

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Leiter: Professor Dr. med. A. C. Ludolph

Klinische Phänotypisierung und genetische Aufarbeitung von Patienten mit
Sporadischer Spastischer Paraparese und Familien mit Hereditärer Spastischer
Paraparese

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Anna Aulitzky

Rum bei Innsbruck

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Albert Ludolph

2. Berichterstatter: PD. Dr. med Guntram Borck

Tag der Promotion: 17. November 2016

Meinen lieben Eltern.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:	III
<hr/>	
1.) EINLEITUNG	1
1.1.) KLINIK	1
1.2.) GENETIK	3
1.3.) NEUROPATHOLOGIE	4
1.4.) THERAPIE	5
2.) MATERIAL UND METHODEN	6
<hr/>	
2.1.) PATIENTENKOLLEKTIV	6
2.2.) DATENERFASSUNGSBOGEN	6
2.2.1.) STAMMDATENBLATT	6
2.2.2.) VERLAUFSDATEN	7
2.3.) STAMMBÄUME	8
2.4.) ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	8
2.5.) NEUROPSYCHOLOGIE	9
2.6.) ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	10
2.6.1.) ELEKTRONEUROGRAPHIE	11
2.6.2.) SENSIBLE ELEKTRONEUROGRAPHIE	11
2.6.3.) MOTORISCHE ELEKTRONEUROGRAPHIE	12
2.6.4.) F-WELLEN	13
2.6.5.) SENSIBEL EVOZIERTE POTENTIALE (SEP)	14
2.7.) GEWINNUNG VON KERATINOZYTENKULTUREN	14
2.8.) GEWINNUNG VON LYMPHOBLASTENKULTUREN	14
2.9.) MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	14
2.9.1.) CEREBRALE MRT-UNTERSUCHUNG	15
2.10.) STATISTIK	16
3.) ERGEBNISSE	17
<hr/>	
3.1.) ANAMNESTISCHE DATEN	17
3.2.) KLINISCHE DATEN	20
3.2.1.) REFLEXE	20
3.2.2.) GROBE KRAFT	21
3.2.3.) SENSIBILITÄT	26
3.2.4.) BLASENSCHWÄCHE	27

3.2.5.) HSP-RATING-SCALE	28
3.2.6.) ZUSATZSYMPTOME ZUR DEFINITION DER KOMPLIZIERTEN HSP	29
3.2.7.) MRT	33
3.3.) FAMILIEN	33
3.3.1) FAMILIEN MIT BEKANNTER MUTATION	35
3.2.2) FAMILIEN MIT UNBEKANNTER MUTATION	66
<u>4.)DISKUSSION</u>	93
4.1.) KLINISCHE DATEN	93
4.2.) MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	96
4.3.) FAMILIEN	97
4.4.) MOSAIK	98
4.5.) FRAMESHIFT IN SACS	99
4.6.) AUSBLICK	99
<u>5.) ZUSAMMENFASSUNG</u>	101
<u>6) REFERENZEN</u>	103
<u>DANKSAGUNG</u>	110
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	111
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	111

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.: Abbildung

Abd.: Abduktion

AD: autosomal dominant

Add.: Adduktion

ALS: amyotrophe Lateralsklerose

Ampl.: Amplitude

AP: Antwortpotential

AR: autosomal rezessiv

BWK: Brustwirbelkörper

CC: Corpus callosum

cHSP: komplizierte (complicated) hereditäre spastische Paraparesen

D.: Dysarthrie

DML: distale motorische Latenz

Dysfkt.: Dysfunktion

elektroph.: elektrophysiologische Untersuchung

EMG: Elektromyographie

ENG: Elektroneurographie

Ext.: Extension

Flexion

Fußdef.: Fußdeformitäten

Fuß-Heb.: Dorsalflexion des Fusses

Fuß-Senk.: Plantarextension des Fusses

Heb.: Hebung bzw. Dorsalflexion des Fusses

HSP: hereditäre spastische Paraparesen

HWK: Halswirbelkörper

Hyperrefl.: Hyperreflexie

Hypert.: Hypertonus

IQ: Intelligenzquotient
KG: Körpergröße
KH: Kleinhirn
KH-Dauer: Krankheitsdauer
klin.: klinisch
L.: links
lat.: lateral
max.: maximal
MEP: Musekeleigenreflex
mm: Millimeter
MRT: Magnetresonanztomografie
ms: Millisekunden Ms.: MS: m/s MSAP: MT: mV: MVGT: n:
N.:neg.: Neurops.: NLG: Nr.:n.s.:n.u.: N.Uln.: ob.:
MMS: Mini Mental Status
OE: obere Extremitäten
Pat.: Patienten
pHSP: unkomplizierte (pure) hereditäre spastische Paraparesen
PNP: Polyneuropathie
PNS: peripheres Nervensystem
R: rechts
Senk.: Senkung bzw. Plantarextension des Fusses
sens.: sensibel
SEP: sensibel evozierte Potentiale
SL: Schichtdicke (slice thickness)
SMA: spinale Muskelatrophie
SNAP: sensibles Nervenaktionspotential
SPG: spastic paraplegia gene
SSP: sporadische spastische Paraparese

T.: Tremor

TCC: dünnes (thin) Corpus callosum T

UE: untere Extremität

vgl.: vergleiche

w: weiblich

WM: Weiße Substanz (white matter)

x-R: x-chromosomal rezessiv

ZNS: zentrales Nervensystem

1.) Einleitung

Der Begriff spastische Spinalparalyse umfasst eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, deren Leitsymptom die progressive spastische Paraparese darstellt. Zum ersten Mal wurde sie in der Literatur als eine „besondere Krankheit des Rückenmarks“ von Wilhelm Heinrich Erb und Jean Martin Charcot diskutiert [18]. 1904 wiederum konnte Professor Dr. Adolf Strümpell die HSP, nach den durch die klinische Untersuchung seines Patienten Johann Polster erhaltenen Erkenntnissen, als eine „zweifelloos primäre und zweifelloos systemische Degeneration der Pyramidenseitenstränge“ definieren [62].

Die Gruppe der Erkrankungen umfasst sowohl hereditäre Formen mit autosomal dominanter, autosomal rezessiver oder x-chromosomaler Vererbung, als auch sporadische Formen und erscheint klinisch sehr heterogen. Derzeit sind kaum umfassende aktuelle epidemiologische Studien zur Prävalenz zu finden, aber in der Literatur wird sie als zwischen 4.3 / 100,000 [52] und 20.2 / 100000 [50] liegend angegeben. Dabei wird sie mit 7,4 / 100,000 [19] bei autosomal dominant vererbten Formen als deutlich höher liegend eingeschätzt als bei autosomal rezessiv vererbten Formen mit 0,6 / 100,000 [19] oder bei isoliert vorkommenden Fällen mit 1,3 / 100,000 [19]. Die Verteilung ist für Männer und Frauen sowohl bei rezessiven Formen als auch bei dominanten und sporadischen Formen gleich [40].

1.1.) Klinik

Klinisch werden die unkomplizierte Form, pure hereditary spastic paraplegia (pHSP), die ohne akzessorische Symptome in Erscheinung tritt von der komplizierten Form, complicated hereditary spastic paraplegia (cHSP), unterschieden. Zu den typischen gemeinsamen Merkmalen der Erkrankung, die auch als Leitsymptome definiert werden, gehören eine langsam progrediente spastische Parese mit gesteigerten Reflexen, positivem Babinski-Zeichen und Pallhypästhesie der unteren Extremität und oftmals einer zusätzlichen Blasenstörung vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung). Es kommt zu einem typischen Gangbild mit Zehenspitzenengang und einwärts gedrehten Knien [40]. Bei der unkomplizierten Form der Erkrankung treten diese Merkmale isoliert auf. Finden sich jedoch ein oder mehrere akzessorische neurologische oder nicht-neurologische Symptome wie Skelettdeformitäten (SPG20 [41], SPG22 [41], SPG1 [41]), Hautanomalien (SPG23 [41]), Optikusatrophie (SPG7 [36] und SPG2 [31]),

Retinadegeneration (SPG7 [12], SPG11 [49], SPG15 [41]), Katarakt [30,33,45], sowie neuropsychologische Defizite wie mentale Retardierung (SPG1 [15,55], SPG11 [56], SPG14 [41] und SPG15 [56]), Demenz (SPG4 [41,44], SPG21 [41,58]) und Psychosen (SPG4 [42], SPG15 [42]) neben der klinischen Kernsymptomatik, spricht man definitionsgemäß von komplizierter HSP [22,41]. Auch cerebelläre Symptome [24,56] (SPG2 [31], SPG7 [36], SPG20 [41]), extrapyramidale Symptome [24] (SPG20 [41], SPG22 [41]) oder Epilepsie [24] werden zu den akzessorischen Symptomen gezählt [22,41]. Ebenso sind früh auftretende, starke Atrophien, asymmetrische Ataxie oder bulbäre Symptome untypisch und müssen an eine komplizierte Form denken lassen.

Das klinische Erscheinungsbild und Ausmaß der Beeinträchtigung durch die Krankheit kann innerhalb beider Gruppen sehr variabel sein. Die Bandbreite reicht von leichten Gangstörungen bis hin zu schwerer Paraplegie, welche die Benutzung eines Rollstuhles notwendig macht, sowie bis hin zu entsprechend schwerwiegenden und vielfältigen Behinderungen, hervorgerufen durch sämtliche akzessorische Symptome der cHSP.

Als initiales Symptom fällt bei vielen Patienten, insbesondere der pHSP, eine Gangungeschicklichkeit oder ein pathologisches Gangbild und eine Paraspastik auf. In Fällen mit einem sehr frühen Krankheitsbeginn können sich auch von vornherein Schwierigkeiten beim Erlernen des Gehens hervortun.

Auch das Erkrankungsalter kann stark variieren und reicht von frühester Kindheit bis ins späte oder hohe Erwachsenenalter, bis hin zur sechsten bis achten Lebensdekade [41]. Man unterscheidet grundsätzlich "early onset HSP" mit Krankheitsbeginn vor dem 35. Lebensjahr und "late onset HSP" mit Krankheitsbeginn nach dem 35. Lebensjahr [28]. Hierbei scheinen Patienten mit früher Manifestation einen Verlauf mit langsamerer Progression oder im höheren Alter sogar stabiler Situation zu zeigen während Patienten mit spätem Krankheitsbeginn einen eher schnell-progressiven Verlauf aufweisen [22]. Bemerkenswert ist hierbei, dass beide Verlaufsformen innerhalb einer Familie auftreten können und sogar symptomlose Genträger möglich sind [40]. Da die Lebenserwartung hingegen bei allen Gruppen der hereditären spastischen Paraparese weitestgehend unvermindert bleibt, ist die Prognose im Gesamten als gut zu einzuschätzen [40].

Bei einzelnen betroffenen Familien wurde jedoch das Auftreten von Antizipation beschrieben. Charakterisiert durch einen sich früher manifestierenden Krankheitsbeginn und / oder schwereren Verlauf innerhalb einer Folgegeneration gegenüber den vorangehenden Generationen ist die Antizipation bei der HSP ein in der Literatur bereits

benanntes, jedoch noch nicht sehr gut untersuchtes Phänomen. Die Penetranz der Vererbung scheint in den allermeisten Fällen vollständig zu sein [40].

Außer der typischen Klinik sind mittlerweile auch charakteristische Zeichen in der Bildgebung bekannt, die mit der Krankheit vergesellschaftet sind. Zu diesen Zeichen zählen “white matter lesions”, Hypotrophie des Corpus callosum und kortikale oder cerebelläre Atrophien. “White matter lesions” sind besonders gut detektierbar in der diffusion tensor imaging Technik (DTI). Hierbei zeigen sich ausgedehnte und charakteristische Veränderungen im Motocortex und insbesondere im kortikospinalen Trakt [17,63]. Bisher konnten diese Veränderungen bei SPG2 [6,41] -, SPG5 [9] -, SPG11 [26,41,49] -, SPG20 [41,51] -, SPG21 [58]- und SPG47 [7] -Mutationen beschrieben werden. Eine Hypotrophie oder unregelmäßige Konfiguration des Corpus callosum wurden in der Literatur für SPG1 [41] -, SPG3A [48]-, SPG11 [1,41,49,59]-, SPG15 [27,32] -, SPG46 [10]- und SPG47 [7] - Mutationen beschrieben.

1.2.) Genetik

Die insgesamt 48 verschiedenen bisher identifizierten Mutationen, bezeichnet von SPG1 bis SPG48 [56], sind nur bedingt einem klaren klinischen Erscheinungsbild zuzuordnen. Daher sind Rückschlüsse von Phänotyp auf Genotyp kompliziert und nur eingeschränkt oder gar nicht möglich. Eine genetische Diagnostik ist nach der genauen klinisch-neurologischen Untersuchung somit unabdingbar, um das Krankheitsbild klar einzuordnen.

19 Gene, deren Mutation für autosomal-dominante HSP ursächlich ist, sind bisher bekannt [24]. Die davon bei weitem am häufigsten nachgewiesene Mutation ist im SPAST-Gen (SPG4) lokalisiert und verantwortlich für ungefähr 40 - 45% aller Fälle der autosomal-dominanten hereditären spastischen Spinalparalysen [56]. Bei 10 % der Fälle [24], und besonders häufig bei early-onset-HSP, findet sich der Subtyp mit Mutation im ALT-1-Genlokus (SPG3A) [56].

Die autosomal-rezessive HSP wiederum scheint eine klinisch noch heterogenere Gruppe zu sein und tritt sehr viel seltener auf. 27 krankheitsverursachende Gene [24] konnten bisher identifiziert werden. Die davon häufigsten Mutationen finden sich in CYP7B1 (SPG5), Paraplegin (SPG7) [13] und Spatacsin (SPG11) [46]. Spatacsin stellt hierbei mit ungefähr 20% die häufigste aller autosomal-rezessiv-vererbten Formen dar [24]. Zu den bislang insgesamt 5 bekannten x-chromosomal vererbten Formen gehören L1CAM (SPG1)

[15,24,55], PLP (SPG2) [24,41] und Sc116A2 (SPG22) [24,41].

Neuropathologisches Hauptmerkmal der pure HSP ist eine längenabhängige Axonopathie, bei der die Degeneration in den terminalen Anteilen der längsten Axone beginnt und sich retrograd in Richtung des Zellkörpers ausbreitet [41]. Betroffen sind davon insbesondere die distalen Abschnitte des kortikospinalen Trakts und die distalen-zervikalen Abschnitte des Tractus gracilis. Seltener kommt es zu einer Affektion des spinocerebellären Tracts oder einer Reduktion der Betz-Riesenzellen im motorischen Kortex [40]. Bei der komplizierten HSP kommt es sogar zur Affektion weiterer Gebiete des ZNS.

1.3.) Neuropathologie

Die Form und Ausprägung der Symptomatik dieser Erkrankung beruht auf einem komplexen genetischen und metabolischen Hintergrund [40]. Dabei scheint die Ursache von Neurodegeneration in diffizilen Nervensystemen wie dem menschlichen, auf komplexen Interaktionen verschiedener Systeme wie der Vulnerabilität langer Axone und der Störung metabolischer Prozesse auf zellulärer Ebene zu beruhen [41]. Störungen folgender Systeme können kausal sein: axonaler Transport, Endosomen-Stoffwechsel- und Transportwege, mitochondriale Biogenese und Aufbau wie Regulation des Zytoskeletts [41]. Die gemeinsame Endstrecke dieser vier neuropathologischen Wirkungsweisen stellt die metabolische Unterversorgung und somit Neurodegeneration des Neurons, beziehungsweise vor allem des terminalen Anteils des Axons dar. Daher kommt es auch als erstes zu einer Affektion der längsten Axone des Nervensystems und zu ersten spürbaren Auswirkungen im Versorgungsbereich dieser.

Folgende Genprodukte konnten bisher identifiziert werden [41]:

Für Störungen des axonalen Transports und somit Motoneurodegeneration scheinen die Missense-Mutation von KIF5A (SPG10) durch Wirkung auf die Mikrotubulus-bindende-Domäne von Kinesin, sowie die Mutation von BSCL2 (SPG17) durch einen gain-of-function-Mechanismus, verantwortlich zu sein [41]. Ebenfalls Missense-Mutationen oder frameshift-verursachende Insertionen in Atlastin (SPG3) und Mutationen im Aminosäure-Muster von Maspardin (SPG21) wirken auf den Endosomen-Stoffwechsel- und Transportweg [41]. Missense-Mutationen in Spastin (SPG4) und die frameshift-verursachende Mutation in Spartin (SPG20) wiederum rufen Unterbrechungen des mikrotubulären Zytoskeletts hervor und beeinflussen auf diesem Weg den axonalen Transport und den metabolischen Haushalt der Neurone [41]. Mitochondriale Störungen

aufgrund einer Paraplegin-Mutation oder Deletion (SPG7) oder Polymorphismen in Chaperonin / HSP60 (SPG13) gehen mit einer ungenügenden ATP-Produktion einher, wodurch es ebenfalls zu einer Störung der Versorgung und des Stoffwechsels des Axons kommen kann [41]. NIPA1 dagegen funktioniert als Membran-Rezeptor oder Transporter. Gain-of-function-Mutationen dieses Gens (SPG6) werden als der pathogenetische Mechanismus bei SPG6-Mutation angesehen [41]. Des Weiteren ist bekannt, dass Mutationen eines Gens, das für das Zelladhäsionsmolekül L1CAM (SPG1) kodiert, zu x-chromosomal-vererbter cHSP führen, sowie Mutationen im Gen eines Proteolipid-Protein für SPG2 cHSP verantwortlich ist.

1.4.) Therapie

Die therapeutischen Optionen bei der spastischen Spinalparalyse beschränken sich im Wesentlichen auf die symptomatische Therapie und Hilfsmittelversorgung. Zudem wird die krankengymnastische Behandlung forciert, die ebenfalls einen positiven Effekt haben kann [40] und den Progress der Krankheit eventuell verzögert. Des Weiteren sind auch Therapieversuche mit Spasmolytika möglich, deren Effekt aber kritisch beurteilt werden muss [40].

Ebenfalls eine Rolle muss der symptomatischen Therapie einer Blasenstörung durch medikamentöse Behandlung mit Oxybutynin, Imipramin oder Katheterisierung angemessen werden [40]. Standardisierte Therapiekonzepte sind bei der HSP im Allgemeinen und bei der cHSP im Speziellen kaum möglich. Insbesondere bei Letzterer muss auf die akzessorische Symptomatik eingegangen und über individuell angepasste Therapiekonzepte zur Linderung der Beschwerden nachgedacht werden.

Ziel dieser Arbeit war es mittels klinischer und apparativer Untersuchungsmethoden eine phänotypische Charakterisierung von Familien mit hereditärer spastischer Paraparese durchzuführen.

2.) Material und Methoden

2.1.) Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit erhoben wir anamnestische, klinische, elektrophysiologische, neuropsychologische und MRT - Daten aller Patienten mit der Diagnose hereditäre spastische Paraparese, die von November 1995 bis Juni 2011 an der neurologischen Universitätsklinik Ulm ambulant oder stationär behandelt wurden. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über das Archiv der neurologischen Universitätsklinik Ulm, in dem alle Patienten mit Diagnose HSP mit einem gesonderten Code gekennzeichnet sind.

Patienten, die bis auf eine Spastik, Paresen, sensible neurologische Defizite wie Parästhesien oder einer Pallhypästhesie der unteren Extremitäten, sowie Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen keinerlei andersartiger Symptome aufwiesen, wurden der Gruppe der pHSP zugewiesen. In die Gruppe der cHSP wurden Patienten eingeteilt, die über die oben gelistete Symptomatik hinaus weitere Zeichen neurologischer Problematiken wie cerebelläre Symptome, Neuropathie, kognitive Defizite, mentale Retardierung, Demenz, Optikusatrophie oder andere neurologische Defizite zeigten.

2.2.) Datenerfassungsbogen

Zur objektiveren Datenerfassung verwendeten wir den Spastic Paraplegia Rating Scale des German Network of Hereditary Movement Disorders, GeNeMove [57], sowie den an der Universitätsklinik in der Diagnostik benutzten ALS-Untersuchungsbogen (siehe Anhang). Diesen entwickelten wir aber weiter, indem wir ihn unter Berücksichtigung speziell HSP-relevanter Symptome um folgende Punkte erweiterten:

2.2.1.) Stammdatenblatt

Diagnose: HSP: pHSP, cHSP, falls cHSP, welche zusätzlichen Symptome? Neuropathie, cerebelläre Symptome, mentale Retardierung / Demenz, Optikusatrophie, sonstige.

Familienanamnese: positiv, negativ, falls positiv welche Verwandte?

Mutation bekannt?: Wenn bekannt, welche? Welche Mutationen wurden untersucht?

Initiales Symptom: Paraspastik, sonstige.

Diagnostik: Welche Diagnostik wurde durchgeführt? cMRT, MRT HWS / BWS, Elektrophysiologie, Liquor, Labor, Lymphoblastenkulturen abgenommen?

2.2.2.) Verlaufsdaten

Das Blatt Verlaufsdaten erweiterten wir um die Punkte:

- 7.) Sensibilität: Störung der Oberflächensensibilität, Störung der Tiefensensibilität, Pallästhesie am Processus styloideus radii rechts / links und Malleolus lateralis rechts / links.
- 8.) cerebelläre Symptome: Dysarthrie, Dysphagie, Nystagmus, cerebelläre Ataxie, Dysmetrie, Dysdiadochokinese, Intentionstremor.
- 9.) weitere Symptome: Demenz (nicht FTD), mentale Retardierung, Psychose, Epilepsie, Blasenstörung, Hautveränderung, Okulomotorikstörung, Visusminderung, Skelettdeformitäten, Kontrakturen, sonstige Symptome.

Stammdaten und Verlaufsdaten aller Patienten wurden retrospektiv aus dem Krankenakten- und dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsklinik Ulm erhoben. Bei Patienten, die mehrfach an der Klinik betreut wurden, wurde dieser Datensatz zu jedem Zeitpunkt erfasst. Wenn erforderlich, wurden anamnestische Angaben in Kategorien transformiert. Die Einteilung von Paresen erfolgte nach Kraftgraden 0/5-5/5. Wobei die Angabe „keine Paresen“ als Kraftgrad 5/5 gewertet wurde. Reflexe gruppieren wir in gesteigert, normal, abgeschwächt und fehlend, wobei die Angaben „lebhaft“ und „mittellebhaft“ als normaler, die Angabe „übermittellebhaft“ als gesteigerter und die Angabe „untermittellebhaft“ als abgeschwächter Reflexstatus gewertet wurden. Unvollständige Angaben wurden als fehlend gekennzeichnet.

Zusätzlich wurden Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Analyse in Betreuung der Universitätsklinik befanden, zu einer gesonderten, standardisierten klinischen, neuropsychologischen, MRT- und elektrophysiologischen Untersuchung eingeladen.

Aus der Anamnese evaluierten wir neben Größe, Geschlecht und Gewicht auch soziale Daten wie Beziehungsstatus und Anzahl der Kinder ferner krankheitsbezogene Daten wie Familienanamnese, untersuchte / bekannte Mutation, initiales Symptom, Manifestationsalter, Begleiterkrankungen, aktuelle Medikation und vorausgegangene Diagnostik.

Aus körperlichen Untersuchungsbefunden oder eigenen Untersuchungen gewannen wir Daten über Motorik (Atrophien, Faszikulationen, Spastik, muskuläre Hypotonie), grobe Kraft / Paresen der oberen Extremität (proximal / distal links / rechts) und unteren Extremität (proximal / distal links / rechts), Reflexe (BSR, PSR, ASR jeweils rechts / links), bulbäre Symptomatik, Sensibilität, cerebelläre Symptome und weitere Symptome.

2.3.) Stammbäume

Des Weiteren konstruierten wir durch genaues Studium der erhobenen Familienanamnesen bzw. telefonischen oder persönlichen Kontakt mit den Familien Stammbäume der Patienten mit nicht sporadischer Form der hereditären spastischen Paraparese. Die Dokumentierung erfolgte mit einer herkömmlicher Software nach einem standardisierten Protokoll.

So konnten wir Daten für Stammbäume von 31 Familien gewinnen, aus denen wir Rückschlüsse auf die Erbgänge der Krankheit ziehen konnten. Die Art der Vererbung wurde anhand der Stammbäume in Zusammenarbeit mit auf diesem Gebiet erfahrenen Genetikern des genetischen Instituts der Universität Ulm in die drei Vererbungswege der hereditären spastischen Paraparese klassifiziert: autosomal dominant, autosomal rezessiv und x-chromosomal. Familien mit unklarem Vererbungsmodus wurden als solche gekennzeichnet. Aus diversen Gründen konnte bei 5 Familien kein Stammbaum erhoben werden, da die Patienten nicht bereit waren diese Informationen freizugeben.

2.4.) Anamnese und körperliche Untersuchung

Patienten, die unserer Einladung folgten, unterzogen wir einer genauen körperlichen Untersuchung und präzisen Anamnese. Dabei legten wir neben vegetativer Anamnese und Sozialanamnese besonderes Augenmerk auf die Familienanamnese, untersuchte/ bekannte Mutation, initiale Symptome, Manifestationsalter, Koerkrankungen, aktuelle Medikation und vorausgegangene Diagnostik.

Zudem erhoben wir einen kompletten neurologischen Status mit Prüfung von Motorik (Trophik, Tonus, Motilität) grober Kraft / Paresen, Reflexstatus, bulbärer Symptomatik, Sensibilität, Hirnnerven, cerebellärer Symptome, Blasen- und Mastdarmfunktion und weiterer Symptome wie neuropsychologische Symptome, Epilepsie, Okulomotorikstörungen, Kontrakturen und Skelettdeformitäten.

Die Prüfung der Hirnnerven erfolgte nach einem Standardprotokoll. Geprüft wurden N. olfactorius (Geruch), N. okulomotorius, N. trochloearis, N. abducens (Okulomotorik), N. opticus (Gesichtsfeld), N. trigeminus (Sensibilität, Kaumuskulatur), N. facialis (mimische Muskulatur), N. hypoglossus (Zungenmotilität), N. vestibulocochlearis (Gleichgewicht und Gehör), N. glossopharyngeus (sensible und sensorische Innervation der Zunge sowie

sensible und motorische Innervation des oberen Teils des Schlundes), N. accessorius (M. trapezius, M. sternocleidomastoideus).

Kraftgrade prüften wir für jeweils die obere und untere Extremität proximal / distal und rechts / links. Für die Einteilung verwendeten wir eine Skala von 5/5 bis 0/5.

Tabelle 1: Einteilung der motorischen Kraftgrade

5/5	4/5	3/5	2/5	1/5	0/5
regelrechte Kraft	Aktive Bewegung entgegen deutlichen Widerstand möglich	Aktive Bewegung entgegen Schwerkraft und gegen geringen Widerstand möglich	Aktive Bewegung nur unter Ausschaltung der Schwerkraft	Kontraktion nur spür- oder tastbar, ohne Bewegungswirk-samkeit	Keinerlei Muskelaktivität

Zur Beurteilung der Reflexantwort stuften wir ihre Intensität auf einer Skala von gesteigert, normal, abgeschwächt bis fehlend ein. Untersucht wurden Bizepssehnenreflex für die obere Extremität, Patellarsehnenreflex sowie Achillessehnenreflex für die untere Extremität und das Babinski-Zeichen zur Überprüfung von pathologischen Pyramidenbahnzeichen. Neben der Intensität der Reflexantwort wurde auch berücksichtigt, ob bei den Tests Kloni, verbreiterte Reflexzonen oder ein Überspringen der Reflexe auf die Gegenseite beobachtet werden konnten.

Für die Untersuchung cerebellärer Störungen wurden Koordination, Zeigeversuche, Romberg-Stehversuch und erschwerte Gang- und Standarten getestet. Zur Standardisierung der erhobenen Daten verwendeten wir auch hier den oben genannten Untersuchungsbogen.

2.5.) Neuropsychologie

Alle eingeladenen Patienten wurden zusätzlich auf neuropsychologische, insbesondere frontale Defizite untersucht, wofür wir den Frontal Assesment Battery [16] anwandten. In sechs Subtests werden dabei die Qualitäten Konzeptualisierung, mentale Flexibilität und abstraktes Denken, Funktionsabläuferstellung von Motorik, Kontrolle von Ausführung und Hemmung, wie auch Selbstkontrolle abgefragt. Diese Qualitäten werden funktionell der frontalen Hirnrinde zugeschrieben.

Der Test wurde in vorgesehener Reihenfolge, sowie vor der körperlichen Untersuchung durchgeführt und ermöglichte es uns die Symptomatik der Patienten numerisch in Zahlen von 0 - 18 zu kategorisieren. Somit stand uns ein Mittel zur objektiven Beurteilbarkeit der psychischen Symptome der Patienten zu Verfügung, das eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ermöglicht.

2.6.) Elektrophysiologische Untersuchung

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen umfassten elektroneurographische Untersuchungen peripherer Nerven und sensibel evozierte Potentiale des Nervus tibialis (SEP-tibialis).

Ableitung und Erfassung der Potentiale erfolgte mit dem Gerät „Multiliner“® Evolution 1,63 der Firma Tonnie. Für diese Erhebung übernahmen wir die Referenzwerte des elektrophysiologischen Labors der neurologischen Universitätsklinik Ulm. Sie entsprechen denen der Literatur.

