

Hereditäre spastische Paraplegie

Simone Sauter¹, Jürgen Neesen¹, Walter Paulus², Wolfgang Engel¹

Zusammenfassung

Die hereditären spastischen Paraplegien (HSP) bilden eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch eine progrediente Spastik und Hyperreflexie der Beine gekennzeichnet ist. Man unterscheidet eine unkomplizierte oder reine Form von einer komplizierten Form mit zusätzlichen neurologischen Symptomen wie Opticusatrophie, Taubheit und mentale Retardierung. Neuropathologisch findet man eine Degeneration der kaudalen Pyramidenbahn und der Hinterstränge. Die Erkrankung kann autosomal dominant, autosomal rezessiv oder X-chromosomal rezessiv vererbt werden. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine autosomal dominante Vererbung vor. Bisher sind 15 Genloci bekannt die bei der Entstehung der HSP eine Rolle spielen. Es sind jedoch nur vier zugehörige Gene bekannt: SPG1, SPG2, SPG4 und SPG7. Eine kausale Therapie der HSP gibt es bislang noch nicht. Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit Physiotherapie und Antispastika.

Schlüsselwörter: Hereditäre spastische Paraplegie, Spastin, SPG4, SPG7, Paraplegin, Familienanamnese, Genmutation

Summary

Hereditary Spastic Paraplegia (HSP)

The hereditary spastic paraplegias (HSP) form a clinically and genetically heterogeneous group of neurodegenerative disorders characterized by progressive spasticity and hyperreflexia of the lower limbs. A pure or uncomplicated form is differentiated from a complicated form with additional neurological symptoms such as optic atrophy, deafness and mental retardation. Degeneration of the caudal pyramidal tracts and the dorsal columns is found. The disease is inherited in an autosomal dominant, an autosomal recessive and an X-linked pattern. The most common form is autosomal dominant HSP. To date 15 gene loci have been identified that play a role in the development of HSP. However, only four genes belonging to these loci are known: SPG1, SPG2, SPG4 and SPG7. A causal therapy is not available at present. Treatment is dependant on the leading symptomatology and consists of physiotherapy and antispastic medication.

Key words: hereditary spastic paraplegia, spastin, SPG4, SPG7, paraplegin, family history, gene mutation

Der Leipziger Neurologe Adolf von Strümpell beschrieb im Jahre 1880 eine Familie mit drei Brüdern, von denen zwei im Alter von 37 beziehungsweise 56 Jahren ein spastisches Gangbild entwickelten. Der Dritte litt an einer Arthritis deformans. Der Vater der Männer soll „etwas lahm“ gewesen sein. Abgesehen von der spastischen Paraparese und gesteigerten Muskeleigenreflexen der oberen Extremitäten zeigten sie keine neurologischen Auffälligkeiten. 1893 berichtete Strümpell von einem weiteren Mann, der im Alter von 34 Jahren die ersten Symptome einer hereditären spastischen Paraparese (HSP) entwickelte und 27 Jahre später starb. Sein Großvater, Vater, zwei Onkel väterlicherseits und ein Bruder

¹ Institut für Humangenetik (Leiter: Prof. Dr. med. Wolfgang Engel) der Universität Göttingen

² Abteilung für Klinische Neurophysiologie (Leiter: Prof. Dr. med. Walter Paulus) der Universität Göttingen

waren ebenfalls von der Krankheit betroffen. Das einzige klinische Zeichen war wiederum eine langsam progrediente spastische Paraparese mit noch teilweise erhaltener Muskelkraft, die es ihm ermöglichte, mithilfe von Krücken zu gehen. 1898 beschrieb Lorrain im Rahmen einer Doktorarbeit drei weitere Patienten mit progredienter spastischer Paraparese, wovon einer eine komplizierte, die beiden anderen eine reine Form der Erkrankung darstellten (1).

Die hereditären spastischen Paraplegien bilden eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die heute unter den Synonymen Strümpell-Lorrainsche Erkrankung, Erb-Charcotsche Erkrankung, hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP), spastische Spinalparalyse (SSP), familiäre spastische Paraplegie (FSP) und Spastische Paraplegie (SPG) bekannt sind.

