtigt und die Patienten benötigen oft Gehhilfen oder sind auf den Rollstuhl angewiesen. Häufig findet man Miktionsstörungen, vor allem im Sinne einer Urge-Inkontinenz, sowie Parästhesien der unteren Extremität.^{4,5}

Entscheidendes Charakteristikum der unkomplizierten HSP ist, dass die obere Extremität nicht betroffen ist sondern Schwäche und Parästhesien im Wesentlichen nur in den Beinen auftreten. Auch Dysarthrie und Dysphagie fehlen bei reiner HSP.^{4,5}

Bei der neurologischen Untersuchung der unteren Extremität von Patienten mit unkomplizierter HSP fällt neben der Schwäche der Beine ein nahezu symmetrisch erhöhter Muskeltonus mit einem Maximum im Musculus iliopsoas, bilaterale Hyperreflexie sowie oftmals eine Verminderung des Vibrationsempfindens auf. Dieses Symptom, sofern nicht von einer anderen koexistenten Erkrankung verursacht, hilft, HSP von amyotropher Lateralsklerose und primärer Lateralsklerose abzugrenzen.^{4,5}

Ogleich die Reflexe der oberen Extremität oftmals gesteigert sind, entwickeln Patienten mit unkomplizierter HSP nur extrem selten eine Schwäche der oberen Extremität. Diese ist vielmehr Hinweis auf Motorneuronenerkrankungen oder primäre Lateralsklerose.⁴

Häufig findet sich eine Atrophie der unteren Extremität, die sowohl durch Inaktivität verursacht sein kann als auch auf eine Beteiligung der Vorderhornzellen hinweist. So wurde bei Obduktionen von Patienten mit reiner HSP ein leichter Verlust von Vorderhornzellen beobachtet.⁴

Patienten mit unkomplizierter HSP leiden oftmals auch unter einem Pes cavus. Ältere Patienten zeigen manchmal eine leichte Dysmetrie beim Finger-Nase-Versuch.⁴

Zusammenfassend lassen sich folgende Symptome aufstellen, die bei reinen Formen der HSP definitionsgemäß auftreten können:

- gesteigerte Reflexe und gesteigerter Muskeltonus vor allem der unteren Extremität
- spastischer Gang
- positives Babinski-Zeichen
- Minderung des Vibrationsempfindens der unteren Extremität
- Miktionsstörungen.^{4,5}

Bei autosomal-dominantem Erbgang kann man zwei Typen der Erkrankung unterscheiden: Typ I hat einen frühen Krankheitsbeginn (vor dem 35. Lebensjahr), ist langsam progressiv und die Spastik der unteren Extremität ist stärker ausgeprägt als die Schwäche. Ein Viertel der Patienten sind asymptomatisch aber klinisch betroffen (gesteigerte Muskeleigenreflexe, Babinski-Zeichen positiv).^{4, 51, 52}

Typ II beginnt spät (nach dem 35. Lebensjahr), zeigt eine starke Schwäche der unteren Extremität, einen milden distalen sensorischen Verlust, Urge-Inkontinenz und schnellere Progression.^{4, 51, 52} Insgesamt ist die Prognose reiner Formen der HSP stets günstiger als die komplizierter Formen. Der Verlauf ist im Allgemeinen langsam fortschreitend.^{4, 51, 52}

1.3.2. Komplizierte HSP

Bei komplizierten Formen der HSP finden sich neben der Schwäche und Spastik der unteren Extremität noch weitere neurologische oder systemische Symptome wie Demenz, extrapyramidale Störungen, Hautveränderungen, Amyotrophie oder periphere Neuropathie. Komplizierte Formen werden häufiger bei autosomal-rezessivem Erbgang beobachtet und machen einen wesentlichen Anteil der HSPs aus.⁵²

1.3.2.1. HSP und mentale Retardierung

Ein häufiges zusätzliches Symptom bei komplizierter HSP ist die mentale Retardierung. Diese wurde bereits bei Patienten mit SPG1, SPG2, SPG4, SPG11, SPG14, SPG15, SPG16, SPG20, SPG21, SPG23 und SPG26 beschrieben.^{4-11, 17-23, 28-30, 33, 36-38}

SPG1 wurde an den Locus Xq28 gekoppelt, wird damit X-chromosomal vererbt und resultiert aus Mutationen im L1CAM-Gen. Dieses Gen ist involviert in die neuronale Migration und die Entwicklung des kortikospinalen Trakts. SPG1 manifestiert sich ausschließlich in komplizierter Form mit kongenitalem Beginn. Die Patienten sind neben einer HSP auch von einer milden bis moderaten mentalen Retardierung betroffen, wobei die MRT normal ausfällt. Mutationen im L1CAM-Gen verursachen auch weitere allelische Erkrankungen, bei welchen die Patienten zusätzlich zur SPG1 weitere klinische Symptome entwickeln: X-chromosomaler Hydrozephalus mit Aquäduktstenose (HSAS: zusätzlich schwerer, oft pränataler Hydrozephalus und adduzierte Daumen), eine X-chromosomale Form der Agenesie des Corpus callosum (im Sinne einer Dys-, Hypo- oder Aplasie des Corpus callosum) oder das MASA-Syndrom (geistige Minderentwicklung, Aphasie, schlurfender Gang, adduzierte Daumen, variable Dilatation des 3. Ventrikel). Mit Aufklärung der molekulargenetischen Ursache werden diese Erkrankungen heute als L1-Erkrankungen zusammengefasst.⁴⁻⁸

SPG2 liegt auf Xq22, wird damit ebenfalls X-chromosomal vererbt und kann sich als reine oder komplizierte HSP manifestieren. Bei der komplizierten Form finden sich Veränderungen der weißen Substanz im ZNS, Nystagmus, Dysarthrie, mentale Retardierung sowie eine Optikusatrophie. Die Erkrankung beginnt im Kindes- bis Jugendalter.^{4-6, 10, 11} Mutationen in diesem Gen verursachen auch die Peliazeus-Merzbacher-Krankheit (PMD). Die PMD ist eine seltene X-chromosomal vererbte Erkrankung mit Demyelinisierung des ZNS. Klinisch finden sich bei SPG2 muskuläre Hypotonie, Nystagmus innerhalb der ersten Lebensmonate, progressive pyramidale, dystonische und zerebelläre Zeichen, Bewegungsstörungen sowie Minderung der

intellektuellen Leistung. Genprodukt ist das Proteolipid Protein (PLP), welches zwei Myelinproteine kodiert. Dies legt den Schluss nahe, dass bei dieser Form der HSP die axonale Degeneration durch Pathologien der Glia und nicht der Neurone selbst verursacht wird.^{4-6, 8-11} Johnston et al beschrieben eine Familie, in welcher die Krankheit als reine HSP begann, später aber noch Nystagmus, Dysarthrie, Sensibilitätsstörungen und mentale Retardierung hinzukamen.¹⁰ Die Hälfte der Patienten entwickelte zusätzlich eine Optikusatrophie. Als Spätsymptome traten Muskelatrophie und Kontrakturen auf.¹⁰

Bei SPG4 erfolgt die Vererbung autosomal-dominant. Es wurde nachgewiesen auf 2p21-24. Genprodukt ist Spastin, ein zytoplasmatisches und nukleäres Protein mit einer AAA-Domäne (AAA = ATPases associated with diverse cellular activities), das an Mikrotubuli bindet. Die Expression von mutiertem Spastin ist vermutlich assoziiert mit einer Störung des axonalen Transports von Mitochondrien und Peroxisomen. An zusätzlichen Symptomen bei der komplizierten Form finden sich ein dünnes Corpus callosum, eine zerebelläre Atrophie vor allem des Kleinhirnwurms sowie geistige Retardierung. Die Erkrankung beginnt meist im Erwachsenenalter, durchschnittlich im 30. Lebensjahr.^{4-6, 12} Orlacchio et al konnten neun schottische Familien diesem Locus zuordnen.¹² Die betroffenen Personen litten unter Spastik und Hyperreflexie (teils auch der oberen Extremität), Verlust des Vibrationsempfindens, mentaler Retardierung, dünnem Corpus callosum und leichter Atrophie des Kleinhirnwurms.¹²

SPG7 wurde auf 16q24.3 nachgewiesen und manifestiert sich sowohl in reiner als auch komplizierter Form, meist im Erwachsenenalter. Bei der komplizierten Form finden sich Dysarthrie, Dysphagie, Optikusatrophie, Nystagmus, axonale Neuropathie, zerebelläre/zerebrale Atrophie, Gefäßveränderungen und Blässe der Optikuspapille. Genprodukt ist Paraplegin, ein mitochondriales Protein.^{4-6, 13-15}

SPG11 wird autosomal-rezessiv vererbt, liegt auf 15q13-q15, kodiert für Spatacsin und tritt in reiner und komplizierter Form auf. Die Erkrankung beginnt im Kindes- bis frühen Erwachsenenalter mit spastischem Gangbild. Zusätzliche Symptome bei der komplizierten Form sind ein dünnes Corpus callosum, mentale Retardierung, Schwäche der oberen Extremität, Dysarthrie und Nystagmus.^{4-6, 17-21} Hehr et al untersuchten neun Familien mit insgesamt 20 an SPG11 erkrankten Personen.⁵³ Die Erkrankung begann durchschnittlich im 16. Lebensjahr mit Gangschwierigkeiten. Die Patienten litten unter mentaler Retardierung, Dysmetrie, Ataxie, Muskelatrophie an der oberen und/oder unteren Extremität, Amyotrophie der Handmuskeln und Neuropathie. Einige zeigten auch einen Nystagmus und bei zwei Patienten fand sich eine Dysphagie mit konsekutivem Gewichtsverlust. In der Bildgebung fielen ein dünnes Corpus callosum, Veränderungen der weißen Substanz und eine kortikale Atrophie auf.⁵³

SPG14 wird ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt. Es wurde nachgewiesen auf 3q27-q28 und verursacht ausschließlich komplizierte HSP mit mentaler Retardierung und distaler motorischer

Neuropathie. Erstes Symptom ist auch hier der spastische Gang, der durchschnittlich im 30. Lebensjahr auftritt.^{4-6, 22} Vazza et al beschrieben eine konsanguine italienische Familie mit drei erkrankten Mitgliedern.²² Bei diesen trat als erstes Symptom ein abnormales Gangbild auf. Weiter entwickelte sich neben der mentalen Retardierung und der motorischen Neuropathie ein bilateraler Pes cavus, visuelle Agnosie, Gedächtnisprobleme, Perseveration und Konfabulation. Keiner der Patienten konnte zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 52 bis 64 Jahren alleine gehen.²²

SPG15 liegt auf 14q22-q24. Genprodukt ist Spastizin, ein in den intrazellulären Transport involviertes Zinkfingerprotein.⁵⁴ SPG15 wird ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt und verursacht das so genannte Kjellin Syndrom. Dieses ist charakterisiert durch pigmentierte Makulopathie, distale Amyotrophie, Dysarthrie, mentale Retardierung und zunehmenden geistigen Verfall. Die Erkrankung beginnt in der Jugend.^{4-6, 23} Hanein et al untersuchten 22 an SPG15 erkrankte Patienten.⁵⁴ Bei allen begann die Krankheit zwischen dem fünften und 19. Lebensjahr. Die meisten litten unter mentaler Retardierung oder zunehmenden kognitiven Defiziten und axonaler Neuropathie. Des Weiteren fanden sich zerebelläre Zeichen, sensorineuraler Hörverlust und retinale Degeneration. Auch Dysfunktionen der Blase und Dysarthrie traten häufiger auf. In der zerebralen Bildgebung zeigten sich ein dünnes Corpus callosum und Hyperintensitäten der weißen Substanz.⁵⁴

SPG16 wird X-chromosomal vererbt und liegt auf Xq11.2. Es kann sich als reine oder komplizierte Form manifestieren. Als zusätzliche Symptome finden sich motorische Aphasie, Sehschwäche, milde geistiger Retardierung sowie Dysfunktionen von Blase und Darm.^{4-6, 24, 25} Steinmüller et al beschrieben eine Familie mit fünf schwer an spastischer Paraplegie erkrankten Patienten.²⁵ Diese waren quadriplegisch, litten unter motorischer Aphasie, Sehschwäche, milder geistiger Retardierung und Dysfunktionen von Blase und Darm. Als erstes Symptom wurde ein Nystagmus beobachtet, der im späteren Verlauf allerdings wieder verschwand. Die motorische Entwicklung war verzögert. Die Spastik entwickelte sich zuerst in der unteren, dann in der oberen Extremität.²⁵

SPG20 findet sich auf 13q12.3 und wird autosomal rezessiv vererbt. Genprodukt ist Spartins, das eine N-terminale Region ähnlich der des Spastins enthält. Bisher wurde nur eine einzige Mutation im Spartins-Gen in konsanguinen Familien der Amish-Bevölkerung nachgewiesen. Spartins spielt vermutlich eine Rolle beim endosomalen Transport, im mitochondrialen Stoffwechsel und bei der Proteinbiosynthese.⁵⁵ Das verursachte Troyer Syndrom wird charakterisiert durch mentale Retardierung, Dysarthrie, distale Muskelatrophie, Minderwuchs, Skelettabnormalitäten, Dysdiadochokinese und affektive Störungen ab der Kindheit.^{4-6, 28-30} Proukakakis et al untersuchten 21 Patienten mit dieser Form der HSP.²⁸ Die Patienten litten alle unter mentaler Retardierung, Dysarthrie und Skelettabnormalitäten wie Kyphoskoliose oder Minderwuchs. Die meisten waren

emotional labil und/oder affektiv gestört. Bis auf die jüngsten litten alle Patienten unter Amyotrophie von Händen und Füßen. In fortgeschrittenen Fällen wurden außerdem Dysphagie und choreathetoide Bewegungen beobachtet. An zerebralen Zeichen fanden sich Dysdiadochokinese und Dysmetrie aber kein Nystagmus.²⁸

SPG21 liegt auf 15q22.31 und wird autosomal-rezessiv vererbt. Genprodukt ist Maspardin, das vermutlich als Transport- und Sortierungsprotein arbeitet. SPG21 tritt in reiner und komplizierter Form auf. Letztere beinhaltet Demenz, zerebelläre und extrapyramidale Zeichen, ein dünnes Corpus callosum und Veränderungen der weißen Substanz (Mast Syndrom). Gangstörungen treten im Jugend- bis Erwachsenenalter auf, eventuelle intellektuelle Beeinträchtigungen in der Kindheit.^{4,6,31} Simpson et al beschrieben 14 Patienten mit Mast-Syndrom.³¹ Diese litten alle unter verzögerter Entwicklung und leichter bis schwerer Demenz, einige auch unter Dysphagie sowie Persönlichkeitsstörungen und/oder psychotischen Episoden. Außerdem fielen eine leichte Dysarthrie, primitive Reflexe und zerebrale Dysfunktion im Sinne von Dysdiadochokinese oder Inkoordination auf.³¹

SPG23 liegt auf 1q24-q32 und wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Erkrankung wird vermutlich durch Migrations- oder Entwicklungsstörungen verursacht. An zusätzlichen Symptomen finden sich unter anderem Haut- und Haarpigmentationsstörungen, Mikrozephalie, Mikro- und/oder Retrognathie, Skoliose und Scapula alata. Die Erkrankung beginnt in der Kindheit, meist um das 5. Lebensjahr.^{4,33} So beschreiben Blumen et al eine arabisch-israelische Familie mit neun Kindern, wovon vier an HSP erkrankt waren.³³ Die betroffenen Kinder litten ab früher Kindheit unter schwerer Spastik und Schwäche in Kombination mit Veränderungen der Haut- und Haarpigmentation. Außerdem hatten sie vorzeitig gealterte Gesichtszüge mit weißem Kopfhaar seit Geburt und frühem Ergrauen von Augenbrauen und Wimpern. An nicht sonnenexponierten Stellen war die Haut hypopigmentiert, an sonnenexponierten fleckig depigmentiert. An der gesamten Haut fanden sich viele Lentigines und Café au lait-Flecken. Zwei der Patienten hatten Mikro- und/oder Retrognathie, ein Patient litt unter posturalem Tremor und milder Dysmetrie und ein anderer unter schwerer Skoliose und Scapula alata. Des Weiteren zeigte einer der Patienten eine leichte Vergrößerung der Ventrikel und Sulci. Drei der betroffenen Kinder waren mental retardiert.³³

Auf 12p11.1-12q14 liegt SPG26, das autosomal-rezessiv vererbt wird. Es finden sich Dysarthrie, distale Amyotrophie in unterer und oberer Extremität sowie mentale Retardierung.

Erkrankungsbeginn ist auch hier die Kindheit.^{4,36-38} Farag et al beschrieben eine konsanguine Familie aus Kuwait, in welcher fünf Kinder an komplizierter HSP litten.³⁸ Die Erkrankung begann in der Kindheit mit progressiver Dysarthrie und Gehschwierigkeiten. Bei der Untersuchung zeigte sich ein Pes cavus sowie eine Atrophie der Hand- und Fußmuskeln.³⁸ Bei

der von Wilkinson et al beschriebenen Familie litten einige der Patienten auch an mentaler Retardierung.³⁷

1.3.2.2. HSP und dünnes Corpus callosum

Bei einigen Patienten mit komplizierter HSP findet sich in der Bildgebung ein dünnes Corpus callosum. Dieses zusätzliche Symptom konnte bei Patienten mit L1-Erkrankung, SPG4, SPG11 und SPG21 nachgewiesen werden.^{4-6, 12, 17-21, 31}

Eine ausführliche Vorstellung dieser Formen erfolgte bereits im vorangehenden Abschnitt, da bei allen mentale Retardierung als zusätzliches Symptom auftritt.