Tabelle 2: Herangezogene Referenzwerte der Elektrophysiologischen Untersuchungen [61]

<u>ENG sens.</u>	SNAP [μ V]		NLG [m/s]			
	<u>Mittelwert</u>	<u>unt. Grenzwert</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzwert</u>		
N. radialis	39,1	16,0	63,5	55,6		
N. suralis	25,7	10,0	50,7	40,7		
<u>ENG motor.</u>	MSAP [mV]		NLG [m/s]		DML [ms]	
	<u>Mittelwert</u>	<u>unt. Grenzwert</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzwert</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzwert</u>
N. medianus	13,2	5,0	56,7	50,0	3,7	4,2
N. tibialis	19,1	5,0	48,8	40,6	3,9	5,1
<u>F-Wellen*</u>	KG: 147-160 [cm]		KG: 163-175 [cm]		KG: 178-193 [cm]	
	<u>Mittelwert</u>	<u>unt. Grenzwert</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzwert</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzwert</u>
N. medianus	26,6	31,0	22,4	25,6	22,4	25,6
N. tibialis	47,3	54,5	50,6	58,0	55,4	63,6

ENG: Elektroneurographie; sens.: sensibel; motor.: motorisch; N.: Nervus; SNAP: sensibles Nervenaktionspotential; μ V: Mikrovolt; NLG: Nervenleitgeschwindigkeit; m/s: Meter pro Sekunde; MSAP: motorisches Summenaktionspotential; mV: Millivolt; DML: distale motorische Latenz; ms: Millisekunden; KG: Körpergröße; cm: Zentimeter; Grenzw: Grenzwert; unt.: unterer; ob.: oberer.

*Die Referenzwerte für die F-Wellen-Latenzen sind abhängig von der Körpergröße.

2.6.1.) Elektroneurographie

Die Elektroneurographie (ENG) erlaubt als standardisierte Untersuchung die Erfassung, Lokalisation und Definition von Schwere und Charakter axonaler oder demyelinisierender Schädigungen peripherer Nerven mittels der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und Ermittlung der Amplitude der Aktionspotentiale (AP). Sie wurde in dieser Arbeit sowohl für sensible als auch für motorische Nerven durchgeführt. Durch elektrische Stimulation (maximal 100mA) der Nerven an definierten Positionen wurde ein Antwortpotential bewirkt, welches in einer wiederum definierten Entfernung abgeleitet werden kann. Durch Messung der Zeitspanne zwischen Reizung und Ableitung des Potentials und der Strecke zwischen Reizpunkt und Ableitpunkt kann die Nervenleitgeschwindigkeit ermittelt werden. Da in der Untersuchung nur die maximale Nervenleitgeschwindigkeit gemessen werden kann, spiegeln die provozierten Aktionspotentiale (AP) somit nur die am schnellsten leitenden Fasern der Nerven wider. Die Amplitude der Aktionspotentiale wiederum, gemessen in [mV], repräsentiert die Anzahl intakter Nervenfasern, die vom jeweiligen elektronischen Impuls gereizt wurden.

Die Untersuchung der sensiblen Nerven wurde an Nervus suralis und Nervus medianus durchgeführt. Die Untersuchung der motorischen Nerven erfolgte an Nervus tibialis und Nervus medianus. Alle Untersuchungen erfolgten bei einer konstanten Hauttemperatur von mindestens 34 °C.

2.6.2.) Sensible Elektroneurographie

Zur Messung der sensiblen NLG werden grundsätzlich zwei Techniken unterschieden, die auf der Tatsache basieren, dass bei jedem Nerv ein Reiz in zwei Richtungen weitergeleitet wird. Die physiologische Ausbreitungsrichtung wird als orthodrom bezeichnet, während man unter antidromer Weiterleitung die Ausbreitung in die entgegengesetzte Richtung versteht. Entsprechend kann auch das AP sowohl proximal als auch distal des Reizortes abgeleitet werden.

NLG und Amplitude des AP wurden anhand der beiden sensiblen Nerven, N. suralis und N. radialis, der rechten oberen und unteren Extremität gemessen. Der elektrische Stimulus des N. radialis wurde an dessen Ramus superficialis proximal des Handgelenks gesetzt, das Muskelaktionspotential konnte dann am Daumengrundphalanx mit Hilfe von Oberflächen Elektroden abgeleitet werden. Der N. suralis wiederum wurde am Außenrand der Achillessehne gereizt, das AP wurde ca 15cm weiter distal am Malleolus lateralis abgeleitet. Die Elektroden wurden jeweils entsprechend einer bipolaren Ableittechnik

positioniert. Hierbei entspricht die Anode der indifferenten Elektrode und wird etwas weiter distal der Kathode platziert.

Bei allen oben beschriebenen Messungen wurde jeweils immer die antidrome Messmethode gewählt. Im Falle von Besonderheiten wie klinisch festgestellten bilateralen Atrophien, Deformitäten oder Angabe von Sensibilitätsstörungen von Seiten der Patienten oder beim Auftreten von pathologischen Messwerten, wurden auch die Nerven der linken Seite gemessen.

2.6.3.) Motorische Elektroneurographie

In dieser Erhebung wurden bei der motorischen Elektroneurographie die Größen Nervenleitgeschwindigkeit, distale motorische Latenz und Amplitude der Reizantworten des N. tibialis und des N. medianus der rechten Seite untersucht. Die Reizung der Nerven erfolgte nacheinander von einem proximalen und distalen Stimulationsort.

Die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) wird in der Einheit Meter pro Sekunde [m/s] bestimmt und errechnet sich aus dem Quotienten der Differenz der Strecken zwischen proximalem und distalem Reizort und der Differenz der proximalen und distalen Latenz nach folgender Formel:

$$v = \Delta s / \Delta t$$

Formel 1: Abkürzungen: Δs = Differenz der Abstände von dem proximalen und distalen Reizort zur Ableitelektrode; Δt = Differenz der proximalen und distalen Latenz; v = Nervenleitgeschwindigkeit [14].

Zur Bestimmung der NLG und der Amplitude der Aktionspotentiale (AP) erfolgte die Stimulation des N. tibialis zunächst in der Kniekehle, lateral der Arteria poplitea. Die korrespondierenden Muskelaktionspotentiale des Musculus abductor hallucis konnten dann medial an der Plantarfläche des Fußes abgeleitet werden. In der Ellenbeuge, lateral der Arteria brachialis, wurde der elektrische Impuls am N. medianus gesetzt, sodass die ausgelösten APs des Musculus abductor pollicis brevis über dem proximalen, lateralen Anteil der Thenarmuskelgruppe abgeleitet werden konnten.

Die Oberflächenelektroden wurden über der Endplattenregion der Muskeln so angebracht, dass die Kathode als differente Elektrode und die Anode als indifferente Elektrode diente. Hierfür wurde die differente Elektrode über einem elektrisch aktiven Bereich und die indifferente Elektrode über einem elektrisch inaktiven Bereich angebracht.

Um die Latenzzeiten, also die Differenz zwischen Stimulus und Antwort des Muskels, zu bestimmen, wurde eine Technik gewählt, bei der die Nerven zunächst mit supramaximaler Verstärkung gereizt wurden. In einem zweiten Durchlauf erfolgte die elektrische Reizung dann mit einer kleineren Verstärkung und die Amplitude konnte bestimmt werden.

Für die Ermittlung der distalen motorischen Latenz (DML), die einen absoluten Wert darstellt, muss eine Messung von einem proximaleren Reizort aus stattfinden. Für den N. medianus wurde der Impuls von proximal des Handgelenkes, mittig zwischen der Sehne des Musculus flexor carpi radialis und des Musculus palmaris longus gesetzt, für den N. tibialis am Malleolus medialis. Die Ableitung erfolgte an gleicher Position wie bereits oben für die erste Messung beschrieben, mit den bereits platzierten Elektroden.

2.6.4.) F-Wellen

Auch die elektrische Erregung eines motorischen Nerven breitet sich sowohl anterograd in Richtung der distal liegenden motorischen Endplatte, als auch retrograd in Richtung des proximal liegenden Rückenmarks aus.

Die motorische Endplatte und damit der innervierte Muskel werden innerhalb weniger Millisekunden erreicht und das elektrische Signal wird in Muskelaktion umgewandelt. In retrograder Richtung jedoch können Teile des elektrischen Stromreizes das Vorderhorn des Myelons und den Spinalnerv erreichen. Das Signal wird dann ohne weitere Verschaltung im Rückenmark reflektiert. Dieser reflektierte elektrische Impuls wird wiederum von den alpha-Motoneuronen nach distal zum Muskel geleitet und kann hier als F-Welle abgeleitet werden. F-Wellen bilden oft ein vielgestaltiges Bild, können in Dauer und Ausprägung der Amplitude und Latenz variabel sein und werden nicht zwangsläufig nach jeder Muskeleerregung beobachtet. Berücksichtigt wurde in der Auswertung jedoch nur die kürzeste Latenzzeit. Sie lassen zudem Rückschlüsse auf die Leitfunktion stammnaher, proximal des Reizortes liegender Nervenabschnitte des alpha-Motoneurons zu.

Ihre Untersuchung erfolgte durch Stimulation der Nerven durch repetitive Sequenzen mit jeweils 10 Einzelreizen mit einer Frequenz von 1/sec. Hierbei wurde eine Technik mit bipolaren Elektroden, wie oben bereits bei der motorischen Neurographie beschrieben, genutzt. Auch die Position der Stimulationselektroden, Anode distal der Kathode liegend, wurde übernommen.

2.6.5.) Sensibel evozierte Potentiale (SEP)

Durch Stimulation eines peripheren sensiblen Nerven kann Gehirnaktivität in Form von evozierten Potentialen über dem Gyrus postcentralis gemessen werden. Untersuchte Größen stellten Latenz und Amplitude dar.

Für diese Untersuchung wurde der N. tibialis elektrisch mit einer geringen Stärke, die individuell vom Patienten beeinflusst werden kann, stimuliert. Die Stimuli sollten dabei deutlich spürbar sein (zum Beispiel in Form eines Kribbelns), aber unterhalb der Schmerzgrenze liegen. Sie wurden durch eine bipolare Reizelektrode und repetitiv mit einer Dauer von 0,2 ms abgegeben.

Die Position der Stimulationselektroden am dorsal des Malleolus medialis wurde so gewählt, dass die Anode immer distal der Kathode platziert wurde. Die Ableitung der sensibel evozierten Potentiale erfolgte von der Kopfhaut mit handelsüblichen Nadelelektroden und nach dem 10/20 EEG-System.

2.7.) Gewinnung von Keratinozytenkulturen

Bei einigen Patienten wurden für die Anlage von Kulturen Keratinozyten gewonnen. Hierfür wurden den Probanden nach Desinfektion der Kopfhaut 10-20 Kopfhaare entnommen. Die entnommenen Haare wurden in standardisiertes Zellkulturmedium überführt und sollten die Basis bzw. Ausgangsmaterial sein für zukünftige Studien zur Entwicklung von induzierten pluripotenten Stammzellen aus humanen Keratinozyten.

2.8.) Gewinnung von Lymphoblastenkulturen

Des Weiteren sollten über eine Blutabnahme Lymphoblastenkulturen gewonnen werden. Das unter Standardbedingungen gewonnene Blut wurde in ein Standardröhrchen 2 x 2,7ml EDTA überführt und soll ebenfalls als Ausgangsmaterial für weitere zukünftige Untersuchungen dienen.

2.9.) Magnetresonanztomographie

Die magnetresonanztomographischen Bilder der HSP-Patienten wurden mittels eines 1,5 Tesla Scanner (Magnetom Symphony a Tim System, Siemens Medical Erlangen, Germany) und der Software syngo MR B17 erstellt. Untersucht wurde das Neurocranium.

Die Öffnungsgröße belief sich auf 60cm (horizontal). Das MRT kann eine Gradientenfeldstärke von 30mT/m (effektiv 52mT/m) nutzen, mit einer Anstiegsgeschwindigkeit von bis zu 125 T/m/s (effektiv 216 T/m/s). Aufgenommen wurden cerebrale Bilder. Die Analyse aller Datensätze erfolgte durch erfahrene Neuroradiologen.

Anschließend konnten die Bilder mittels Voxel-basierter-Morphometrie (VBM) ausgewertet und verarbeitet werden. Hierfür wurde das Softwarepaket Statistical Parametric Mapping (SPM, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) verwendet. Sie ermöglicht systematische Querschnittsuntersuchungen von Vergleichskollektiven. Die untersuchte Größe wird dabei aus dem Graustufenwert der einzelnen Volumenelemente ermittelt. Sie ermöglicht die systematische Querschnittsuntersuchung von Vergleichskollektiven. Die untersuchte Größe wird dabei aus dem Graustufenwert der einzelnen Volumenelemente ermittelt. Somit ermöglicht diese Methode eine Vergleichbarkeit räumlich normalisierter cerebraler Bilder. Die Untersuchung erfolgte nach dem von J. Ashburner und KJ. Friston [4] ausgearbeiteten und von CD. Good et al. [28] weiterentwickelten Protokoll. Dieses schafft die Voraussetzungen für eine Optimierung des Normalisierungs- bzw. Segmentierungsprozesses und minimiert das Risiko für Missklassifizierungen von Strukturen. Durch wiederholte Extraktionsalgorithmen wird darüber hinaus eine Miteinberechnung von außerhalb des zu analysierenden Gebiets liegenden Voxeln dezimiert [28,34,35].

Die SPM-Software der Wellcome Departement of Imaging Neuroscience Group, London UK, bildet dabei das Werkzeug und die Grundlage des Auswertungsverfahrens. Mit dieser Software ist es möglich MRT-Bilddatensätze zunächst räumlich aufzulösen, um sie anschließend statistisch auszuwerten. Sie stellt also ein Werkzeug zur objektiveren MRT-Datenauswertung mit reproduzierbaren Ergebnissen dar [34].

Für die Analyse wurden mit dieser Technik hochauflösende, T1-gewichtete-, MRT-Datensätze mit einer Voxelgröße von 1mm³ und idealerweise isotropen Voxeln angesetzt, die als Schnitte das gesamte Parenchym des Gehirns erfassen.

2.9.1.) Cerebrale MRT-Untersuchung

Zur Ermittlung regionaler oder lokalisierter, cerebraler Parenchymveränderungen wurden bei den Patienten hochauflösende T1-gewichtete MRT-Datensätze unter Verwendung spezieller Sequenzen (MP-Rage, Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient

Echo) erstellt. Die angefertigten Bilder wurden dann von unabhängigen Untersuchern beurteilt und schließlich nach einem etablierten und standardisierten Protokoll ausgewertet.

Tabelle 3: Technischer Parameter:

<u>TR</u>	<u>TE</u>	<u>FA</u>	<u>MS</u>	<u>VS</u>
9,7ms	3,93ms	15°	256x256 mm ²	1 x 1 x 1 mm ³

MRT: Magnetresonanztomographie; TR: Repetitionszeit (repetition time); TE: Echozeit (time to echo); FA: Impulswinkel (flip angle); MS: Matrixgröße (matrix size); VS: Größe der Voxel (voxel size); ms. Millisekunden, mm: Millimeter

Analysiert wurden die Bilder insbesondere nach den folgenden Fragestellungen:

- Atrophie / strukturelle Veränderungen des Corpus Callosum,
- “white matter lesions”,
- Kortikale Atrophie,
- „Sontiges“.

2.10.) Statistik

Die Erfassung und Verwaltung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel® und die statistische Analyse mit einem kommerziell erhältlichen statistischen Auswerteprogramm. Kategoriale und stetige Variablen wurden mit deskriptiven Verfahren analysiert. Ausgewertet wurden dabei Minimum, Maximum und je nach Verteilung Median und Mittelwert. Wir werteten die Daten sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für Vergleichsgruppen aus. Dabei teilten wir die Patienten getreu Angaben der Literatur [40] in early Onset (Onset <35 Jahre) und late Onset (Onset > 35 Jahre). Da in diesem Kollektiv gemäß der deskriptiven Statistik eine Einteilung in 3 Altersgruppen sinnvoll erschien, wiesen wir die Patienten in einer weiteren deskriptiven Auswertung den Gruppen Früh (Onset < 20 Jahre), Mittel (Onset 20-39 Jahre) und Spät (Onset > 39 Jahre) zu.

3.) Ergebnisse

3.1.) Anamnestiche Daten

In dieser Arbeit konnten wir Daten von insgesamt 104 Patienten davon männlich 47 (45,19%) und weiblich 57 (54,81%), die sich zwischen November 1995 und Juni 2011 in der neurologischen Ambulanz der Uniklinik Ulm oder stationär im RKU vorstellten, erheben. Dabei konnten wir 36 Familien identifizieren und Daten von jeweils mindestens einem Indexpatienten Daten erheben.

Insgesamt 67 (67%) der untersuchten Patienten wiesen eine pHSP auf, 31 (31%) eine cHSP, bei 2 (2%) Patienten war die Differenzierung noch unklar. Das Patientenalter bei Beginn der Erkrankung betrug bei der Gruppe pHSP durchschnittlich 30,5 und im Median 34 Jahre, bei der Gruppe cHSP durchschnittlich 32,3 und im Median 30 Jahre und wies somit keinen signifikanten Unterschied auf. Der Erkrankungsbeginn scheint jedoch bei der pHSP einen zweigipfeligen Verlauf mit einer ersten Spitze bei 10 Jahren und einer zweiten Spitze bei 35 Jahren zu haben, während im Kollektiv der cHSP-Patienten nicht festzustellen war.

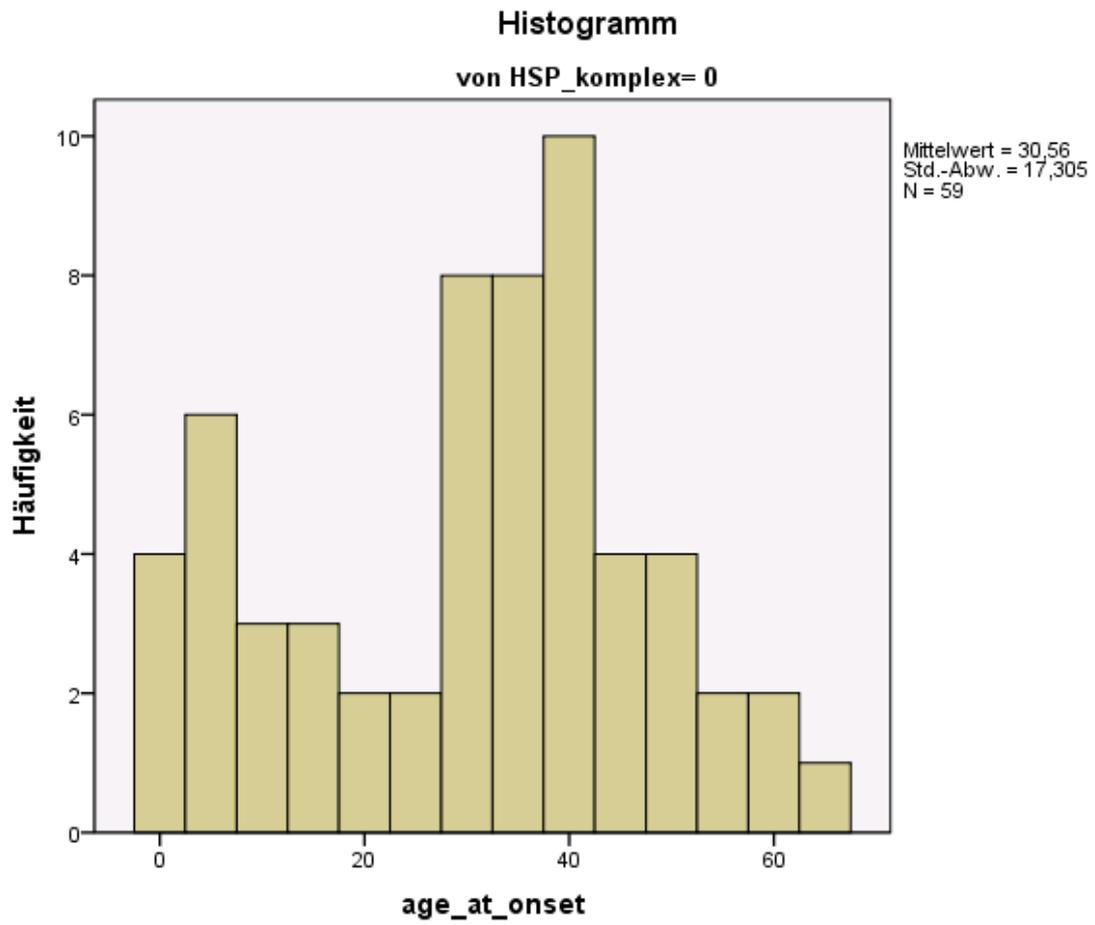


Abbildung 1 Erkrankungsalter unkomplizierte hereditäre spastische Paraparese

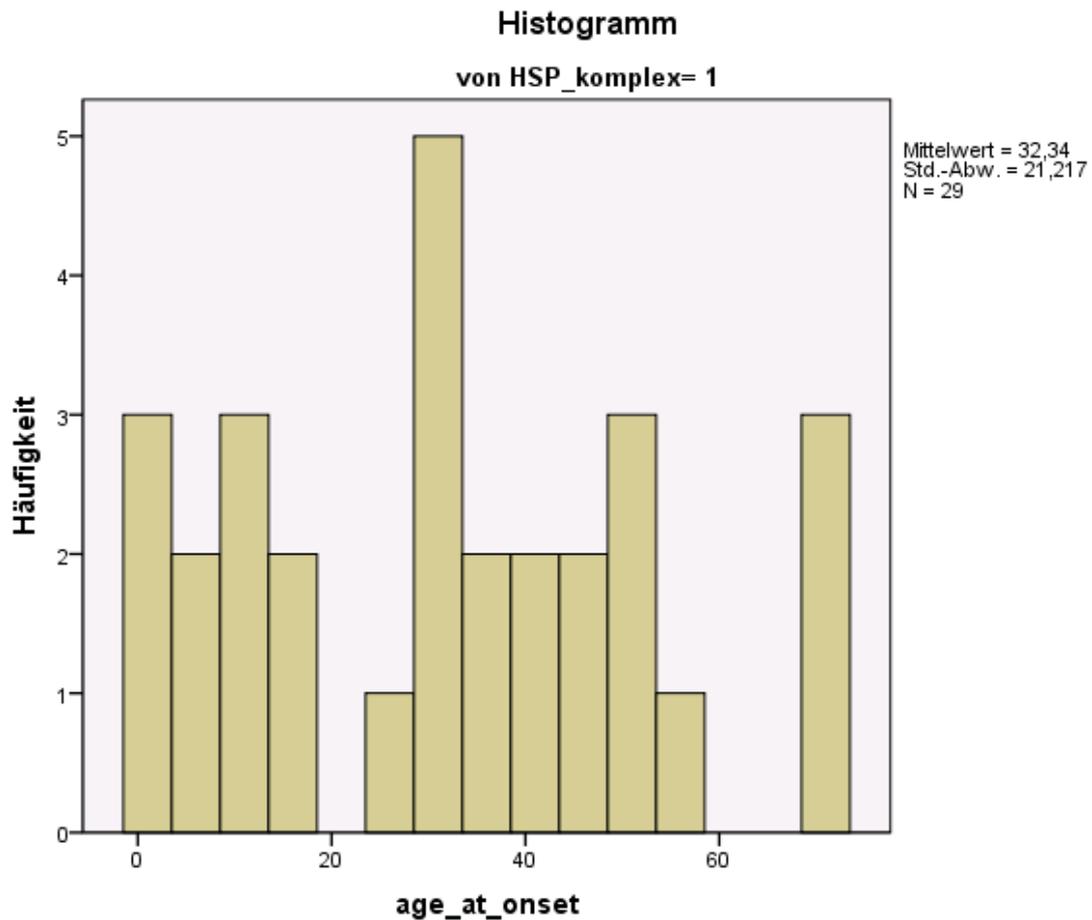


Abbildung 2: Erkrankungsalter komplizierte hereditäre spastische Paraparese

Zusätzlich ergab sich bei beiden Gruppen eine sehr große Variabilität im Manifestationsalter von 0 Jahre – max. 66 Jahre bei der pHSP und 1- max. 70 Jahre bei cHSP.

Auch das Patientenalter bei der Erstuntersuchung in der hiesigen Klinik unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant und betrug bei der Gruppe pHSP durchschnittlich 45,9 (im Median 47 Jahre) und bei der Gruppe cHSP durchschnittlich 45,5 (im Median 49 Jahre). Durchschnittlich besuchten die Patienten 1,8 mal (min: 1 max: 7 Besuche) die neurologische Abteilung der Uniklinik Ulm.

Als initiales Symptom gaben die Patienten beider Kollektive am häufigsten eine Gangstörung im Sinne einer Paraspastik an (pHSP: 73,1%, cHSP: 77,4%). Über eine Blasenstörung klagten 35 (55,5%) pHSP- und 17 (54,9%) der cHSP-Patienten, wobei sich

kein signifikanter Unterschied ($p=0,659$) ergab. 26 (42,6%) pHSP- und 14 (45,2%) cHSP-Patienten wiesen keinerlei Blasensymptomatik auf.

3.2.) Klinische Daten

3.2.1) Reflexe

Die Untersuchung der Muskeleigenreflexe der oberen Extremität der Gruppe der Patienten mit pHSP ergab für 27 (40,3%) eine Hyperreflexie, einen normalen Reflexstatus für 38 (55,2%) und abgeschwächte Reflexe für 2 (3%) Patienten. Wobei bei zwei Patienten eine Asymmetrie zwischen rechts und links zu beobachten war. Die Untersuchung der Muskeleigenreflexe der unteren Extremität ergab im Bereich des Patellarsehnenreflexes eine Hyperreflexie für 59 (88,1%) Patienten, einen normalen Reflexstatus für 7 (10,4%) und abgeschwächte Reflexe für 1 (1,5%) Patienten und im Bereich des Achillessehnenreflexes eine Hyperreflexie für 57 (85,1%) Patienten, einen normalen Reflexstatus für 9 (13,4%) und abgeschwächte Reflexe für 1 (1,5%) Patienten. Bei insgesamt zwei Patienten war ebenfalls eine Asymmetrie zu erkennen. Pyramidenbahnzeichen ließen sich bei 49 (74,2%) untersuchen.

In der Gruppe der Patienten mit komplizierter Form der HSP konnten wir im Bereich der oberen Extremität eine Hyperreflexie bei 11 (35,5%) Patienten und einen normalen Reflexstatus bei 20 (64,5%) feststellen. Abgeschwächte Reflexe wies kein (0%) Patient auf. Die Untersuchung der Muskeleigenreflexe der unteren Extremität ergab für den Patellarsehnenreflex eine Hyperreflexie für 23 (74,3%) Patienten, einen normalen Reflexstatus für 8 (25,8%) und abgeschwächte Reflexe für keinen (0%) Patienten. Im Bereich des Achillessehnenreflexes konnten wir eine Hyperreflexie bei 17 (54,8%), einen normalen Reflexstatus bei 6 (19,4%) und abgeschwächte oder fehlende Reflexe bei 8 (25,80%) Patienten untersuchen. Pyramidenbahnzeichen ließen sich bei 23 (74,2%) diagnostizieren. Signifikante Unterschiede der Reflexe ergaben sich im Vergleich der beiden Gruppen nicht.

Tabelle 4: Reflexstatus pHSP versus cHSP

	Reflexantwort	pHSP	cHSP
Bizeps brachii rechts	1	2 (3%)	0 (0%)
	2	38 (56,7%)	20 (64,5%)
	3	27 (40,3%)	11 (35,5%)
Bizeps brachii links	1	2 (3%)	0 (0%)
	2	37 (55,2%)	20 (64,5%)
	3	28 (41,8%)	11 (35,5%)
Quadrizeps femoris rechts	1	1 (1,5%)	0 (0%)
	2	7 (10,4%)	8 (25,8%)
	3	59 (88,1%)	23 (74,3%)
Quadrizeps femoris rechts	1	0 (0%)	0 (0%)
	2	9 (13,4%)	8 (25,8%)
	3	58 (86,8%)	23 (74,3%)
Trizeps surae rechts	1	1 (1,5%)	7 (22,6%)
	2	9 (13,4%)	7 (22,6%)
	3	57 (85,1%)	17 (54,8%)
Trizeps surae links	1	1 (1,5%)	8 (25,8%)
	2	9 (13,4%)	6 (19,4%)
	3	57 (85,1%)	17 (54,8%)
Pyramidenbahnzeichen	Negativ:	17 (25,8%)	Negativ: 8 (25,8%)
	Positiv:	49 (74,2%)	Positiv: 23 (74,2%)

1: abgeschwächter/fehlender Reflex; 2: normaler Reflex; 3: verstärkter Reflex

3.2.2.) Grobe Kraft

Die Kraftgrade der proximalen oberen Extremität der Patienten mit pHSP unterschieden sich signifikant von denen mit cHSP ($p=0,003$). Die Kraftgrade der distalen oberen Extremität hingegen unterschieden sich nicht klar signifikant (rechts: $p=0,06$, links: $p=0,013$). Die klinische Untersuchung der groben Kraft der unteren Extremität ergab signifikante Unterschiede beider Kollektive im Bereich der proximalen rechten und linken

unteren Extremität ($p < 0,0001$) und im Bereich der distalen rechten unteren Extremität ($p < 0,0001$). Im Bereich der linken unteren Extremität ergaben sich ebenfalls Unterschiede, die an der Grenze zur Signifikanz lagen ($p = 0,01$).

