

Hereditäre spastische Paraparese (HSP)

Diagnostik und Therapieoptionen einer „unbekannten“ Erkrankung

Die hereditäre spastische Paraparese (HSP) umfasst eine Gruppe erblicher neurodegenerativer Erkrankungen, die durch den Untergang kortikospinaler Neurone gekennzeichnet sind und klinisch zu einer progredienten spastischen Paraparese führen. Die Diagnose beruht auf dem klinischen Befund, der differenzialdiagnostischen Abklärung und der gezielten humangenetischen Einordnung.

Bei der HSP, auch als familiäre spastische Paraplegie (FSP) bezeichnet, handelt es sich um eine genetisch sowie klinisch heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch die Kernsymptomatik einer langsam progredienten spastischen Paraparese der unteren Extremitäten gekennzeichnet ist. Erstmals wurde sie 1880 von Adolf von Strümpell beschrieben. Die richtige Diagnostik bereitet allerdings auch heute noch Schwierigkeiten, insbesondere da das Wissen über die HSP und ihre verschiedenen Formen nur wenig verbreitet ist. Unterschieden werden eine „reine“ und die seltenere „komplizierte“ Erkrankungsform abhängig vom Fehlen bzw. Vorliegen akzessorischer Symptome. Außerdem können die verschiedenen Arten der HSP nach deren Erbgang (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal) sowie immer mehr auch nach dem zugrundeliegenden Gen-

defekt klassifiziert werden. Die Prävalenz wird auf 2–8 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt, wobei es sich bei circa 80% aller Fälle um autosomal-dominante Formen handelt. Die Manifestation der HSP liegt meist im jungen Erwachsenenalter, kann aber je nach zugrundeliegender Mutation in jedem Lebensalter auftreten. Die Lebenserwartung ist nicht reduziert, die Lebensqualität jedoch oft erheblich eingeschränkt. Allen Formen gemeinsam ist eine axonale Degeneration der kortikospinalen Motoneurone, die wahrscheinlich durch insuffiziente metabolische Versorgung oder Akkumulation von neurotoxischen Substanzen bedingt ist.

DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN

Zur Diagnosestellung einer HSP ist einerseits das Vorliegen der Kernsymptomatik notwendig, andererseits müssen mögliche Differenzialdiagnosen durch ge-

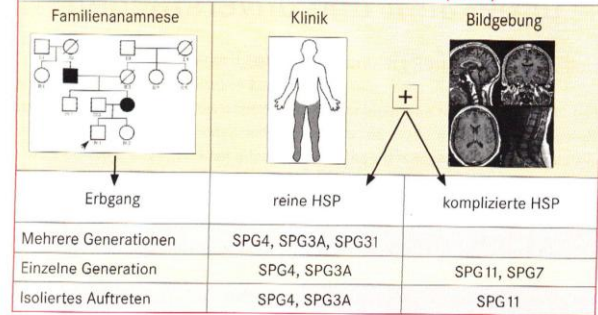
zielte Zusatzdiagnostik ausgeschlossen werden. Klinisches Leitsymptom der HSP ist die progrediente spastische Paraparese der unteren Extremität mit spastischem Gangbild, Hyperreflexie der Beine und positiven Pyramidenbahnzeichen; in einem Teil der Fälle kommen zur Kernsymptomatik Blasenstörungen, eine verminderte Pallästhesie der Füße oder eine subklinische Mitbeteiligung der oberen Extremität hinzu (Tab.1). Die Bauchhautreflexe sind meist erhalten. Eine initial bestehende Asymmetrie der Symptome tritt mit dem Fortschreiten der Krankheit oftmals in den Hintergrund. Die komplizierten Formen der HSP sind durch zusätzliche Symptome gekennzeichnet, die in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr variabel sind. Dazu zählen unter anderem Ataxie, epileptische Anfälle und kognitive Störungen. Selten wurden Symptome außerhalb des ZNS beschrieben wie z.B. kardiale Reizleitungsstörungen oder Haut- und Skelettveränderungen. Bei Erkrankungsbeginn im Kindesalter ist meist eine verzögerte motorische Entwicklung auffällig, während bei späterem Beginn initial über Ungeschicklichkeit beim Gehen oder über Steifigkeit der Beine berichtet wird. In der Vorgeschichte ist außerdem auf die Familienanamnese zu achten, wobei die Ausprägung der Symptome innerhalb einer Familie stark variieren kann. Die Standarddiagnostik beinhaltet neben einer MRT-Bildgebung von Schädel und Wirbelsäule eine Reihe laborchemischer Untersuchungen. Dazu gehören Routine-labor mit Blutbild, Gerinnung, Stoffwechsel- und Entzündungsparametern, Vitamin B12 sowie Cholesterin und Borrelia-Serologie. Zusätzlich muss mit Hilfe der Liquordiagnostik eine entzündliche ZNS-Erkrankung ausgeschlossen werden. Die Differenzialdiagnose der funiku-

lären Myelose wird durch Bestimmung von Methylmaluronsäure im Urin überprüft. Als Speicherkrankheiten müssen Gangliosidosen sowie Leukodystrophien in Betracht gezogen werden, die durch Tests auf überlangkettige Fettsäuren bzw. der Galactocerebroside-β-Galactosidase abgeklärt werden. Die Abgrenzung zur Dopa-responsiven Dystonie ist aufgrund des guten Ansprechens auf L-Dopa einfach. Andere hereditäre Stoffwechselerkrankungen sind vor allem in Betracht zu ziehen, wenn eine komplizierte HSP mit autosomal-rezessivem Erbgang vermutet wird. Zur Diagnostik und Therapieplanung sollte der Patient bei Verdacht auf eine HSP an eine Spezialambulanz überwiesen werden (Liste unter www.hsp-info.de).