1.4. Klinische Differentialdiagnostik bzw. Charakterisierung AR-HSP plus TCC/MR

Wie bereits oben beschrieben, sind einige Formen der autosomal-rezessiv vererbten HSP mit mentaler Retardierung (MR) und/oder einem dünnen Corpus callosum (TCC) und teilweise weiteren Symptomen assoziiert.. Dies betrifft insbesondere die Formen SPG7, SPG11, SPG14, SPG15, SPG20, SPG21 und SPG26. Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 2) gibt einen Überblick über einige häufigere Befunde und ihr Auftreten bei den verschiedenen SPG-Formen.

Symptom	mentale Retardierung	dünnes Corpus callosum	Dysarthrie	Dysphagie	Nystagmus	Neuropathie	Atrophie (Muskeln)	Atrophie (ZNS)	Demenz	Epilepsie	psychische Beeinträchtigungen	Veränderungen der weißen Substanz
SPG7	X		X	X	X	X		X				
SPG11	X	X	X		X				X	X		X
SPG14	X					X						
SPG15	X		X				X	X				
SPG20	X		X				X				X	X
SPG21	X	X	X	X				X	X	X	X	X
SPG26	X		X				X				X	

Tabelle 2: Differentialdiagnostik für komplizierte AR-HSP mit MR und/oder TCC

Als zusätzliche klinische Zeichen, welche für die differentialdiagnostische Einordnung bedeutsam sein können, wurden beispielsweise folgende weitere Symptome beschrieben: bei SPG7 treten Optikusatrophie, Blässe der Optikuspapille und Gefäßveränderungen auf.^{4-6, 13-15} Bei SPG11 finden sich Sensibilitätsstörungen, Schwäche der oberen Extremität und ein positives Romberg

Zeichen.^{4-6, 17-21} Visuelle Agnosie, Vergesslichkeit, Perseveration und Konfabulation sind zusätzliche Symptome bei SPG14.^{4-6, 22} Patienten mit SPG15 leiden unter pigmentöser Makulopathie und zunehmenden kognitiven Defiziten.^{4-6, 23} Bei SPG20 treten Skelettabnormalitäten, Minderwuchs, Entwicklungsverzögerung, pseudobulbäre Lähmung, Dysdiadochokinese und choreathetoide Bewegungen auf.^{4-6, 28-30} Entwicklungsverzögerung und Dysdiadochokinese finden sich auch bei SPG21. Außerdem treten hier primitive Reflexe und pseudobulbäre Symptome auf.^{4-6, 31} Bei SPG26 schließlich findet sich ein leichter Zungentremor.^{4, 36-38}

Damit haben diese SPG-Formen klinisch sowohl viele Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede: so tritt z.B. Dysarthrie bei fast allen auf während Demenz und Epilepsie nur bei SPG11 und 21 vorkommen. Auch Art bzw. Ursache der einzelnen Symptome unterscheiden sich. So findet sich zwar bei SPG7 und 14 eine Neuropathie, bei SPG7 ist sie aber axonal bedingt während sie bei SPG14 als distaler motorischer Typ auftritt. An psychischen Beeinträchtigungen bei SPG20 finden sich emotionale Labilität und affektive Störungen, bei SPG21 dagegen Persönlichkeitsstörungen und psychotische Episoden und bei SPG26 ebenfalls eine emotionale Labilität.^{28-30, 31, 37}

Auch das Alter zu Beginn der Erkrankung variiert. SPG20 und 26 beginnen meist in der Kindheit, SPG7 und 14 im Erwachsenenalter und SPG15 in der Jugend. SPG11 kann sowohl in der Kindheit als auch erst bei Erwachsenen beginnen. SPG21 zeigt Gangstörungen in Adoleszenz oder Erwachsenenalter, die mentale Retardierung kann aber schon im Kindesalter auffällig werden. Trotz der oftmals vielfältigen zusätzlichen Symptome ist eine sichere Unterscheidung mancher SPG-Formen mit dünnem Corpus callosum, wie z.B. SPG11 und SPG15, nur mittels molekulargenetischer Methoden möglich.⁵⁶

1.5. Ziele der Arbeit

Diese Dissertationsarbeit soll einen Beitrag liefern zur weiteren klinischen und molekulargenetischen Charakterisierung von Patienten mit autosomal-rezessiver HSP und mentaler Retardierung mit oder ohne dünnem Corpus callosum. Insbesondere soll dabei untersucht werden, ob bestimmte Loci mit einem speziellen klinischen Erscheinungsbild assoziiert sind.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden insgesamt zehn Familien mit autosomal-rezessiver HSP und mentaler Retardierung mit oder ohne dünnem Corpus callosum klinisch und molekulargenetisch näher charakterisiert. Die standardisierte Erhebung der klinischen Daten erfolgte mit einem hierfür erstellten Fragebogen und die Bewertung der Befunde mittels der HSP rating scale (SPRS)⁵⁷.

Des Weiteren wurden am zur Verfügung gestellten Untersuchungsmaterial betroffener und gesunder Angehöriger dieser Familien (genomische DNA oder EDTA-Blut)

Kopplungsuntersuchungen mittels Fluoreszenz-PCR für die SPG-Formen SPG7, SPG14, SPG15, SPG20, SPG21 und SPG26 durchgeführt.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung, klinische Untersuchung und Erhebung von Fragebogen und HSP Rating Scale der insgesamt 10 Familien erfolgte durch Dr. med. Beate Winner und Prof. Dr. med. Jürgen Winkler, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Regensburg sowie Dr. med. Akgün Oelmez und Prof. Dr. med. Haluk Topaloglu, Klinik für pädiatrische Neurologie der Hacettepe Universität Ankara, Türkei.

2.2. Fragebogen und HSP rating scale

2.2.1. Fragebogen

Die Erstellung des Fragebogens erfolgte in Anlehnung an bereits existierende Fragebögen zu HSP und unter Berücksichtigung häufiger zusätzlicher Symptome bei komplizierter HSP. Der Fragenbogen besteht aus fünf Teilen (siehe Anhang 1): zuerst werden allgemeine Angaben zum Patienten ermittelt, dann dessen Entwicklung abgefragt und die Familienanamnese erhoben. Im nächsten Teil geht es um Befunde in der zerebralen Bildgebung. Der letzte Teil dient zur Feststellung der beim Patienten vorhandenen zusätzlichen Symptome. Die Bearbeitung des Fragebogens erfolgte ebenso wie die neurologische Untersuchung durch den zuweisenden Arzt.

2.2.2. HSP rating scale

Zur standardisierten Beschreibung des Schweregrades der Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung diente zusätzlich die publizierte HSP rating scale (Spastic paraplegia rating scale, SPRS, siehe Anhang 2)⁵⁷. Diese vergibt jeweils null bis vier Punkte für insgesamt 13 verschiedene Tätigkeiten und Befunde. So werden z.B. die ohne Pause zu bewältigende Gehstrecke und die Spastik der Knieflexoren beurteilt. Am Ende werden dann wie im Fragebogen noch einige zusätzliche Symptome abgefragt.

Die verwendete Version der SPRS findet sich ebenfalls im Anhang.

2.3. Kopplungsuntersuchungen

Im Rahmen der vorgelegten Graduierungsarbeit wurden eigenständig Kopplungsuntersuchungen mit QF-PCR und informativen Markern für die Loci SPG7, SPG14, SPG15, SPG20, SPG21 und SPG26 durchgeführt. Soweit für einzelne Familien bzw. Patienten leider nicht ausreichend Untersuchungsmaterial für eine komplette Analyse aller Loci zur Verfügung stand, ist dies dann unter den Ergebnissen pro Familie separat ausgewiesen. Die Untersuchungen für SPG11 wurden bereits im Rahmen einer früheren Studie in der Arbeitsgruppe durchgeführt und separat publiziert.

^{58, 59}

2.3.1. Polymerase-Kettenreaktion

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine rasche Methode zur in vitro Amplifikation spezifischer DNA-Fragmente. Grundlage der PCR ist die Primerbindung an den DNA-Strang und die anschließende enzymatische Synthese des DNA Segments zwischen den zwei Primern von 5' nach 3' mittels Taq-Polymerase. Das Syntheseprodukt akkumuliert exponentiell mit jedem Zyklus aus Denaturierung, Primerhybridisierung und Amplifikation. Nach n PCR-Zyklen liegen so ca $2^n - 2$ Amplifikationsprodukte vor. ^{60, 61, 62}

F-PCR steht für Fluoreszenz-PCR. Dabei werden die zu amplifizierenden DNA- Segmente mit fluoreszierenden Stoffen markierten PCR-Primern vervielfältigt und nach Amplifikation auf einem Sequenzer aufgetrennt. Hierfür werden hochpolymorphe Marker bekannter chromosomaler Lokalisation verwendet. Diese Marker sind längenvariable Regionen repetitiver Sequenzen. Durch die unterschiedliche Größe der mittels PCR pro Chromosom amplifizierten Produkte kann die Weitergabe der Chromosomen in Familien verfolgt werden (Segregationsanalyse). ^{60, 61, 62}

Die PCR wurde mit folgendem Ansatz durchgeführt (Mengenangaben jeweils pro Tube):

	Konzentration Stammlösung	Menge/Tube
NH4-Puffer	10x	1,50µl
Primer F	10pmol/µl	0,90µl
Primer R	10pmol/µl	0,90µl
MgCl ₂	25,0mM	1,80µl
Desoxynukleosidtriphosphate	2,5mM	1,20µl
DNA	40ng/µl	0,50µl
Immolase	5u/µl	0,06µl
HPLC-Wasser		8,14µl
Gesamtmenge		15,00 µl

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3) finden sich alle verwendeten Primer inklusive ihrer Sequenz. Die Auswahl der Marker erfolgte entsprechend in Publikationen beschriebener Kopplungsuntersuchungen bzw. mittels Ensemble aufgrund der Nähe zur Kandidatenregion bzw. dem bereits bekannten Gen.

	Sequenz Forward Primer	Sequenz Reverse Primer
SPG7		
D16S3026	CTCCCTGAGCAACAAACACC	GGTCATTTATATGCGCCTGA
D16S3121	CATGTTGTACATCGTGATGC	AGCTTTTATTTCCAGGGGT
D16S303	GATCAGTGCTCGTTTTTTTTGGTTTGG	CAACAAGAGCGAAACTCGGTCTCAA
SPG14		
D3S1580	TCTTCACCACCATACTCCAG	TTTGTATAGGTGCAGTAGTCCC
D3S1601	AATATGTTTCTAGGGCTGGC	AGCTTATGGTCAATTCTGGG
D3S3669	CGGTGCTAGGTATGCTAATTGC	CCTTCAAAGGTAGATTACAGTTGGG
SPG15		
D14S1038	GATCCATCTTAGCCATTAAGG	CAGTCAGGTGTCCATCTAAAAC
D14S125	CTGACTCCAGAGCCTGGG	GGTTGAATGTGGCGTGTTT
D14S77	TGCCAGCCTGAGAATTTTTT	AAAGTGGCTACAGACAGAAAT
D14S61	CCTGCTAAAAGTCAAGTGGG	AATGGCGTATCAGAGAGGAA
SPG20		
D13S1293	TGCAGGTGGGAGTCAA	AAATAACAAGAAGTGACCTTCCTA
D13S220	CCAACATCGGGAAGT	TGCATTCTTTAAGTCCATGTC
D13S219	GGAACAGCAAAGCAAATATG	GCATGAGGCAATTGGTTATA
D13S1808	ACTTAAGGTGCTTGCTGTAAG	ATAAACTCTTAAAGTTGTCACCAGC
SPG21		
D15S1009	ACAGGACCTGGCTGAC	GGCCCTCTGACAGAAG
D15S108	AGGAGAGCTAGAGCTTCTAT	GTTTCAACATGAGTTTCAGA
D15S1507	CTGGACAGTCAGTTGGAGCT	AAGGACTTACATGCACACTGC
D15S1020	TGCACAATGGATACTAAACAGC	CGATAGAGCAAGACTGTCTCAA
SPG26		
D12S1592	GCTGAGTGTGGTGGCAC	GAGACTATTCCAACAGTGATTTTTT
D12S368	ACCCCTAGAGGCCTAGAAAT	AGCTGTCCAAGAGGAAGTCT
D12S1686	CTAGGGTCAGAGTTCCTGCT	CACTGTCCAATCAAGTAAGGC
D12S1660	GTTTGACACAAGTACACCAAGTCAC	AAGTACCAGCCTATTTTTTTGGACC

Tabelle 3: verwendete Primer mit Sequenzen

Die Standardkonditionen für die PCR waren 35 Zyklen bei einer Denaturierungstemperatur von 95°C für 30 Sekunden, einer primerspezifischen Annealingtemperatur von 58°C bis 65°C für 30 Sekunden und einer Elongationstemperatur von 72°C für weitere 30 Sekunden. Dieser Amplifikationsreaktion gingen 7 Minuten Denaturierung bei 96°C voraus. Am Ende der 35 Zyklen folgten 5 Minuten finale Elongation bei 72°C.

Je nach Marker lag die durch Optimierung ermittelte Annealingtemperatur zwischen 58°C und 65°C. So wurde für alle Marker der Gruppen D12, D13, D15 und D16 eine ideale Annealingtemperatur von 60°C ermittelt. Bei der Gruppe der D3- und D14-Marker gab es jedoch Unterschiede: für D3S1580 wurden 58°C gewählt, für D14S77 und D14S125 65°C. Für D3S1601, D3S3669, D14S61 und D14S1038 erfolgte dagegen ebenfalls das Annealing bei 60°C.

Die folgende Tabelle (Tabelle 4) gibt einen Überblick über die verwendeten Marker mit je HSP-Lokus, Annealingtemperatur und absoluter Position entsprechend der Ensembl-Release von August 2010.

	chrom. Lokus	absolute Position	T_{ann}
SPG7			
D16S3026	16q24.3	89.492	60°C
D16S3121	16q24.3	89.498	60°C
Paraplegin	16q24.3	89.575-89.624	
D16S303	16q24.3	90.149	60°C
SPG14			
D3S1580	3q28	188.54	58°C
D3S1601	3q28	191.67	60°C
D3S3669	3q29	192.50	60°C
SPG15			
D14S1038	14q23.1	59.623	60°C
D14S125	14q23.3	66.378	65°C
Spastizin	14q24.1	68.194-68.283	
D14S77	14q24.2	73.57	65°C
D14S61	14q24.3	76.335	60°C
SPG20			
D13S1293	13q13.2	34.73	60°C
D13S220	13q13.2	35.16	60°C
Spartin	13q13.3	36.875-36.944	
D13S219	13q13.3	37.15	60°C
D13S1808	13q13.3	38.73	60°C
SPG21			
D15S1009	15q22.31	65.15	60°C
D15S108	15q22.31	65.18	60°C
Maspardin	15q22.31	65.255-65.282	
D15S1507	15q22.31	65.34	60°C
D15S1020	15q22.31	65.99	60°C
SPG26			
D12S1592	12q12	42.44	60°C
D12S368	12q13.13	52.63	60°C
D12S1686	12q14.3	65.66	60°C
D12S1660	12q21.2	76.46	60°C

Tabelle 4: Primer mit Lokus, chromosomaler Lokalisation und Annealingtemperatur

Damit ergibt sich z.B. für einen Ansatz mit 3 Proben und der Verwendung des Markers D14S77 folgender Reaktionsansatz:

Datum	D14S77			DNA: Patientennr 1
Vol. Ansatz	15µl			Patientennr 2
Anzahl Ansätze	4			Patientennr 3
Korrekturfaktor	1,1			
Konzentrationen				Mix
	stock	final	1x	To 96°C 7'00"
NH4-Puffer	10x	1x	1,50µl	Tden 95°C 30"
Primer F	10pmol/µl	9,0pmol	0,90µl	Tann 65°C 30"
Primer R	10pmol/µl	9,0pmol	0,90µl	Text 72°C 30"
MgCl ₂	25,0mM	3,0mM	1,80µl	Text 72°C 5'00"
dNTP's	2,5mM	0,2mM	1,20µl	Tfinal 10°C
DNA	40ng/µl	20ng	0,50µl	
Immolase	5u/µl	0,3u	0,06µl	
HPLC-Wasser			8,14µl	
			Gesamtmenge	63,80µl
			ohne DNA	14,5µl/tube
			mit DNA	15µl/tube

2.3.2. Kopplungsanalyse

Mit Hilfe von Kopplungsanalysen kann die regionale Zuordnung eines bisher unbekanntes Gens erfolgen, indem der genetische Abstand zu einem bekannten DNA-Abschnitt (Marker) bestimmt wird.

Als genetischen Marker bezeichnet man ein Segment von DNA mit einer identifizierbaren Lokalisation auf einem Chromosom, dessen Vererbung verfolgt werden kann. Ein Marker kann damit ein Gen oder eine DNA-Region ohne bekannte Funktion sein.

Gene bzw. Marker, die auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert sind, werden unabhängig voneinander an die Nachkommen weitergegeben. Liegen jedoch Gene bzw. Marker auf dem gleichen Chromosom sehr dicht beieinander, werden sie häufig zusammen vererbt, man nennt sie dann gekoppelt. Je näher die Gene und/oder Marker aneinander liegen, desto unwahrscheinlicher ist ihre Trennung bei einem Rekombinationsereignis.