Zur Epidemiologie der HSP wurden bisher nur wenige Untersuchungen durchgeführt. Die vorhandenen Studien sind uneinheitlich im Hinblick auf diagnostische Kriterien, Alter bei Symptombeginn und Vererbungsmodus. Skre (25) schätzte die Prävalenz in West-Norwegen auf 14/100 000 Einwohner (davon: 12,1/100 000 Einwohner mit autosomal dominanter HSP und 1,9/100 000 Einwohner mit autosomal rezessiver HSP). Jedoch scheint es deutliche regionale Unterschiede zu geben, denn Werdelin (29) fand in Dänemark eine Prävalenz von nur 0,9/100 000 Einwohner (davon: 0,8/100 000 Einwohner mit autosomal dominanter HSP und 0,1/100 000 Einwohner mit autosomal rezessiver HSP).

Textkasten 1

Diagnostische Kriterien der unkomplizierten hereditären spastischen Paraplegie

1. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremitäten
2. Parese der unteren Extremitäten, in der Regel weniger ausgeprägt als die Spastik
3. Hyperreflexie der unteren Extremitäten
4. Positive Familienanamnese
5. Positives Babinski-Zeichen
6. Blasenentleerungsstörung
7. Leichte Sensibilitätsstörung (reduziertes Vibrations- und Gelenkslageempfinden)
8. Hyperreflexie und Schwäche der oberen Extremitäten
9. Ausschluss sonstiger Erkrankungen

Sind die Kriterien 1-4 und 9 erfüllt, so besteht eine klinisch gesicherte unkomplizierte autosomal dominante HSP. Sind diese Kriterien mit Ausnahme der positiven Familienanamnese erfüllt, kann auch eine unkomplizierte autosomal rezessive HSP oder X-gebundene HSP vorliegen.

Klinisches Bild

Die Erkrankung kann bei beiden Geschlechtern in jedem Alter beginnen. Es gibt zwei Erkrankungsgipfel. Der Erste liegt vor dem sechsten Lebensjahr, der Zweite zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt. Man unterscheidet klinisch zwei Formen der HSP. Bei der reinen oder unkomplizierten Form beschränkt sich die Symptomatik auf die unteren Extremitäten. Man findet eine spastische Tonuserhöhung der Muskulatur, gesteigerte Muskeleigenreflexe, ein positives Babinski-Zeichen und Muskelschwäche (Abbildung). Eine verminderte Pallästhesie sowie eine Urge-Inkontinenz können hinzukommen (Textkasten 1). Bei der komplizierten Form treten zusätzliche neurologische Symptome auf wie Opticusatrophie, Retinopathie, extrapyramidalmotorische Störungen, Demenz, Ataxie, Epilepsie, mentale Retardierung sowie Taubheit und Ichthyosis. Bei beiden Formen gibt es sowohl autosomal dominante, autosomal rezessive als auch X-chromosomal gebundene Erbgänge.

Harding stellte 1981 eine klinische Klassifikation der autosomal dominanten unkomplizierten HSP auf. Vom Typ 1 nach Harding wird gesprochen, wenn die ersten Symptome vor dem 35. Lebensjahr auftreten, die Spastik stärker ausgeprägt ist als die Muskelschwäche und die Erkrankung eine langsame Progression zeigt. Liegt der Symptombeginn jenseits des 35. Lebensjahres, so entspricht dies einem Typ 2 der HSP nach Harding. Es bestehen sowohl

