

## Neuartiger Phänotyp einer komplizierten spastischen Spinalparalyse verursacht durch eine neue SPG7-Mutation (Paraplegin)

T. Warnecke<sup>1,2</sup>, MD, T. Duning<sup>1</sup>, MD, A. Schwan<sup>3</sup>, MD, H. Lohmann<sup>1</sup>, PhD, J. T. Epplen<sup>3</sup>, MD, P. Young<sup>1,2</sup>, MD

1 Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

2 Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF) der Universität Münster

3 Abteilung für Humangenetik, Ruhruniversität Bochum

**Hintergrund und Methoden:** Die hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP) ist eine klinisch und genetisch heterogene neurodegenerative Erkrankung. Klinisch wird eine „reine“ von einer „komplizierten“ Form unterschieden. Es sind mehr als 30 verschiedene Genloci bekannt. Wir haben 6 Personen einer konsanguinen türkischen Familie untersucht (2 Eltern und 4 Geschwister). Es wurden klinisch-neurologische Untersuchungen, neuropsychologische Testungen, neurophysiologische Untersuchungen (EEG, EMG, NLG, MEP, SEP), Magnetresonanztomographien (MRT), Diffusions-Tensor-Bildgebungen (DTI) und Mutations-Analysen des SPG7-Gens durchgeführt.

**Ergebnisse:** Drei Geschwister (II-1, II-3, II-4) wiesen in der klinisch-neurologischen Untersuchung das Bild einer spastischen Spinalparalyse auf. Als zusätzliche Symptome fanden sich eine supranukleäre Blickparese, ein zerebelläres Syndrom sowie eine Störung der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen (sog. dysexekutives Syndrom). Im MRT des Kopfes zeigte sich bei allen eine zerebelläre Atrophie und eine leichtgradige frontal-betonte zerebrale Atrophie. In der DTI fand sich eine reduzierte Integrität der weißen Substanz beidseits in der zerebralen Pyramidenbahn, im Frontallappen sowie im Mittelhirn. In der direkten Sequenzierung aller 17 Exons des SPG7-Gens der Indexpatientin (II-3) konnten drei bekannte Polymorphismen und der homozygote Basenaustausch c.2075G>C nachgewiesen werden. Diese bisher nicht bekannte Sequenzvariation fand sich bei keiner der 202 gesunden Kontrollpersonen. Während die beiden anderen betroffenen Geschwister (II-1, II-4) den Basenaustausch c.2075G>C ebenfalls in homozygoter Ausprägung aufwiesen, waren die drei nicht betroffenen Familienmitglieder (I-1, I-2, II-2) heterozygot für diese Sequenzvariation. Die Sequenzvariation c.2075G>C führt am Codon 692 zum Austausch der Aminosäure Serin gegen Threonin (p.692S>T).

**Diskussion:** Wir haben in einer konsanguinen türkischen Familie mit komplizierter Form einer autosomal-rezessiv vererbten HSP eine neue homozygote SPG7-Mutation nachgewiesen. Der Phänotyp unterscheidet sich von dem der bisher bekannten SPG7-HSP Patienten. Während die zerebelläre Atrophie eine typische Manifestation von komplizierten Formen der SPG7-HSP ist, sind bisher weder eine supranukleäre Blickparese noch ein dysexekutives Syndrom als Symptome einer SPG7-HSP beschrieben worden. Erstmals konnte bei einer komplizierten Form einer spastischen Spinalparalyse mit Hilfe der DTI eine zerebrale Mitbeteiligung der Pyramidenbahn nachgewiesen werden. Darüber hinaus stellen die mikrostrukturellen Läsionen der weißen Substanz im Frontallappen sowie im Mittelhirn die morphologische Korrelate des dysexekutiven Syndroms bzw. der supranukleären Blickparese dar. Das SPG7 - assoziierte Protein Paraplegin ist eine mitochondriale Metalloprotease. Bei der hier vorgestellten komplizierten Form einer spastischen Spinalparalyse könnte die zerebrale Multisystembeteiligung auf eine mitochondriale Pathologie hinweisen.