Diese Kopplung von eng benachbarten Genen oder Markern wird in der Genetik oft als Werkzeug benutzt, um die Lokalisation eines Gens zu ermitteln, das noch nicht identifiziert wurde.

Als statistische Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, mit der zwei Loci auf einem Chromosom nah beieinander liegen und somit gekoppelt vererbt werden, wird der LOD-Score herangezogen. LOD steht für „logarithm of the odds“ oder auch „logarithmic odds ratio“. Ein LOD-Score von 3 oder mehr wird heute üblicherweise als Grenze angesetzt, ab wann zwei Loci als gekoppelt beurteilt werden. Ein LOD-Score von 3 bedeutet, dass bei einer beobachteten gemeinsamen Vererbung zweier Gene die Wahrscheinlichkeit 1000mal größer ist, dass die beiden Gene aufgrund von Kopplung und nicht wegen eines zufälligen Rekombinationsereignisses gemeinsam übertragen wurden.⁶² In dieser Arbeit wurden die LOD-Scores für konsanguine Familien unter

zwei unterschiedlichen Gesichtspunkten ermittelt. Falls eine Konsanguinität in der Familie vorlag wurde:

a) diese Tatsache mit berücksichtigt und

b) im zweiten Schritt, soweit dies möglich war, auch der LOD Score ohne Berücksichtigung der Konsanguinität berechnet (dies betrifft insbesondere die Familien 1, 2, 4, 6 und 7).

Zusammengefasst benutzt eine Kopplungsanalyse also das Phänomen der fehlenden Rekombination aufgrund chromosomaler Nähe, um für einzelne Familien das jeweilige krankheitsverursachende Gen im Genom zu lokalisieren. Wenn dann für einen sehr nah benachbarten Marker in einer Familie mit nachgewiesener Kopplung eine Rekombination distal des vermuteten Genlokus beobachtet wird, kann dies durch eine Eingrenzung der Kandidatenregion wesentliche neue Erkenntnisse für die spätere Genidentifikation liefern. So konnte die neurogenetische Arbeitsgruppe von Prof. Winkler und PD Dr. Hehr durch solche Rekombinationsereignisse die Kandidatenregion für das SPG11-Gen von zunächst ca. 10 cM auf 3 cM reduzieren (Olmez et al ⁵⁹) als Voraussetzung für die Identifikation und Charakterisierung des Spatacsin-Gens (Stevanin et al ⁴⁴, Hehr et al ⁵³).

3. Ergebnisse

Nachfolgend sind die erhobenen Kopplungsdaten grafisch unter dem Stammbaum der Familie dargestellt. Die mütterlichen Allele sind gelb und rot umrandet, die väterlichen grün und blau. Elterliche Marker, für die eine eingeschränkte Informativität aufgrund Homozygotie besteht, sind aus Übersichtlichkeitsgründen bei den Eltern mit einem grauen, nicht extra umrandeten Feld hinterlegt. Allele, welche mit einer Kopplung bei Konsanguinität gut vereinbar sind, wurden auf dunkelgrauem Hintergrund mit schwarzem Rand dargestellt.

Die Ergebnisse für SPG7, 20 und 21 wurden für die Familien 2-6 und 8 im Rahmen einer früheren Untersuchung erhoben und sind hier der Vollständigkeit halber mit aufgeführt.

3.1. Familie 1

3.1.1. Klinik

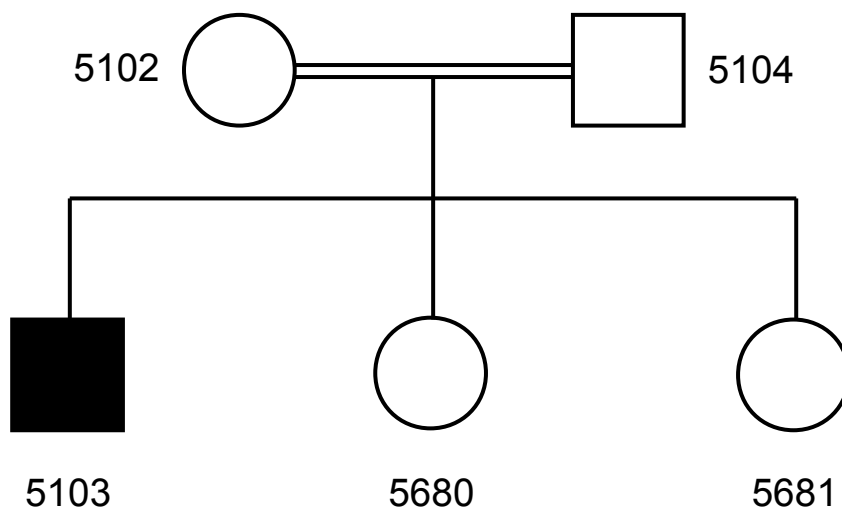
Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit drei Kindern, von denen eines betroffen ist. Der 20jährige Patient entwickelte sich zunächst normal. Er konnte mit sechs Monaten frei Sitzen und begann mit 17 Monaten zu laufen, allerdings nur auf den Zehenspitzen, was bereits den Beginn der HSP kennzeichnete. Erste Worte sprach er mit sechs Monaten, die weitere Sprachentwicklung verlief dann aber verzögert. Zum Untersuchungszeitpunkt im Jahre 2003 besuchte der Patient die achte Klasse der Realschule. Er bekam Bewegungstherapie ansonsten aber keine weitere spezielle Förderung. Im Alter von sechs Jahren wurden bei ihm Intelligenztests durchgeführt und er im Bezug auf seine Altersgruppe um drei Jahre in der Entwicklung verzögert befunden.

Die Familienanamnese für HSP ist negativ. Die zerebrale Bildgebung erbrachte keinen auffälligen Befund.

Aktuell leidet der Patient auch unter mentaler Retardierung und Dysarthrie. Sonst hat er keine weiteren zusätzlichen Symptome. Der Patient kann weniger als 500m gehen, hat einen deutlich spastischen Gang, der ihn beim Rennen beeinträchtigt und braucht damit für 10m bei maximaler Geschwindigkeit auch mehr als 20 Sekunden. Treppensteigen ist nur mit Hilfe möglich und benötigt ebenfalls viel Zeit. Die Spastik in Hüftadduktoren und Knieflexoren ist relativ ausgeprägt und besteht über den ganzen Bewegungsablauf. Bei Hüftabduktion und Dorsalflexion der Füße zeigt sich eine Schwäche mit einem Kraftgrad von 3/5. Kontrakturen bestehen nicht, ebenso wenig eine Dysfunktion von Blase oder Darm. Die Schmerzanamnese ist unbekannt. Damit ergibt sich für diesen Patienten ein HSP Score gemäß der HSP rating scale von 21 Punkten.

3.1.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026	4 1	2 4	4 1	1 3	4 1
D16S3121	2 1	2 2	2 1	1 1	2 1
Paraplegin					
D16S303	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1

SPG20

D13S1293	1 2	1 3	1 3	2 3	1 3
D13S220	2 1	2 3	2 3	1 3	2 3
Spartin					
D13S219	2 2	1 2	1 2	2 2	1 2

SPG21

D15S1009	1 2	1 1	1 1	1 2	1 1
D15S108	4 3	1 4	1 2	2 3	1 2
Maspardin					
D15S1507	2 3	3 2	3 1	1 3	3 1
D15S1020	3 2	1 3	1 4	4 2	1 4

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte (in Klammern die Werte für nicht konsanguine Familienkonstellation): für SPG7 -5,15 (-3,6), für SPG20 -1,27 (0,25) und für SPG21 -1,74 (0,25). Aufgrund der zu geringen verfügbaren DNA-Menge konnten Untersuchungen zur Abklärung von SPG 14, 15 und 26 sowie notwendige Wiederholungen für den distalen Marker D13S1808 leider nicht durchgeführt werden.

Beurteilung der genetischen Analyse

Für alle 3 getesteten Loci SPG 7, 20 und 21 konnte unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität in der Familie 1 eine Kopplung ausgeschlossen werden.

Auch bei Nichtbeachtung der Konsanguinität kann eine Kopplung zu SPG7 ausgeschlossen werden, da hier der Indexpatient und seine beiden gesunden Geschwister einen identischen Haplotyp aufweisen. Eine Kopplung zu den getesteten Loci SPG20 und SPG21 wäre jedoch unter Nichtbeachtung der Konsanguinität möglich.

3.2. Familie 2

3.2.1. Klinik

Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit drei Kindern, von denen eines betroffen ist. Der 25jährige Patient konnte mit Unterstützung ab sechs Monaten sitzen und mit 11 Monaten laufen. Die Sprachentwicklung erfolgte zeitgerecht und ohne Auffälligkeiten. Der Patient erlangte einen Realschulabschluss. Eine Berufsausbildung wurde nicht begonnen. Der Patient erhält Bewegungstherapie aber ansonsten keine spezielle Förderung. Die Erkrankung begann im Alter von drei Jahren.

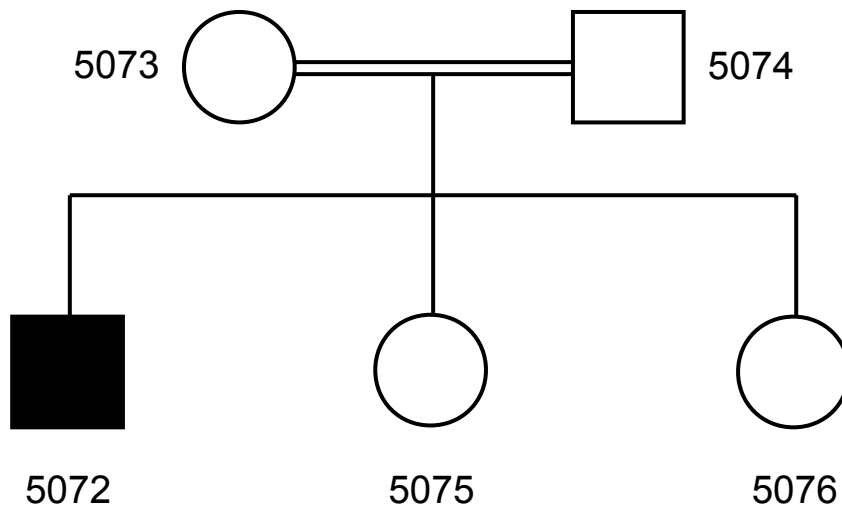
Die Familienanamnese für HSP ist negativ. Die zerebrale Bildgebung war unauffällig.

Aktuell leidet der Patient unter milder geistiger Retardierung, Dysarthrie, gestörtem Vibrationsempfinden und Muskelatrophie der unteren Extremität.

Der Patient ist aufgrund der Spastik nach einer Gehstrecke von 500m übermäßig erschöpft. Sein deutlich spastischer Gang beeinträchtigt ihn auch beim Rennen. Dadurch ist seine maximale Laufgeschwindigkeit mittelgradig herabgesetzt. Beim Treppensteigen benötigt er die ganze Zeit die Unterstützung eines Geländers. Beim Aufstehen von einem Stuhl mit gekreuzten Armen ist der Patient langsam und benötigt teilweise mehr als einen Versuch. Der Muskeltonus in Hüftadduktoren und Knieflexoren ist während des gesamten Bewegungsablaufs mittelgradig erhöht. Bei Hüftabduktion zeigt sich eine leichte, bei Dorsalflexion der Füße eine mittelgradige bis schwere Schwäche. Der Patient leidet zum Untersuchungszeitpunkt nicht unter Kontrakturen und hat auch keine Schmerzen. Es besteht eine Drangsymptomatik mit Schwierigkeiten, die Toilette rechtzeitig zu erreichen. Damit erreicht der Patient einen HSP Score von 16 auf der HSP rating scale.

3.2.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026	2 1	1 2	1 1	1 1	1 1
D16S3121	3 2	1 3	1 2	1 2	1 1
Paraplegin					
D16S303	2 1	1 2	1 1	1 1	1 1

SPG14

D3S1580	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
D3S1601	1 2	1 2	1 1	1 2	1 2
D3S3669	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1

SPG15

D14S1038	3 2	1 3	3 2	2 3	3 2
D14S125	1 2	1 1	1 2	2 3	1 2
Spastizin					
D14S61	1 2	4 1	1 2	2 3	1 2

SPG20

D13S1293	1 2	1 2	1 2	2 2	1 2
D13S220	2 1	1 2	1 1	1 1	1 1
Spartin					
D13S219	1 2	2 1	2 2	1 2	2 2
D13S1808	2 2	1 2	1 2	1 2	1 2

SPG21

D15S1009	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2
D15S108	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
Maspardin					
D15S1507	1 3	1 2	1 3	1 3	1 3
D15S1020	1 3	1 2	1 3	1 3	1 3

SPG26

D12S368	1 3	1 2	3 1	1 3	1 1
D12S1686	2 1	2 3	2 1	1 1	2 1
D12S1660	2 1	2 2	2 1	1 1	2 1

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte (in Klammern die Werte für nicht konsanguine Familienkonstellation): für SPG7 -1,6 (0,25), für SPG14 -1,3 (-0,16), für SPG15 -3,8 (-2,6), für SPG20 -1,66 (0,25), für SPG21 -6,1 (-3,6) und für SPG26 -1,9 (0,22). Aufgrund der zu geringen verfügbaren DNA-Menge bzw. der schlechten Qualität der zugesandten DNA konnten die notwendigen Wiederholungen für das gesunde Geschwisterkind für die Marker D3S1601 und D12S368 leider nicht durchgeführt werden.

Beurteilung der genetischen Analyse

Für alle sechs getesteten Loci konnte unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität in der Familie eine Kopplung ausgeschlossen werden. Auch bei Nichtbeachtung der Konsanguinität kann aufgrund der Ergebnisse der Geschwisteruntersuchung eine Kopplung zu SPG14, SPG15 und SPG21 ausgeschlossen werden, da hier wenigstens ein gesundes Geschwisterkind jeweils einen identischen Haplotyp aufwies. Bei diskordantem Haplotyp für beide gesunde Geschwister und/bzw. eingeschränkter Informativität des Vaters für die beiden Marker D12S1686 und D12S1660 wäre unter Nichtbeachtung der Konsanguinität eine Kopplung der Familie zu SPG7, SPG20 und SPG26 möglich.

3.3. Familie 3

3.3.1. Klinik

Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit einem 12jährigen Sohn. Dieser konnte mit acht bis neun Monaten frei sitzen. Mit 12 Monaten begann er zu laufen und zu sprechen. Die Erkrankung manifestierte sich im Alter von drei Jahren durch Zehenspitzenengang. Der Patient besuchte zum Untersuchungszeitpunkt im Jahre 2003 die zweite Klasse der Grundschule, konnte aber nicht lesen und wurde als leicht mental retardiert eingeschätzt. Spezielle Förderung erhält der Patient nicht.

Die Familienanamnese für HSP ist negativ. Die zerebrale Bildgebung war unauffällig.

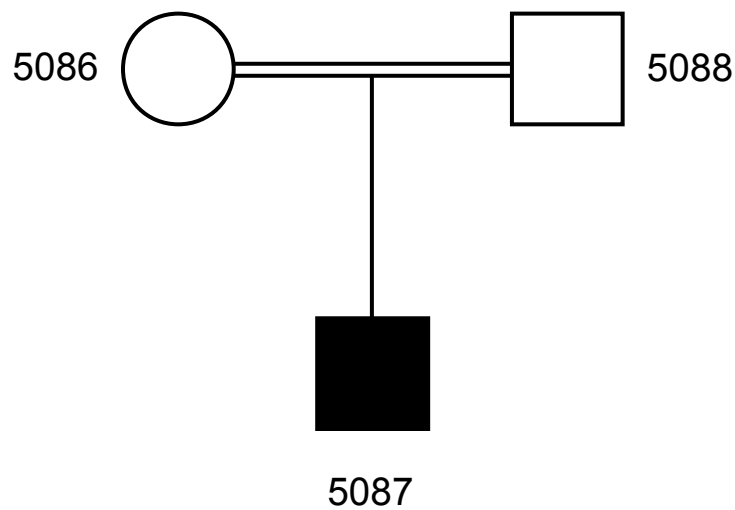
Aktuell leidet der Patient neben seiner leichten mentalen Retardierung unter gastrointestinalen Problemen im Sinne von Obstipation und schwieriger Defäkation sowie unter Polyurie.

Der Patient ist aufgrund der Spastik nach einer Gehstrecke von 500m übermäßig erschöpft. Seine maximale Laufgeschwindigkeit ist mittelgradig herabgesetzt, da ihn sein spastischer Gang auch beim Rennen beeinträchtigt. Beim Treppensteigen benötigt der Patient durchgehend die Unterstützung des Geländers und auch etwas mehr Zeit. In den Hüftadduktoren zeigt sich ein leicht erhöhter Muskeltonus, der sich vor allem zu Beginn und am Ende der Bewegung

manifestiert. Die Spastik in den Knieflexoren ist dagegen stärker ausgeprägt und besteht über den gesamten Bewegungsablauf. Bei der Hüftabduktion zeigt sich ein Kraftgrad von 4/5, bei der Dorsalflexion der Füße einer von 3/5. Der Patient leidet nicht unter Kontrakturen und hat auch keine Schmerzen. Es besteht eine Drangsymptomatik mit Schwierigkeiten, die Toilette rechtzeitig zu erreichen. Damit ergibt sich für diesen Patienten gemäß der HSP rating scale ein HSP Score von 14 Punkten.

