

Abstrakt /FSP Symposium 2003

Michaela Auer-Grumbach und Christian Windpassinger

Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik Graz, Österreich

Hereditären spastischen Paraparesen (HSP) sind klinisch und genetisch heterogene neurodegenerative Erkrankungen, die durch eine progressive Spastizität und Schwäche der unteren Extremitäten charakterisiert sind. Komplizierte Formen weisen zusätzliche neurologische oder nicht-neurologische Symptome auf. Das Silver-Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte Variante der HSP mit unvollständiger Penetranz und einem klinisch sehr variablen Bild. Zusätzlich zur Gangstörung und Spastizität der unteren Extremitäten leiden die Patienten oft an einer auffallenden Schwäche und Atrophie der kleinen Hand-, seltener auch Fußmuskulatur und einer Fußdeformität.

Wir untersuchten eine große österreichische Familie mit 12 Generationen, in der mehr als 70 Individuen von einer gering bis mäßig ausgeprägten Spastik der unteren Extremitäten, einer Fußdeformität und / oder einer leichten bis deutlichen Amyotrophie der kleinen Handmuskulatur betroffen sind. Sensible Ausfälle bestanden nicht. Ursprünglich wurde in einem Zweig der Familie aufgrund der ausgeprägten Veränderungen in den Händen die Krankheit als distale hereditäre motorische Neuropathie Typ V klassifiziert. In anderen Zweigen der Familie stand die Spastik der unteren Extremitäten im Vordergrund, die manchmal isoliert oder in Begleitung der erwähnten Veränderungen in den Händen beobachtet wurde. Elektrophysiologisch zeigte sich neben einer Verzögerung der zentralen motorischen Leitungsbahnen eine periphere vorwiegend motorischen Neuropathie.

Gelegentlich waren partielle Leitungsblöcke nachweisbar. Durch ein Analyse des gesamten menschlichen Genoms mit Hilfe von hoch polymorphen Mikrosatellitenmarkern konnten wir den Genort in dieser Familie am Chromosom 11q12-q14 lokalisieren. Dieser Genort liegt in jener Region, zu der kürzlich auch eine Koppelung in einer Englischen Familie mit Silver-Syndrom gezeigt werden konnte. Der kritische Bereich am langen Arm des Chromosom 11 konnte durch eine Haplotypenanalyse in unserer großen Familie beträchtlich eingeschränkt werden. Durch eine DNA-Sequenzierung wurden bereits einige funktionelle und positionelle Kandidatengene ausgeschlossen.