Tabelle 5: Untersuchungsergebnisse des Gesamtkollektivs der neurologischen Größe: Grobe Kraft

Fortsetzung Tabelle 5

Patient	OE PR	OE PL	OE DR	OE DL	UE PR	UE PL	UE DR	UE DL
1	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
2	5/5	4/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5
3	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5
4	4/5	5/5	5/5	5/5	3/5	4/5	3/5	3/5
5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	4/5	4/5	5/5	5/5	3/5	3/5	1/5	1/5
8	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5	4/5	4/5
9	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
10	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
11	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
12	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
13	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
14	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
15	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
16	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
17	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
18	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
19	-	-	-	-	-	-	-	-
20	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
21	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
22	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
23	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
24	4/5	4/5	5/5	5/5	3/5	3/5	2/5	2/5
25	-	-	-	-	-	-	-	-
26	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
27	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	3/5	3/5	3/5

Fortsetzung Tabelle 5

Patient	OE PR	OE PL	OE DR	OE DL	UE PR	UE PL	UE DR	UE DL
28	-	-	-	-	-	-	-	-
29	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
30	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
31	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
32	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
33	3/5	3/5	3/5	3/5	-	-	-	-
34	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
35	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5
36	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
37	4/5	-	-	-	2/5		2/5	4/5
38	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
39	-	-	-	-	-	-	-	-
40	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
41	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
42	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
43	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
44	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	3/5	1/5	1/5
45	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
46	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5
47	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
48	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	3/5	3/5
49	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
50	4/4	4/4	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
51	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
52	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
53	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
54	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
55	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	3/5	5/5	5/5
56	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
57	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5
58	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5

Fortsetzung Tabelle 5

Patient	OE PR	OE PL	OE DR	OE DL	UE PR	UE PL	UE DR	UE DL
59	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
60	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
61	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
62	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
63	4/5	4/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
64	5/5	5/5	5/5	5/5	2/5	2/5	4/5	4/5
65	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	3/5	4/5	4/5
66	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
67	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5
68	5/5	5/5	4/5	3/5	3/5	3/5	4/5	4/5
69	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	3/5
70	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
71	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
72	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
73	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
74	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
75	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
76	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5
77	5/5	5/5	5/5	5/5	2/5	2/5	3/5	2/5
78	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
79	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
80	5/5	5/5	5/5	5/5	2/5	2/5	1/5	1/5
81	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	3/5	4/5	3/5
82	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
83	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	3/5	3/5
84	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5
85	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
86	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	3/5
87	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
88	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
89	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

Fortsetzung Tabelle 5

Patient	OE PR	OE PL	OE DR	OE DL	UE PR	UE PL	UE DR	UE DL
90	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
91	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
92	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5
93	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
94	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
95	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
96	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
97	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
98	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
99	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
100	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
101	4/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5
102	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5
103	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
104	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5

OE: obere Extremität; UE: untere Extremität; P:proximal; D:distal; R:rechts; L:links

Tabelle 6: Untersuchungsergebnisse der neurologischen Größe grobe Kraft im Vergleich pHSP versus cHSP

Fortsetzung Tabelle 6

	Kraftgrade	pHSP	cHSP
OE proximal rechts	5/5	61 (95,3%)	23 (74,2%)
	4/5	2 (3,1%)	7 (22,6%)
	3/5	1 (1,6%)	0 (0%)
	2/5	0 (0%)	0 (0%)
	1/5	0 (0%)	1 (1,6%)
	0/5	0 (0%)	0 (0%)
OE proximal links	5/5	61 (95,3%)	23 (74,2%)
	4/5	2 (3,1%)	7 (22,6%)
	3/5	1 (1,6%)	0 (0%)
	2/5	0 (0%)	0 (0%)
	1/5	0 (0%)	1 (1,6%)

Fortsetzung Tabelle 6

	Kraftgrade	pHSP	cHSP
	0/5	0 (0%)	0 (0%)
UE proximal rechts	5/5	41 (61,2%)	13 (41,9%)
	4/5	15 (22,4%)	7 (22,6%)
	3/5	4 (6,0%)	9 (29,0%)
	2/5	2 (3,0%)	1 (3,2%)
	1/5	0 (0%)	0 (0%)
	0/5	0 (0%)	1 (3,2%)
UE proximal links	5/5	41 (61,2%)	13 (41,9%)
	4/5	15 (22,4%)	8 (25,8%)
	3/5	4 (6,0%)	7 (22,6%)
	2/5	2 (3,0%)	1 (3,2%)
	1/5	0 (0%)	1 (3,2%)
	0/5	0 (0%)	1 (3,2%)
UE distal rechts	5/5	44 (71,0%)	13 (41,9%)
	4/5	13 (21,0%)	9 (29,0%)
	3/5	3 (4,8%)	5 (16,1%)
	2/5	2 (3,0%)	0 (0%)
	1/5	0 (0%)	3 (9,7%)
	0/5	0 (0%)	1 (3,2%)
UE distal links	5/5	45 (72,6%)	13 (41,9%)
	4/5	12 (19,4%)	8 (25,8%)
	3/5	2 (3,2%)	5 (16,1%)
	2/5	3 (4,8%)	0 (0%)
	1/5	0 (0%)	4 (12,9%)
	0/5	0 (0%)	1 (3,2%)

OE: obere Extremität, UE: untere Extremität

3.2.3.) Sensibilität

Signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven ergaben sich ebenfalls in der Pallästhesie ($p < 0,0001$) am Maleolus lateralis und dem Berührungsempfinden ($p < 0,0001$), wobei 66 (98,5%) der pHSP-Patienten und 20 (64,5%) der cHSP-Patienten keine

Pallhypästhesie sowie 57 (85,1%) der pHSP-Patienten und 24 (77,4%) der cHSP-Patienten keine pathologischen Befunde der Berührungsempfindung aufwiesen. Beeinträchtigungen der Sensibilität konnten wir aber bei einem (1,5%) pHSP- und 11 (53,3%) cHSP-Patienten feststellen. Als Pallhypästhesie definierten wir eine Minderung der Vibrationsempfindung auf unter 6/8.

In der Temperaturempfindung, Lageempfindung und 2-Punktdiskrimination hingegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Hierbei dokumentierten wir bei 59 (88,1%) pHSP- und 29 (93,5%) cHSP-Patienten eine intakte Temperaturempfindung, bei 58 (86,6%) pHSP- und 29 (93,5%) cHSP-Patienten ein intaktes Lageempfinden und bei 60 (98,6%) pHSP- und 29 (93,5%) cHSP-Patienten eine intakte 2-Punkt-Diskriminierung. Pathologische Befunde ermittelten wir bei der Temperaturempfindung bei 2 (3%) pHSP- und 1 (3,2%) cHSP-Patienten, im Bereich des Lageempfindens bei 3 (4,5%) pHSP- und 2 (6,5%) cHSP-Patienten und bei der 2-Punkt-Diskriminierung bei 0 (0%) pHSP- und 2 (6,5%) cHSP-Patienten.

3.2.4.) Blasenschwäche

26 Patienten (42,6%) unseres pHSP- und 14 Patienten (45,2%) unseres cHSP-Kollektivs klagten über keinerlei Blasenstörung. 35 pHSP-Patienten (57,4%) und 17 cHSP-Patienten (54,8%) hingegen berichteten von Blasenfunktionsstörungen unterschiedlicher Qualität. Dabei handelte es sich bei der Majorität, nämlich bei 18 pHSP- (29,5%) und 5 cHSP-Patienten (16,1%) um eine leichte Blasenstörung im Sinne eines imperativen Harndranges. 14 pHSP- (23,0%) und 10 (32,3%) cHSP-Patienten klagten über eine milde Urge-Inkontinenz, ein pHSP- (1,6%) und ein cHSP-Patient (3,2%) über eine signifikante Dranginkontinenz und immerhin 2 Patienten unseres pHSP-Kollektivs (3,3%) und 1 Patient (3,2%) unseres cHSP-Kollektivs über eine Inkontinenz, die den Selbstkatheterismus notwendig machte.

Bei 4 Personen trat neben einer Blasenstörung auch eine Mastdarmfunktionsstörung in Form einer Dranginkontinenz auf, sodass wir von einer zentralen Sphinkterstörung ausgehen können. Über eine isolierte Mastdarmfunktionsstörung klagten keine Patienten. Es ergaben sich demnach keinerlei Hinweise auf signifikante Unterschiede der beiden Kollektive im Hinblick auf Quantität und Qualität der vegetativen Funktionsstörungen.

3.2.5.) HSP-Rating-Scale

Es ist allerdings anzumerken, dass sich deutliche Unterschiede in beiden Kollektiven im Wert des HSP-Scale ergaben. Dieser fiel in der Gruppe pHSP mit durchschnittlich 14,07 Punkten (Median 14, Range 1-33 Punkte) deutlich niedriger ausfiel als in der Gruppe der cHSP mit durchschnittlich 21,90 Punkten (Median 22, Range 0-47 Punkte).

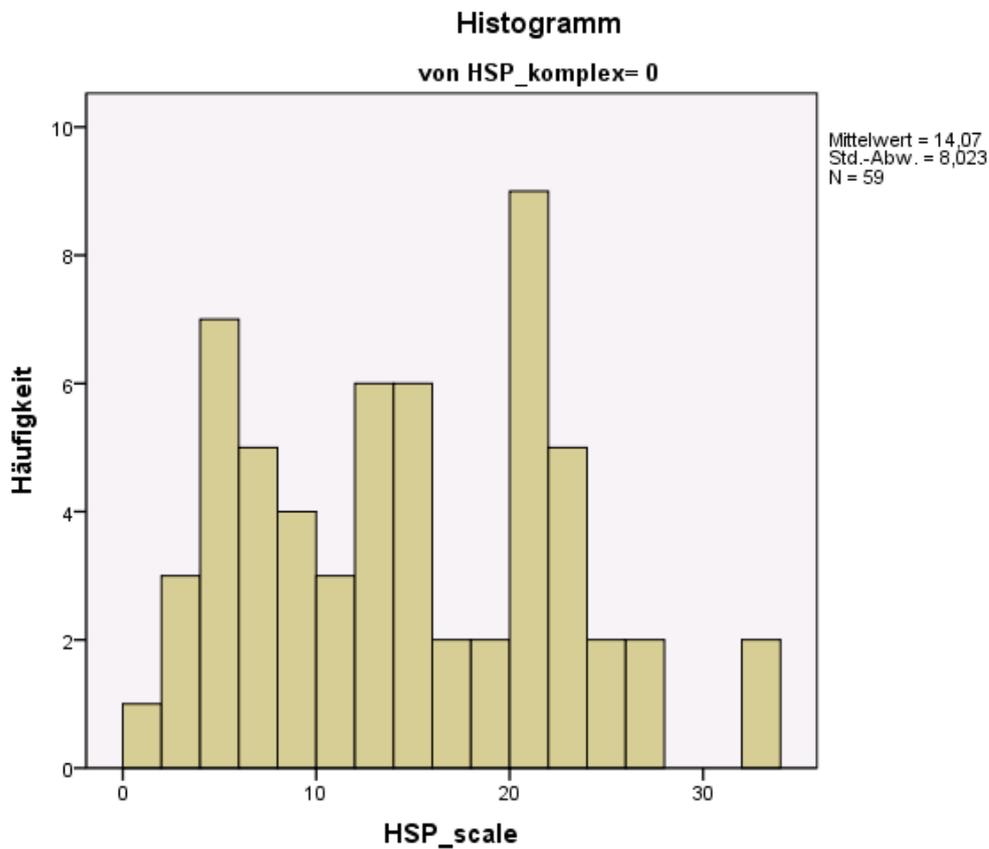


Abbildung 3: HSP-Scale unkomplizierte hereditäre spastische Paraparese

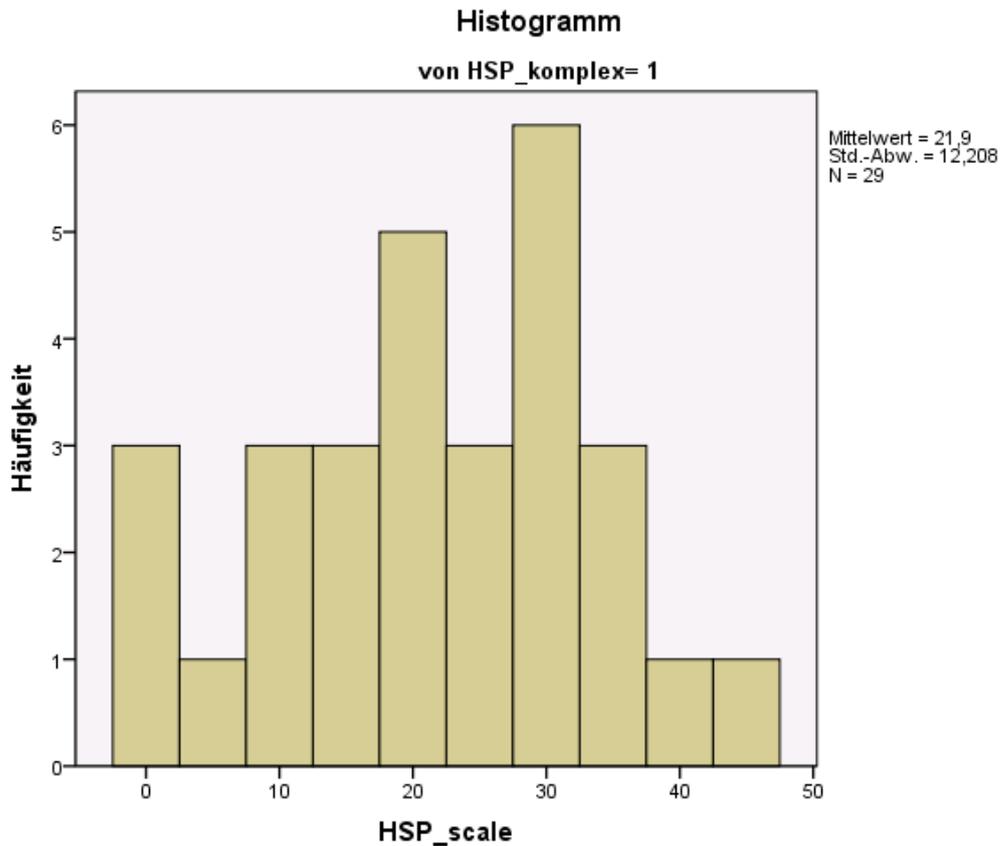


Abbildung 4: HSP-Scale komplizierte hereditäre spastische Paraparese

3.2.6.) Zusatzsymptome zur Definition der komplizierten HSP

Zur Definition der komplizierten Form berücksichtigten wir Kleinhirnzeichen, Tremor, Dysarthrie, Skelettdeformitäten, PNP, Depression, mentale Retardierung, Demenz, Hautanomalien, Dysmorphien, Atrophien, Faszikulationen, Okulomotorikstörungen und Visusminderung.

Tabelle 7: Zusatzsymptome zur Definition der cHSP

Fortsetzung Tabelle 7

Patient	Sex	2PD	V	JS	TD	DYM	SKA	STA	Depr.	OMS	VM	PNP	DysÄ.	KHS	A	Fasz.	Sonst.
1	f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	Kulissenphänomen, Pseudobulbärparalyse, Glossopharyngensparese
2	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	unklassifizierte Gedächtnisstörung., Dyskinesien
3	m	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	
4	m	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
5	m	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	unklassifizierte Gedächtnisstörung
6	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
7	m	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	
8	m	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	Feinmotorikstörung der Hände
9	f	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	
10	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	
11	m	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	path. Lachen/Weinen,

Fortsetzung Tabelle 7

Patient	Sex	2PD	V	JS	TD	DYM	SKA	STA	Depr.	OMS	VM	PNP	DysÄ.	KHS	A	Fasz.	Sonst.
																	Gedächtnisstörung
12	f	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	
13	m	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	
14	m	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	Haltetremor
15	m	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	
16	f	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	diskrete Dyspraxie der Zunge
17	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
18	f	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	Somatisierungsstörung
19	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
20	f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
21	f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Hinterstrangaffektion
22	m	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	
23	f	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	Kopftremor, unklassifizierte Gedächtnisstörung
24	m	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
25	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
26	f	+	+	+	*	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	
27	m	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	Mittelgradige Störung von Aufmerksamkeit

Fortsetzung Tabelle 7

Patient	Sex	2PD	V	JS	TD	DYM	SKA	STA	Depr.	OMS	VM	PNP	DysÄ.	KHS	A	Fasz.	Sonst.
																	und Konzentration
28	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
29	m	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	unklassifizierte Gedächtnisstörung
30	f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
31	f	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
													-	+			

2PD: 2-Punkt-Diskriminierung, V: Vibrationsempfinden, JS:Joint-Sense (=Lageempfinden), TD: Temperaturdiskriminierung, DYM: Dysmorphien, SKA: skin-abnormalities (Hautveränderungen), STA: sceletal abnormalities (Skelettveränderungen), Depr.: Depression, OMS: Okulomotorikstörungen, VM: Visusminderung, PNP: Polyneuropathie, DysÄ: Dysästhesien, KHS: Kleinhirnsymptome, A: Atrophien, Fasz.: Faszikulationen

Bei der Auswertung aller Ergebnisse wurden jeweils nur Befunde des ersten Besuchs der Patienten in der Uniklinik Ulm gewertet.

3.2.7.) MRT

Im Rahmen unserer Arbeit werteten wir MRT-Bilder von 48 Patienten aus. Dabei richteten wir den Fokus insbesondere auf Pathologien im Bereich des Corpus callosum im Sinne einer Balkenatrophie oder Verschmälerung, des Weiteren auf “white matter lesions“ oder auf eine sich global oder lokalisiert ausbildende Atrophie.

Auffälligkeiten des Balkens konnten wir bei 33 Patienten nachweisen, wobei 15 davon die unkomplizierte Form und 18 die komplizierte Form der HSP aufwiesen. Pathologien in Form von “white matter lesions“ konnten wir wiederum bei immerhin 17 Patienten detektieren, dabei ließen 7 dieser Patienten eine cHSP und 10 Patienten eine pHSP erkennen. Globale oder lokalisierte Atrophien konnten wir wiederum bei 11 Patienten dokumentieren, wobei 9 dieser Patienten eine cHSP und nur zwei Patienten eine pHSP zeigten. Die Bilder erlaubten es, eine globale Atrophie bei 5 Patienten mit cHSP und einem Patienten mit pHSP zu dokumentieren. Außerdem fiel bei 2 Schwestern eine Atrophie des Kleinhirnwurmes und der Kleinhirnstiele, bei einem Patienten eine gyrale Atrophie, bei einem Patienten eine frontoparietale lokale Atrophie und bei einem Patienten eine diskrete äußere Atrophie auf.

3.3.) Familien

Bei insgesamt 21 Patienten konnte eine Mutation nachgewiesen werden. Davon erwies sich bei 17 Patienten (89,5%) die Mutation im Genlokus des SPG4 Gens, bei 1 Patient die Mutation im SPG3-Genlokus (5%) und bei 2 Patienten eine Mutation in SACS als krankheitsverursachend. Bei 1 Patientin wurde im SPG3-Lokus eine Splice-Mutation nachgewiesen, die als fraglich verantwortlich für die Krankheit gilt, da der ebenfalls erkrankte Bruder diese Mutation nicht ausweist. In dieser Familie weisen beide Patienten auch eine Mutation im SPG5-Genlokus (5%) auf, die als krankheitsverursachend eingestuft wird.

Von den insgesamt 35 Familien war bei 12 Familien eine bereits krankheitsverursachende Mutation dokumentiert. Davon zeigte sich bei 11 Familien eine Mutation im SPG4-Lokus, bei einer Familie eine Mutation im SPG3-Lokus und bei einer Familie eine Mutation im

SPG5 Locus. Außerdem konnte bei 4 Patienten mit bisher unauffälliger Familienanamnese, also „sporadischer“ HSP, eine Mutation im SPG4-Gen belegt werden. Und bei einer Familie mit bisher unbekannter Mutation konnte diese homozygot in SACS nachgewiesen werden. Bei 22 Familien hingegen konnte bisher keine krankheitsverursachende Mutation identifiziert werden. Dabei waren 8 (39,13%) dieser Familien schon einmal genetisch auf folgende Mutationen untersucht worden:

SPG4: 6 (66,66%), SPG3: 4 (44,44%), SCA1: 1 (11,11%), SCA2: 1 (11,11%), SCA6: 1 (11,11%), SCA7: 1 (11,11%), SCA12: 1 (11,11%), SCA17: 1 (11,11%), DRPLA : 1 (11,11%), CX32: 1 (11,11%).

Bei 4 Familien mit unbekannter Mutation führten wir eine genetische Untersuchung auf die wahrscheinlichsten Gene, also SPG3 und SPG4 durch. Dabei konnten wir bei 2 Familien die krankheitsverursachende Mutation im SPG4-Locus bestätigen, bei 2 Familien konnte in den beiden untersuchten Genen keine Mutation gefunden werden.

Bei 18 (78,26%) Familien konnte auf einen autosomal dominanten Erbgang geschlossen werden, während bei 3 (13,04 %) Familien von einem autosomal rezessiven Erbgang ausgegangen werden muss. Bei 2 (8,69%) Familien konnte der Vererbungsmodus nicht eindeutig klassifiziert werden.

3.3.1) Familien mit bekannter Mutation

Familie 1

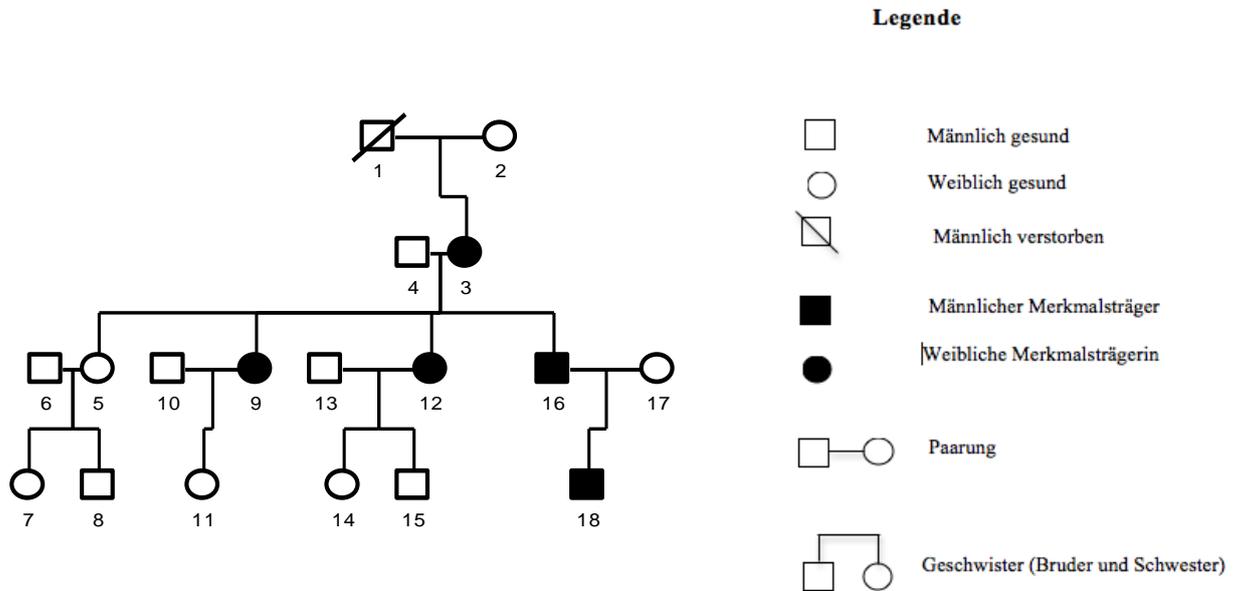


Abbildung 5: Stammbaum Familie 1

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit sekundärem Restless-Legs-Syndrom, leichter Okulomotorikstörung im Sinne einer diskret sakkadierten Blickfolge und psychischen Zusatzsymptomen. Genetisch gesichert bei der Mutation $c.1379G>A$ (p.Arg460His) sowie einer modifizierenden Variante $c.131C>T$ (p.Ser44Leu) heterozygot im SPG4-Gen. Insgesamt fünf betroffene Familienmitglieder, drei innerhalb einer Generation, davon zwei weiblich (Position 9, Position 12), ein männlich (Position 16), und eine Patientin in der Folgegeneration (Position 19). In der vorangehenden Generation kann außerdem fremdanamnestisch ein spastisches Gangbild der Mutter (Position 3) erhoben werden.

Ebenfalls untersuchte Gene: SPG5, SPG7.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 9:

Zum Untersuchungszeitpunkt 46jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 8 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom und im

Verlauf aufgetretenem sekundärem Restless-legs-Syndrom, sowie einer leicht sakkadierten Blickfolge.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, beinbetonte Tetraspastik und mild ausgeprägte Kontrakturen der unteren Extremitäten. Kraftgrade von 5/5 der oberen Extremität, aber bilaterale Paresen der unteren Extremität vom Kraftgrad 4/5 proximal und 3/5 distal.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 21 eingestuft.

MRT: unauffälliger, altersentsprechender Befund, unauffälliges Corpus callosum, keine "white matter lesions", keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Patient Position 12:

Zum Untersuchungszeitpunkt 48jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 3 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom und sekundärem Restless-legs-Syndrom sowie im Verlauf aufgetretener Anpassungsstörung und Affektlabilität.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, Reflexe der oberen Extremität normal, spastische Tonuserhöhung und milde Kontrakturen der unteren Extremität (HSP-Scale 1), keinerlei Paresen der oberen und unteren Extremität mit Kraftgraden von 5/5 proximal und distal.

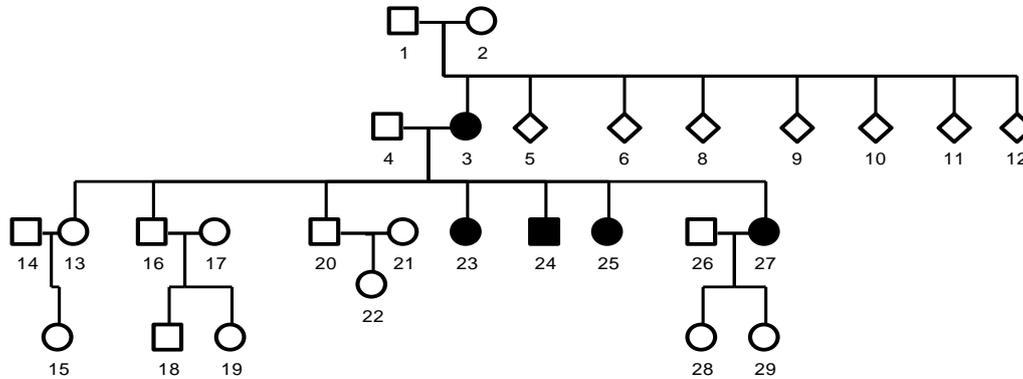
Sensibilität: Pallhästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung), im HSP-Scale mit 1 bewertet.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 26 eingestuft.

MRT: regionale Volumenminderung d. Corpus callosum, keine "white matter lesions", keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Familie 2



Legende

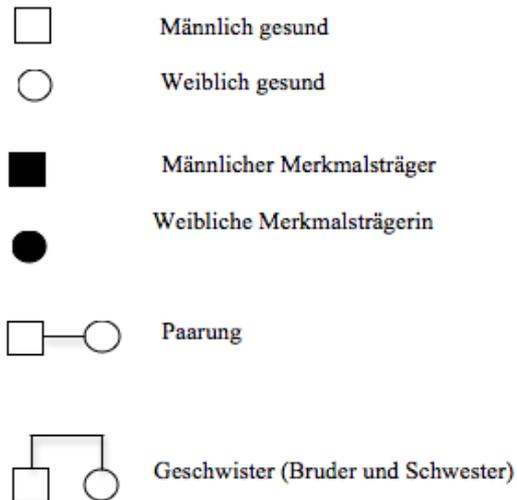


Abbildung 6: Stammbaum Familie 2

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit im Verlauf aufgetretener Depression als Zusatzsymptom. Genetisch gesichert bei Mutation im SPG4-Gen durch partielle Deletion in den Exons 4-9. Insgesamt fünf betroffene Familienmitglieder, vier davon innerhalb einer Generation von insgesamt sieben Geschwistern. Drei der Betroffenen weiblich (Position 23, 25, 27), einer männlich (Position 24) sowie eine Patientin in der vorangehenden Generation (Position 3). Als erste Mutationsträgerin scheint die Patientin an Position 3 wahrscheinlich.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 27:

45jährige Patientin mit genetisch gesicherter reiner HSP. Krankheitsbeginn im Alter von 34 Jahren mit Paraspastik sowie subjektiver Schwäche der Beine als initiale Symptome und im Verlauf aufgetretener Depression.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der unteren Extremität, aber beidseits negatives Babinski-Zeichen, Muskeleigenreflexe der oberen Extremität normal, spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität, ohne Kontrakturen. Kraftgrade von 5/5 der oberen Extremität und 5/5 der unteren proximalen Extremität, aber leichte bilaterale Paresen der distalen unteren Extremität vom Kraftgrad 4/5.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 5/8 am Malleolus lateralis.

Mäßige Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung), im HSP-Scale mit 2 bewertet.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 14 eingestuft.

Familie 3

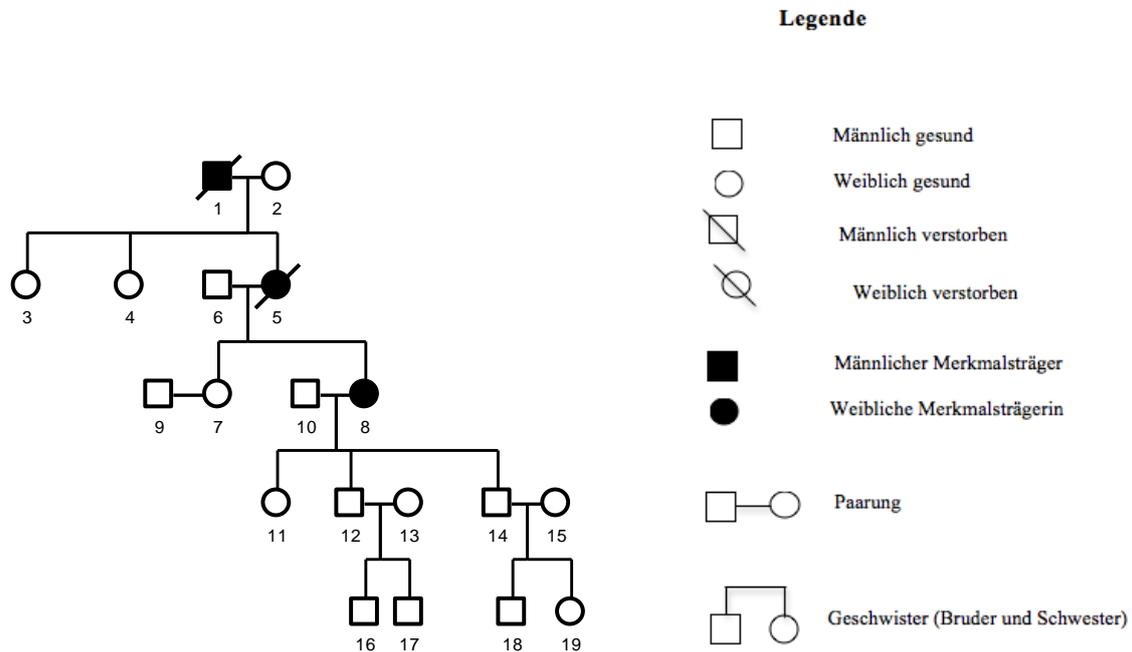


Abbildung 7: Stammbaum Familie 3

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome, genetisch gesichert bei Nachweis einer Insertion der Basen TA nach der Nukleotidposition 719 in heterozygoter Ausprägung im Exon 5 des SPG4-Gens. Für die Familienmitglieder an Position 1 und 5 bestand initial die Diagnose Multiple Sklerose mit Gangstörung als Leitsymptom. Diese muss im Hinblick auf die nachgewiesene Mutation im SPG4-Gen bei der Patientin an Position 8 nun als HSP gedeutet werden. Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder in drei Folgegenerationen. Davon zwei weiblich (Position 5, Position 8), ein männlich (Position 1).