3.3.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026
D16S3121
Paraplegin
D16S303

1	1
1	2
1	1

1	2
2	3
1	2

1	2
1	3
1	2

SPG14

D3S1580
D3S1601
D3S3669

2	4
1	3
1	2

2	1
1	2
1	1

1	3
2	3
1	1

SPG15

D14S1038
D14S125
Spastizin
D14S77
D14S61

2	3
2	1
1	3
1	2

3	1
2	1
3	4
2	2

1	1
2	1
2	4
2	2

SPG20

D13S1293
D13S220
Spartin
D13S219
D13S1808

1	4
3	1
1	1
2	4

1	2
3	1
1	2
2	2

2	3
1	2
2	2
2	1

SPG21

D15S1009
D15S108
Maspardin
D15S1507
D15S1020

1	3
3	3
1	2
1	2

1	2
3	1
1	1
1	3

2	1
1	2
1	2
3	3

SPG26

D12S1592
D12S368
D12S1686
D12S1660

1	2
2	1
3	2
2	2

1	1
2	4
3	1
2	1

2	1
3	4
1	1
3	1

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte: für SPG7 -1,8, für SPG14, 15, 20, 21 und 26 -1,9.

Beurteilung der genetischen Analyse

Für alle sechs getesteten Loci konnte unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität in der Familie eine Kopplung ausgeschlossen werden. Bei Nichtbeachtung der Konsanguinität kann die Kopplung zu allen sechs Genorten bei nur einem betroffenen Patienten in der Familie nicht ausgeschlossen werden.

3.4. Familie 4

3.4.1. Klinik

Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit zwei Söhnen, von denen einer erkrankt ist. Der 19jährige Patient sprach mit drei Jahren seine ersten Worte, kann ohne Unterstützung nicht frei sitzen und begann auch erst mit zehn Jahren zu laufen. Im Alter von 12 Monaten suchten seine Eltern aufgrund seiner verzögerten motorischen Entwicklung einen Arzt auf, der dann die Diagnose HSP stellte. Der Patient besuchte zum Untersuchungszeitpunkt im Jahre 2003 die achte Klasse einer normalen Schule. Er erhält bis auf Bewegungstherapie keine spezielle Förderung.

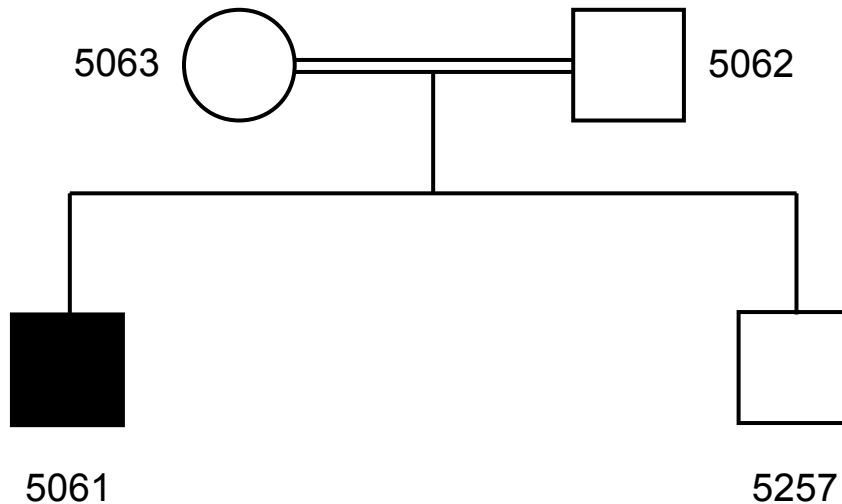
Die Familienanamnese für HSP ist negativ. In der zerebralen Bildgebung zeigten sich Veränderungen der weißen Substanz.

Der Patient leidet aktuell an mentaler Retardierung mit einem IQ von 59 sowie an Dysarthrie. Er kann weniger als 500m gehen und wird beim Rennen durch seinen spastischen Gang beeinträchtigt und deutlich gebremst. Zum Treppensteigen benötigt er Hilfe durch eine andere Person oder Gehhilfen. Um von einem Stuhl aufzustehen, muss er sich mit dem Armen an den Armlehnen abdrücken. In den Hüftadduktoren und Knieflexoren findet sich ein stark erhöhter Muskeltonus, der auch die passive Bewegung erschwert. Bei der Dorsalflexion der Füße zeigt sich ein Kraftgrad von 1-2/5. Der Patient leidet nicht unter Schmerzen und hat auch keine

Kontrakturen. Es besteht eine leichte und seltene Inkontinenz. Damit erreicht der Patient einen HSP Score von 23 Punkten auf der HSP rating scale.

3.4.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG14

D3S1580	1 1	1 1	1 2	1 1
D3S1601	1 1	1 2	1 3	1 1
D3S3669	1 1	1 1	1 2	1 1

SPG15

D14S1038	2 1	1 2	1 1	2 1
D14S125	2 2	1 2	2 1	2 2
Spastizin				
D14S77	1 2	1 3	2 3	3 2
D14S61	2 1	2 3	1 3	3 1

SPG20

D13S1293	1 1	1 3	1 2	3 2
D13S220	1 1	1 1	1 1	1 1
Sartin				
D13S219	2 2	2 1	2 2	1 2

SPG26

D12S1592	2 1	2 1	1 1	1 1
D12S368	3 1	2 3	1 3	3 1
D12S1686	2 1	1 2	1 1	1 1
D12S1660	1 2	2 1	2 2	2 2

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte (in Klammern die Werte für nicht konsanguine Familienkonstellation): für SPG7 -1,7 (laut einer bereits vor Durchführung dieser Arbeit erstellten Untersuchung), für SPG14 -1,1 (-1,8), für SPG15 -2,7 (-1,8), für SPG20 1,0

(0,123) und für SPG26 -1,4 (-0,5). Eine Untersuchung zu SPG 21 war aufgrund fehlenden Untersuchungsmaterials nicht durchführbar.

Beurteilung der genetischen Analyse

Die Ergebnisse für Familie 4 sind unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität mit einer Kopplung zu SPG20 vereinbar. Jedoch ist die Aussage eingeschränkt bei Homozygotie beider Eltern für den Marker D13S220 und zusätzlich des Vaters für D13S219, was zu dem niedrigen LOD-Score beiträgt. In einem nächsten Schritt ist jetzt eine Sequenzanalyse des Spartin-Gens (SPG20) zur Suche nach krankheitsrelevanten Mutationen vorgesehen. Für die Loci SPG7, SPG14 (gesundes Geschwisterkind identischer Haplotyp), SPG15 und SPG26 konnte unter dieser Annahme eine Kopplung ausgeschlossen werden.

Bei Nichtbeachtung der Konsanguinität kann aufgrund der Ergebnisse der Geschwisteruntersuchung eine Kopplung zu SPG26 nicht ausgeschlossen werden. Für SPG15 wäre in diesem Fall keine sichere Aussage möglich bei einem Rekombinationsereignis des Indexpatienten zwischen den beiden Markern, welche das SPG15-Gen flankieren und identischem Haplotyp des gesunden Geschwisterkindes für die beiden Marker D14S1038 und D14S125.

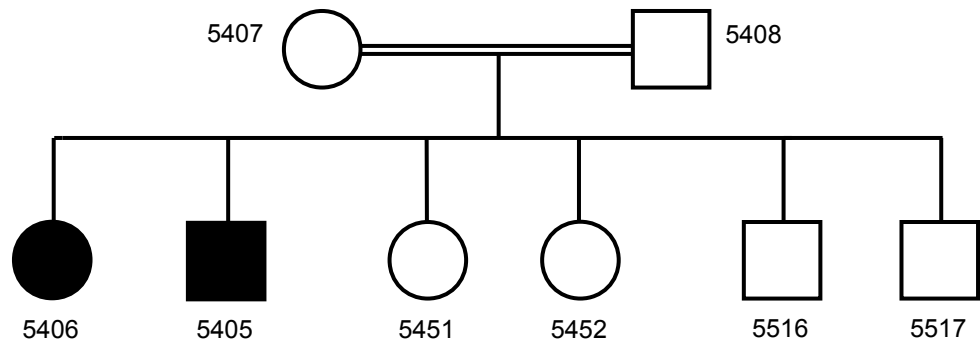
3.5. Familie 5

3.5.1. Klinik

Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit sechs Kindern, von denen bei zweien jeweils um das 13. Lebensjahr erstmals eine Spastik der Beine bemerkt wurde. Später kam bei beiden eine mentale Retardierung hinzu. Die Erkrankung ist bei der 24jährigen Patientin mittlerweile soweit fortgeschritten, dass sie nun rollstuhlpflichtig ist. Leider war es nicht möglich, von dieser Familie weitere klinische Angaben zu erhalten, so dass auch der SPRS Score nicht berechnet werden kann.

3.5.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026
D16S3121
Paraplegin
D16S303

2 2 1 2 2 1	2 1 1 2 2 2	1 2 2 1 1 2	1 1 2 2 1 2	1 2 2 2 1 1	2 1 2 2 1 2	2 1 1 2 2 2	2 1 1 2 2 2
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

SPG14

D3S1580
D3S1601
D3S3669

3 3 3 3 1 1	3 3 3 3 1 1	1 3 2 3 1 1	1 3 2 3 1 1	1 3 2 3 1 1	2 3 1 3 1 1	1 2 2 1 1 1	3 2 3 3 1 1
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

SPG15

D14S1038
D14S125
Spastizin
D14S61

1 1 1 3 1 2	1 1 3 3 1 2	1 1 1 3 1 1	1 1 3 3 1 2	1 1 3 2 1 2	1 1 2 3 2 2	1 1 1 2 1 2	1 1 3 3 1 2
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

SPG20

D13S1293
D13S220
Spartin
D13S219
D13S1808

4 2 2 3 4 3 1 2	4 2 2 3 4 3 1 2	3 4 4 2 2 4 1 1	4 3 1 2	3 1 4 1 2 1	1 2 1 3 1 3 1 2	4 2 2 3 4 3 1 2	4 2 2 3 4 3 1 2
--------------------------	--------------------------	--------------------------	------------	-------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

SPG21

D15S1009
D15S108
Maspardin
D15S1507
D15S1020

2 1 2 1 2 3 2 1	1 1 1 1 1 1 1 1	1 2 1 2 1 2 1 2	2 1 2 1 2 3 2 1	2 1 2 1 2 3 2 1	1 1 1 1 2 3 2 1	2 1 2 1 2 3 2 1	1 1 1 1 1 2 1 2
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

SPG26

D12S1592
D12S368
D12S1686
D12S1660

2 2 1 2 2 1 2 2	2 2 1 1 2 3 2 2	2 2 3 1 3 2 1 2	2 1 1 1 2 3 2 2	2 2 3 1 3 2 1 2	2 1 1 1 2 3 2 2	2 1 1 1 2 3 2 2	2 1 1 1 2 3 2 2
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte: für SPG7 -6,6 (-7,0), für SPG14 1,98 (0,99), für SPG15 -1,4 (-0,8), für SPG20 -1,9 (-3,1), für SPG21 -5,9 (-9,1) und für SPG26 -2,2 (-1,53).

Beurteilung der genetischen Analyse

Die Ergebnisse für Familie 5 sind unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität mit einer Kopplung zu SPG14 vereinbar. Diese Familie ist zusätzlich deshalb besonders interessant, da von Vazza et al. 2000 die Kandidatenregion für SPG14 in einem 4,5 cM großen Intervall zwischen den Markern D3S1580 und D3S3669 lokalisiert wurde (entspricht im verwendeten Ensemble einer absoluten Distanz von ca. 4 Mb)²². In unserer Familie 5 weist jedoch das gesunde Geschwisterkind 5517 eine Rekombination zwischen den Markern D3S1580 und D3S1601 auf und teilt für die Marker D3S1601 und D3S3669 einen gemeinsamen Haplotyp mit beiden erkrankten Geschwistern. Sollte die Erkrankung in dieser Familie auf eine ursächliche homozygote Mutation im noch zu identifizierenden SPG14-Gen bei einer Lokalisation zwischen dem Rekombinationsereignis und D3S1580 zurückgehen, könnte diese Familie durch dieses sehr nahe Rekombinationsereignis die Kandidatengenregion weiter eingrenzen auf unter 3,2 Mb und hiermit die Identifizierung des SPG14-Gens unterstützen. Alternativ könnte jedoch das Geschwisterkind ebenfalls Träger der krankheitsrelevanten Mutation im SPG14-Gen aber bisher noch klinisch unauffällig sein. Zur weiteren Abklärung ist deshalb auch eine erneute klinische Untersuchung dieses jüngsten Kindes der Familie vorgesehen. Falls es doch betroffen ist, würde die Rekombination das kritische Kandidatengen-Intervall ebenfalls weiter eingrenzen. Zur weiteren Abklärung ist außerdem eine erweiterte Kopplungsanalyse für diese Familie mit zusätzlichen Markern vorgesehen.

Für die übrigen Loci SPG7, SPG15, SPG20, SPG21 und SPG26 konnte unter Annahme der Konsanguinität, aber aufgrund der Größe der Familie auch bei Nichtbeachtung der Konsanguinität, eine Kopplung ausgeschlossen werden.

3.6. Familie 6

3.6.1. Klinik

Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit vier Kindern, wovon eines an HSP erkrankt ist. Die zum Zeitpunkt der Untersuchung 15jährige Patientin erkrankte im vierten Lebensjahr. Sie konnte mit sieben Monaten frei sitzen und begann mit elf Monaten zu gehen. Die Patientin ging zum Untersuchungszeitpunkt im Jahre 2003 nicht in die Schule und besuchte auch niemals einen Kindergarten. Sie erhält Bewegungstherapie aber ansonsten keine spezielle Förderung.

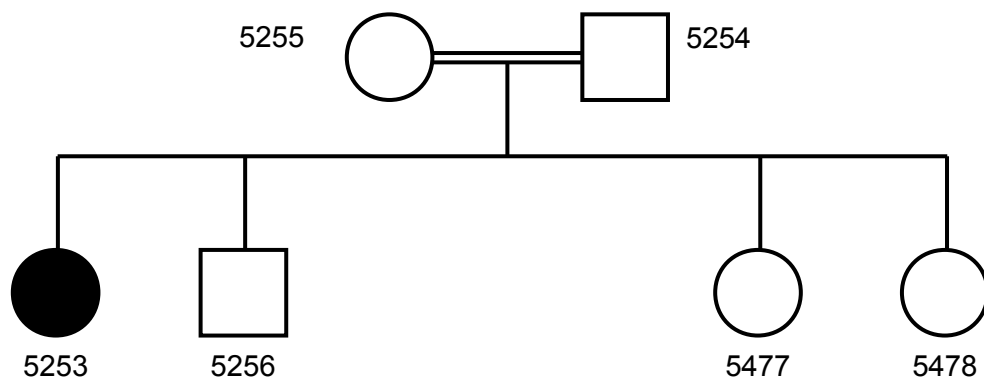
Die Familienanamnese für HSP ist negativ. Die zerebrale Bildgebung war unauffällig.

Es besteht eine mentale Retardierung mit einem IQ von 67 sowie eine Mikrozephalie mit einem im Alter von sieben Jahren dokumentierten Kopfumfang von 45cm.

Die Patientin kann aktuell weniger als 500m gehen und hat einen deutlich spastischen Gang, der sie beim Rennen beeinträchtigt. Sie braucht für eine Strecke von 10m bei maximaler Geschwindigkeit mehr als 20 Sekunden. Treppensteigen ist nur mit Hilfe möglich und benötigt ebenfalls viel Zeit. Der Muskeltonus in Hüftadduktoren und Knieflexoren ist deutlich erhöht und erschwert auch die passive Bewegung. Bei Hüftabduktion zeigt sich eine leichte, bei Dorsalflexion der Füße eine mittelgradige Schwäche. Die Patientin leidet nicht unter Kontrakturen oder Schmerzen. Es besteht eine Drangsymptomatik mit Schwierigkeiten, rechtzeitig zur Toilette zu gelangen. Damit ergibt sich für die Patientin gemäß der HSP rating scale ein HSP Score von 23 Punkten.