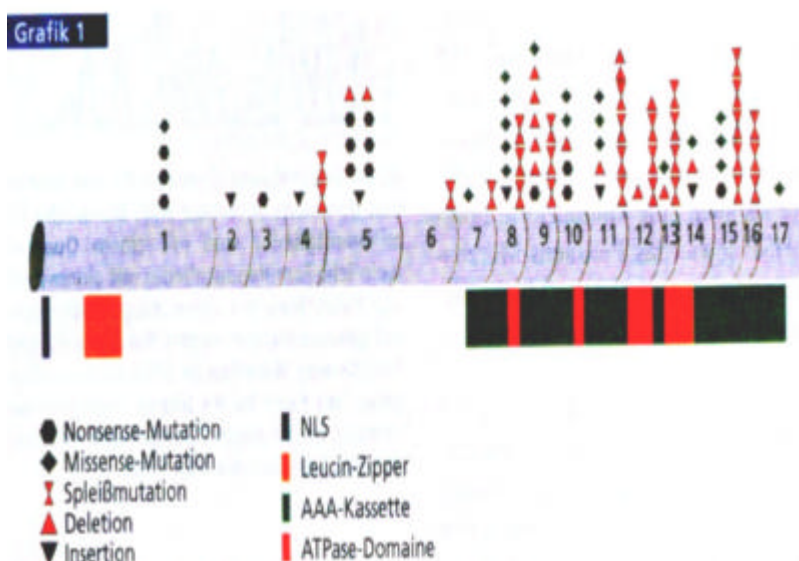
Muskelschwäche als auch Spastik in etwa gleich starker Ausprägung, es kommen ein leichter distaler Sensibilitätsverlust und eine Blasenstörung hinzu und die Erkrankung zeigt eine schnelle Progression (8). Grundsätzlich ist zu sagen, dass der Symptombeginn, die Progression sowie der Grad der Behinderung eine große intra- und interfamiliäre Variabilität zeigen.



Abbildung: Das Foto zeigt einen Betroffenen, der sich aufgrund der spastischen Gangstörung nur noch mithilfe von Gehstöcken fortbewegen kann. Auf den kleinen Fotos ist das positive Babinski-Zeichen mit Dorsalflexion der Großzehe (Pfeil) sowie Plantarflexion und Spreizung der 2. bis 5. Zehe zu sehen.

Bei Patienten mit HSP und positiver Familiengeschichte muss durch eine ausführliche neurologische Untersuchung geklärt werden, ob es sich um eine unkomplizierte oder eine komplizierte HSP handelt.

Bei Patienten mit negativer Familiengeschichte müssen differenzialdiagnostisch andere Ursachen einer Paraparese ausgeschlossen werden. Dazu zählen zum Beispiel Autoimmunerkrankungen wie multiple Sklerose, neurodegenerative Erkrankungen wie spinocerebelläre Ataxien oder amyotrophe Lateralsklerose, metabolische Störungen wie Vitamin-B12-Mangel, Vitamin-E-Mangel, A-Beta-Lipoproteinämien oder Leukodystrophien, strukturelle Anomalien wie eine Arnold-Chiari-Malformation, degenerative (spondylotische) Wirbelsäulenveränderungen, Syringomyelie, Gefäßfehlbildungen oder Tumoren sowie Infektionskrankheiten wie Neurolyues, Aids oder die tropische spastische Paraparese.



Schematische Darstellung der cDNA des SPG4-Gens. Die Exon-Intron-Grenzen sind schwarz markiert. Oberhalb der cDNA sind die bisher gefundenen Mutationen mit den jeweiligen Symbolen eingezeichnet. Der untere Bereich zeigt die konservierten Domänen des Spastin-Proteins. Die meisten der bisher beschriebenen Mutationen finden sich im Bereich der hochkonservierten AAA-Kassette.

Wie gestaltet sich das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf HSP?

Essenziell ist zunächst eine detaillierte klinisch neurologische Untersuchung des Patienten. Erhärtet diese die Diagnose HSP, sind elektrophysiologische Zusatzuntersuchungen wie somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) vom Nervus medianus und Nervus tibialis sowie die transkranielle Magnetstimulation sinnvoll. Durch eine Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule müssen spinale Tumoren sowie eine zervikale Myelopathie ausgeschlossen werden. Eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist zur Differenzialdiagnose der multiplen Sklerose notwendig, langkettige Fettsäuren zum Ausschluss einer Adrenoleukodystrophie. Sind alle differenzialdiagnostisch infrage kommenden Erkrankungen ausgeschlossen worden, so kann eine molekulargenetische Diagnostik zur weiteren Einordnung der HSP durchgeführt werden.