GENETISCHE TESTUNG

Nach der klinischen Diagnosestellung ist es wichtig, eine genetische Beratung und ggf. Testung in Zusammenarbeit mit einem humangenetischen Institut einzuleiten. Derzeit sind mindestens 41 Genloci mit 17 verschiedene Genen beschrieben (SPG1 bis SPG45), von denen allerdings viele nur in einzelnen Familien auftreten. In 80% aller HSP-Fälle liegt eine autosomal-dominant vererbte reine Form vor. Am häufigsten ist eine Veränderung in SPG4, das in circa 40% aller autosomal-dominanten reinen HSP-Fälle in Form von Punktmutationen oder Exon-Rearrangements betroffen ist und daher als erstes genetisch getestet wird (Abb. 1). Abgesehen vom durchschnittlich niedrigeren Manifestationsalter ist eine SPG3A-Mutation klinisch davon nicht zu unterscheiden. Sie macht circa 10% der autosomal-dominanten HSP aus und sollte im weiteren Verlauf untersucht werden. Eine weitere häufige autosomal-dominante HSP-Variante ist die SPG31, die noch in circa 6% aller SPG4-negativen HSP vorliegt. Bei der selteneren komplizierten (meist autosomal-rezessiv vererbten) HSP muss die genetische Testung anhand der Nebensymptome gezielt durch-

Abb. 1: PRAKTISCHES VORGEHEN ZUR GEZIELTEN GENETISCHEN TESTUNG DER HEREDITÄREN SPASTISCHEN PARAPLEGIE NACH DEPIENNE ET AL. (2007)



geführt werden. So liegt beispielsweise bei der SPG11 zusätzlich ein dünnes Corpus Callosum mit mentaler Retardierung vor, bei SPG15 Makulopathie, Dysarthrie und mentale Retardierung. Vor der genetischen Beratung sollten alle weiteren Familienmitglieder – einschließlich derer ohne offensichtlicher Symptomatik – klinisch-neurologisch untersucht werden. Bei gelungenem Nachweis einer Mutation muss im Rahmen einer humangenetischen Beratung das Vererbungsmuster der vorliegenden Form den Betroffenen geklärt werden. Wenn gleich phänotypisch weitgehend identisch, spielen die identifizierten Gene und kodierenden Proteine in unterschiedlichen Kompartimenten innerhalb des Neurons eine wichtige Rolle: Das SPG4-Genprodukt Spastin ist Teil des intrazellulären Vesikeltransports und stört in mutierter Form axonale Transportprozesse. Das SPG3A-Produkt Atlastin ist im zentral gelegeneren Golgi-System involviert, interagiert aber auch mit Spastin. SPG31 dagegen produziert REEP1, das im mitochondrialen System lokalisiert ist. Gegenwärtige Forschungsansätze zielen auf die Identifikation weiterer Genloci ab sowie auf die eingehendere Untersuchung der bereits bekannten Genprodukte und deren intraneuronale Funktion.

THERAPIE NUR SYMPTOMATISCH
Da bislang keine ursächliche Therapie bekannt ist, die den Krankheitsverlauf verlangsamt oder aufhält, ist die wichtigste symptomatische Maßnahme eine bedarfsgerechte Physiotherapie, die Versorgung mit Hilfsmitteln sowie der Einsatz von Antispastika oder Botulinumtoxin bei schwerer Spastik. Blasenstörungen können durch Blasentraining und Anticholinergika behandelt werden.

Martin Regensburger
Dr. med. Zacharias Kohl
HSP-Spezialambulanz
(in Kooperation mit der Tom Wahlig Stiftung)
Abteilung für Molekulare Neurologie
Neurologische Universitätsklinik Erlangen
E-Mail: Zacharias.Kohl@uk-erlangen.de

Literatur bei den Verfassern.

Die Tom Wahlig Stiftung ist die erste Stiftung, die sich um die Erforschung der HSP kümmert. In den vergangenen Jahren hat sie rund 30 HSP-Forschungsprojekte in der ganzen Welt gefördert und an über 20 Kliniken in Deutschland spezielle Sprechstunden für HSP-Patienten eingerichtet. Weitere Informationen finden Sie im Web unter www.hsp-info.de

Tab. 1: KLINISCHES BILD DER HEREDITÄREN SPASTISCHEN PARAPALESEN

Klassisches Syndrom der „reinen“ HSP	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Spastische Paraparese der Beine ❖ Gesteigerte Muskeleigenreflexe der Beine mit positiven Pyramidenbahnzeichen ❖ Verminderte Pallästhesie ❖ Positive Familienanamnese ❖ ggf. Blasenstörung ❖ ggf. subklinische Symptome der Arme
Akzessorische Symptome der „komplizierten“ HSP	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ataxie ❖ Extrapyramidale-motorische Störungen ❖ Periphere Neuropathie, Muskelatrophie ❖ Mentale Retardierung, kognitive Störungen, Demenz ❖ Epilepsie ❖ Optikusatrophie, Retinopathie ❖ Taubheit