3.6.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026	1 1	2 2	1 1	1 1	1 1	1 1
D16S3121	2 2	2 2	1 2	1 2	1 2	1 2
Paraplegin	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
D16S303	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1

SPG14

D3S1580	2 3	2 3	1 2	1 3	1 1	2 3
D3S1601	3 1	3 1	2 3	2 1	2 2	3 1
D3S3669	1 2	1 2	1 1	1 2	1 1	1 2

SPG15

D14S1038	2 1	2 1	2 1	1 1	1 1	2 1
D14S125	1 2	1 2	1 2	2 2	2 2	1 2
Spastizin	1 2	1 2	1 2	2 2	2 2	2 2
D14S61	1 2	1 2	1 2	2 2	2 2	2 2

SPG20

D13S1293	<table border="1"><tr><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	3	4	1	1	<table border="1"><tr><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	3	4	1	2	<table border="1"><tr><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	3	1	1	2	<table border="1"><tr><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td></tr></table>	2	4	2	1	<table border="1"><tr><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>3</td><td>2</td></tr></table>	3	2	3	2	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	1	2	1	2
3	4																													
1	1																													
3	4																													
1	2																													
3	1																													
1	2																													
2	4																													
2	1																													
3	2																													
3	2																													
1	2																													
1	2																													
D13S220																														
Spartin																														
D13S219	<table border="1"><tr><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	1	3	1	1	<table border="1"><tr><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	3	2	1	1	<table border="1"><tr><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	3	1	1	1	<table border="1"><tr><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	2	3	1	1	<table border="1"><tr><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	3	2	1	1	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	1	2	1	2
1	3																													
1	1																													
3	2																													
1	1																													
3	1																													
1	1																													
2	3																													
1	1																													
3	2																													
1	1																													
1	2																													
1	2																													
D13S1808																														

SPG21

D15S1009	<table border="1"><tr><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	2	2	1	2	<table border="1"><tr><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	2	2	1	2	<table border="1"><tr><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	2	2	1	2	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	1	2	1	2	<table border="1"><tr><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td></tr></table>	2	1	2	1	<table border="1"><tr><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	2	1	1	1
2	2																													
1	2																													
2	2																													
1	2																													
2	2																													
1	2																													
1	2																													
1	2																													
2	1																													
2	1																													
2	1																													
1	1																													
D15S108																														
Maspardin																														
D15S1507	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>2</td></tr></table>	1	2	2	2	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>2</td></tr></table>	1	2	2	2	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td></tr></table>	1	2	2	1	<table border="1"><tr><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>2</td></tr></table>	2	2	2	2	<table border="1"><tr><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	2	2	1	2	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>2</td></tr></table>	1	2	2	2
1	2																													
2	2																													
1	2																													
2	2																													
1	2																													
2	1																													
2	2																													
2	2																													
2	2																													
1	2																													
1	2																													
2	2																													
D15S1020																														

SPG26

D12S1592	<table border="1"><tr><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td></tr></table>	1	3	2	1	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td></tr></table>	1	2	2	1	<table border="1"><tr><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>2</td></tr></table>	3	1	3	2	<table border="1"><tr><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	2	3	1	1	<table border="1"><tr><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td></tr></table>	3	2	3	1	<table border="1"><tr><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td></tr></table>	1	3	3	1
1	3																													
2	1																													
1	2																													
2	1																													
3	1																													
3	2																													
2	3																													
1	1																													
3	2																													
3	1																													
1	3																													
3	1																													
D12S368																														
D12S1686	<table border="1"><tr><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>3</td></tr></table>	4	3	2	3	<table border="1"><tr><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>2</td><td>3</td></tr></table>	4	2	2	3	<table border="1"><tr><td>1</td><td>4</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td></tr></table>	1	4	1	2	<table border="1"><tr><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td></tr></table>	2	3	1	3	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	1	2	1	1	<table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>1</td></tr></table>	1	2	1	1
4	3																													
2	3																													
4	2																													
2	3																													
1	4																													
1	2																													
2	3																													
1	3																													
1	2																													
1	1																													
1	2																													
1	1																													
D12S1660																														

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte (in Klammern die Werte für nicht konsanguine Familienkonstellation): für SPG7 -1,1 (-1,6), für SPG14 -5,4 (-3,6), für SPG15 -2,1 (-0,11), für SPG20 -0,7 (0,37), für SPG21 -3,3 (-1,4) und für SPG26 -1,6 (0,25).

Beurteilung der genetischen Analyse

Unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität kann für Familie 6 eine Kopplung zu SPG7 (identischer Haplotyp für Geschwisterkind 5256), SPG14, SPG15, SPG21 und SPG26 ausgeschlossen werden. Für SPG20 konnten aufgrund der zu geringen DNA-Menge und -Qualität für die gesunden Geschwister 5477 und 5478 für zwei bzw. einen Marker keine Daten erhoben werden, so dass für SPG20 eine sichere Bewertung leider nicht möglich ist und nur unter der Annahme einer doppelten Rekombination für den Indexpatienten mit oder ohne Konsanguinität eine Kopplung zu SPG20 möglich erscheint. Hier sollte zunächst nochmals mit zusätzlicher DNA der gesunden Geschwister die Analyse komplettiert werden, gegebenenfalls gefolgt von einer Sequenzanalyse des Spartin-Gens.

3.7. Familie 7

3.7.1. Klinik

Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit zwei Kindern, wovon eines erkrankt ist. Der 17jährige Patient sprach seine ersten Worte mit sechs Monaten und konnte mit acht Monaten frei sitzen. Mit elf Monaten begann er zu laufen. Die ersten Krankheitszeichen zeigten sich im Alter von vier Jahren. Der Patient besuchte zum Untersuchungszeitpunkt im Jahre 2004 die siebte Klasse einer normalen Schule. Seine spezielle Förderung beschränkte sich auf Bewegungstherapie.

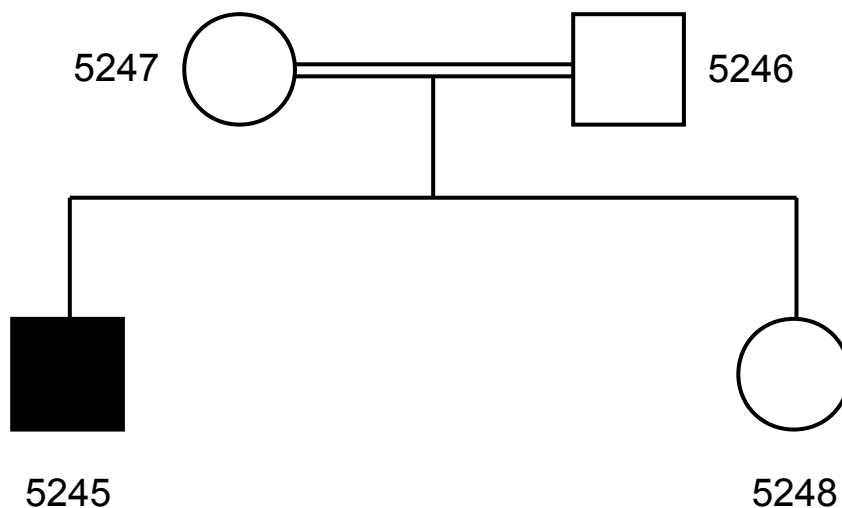
Die Familienanamnese für HSP ist negativ. In der zerebralen Bildgebung zeigten sich ein dünnes Corpus callosum und Veränderungen der weißen Substanz.

Der Patient leidet an mentaler Retardierung mit einem IQ von 53, Dysarthrie, Gangataxie und Dysmetrie. Er wurde im Alter von 12 und 18 Monaten an einer bilateralen, kongenitalen Katarakt operiert und ist seitdem Brillenträger. Zur Lösung der Achillessehne erfolgte ebenfalls eine beidseitige Operation.

Der Patient kann weniger als 500m gehen und wird beim Rennen durch seinen spastischen Gang beeinträchtigt und deutlich gebremst. Zum Treppensteigen benötigt er Hilfe durch eine andere Person oder Gehhilfen und ebenfalls mehr Zeit. Beim Aufstehen von einem Stuhl mit überkreuzten Armen hat er Schwierigkeiten: er tendiert dazu, in den Stuhl zurück zu fallen. Mit mehreren Versuchen gelingt es ihm jedoch, alleine aufzustehen. Die Hüftadduktoren sind versteift, die Knieflexoren zeigen einen stark erhöhten Muskeltonus, der auch die passive Bewegung erschwert. Bei der Hüftabduktion zeigt sich eine leichte, bei der Dorsalflexion der Füße eine mittelgradige Schwäche. Der Patient hat keine Kontrakturen. Die Blasen- und Darmfunktion ist nicht beeinträchtigt. Damit erreicht der Patient eine HSP Score von 26 Punkten auf der HSP rating scale.

3.7.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026	2 2	1 2	3 2	1 2
D16S3121	2 2	2 2	1 2	2 2
Paraplegin				
D16S303	1 2	2 1	2 2	2 2

SPG14

D3S1580	2 1	2 3	1 4	3 4
D3S1601	2 1	2 3	1 2	3 2
D3S3669	3 2	3 4	2 1	4 1

SPG15

D14S1038	1 1	2 1	1 3	2 3
D14S125	2 1	2 2	1 2	2 2
Spastizin				
D14S77	3 2	1 3	2 4	1 4
D14S61	3 2	1 3	2 3	1 3

SPG20

D13S1293	2 1	2 2	1 3	2 3
D13S220	1 2	1 1	2 2	1 2
Spartin				
D13S219	1 2	1 3	2 2	1 2
D13S1808	1 1	1 2	1 1	1 1

SPG21

D15S1009	2 1	1 2	3 1	1 3
D15S108	1 4	3 1	2 4	3 2
Maspardin				
D15S1507	3 1	2 3	1 1	2 1
D15S1020	3 1	2 3	1 1	2 1

SPG26

D12S1592	1 2	1 1	2 2	1 2
D12S368	1 2	1 3	1 2	1 2
D12S1686	1 3	1 1	2 3	1 3
D12S1660	1 1	2 2	3 1	1 1

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte (in Klammern die Werte für nicht konsanguine Familienkonstellation): für SPG7, 14 und 15 -1,75 (0,123), für SPG20 -1,7 (0,1), für SPG21 -1,8 (0,123) und für SPG26 -2,2 (-1,0).

Beurteilung der genetischen Analyse

Für SPG14, SPG15, SPG20, SPG21 und SPG26 konnte unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität in der Familie 7 eine Kopplung ausgeschlossen werden. Für SPG7 ist eine Kopplung unter Annahme einer Rekombination auf dem maternalen Allel denkbar, jedoch bei eingeschränkter Informativität beider Eltern (Mutter homozygot für D16S3121 und Vater homozygot für D16S303) ohne zusätzliche Untersuchung weiterer Marker nicht abzuklären. Bei Nichtbeachtung der Konsanguinität kann die Kopplung zu allen sechs Genorten bei nur einem betroffenen Patienten in der Familie nicht ausgeschlossen werden.

3.8. Familie 8

3.8.1. Klinik

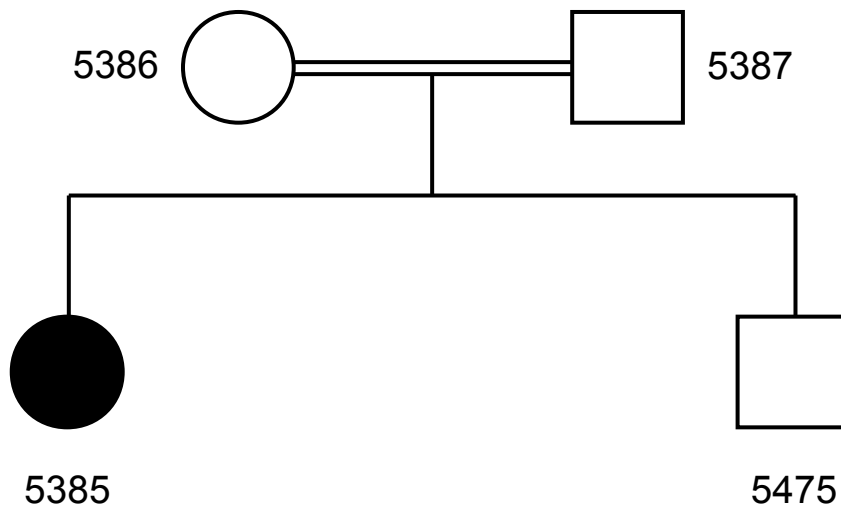
Es handelt sich um eine konsanguine türkische Familie mit zwei Kindern, von denen eines an HSP erkrankt ist. Die 12jährige Patientin konnte mit acht Monaten frei sitzen und mit 15 Monaten sprechen. Mit 14 Monaten begann sie zu laufen. Sie besucht eine Förderschule für mental retardierte Kinder und schloss im Alter von 11 Jahren die dortige fünfte Klasse ab. Sie kann zählen aber weder lesen noch schreiben. Neben der speziellen Förderung in der Schule erhielt sie Bewegungstherapie. Mental entsprach sie zum Untersuchungszeitpunkt im Jahre 2003 etwa dem Stand eines fünf- bis sechsjährigen Kindes. Die Krankheit begann im Alter von drei Jahren mit Zehenspitzenengang. Die Spastik entwickelte sich nach einer Operation zur Sehnenkorrektur im Alter von vier Jahren. Nach dieser Operation konnte die Patientin nicht mehr gehen und sprechen. Außerdem entwickelten sich Persönlichkeitsveränderungen.

Aktuell leidet die Patientin an mentaler Retardierung, Kontrakturen der unteren Extremität, insbesondere des Quadrizeps und Dysmetrie. Die Sprachentwicklung ist sehr verzögert (beinahe Anarthrie) und die Patientin somit kaum zu verstehen.

Die Patientin kann ohne Pause keine 10m gehen und ist aufgrund ihres spastischen Gangs auf Gehhilfen angewiesen. Sie kann keine Treppen steigen und ohne Hilfe auch nicht von einem Stuhl aufstehen. Die Hüftadduktoren und Knieflexoren sind steif. Bei der Hüftabduktion zeigt sich eine schwere Schwäche. Die Dorsalflexoren der Füße sind plegisch. Die Patientin leidet unter Kontrakturen eines Gelenks. Die Schmerzanamnese ist unbekannt. Es besteht eine leichte und seltene Inkontinenz. Damit ergibt sich für die Patientin gemäß der HSP rating scale ein HSP Score von 41 Punkten.

3.8.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026	1 1	1 2	1 2	1 1
D16S3121	2 1	2 2	1 2	2 1
Paraplegin	1 1	1 2	1 2	1 1
D16S303	1 1	1 2	1 2	1 1

SPG14

D3S1580	2 3	2 3	3 1	3 3
D3S1601	2 1	2 2	1 3	2 1
D3S3669	2 1	2 2	1 2	2 1

SPG15

D14S1038	1 1	1 1	1 1	1 1
D14S125	1 2	1 2	2 3	1 3
Spastizin	3 1	3 2	1 1	3 1
D14S61	3 1	3 2	1 1	3 1

SPG20

D13S1293	4 2	1 4	2 3	4 2
D13S220	3 4	1 3	4 2	3 4
Spartin	3 1	2 3	1 2	3 1
D13S219	2 2	1 2	2 1	2 2
D13S1808	2 2	1 2	2 1	2 2

SPG21

D15S1009	1 2	1 3	1 2	3 2
D15S108	2 3	2 1	2 3	1 3
Maspardin	1 2	1 3	2 2	3 2
D15S1507	1 2	1 3	2 2	3 2
D15S1020	1 2	1 1	2 2	1 2

SPG26

D12S1592	2 2	1 2	2 2	2 2
D12S368	1 2	1 3	2 3	3 3
D12S1686	3 2	3 1	2 4	3 4
D12S1660	2 1	2 2	1 1	2 4

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte: für SPG7 -1,87, für SPG14 0,12, für SPG15 0,0, für SPG20 -1,8, für SPG21 0,125 und für SPG26 0,125.

Beurteilung der genetischen Analyse

Für SPG7, SPG14, SPG15, SPG20, SPG21 und SPG26 konnte unter dem Gesichtspunkt der Konsanguinität in der Familie 8 eine Kopplung ausgeschlossen werden.

Für SPG7 und SPG20 ist eine Kopplung zudem ausgeschlossen, da Patient und gesundes Geschwisterkind einen identischen Haplotyp aufweisen. Bei Nichtbeachtung der Konsanguinität kann eine Kopplung zu den übrigen getesteten Genorten bei nur einem betroffenen Patienten in der Familie nicht ausgeschlossen werden.

3.9. Familie 9

3.9.1. Klinik

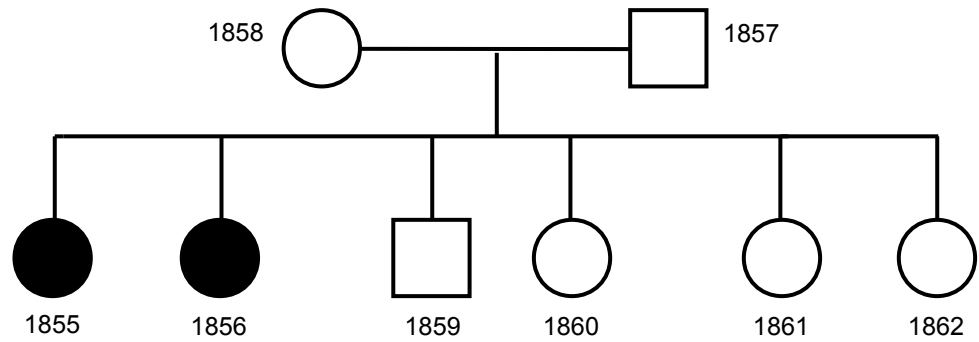
Es handelt sich um eine deutsche Familie mit sechs Kindern, wovon zwei an HSP erkrankt sind. Beide Patientinnen entwickelten sich zunächst normal. Bei der 37jährigen Patientin begann die Krankheit mit Gangstörungen im Alter von 24 Jahren. Sie hatte zum Untersuchungszeitpunkt einen IQ von 60, der jedoch parallel zur Zunahme der kortikalen frontoparietaler Atrophie weiter abfällt. Bis zum Alter von 36 Jahren war die Patientin stark adipös (BMI von 36), verlor dann jedoch aufgrund ihrer Dysphagie innerhalb einiger Monate stark an Gewicht, so dass sie momentan einen BMI von 24 hat. Die Patientin leidet neben der mentalen Retardierung und der Dysphagie unter Nystagmus, Dysarthrie, urinärer Inkontinenz, Atrophie der Handmuskeln und schmerzhaften Muskelkrämpfen vor allem in den Oberschenkel. Sie kann mit Hilfe eines Stockes weniger als 50m gehen, wobei die Geschwindigkeit sehr stark vermindert ist (180sec für 10m). Insgesamt ergibt sich für die Patientin ein SPRS-Score von 40 Punkten.