Tabelle				
Übersicht der bisher bekannten Gene bzw. Loci, die bei der Entstehung der HSP involviert sind				
	Genlocus	Genprodukt	HSP-Form	Diagnostik
SPG1	Xq28	L1-CAM	k X-HSP	ja
SPG2	Xq22	PLP	k oder u X-HSP	ja
SPG3 A	14q11.2-24.3	Atlastin	uAD HSP	
SPG4	2p21-22	Spastin	u AD-HSP	ja
SPG5	8p12-q13	unbekannt	u AR-HSP	
SPG6	15q11.1	unbekannt	u AD-HSP	
SPG7	16q24.3	Paraplegin	u oder k AR-HSP	ja
SPG8	8q23-24	unbekannt	u AD-HSP	
SPG9	10q23.3-24.1	unbekannt	k AD-HSP	
SPG10	12q13	unbekannt	u AD-HSP	
SPG11	15q13-15	unbekannt	u AR-HSP	
SPG12	19q13	unbekannt	u AD-HSP	
SPG13	2q24-34	unbekannt	u AD-HSP	
SPG14	3q27-28	unbekannt	k AR-HSP	
SPG16	Xq11.2	unbekannt	k X-HSP	

k = kompliziert, u = unkompliziert

Genetik

Nach dem Vererbungsmuster erfolgt eine Einteilung der HSP in autosomal dominante, autosomal rezessive und X-chromosomal rezessive Formen. Die autosomal dominante HSP (ad HSP) macht mit 70 bis 80 Prozent den größten Anteil der Erkrankungen aus. Die autosomal rezessive HSP (ar HSP) ist mit einem Anteil von 20 Prozent bereits sehr viel seltener. Die X-chromosomal rezessive HSP (X-HSP) findet sich nur in Einzelfällen.

Autosomal dominante HSP

Für die ad HSP besteht genetische Heterogenie. Bisher wurden acht verschiedene Loci beschrieben, die für die Entstehung der ad HSP verantwortlich sind (Tabelle). Da es jedoch einige Familien gibt, bei denen keine Kopplung mit den bereits bekannten Loci gefunden wurde, dürfte es noch weitere bisher unbekannte Loci für die ad HSP geben.

Ungefähr 40 Prozent der ad-HSP-Stammbäume zeigen eine Kopplung mit Markern in der chromosomalen Region 2p. Zunächst wurde eine mögliche CAG-Repeat-Expansion als Entstehungsursache der ad HSP diskutiert, da in einigen betroffenen Familien eine

Antizipation, das heißt ein früherer Symptombeginn und eine zunehmende Schwere des Krankheitsbildes in nachfolgenden Generationen, beobachtet wurde (4). Eine solche CAG-Repeat-Expansion konnte jedoch bislang nicht gesichert werden. Hazan et al. (10) haben 1999 das SPG4-Gen isolieren und Mutationen in diesem Gen bei Patienten mit ad HSP finden können. Das SPG4-Gen besteht aus 17 Exons und erstreckt sich im Genom über einen Abschnitt von etwa 90 kb. Es kodiert für Spastin, einem Mitglied der AAA-Proteinfamilie (AAA, ATPases associated with diverse cellular activities) (10). Bisher wurden circa 70 verschiedene Mutationen im Spastin-Gen entdeckt. Dabei handelt es sich um Deletionen, Insertionen und Basensubstitutionen. Bei den Basensubstitutionen fanden sich sowohl Missense-, als auch Nonsense- und Splice-Site-Mutationen. Missense-Mutationen verändern ein Codon für eine Aminosäure, sodass es für eine andere Aminosäure codiert, Nonsense-Mutationen sind Punktmutationen, die ein Aminosäure-codierendes Codon in ein Stopcodon umwandeln. Eine Splice-Mutation entsteht zum Beispiel durch einen Basenaustausch an einem Exon-Intron-Übergang. Eine Spleißstelle kann dann nicht mehr als solche erkannt werden, was zum Überspringen eines Exons beim Spleißen der RNA und damit zu einem veränderten Genprodukt führt. Für alle diese Mutationen gibt es keinen bevorzugten Bereich -einen so genannten „hot spot“ -, sie verteilen sich auf dem gesamten SPG4-Gen. Die bisher