Patient Position 8:

Zum Untersuchungszeitpunkt 61jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 56 Jahren mit Paraspastik und Blasenschwäche sowie rezidivierenden Zystitiden als initiale Symptome.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität mit beidseits positivem Babinski-Zeichen. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremitäten, ohne

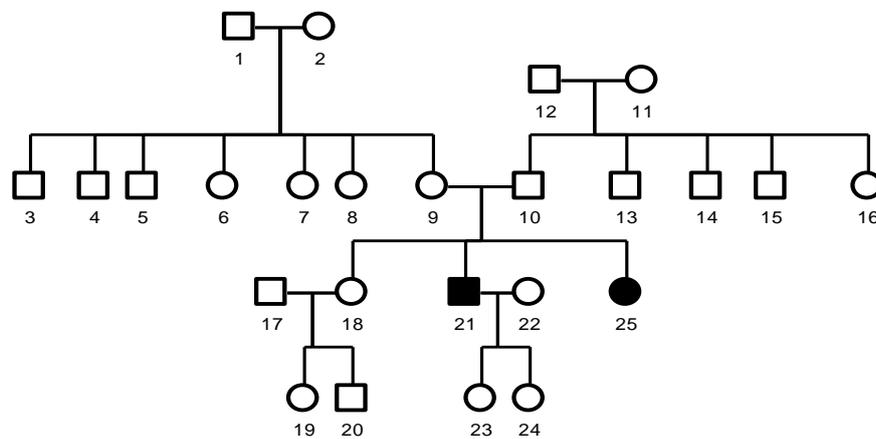
Kontraktionen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 proximal und distal der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 2/8 am Malleolus lateralis, sowie Thermanästhesie der Beine und Fußsohlen.

Moderat ausgeprägte Harninkontinenz mit notwendiger Katheterisierung, im HSP-Scale mit 3 bewertet und imperativer Stuhldrang.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 11 eingestuft.

Familie 4



Legende

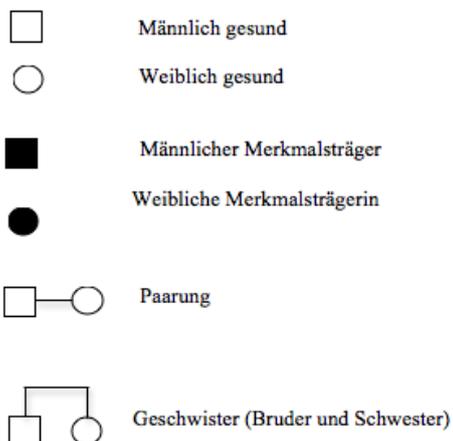


Abbildung 8: Stammbaum Familie 4

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome, genetisch gesichert bei der Mutation im SPG5-Gen. Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb einer Generation, davon ein weiblich (Position 25) und ein männlich (Position 21). Bisher keinerlei betroffene Patienten in den vorangehenden oder folgenden Generationen.

Ebenfalls untersuchte Gene: SPG3, SPG4, SPG7.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 25:

Zum Untersuchungszeitpunkt 40jährige Patientin genetisch gesicherter reiner HSP mit Paraspastik als initialem Symptom. Krankheitsbeginn im Alter von 12 Jahren

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 6/8 am Processus styloideus radii und bilateral 1/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 15 eingestuft.

MRT: unauffälliger, altersentsprechender Befund, unauffälliges Corpus callosum, keine "white matter lesions", keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Familie 5

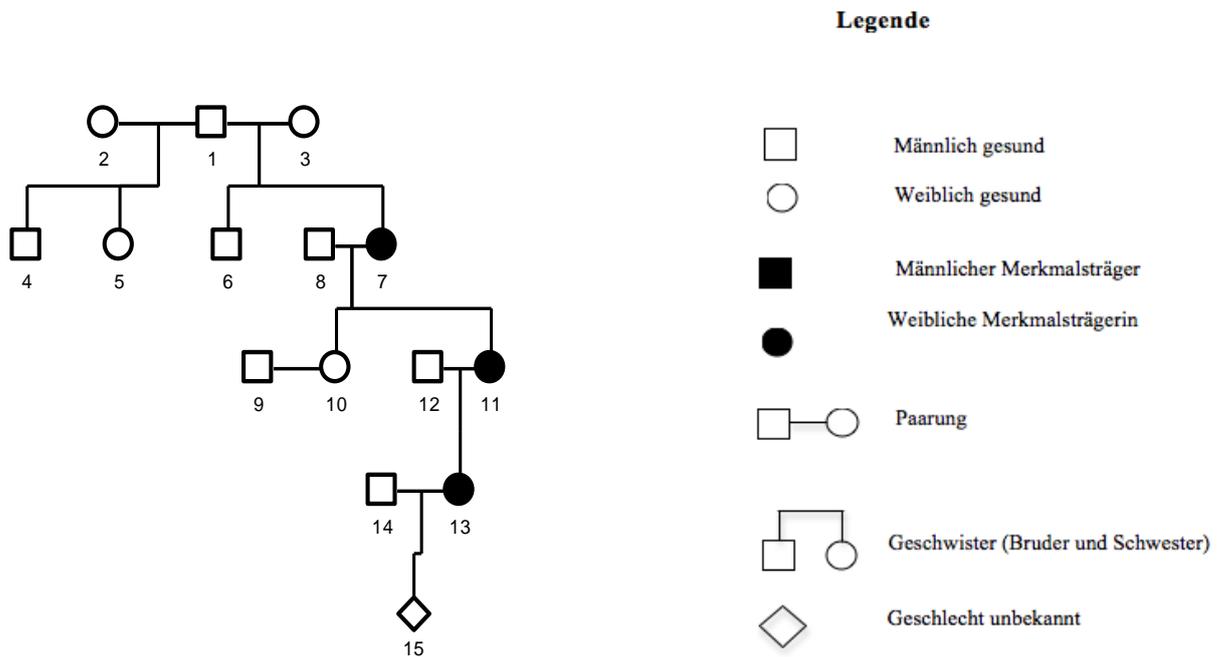


Abbildung 9: Stammbaum Familie 5

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit im Verlauf aufgetretener Demenz als Zusatzsymptom bei bisher einer Patientin. Genetisch gesichert bei Mutation des SPG4-Gens. Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder, in drei Folgegenerationen. Davon drei weiblich (Position 7, Position 11, 13).

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 7:

Zum Untersuchungszeitpunkt 80jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP mit Paraspastik als initialem Symptom und im Verlauf aufgetretener Demenz. Krankheitsbeginn im Alter von 66 Jahren.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der unteren proximalen Extremität und abgeschwächte Reflexe der unteren distalen Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Die Muskeleigenreflexe der oberen Extremität sind normal ausgeprägt. Beinbetonte Tetraspastik ohne Kontrakturen. Kraftgrade von 5/5 an der oberen Extremität, aber bilaterale Paresen der unteren Extremität vom Kraftgrad 4/5 proximal und distal.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis und Kribbelparästhesien der Fußsohlen.

Moderat ausgeprägte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung) : HSP-Scale 3.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 26 eingestuft.

MRT: Paraventriculäre subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Status lacunaris beidseits der Basalganglien und Thalami, Leukencephalopathie der unpaarigen Mittellinienstrukturen, beginnende gyrale Atrophie, Meningeom rechts.

Patient Position 11:

Zum Untersuchungszeitpunkt 57jährige Patientin mit genetisch gesicherter reiner HSP ohne Zusatzsymptomatik. Krankheitsbeginn im Alter von 37 Jahren mit Paraspastik als initiales Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität und mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Beinbetonte Tetraspastik ohne Kontrakturen oder Paresen. Kraftgrade von 5/5 an der oberen Extremität und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis und Parästhesien (Pelzigkeitsgefühl) der Fußsohlen.

Moderat ausgeprägte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung) : HSP-Scale 3, sowie bestehende Stuhldranginkontinenz.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 24 eingestuft.

MRT: Kaliberreduktion des Corpus callosum in motorischen Projektionsarealen, leicht- bis mäßiggradige subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, keine “white matter lesions”, keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Patient Position 13:

Zum Untersuchungszeitpunkt 35jährige Patientin mit genetisch gesicherter reiner HSP ohne Zusatzsymptomatik. Krankheitsbeginn im Alter von 27 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität und mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Beinbetonte Tetraspastik ohne Kontrakturen oder Paresen. Kraftgrade von 5/5 an der oberen Extremität und unteren Extremität.

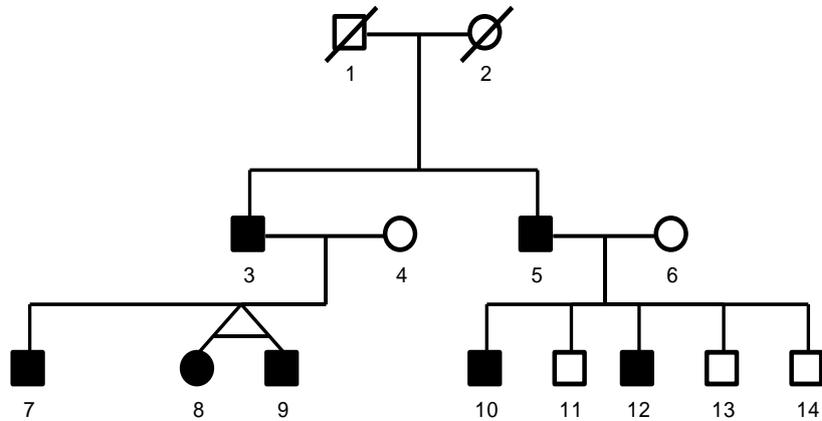
Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 6/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung) : HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 23 eingestuft.

MRT: unauffälliger, altersentsprechender Befund, unauffälliges Corpus callosum, keine “white matter lesions”, keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 6



Legende

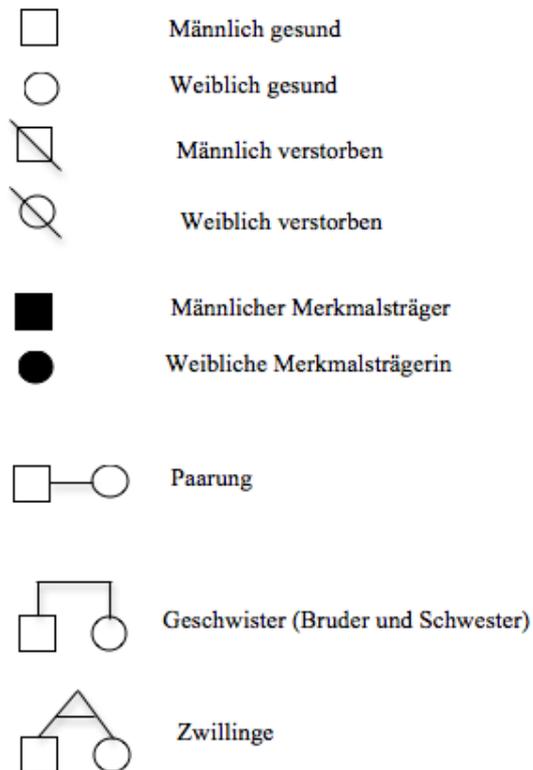


Abbildung 10: Stammbaum Familie 6

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome, genetisch gesichert bei Mutation im Exon 6 des SPG4-Gens mit insgesamt sieben betroffenen Familienmitgliedern. Fünf Patienten befinden sich innerhalb einer Generation, davon eine

weiblich (Position 8), vier männlich (Position 7, 9, 10, 12). Zwei weitere männliche Patienten traten bereits in der vorangehenden Generation (Position 3, 5) auf.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 8:

Zum Untersuchungszeitpunkt 52jährige Patientin mit genetisch gesicherter reiner HSP und Paraspastik als initialem Symptom. Krankheitsbeginn im Alter von 31 Jahren.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität und milde Kontrakturen der unteren Extremität im Sinne von Krallenzehen, leichte Hohlfußbildung und leichte Spitzfußstellung beidseits. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung) : HSP-Scale 1

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 15 eingestuft.

MRT: Balken mit leichter Verschmächtigung des Corpus und des ventralen Spleniums, vereinzelte umschriebene Marklagergliosen, keine sonstigen Auffälligkeiten in der Flair, keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Patient Position 9:

Zum Untersuchungszeitpunkt 52jähriger Patient mit genetisch gesicherter reiner HSP und Paraspastik als initialem Symptom. Krankheitsbeginn im Alter von 18 Jahren. Anamnestisch 7-Monats-Kind.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität und starke Kontrakturen der unteren Extremität im Sinne von Krallenzehen, Hohlfußbildung, Spitzfuß- und Hüftgelenkskontrakturen beidseits. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 23 eingestuft.

MRT: Balken von stark unregelmäßiger Struktur, sowohl in ventralen wie dorsalen Anteilen (betont des Corpus), keine “white matter lesions”, keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Familie 7

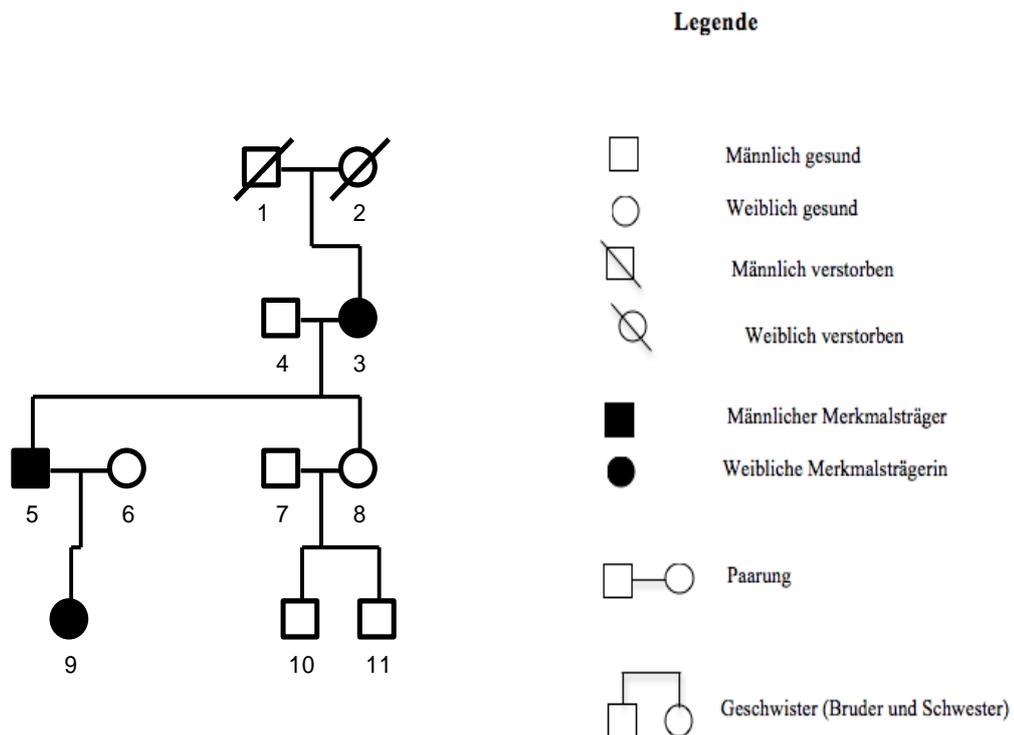


Abbildung 11: Stammbaum Familie 7

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome, genetisch gesichert bei Mutation des SPG4-Gens. Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder innerhalb von drei Folgegenerationen, davon zwei weiblich (Position 2, Position 5), einer männlich (Position 3). Bei der Patientin an Position 2 wiederum war eine diagnostizierte Multiple Sklerose bekannt.

Patient Position 3:

Zum Untersuchungszeitpunkt 53jähriger Patient mit genetisch gesicherter pHSP und Paraspastik mit Muskelkrämpfen als initialen Symptomen sowie im Verlauf aufgetretenem symptomatischem Restless-legs-Syndrom. Krankheitsbeginn im Alter von 8 Jahren.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne

Kontrakturen. Kraftgrade von 5/5 der oberen Extremität, aber bilaterale leichtgradige Paresen der unteren Extremität vom Kraftgrad 4/5 proximal und 4/5 distal.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 8/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche im Sinne einer Pollakisurie: HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 24 eingestuft.

MRT: nur limitierte Bildgebung (wenige Sequenzen), nicht sicher pathologischer Befund, keine “white matter lesions”, keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Patientin Position 5:

Zum Untersuchungszeitpunkt 18jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP ohne Zusatzsymptome und Paraspastik mit Muskelkrämpfen als initialen Symptomen. Krankheitsbeginn im Alter von 1 Jahr.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen. Keinerlei Paresen und Kraftgrade von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 5 eingestuft.

MRT: Balkenstruktur in der dorsalen Hälfte des Corpus verschmächtigt, in diesem Anteil auch etwas unregelmäßig konfiguriert, einzelne umschriebene “white matter lesions” deutlich linksbetont, sowohl periventrikulär als auch juxtakortikal, keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Familie 8

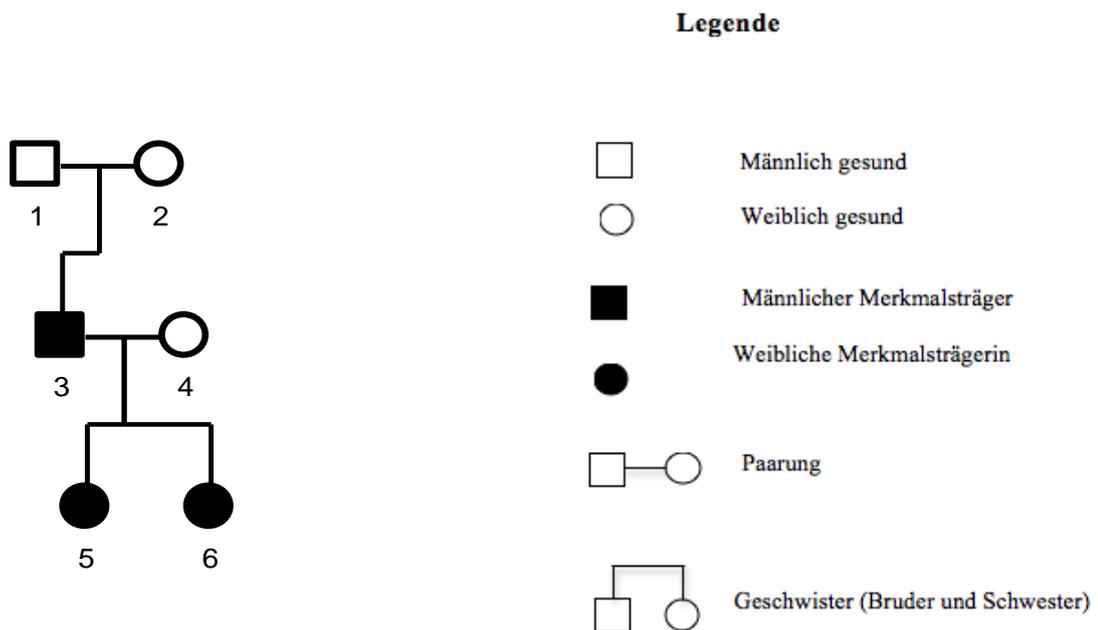


Abbildung 12: Stammbaum Familie 8

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome, bei genetisch gesicherter Mutation des SPG3A-Gens. Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder, zwei innerhalb einer Generation, davon zwei weiblich (Position 5, 6) und ein männlicher Patient in der vorangehenden Generation (Position 3).

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 3:

Zum Untersuchungszeitpunkt 68jähriger Patient mit genetisch gesicherter reiner HSP und Paraspastik als initialem Symptom. Krankheitsbeginn im Alter von 2 Jahren.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen. Keine Paresen der oberen Extremität mit Kraftgraden von 5/5 beidseits, aber bilaterale Paresen der unteren Extremität vom Kraftgrad 2/5 proximal und 4/5 distal.

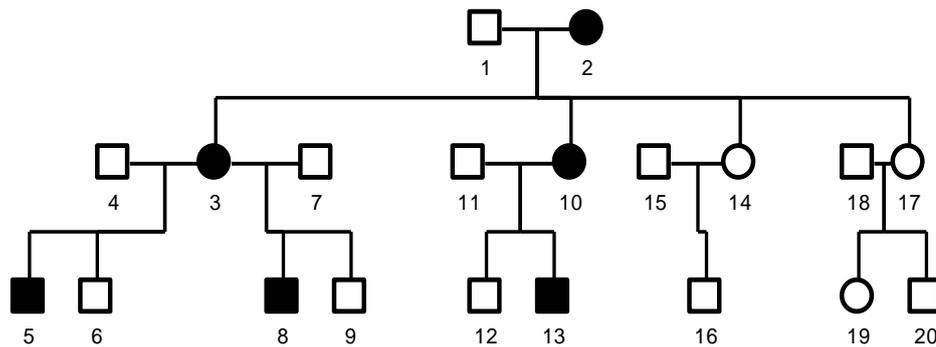
Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 6/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche in Sinne eines imperativen Hrandrangs: HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 24 eingestuft.

MRT: Balken ohne Verschmächtigung, leichte Unregelmäßigkeiten der Struktur im ventralen Corpus, nicht pathologisch zu werten keine “white matter lesions”, keine sichere kortikale Atrophie bei biparietal leicht erweitertem gyralem Relief.

Familie 9



Legende

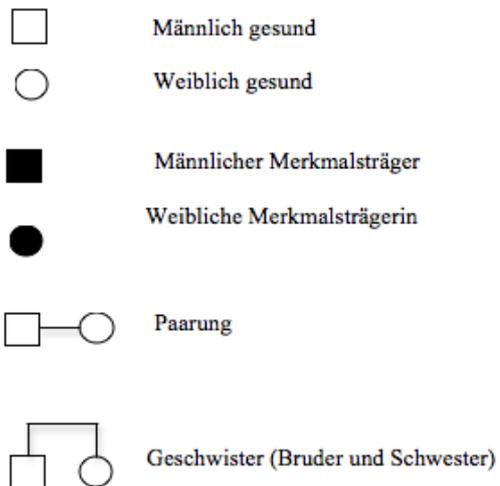


Abbildung 13: Stammbaum Familie 9

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit diskret sakkadierter Blickfolge als Zusatzsymptom bei bisher einer Patientin. Genetisch gesichert bei Mutation im Exon 15 des SPG4-Gens durch Basenaustausch C1684 T. Insgesamt sechs betroffene Familienmitglieder, in der ersten Generation ein weiblich (Position 2), zwei innerhalb der

Folgegeneration, davon wiederum zwei weiblich (Position 3, Position 10), 3 weitere männliche Betroffene in der bisher letzten Generation (Position 5, 8, 13).

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patientin Position 10:

Zum Untersuchungszeitpunkt 58jährige Patientin mit genetisch gesicherter reiner HSP und Paraspastik als initialem Symptom. Krankheitsbeginn im Alter von 39 Jahren.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits, beinbetonte Tetraspastik sowie Spitzfuß- und Hüftbeugekontraktionen beidseits. Kraftgrade von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 8/8 am Malleolus lateralis.

Zusätzlich: diskret sakkadierte Blickfolge.

Leichte Blasenschwäche im Sinne von Pollakisurie mit vermehrtem unwillkürlichem Urinabgang: HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 21 eingestuft.

Patientin Position 2: Auftreten der Erkrankung im hohen Erwachsenenalter mit Gangstörung als initialem Symptom.

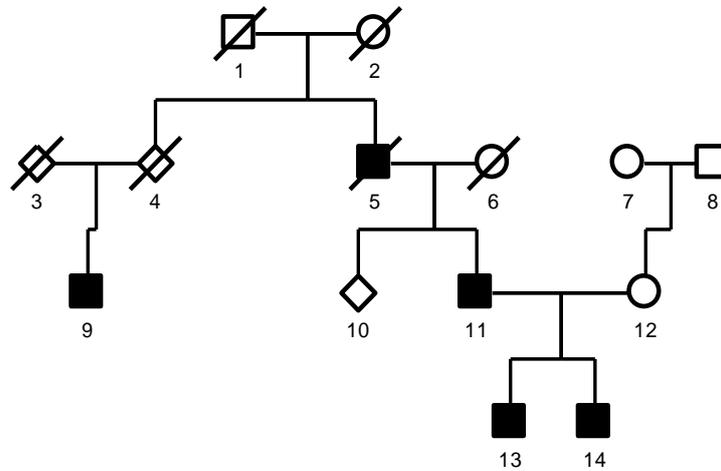
Patientin Position 3: Auftreten der Erkrankung im Erwachsenenalter mit Gangstörung als initialem Symptom.

Patient Position 5: Auftreten der Erkrankung im frühen Kindesalter mit Gangstörung als initialem Symptom.

Patient Position 8: Auftreten der Erkrankung im frühen Kindesalter mit Gangstörung als initialem Symptom.

Patient Position 13: Auftreten der Erkrankung im frühen Kindesalter mit Gangstörung als initialem Symptom.

Familie 10



Legende

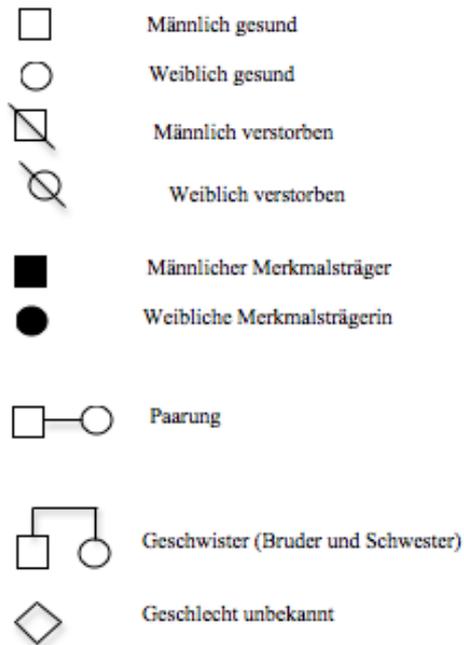


Abbildung 14: Stammbaum Familie 10

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit pathologischen MRT-Befunden. Genetisch gesichert bei Mutation im Exon 6 des SPG4-Gens. Insgesamt 5 betroffene Familienmitglieder, davon 5 männliche (Position 5, 9, 11, 13, 14) und keine weiblichen (Position 16) Patienten. Jeweils 2 betroffene Familienmitglieder befinden sich innerhalb

einer Generation, eine Ausnahme bildet dabei der Patient an Position 5. Außerdem scheint die Krankheit bei den Personen 3 und 4 eine Generation zu überspringen.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 13:

Zum Untersuchungszeitpunkt 14jähriger Patient mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im ersten Lebensjahr mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 5 eingestuft.

MRT: Balken insgesamt deutlich verschmächtigt über die Gesamtheit, deutliche Akzentuierung im dorsalen Corpus, multiple schwerste “white matter lesions” das gesamte Marklager diffus betreffend, einschließlich d. okzipitalen und bitemporalen Anteile, keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Familie 11

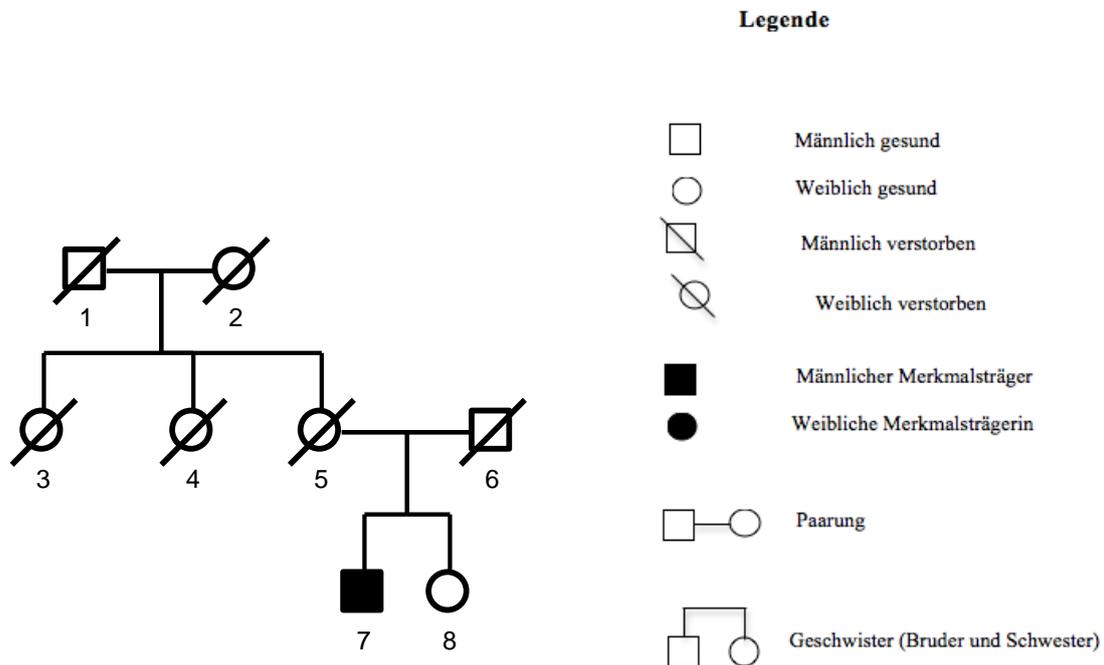


Abbildung 15: Stammbaum Familie 11

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome. Genetisch gesichert bei Mutation im SPG4-Gen bei negativer Familienanamnese und somit genetisch gesicherter, aber bisher „sporadisch“ aufgetretener Form der HSP. Insgesamt ein betroffenes männliches Familienmitglied (Position 7).