Die 6 Jahre jüngere Schwester erkrankte mit 20 Jahren, ist weniger schwer betroffen (SPRS-Score 28) und kann noch 3km gehen. Auch diese Patientin ist adipös (BMI von 34,7).

Beide Patientinnen leiden unter Lymphangiomasie der unteren Extremität und progressiver kortikaler frontoparietaler Atrophie mit zunehmendem geistigem Verfall. Außerdem zeigt sich ein ataktisches Gangbild bei Spastik und Hyperreflexie der unteren Extremität. In der Bildgebung stellten sich Veränderungen der weißen Substanz, ein dünnes Corpus callosum sowie eine Dilatation der lateralen Ventrikel dar.

3.9.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
D16S3121	1 1	2 1	1 2	2 1	2 1	1 1	1 1	2 1
Paraplegin	1 2	2 2	1 2	2 2	2 2	2 2	1 2	2 2
D16S303								

SPG14

D3S1580	2 2	2 2	2 2	2 2	2 2	2 1	2 2	2 2
D3S1601	2 1	2 1	2 2	2 1	2 1	1 3	2 1	2 1
D3S3669	2 1	2 2	2 1	1 1	1 1	1 1	1 1	2 1

SPG15

D14S1038	3 2	3 2	3 3	3 1	3 1	2 1	3 1	3 2
D14S125	2 1	2 1	2 2	2 2	2 2	1 2	2 2	2 1
Spastizin	1 3	1 3	1 2	1 4	1 4	3 4	2 4	2 3
D14S61								

SPG20

D13S1293	3 3	2 1	3 2	3 1	2 1	1 3	2 1	2 3
D13S220	2 1	1 2	2 1	2 2	1 2	2 1	1 2	1 1
Spartin	1 2	2 1	1 2	1 1	2 1	1 2	2 1	2 2
D13S219	3 2	1 2	3 1	3 2	1 2	2 2	1 2	1 2
D13S1808								

SPG21

D15S1009	1 1	1 2	2 1	2 1	2 2	1 2	1 1	2 1
D15S108	2 2	2 1	1 2	1 2	1 1	2 1	2 2	1 2
Maspardin	2 2	2 2	1 2	1 2	1 2	2 2	2 2	1 2
D15S1507	3 1	3 2	1 3	1 1	1 2	1 2	3 1	1 1
D15S1020								

SPG26

D12S368	2 1	3 4	2 3	2 4	3 1	1 4	3 1	2 4
D12S1686	1 1	1 2	1 1	1 2	1 1	1 2	1 1	1 2
D12S1660	2 1	1 1	2 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1

Die LOD-Scores berechnen sich damit auf folgende Werte: für SPG7 -5,3, für SPG14 -0,5, für SPG15 1,1, für SPG20 -5,7, für SPG21 -5,9 und für SPG26 -3,3.

Beurteilung der genetischen Analyse

Für SPG7, SPG14, SPG20, SPG21 und SPG26 konnte in der Familie 9 eine Kopplung ausgeschlossen werden. Für alle Marker von SPG15 weisen beide Geschwister einen identischen Haplotyp auf und sind diskordant zu allen gesunden Geschwistern, was mit einer Kopplung zu SPG15 vereinbar wäre.

In der bereits vor Beginn dieser Arbeit durchgeführten Studie konnte gleichzeitig für diese Familie eine Kopplung zu SPG11 und nachfolgend für beide Schwestern eine heterozygote Mutation c.5798delC im Spatacsin-Gen festgestellt werden.^{53, 58}

In 2011 wurde jetzt durch eine erneute diagnostische Sequenzanalyse des Spatacsin-Gens bei beiden Schwestern eine zweite heterozygote trunkierende Spatacsin-Mutation nachgewiesen und somit die Diagnose einer SPG11 gesichert.

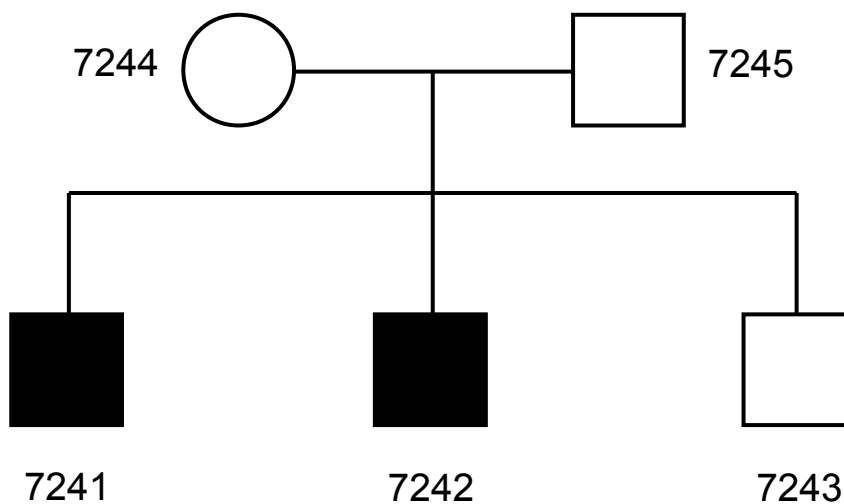
3.10. Familie 10

3.10.1. Klinik

Leider wurden für diese Familie keine klinischen Angaben zur Verfügung gestellt bis auf die Information, dass beide Brüder eine komplizierte, frühmanifeste HSP mit mentaler Retardierung aufweisen. Zum Zeitpunkt der Diagnose und Veranlassung der Untersuchung waren die beiden betroffenen Brüder 16 und 27 Jahre alt.

3.10.2. Genetik

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:



SPG7

D16S3026
D16S3121
Paraplegin
D16S303

1	2
2	1
2	1

1	1
2	2
2	1

1	1
2	2
2	1

1	2
2	1
2	1

1	1
2	2
2	2

SPG14

D3S1580
D3S1601
D3S3669

1	3
3	2
1	2

3	1
1	3
1	1

3	2
1	4
1	1

2	3
4	2
1	2

3	2
3	4
1	1

SPG15

D14S1038
D14S125
Spastizin
D14S61

1	1
1	1
1	2

1	1
1	2
1	3

1	1
2	1
3	2

1	2
1	2
2	2

1	1
2	1
3	2

SPG20

D13S1293
D13S220
Spartin
D13S219
D13S1808

1	3
1	3
3	2
1	1

1	4
1	1
3	1
1	3

4	2
1	2
1	2
3	2

2	3
2	3
2	2
2	1

1	2
1	2
3	2
1	2

SPG21

D15S1009
D15S108
Maspardin
D15S1507
D15S1020

3	2
2	1
1	1
1	1

3	1
2	2
1	1
1	1

1	2
2	1
1	1
1	1

2	1
1	3
1	2
1	2

1	2
2	1
1	1
1	1

SPG26

D12S1592
D12S368
D12S1686
D12S1660

1	3
1	1
3	1

1	1
1	2
1	3
3	2

1	2
2	3
3	1
3	1

2	2
3	3
1	2
1	3

1	3
2	3
3	1
2	1

Die Kopplungsuntersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse: für SPG7 LOD-Score -7,8, für SPG14 -5,6, für SPG15 -2,5, für SPG20 -7,6, für SPG21 -4,9 und für SPG26 -1,8.

Beurteilung der genetischen Analyse

Für SPG7, SPG14, SPG15, SPG20 und SPG26 weisen die beiden betroffenen Brüder jeweils einen diskordanten Haplotyp auf, so dass eine Kopplung der Familie 9 zu diesen Loci ausgeschlossen werden kann.

3.11. Ergebnisse aller Familien im Überblick

3.11.1. Fragebogen und HSP rating scale

Die folgende Tabelle (Tabelle 5) gibt einen Überblick über das Alter der Patienten zu Beginn des freien Sitzens, Gehens und Sprechens sowie zum Erkrankungsbeginn, ihrer Schulbildung und erhaltener spezieller Förderung.

Familie Nr	Geschlecht	Alter	Beginn Sitzen (Monate)	Beginn Gehen (Monate)	Beginn Sprechen	aktueller Entwicklungsstand	Beginn HSP	Schule	spezielle Förderung
1	♂	20	6	17	6Monate erste Worte, dann verzögert	MR	17Monate	Realschule, 8.Klasse	Bewegungsth
2	♂	25	6	11	normal	MR	3Jahre	Realschulabschluss	Bewegungsth
3	♂	12	8-9	12	12Monate	MR	3Jahre	Standard, 2.Klasse	keine
4	♂	19	nie alleine	10Jahre	3Jahre	IQ 59	1Jahr	Standard, 8.Klasse	Bewegungsth
5	♀	24				MR	13Jahre		
	♂	22				MR	13Jahre		
6	♀	15	7	11	unbekannt	IQ 67	4Jahre	keine	Bewegungsth
7	♂	17	8	11	8Monate	IQ 53	4Jahre	Standard, 7.Klasse	Bewegungsth
8	♀	12	8	14	15Monate	MR	3Jahre	Sonderschule, 5.Klasse	Bewegungsth
9	♀	37				IQ 60	24Jahre		
	♀	31				MR	20Jahre		
10	♂	27				MR			
	♂	16				MR			

Tabelle 5: Entwicklung der Patienten (MR: mentale Retardierung, Bewegungsth: Bewegungstherapie)

In der folgenden Tabelle (Tabelle 6) sind die Klinik der Patienten sowie die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung und der HSP rating scale (SPRS) dargestellt.

Familie Nr	Geschlecht	mentale Retardierung	TCC	zusätzliche Symptome	zerebrale Bildgebung	SPRS		
						motorische Funktion	Spastizität, Schwäche	Total-Score
1	♂	X		Dysarthrie	Normal	13	8	21
2	♂	X		gestörtes Vibrationsempfinden Dysarthrie Muskelatrophie untere Extremität	Normal	8	7	16
3	♂	X		Obstipation Polyurie	Normal	7	6	14
4	♂	X		Dysarthrie	Veränderungen weiße Substanz	12	9	23
5	♀	X						
	♂	X						
6	♀	X		Mikrozephalie	Normal	13	9	23
7	♂	X	X	Gangataxie Dysmetrie Dysarthrie	TCC Veränderungen weiße Substanz	16	10	26
8	♀	X		Quadrizepskontrakturen fast Anarthrie Persönlichkeitsveränderungen	Veränderungen weiße Substanz	22	15	41
9	♀	X	X	Dysarthrie Dysphagie urinäre Inkontinenz Nystagmus Atrophie der Handmuskeln schmerzhafte Muskelkrämpfe	TCC Veränderungen weiße Substanz progressive kortikale frontoparietale Atrophie	18	11	40
	♀	X	X	Dysarthrie Amyotrophie	TCC Veränderungen weiße Substanz progressive kortikale frontoparietale Atrophie	16	10	28
10	♂	X						
	♂	X						

Tabelle 6: zusätzliche Symptome, zerebrale Bildgebung und SPRS der Patienten (TCC: thin Corpus callosum)

3.11.2. Kopplungsanalyse

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 7) gibt einen Überblick über die berechneten LOD-Scores aller Familien. Dabei bezeichnet der Wert unter 1 den LOD-Score unter Berücksichtigung der Konsanguinität, der Wert unter 2 den Score ohne deren Einberechnung.

SPG	7		14		15		20		21		26	
Fam Nr	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	-5,15	-3,6	nd	nd	nd	nd	-1,27	0,25	-1,74	0,25	nd	nd
2	-1,6	0,25	-1,3	-0,16	-3,8	-2,6	-1,66	0,246	-6,1	-3,6	-1,9	0,22
3	-1,8		-1,9		-1,9		-1,9		-1,9		-1,9	
4	-1,7		-1,1	-1,8	-2,7	-1,8	1,0	0,123	nd	nd	-1,4	-0,5
5	-6,6	-7,0	1,98	0,99	-1,4	-0,8	-1,9	-3,1	-5,9	-9,1	-2,2	-1,53
6	-1,1	-1,6	-5,4	-3,6	-2,1	-0,11	-0,7	0,37	-3,3	-1,4	-1,6	0,25
7	-1,75	0,123	-1,7	0,123	-1,7	0,123	-1,7	0,1	-1,8	0,123	-2,2	-1,0
8	-1,87		0,12		0,0		-1,8		0,125		0,125	
9		-5,3		-0,5		1,1		-5,7		-5,9		-3,3
10		-7,8		-5,6		-2,5		-7,6		-4,9		-1,8

Tabelle 7: LOD-Scores (nd: not done)

4. Diskussion

Insgesamt handelt es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um eine genetisch heterogene Gruppe. Für drei Familien (Familien Nr 4, 5 und 9) waren die erhobenen Ergebnisse gut vereinbar mit der Kopplung zu jeweils einem der untersuchten Loci. Damit bestätigen die erhobenen Ergebnisse, dass die autosomal-rezessiv vererbte HSP mit den zusätzlichen Symptomen dünnes Corpus callosum und/oder mentaler Retardierung stärker heterogen ist als ursprünglich angenommen. Eine weitere Ursache für die fehlende Kopplung könnte auch sein, dass differentialdiagnostisch noch andere Erkrankungen wie zum Beispiel Stoffwechselstörungen in Frage kommen, insbesondere da bei einem Großteil der Familien Konsanguinität vorliegt. Auch wurden nicht zu allen HSP-Formen Kopplungsuntersuchungen durchgeführt, bei denen eine mentale Retardierung auftreten kann. Einige differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehende autosomal-rezessive HSP Formen wie SPG32 und SPG35 wurden außerdem erst nach Beginn dieser Arbeit erstmals beschrieben. Nicht untersucht wurde beispielsweise SPG23, wobei ebenfalls eine mentale Retardierung auftritt. Allerdings leiden die an dieser Form der HSP erkrankten Patienten auch an einigen charakteristischen, recht auffälligen zusätzlichen Symptomen wie Haut- und Haardepigmentationsstörungen, Skoliose und Gesichtsdysmorphien, die bei den hier untersuchten Familien nicht berichtet wurden. Deshalb schien eine genetische Untersuchung des SPG23-Lokus bei diesen Familien nicht sinnvoll. Des Weiteren tritt auch bei einigen nicht autosomal-rezessiv vererbten Formen der HSP mentale Retardierung auf, unter anderem bei den autosomal-dominant vererbten SPG4, SPG9 und SPG38 und bei allen komplizierten X-chromosomal vererbten Formen (SPG1,2 und 16). Da bei keinem der untersuchten Patienten eine positive Familienanamnese für HSP vorliegt, ist ein autosomal-dominanter Erbgang eher unwahrscheinlich. Grundsätzlich muss aber auch für konsanguine Familien mit nur einem Patienten alternativ das Vorliegen einer Neumutation für eine autosomal-dominante HSP (z.B. SPG4) oder auch bei männlichen Patienten Hemizygotie für eine X-chromosomale HSP (z.B. SPG2) erwogen werden. Sämtliche Patienten der Familien 1 bis 4 und der Familie 10 erkrankten im Alter zwischen einem und vier Jahren. Damit kann auch das Vorliegen von SPG1 ausgeschlossen werden, da diese Form der HSP nur als kongenitale Erkrankung auftritt. SPG2 ist häufig mit Veränderungen der weißen Substanz assoziiert, so dass auch diese Form der HSP zumindest für die Patienten der Familien 1 bis 3 eher unwahrscheinlich ist.

4.1. Definition und Diskussion mentale Retardierung und dünnes Corpus callosum

Kriterien für den Einschluss einer Familie in die Untersuchung waren wie oben beschrieben das Vorliegen einer mentalen Retardierung und/oder eines dünnen Corpus callosums.

Unter dem Begriff der mentalen Retardierung wurden für diese Studie sowohl Kinder bzw. Jugendliche mit einer verzögerten geistigen Entwicklung als auch Erwachsene mit einer Intelligenzminderung eingeschlossen.

In der ICD-10-Klassifikation wird Intelligenzminderung definiert als eine sich in der Entwicklung manifestierende, stehen gebliebene oder unvollständige Ausbildung der geistigen Fähigkeiten mit besonderer Beeinträchtigung von Fertigkeiten, die zum Intelligenzniveau beitragen, wie zum Beispiel Kognition, Sprache, motorische und soziale Fertigkeiten. Das Anpassungsverhalten ist dabei stets beeinträchtigt. Die WHO beschreibt des Weiteren auch die Auswirkungen der Intelligenzminderung auf die funktionale Gesundheit. Sie unterscheidet dabei Schädigung (impairment) als Beeinträchtigung einer Körperfunktion oder Körperstrukturen, Behinderung (disability) als Beeinträchtigung in Aktivität und Teilhabe sowie Benachteiligung (handicap) als die erlebte Zurücksetzung eines behinderten Menschen durch seine Umwelt.

