

## ***Abstract***

Reine hereditäre spastische Paraplegie (pHSP) bezeichnet eine Gruppe von relativ gutartigen neurodegenerativen Erkrankungen des Rückenmarks. Das hervorstechende klinische Symptom ist eine langsam fortschreitende Gang-Anomalität, die durch eine Spastik der Beine begründet ist. Autosomal dominante hereditäre spastische Paraplegien (ADHSP) sind die Hauptformen von pHSP und sind genetisch heterogen. Als Genorte für die reine ADHSP wurden die Chromosomen 2 (SPG4 auf 2p 21-24, SPG13 auf 2q24-34), 8 (SPG8 auf 8q23-24), 12 (SPG10 auf 12p13), 14 (SPG3 auf 14q11.2-q24.3), 15 (SPG6 auf 15q11.1), und 19 (SPG12 auf 19q13) identifiziert. Bis zum heutigen Tag wurde allein das in SPG4-Patienten mutierte SPAST-Gen kloniert und analysiert. Die Ziele dieser Dissertation sind: (1) Bestimmung des Krankheitslocus einer großen Familie mit reiner ADHSP; (2) Erstellung einer physikalischen Karte der Kandidaten-Gen-Region, um Kandidaten-Gene untersuchen zu können; (3) Untersuchung, ob CAG-Repeat-Expansionen für die Krankheitsentwicklung verantwortlich sind und (4) Suche nach neuen Mutationen im SPAST-Gen.

Pure hereditary spastic paraplegias (pHSP) are relatively mild neurodegenerative disorders of the spinal cord. The predominant clinical sign is a slowly progressive gait anomaly due to spasticity of the legs. Age of onset is usually during adulthood, but varies greatly both within and between families. Autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (ADHSP) are the major forms of pHSP and are genetically heterogeneous. The disease loci of pure ADHSP have been assigned to chromosomes 2 (*SPG4* in 2p 21-24, *SPG13* in 2q24-34), 8 (*SPG8* in 8q23-24), 12 (*SPG10* in 12p13), 14 (*SPG3* in 14q11.2-q24.3), 15 (*SPG6* in 15q11.1), and 19 (*SPG12* in 19q13). To date, the SPG4 gene *SPAST* has been identified. This dissertation included (1) the determination the disease locus of a large family with pure ADHSP, (2) the construction the physical map of the candidate region as the first step to identify the disease gene, (3) the investigation of whether CAG repeat expansions were involved in the mechanism of disease, and (4) the screenings the mutation of patients with the *SPAST* gene.