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 7:

Zum Untersuchungszeitpunkt 64-jähriger Patient mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 44 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität, mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit mäßiggradigen Kontrakturen der unteren Extremität im Sinne einer Hüftadduktionsstellung und Spitzfußstellung beidseits. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung)
(zentrale Blasenstörung): HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 8 eingestuft.

Familie 12

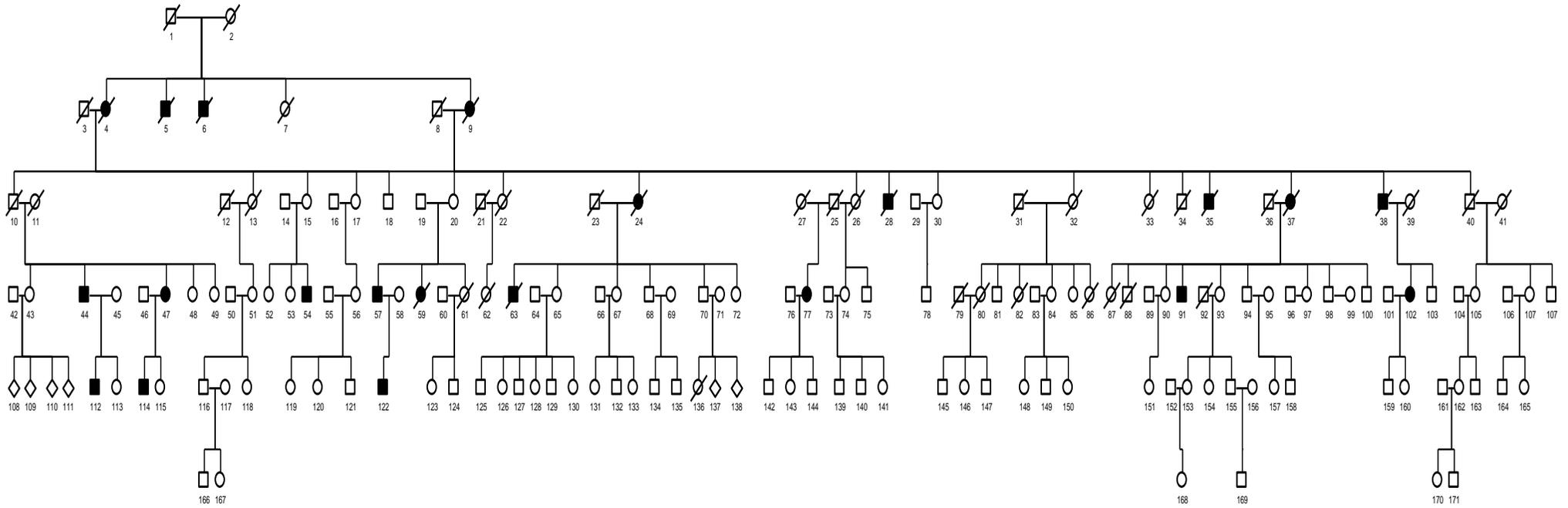
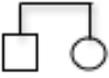


Abbildung 16: Stammbaum Familie 12

Legende

	Männlich gesund
	Weiblich gesund
	Männlich verstorben
	Weiblich verstorben
	Männlicher Merkmalsträger
	Weibliche Merkmalsträgerin
	Paarung
	Geschwister (Bruder und Schwester)
	Geschlecht unbekannt

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit im Verlauf aufgetretenem idiopathischem Parkinsonsyndrom, leichter Okulomotorikstörung im Sinne einer diskret sakkadierten Blickfolge und Auffälligkeiten im MRT. Genetisch gesichert bei Mutation im Exon 8 des SPG4-Gens. Insgesamt 21 betroffene Familienmitglieder innerhalb von vier Generationen, davon 8 weiblich (Position 4, 9, 24, 37, 47, 59, 77, 102), 13 männlich (Position 5, 6, 28, 35, 38, 44, 54, 57, 63, 91, 112, 114, 122).

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 102:

Zum Untersuchungszeitpunkt 59jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 50 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und normal ausgeprägte Reflexe der unteren Extremität, mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche im Sinne vom Typ impreativer Harndrang: HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 20 eingestuft.

Patient Position 77:

Zum Untersuchungszeitpunkt 57jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 45 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom und im Verlauf aufgetretenem idiopathischen Parkinsonsyndrom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Beinbetonte Tetraparese Spastische ohne Kontrakturen. Paresen der oberen Extremität mit Kraftgraden von 4/5 und der unteren Extremität mit Kraftgraden von 3/5 proximal und 2/5 distal.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Zusätzlich leicht sakkadierte Blickfolge und Blickrichtungsnystagmus, sowie Hyperkinesien im Kopf- Hals-Bereich.

Leichte Blasenschwäche im Sinne vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung) und Blaseninkontinenz: HSP-Scale 3.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 23 eingestuft.

MRT: Balken leicht verschmächtigt mit Betonung im dorsalen Corpus vor dem Splenium, leichte Hyperintensitäten periventrikulär in der Flair, die als “white matter lesions” zu werten sind, leichte Erweiterung der äußeren Liquorräume frontoparietal, vereinbar mit diskreter fokaler Atrophie.

Patient Position 10:

Zum Untersuchungszeitpunkt 45jähriger Patient mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 42 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität normal ausgeprägt mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche im Sinne vom Typ Urge-Inkontinenz: HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 10 eingestuft.

Familie 13

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit im Verlauf aufgetretenem Restless-Legs-Syndrom. Genetisch gesichert bei Mutation des SPG4-Gens.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patientin:

Zum Untersuchungszeitpunkt 51jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 20 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 8/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 23 eingestuft.

Familie 14

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome. Genetisch gesichert bei Mutation des SPG4-Gens durch heterozygote Duplikation.

Patient:

Zum Untersuchungszeitpunkt 49jährige Patientin mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 43 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen. Leichtgradige Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und proximalen unteren Extremität, sowie 4/5 der distalen unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4-5/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung): HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 9 eingestuft.

Familie 15

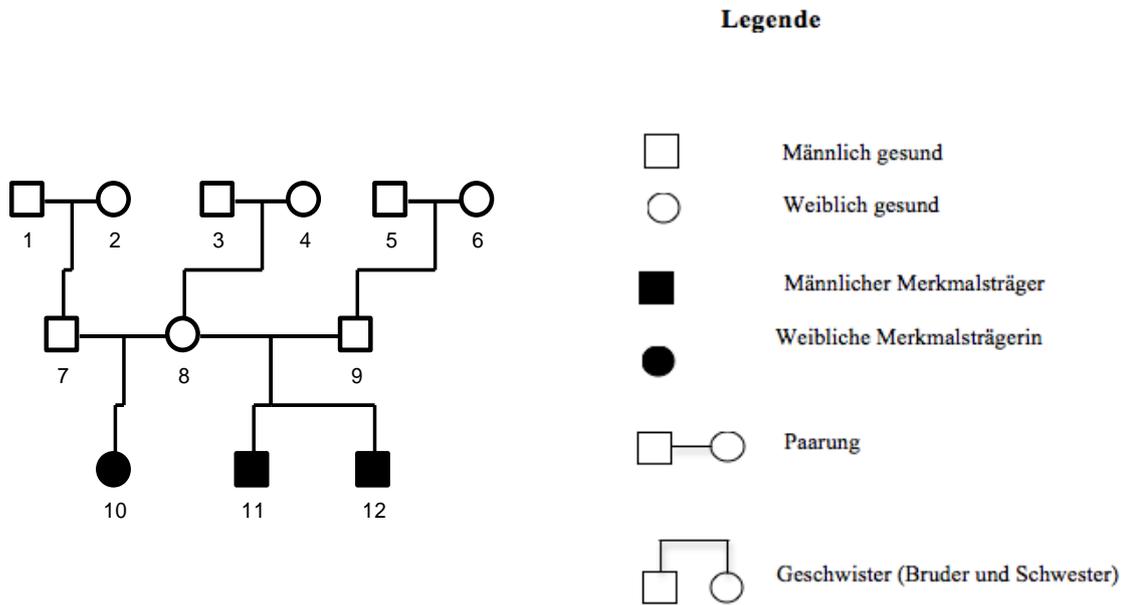


Abbildung 17: Stammbaum Familie 15 [5]

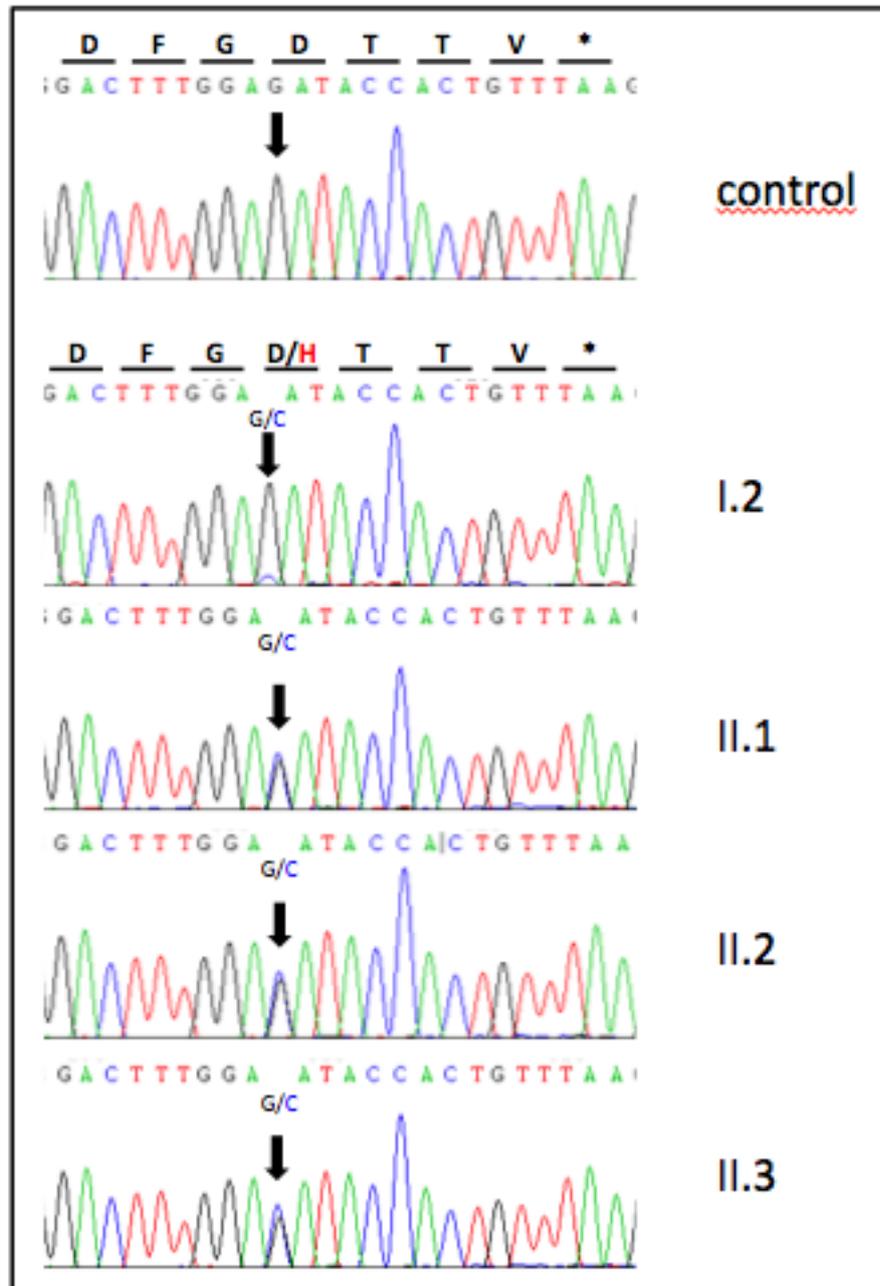


Abbildung 18: Mutation [5]

HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit Okulomotorikstörungen (1 Patient), cerebellären Symptomen (3 Patienten), mentaler Retardierung (2 Patienten), Pseudobulbärparalyse (1 Patient) und MRT-Auffälligkeiten (2 Patienten) als Zusatzsymptome. Genetisch gesichert bei heterozygoter SPG4-Mutation bei den Patienten an Position 10,11,12 und heterozygoter SPG4-Mutation im Mosaik bei Patientin an Position 8. Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder innerhalb einer Generation. Davon eine weiblich (Position 10) und zwei männlich (Position 11, 12). Die drei Geschwister haben nur die Mutter als leibliche Mutter gemeinsam. Bei dem Vater der beiden Söhne (Position 9) und dem Vater

der Tochter (Position 7) besteht keine Verwandtschaft. Die Mutter der Kinder (Position 8) weist beim Untersuchungszeitpunkt keinerlei Symptome einer HSP auf.

Ebenfalls untersuchte Gene: SPG3.

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Patient Position 10:

Zum Untersuchungszeitpunkt 26jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 3 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit Kontrakturen in Form einer Hüftadduktionsstellung und Spitzfußstellung, sowie leichten Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und 4/5 der unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Außerdem leichte cerebelläre Störungen in Sinne einer Dysmetrie und Dysdiadochkinese.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 33 eingestuft.

MRT: Höhenminderung des Corpus callosum, keine "white matter lesions", keine globale oder lokale Atrophie.

Patient Position 11:

Zum Untersuchungszeitpunkt 19jähriger Patient mit mentaler Retardierung und genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 4 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität. Kontrakturen in Form einer Hüftadduktionsstellung und Spitzfußstellung.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 8/8 am Malleolus lateralis.

Cerebelläre Störungen in Sinne einer Dysmetrie und Dysdiadochkinese und einer zusätzlichen Pseudobulbärparalyse.

Blasenschwäche im Sinne einer Stuhl- und Harndranginkontinenz: HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 26 eingestuft.

MRT: keine Höhenminderung des Corpus callosum, keine “white matter lesions”, keine globale oder lokale Atrophie.

Patient Position 12:

Zum Untersuchungszeitpunkt 18jähriger Patient mit psychomotorischer Entwicklungsstörung und genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 3 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität. Kontrakturen in Form einer Hüftadduktionsstellung und Spitzfußstellung.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 8/8 am Malleolus lateralis.

Cerebelläre Störungen in Sinne einer Dysdiadochkinese.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 2 eingestuft.

MRT: Verschmälerung des Balkens im dorsalen Anteil vor dem Splenium, keine “white matter lesions”, keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 16

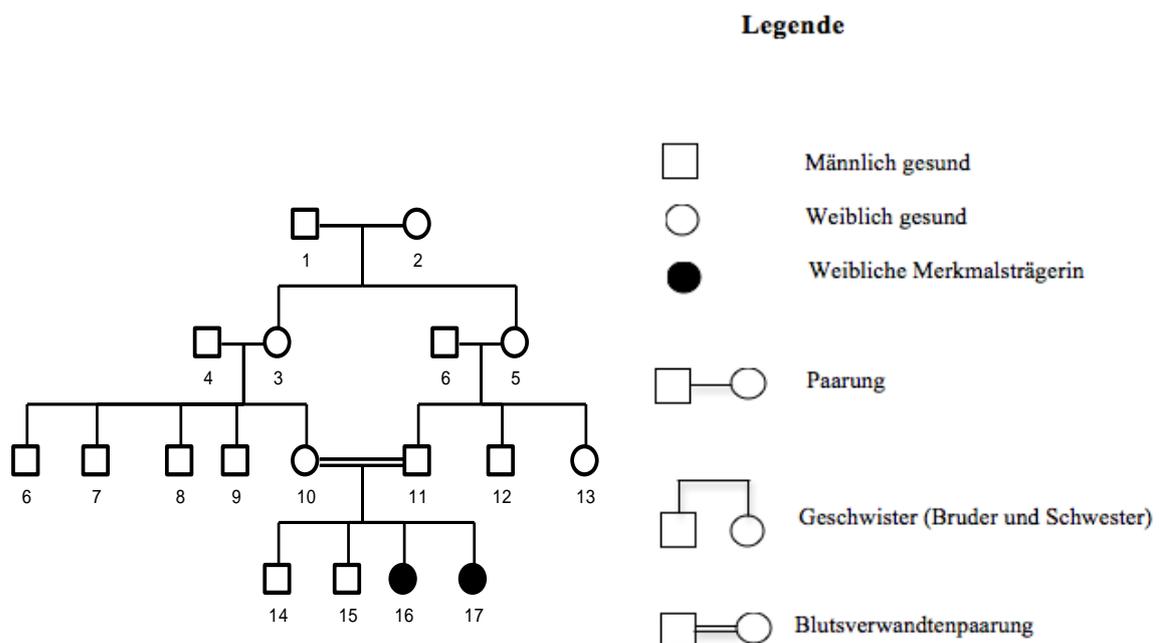


Abbildung 19: Stammbaum Familie 16

HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit cerebellären Symptomen (2 Patienten), Okulomotorikstörungen (1 Patient), Neuropathie (1 Patient), tonisch-klonischen Krampfereignissen, mentaler Retardierung (2 Patienten), Skelettdeformitäten (2 Patienten) und MRT-Auffälligkeiten (1 Patienten) als Zusatzsymptome. Genetisch gesichert bei homozygoter frame-shift-Mutation von SACS durch Insertion von A (9305_9306insA). Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb einer Generation. Davon zwei weiblich (Position 16, 17) und keine männlich. Die Eltern sind consanguin, somit liegt ein autosomal-rezessiver Vererbungsmodus vor.

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Patient Position 16:

Zum Untersuchungszeitpunkt 23jährige Patientin mit Hyperlordose, pyknischem Habitus und mentaler Retardierung bei genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 3 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit Kontrakturen in Form einer Hohlfußbildung. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und rechts 6/8, links 4/8 am Malleolus lateralis.

Außerdem cerebelläre Störungen im Sinne eines Nystagmus, Intentionstremors, Dysarthrie, cerebellärer Ataxie und Okulomotorikstörungen in Form von reduzierter Abduktionsfähigkeit rechts und sakkadierter Blickfolge beidseits.

Leichte Blasenschwäche im Sinne einer Pollakisurie: HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 17 eingestuft.

MRT: keine Höhenminderung des Corpus callosum, keine “white matter lesions”, Atrophie des Kleinhirnwurms und Degeneration der Kleinhirnstiele.

Patient Position 17:

Zum Untersuchungszeitpunkt 20jährige Patientin mit Hyperlordose, tonisch-klonischen Krampfereignissen und mentaler Retardierung bei genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 1 Jahr mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der proximalen unteren Extremität, sowie abgeschwächte Reflexe der distalen

unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit Kontrakturen in Form einer Hohlfußbildung. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Neuropathie und Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 2/8 am Malleolus lateralis sowie 0/8 an den Zehenendgliedern.

Außerdem cerebelläre Störungen im Sinne von Nystagmus, Intentionstremor, Dysarthrie, Dysmetrie, Dysdiadochokinese und cerebellärer Ataxie, sowie Okulomotorikstörungen in Form sakkadierter Blickfolge beidseits.

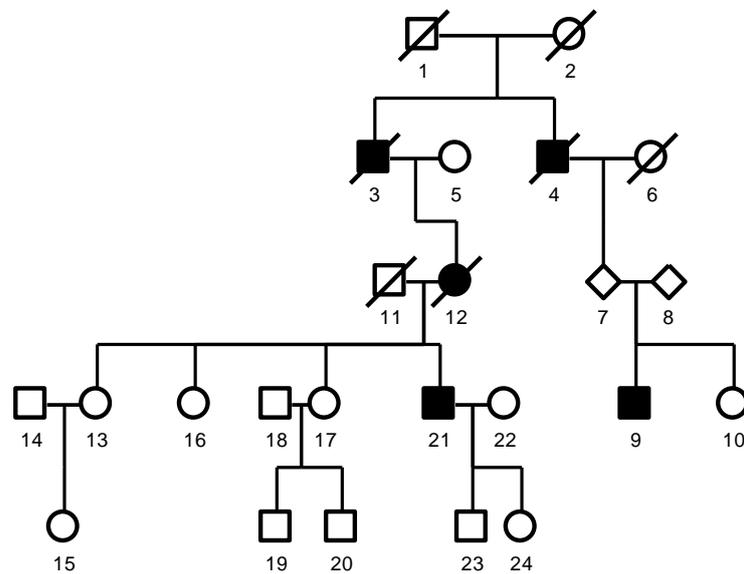
Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 11 eingestuft.

MRT: Diskrete Verschmächtigung des Corpus callosum, globale Erweiterung aller Anteile des Ventrikelsystems, mit flauen periventrikulären Hyperintensitäten, Betonung am linken Vorderhorn, ausgeprägte Atrophie des Oberwurms, mangelnde Myelinisierung oder gliotische Veränderungen der Kleinhirnschenkel bis paramedian an die Pons reichend.

3.2.2) Familien mit unbekannter Mutation

Familie 17



Legende

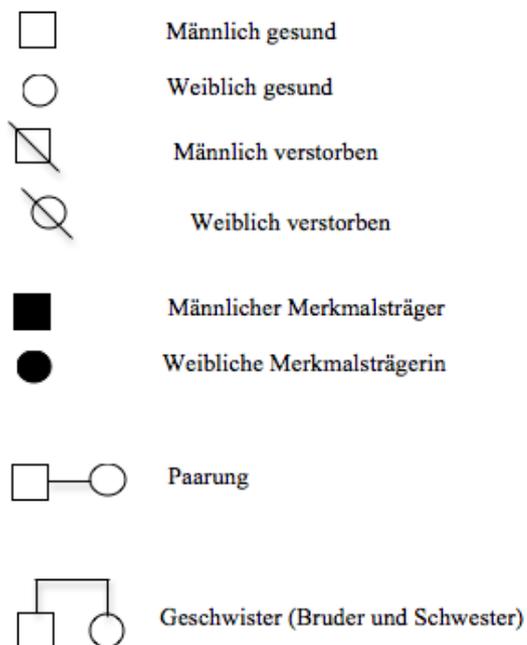


Abbildung 20: Stammbaum Familie 17

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit leichten Atrophien der unteren Extremität. Genetisch nicht gesichert. Insgesamt 5 betroffene Familienmitglieder innerhalb von 3

Folgegenerationen. Davon eine weiblich (Position 12) und 4 männlich (Position 3, 4, 9, 21). An Position 7 wird eine Generation von der Krankheit durch einen symptomlosen, aber dennoch wahrscheinlichen Genträger, übersprungen. Es liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Patient Position 21:

Zum Untersuchungszeitpunkt 55jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 50 Jahren mit Paraspastik und Schwäche der Beine als initialen Symptomen.

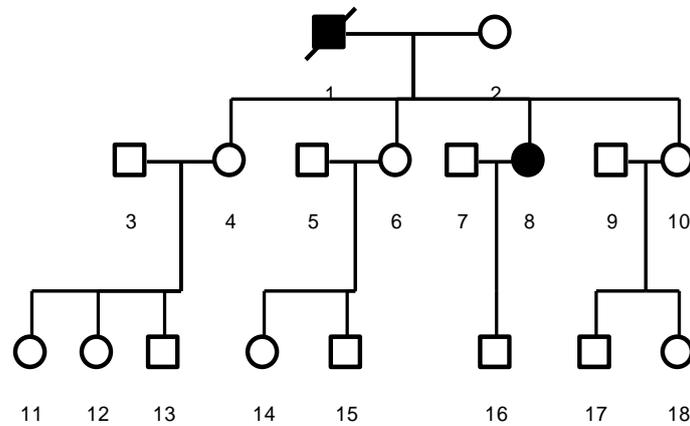
Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen, aber mit leicht ausgeprägten Atrophien der Muskulatur der unteren Extremität. Leichte Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und proximalen unteren Extremität, sowie 4/5 der distalen unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 6/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung): HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 12 eingestuft.

Familie 18



Legende

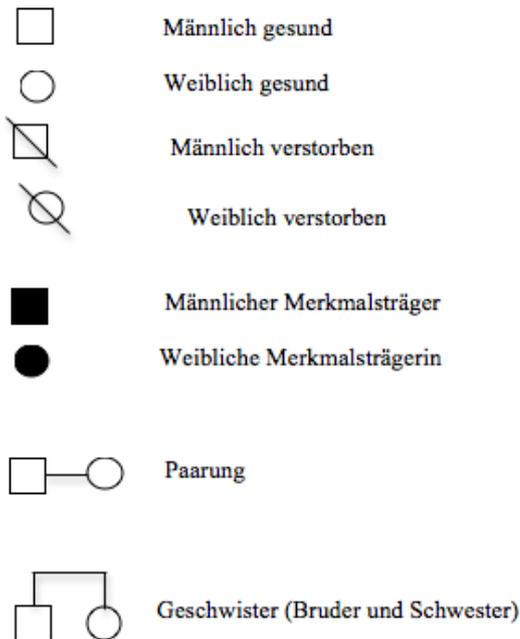


Abbildung 21: Stammbaum Familie 18

HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit Okulomotorikstörungen als Zusatzsymptomen. Genetisch nicht gesichert. Insgesamt 2 betroffene Familienmitglieder innerhalb von 2 Folgegenerationen. Davon eine weiblich (Position 8) und eine männlich (Position 1). Ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus ist wahrscheinlich.

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Patient Position 8:

Zum Untersuchungszeitpunkt 45jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 3 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom und im Verlauf aufgetretenen Okulomotorikstörungen im Sinne einer sakkadierten Blickfolge.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 3/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ Pollakisurie: HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 1 eingestuft.

Familie 19

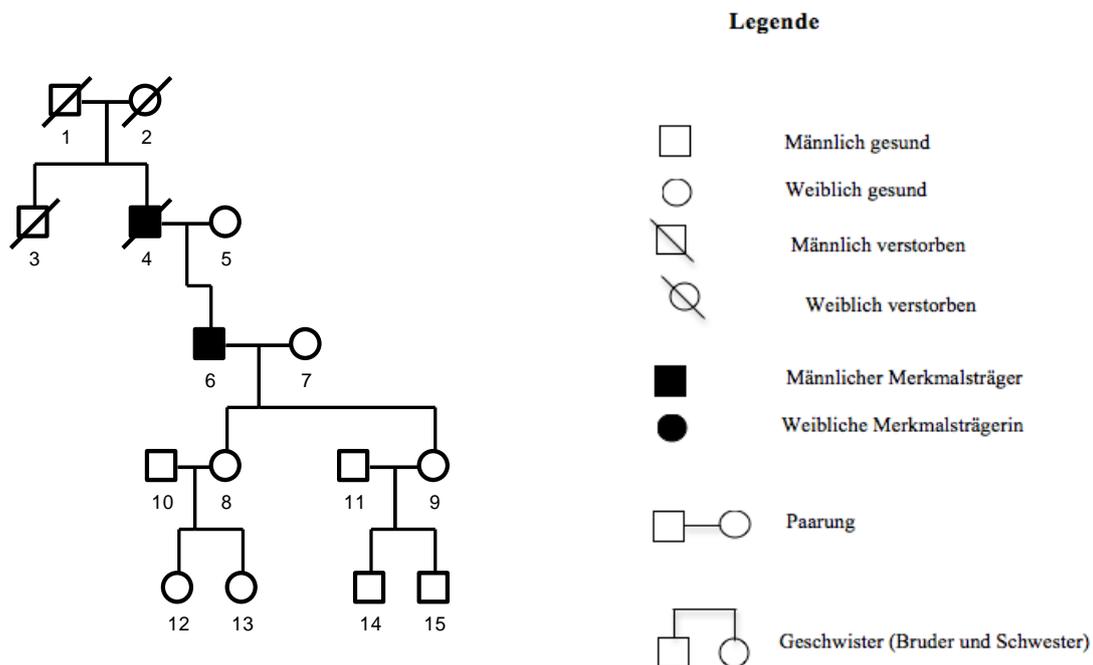


Abbildung 22: Stammbaum Familie 19

HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit Neuropathie, Okulomotorikstörungen und cerebellären Symptomen als Zusatzsymptomen. Genetisch nicht gesichert.

Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon zwei männlich (Position 6, 7) und keine weiblich. Ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus ist wahrscheinlich.

Untersuchte Gene: SCA1,SCA2,SCR7;SCR12,SPG3;SPG4,SCA6,SCA 17,DRPLA

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 6:

Zum Untersuchungszeitpunkt 70jähriger Patient mit genetisch gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 51 Jahren mit Paraspastik und Koordinationsschwierigkeiten als initiale Symptome.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und proximalen unteren Extremität, abgeschwächte Reflexe der distalen unteren Extremität. Negatives Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit mäßiggradigen Kontrakturen der unteren Extremität im Sinne einer Hüftadduktionsstellung und Spitzfußstellung beidseits. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und unteren Extremität.

Außerdem cerebelläre Störungen im Sinne von Intentionstremor, Dysmetrie und cerebellärer Ataxie, sowie Okulomotorikstörungen in Form sakkadierter Blickfolge beidseits.

Sensibilität: Neuropathie in Form von strumpfförmige Hypästhesien der Unterschenkel und Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 0/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Sphinkterschwäche bei imperativem Harn- und Stuhldrang: HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 22 eingestuft.