entdeckten Missense-Mutationen sind alle zwischen den Exons 7 und 16 lokalisiert. Diese Region stellt eine hoch konservierte ATPase-Domäne dar, die auch AAA-Kassette genannt wird und die ATPase-Aktivität der Mitglieder der AAA-Proteinfamilie tragen soll. Man vermutet derzeit, dass ein Aminosäureaustausch in diesem Bereich die Funktion des Spastins beeinflusst (2, 6, 10, 12, 16, 18, 21, 26, 30) (Grafik 1).

Bei Mutationen im SPG4-Gen entsteht in der Regel eine unkomplizierte HSP. Es gibt jedoch auch Familien mit SPG4-HSP, in denen zusätzlich eine demenzielle Entwicklung zu beobachten ist. Die anderen Formen der ad HSP kommen sehr viel seltener vor und liegen in Bereichen von jeweils unter zehn Prozent. Bei diesen ad-HSP-Loci entwickelt sich ebenfalls jeweils eine unkomplizierte HSP. Eine Ausnahme bildet die SPG9. Hierbei handelt es sich um eine komplizierte Form der HSP mit Katarakt, peripherer motorischer Neuropathie, Kleinwuchs, Entwicklungsverzögerung und Skelettanomalien.

Textkasten 2

Molekulargenetische Diagnostik

Abteilung für Molekulare Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum: SPG4, SPG7

Institut für Humangenetik der Universität Göttingen: SPG4

Institut für Humangenetik der Universität Hamburg: L1CAM, PLP

Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Universität Jena: SPG4

Nähere Informationen bezüglich Procedere nach telefonischer Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen Institut

HSP-Sprechstunden

Neurologische Klinik der Universität Hamburg

Neurologische Klinik der Universität Jena

Neurologische Klinik der Universität Kiel

Neurologische Klinik der Universität Mainz

Neurologische Klinik der Universität Rostock

Neurologische Klinik der Universität Ulm

Tom-Wahlig-Stiftung (TWS)

Selbstständige und gemeinnützige Stiftung zur Unterstützung von Betroffenen und deren Angehöriger und zur Förderung der Forschung im Bereich der familiären spastischen Spinalparalyse.

<http://www.fsp-info.de>

Bundesarbeitsgemeinschaft - Selbsthilfegruppe für an Spastischer Spinalparalyse Erkrankter

<http://www.bssp-online.de>

Autosomal rezessive HSP

Für die autosomal rezessive Form der HSP sind bisher vier Loci bekannt. SPG5 wurde auf Chromosom 8p (13), SPG7 auf Chromosom 16q (3), SPG11 auf Chromosom 15q (5) und SPG14 auf Chromosom 3q (28) lokalisiert.

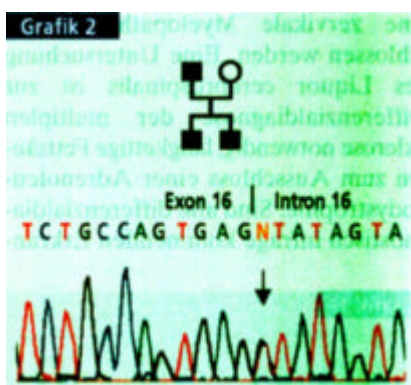
Casari et al. (3) konnten 1998 das SPG7-Gen isolieren. Settasatian et al. (24) beschrieben 1999 die genomische Struktur dieses Gens, das 17 Exons enthält und sich auf einem Abschnitt von ungefähr 52 kb im Genom erstreckt. Es kodiert für Paraplegin, einem mitochondrialen Mitglied der AAA-Proteinfamilie. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass Defekte der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) bei der Entstehung der HSP eine Rolle spielen. SPG7-Mutationen können sowohl zu unkomplizierter als auch zu komplizierter HSP führen. Es wurden Mutationsanalysen im Paraplegin-Gen bei Familien mit ar HSP durchgeführt, bei denen jedoch nur in einigen wenigen Fällen Mutationen nachgewiesen werden konnten (3).

