

auf Analgetika, weil auch schmerzhafte Symptome vorhanden sind, in der Hoffnung, diese dann lindern zu können). In der Regel tritt die Augmentation unter Levodopa auf, dann sollte nach den DGN-Leitlinien das L-Dopa auf einen Dopaminagonisten umgestellt werden. evtl. können auch kleinere Dosierungen mit *dose splitting* oder eine Opiat-Therapie sinnvoll sein. Bei Augmentation unter Dopaminagonisten sollte auf Opiate umgestellt werden.

Zusammenfassung

Die Therapie eines leichten RLS erfolgt mit Levodopa, zusätzlich Levodopa retard bei Durchschlafstörungen, bei mittelschweren bis schweren oder tagsüber auftretenden Symptomen werden die Dopaminagonisten Ropinirol, Rotigotin (transdermal) und Pramipexol eingesetzt. Bei einer Augmentation unter Gabe von L-Dopa wird auf einen Dopaminagonisten umgestellt, bei Augmentation unter Therapie mit einem Dopaminagonisten auf ein Opiat oder ein Antikonvulsivum.

Basierend auf einem Vortrag bei der vorletzten Tagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) in Leipzig

Prof. Dr. Svenja Happe
Institut für Klinische Neurophysiologie - Klinikum Bremen-Ost
Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen
Zürcher Straße 40 28335 Bremen
Tel.: 0421-4086370 Fax: 0421-4086376
E-Mail: Svenja.Happe@klinikum-bremen-ost.de

spastik

Hereditäre spastische Paraparese (HSP)

Diagnostik und Therapieoptionen einer „unbekannten“ Erkrankung

Zacharias Kohl, Erlangen

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 1860 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 zu wenig verbreitet ist.

Unterschieden werden eine „reine“ und die seltene „komplizierte“ Erkrankungsform nach dem Fehlen bzw. Vorliegen von akzessorischen Symptomen. Außerdem können die verschiedenen Arten der HSP nach deren Erbgang (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal) sowie immer mehr auch nach dem zugrundeliegenden Gendefekt klassifiziert werden. Die Prävalenz wird auf zwei bis acht 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 unzureichende metabolische Versorgung oder Akkumulation von neurotoxischen Substanzen bedingt ist.

Diagnostik

Zur Diagnosestellung einer HSP ist einerseits das Vorliegen der Kernsymptomatik notwendig; andererseits müssen mögliche Differenzialdiagnosen durch gezielte 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. Bauchhautreflexe sind meist erhalten. Eine initial bestehende Asymmetrie der Symptome tritt mit dem Fortschreiten der Krankheit meist in den Hintergrund.

Klassisches Syndrom der „reinen“ HSP	Spastische Paraparese der Beine
	<ul style="list-style-type: none"> Gelegerte Muskelreflexe 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 Extrapyramidal-motorische Störungen Periphere Neuropathie, Muskelatrophie Mentale Retardierung, kognitive Störungen, Demenz Epilepsie Optikusatrophy, Retinopathie Taubheit

Tabelle 1: Klinisches Bild der hereditären spastischen Paraplegien (HSP)

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 Skeletveränderungen. 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 Anamneseerhebung 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 von laborchemischen Untersuchungen. Diese umfassen Routinelabor mit Blutbild, Gerinnung, Stoffwechsel- und Entzündungsparametern, Vitamin B12, Cholesterin und Borrelien-Serologie. Zusätzlich muss mit Hilfe der Liquordiagnostik eine entzündliche ZNS-Erkrankung ausgeschlossen werden. Die Differenzialdiagnose der funikulären Myelose wird durch Bestimmung von Methylmaluronsäure im Urin überprüft. An differenzialdiagnostischen Speichererkrankungen müssen Gangliosidosen sowie Leukodystrophien in Betracht gezogen werden, die durch Tests auf überlangkettige Fettsäuren bzw. der Galactoseoxidase 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.

- Entzündliche ZNS-Erkrankungen (z. B. Encephalomyelitis disseminata, Neuroleues, Neuroborreliose, HTLV-I-assoziierte tropische spastische Paraparese, Sarkoidose, Collagenosen)
- Fokale Läsionen (z. B. spinale Meningeom)
- Funikuläre Myelose (Vitamin B12-Mangel)
- Primäre Lateralsklerose, amyotrophe Lateralsklerose
- Hereditäre Ataxien (SCA3, FRDA)
- Hereditäre Leukodystrophien (Adrenoleukodystrophie, M. Krabbe, metachromatische Leukodystrophie)
- Dopa-responsive Dystonie (Segawa-Syndrom)
- Hereditäre Stoffwechselstörungen (z. B. Arginase-Mangel, Eitriose-Mangel, Abetalipoproteinämie)
- Infantile Zerebralparese nach perinataler Hypoxie

Tabelle 2: Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der hereditären spastischen Paraplegie

Zu Diagnostik und Therapieplanung sollte der Patient bei Verdacht auf eine HSP an eine Spezialambulanz überwiesen werden (Auflistung der deutschen Zentren auf www.hsp-info.de).