Familie 20

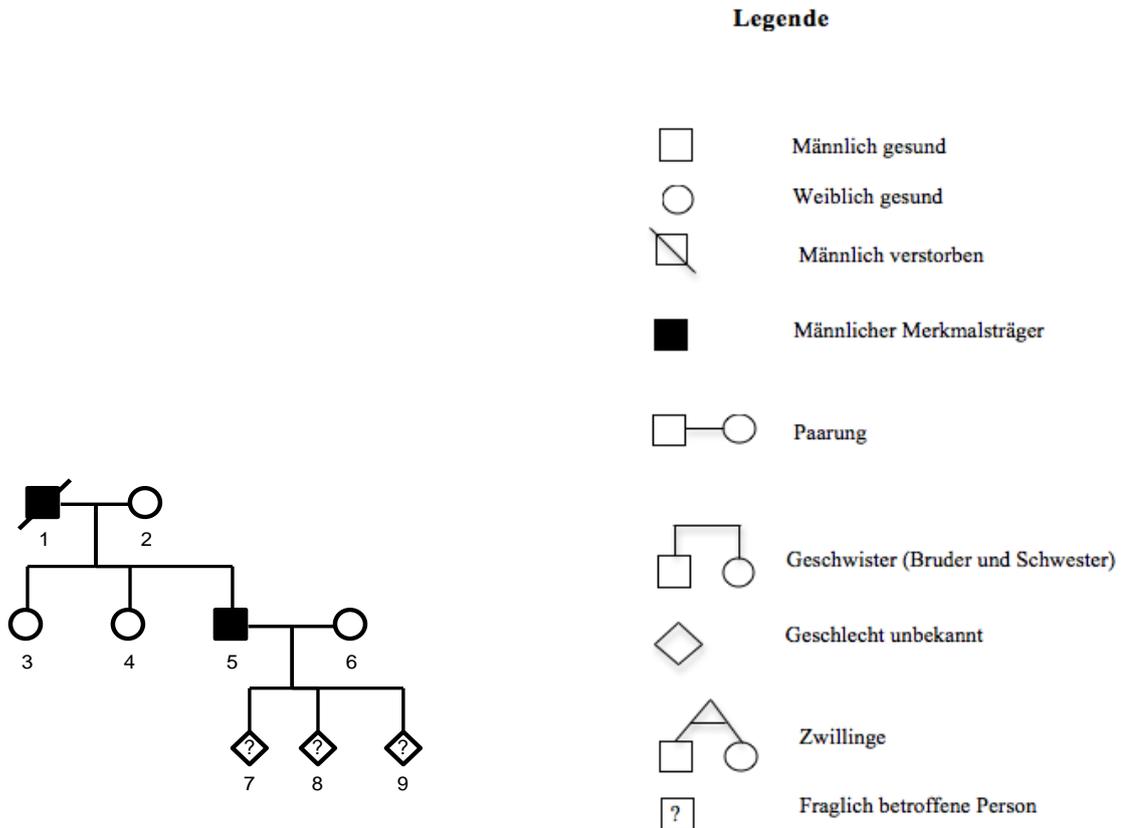


Abbildung 23: Stammbaum Familie 20

Genetisch nicht gesicherte HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit Neuropathie als Zusatzsymptom.

Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon zwei männlich (Position 1, 5) und keine weiblich. Ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus ist wahrscheinlich.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 5: Schatral, Herbert

Zum Untersuchungszeitpunkt 53jähriger Patient mit genetisch gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 47 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen-, gesteigerte Reflexe der proximalen unteren- und fehlende Reflexe der distalen unteren Extremität. Atrophie der Glutealmuskulatur und negatives Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und unteren Extremität.

Sensibilität: Neuropathie und Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 23 eingestuft.

MRT: Corpus callosum etwas unregelmäßig konfiguriert, keine Verschmälerung, nicht sicher pathologisch, diskrete Hyperintensitäten periventrikulär, nicht sicher pathologisch, vereinzelte Marklagergliosen frontotemporal, keine global oder regional betonte kortikale Atrophie.

Familie 21

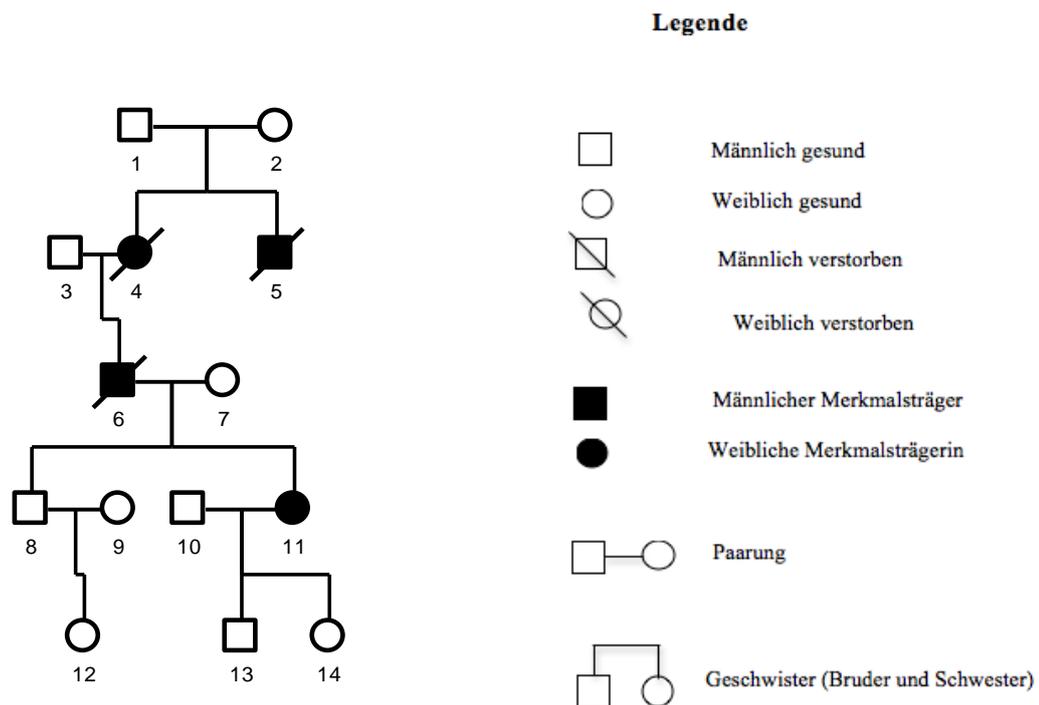


Abbildung 24: Stammbaum Familie 21

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP). Insgesamt vier betroffene Familienmitglieder innerhalb von drei Folgegenerationen. Davon zwei weiblich (Position 4, 11) und zwei männlich (Position 3, 6). Es liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Patient Position 8:

Zum Untersuchungszeitpunkt 45jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 39 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische

Tonuserhöhung der unteren Extremität mit leichten Kontrakturen in Form von beginnender Spitzfußstellung. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Leichte Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 6/8 am Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 11 eingestuft.

MRT: leichte bis mäßiggradige Verschmächigung des Corpus callosum ohne Betonung eines Anteils, keine "white matter lesions", keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 22

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP). Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon zwei weiblich. Es liegt somit ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

Untersuchte Gene: SPG4

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Indexpatient :

Zum Untersuchungszeitpunkt 50jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 17 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremitäten mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der oberen und unteren Extremitäten mit Spitzfußkontrakturen beidseits. Mittelgradig ausgeprägte Paresen mit Kraftgraden von 3/5 der proximalen unteren Extremitäten, keinerlei Paresen der oberen Extremitäten.

Sensibilität: Leichte Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 6/8 am Malleolus lateralis.

Zentrale Sphinkterschwäche vom Typ imperativer Harn- und Stuhldrang: HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 21 bewertet.

Familie 23

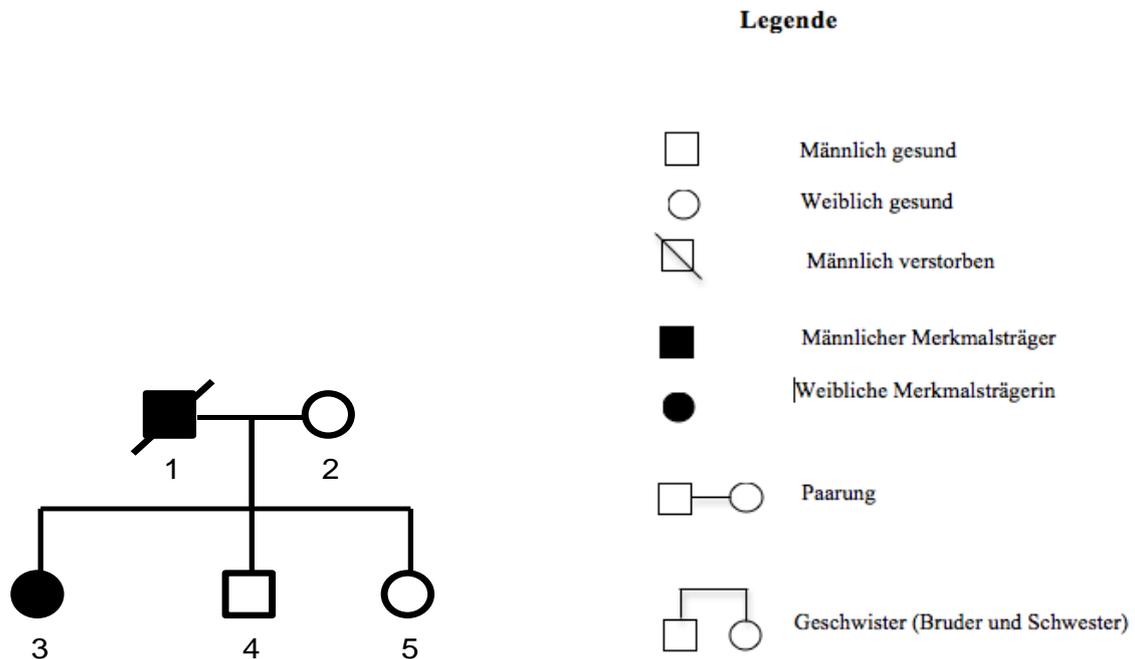


Abbildung 25: Stammbaum Familie 23

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP). Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon eine weiblich (Position 3) und eine männlich (Position 1). Es liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Patient Position 8:

Zum Untersuchungszeitpunkt 53jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 10 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

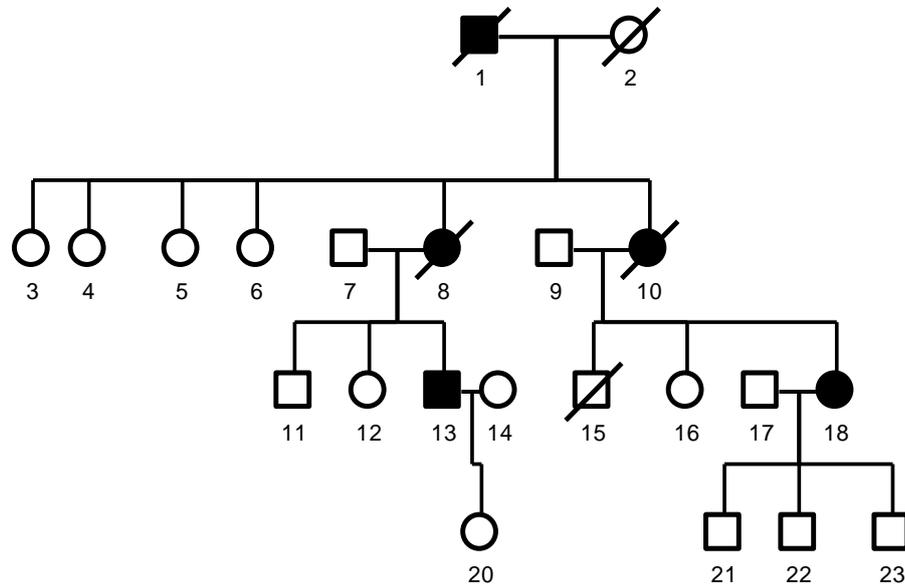
Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Beinbetonte Tetraspastik mit Kontrakturen des Sprunggelenks beidseits. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Blasenschwäche vom Typ imperativer Harn- und Stuhldrang: HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 13 bewertet.

Familie 24



Legende

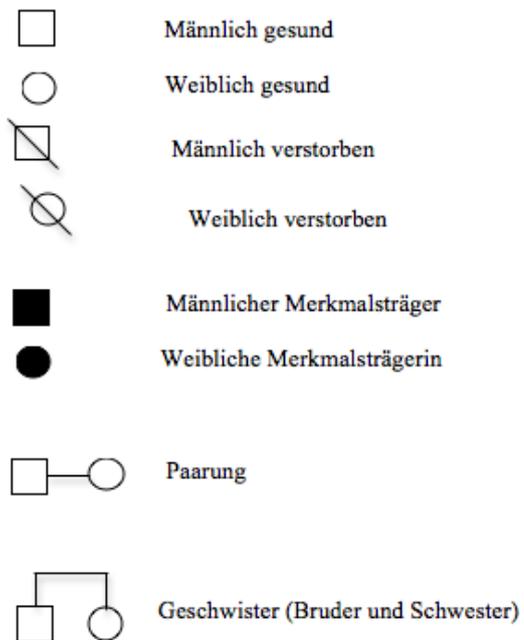


Abbildung 26: Stammbaum Familie 24

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP). Insgesamt fünf betroffene Familienmitglieder innerhalb von drei Folgegenerationen. Davon drei weiblich (Position 8,10,17) und zwei männlich (Position 1, 13). Es liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

In der Familie sind ansonsten keine weiteren neurologischen Erkrankungen bekannt.

Patient Position 10:

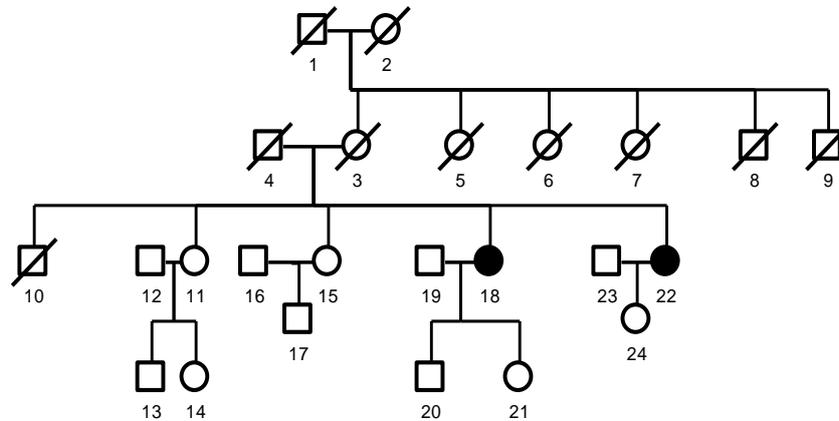
Zum Untersuchungszeitpunkt 50jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 38 Jahren mit Paraspastik und Initiierungsstörungen beim gehen als initiale Symptome.

Motorik: Muskeleigenreflexe der oberen und unteren Extremität gesteigert mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit mäßiggradigen Kontrakturen in Form einer Hohlfußbildung beidseits. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität. Außerdem finden sich leichte Atrophien der kleinen Fußmuskeln und der vorderen Loge der Unterschenkelmuskulatur.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung): HSP-Scale 2. Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 15 eingestuft.

Familie 25



Legende

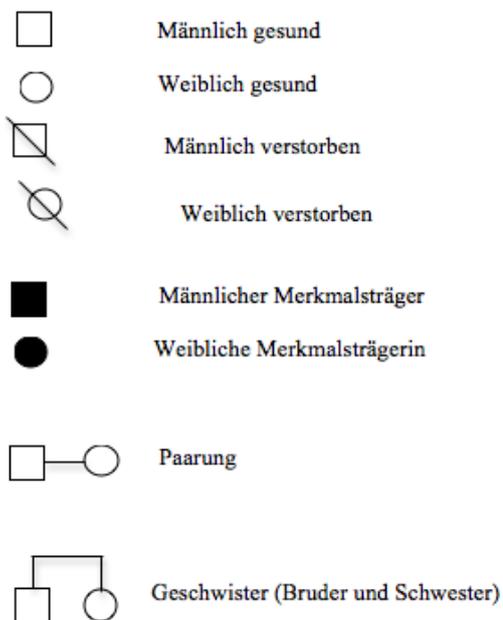


Abbildung 27: Stammbaum Familie 25

Genetisch nicht gesicherte HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit zusätzlich Neuropathie (1 Patientin), cerebellären (2 Patientinnen) und psychischen Symptomen in Form einer affektiven Störung (1 Patientin).

Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb von einer Generation. Davon zwei weiblich (Position 18, 22) und keine männlich. Ein autosomal-rezessiver Vererbungsmodus ist wahrscheinlich.

Untersuchte Gene: SPG4

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 22:

Zum Untersuchungszeitpunkt 58jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 28 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Beinbetonte Tetraspastik mit mäßiggradigen Kontrakturen in Form einer Außenrotation des rechten Beines und Spitzfußstellung des rechten Fußes. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und unteren Extremität.

Sensibilität: Kribbelparästhesien und Pallhästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

Außerdem liegen bei der Patientin eine Depression und Somatisierungsstörung vor.

Blasenschwäche mit Notwendigkeit der Katheterisierung: HSP-Scale 3.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 42 eingestuft.

Patient Position 18:

Zum Untersuchungszeitpunkt 59jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 28 Jahren mit Paraspastik und Schwäche im Kniegelenk als initiale Symptome.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen- und unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Beinbetonte Tetraspastik ohne Kontrakturen. Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und rechts 4/5, links 3/5 der unteren Extremität, sowie Schwäche der Halsmuskulatur.

Sensibilität: Neuropathie und Pallhypästhesie von bilateral 6/8 am Processus styloideus radii und bilateral 5/8 am Malleolus lateralis.

Außerdem liegen bei der Patientin eine cerebelläre Ataxie, Dysmetrie und ein essentieller Tremor vor.

Mäßiggradige Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung) : HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 31 eingestuft.

MRT: unauffälliger, altersentsprechender Befund, unauffälliges Corpus callosum, keine "white matter lesions", keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 26

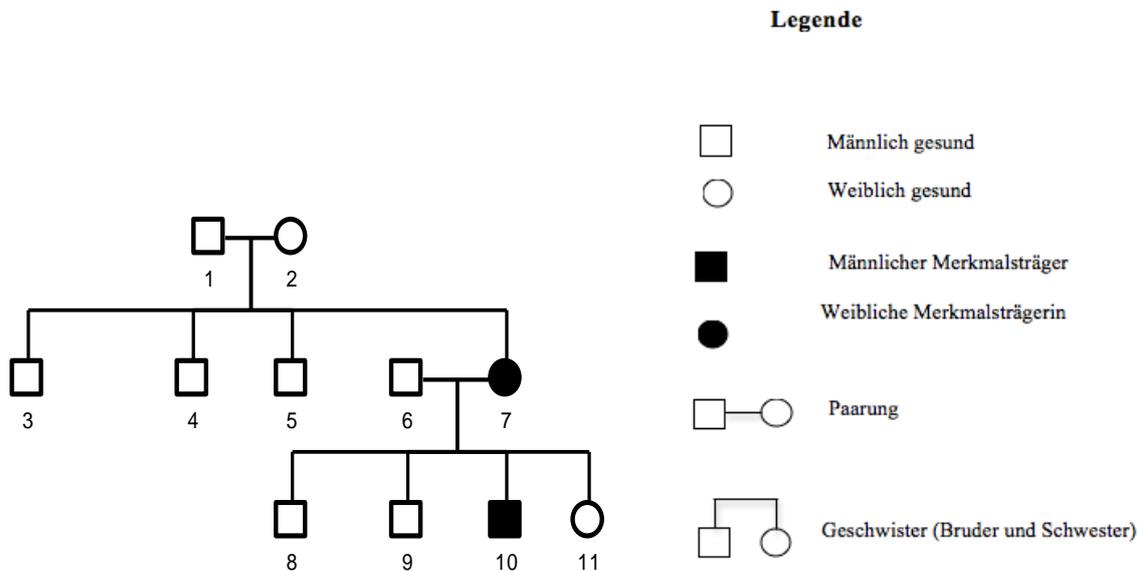


Abbildung 28: Stammbaum Familie 26

Genetisch nicht gesicherte HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit Neuropathie als Zusatzsymptom.

Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon eine weiblich (Position 7) und einer männlich (Position 10). Ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus ist wahrscheinlich.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 22:

Zum Untersuchungszeitpunkt 79jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 51 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Beinbetonte Tetraspastik ohne Kontrakturen. Leichte Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen distalen Extremität und 4/5 der oberen proximalen Extremität, 5/5 der distalen sowie 4/5 der proximalen unteren Extremität.

Sensibilität: Polyneuropathie und Pallhypästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 2/8 am Malleolus lateralis.

Blasenschwäche mit Notwendigkeit der Katheterisierung: HSP-Scale 3

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 21 eingestuft.

Patient Position 18:

Zum Untersuchungszeitpunkt 50jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 47 Jahren mit progredienter Steife der Beine und rezidivierenden Stürzen als initiale Symptome.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen- und unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Muskeltonus der Extremitäten normal. Keine Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und unteren Extremität.

Sensibilität: Demyelinisierende Polyneuropathie und Pallhypästhesie von bilateral 6/8 am Processus styloideus radii und bilateral 4/8 am Malleolus lateralis.

Mäßiggradige Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung) : HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 2 eingestuft.

Familie 27

Genetisch nicht gesicherte HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit zusätzlicher Hinterstrangaffektion und MRT-Befunden.

Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen, davon zwei weiblich und einer männlich. Von einem autosomal-dominanten Vererbungsmodus ist somit auszugehen.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Indexpatientin:

Zum Untersuchungszeitpunkt 33jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 12 Jahren mit Paraspastik als initiales Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen- und unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremitäten mit leichtgradigen Kontrakturen. Keinerlei Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremitäten.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und Malleolus lateralis.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 31 eingestuft.

MRT: Balken etwas verschmächtigt mit diskreter Inhomogenität betont des Spleniums und etwas unregelmäßiger Konfigurierung über dem gesamten Corpus. Außerdem über die

altersnorm hinausgehende “white matter lesions” und diskrete Betonung der biparietalen Gyrierung, keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 28

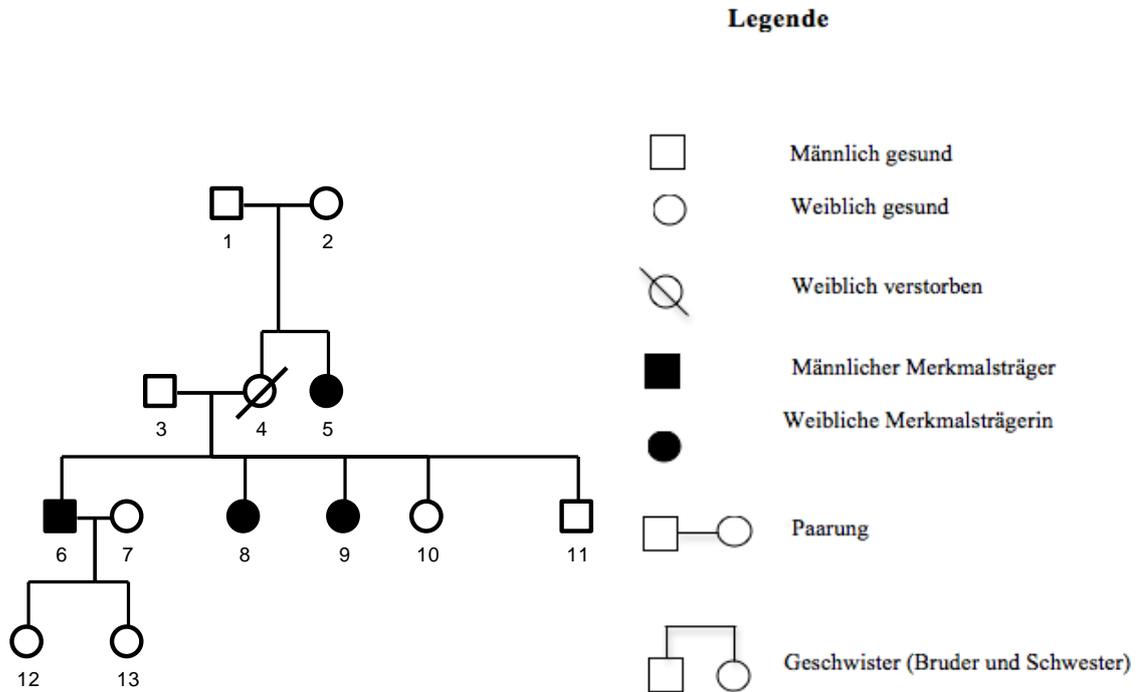


Abbildung 29: Stammbaum Familie 28

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit psychischen Symptomen in Form von affektiver Störung und Okulomotorikstörung als Zusatzsymptome.

Insgesamt vier betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon drei weiblich (Position 5, 8, 9) und eine männlich (Position 6). Somit liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 6:

Zum Untersuchungszeitpunkt 49jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 47 Jahren mit Lumbago als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

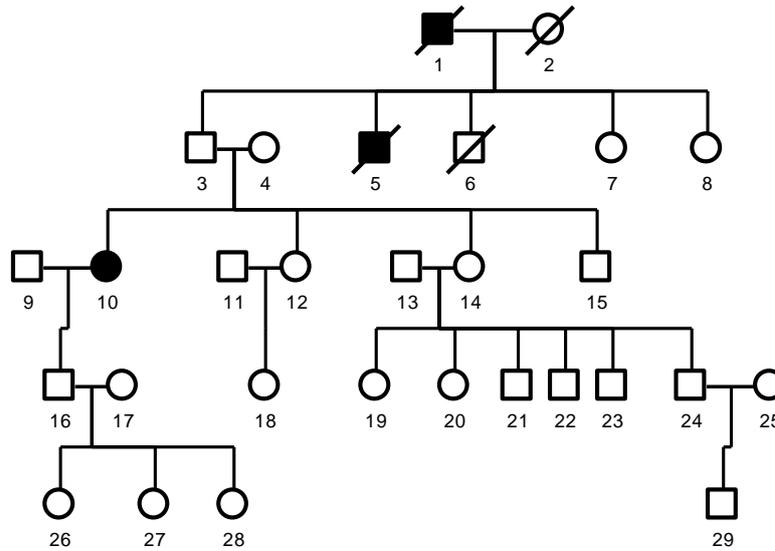
Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 8/8 am Malleolus lateralis.

Außerdem leicht sakkadierte Blickfolge und agitierte Depression.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 20 eingestuft.

Familie 29



Legende

-  Männlich gesund
-  Weiblich gesund
-  Männlich verstorben
-  Weiblich verstorben
-  Männlicher Merkmalsträger
-  Weibliche Merkmalsträgerin
-  Paarung
-  Geschwister (Bruder und Schwester)

Abbildung 30: Stammbaum Familie 29

Genetisch nicht gesicherte HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit Optikusatrophie, cerebellären Symptomen, Gedächtnisstörungen, Neuropathie und Pseudobulbärparalyse als Zusatzsymptom.

Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder innerhalb von drei Folgegenerationen. Davon eine weiblich (Position 9) und zwei männlich (Position 1, 5). Somit liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 9:

Zum Untersuchungszeitpunkt 49jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter cHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 30 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität ohne Kontrakturen. Leichte Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und 4/5 der unteren Extremität.

Sensibilität: strumpfförmige Hypästhesie und Pallhypästhesie von bilateral 6/8 am Processus styloideus radii und bilateral 5/8 am Malleolus lateralis.

Außerdem Optikusatrophie, Visusminderung und sakkadierte Blickfolge, sowie Aktionsmyoklonien, Pseudobulbärparalyse, Kopftremor, cerebelläre Ataxie, Dysmetrie und Intentionstremor.

Mäßiggradige Blasenschwäche vom Typ Pollakisurie und imperativer Harn- und Stuhl drang: HSP-Scale 2.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 18 eingestuft.

Familie 30

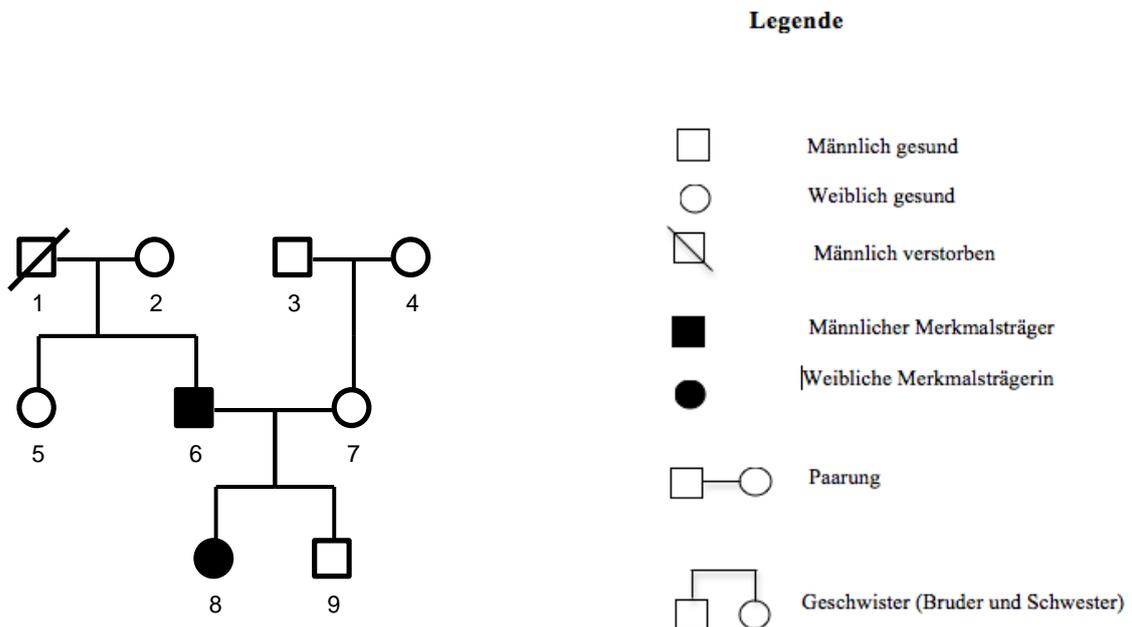


Abbildung 31: Stammbaum Familie 30

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome. Insgesamt 2 betroffene Familienmitglieder innerhalb von 2 Folgegenerationen. Davon eine weiblich (Position 8) und einer männlich (Position 6). Somit liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor. Bisher untersuchte Gene: SPG3, SPG4, CX32-Gen.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 6:

Zum Untersuchungszeitpunkt 50jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 47 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit leichtgradigen Kontrakturen und deutlichen Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und 2/5 der proximalen unteren Extremität, sowie 1/5 der distalen unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 6/8 am Processus styloideus radii und bilateral 2/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung): HSP-Scale 1.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 20 eingestuft.