Die Klassifikation der unterschiedlichen Ausprägungsgrade kognitiver Leistungsminderung orientiert sich am Intelligenzquotienten (IQ). Als Normbereich gelten IQ-Werte zwischen 70 und 130. In der ICD-10-Klassifikation werden vier verschiedene Grade der Intelligenzminderung definiert: leichte Intelligenzminderung mit einem IQ von 50-69, mittelgradige (IQ 35-49), schwere (IQ 20-34) und schwerste mit einem IQ von unter 20. Grenzwertig niedrige Intelligenz mit IQ-Werten von 70 bis 84 wird in einem anderen Kapitel der ICD-10 unter dem Begriff der Lernbehinderung kodiert.⁶³ Die Prävalenz der Intelligenzminderung liegt insgesamt bei ca 3%. Dabei entfallen 0,3-0,4% auf mittelgradige bis schwerste Intelligenzminderung.^{64, 65}

Bezüglich der Ätiologie der mentalen Retardierung unterscheidet man pränatale Ursachen wie chromosomale und genetische Störungen, Missbildungen und exogene Einflüsse, die am häufigsten ursächlich sind, perinatale Ursachen wie zum Beispiel Entzündungen und Sauerstoffmangel, die sich zwischen der 28.Schwangerschaftswoche und dem 7.Lebenstag ereignen, sowie postnatale Ursachen wie Entzündungen, Traumen und Enzephalopathien. Störungen des Corpus callosum werden verursacht durch eine abnorme Entwicklung dieser Gehirnstruktur. Diese Entwicklungsstörungen können durch viele verschiedene Faktoren bedingt sein wie zum Beispiel prä- und postnatale Infektionen, Chromosomenabberationen oder toxische metabolische Konditionen wie das fetale Alkoholsyndrom.⁶⁶

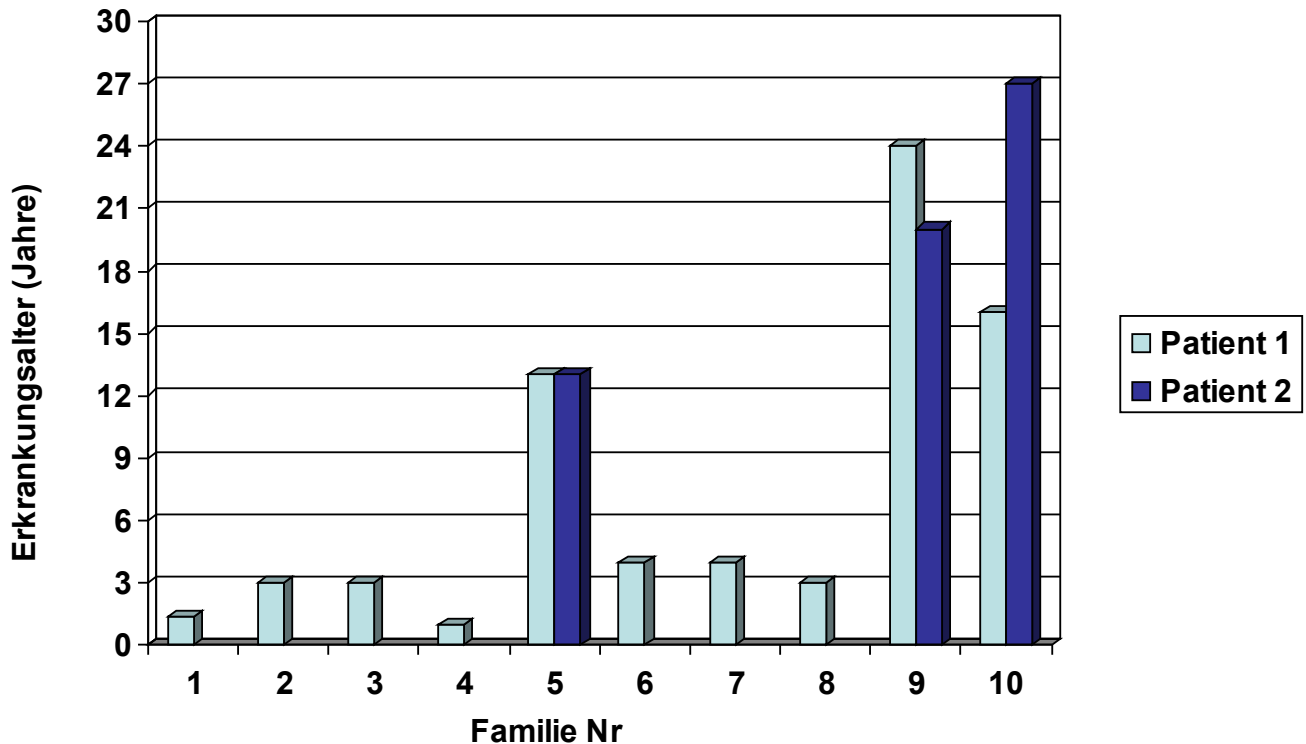
Man unterscheidet vier verschiedene Arten der Störung: komplette und partielle Agenesie, Hypoplasie und Dysgenese. Bei der kompletten Agenesie ist das Corpus callosum überhaupt

nicht ausgebildet. Bei der partiellen Agenesie wurde die zunächst normale Entwicklung gestoppt, so dass nur der vordere Teil des Corpus callosum vorhanden ist. Das hypoplastische Corpus callosum hat dagegen die normale anatomische Struktur, ist jedoch dünner. Dabei ist noch unklar, ob nur weniger aber voll funktionsfähige Nervenstränge vorhanden sind oder ob diese auch in der Funktion gestört sind.⁶⁷ Dysgenese beschreibt allgemein eine unvollständige oder inkomplette Entwicklung. Auch partielle Agenesie und Hypoplasie fallen damit unter diesen Begriff. Die Prävalenz von Störungen des Corpus callosum wird auf 4 pro 1000 geschätzt.⁶⁷ Viele Personen mit Störungen des Corpus callosum sind beschwerdefrei. Andere zeigen Entwicklungsverzögerungen bis zur mentalen Retardierung, Sensibilitätsstörungen bei gleichzeitig hoher Toleranz gegenüber Schmerzen, Schlafstörungen oder Aufmerksamkeitsdefizite. Die Patienten haben Schwierigkeiten, komplexe Aufgaben zu bewältigen und Probleme zu lösen. Sie sind sozial oft unreif, können sich die Konsequenzen ihres Verhaltens nur schwer vorstellen und haben Schwierigkeiten mit sozialer Interaktion. Des Weiteren können zerebrale Krampfanfälle, Hydrozephalus und Spastik auftreten. Diese sehr unspezifischen Symptome werden nicht selten fälschlicherweise dem Vorliegen eines Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), einer psychiatrischen Erkrankung oder einer Lernschwäche zugeschrieben. Mittels zerebraler Bildgebung lässt sich die Diagnose einer Störung des Corpus callosum aber leicht stellen.⁶⁷

4.2. Vergleich der untersuchten Familien und der Kopplungsergebnisse

Bei sechs der sieben Patienten, von denen diesbezüglich genauere Angaben vorlagen, verlief die frühkindliche motorische Entwicklung zunächst normal. Sie begannen mit sechs bis neun Monaten zu sitzen und mit 11 bis 17 Monaten zu gehen. Mit Beginn des Gehens fiel oftmals ein spastisches Gangbild auf. Das Erkrankungsalter lag insgesamt zwischen 17 Monaten und 24 Jahren und zeigt damit eine große Bandbreite. Allerdings lässt sich eine Häufung um das dritte und vierte Lebensjahr beobachten (fünf von 11 Patienten). Viele Formen der HSP beginnen in der Kindheit oder Jugend. So auch die hier untersuchten Formen SPG15, 20, 21 und 26. SPG7 und 14 beginnen dagegen eher im Erwachsenenalter, im Schnitt um das 30. Lebensjahr. Bei vier der untersuchten Patienten wurde die Erkrankung erst nach der ersten Lebensdekade manifest, interessanterweise auch für die Patienten der Familie 5, deren Ergebnisse mit einer Kopplung zu SPG14 vereinbar sind.

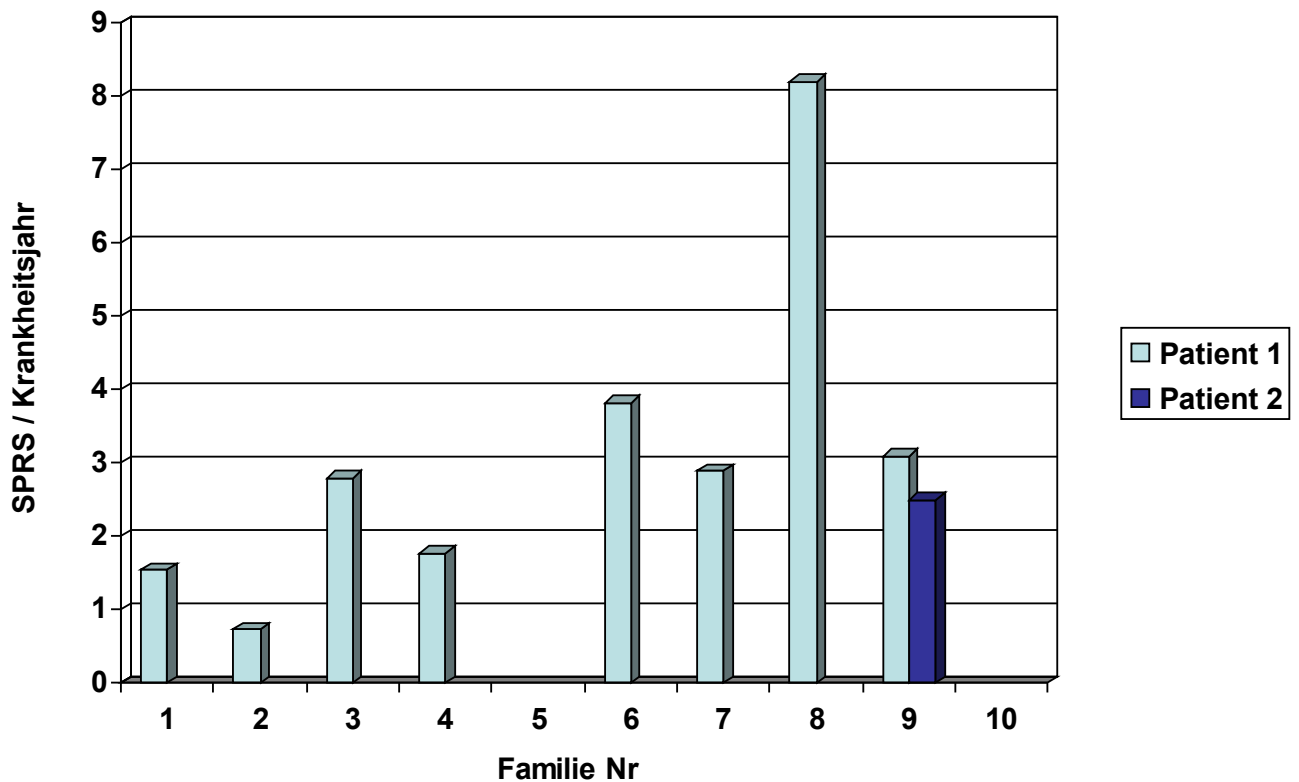
Die nachfolgende Grafik (Grafik 1) gibt eine Übersicht über das Alter der Patienten zu Beginn der Erkrankung.



Grafik 1: Erkrankungsalter

Alle Patienten litten unter mentaler Retardierung. Ein Großteil (fünf von sieben Patienten, von denen diesbezüglich Informationen vorlagen) konnte trotzdem eine normale Schule besuchen. Ein Patient ging überhaupt nicht zur Schule, eine andere Patientin besuchte die Sonderschule. Bei den meisten beschränkte sich die spezielle Förderung auf Bewegungstherapie, was jedoch teilweise auch auf die regional schlechteren Fördermöglichkeiten zurückgehen kann.

Das Ergebnis der erhobenen Spastic Paraplegia Rating Scale reicht von 14 bis 41 Punkte. Dabei lässt sich keine direkte Korrelation zwischen Alter zu Beginn der Erkrankung und momentanem Score feststellen. So erkrankte der Patient aus Familie 3 im Alter von drei Jahren und erreicht nach neun Krankheitsjahren ein Ergebnis von 14 Punkten. Die Patientin aus Familie 8 erkrankte im selben Alter und erreichte nach der gleichen Krankheitsdauer einen sehr hohen Score von 41 Punkten, so dass für diese Patientin von einem ungewöhnlich rasch progredienten Krankheitsverlauf auszugehen ist. Auch Veränderungen im ZNS scheinen nicht unbedingt die Schwere der Erkrankung zu beeinflussen. So ist bei der Patientin aus Familie 6 die zerebrale Bildgebung bei einem SPRS-Score von 23 Punkten normal, bei dem Patient aus Familie 7 zeigen sich dagegen bei einem um nur drei Punkte höheren Score ein dünnes Corpus callosum und auch Veränderungen der weißen Substanz. Die nachfolgende Grafik (Grafik 2) gibt einen Überblick über die Zunahme des SPRS-Scores pro Krankheitsjahr.



Grafik 2: Zunahme des SPRS Scores pro Krankheitsjahr

Des Weiteren fällt die starke Heterogenität bezüglich der zusätzlichen Symptome ins Auge: einige Patienten zeigen nur ein oder zwei zusätzliche Symptome während andere unter multiplen weiteren Beschwerden leiden. Ein sehr häufiges Symptom innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs ist die Dysarthrie, unter der insgesamt sieben (Patienten der Familien 1, 2, 4, 7, 8, und 9) von neun Patienten leiden. Dieses zusätzliche Symptom wurde bereits für SPG7, 11, 15, 20, 21 und 26 beschrieben. Für die Familien 1, 2, 7 und 8 lässt sich eine Kopplung zu diesen Loci ausschließen. Für Familie 4 wäre eine Kopplung zu SPG20 möglich, für Familie 9 eine zu SPG15. Allerdings konnte für Familie 9 in weiteren Untersuchungen eine Kopplung zu SPG11 bewiesen werden.

Das Auftreten eines Mikrozephalus wie bei der Patientin der Familie 6 wurde bisher bei an SPG23 erkrankten Personen beschrieben.³³ Die Patientin weist jedoch keine Haar- und Hautdepigmentationsstörungen oder Gesichtsdysmorphismen auf, wie sie für diese Form der HSP typisch sind.

Der Patient der Familie 7 leidet sowohl unter mentaler Retardierung als auch an einem dünnen Corpus callosum. Ein dünnes Corpus callosum wurde bisher nur für SPG11 und 21 beschrieben, die beide durch die Kopplungsuntersuchungen ausgeschlossen werden konnten. Dies lässt vermuten, dass weitere HSP-Formen mit einem dünnen Corpus callosum einhergehen.

Persönlichkeitsveränderungen oder -störungen, Dysathrie und mentale Retardierung wie bei der Patientin der Familie 8 finden sich sowohl bei SPG20 als auch bei SPG21. Allerdings wurden auch hier diese HSP-Formen durch die Kopplungsuntersuchungen ausgeschlossen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch diese Arbeit die große Heterogenität der autosomal-rezessiven HSP mit mentaler Retardierung und/oder dünnem Corpus callosum bestätigt wurde. Die gewonnenen Daten ließen sich auch in weiteren Untersuchungen verwenden, um noch andere HSP Formen auszuschließen, gerade auch in Hinblick auf die nach Beginn dieser Arbeit entdeckten SPG, bzw um ein positives Kopplungsergebnis zu erhalten.

Kopplungsuntersuchungen sind insgesamt ein wichtiges Instrument zur Eingrenzung von Kandidatenregionen. Bei positivem Kopplungsergebnis zu einem Locus mit bereits bekanntem Gen kann eine Untersuchung auf Sequenzveränderungen angeschlossen werden. Familien mit negativem Kopplungsergebnis können dagegen in weitere Untersuchungen zur Identifizierung neuer Loci und Gene eingeschlossen werden.

Die klinische Relevanz der weiteren Charakterisierung der HSP ergibt sich aus der damit besseren genetischen Beratung für betroffene Patienten und Familien auch in Hinblick auf das Wiederholungsrisiko für weitere Angehörige bis hin zur Pränataldiagnostik.

Darüber hinaus ist die Identifikation neuer Genorte und Gene wiederum Voraussetzung für weiterführende Untersuchungen hinsichtlich der Pathomechanismen, für Tiermodelle und für neue Therapieansätze.

5. Anhänge

5.1. Patientenfragebogen

1. ALLGEMEINE ANGABEN

Persönliche Daten der/des PatientIn

.....

Datum der Untersuchung:

Stempel des untersuchenden Arztes:

2. ENTWICKLUNG

Meilensteine:

Freies Sitzen (Monate):

Freies Laufen (Monate):

Erste Worte (Monate):

Kindergarten Standardbetreuung Fördereinrichtung Ab (Monat/Jahr)/.....

Ggf. welche:

.....

Schule Standardbetreuung Fördereinrichtung Ab (Monat/Jahr)/.....

Ggf. welche:

.....

Ggf. Schulabschluss: Hauptschule Realschule Gymnasium

Abschlussnote:

Ggf. Berufsausbildung zu:

läuft

abgeschlossen

Spezielle Förderung (Sprache, Ergotherapie, Bewegungstherapie etc.) eingeleitet/erhalten:

..... Ab (Monat/Jahr)/.....

..... Ab (Monat/Jahr)/.....