X-gebundene HSP

Für die X-gebundene HSP sind bisher drei verantwortliche Loci identifiziert worden. Mutationen im L1-CAM-Gen (neural cell adhesion molecule L1) in Xq28 (SPG1) führen zu einer komplizierten Form der HSP mit mentaler Retardierung. Verschiedene Mutationen in diesem Gen sind ebenso verantwortlich für den X-gebundenen Hydrocephalus und das MASA-Syndrom (mental retardation, aphasia, shuffling gait, adducted thumbs) (15).

Auch der zweite Locus in Xq22 (SPG2) für eine X-gebundene HSP zeigt allelische Heterogenie. Mutationen im PLP-Gen (Myelin-Proteolipidprotein) können sowohl eine unkomplizierte als auch eine komplizierte Form der HSP sowie das Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom, eine seltene Myelinisierungsstörung des ZNS, verursachen (22).

Der dritte Locus liegt auf Xq11.2 (SPG16). Tamagaki et al. (27) beschrieben bei Betroffenen in einer japanischen Familie eine NOR-Insertion (nucleolus organizer region) an dieser Stelle, die von einem kurzen Arm eines akrozentrischen Chromosoms stammen soll. Sie vermuten, dass diese NOR-Insertion ein bisher unbekanntes Gen in Xq11.2 zerstört und so zur Entwicklung einer komplizierten HSP führt (Tabelle).



Oben: Stammbaum einer Familie mit autosomal dominant vererbter HSP. Männliche Familienmitglieder sind mit einem Quadrat weibliche Familienmitglieder mit einem Kreis und Betroffene mit einem ausgefüllten Symbol gekennzeichnet.

Unten: Bei dieser Familie konnte eine Mutation im SPG4-Gen am Übergang von Exon 16 ins Intron nachgewiesen werden, die zu einem Überspringen von Exon 16 beim Spleißen der RNA führt.

Molekulargenetische Diagnostik

Von den bisher bekannten HSP-Loci sind nur vier zugehörige Gene bekannt, sodass prinzipiell für diese Gene eine molekulargenetische Diagnostik mit Mutationssuche möglich ist. Dafür werden 10 mL EDTA-Blut des betroffenen Patienten beziehungsweise der Risikoperson benötigt. Routinemäßig steht derzeit in erster Linie die Untersuchung des Spastin-Gens (SPG4) auf Mutationen zur Verfügung, mit der die häufigste Form der ad HSP diagnostiziert werden kann. Da es keinen so genannten „hot spot“ für Mutationen im

SPG4-Gen gibt, müssen bei jedem Patienten alle 17 Exons zunächst mittels PCR amplifiziert und anschließend sequenziert werden. Dies bedeutet, dass die Untersuchung sehr aufwendig ist. Eine solche Diagnostik ist insbesondere bei positiver Familienanamnese über mehrere Generationen und bei mehreren Betroffenen in nur einer Generation sinnvoll. Bei sporadischen Fällen kann in der Regel keine Mutation im SPG4-Gen nachgewiesen werden (siehe auch Textkasten 2 und Grafik 2).

Bevor eine solche Diagnostik durchgeführt wird, sollte dem Betroffenen eine genetische Beratung angeboten werden. Im Beratungsgespräch kann dann gezielt auf das Krankheitsbild eingegangen, die verschiedenen Erbgänge und die Konsequenzen eines positiven Ergebnisses für den Betroffenen und seine Familie können besprochen werden. Im Falle eines positiven Ergebnisses besteht die Möglichkeit, bisher gesunde erwachsene Familienmitglieder auf eine SPG4-Mutation zu untersuchen. Bei minderjährigen Gesunden wird generell keine prädiktive Diagnostik durchgeführt, da sie noch keine eigenständige Entscheidung für oder gegen einen Gentest fällen können.