MRT: unauffälliger, altersentsprechender Befund, nicht sicher pathologisch-verändertes Corpus callosum, keine “white matter lesions”, keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 31

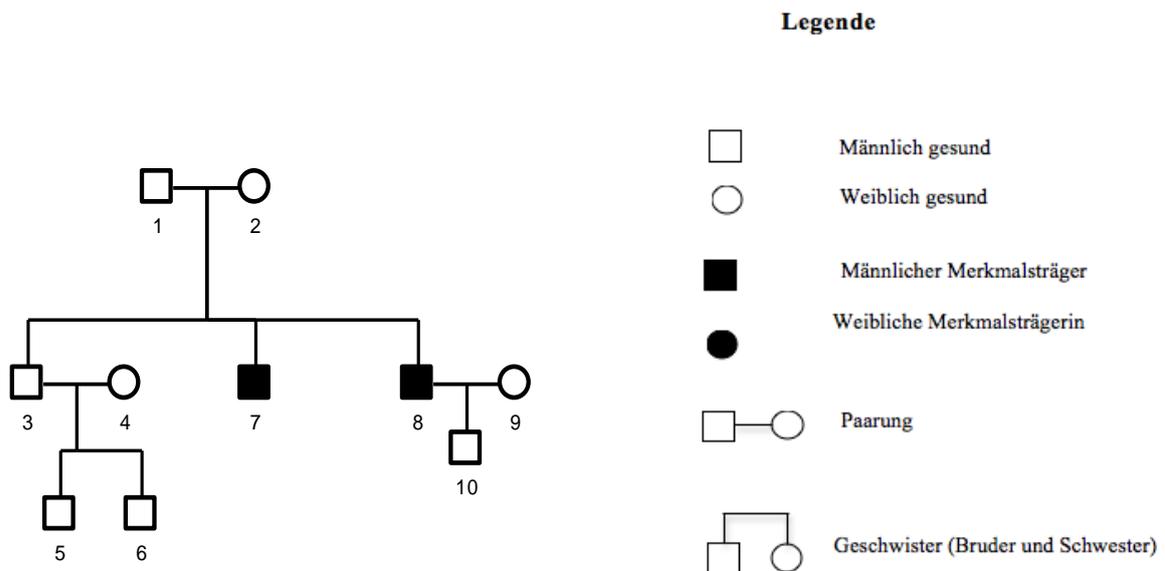


Abbildung 32: Stammbaum Familie 31

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) mit Okulomotorikstörung als Zusatzsymptom.

Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb einer Generation. Davon zwei männlich (Position 7, 8) und keine weiblich. Der Vererbungsmodus ist somit nicht klar definierbar. Sowohl ein autosomal-dominanter-, als auch x-chromosomaler- oder autosomal-rezessiver Vererbungsmodus sind möglich.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 8:

Zum Untersuchungszeitpunkt 48jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 42 Jahren mit vermehrter Steife der Beine als initialem Symptom.

Motorik: Abgeschwächte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und normal ausgeprägte Reflexe der unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Aktuell keine spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität, keine Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Außerdem liegt eine sakkadierte Blickfolge vor.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 6 eingestuft.

Familie 32

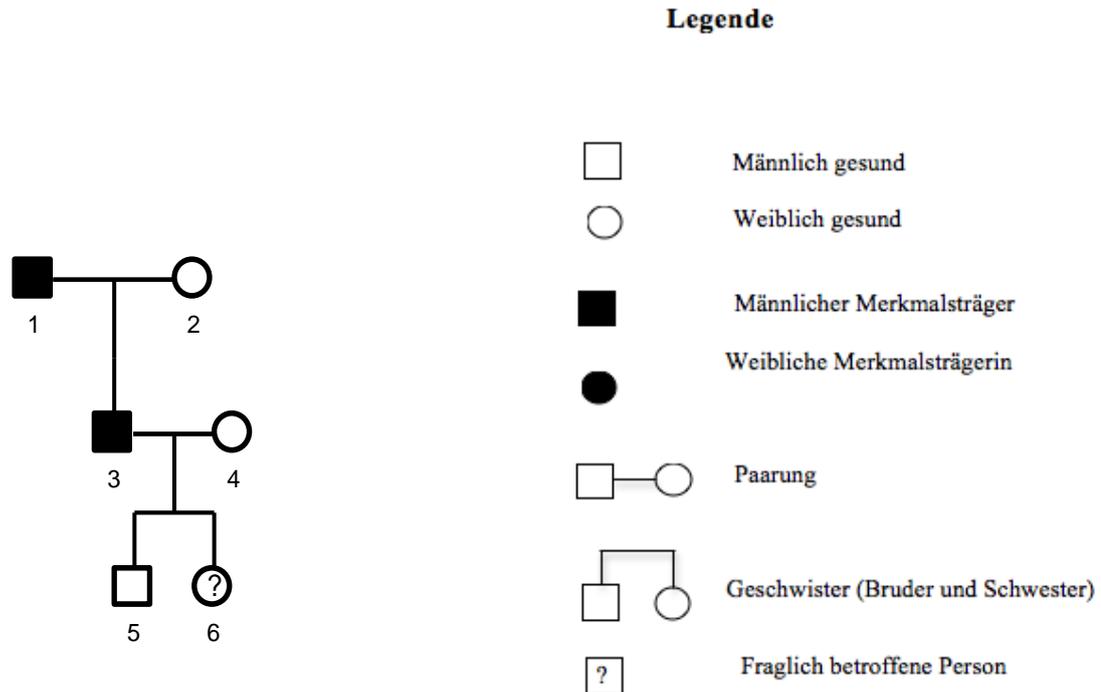


Abbildung 33: Stammbaum Familie 32

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome.

Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder innerhalb von drei Folgegenerationen. Davon zwei männlich (Position 1, 3) und eine weiblich (Position 6). Somit liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 3:

Zum Untersuchungszeitpunkt 48jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 6 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und gesteigerte Reflexe der unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität, ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und rechts 4/8 links 2/8 am Malleolus lateralis.

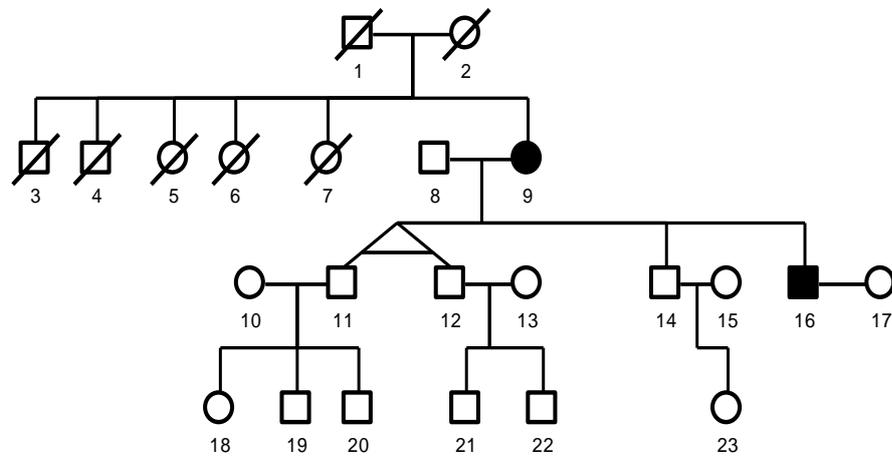
Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 6 eingestuft.

MRT: unauffälliges Corpus callosum, wenig SVE, vereinzelte lakunäre Defekte im Marklager beidseits, keine globale oder lokale Atrophie.

Patient Position 6: Seit frühester Kindheit spastische Hemiparese bei peripartalem Sauerstoffmangel.

Familie 33



Legende

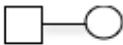
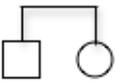
-  Männlich gesund
-  Weiblich gesund
-  Männlich verstorben
-  Weiblich verstorben
-  Männlicher Merkmalsträger
-  Weibliche Merkmalsträgerin
-  Paarung
-  Geschwister (Bruder und Schwester)
-  Zwillinge

Abbildung 34: Stammbaum Familie 33

Genetisch nicht gesicherte HSP vom komplizierten Typ (cHSP) mit Okulomotorikstörungen, Gedächtnisstörungen und pathologischen MRT-Befunden als Zusatzsymptome.

Insgesamt zwei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon eine weiblich (Position 8) und einer männlich (Position 16). Der Vererbungsmodus ist somit nicht klar zu definieren, aber eine autosomal-dominante Vererbung ist wahrscheinlich.

Keine weiteren neurologischen Erkrankungen in der Familie bekannt.

Patient Position 16:

Zum Untersuchungszeitpunkt 42jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 12 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Normal ausgeprägte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität mit leichten Kontrakturen und Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen Extremität und 4/5 der unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 7/8 am Processus styloideus radii und bilateral 7/8 am Malleolus lateralis.

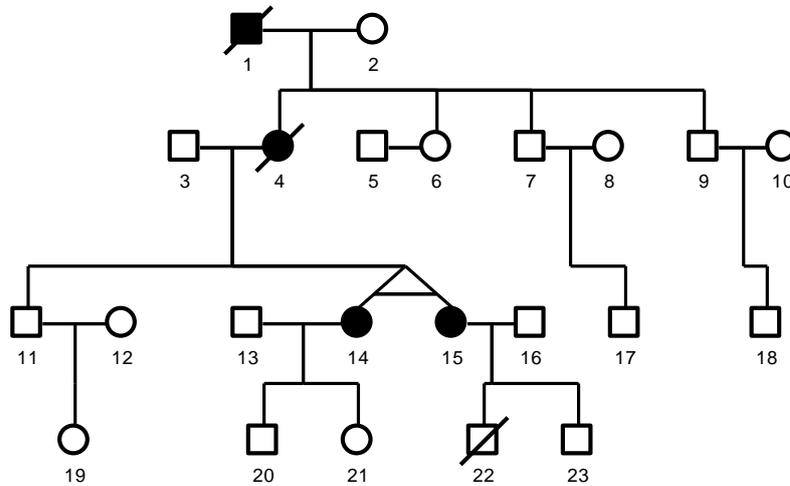
Außerdem liegen eine mittelgradige Störung von Aufmerksamkeit und Konzentration, sowie ein Nystagmus vor.

Keine Blasenschwäche: HSP-Scale 0.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 9 eingestuft.

MRT: Volumenminderung des Balkens im Bereich der motorischen Fasern, keine “white matter lesions”, keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 34



Legende

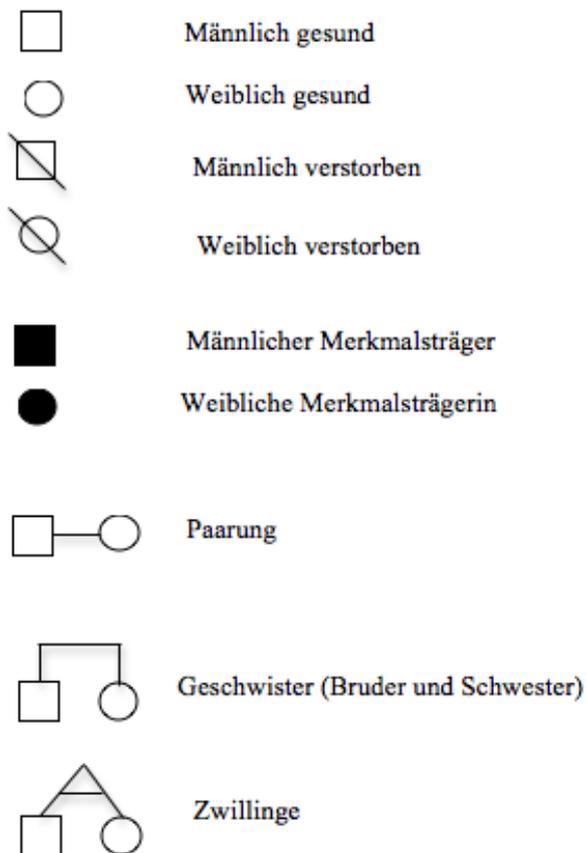


Abbildung 35: Stammbaum Familie 34

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome. Insgesamt drei betroffene Familienmitglieder innerhalb von zwei Folgegenerationen. Davon drei weiblich (Position 2, 4, 5) und keiner männlich. Somit liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus vor.

Bisher untersuchte Gene: SPG3, SPG4.

Der Patient an Position 7 verstarb im 8. Lebensjahr an einer perinatal bedingten zerebralen Schädigung.

Patient Position 5:

Zum Untersuchungszeitpunkt 52jährige Patientin mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 36 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und unteren Extremität mit negativem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität, ohne Kontrakturen oder Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und unteren Extremität.

Sensibilität: Pallästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 8/8 am Malleolus lateralis.

Leichte Blasenschwäche vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung): HSP-Scale 4.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 20 eingestuft.

MRT: unauffälliges Corpus callosum, vereinzelte punktförmige subcorticale Marklagerläsionen bds. frontal, keine globale oder lokale Atrophie.

Familie 35

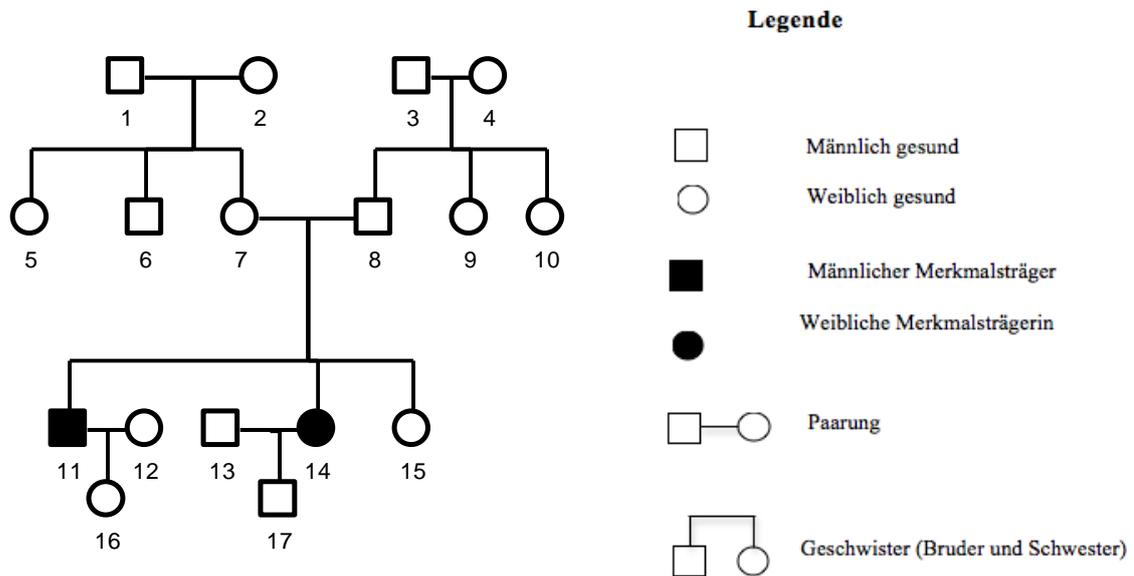


Abbildung 36: Stammbaum Familie 35

Genetisch nicht gesicherte HSP vom unkomplizierten Typ (pHSP) ohne Zusatzsymptome. Insgesamt 2 betroffene Familienmitglieder innerhalb von einer Generation. Davon eine weiblich (Position 14) und einer männlich (Position 11). Somit ist ein autosomal-rezessiver Vererbungsmodus denkbar.

Patient Position 11:

Zum Untersuchungszeitpunkt 42jähriger Patient mit genetisch nicht gesicherter pHSP. Krankheitsbeginn im Alter von 40 Jahren mit Paraspastik als initialem Symptom.

Motorik: Gesteigerte Muskeleigenreflexe der oberen Extremität und unteren Extremität mit positivem Babinski-Zeichen beidseits. Spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität, ohne Kontrakturen. Leichte Paresen mit Kraftgraden von 5/5 der oberen und proximalen unteren Extremität, sowie 4/5 der distalen unteren Extremität.

Sensibilität: Pallhypästhesie von bilateral 8/8 am Processus styloideus radii und bilateral 6/8 am Malleolus lateralis.

Stark ausgeprägte Blasenschwäche, die eine regelmäßige Katheterisierung notwendig macht: HSP-Scale 4.

Der HSP-Scale wurde insgesamt mit einer Punktzahl von 20 eingestuft.

4.) Diskussion

In der vorliegenden Arbeit zur phänotypischen Charakterisierung von Familien mit hereditärer spastischer Paraparese untersuchten wir ein Kollektiv von 104 Patienten davon 67 mit unkomplizierter HSP und 31 mit komplizierter HSP. Die Erhebung der Daten erfolgte standardisiert mittels anamnestischer, klinischer, elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren.

4.1.) Klinische Daten

Als Patienten mit unkomplizierter Form der HSP definierten wir alle diejenigen, die außer den klassischen Leitsymptomen wie eine langsam progrediente spastische Parese mit gesteigerten Reflexen, Pyramidenbahnzeichen, Pallhypästhesie der unteren Extremität und einer zentralen Blasenstörung keine Zusatzsymptome erkennen ließen. Dabei traten in unserem Kollektiv folgende Zusatzsymptome, die zur Definition der komplizierten Form der HSP führten, auf: Störungen der 2-Punkt-Diskriminierung, des Vibrationsempfindens, des Lageempfindens, der Temperaturdiskriminierung, Dymorphien, Hautveränderungen, Skelettveränderungen, Depression, Okulomotorikstörungen, Visusminderung, Polyneuropathie, Dysästhesien, Kleinhirnsymptome, Atrophien, Faszikulationen.

Alle diese Symptome beschrieben auch Finsterer et al in ihrer Arbeit zu den spastischen Paraparesen mit autosomal-dominanter, autosomal-rezessiver, oder X-chromosomaler Vererbung [24] sowie C.J. McDermott und P.J. Shaw im Handbook of Clinical Neurology [41] und auch Fink et al. in einem Overvie [22] als Zusatzsymptome, welche die Krankheit bei Nichtvorhandensein anderer Ursachen zur komplizierten Form charakterisieren.

Keine signifikanten Unterschiede stellten sich nach unseren Ergebnissen in den Kriterien Patientenalter bei Beginn der Erkrankung, initiales Symptom und Reflexe heraus. Eine sehr große Variabilität des Manifestationsalters von der frühen Kindheit bis ins späte Erwachsenenalter konnte an dieser Stelle ebenfalls in beiden Gruppen gleichermaßen dokumentiert werden. Die Spannweite lag dabei in der Gruppe der pHSP-Patienten zwischen 0 und 66 und in der Gruppe der cHSP-Patienten zwischen 1 und 70. Dieses Ergebnis ist sehr gut mit den Daten der Literatur vereinbar und wurde schon vielfach

dargelegt. So zeigten schon Fink, JK et al. 2003 [21], dass das Patientenalter bei Beginn der Erkrankung sehr variabel sein kann und sich die HSP durchaus in jedem Lebensalter manifestieren kann. Und auch die Forschungsgruppe um J. Finsterer beschrieb die spastischen Paraparesen als eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen der Krankheitsbeginn zwar meist vor dem 40. Lebensjahr liegt, das Manifestationsalter aber gleichzeitig so variabel ist, dass alle Altersabschnitte betroffen sein können [23]. Dies entspricht der Definition der spastischen Paraparesen als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sowohl in der klinischen Ausprägung als auch im Manifestationsalter stark voneinander differieren können.

Als initiales Symptom konnten wir in beiden Kollektiven eine Gangstörung und Paraspastik identifizieren. Diese werden auch in der Literatur [23,41,62] als zu den führenden motorischen Problemen gehörig beschrieben und zeichnen sich als Leitsymptome beider Subtypen der Krankheit aus.

Als das häufigste extramotorische Problem trat in unseren beiden Kollektiven eine Blasenfunktionsstörung auf, die in ihrem Charakter und Auftreten einer zentralen Blasenstörung entsprach, und sich in Form eines imperativen Harndranges, einer Dranginkontinenz oder einer Pollakisurie zeigte. Gut bekannt und bereits zu den typischen Leitsymptomen der HSP gehörend wurde die Blasenfunktionsstörung in der Literatur schon mehrmalig beschrieben [11,20,25] und bezeichnet die häufigste vegetative Funktionsstörung bei HSP-Patienten. In unserem Kollektiv klagten 26 (42,6%) der pHSP- und 14 (45,2%) der cHSP-Patienten über keinerlei Blasenstörungen. Dahingegen berichteten 35 pHSP-Patienten (57,4%) und 17 cHSP-Patienten (54,8%) von Blasenfunktionsstörungen unterschiedlicher Qualität.

Nach diesen Ergebnissen ergeben sich also keinerlei Hinweise auf signifikante Unterschiede der beiden Kollektive im Hinblick auf Quantität und Qualität der vegetativen Funktionsstörungen. Diese Erfahrungen decken sich mit den Ergebnissen von Fourtassi et al., nach denen Dranginkontinenz das häufigste Problem der Patienten darstellte (72,4%) [25] und denjenigen von Braschinsky et al., nach denen sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten der Häufigkeiten der Blasenstörungen im Vergleich beider Subtypen erkennen ließ [11]. In vorhergehenden Arbeiten konnten unseres Wissens nach auch keinerlei Korrelationen der Blasenfunktionsstörung zu anderen Symptomen nachgewiesen werden [8].

Weitere Studien in dieser Richtung werden erforderlich sein, um das Auftreten dieser Symptomatik weiter zu untersuchen, sowie um zu analysieren, in wieweit Korrelationen und Zusammenhänge zu anderen Symptomen der HSP herzustellen sind und wie diese diagnostisch zu nutzen bzw. prognostisch einzuordnen sind. Sicher ist dabei, dass eine lange Zeitspanne zwischen dem Auftreten des ersten Symptoms bis zum ersten Klinik-Kontakt und Diagnosestellung kritisch zu bewerten ist, da bei hereditären Krankheiten die schnelle Diagnose mit rascher genetischer Beratung entscheidend ist [38].

Als eindeutiges Resultat muss anhand unserer Ergebnisse andererseits festgehalten werden, dass Patienten mit cHSP einen signifikant höheren Wert des HSP-Rating-Scale aufwiesen und somit schwerer betroffen waren als pHSP-Patienten im gleichen Alter. Die Grundlage dieser Untersuchung bildete die erste Konsultation der Patienten an der universitären Neurologie Ulm, bei der sich das Alter beider Kollektive nicht signifikant unterschied. Bei der Gruppe der pHSP-Patienten dokumentierten wir einen durchschnittlichen Punktwert von 14,07 Punkten, der somit deutlich niedriger ausfiel als in der Gruppe der cHSP mit einem dokumentierten Punktwert von durchschnittlich 21,90 Punkten. Die explizite Differenz von 7,83 Punkten lässt darauf schließen, dass die cHSP gegenüber der pHSP eine doch erkennbar schnellere Progredienz zeigt. Bemerkenswert und herauszuheben zudem ist der Verlauf der Zwillingsgeschwister der Familie 6.

Patientin 8 weist einen weitaus mildereren Krankheitsverlauf als Patient 9 auf. Dies ist auch messbar in dem sich unterscheidenden HSP-Scale von 15 (Patientin 8) und 23 (Patient 9). Zur Diskussion steht hierbei, ob die Frühgeburtlichkeit eine Rolle für den Verlauf spielen könnte. Ob sogar eine perinatale Schädigung für den schwereren Verlauf ursächlich sein könnte. Die Datenlage zu diesem Sachverhalt ist bis dato noch sehr spärlich. Bisher befassen sich kaum Autoren mit dieser Problematik und diskutieren den Zusammenhang. Es bleibt umstritten ob die Frühgeburtlichkeit ursächlich für den schwereren Verlauf ist oder ob ein möglicherweise bereits schwereres Krankheitsbild in der Frühgeburtlichkeit Ausdruck findet. Differenzierte Arbeiten mit größeren Kollektiven sind zweifellos notwendig, um in dieser Frage Klarheit schaffen zu können.

Als ausnehmenden Befund konnten wir eine Dopa-responsive, idiopathische Parkinsonerkrankung der Patientin 102 der Familie 12 festhalten. Bei genetisch gesicherter HSP vom unkomplizierten Typ mit Mutation im Exon 8 des SPG4-Gens und positiver Familienanamnese bleibt sie die bisher einzige Patientin der Familie mit zusätzlich diagnostiziertem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Dieser Befund könnte natürlich im

Rahmen einer Multimorbidität im Sinne des Bestehens beider Erkrankungen nebeneinander erklärt werden. Für diesen Ansatz spricht insbesondere der Sachverhalt, dass die genannte Patientin der bisher einzig bekannte Fall von Parkinsonismus in der Familie blieb. Allerdings versuchte schon 1999 Schapira, A.H. eine Beziehung zwischen den beiden Krankheiten herzustellen und verdächtige Dysfunktionen in der Atmungskette gleichermaßen, diese neurodegenerativen Erkrankungen hervorzurufen [54]. Seither wurde diese These von verschiedenen Autoren aufgegriffen und Fälle mit gemeinsamem Auftreten der beiden Krankheiten beschrieben. So diskutierten auch Giubaldi, A. et al. 2011 im Rahmen eines Falles von HSP mit SPG11-Mutation und dopa-responsivem Parkinsonismus den Zusammenhang dieser Krankheiten und formulierten die These der Parkinsonismus könnte durch die HSP initiiert sein [29].

Die Interaktion dieser beiden Krankheiten bleibt ein zu erforschendes Gebiet und Parkinsonismus scheint ein seltenes Phänomen bei HSP-Patienten zu sein, das bisher nicht mit einer bestimmten Mutation zu korrelieren ist. Nichts desto weniger ergeben sich doch Hinweise darauf, dass eine Assoziation denkbar und im Rahmen der neuropathologischen Theorien der dysfunktionalen Atmungskette und des oxidativen Stresses interpretierbar ist. In diesem Kontext ist auch das Verhältnis von Restless-legs-Syndrom und hereditären spastischen Paraplegien zu erörtern. Zwei der Patienten unseres pHSP-Kollektivs wiesen ein solches Syndrom auf und schon 2007 wiesen Sperfeld, AD. et al. eine Koinzidenz von Restless-legs-Syndrom und HSP nach [60]. Wie Sperfeld, AD. et al. müssen auch wir diesen Sachverhalt als eine erhöhte Anfälligkeit der HSP-Patienten für eben diesen neuromuskulären Symptomkomplex [60] interpretieren.

4.2.) Magnetresonanztomographie

In der Analyse der bildmorphologischen Daten konnten wir pathologische Veränderungen im Sinne von Balkenatrophien oder Balkenhypoplasien bei 15 pHSP- und 18 cHSP-Patienten, globale oder lokalisiert vorliegende Atrophien bei 2 pHSP- und 9 cHSP-Patienten und “white matter lesions“ bei 10 pHSP- und 7 cHSP-Patienten nachweisen. Die Atrophien differenzierten wir noch so, dass wir nach den Bilddaten eine globale Atrophie bei 5 Patienten des cHSP-Kollektivs und bei einem Patienten des pHSP-Kollektivs, eine Atrophie im Bereich des Kleinhirnes bei 2 Schwestern mit cHSP, eine gyrale ausgeprägte Atrophie bei einem Patienten mit der komplizierten Form der Erkrankung, eine frontoparietale lokalisierte Atrophie bei einer Patientin mit der reinen Form der Krankheit

und schließlich eine als diskret zu charakterisierende, äußere Atrophie, ebenfalls bei einem Patienten mit cHSP, einordnen konnten.

Bildmorphologisch nachweisbare Affektionen von cerebralen Strukturen dieser Art wurden in der Literatur mehrfach beschrieben und konnten für die Hypoplasie des Corpus Callosum insbesondere bei den Phänotypen der Mutationen SPG1 [41] -, SPG3A [48]-, SPG11 [1,41,49,59]-, SPG15 [27,32] -, SPG46 [10] - und SPG47 [7] nachgewiesen werden.

Die charakteristischen Veränderungen im Motocortex und kortikospinalen Trakt dagegen [15,63] konnten bisher ausdrücklich für Patienten mit Mutationen im SPG2 [6,41] -, SPG5 [9] -, SPG11 [26,41,49] -, SPG20 [41,51] -, SPG21 [58]- und SPG47 [7] -Gen benannt werden. Nachdem wir in unserem Patientenkollektiv bei 7 Patienten mit Mutation im SPG4-Gen eine Balkenatrophie, bei 3 dieser Patienten "white matter lesions", sowie bei einer Patientin mit SPG4-Mutation eine frontoparietale Atrophie darlegen konnten, müssen wir, wie auch Alber, B. et al. 2005 [2] in Bezug auf "white matter lesions" und Orlacchio, A. et al. 2004 [47] bezüglich der Atrophie, dies als Hinweise darauf werten, dass sich auch bei diesem Genotyp bildmorphologische Nachweise der oben genannten zerebralen Affektionen nachzeichnen lassen.