Aktueller Entwicklungsstand:

Mental altersgerecht verzögert, etwa entsprechend Alter (Jahre)

3. ZEREBRALE BILDGEBUNG

MRI

- unauffällig nein ja
- dünnes Corpus Callosum nein ja
- Atrophie nein ja
- Mikrozephalie nein ja
- Veränderungen der weißen Substanz nein ja
- Vergrößerung der Sulci nein ja
- Vergrößerung der Ventrikel nein ja
- anderes:

4. AKTUELLE BEFUNDE

Auge:

rechts

- unauffällig nein ja
- Sehschwäche nein ja
- Optikusatrophie nein ja
- Nystagmus nein ja
- Sakkaden nein ja
- Makulopathie nein ja
- Katarakt nein ja
- Glaukom nein ja
- anderes:

links

- unauffällig nein ja
- Sehschwäche nein ja
- Optikusatrophie nein ja
- Nystagmus nein ja

Sakkaden	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Makulopathie	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Katarakt	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Glaukom	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
anderes:

ZNS/PNS:

unauffällig	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Retardierung	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Demenz	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
geistiger Verfall	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Neuropathie	
sensorisch	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
motorisch	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Sensibilitätsstörungen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, wo:
Pyramidenbahnzeichen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, welche:
Epilepsie	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
visuelle Agnosie	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Vergesslichkeit	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Konfabulation	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Perseveration	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
anderes:

Skelett:

unauffällig	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Minderwuchs	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Skoliose	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Spondylose	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Scapula alata	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Skelettanomalitäten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja, welche:
multiple Bandscheibenvorfälle	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
anderes:

Haut, Haare:

unauffällig	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
Hautpigmentationsstörungen	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja

Haarpigmentationsstörungen nein ja

anderes:

Gesicht, Schädel:

unauffällig nein ja

Dysmorphismen nein ja

Mikrognathie nein ja

Retrognathie nein ja

anderes:

Gastrointestinaltrakt:

unauffällig nein ja

Dysphagie nein ja

gastroösophagealer Reflux nein ja

persistierendes Erbrechen nein ja

Darmdysfunktion nein ja

anderes:

Motorik:

unauffällig nein ja

Atrophie der Handmuskeln nein ja

Dysdiadochokinese nein ja

choreoathetoide Bewegungen nein ja

Koordinationsstörungen nein ja

Zungentremor nein ja

posturaler Tremor nein ja

adduzierte Daumen nein ja

anderes:

Sprache:

unauffällig nein ja

Dysarthrie nein ja

motorische Aphasie nein ja

anderes:

Psyche:

- | | |
|------------------------|-------------|
| unauffällig | O nein O ja |
| emotionale Labilität | O nein O ja |
| Persönlichkeitsstörung | O nein O ja |
| psychotische Episoden | O nein O ja |
| affektive Störung | O nein O ja |
| anderes: | |

5.2. Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)**(1) Walking distance without pause**

Due to history, walking aids allowed

- 0: Normal, unlimited
- 1: Abnormal exhaustion due to spasticity after more than 500m
- 2: Walking distance less than 500m
- 3: Walking distance less than 10 m
- 4: Unable to walk

(2) Gait quality

Patient is asked to walk as fast as possible a 10 meter distance including one turn

- 0: Normal
- 1: Mild stiffness, running still possible
- 2: Clearly spastic gait, interfering with running
- 3: Spastic gait requiring use of canes/walker
- 4: Unable to walk for a 10 meter distance even with maximal support

(3) Maximum gait speed

Time for a 10 meter distance including one turn, taken by stop watch

- 0: Normal
- 1: Slightly reduced (10m: ≥ 5 s)
- 2: Moderately reduced (10m: ≥ 10 s)
- 3: Severely reduced (10m: ≥ 20 s)
- 4: Unable to walk for a 10m distance or time ≥ 40 s

(4) Climbing stairs

5 steps upstairs - turn - 5 steps downstairs

- 0: Normal: needs no support of the banister
- 1: Mild impairment: needs intermittent support of the banister
- 2: Moderate impairment: needs permanent support of the banister
- 3: Severe impairment: needs support of another person or additional walking aid to perform task
- 4: Unable to climb stairs

(5) Speed of stair climbing

Time for 5 steps upstairs - turn - 5 steps downstairs, taken by stop-watch

- 0: Normal
- 1: Slightly reduced (≥ 5 s to perform task)
- 2: Moderately reduced (≥ 10 s to perform task)
- 3: Severely reduced (≥ 20 s to perform task)
- 4: Unable to climb stairs

(6) Arising from chair

Patient attempts to arise from a straight-back wood or metal chair with arms folded across chest

- 0: Normal
- 1: Slow, or may need more than one attempt.
- 2: Pushes self up from arms of seat.
- 3: Tends to fall back and may have to try more than one time but can get up without help.
- 4: Unable to arise without help.

(7) Spasticity -hip adductor muscles (Modified Ashworth scale)

Score more severely affected side

- 0: No increase in muscle tone
- 1: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release
- 2: More marked increase in muscle tone through most of the range of motion
- 3: Considerable increase in muscle tone - passive movement is difficult
- 4: Limb stiff in adduction

(8) Spasticity -knee flexion (Modified Ashworth scale)

Score more severely affected side

- 0: No increase in muscle tone
- 1: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release
- 2: More marked increase in muscle tone through most of the range of motion

- 3: Considerable increase in muscle tone - passive movement is difficult
- 4: Limb stiff in flexion or extension

(9) Weakness -hip abduction (Medical Research Council 1976)

- 0: No weakness
- 1: Mild weakness (4/5)
- 2: Moderate weakness (3/5)
- 3: Severe weakness (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

(10) Weakness -foot dorsiflexion (Medical Research Council 1976)

- 0: No weakness
- 1: Mild weakness (4/5)
- 2: Moderate weakness (3/5)
- 3: Severe weakness (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

(11) Contractures of lower limbs

Score in supine position

Hip extension: lumbar spine and thighs touch the underlay. Hip abduction: abduction up to an angle of $>60^\circ$ between the legs possible

Knee extension: thigh and calf touch the underlay

Ankle dorsal extension: $> 10^\circ$ possible. Ankle pronation: $> 10^\circ$ possible

- 0: No contractures
- 1: Mild, not fixed abnormal position of one joint (unilaterally or bilaterally)
- 2: Fixed contracture of one joint (unilaterally or bilaterally)
- 3: Fixed contracture of two joints (unilaterally or bilaterally)
- 4: Fixed contracture of more than two joints (unilaterally or bilaterally)

(12) Pain due to SP related symptoms

- 0: None
- 1: $\leq 50\%$ of waking day present AND intensity 0 - 3 points on visual analogue scale
- 2: $\leq 50\%$ of waking day present AND intensity 4 - 10 points on visual analogue scale
- 3: $> 50\%$ of waking day present AND intensity 0 - 3 on visual analogue scale
- 4: $> 50\%$ of waking day present AND intensity 4 - 10 points on visual analogue scale

(13) Bladder and bowel function

- 0: Normal bladder and bowel function
- 1: Urinary or fecal urgency (difficulties to reach toilet in time)
- 2: Rare and mild urge incontinence (no nappy required)
- 3: Moderate urge incontinence (requires nappy or catheter when out of the house)
- 4: Permanent catheterization or permanent nappy

Inventory of complicating signs and symptoms:

Mental retardation

Dementia

Psychosis

Epilepsy

Visual loss (c.c. <0.8)

Cataract

Gaze evoked nystagm

Dysarthria

Dysphagia

Limb ataxia

Gait ataxia

Extrapyramidal motor signs

Muscle wasting (upper limbs)

Muscle wasting (lower limbs)

Loss of muscle stretch reflexes (upper limbs)

Loss of muscle stretch reflexes (lower limbs)

Impaired touch sense

Impaired pinprick sensation

Impaired vibration sense

Impaired joint position sense

Impaired temperature discrimination

Facial dysmorphism

Skin abnormalities

Skeletal abnormalities

Others

Literaturverzeichnis

- 1) Bell et al: on hereditary ataxia and spastic paraplegia, Treasury, Human Inheritance, 1939, Vol.4, S141-181
- 2) Malin: zur Differentialdiagnose der hereditären spastischen Spinalparalyse, Nervenarzt, 1976, Vol.47, S661
- 3) Oszvath: paralysis spinalis spastica familiaris, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1968, Vol.193, S287
- 4) Fink: Hereditary spastic paraplegia (126)
- 5) Fink: advances in the hereditary spastic paraplegia, Experimental Neurology, 2003, Vol. 184, S106-110
- 6) Fink: the hereditary spastic paraplegias - nine genes and counting, Arch Neurology, 2003, Vol. 60, S1045-1049
- 7) Jouet et al: X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA-Syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene, Nat. Genetics, 1994, Vol.7, S402-407
- 8) OMIM: #312920, spastic paraplegia 2
- 9) Reid: science in motion: common molecular pathological themes emerge in the hereditary spastic paraplegias, Journal of Medical Genetics, 2003, Vol.40, S81-86
- 10) Johnston et al: a sex-linked recessive form of spastic paraplegia, American Journal of Human Genetics, 1962, Vol.14, S83-94
- 11) Goldblatt et al.: X-linked spastic paraplegia: evidence for homogeneity with a variable phenotype, Clinical Genetics, 1989, Vol.35, S116-120
- 12) Orlacchio et al: hereditary spastic paraplegia - clinical genetic study of 15 families, Arch Neurology, 2004, Vol.61, S849-855
- 13) Wilkinson et al: a clinical, genetic and biochemical study of SPG7 mutations in hereditary spastic paraplegia, Brain, 2004
- 14) Casari et al: spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in Paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease, Cell, 1998, Vol.93
- 15) DeMichele et al: a new locus for autosomal recessive paraplegia maps to chromosome 16q24.3, American Journal of Genetics, 1998, Vol.63, S135-139
- 16) Meijer et al: a novel locus for pure recessive hereditary spastic paraplegia maps to 10q22.2-10q24.1, Annals of Neurology, 2004, Vol.56, S579-582
- 17) Murillo et al: genetic localization of a new locus for recessive familial spastic paraparesis to 15q13-15, Neurology, 1999, Vol.53, S50-56
- 18) Shibasaki et al: linkage of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum to chromosome 15q13-15, Annals of Neurology, 2000, Vol.48, S108-112

- 19) Brockmann et al: complicated hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum (HSP-TCC) and childhood onset, *Neuropediatrics*, 2005
- 20) Ölmez et al: further clinical and genetic characterization of SPG11: hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum, *Neuropediatrics*, 2006, Vol.37
- 21) Casali et al: clinical and genetic studies in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum, *Neurology*, 2004, Vol.62
- 22) Vazza et al: a new locus for autosomal recessive spastic paraplegia associated with mental retardation and distal motor neuropathy, SPG14, maps to chromosome 3q27-q28, *American Journal of Human Genetics*, 2000, Vol.67, S504-509
- 23) Hughes et al: SPG15, a new locus for autosomal recessive complicated HSP on chromosome 14q, *Neurology*, 2001, Vol.56, S1230-1233
- 24) OMIM: #300266, spastic paraplegia 16
- 25) Steinmuller et al: evidence of a third locus in X-linked recessive spastic paraplegia, *Journal of Human Genetics*, 1997, Vol.100, S287-289
- 26) Patel et al: the Silver syndrome variant of hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 11q12-q14, with evidence for genetic heterogeneity within this subtype, *American Journal of Human Genetics*, 2001, Vol.69, S209-215
- 27) Winner et al: kausale Behandlung bleibt Zukunftsmusik, *Neurotransmitter*, 2004, Vol.10, S55-59
- 28) Proukakis et al: Troyer syndrome revisited - a clinical and radiological study of a complicated hereditary spastic paraplegia, *Journal of Neurology*, 2004, Vol.251, S1105-1110
- 29) Cross et al: the Troyer syndrome - a recessive form of spastic paraplegia with distal muscle wasting, *Arch Neurology*, 1967, Vol.16
- 30) Auer-Grumbach et al: Troyer syndrome: a combination of central brain abnormality and motor neuron disease?, *Journal of Neurology*, 1999, Vol.246, S556-561
- 31) Simpson et al: Maspardin is mutated in Mast Syndrome, a complicated form of hereditary spastic paraplegia associated with dementia, *American Journal of Human Genetics*, 2003, Vol.73, S1147-1156
- 32) Rainier et al: neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease, presented at meeting of the American Society of Human Genetics, 2005
- 33) Blumen et al: a locus for complicated hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 1q24-q32, *Annals of Neurology*, 2003, Vol.54, S796-803
- 34) Hodgkinson et al: a novel form of autosomal recessive pure hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 13q14, *Neurology*, 2002, Vol.59, S1905-1909
- 35) Zortea et al: genetic mapping of a susceptibility locus for disc herniation and spastic paraplegia on 6q23.3-q24.1, *Journal of Medical Genetics*, 2002, Vol.39, S387-390

- 36) OMIM: #609195, spastic paraplegia 26
- 37) Wilkinson et al: a new locus for autosomal recessive complicated hereditary spastic paraplegia (SPG26) maps to chromosome 12p11.1-12q14, *Journal of Medical Genetics*, 2005, Vol. 42, S80-82
- 38) Farag et al: Troyer syndrome: report of the first "non-Amish" sibship and review. *American Journal of Medical Genetics*, 1994, Vol. 53, S383-385
- 39) Meijer et al: a novel locus for pure recessive hereditary spastic paraplegia maps to 10q22.2-10q24.1, *Annals of Neurology*, 2004, Vol. 56, S579-582
- 40) OMIM: #609727, spastic paraplegia 29
- 41) Orlacchio et al: New locus for hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 1p31.1-1p21.1, *Annals of Neurology*, 2005, Vol. 58, S423-429
- 42) Klebe et al: autosomal recessive spastic paraplegia (SPG30) with mild ataxia and sensory neuropathy maps to chromosome 2q37.3, *Brain*, 2006, Vol.129, S1456-1462
- 43) Zuchner et al: mutations in the mitochondrial protein REEP1 cause hereditary spastic paraplegia Type 31, *American Journal of Human Genetics*, 2006, Vol. 79, S365-369
- 44) Stevanin et al: a new locus for autosomal recessive spastic paraplegia (SPG32) on chromosome 14q12-q21, *Neurology*, 2007, Vol. 68, S1837-1840
- 45) Mannan et al: ZFYVE 27 (SPG 33), a novel spastin-binding protein, is mutated in hereditary spastic paraplegia, *American Journal of Human Genetics*, 2006, Vol. 29, S351-357
- 46) Macedo-Souza et al: reevaluation of a large family defines a new locus for X-linked recessive pure spastic paraplegia (SPG 34) on chromosome Xq25, *Neurogenetics*, 2008, Vol. 9, S225-226
- 47) Dick et al: a novel locus for an autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG 35) maps to 16q21-q23, *Neurology*, 2008, Vol. 71, S248-252
- 48) Schüle et al: autosomal dominant spastic paraplegia with peripheral neuropathy maps to chr12q23-24, *Neurology*, 2009, Vol. 72, S1893-1898
- 49) Hanein et al: a novel locus for autosomal dominant "uncomplicated" hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 8p21.1-q13.1, *Human Genetics*, 2007, Vol. 122, S261-273
- 50) Orlacchio et al: Silver Syndrome variant of hereditary spastic paraplegia: a locus to 4p and allelism with SPG 4, *Neurology*, 2008, Vol. 70, S1959-1966
- 51) Harding: classification of the hereditary ataxias and paraplegias, *Lancet*, 1983, Vol.1, S1151-1155
- 52) Harding: hereditary spastic paraplegias, *Seminars of Neurology*, 1993, Vol.13, S333-336
- 53) Hehr et al: long-term course and mutational spectrum of spatacsin-linked spastic paraplegia, *Annals of Neurology*, 2007, Vol.62, S656-665

- 54) Hanein et al: Identification of the SPG 15 Gene, encoding Spastizin, as a frequent cause of complicated autosomal-recessive spastic paraplegia, including Kjellin syndrome, American Journal of Human Genetics, 2008, Vol.82, S992-1002
- 55) Milewska et al: identification of novel spartin-interactors shows spartin is a multifunctional protein, Journal of Neurochemistry, 2009, Vol. 111, S1022-1030
- 56) Schüle et al: frequency and phenotype of SPG 11 and SPG 15 in complicated hereditary spastic paraplegia, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2009, Vol. 80, S1402-1404
- 57) Schüle et al: the spastic paraplegia rating scale, Neurology, 2006, Vol. 67, S430-434
- 58) Winner et al: clinical progression and genetic analysis in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum in spastic gait gene 11 (SPG11), Neurology, 2004, Vol. 61, S117-121
- 59) Olmez et al: further clinical and genetic characterization of SPG11: hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum, Neuropediatrics, 2006, Vol. 37, S56-66
- 60) Saiki et al: enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sick cell anemia, Science, 1985, Vol. 230, S1350-1354
- 61) Scharf et al: direct cloning and sequence analysis of enzymatically amplified genomic sequences, Science, 1986, Vol. 233, S1076-1078
- 62) Seyffert: Lehrbuch der Genetik, Gustav Fischer Verlag
- 63) ICD 10 Kapitel V: psychische und Verhaltensstörungen: Intelligenzstörung (F70-F79)
- 64) Spießl et al: Intelligenzminderung, Nervenheilkunde, 2007, Vol. 26, S603-614
- 65) Blanz et al: Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter, Schattauer Verlag
- 66) Nationale Organisation für Störungen des Corpus Callosum: Informationen über die Agenesie des Corpus callosum und andere Diagnosen
- 67) National Organization for Disorders of the Corpus Callosum