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.

Genetische Testung

Nach der klinischen Diagnosestellung ist es wichtig eine genetische Beratung und ggf. Testung in Zusammenarbeit mit einem humangenetischen Institut zu leisten. Derzeit sind mindestens 41 Genloci in verschiedenen Genen beschrieben, benannt mit I bis SPG45, von denen allerdings viele nur in einzelnen Familien auftreten. In 80% aller HSP-Fälle eine autosomal-dominant vererbte reine Form. Am häufigsten ist eine Veränderung in SPG4, die circa 40% aller autosomal-dominanten reinen HSP in Form von Punktmutationen oder Exon-Rearrangements betroffen ist und daher als erstes gene getestet wird. Abgesehen vom durchschnittlich höheren Manifestationsalter ist eine SPG3A-Mutiklinisch davon nicht zu unterscheiden. Sie macht 10% der autosomal-dominanten HSP aus und ist im weiteren Verlauf untersucht werden. Eine weitere häufige autosomal-dominante HSP-Variante ist SPG31, die noch in circa 6% aller SPG4-negativen vorliegt. Bei der selteneren komplizierten (meist autosomal-rezessiv vererbten) HSP muss die genetische Testung anhand der Nebenbefunde gezielt durchgeführt werden. So liegt beispielsweise bei der SPG11 zusätzlich ein dünnes Corpus Callosum mit men Retardierung vor, bei SPG15 Makulopathie, Dysrie und mentale Retardierung.

Gen, Locus	Erbgang	Möglicher Pathomechanismus
SPG4 (Spastin) 2p22-p21	autosomal-dominant	Spastin ist ein zytosolisches Protein, das mit Mikrotubuli interagiert. SPG4 Mutationen und Rearrangements bedingen einen relativen Mangel an Spastin, was zu gestörtem vesikulärem Transport und damit zur axonalen Degeneration führt.
SPG3A (Atlasin) 14q11-q21	autosomal-dominant	Atlasin ist im Golgi-Apparat und den endoplasmatischen Retikulum lokalisiert und wird für die Entwicklung dieser intrazellulären Kompartimente benötigt. Ferner interagiert es direkt mit Spastin.
SPG31 (REEP1) 2p11.2	autosomal-dominant	REEP1 ist in Mitochondrien exprimiert
SPG11 (Spatacin) 15q21.1	autosomal-rezessiv	Spatacin ist in Mitochondrien und dem Golgi-System exprimiert.
SPG15 (Spesztin) 14q24.1	autosomal-rezessiv	SPG15 kodiert für das Zinkfingerprotein Spesztin, das im ER und in Endosomen lokalisiert ist und am Membrantransport beteiligt ist.

Tabelle 3: Die wichtigsten der hereditären spastischen Paraplegie zugrundeliegenden Genloci

Vor der genetischen Beratung sollten alle weiteren Familienmitglieder – einschließlich derer ohne offensichtliche Symptomatik – klinisch-neurologisch untersucht werden. Bei gelungenem Nachweis einer Mutation muss im Rahmen einer humangenetischen Beratung

das Vererbungsmuster der vorliegenden Form den Betroffenen erläutert werden.

	Klinik	Bildgebung
Familienanamnese		
Erbgang	reine HSP	komplizierte HSP
mehrere Generationen	SPG4, SPG3A, SPG31	
einzelne Generation	SPG4, SPG3A	SPG11, SPG7
isoliertes Auftreten	SPG4, SPG3A	SPG11

Abb.: Praktisches Vorgehen zur gezielten genetischen Testung der hereditären spastischen Paraplegie nach Depierre et al. (2007)

Wenngleich 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 Atlasin ist im zentral gelegenen 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 intraneuronalen Funktion. Dabei ist es Ziel, herauszufinden, inwiefern die verschiedenen Zellmechanismen zusammenhängen, um kausale Therapieansätze für alle HSPs zu entwickeln.

Literatur bei den Verfassern

Cmd. med. Martin Rejzemburger, Dr. med. Zacharias Kohl
HSP-Spezialambulanz (in Kooperation mit der Tom Wahlgig Stiftung)
Abteilung für Molekulare Neurologie (Leiter: Prof. Dr. J. Winkler)
in der Neurologischen Klinik - Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6 - 91054 Erlangen

Hinweis des Verlages: Die Tom Wahlgig Stiftung hält ein deutschlandweites Netzwerk von speziellen HSP-Sprechstunden in Zusammenarbeit mit den Kliniken vor. Hier kann genau abgeklärt werden, ob es sich bei einer Erkrankung um HSP handelt.