Eine genaue Zuordnung dieser kernspintomographischen Befunde zur Neuropathologie und ihre Korrelation zur Genetik erscheint weiterhin schwierig und die Assoziation zu anderen neurologischen Erkrankungen oder auch die Fehlinterpretation des Befundes ist in diesen Fällen zu überprüfen und zu diskutieren. So beschrieb Mead, SH et al. [43] 2001 bei einer Familie mit SPG4-Mutation, dass es Indizien auf eine Assoziation mit Multipler Sklerose gibt. Und auch Lee, S. et al. diskutierten 2011 [37] den Zusammenhang von MS und hereditären spastischen Paraplegien im Hinblick auf Autoimmunität, klinischen Phänotyp und Neurodegeneration und konnten ein signifikant verändertes Level von SPG RNA in Neuronen von MS-Patienten zeigen. Gleichmaßen wiesen auch Patienten unseres Kollektivs eine familiäre Assoziation zu MS auf wobei eine dieser Patientinnen mit SPG4-Mutation ebenfalls "white matter lesions" in der Bildgebung erkennen ließ.

4.3.) Familien

Im Rahmen dieser Arbeit arbeiteten wir 35 Familien mittels anamnestischer, klinischer, elektrophysiologischer und bildgebender Verfahren auf und erstellten Stammbäume dieser. 13 Familien wiesen hierbei eine Mutation im SPG4-Lokus, eine Familie eine Mutation im

SPG3-Lokus, eine Familie eine Mutation im SPG5 Lokus und eine Familie eine Mutation in SACS auf. Bei 19 Familien konnte bisher keine Mutation nachgewiesen werden. In naher Zukunft planen wir auch diese Familien genauer genetisch zu untersuchen. Dabei sollte jeweils ein Indexpatient der Familien auf die wahrscheinlichsten Gene, also SPG3 und SPG4, getestet werden und bei negativem Ergebnis beabsichtigen wir die weitere Untersuchung mittels exomic sequencing. Bei dieser Methode werden nur die kodierenden Abschnitte des Genoms untersucht und sie stellt somit eine effektive und schnelle Vorgehensweise dar, die Proben unserer Indexpatienten zu analysieren. Bis zu 50% aller Mutationen, welche den autosomal-dominant vererbten hereditären spastischen Paraplegien zugrunde liegen, sind von Mutationen in den 3 Genen SPG3, SPG4, SPG31 verursacht [39]. Im Falle eines autosomal-rezessiven Erbganges werden rund 20% der Fälle von einer Spasticin-Mutation verursacht [24]. Eine Mutation in diesem Gen stellt damit die häufigste Mutation im Rahmen der autosomal-rezessiv vererbten Formen dar. Alle anderen Formen sind in ihrem Vorkommen deutlich seltener. Bei der Suche nach der Ursache der Erkrankung im Rahmen einer individuellen Familienaufarbeitung gilt es also, diese häufigsten Gene auszuschließen, bevor man durch die Methode des Exome Sequencing nach unbekanntem Mutationen sucht. Bereits bei 2 Familien unseres Kollektivs (Familie 15 und 16) konnten mit dieser Methode bis dato nicht beschriebene Mutationen nachgewiesen werden. Es handelt sich um die Mosaik-Mutation im SPAST-Gen [5] und um eine frameshift-mutation durch eine bisher in der Literatur nicht beschriebene Insertion von A in 9305_9306 im SACS-Gen (9305_9306insA). Somit kann man durch konsequente klinische Aufarbeitung und anschließende genetische Untersuchung unserer Familien auch in Zukunft auf neue Erkenntnisse hoffen.

4.4.) Mosaik

Durch die direkte Sequenzierung des SPAST-Genes aus dem Blut der Patienten 10, 11 und 12 der Familie 15 gelang es uns, die neue Mutation c.1837G>C zu identifizieren [5]. Gezielte genetische Testung erlaubte es, diese Mutation auch als somatisches Mosaik in aus dem Blut gewonnener DNA der klinisch asymptomatischen Patientin 8 nachzuweisen. Die Mutation kann somit als ursächlich für die Krankheit der Patienten 10,11 und 12 der Familie 15 interpretiert werden und ist in bisherigen Datenbanken nicht gelistet.

Allerdings wurde der Austausch von Asparagin an der Position 613 von Spastin bereits in einem anderen Fall beschrieben und könnte auf die entscheidende Rolle dieser Aminosäure

im Hinblick auf die Funktion des Proteins hinweisen [3,53]. Im Gegensatz zu den von uns untersuchten Patienten wies der von Alvarez beschriebene Patient eine pure HSP mit einem Krankheitsbeginn jenseits der 30 Jahre und ohne Hinweise auf Vererbung in der Familienanamnese auf. Dies könnte als Hinweis auf eine de novo-Mutation gedeutet werden. Die Rate von de-novo-Mutationen in SPAST ist bisher unklar und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Auch in unserer Familie gibt es Hinweise auf eine de-novo-Mutation, wobei das Mutationsereignis wahrscheinlich in einem frühen embryonalen Stadium von Patientin 8 stattgefunden haben muss. Nachdem alle 3 Kinder der Patientin die Mutation geerbt haben, ist davon auszugehen, dass die Keimbahnzellen von eben dieser Mutation betroffen sind. Ob hierbei auch Neuroectoderm und Zellen des zentralen Nervensystems betroffen sind bleibt unklar. Genauso ist es derzeit nicht möglich, eine Aussage über die Prognose der Mutter zu treffen.

4.5). Frameshift in SACS

Es gelang uns außerdem durch die oben beschriebene Methode auch bei Familie 16 eine bisher in der Literatur nicht beschriebene Mutation in SACS nachzuweisen. Es handelt sich um eine Insertion von A in 9305_9306 die zu 9305_9306insA und somit zu einer Frameshift-Mutation führt. Die klinischen Charakteristika der betroffenen Familienmitglieder entsprechen denen der bisher bekannten Familien. Es handelt sich um eine homozygote Mutation und demnach autosomal-rezessiv vererbte cHSP.

4.6.) Ausblick

In unserer Studie wurden 35 Familien klinisch aufgearbeitet. Dabei bestehen weiterhin 19 Familien mit nicht identifizierter Mutation. Es bleibt, diese aufgearbeiteten Familien genetisch zu untersuchen. Wir planen hierbei jeweils einen Indexpatienten auf die nach individueller Klinik und Vererbungsmodus wahrscheinlichsten bereits bekannten Gene zu testen. Bleibt diese Testung ergebnislos, werden wir weiter durch die direkte Sequenzierung nach ursächlichen Mutationen suchen.

Hierbei soll das Beispiel unserer Familie 15 zeigen, dass bei den Untersuchungen auch die Möglichkeit von de-novo-Mutationen unbedingt berücksichtigt werden muss. Der Stammbaum dieser Familie ließ kaum Rückschlüsse auf den Vererbungsmodus zu. Erst gezielte genetische Testung machten eine Aussage und Interpretation hierzu möglich. De-novo-Mutationen und sogar Mosaik in Vorgängergenerationen sollten in Zukunft also

unbedingt, insbesondere bei Familien mit unklarem Vererbungsmodus, in Betracht gezogen werden.

5.) Zusammenfassung

Die Krankheiten, die unter dem Begriff hereditäre spastische Paraparesen zusammengefasst werden, umfassen eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Krankheiten. Historisch beschrieben bereits Wilhelm Heinrich Erb und Jean Martin Charcot, sowie später Professor Dr. Adolf Strümpell die hereditäre spastische Paraparese (HSP) als eine degenerative Krankheit des Rückenmarks. Klinisch lassen sich unkomplizierte (pHSP) und komplizierte (cHSP) Formen differenzieren. Andererseits können sie anhand genetischer Mutationen klassifiziert werden. Zu den Leitsymptomen gehören sowohl eine langsam progrediente spastische Parese mit gesteigerten Reflexen, positivem Babinski-Zeichen und Pallhypästhesie der unteren Extremität, sowie oftmals eine Blasenstörung vom Typ imperativer Harndrang (zentrale Blasenstörung). Unter den Symptomen, die eine komplizierte Form der HSP definieren, werden verschiedene neurologische und nicht-neurologische Symptome wie unter anderem dementielle Entwicklung, mentale Retardierung, Epilepsie, Skelettveränderungen, Hautveränderungen und Katarakt genannt. In genetischer Hinsicht kennt die Literatur bislang 48 verschiedene Loci, welche autosomal-dominant, autosomal-rezessiv und auch x-chromosomal vererbt werden können. Als ursächlich wird eine Neurodegeneration der Pyramidenbahn und des Fasciculus gracilis, insbesondere der längsten Axone angesehen. Ein dying-back-Mechanismus wird in der Literatur als das neuropathologische Korrelat diskutiert.

In dieser Arbeit wurde ein Kollektiv von 104 Patienten und 36 Familien klinisch aufgearbeitet. Zur Klassifizierung in pHSP und cHSP wurden die Maßstäbe der aktuellen Literatur angesetzt und die statistischen Ergebnisse unserer klinischen Aufarbeitung entsprachen den in der Literatur bereits mehrfach beschriebenen. Das Ziel der Studie war auf dem Hintergrund der Klinik auch die genetische Charakterisierung aller dieser Familien zu erreichen. Hierzu sollen auf dem Boden der klinischen Symptome und der Klassifizierung in pHSP oder cHSP sowie vor dem Hintergrund der oftmals bereits auf mehrere Mutationen getesteten Indexpatienten zunächst die wahrscheinlichsten Mutationen ausgeschlossen werden, um dann mittels einer whole-exome-sequencing-Analyse eventuelle neue Mutationen identifizieren zu können. Bisher gelang es uns in zwei Fällen eine Mutation, die bisher noch nicht in der Literatur beschrieben war, ausfindig zu machen. Es handelt sich hierbei um die Mutation c.1837G>C des SPAST-Gens der Familie 15 [5] und die Frameshift-Mutation 9305_9306insA des SACS-Gens der Familie 16. Außerdem gelang es, ein somatisches Mosaik der klinisch symptomfreien Indexpatientin der Familie

15 nachzuweisen und die Vererbung derselben Mutation auf ihre Nachkommen zu beweisen [5]. Somit ist diese Arbeit im Rahmen eines größeren Projektes zu sehen und das Ziel der Arbeitsgruppe in der Zukunft bleibt es auch, die verbleibenden, noch nicht genetisch aufgearbeiteten Familien, zu analysieren, um eventuell weitere, der Krankheit zugrundeliegende Mutationen und Varianten, definieren zu können.

6) Literaturverzeichnis

1. Abdel Aleem A, Abu-Shahba N, Swistun D, Silhavy J, Bielas S L, Sattar S, Gleeson J G, Zaki M S: Expanding the clinical spectrum of SPG11 gene mutations in recessive hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *European journal of medical genetics*, 54: 82-85 (2011)
2. Alber B, Pernauer M, Schwan A, Rothmund G, Hoffmann K T, Brummer D, Sperfeld A D, Uttner I, Binder H, Epplen J T, Dullinger J, Ludolph A C, Meyer T: Spastin related hereditary spastic paraplegia with dysplastic corpus callosum. *Journal of the neurological sciences*, 236: 9-12 (2005)
3. Alvarez V, Sanchez-Ferrero E, Beetz C, Diaz M, Alonso B, Corao A I, Gamez J, Esteban J, Gonzalo J F, Pascual-Pascual S I, Lopez de Munain A, Moris G, Ribacoba R, Marquez C, Rosell J, Marin R, Garcia-Barcina M J, Del Castillo E, Benito C, Coto E, Group for the Study of the Genetics of Spastic Paraplegia: Mutational spectrum of the SPG4 (SPAST) and SPG3A (ATL1) genes in Spanish patients with hereditary spastic paraplegia. *BMC neurology*, 10: 89-2377-10-89 (2010)
4. Ashburner J, Friston K J: Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11: 805-821 (2000)
5. Aulitzky A, Friedrich K, Glaser D, Gastl R, Kubisch C, Ludolph A C, Volk A E: A complex form of hereditary spastic paraplegia in three siblings due to somatic mosaicism for a novel SPAST mutation in the mother. *Journal of the neurological sciences*, 347: 352-355 (2014)
6. Battini R, Bianchi M C, Boespflug-Tanguy O, Tosetti M, Bonanni P, Canapicchi R, Cioni G: Unusual clinical and magnetic resonance imaging findings in a family with proteolipid protein gene mutation. *Archives of Neurology*, 60: 268-272 (2003)
7. Bauer P, Leshinsky-Silver E, Blumkin L, Schlipf N, Schroder C, Schicks J, Lev D, Riess O, Lerman-Sagie T, Schols L: Mutation in the AP4B1 gene cause hereditary spastic paraplegia type 47 (SPG47). *Neurogenetics*, 13: 73-76 (2012)
8. Baumgartner A: Klinische, elektrophysiologische, neuropsychologische und magnetresonanztomographische Phänotypisierung der Hereditären Spastischen Paraparesen . . (2006)
9. Biancheri R, Ciccolella M, Rossi A, Tessa A, Cassandrini D, Minetti C, Santorelli F M: White matter lesions in spastic paraplegia with mutations in SPG5/CYP7B1. *Neuromuscular disorders : NMD*, 19: 62-65 (2009)

10. Boukhris A, Feki I, Elleuch N, Miladi M I, Boland-Auge A, Truchetto J, Mundwiller E, Jezequel N, Zelenika D, Mhiri C, Brice A, Stevanin G: A new locus (SPG46) maps to 9p21.2-q21.12 in a Tunisian family with a complicated autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. *Neurogenetics*, 11: 441-448 (2010)
11. Braschinsky M, Zopp I, Kals M, Haldre S, Gross-Paju K: Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: what to expect? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81: 263-266 (2010)
12. Carelli V, La Morgia C, Valentino M L, Barboni P, Ross-Cisneros F N, Sadun A A: Retinal ganglion cell neurodegeneration in mitochondrial inherited disorders. *Biochimica et biophysica acta*, 1787: 518-528 (2009)
13. Casari G M R:
Spastic Paraplegia 7. In: Pagon R A, Bird T D, Dolan C R, Stephens K and Adam M P (Hrsg) *GeneReviews*, University of Washington, Seattle, Seattle (WA). (1993)
14. Conrad B B C: Conrad B and Bischoff C (Hrsg) *Das EMG - Buch*, Georg Thieme - Verlag Stuttgart- New York, S. 26-43 . (1998)
15. Du Y Z, Dickerson C, Aylsworth A S, Schwartz C E: A silent mutation, C924T (G308G), in the L1CAM gene results in X linked hydrocephalus (HSAS). *Journal of medical genetics*, 35: 456-462 (1998)
16. Dubois, B., Slachevsky A, Litvan I, Pillon B: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55: 1621-1626 (2000)
17. Duning T, Warnecke T, Schirmacher A, Schiffbauer H, Lohmann H, Mohammadi S, Young P, Deppe M: Specific pattern of early white-matter changes in pure hereditary spastic paraplegia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25: 1986-1992 (2010)
18. Erb W., Heinrich, Charcot J., Martin: Über die spastische Spinalparalyse (Tabes dorsal spasmodique) . . *Virchows Archiv*, 70: 241-267 (1877)
19. Erichsen A K, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen C M: Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain : a journal of neurology*, 132: 1577-1588 (2009)
20. Fink J K: Hereditary spastic paraplegia. *Current neurology and neuroscience reports*, 6: 65-76 (2006)

21. Fink J K: The hereditary spastic paraplegias: nine genes and counting. *Archives of Neurology*, 60: 1045-1049 (2003)
22. Fink J K: Hereditary Spastic Paraplegia Overview. In: Pagon R A, Adam M P, Ardinger H H, Wallace S E, Amemiya A, Bean L J H, Bird T D, Fong C T, Mefford H C, Smith R J H and Stephens K (Hrsg) *GeneReviews(R)*, University of Washington, Seattle, Seattle (WA), (1993)
23. Finsterer J.:
Hereditary spastic paraplegias. . *Nervenarzt*, 74: 497-504 (2003)
24. Finsterer J, Loscher W, Quasthoff S, Wanschitz J, Auer-Grumbach M, Stevanin G: Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *Journal of the neurological sciences*, 318: 1-18 (2012)
25. Fournassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira M C, Hajjioui A, Luaute J, Charvier K, Maucort-Boulch D, Rode G: Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal cord*, 50: 558-562 (2012)
26. Franca M C, Jr, Yasuda C L, Pereira F R, D'Abreu A, Lopes-Ramos C M, Rosa M V, Cendes F, Lopes-Cendes I: White and grey matter abnormalities in patients with SPG11 mutations. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83: 828-833 (2012)
27. Goizet C, Boukhris A, Maltete D, Guyant-Marechal L, Truchetto J, Mundwiller E, Hanein S, Jonveaux P, Roelens F, Loureiro J, Godet E, Forlani S, Melki J, Auer-Grumbach M, Fernandez J C, Martin-Hardy P, Sibon I, Sole G, Orignac I, Mhiri C, Coutinho P, Durr A, Brice A, Stevanin G: SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology*, 73: 1111-1119 (2009)
28. Good C D, Johnsrude I S, Ashburner J, Henson R N, Friston K J, Frackowiak R S: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14: 21-36 (2001)
29. Guidubaldi A, Piano C, Santorelli F M, Silvestri G, Petracca M, Tessa A, Bentivoglio A R: Novel mutations in SPG11 cause hereditary spastic paraplegia associated with early-onset levodopa-responsive Parkinsonism. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26: 553-556 (2011)
30. Guillen-Navarro E, Wallerstein R, Moran E, Chu M L, Grant A: A new form of complicated hereditary spastic paraplegia with cataracts, atretic ear canals and hypopigmentation. *Clinical neurology and neurosurgery*, 100: 64-67 (1998)

31. Hand C K, Bernard G, Dube M P, Shevell M I, Rouleau G A: A novel PLP1 mutation further expands the clinical heterogeneity at the locus. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 39: 220-224 (2012)
32. Hanein S, Martin E, Boukhris A, Byrne P, Goizet C, Hamri A, Benomar A, Lossos A, Denora P, Fernandez J, Elleuch N, Forlani S, Durr A, Feki I, Hutchinson M, Santorelli F M, Mhiri C, Brice A, Stevanin G: Identification of the SPG15 gene, encoding spastizin, as a frequent cause of complicated autosomal-recessive spastic paraplegia, including Kjellin syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 82: 992-1002 (2008)
33. Hattori A, Sasaki M, Sakuma H, Saito Y, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K: Hereditary spastic paraplegia associated with congenital cataracts, mental retardation and peripheral neuropathy. *No to hattatsu. Brain and development*, 42: 454-457 (2010)
34. Kassubek J:
Zerebrale Topik und Funktion bei Basalganglienerkrankungen und fokalen Kortextveränderungen: Standardisiertes multimodales Bildgebungskonzept. *Med. Habilitationsschrift . Med Dissertation, Universität Ulm*, (2003)
35. Kassubek J, Juengling F D, Ecker D, Landwehrmeyer G B: Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15: 846-853 (2005)
36. Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, Fedirko E, Lejeune E, Cottineau J, Brusco A, Dollfus H, Chinnery P F, Mancini C, Ferrer X, Sole G, Destee A, Mayer J M, Fontaine B, de Seze J, Clanet M, Ollagnon E, Busson P, Cazeneuve C, Stevanin G, Kaplan J, Rozet J M, Brice A, Durr A: Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain : a journal of neurology*, 135: 2980-2993 (2012)
37. Lee S, Xu L, Shin Y, Gardner L, Hartzes A, Dohan F C, Raine C, Homayouni R, Levin M C: A potential link between autoimmunity and neurodegeneration in immune-mediated neurological disease. *Journal of neuroimmunology*, 235: 56-69 (2011)
38. Leone M, Bottacchi E, D'Ambrosio R, Mittino D, Rosso M G, Brignolio F: The diagnostic course in patients with hereditary ataxias and hereditary spastic paraparesis. *Minerva medica*, 83: 421-426 (1992)
39. Loureiro J L, Brandao E, Ruano L, Brandao A F, Lopes A M, Thieleke-Matos C, Miller-Fleming L, Cruz V T, Barbosa M, Silveira I, Stevanin G, Pinto-Basto J, Sequeiros J, Alonso I,

Coutinho P: Autosomal dominant spastic paraplegias: a review of 89 families resulting from a portuguese survey. *JAMA neurology*, 70: 481-487 (2013)

40. Ludolph A.C.:

Motoneuronerkrankungen. In: Prof. Peter Berlit (Hrsg) *Klinische Neurologie*, 2. Auflage, Springer Berlin Heidelberg. 541-560 (2006)

41. McDermott C J, Shaw P J: Chapter 17: Hereditary spastic paraparesis. , Elsevier, (2007). Eisen A A and Shaw P J (Hrsg) *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd series, Elsevier, S. 327-345 (2007)

42. McMonagle P, Hutchinson M, Lawlor B: Hereditary spastic paraparesis and psychosis. *European journal of neurology*, 13: 874-879 (2006)

43. Mead S H, Proukakis C, Wood N, Crosby A H, Plant G T, Warner T T: A large family with hereditary spastic paraparesis due to a frame shift mutation of the spastin (SPG4) gene: association with multiple sclerosis in two affected siblings and epilepsy in other affected family members. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 71: 788-791 (2001)

44. Murphy S, Gorman G, Beetz C, Byrne P, Dytko M, McMonagle P, Kinsella K, Farrell M, Hutchinson M: Dementia in SPG4 hereditary spastic paraplegia: clinical, genetic, and neuropathologic evidence. *Neurology*, 73: 378-384 (2009)

45. Okuda B, Iwamoto Y, Tachibana H: Hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and cataract: a clinical description of two siblings. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106: 222-224 (2002)

46. Orlacchio A, Babalini C, Borreca A, Patrono C, Massa R, Basaran S, Munhoz R P, Rogaeva E A, St George-Hyslop P H, Bernardi G, Kawarai T: SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, 133: 591-598 (2010)

47. Orlacchio A, Kawarai T, Totaro A, Errico A, St George-Hyslop P H, Rugarli E I, Bernardi G: Hereditary spastic paraplegia: clinical genetic study of 15 families. *Archives of Neurology*, 61: 849-855 (2004)

48. Orlacchio A, Montieri P, Babalini C, Gaudiello F, Bernardi G, Kawarai T: Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation. *Journal of neurology*, 258: 1361-1363 (2011)

49. Orlen H, Melberg A, Raininko R, Kumlien E, Entesarian M, Soderberg P, Pahlman M, Darin N, Kyllerman M, Holmberg E, Engler H, Eriksson U, Dahl N: SPG11 mutations cause Kjellin syndrome, a hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and central retinal degeneration. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 150B: 984-992 (2009)
50. Polo J M, Calleja J, Combarros O, Berciano J: Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain : a journal of neurology*, 114 (Pt 2): 855-866 (1991)
51. Proukakis C, Cross H, Patel H, Patton M A, Valentine A, Crosby A H: Troyer syndrome revisited. A clinical and radiological study of a complicated hereditary spastic paraplegia. *Journal of neurology*, 251: 1105-1110 (2004)
52. Rosulescu E, Stanoiu C, Buteica E, Stanoiu B, Burada F, Zavaleanu M: Hereditary spastic paraplegia. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 50: 299-303 (2009)
53. Sanchez-Ferrero E, Coto E, Corao A I, Diaz M, Gamez J, Esteban J, Gonzalo J F, Pascual-Pascual S I, Lopez De Munain A, Moris G, Infante J, Del Castillo E, Marquez C, Alvarez V: Mitochondrial DNA polymorphisms/haplogroups in hereditary spastic paraplegia. *Journal of neurology*, 259: 246-250 (2012)
54. Schapira A H: Mitochondrial involvement in Parkinson's disease, Huntington's disease, hereditary spastic paraplegia and Friedreich's ataxia. *Biochimica et biophysica acta*, 1410: 159-170 (1999)
55. Schrandt-Stumpel C, Vos Y J: L1 Syndrome. In: Pagon R A, Bird T D, Dolan C R, Stephens K and Adam M P (Hrsg) *GeneReviews*, University of Washington, Seattle, Seattle (WA), (1993).
56. Schule R, Schols L: Genetics of hereditary spastic paraplegias. *Seminars in neurology*, 31: 484-493 (2011)
57. Schulz J B, German Network of Hereditary Movement Disorders Ge Ne Move: Hereditary movement disorders. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 50: 1524-1530 (2007)
58. Simpson M A, Cross H, Proukakis C, Pryde A, Hershberger R, Chatonnet A, Patton M A, Crosby A H: Maspardin is mutated in mast syndrome, a complicated form of hereditary spastic paraplegia associated with dementia. *American Journal of Human Genetics*, 73: 1147-1156 (2003)

59. Siri L, Battaglia F M, Tessa A, Rossi A, Rocco M D, Facchinetti S, Mascaretti M, Santorelli F M, Veneselli E, Biancheri R: Cognitive profile in spastic paraplegia with thin corpus callosum and mutations in SPG11. *Neuropediatrics*, 41: 35-38 (2010)
60. Sperfeld A D, Unrath A, Kassubek J: Restless legs syndrome in hereditary spastic paraparesis. *European neurology*, 57: 31-35 (2007)
61. Stöhr M B M: Stöhr M (Hrsg) *Atlas der Klinischen Elektromyographie und Neurographie*, 3.Auflage, W. Kohlhammer, Berlin, Köln, (1992).
62. Strümpell A: Die primäre Seitenstrangklerose (spastische Spinalparalyse). *Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 27: 291-339 (1904).
63. Unrath A, Muller H P, Riecker A, Ludolph A C, Sperfeld A D, Kassubek J: Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging. *Human brain mapping*, 31: 1727-1740 (2010)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Albert Ludolph möchte ich für die Freistellung und Übermittlung des Themas sowie für die herausragende, engagierte und sehr persönliche Betreuung dieser Arbeit und die Korrektur meiner Dissertation danken. Überdies danke ich Prof. Ludolph für die stets motivierende Unterstützung bei der Erarbeitung der wissenschaftlichen Paper die aus dieser Arbeit entstehen.

Frau Dr.Regina Gastl danke ich für ihren Einsatz bei der Betreuung meiner Arbeit, ihre Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und beim Schreiben des wissenschaftlichen Papers.

Herrn Prof. Jochen Weishaupt möchte ich für die Unterstützung bei der genetischen Aufarbeitung und Charakterisierung der Patienten danken.

Herrn Prof. Jan Kassubek danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der magnetresonanztomografischen Daten.

Herrn Dr. Alexander Volk danke ich für die Unterstützung bei den genetischen Untersuchungen der Patienten und für die Korrektur der wissenschaftlichen Arbeit.

Außerdem danke ich Frau Antje Knehr für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Aufarbeitung der Familien und Erstellung der Stammbäume.

Von Herzen danke ich darüber hinaus allen Patienten die mit großem Engagement an dieser Studie teilgenommen haben, bereit waren dafür große Strapazen auf sich zu nehmen und eine wahre Inspiration für mich bleiben.

Außer den namentlich aufgeführten Personen danke ich zahlreichen wissenschaftlichen Mitarbeitern, die an der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen beteiligt waren.

Ich möchte meinen Eltern, meinen drei Schwestern und Johannes Abel danken, die mich immer unterstützt haben.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Erkrankungsalter unkomplizierte HSP	18
Abbildung 2: Erkrankungsalter komplizierte HSP	19
Abbildung 3: HSP-Scale unkomplizierte HSP	28
Abbildung 4: HSP-Scale komplizierte HSP	29
Abbildung 5: Stammbaum Familie 1	35
Abbildung 6: Stammbaum Familie 2	37
Abbildung 7: Stammbaum Familie 3	39
Abbildung 8: Stammbaum Familie 4	40
Abbildung 9: Stammbaum Familie 5	42
Abbildung 10: Stammbaum Familie 6	45
Abbildung 11: Stammbaum Familie 7	47
Abbildung 12: Stammbaum Familie 8	49
Abbildung 13: Stammbaum Familie 9	50
Abbildung 14: Stammbaum Familie 10	52
Abbildung 15: Stammbaum Familie 11	54
Abbildung 16: Stammbaum Familie 12	56
Abbildung 17: Stammbaum Familie 15	60
Abbildung 18: Mutation	61
Abbildung 19: Stammbaum Familie 16	63
Abbildung 20: Stammbaum Familie 17	66
Abbildung 21: Stammbaum Familie 18	68
Abbildung 22: Stammbaum Familie 19	69
Abbildung 23: Stammbaum Familie 20	71
Abbildung 24: Stammbaum Familie 21	72
Abbildung 25: Stammbaum Familie 23	74
Abbildung 26: Stammbaum Familie 24	75
Abbildung 27: Stammbaum Familie 25	77
Abbildung 28: Stammbaum Familie 26	79
Abbildung 29: Stammbaum Familie 28	81
Abbildung 30: Stammbaum Familie 29	82
Abbildung 31: Stammbaum Familie 30	84
Abbildung 32: Stammbaum Familie 31	85
Abbildung 33: Stammbaum Familie 32	86
Abbildung 34: Stammbaum Familie 33	88
Abbildung 35: Stammbaum Familie 34	90
Abbildung 36: Stammbaum Familie 35	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der motorischen Kraftgrade	9
Tabelle 2: Herangezogene Referenzwerte der Elektrophysiologischen Untersuchungen [60]	10
Tabelle 3: Technischer Parameter:	16
Tabelle 4: Reflexstatus pHSP versus cHSP	21
Tabelle 5: Untersuchungsergebnisse des Gesamtkollektivs der neurologischen Größe: Grobe Kraft	22
Tabelle 6: Kraftgrade pHSP versus cHSP	25
Tabelle 7: Zusatzsymptome zur Definition der cHSP	30

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgenden Fachartikeln veröffentlicht:

Anna Aulitzky, Katrin Friedrich, Dieter Gläser, Regina Gastl, Christian Kubisch, Albert C. Ludolph, Alexander E. Volk: A complex form of hereditary spastic paraplegia in three siblings due to somatic mosaicism for a novel SPAST mutation in the mother. *Journal of neurological sciences*, December 15, 2014 Volume 347, Issues 1-2, Pages 352–355