Neuropathologie

Über die pathophysiologischen Vorgänge bei HSP ist bisher noch wenig bekannt. Harding (9) fasste die Ergebnisse von elf Autopsien zusammen. Es fanden sich Degenerationen in der Pyramidenbahn, vorwiegend thorakal, die in kaudaler Richtung zunahm, und eine nach rostral zunehmende Degeneration der Hinterstränge. White et al. (30) fanden bei einem Patienten mit autosomal-dominanter HSP und nachgewiesener SPG4-Mutation, der klinisch zusätzlich das Bild einer Demenz zeigte, ebenfalls die oben beschriebenen Rückenmarksbefunde. Darüber hinaus fanden sie einen Verlust dopaminergener Neurone in der Substantia nigra, der mit zahlreichen Lewy Bodies und Pale Bodies assoziiert war. Im Hippocampus zeigte sich ein Verlust von Neuronen des medialen Anteils der CA-1-Region. Überlebende Neurone waren immunoreaktiv für das Tau-Protein. Im limbischen System und im Neokortex waren prominente ballonierte Neurone sichtbar, die sich für Tau sowie für α - β -Crystallin anfärben ließen. Diese Veränderungen sind diffus und entsprechen keiner der bisher beschriebenen pathologischen Charakteristika kortikaler Demenzen einschließlich der Tauopathien. Weitere Untersuchungen sind nötig, um nachzuweisen, ob diese Veränderungen auf eine abnorme Spastin-Expression zurückzuführen sind.

Therapie

Eine kausale Therapie der hereditären spastischen Paraparese gibt es bislang noch nicht. Die Behandlung dieser Erkrankung erfolgt symptomatisch mit Physiotherapie und Antispastika wie zum Beispiel Baclofen (in schweren Fällen auch intrathekal über eine Baclofenpumpe), Tizanidin, Dantrolen, Memantine oder Tetrazepam.

Die lokale Applikation von Botulinumtoxin spielt eine zunehmend größere Rolle in der Spastiktherapie. In vielen Fällen ist der Effekt der Medikamente auf die Spastik jedoch unzureichend. Zurzeit laufen als neue Therapieoption Studien zu dem Amphetaminabkömmling Methylphenidat (zum Beispiel Ritalin), welcher sich positiv auf die spastische Gangstörung auswirken soll.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Versorgung der Patienten mit Hilfsmitteln, damit sie im Alltag besser zurechtkommen können. Chirurgische Interventionen sind auf die Korrekturen schwerer Fußdeformitäten und Kürzungen der Achillessehne beschränkt.

Inzwischen konnte auch das Gen zu dem SPG3A-Locus auf Chromosom 14q identifiziert werden. Es setzt sich aus 14 Exons zusammen, erstreckt sich über einen Abschnitt von 69 kb

im Genom und kodiert für das Protein Atlastin. Mutationen im SPG3A-Gen werden bei circa neun Prozent der Familien mit ad HSP gefunden (31).

Manuskript eingereicht: 18.7.2001, revidierte Fassung angenommen: 9.10.2001

Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2002; 99: A 434-440 [Heft 7]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Simone Sauter

Institut für Humangenetik der Universität Göttingen

Heinrich-Düker-Weg 12

37073 Göttingen

E-Mail: ssauter@awdci.de

Literatur

1. Bruyn RPM, Scheltens F: Hereditary spastic paraparesis (Strümpell-Lorrain). In: de Jong JMBV, ed.: Handbook of clinical neurology, Vol 15: Diseases of the motor system. Oxford: Elsevier Science Publishers B.V. 1991; 301-318.
2. Bürger J, Fonknechten N, Hoeltzenbein M et al.: Hereditary spastic paraplegia caused by mutations in the SPG4 gene. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 771-776.
3. Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S et al.: Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998; 93: 973-983.
4. Del Favero J, Goossens D, De Jonghe P et al.: Isolation of CAG/CTG repeats from within the chromosome 2p21-p24 locus for autosomal dominant spastic paraplegia (SPG4) by YAC fragmentation. *Hum Genet* 1999; 105:217-225.
5. Fink JK, Wu CB, Jones SM et al.: Autosomal dominant familial spastic paraplegia: tight linkage to chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 1995; 56:188-192.
6. Fonknechten N, Mavel D, Byrne P et al.: Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 637-644.
7. Fontaine B, Davoine CS, Dürr A et al.: A new locus for autosomal dominant pure spastic paraplegia, on chromosome 2q24-q34. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 702-707.
8. Harding AE: Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 871-883.
9. Harding AE: Hereditary "pure" spastic paraplegia. In: Harding All, ed.: The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone 1984; 174-190.
10. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D et al.: Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet* 1999; 23: 296-303.
11. Hedera F, Rainier S, Alvarado D et al.: Novel locus for dominant hereditary spastic paraplegia, on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 563-569.
12. Hentati A, Deng HX, Zhai H et al.: Novel mutations in spastin gene and absence of correlation with age at onset of symptoms. *Neurology* 2000; 55:1388-1390.
13. Hentati A, Pericak-Vance MA, Hung WY et al.: Linkage of "pure" autosomal recessive familial spastic paraplegia to chromosome 8 markers and evidence of genetic locus heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1263-1267.

14. Huang S, Zhuyu, Li H et al.: Another pedigree with pure autosomal dominant spastic paraplegia (AD-HSP) from Tibet mapping to 14q11.2-q24.3. *Hum Genet* 1997; 100:620-623.
15. Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G et al.: X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nature Genet* 1994; 7: 402-407.
16. Lindsey JC, Lusher ME, McDermott CJ et al.: Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet* 2000; 37: 759-765.
17. Martinez Murillo F, Kobayashi H, Pegoraro E et al.: Genetic localization of a new locus for recessive familial spastic paraparesis to 15q13-15. *Neurology* 1999; 53:50-56.
18. McMonagle P, Byrne PC, Fitzgerald B, Webb S, Parfrey NA, Hutchinson M: Phenotype of AD-HSP due to mutations in the SPAST gene: comparison with AD-HSP without mutations. *Neurology* 2000; 55:1388-1390.
19. Reid E, Dearlove AM, Osborn O, Rogers MT, Rubinsztein DC: A locus for autosomal dominant "pure" hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 19q13. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 728-732.
20. Reid E, Dearlove AM, Rhodes M, Rubinsztein DC: A new locus for autosomal dominant "pure" hereditary spastic paraplegia mapping to chromosome 12q3, and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 757-763.
21. Santorelli FM, Patrono C, Fortini D et al.: Intrafamilial variability in hereditary spastic paraplegia associated with an SPG4 gene mutation. *Neurology* 2000; 55:702-705.
22. Saugier-veber F, Munnich A, Bonneau D et al.: X-linked spastic paraplegia and Pelizaeus-Merzbacher disease are allelic disorders at the proteolipid protein locus. *Nature Genet* 1994; 6: 257-262,
23. Seri M, Cusano R, Forabosco P et al.: Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux and spastic paraparesis with amyotrophy. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 586-593.
24. Settasatian C, Whitmore SA, Crawford J et al.: Genomic structure and expression analysis of the spastic paraplegia gene, SPG7. *Hum Genet* 1999; 105: 139-144.
25. Skre H: Hereditary spastic paraplegia in Western Norway. *Clin Genet* 1974; 6:165-183.
26. Svenson IK, Ashley-Koch AE, Gaskeil PC et al.: Identification and expression analysis of spastin gene mutations in hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1077-1085.
27. Tamagaki A, Shima M, Tomita R et al.: Segregation of a pure form of spastic paraplegia and NOR insertion into Xq11.2. *Am J Med Genet* 2000; 94: 5-8.
28. Vazza G, Zortea M, Boaretto F, Micaglio GF, Sartori V, Mostacciuolo ML: A new locus for autosomal recessive spastic paraplegia associated with mental retardation and distal motor neuropathy, SPG14, maps to chromosome 3q27-q28. *Am J Hum Genet* 2000; 67:504-509.
29. Werdelin L: Hereditary ataxias. Occurrence and clinical features. *Acta neurol Scand* 1986; 73 (Suppl. 106): 124.
30. White KD, Ince PG, Lusher M et al.: Clinical and pathological findings in hereditary spastic paraparesis with spastin mutation. *Neurology* 2000; 55: 89-94.
31. Zhao X, Alvaredo D, Rainier S et al.: Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet* 2001; 29:326-331.