

» Die hereditären spastischen Spinalparalysen

Aktuelle Klassifikation und molekulargenetische Grundlagen

Zusammenfassung: Die hereditären spastischen Spinalparalysen (HSP) sind eine genetisch definierte Krankheitsgruppe mit dem Hauptmerkmal der langsam progredienten Paraspastik. Nach dem klinischen Symptommuster werden „reine“ und „komplizierte“ Formen unterschieden. Die „reine“ HSP zeigt klinisch nur eine Pyramidenbahnschädigung, die „komplizierten“ Formen weisen – zusätzlich zur Paraspastik als Kernsymptomatik – akzessorische Symptome auf. Die Differenzialdiagnostik der HSP umfasst entzündliche, degenerative und metabolische Erkrankungen sowie strukturelle Veränderungen im Bereich des Schädels oder Spinalkanals. Die HSP sind genetisch komplex. Autosomal-dominante (70–80% aller Familien), autosomal-rezessive und x-chromosomal rezessive Erbgänge sind bekannt. Für die autosomal-dominante Verlaufsform sind bisher Genorte auf Chromosom 2, 8, 10, 12, 14, 15 und 19 gefunden worden. Ein Gen auf Chromosom 2 konnte geklont und als Genprodukt das Protein Spastin definiert werden. Bei der autosomal-rezessiven HSP ist bislang ein Kandidatengen bekannt, das Paraplegin auf Chromosom 16. Daneben existieren weitere Genorte auf Chromosom 3, 8 und 15. Bei der seltenen x-chromosomal vererbten HSP wurden Mutationen im L1-CAM-Gen und im Proteolipid-Protein-Gen beschrieben. Die Rolle aller bisher bekannten Gene in der Pathogenese der Erkrankung ist noch unklar. Es ist zu erwarten, dass es in Zukunft zu einer Neueinteilung des Krankheitsbildes auf der Basis des jeweiligen Gen- und Stoffwechseldefektes kommen wird.

The Hereditary Spastic Paraplegias – Classification and Molecular Genetics: The hereditary spastic paraplegias are a genetically defined group of disorders characterized by slowly progressive spastic paraparesis. Depending on the clinical presentation they are classified as „pure“ or „complicated“. The „pure“ form shows spastic paraplegia in isolation, while the complicated form is characterized by additional major clinical features. The differential diagnosis includes inflammatory, degenerative and metabolic disorders as well as structural abnormalities of brain and spinal cord. The HSP are genetically complex. Autosomal dominant (70–80% of all families), autosomal recessive and X-linked inheritance patterns have been described. For autosomal dominant HSP, genetic loci on chromoso-

Anke Visbeck, H. C. Hopf

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Mainz

me 2, 8, 10, 12, 14, 15 and 19 have been found. A gene on chromosome 2 has been cloned, the gene product is a protein called spastin. For autosomal recessive HSP, the protein paraplegin could be identified as a candidate gene on chromosome 16. In addition to this, there are genetic loci on chromosome 3, 8 and 15. In X-linked HSP, mutations in the L1 CAM gene and the proteolipid protein gene have been described. The pathogenetic role of the genes known so far is not clear. In the near future, a new classification of HSP based on genetic and metabolic defects can be expected.

Einleitung

Die hereditären spastischen Spinalparalysen (HSP, Strümpfellsche hereditäre spastische Spinalparalyse, hereditary spastic paraplegias) bilden eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, bei denen eine langsam progrediente spastische Paraparese im Vordergrund steht. Eine erste ausführliche Darstellung des Krankheitsbildes stammt von Strümpell 1880 [1]. In der folgenden Literatur wurden neben Familien mit reiner spastischer Paraparese auch Fälle von erblicher Spastik assoziiert mit weiteren Symptomen wie Amyotrophie, Ataxie, Dysarthrie, mentaler Retardierung, Ichthyosis oder sensibler Neuropathie beschrieben. Dies führte zu der Einteilung der Erkrankung in „reine“ und „komplizierte“ Formen, die für klinische Belange gegenwärtig am sinnvollsten ist [2, 3]. Für eine Einordnung eines Krankheitsbildes als HSP ist insbesondere bei komplizierten Formen wichtig, dass die spastische Parese klinisch dominierend ist. Krankheiten mit z. B. dominierender Ataxie, bei denen die Spastik nur ein Begleitsymptom darstellt, sind nicht unter den HSP zu diskutieren. Die HSP können autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, selten auch x-chromosomal vererbt werden, wobei bei jedem Erbgang sowohl reine als auch komplizierte Verlaufsformen beschrieben sind.

Über die molekulargenetischen Grundlagen der HSP war lange Zeit nur wenig bekannt. Hier hat sich in den letzten Jahren der Wissensstand wesentlich erweitert. Insbesondere die Entdeckung von Kandidatengen sowohl der dominant als auch der rezessiv vererbten HSP lässt eine verbesserte Diagnostik und weitere Erkenntnisse bezüglich der Pathogenese des Krankheitsbildes erwarten.

In dieser Übersicht beschreiben wir die wichtigsten klinischen Merkmale der reinen und komplizierten Form der HSP und deren Diagnostik und Differenzialdiagnostik. Weiterhin werden die bisherigen Erkenntnisse zu den molekulargenetischen Grundlagen dargestellt und deren derzeitige klinische Relevanz diskutiert.

Reine Formen der hereditären spastischen Spinalparalysen

Bei dieser größten Untergruppe der HSP ist die Symptomatik im Wesentlichen auf die einer spastischen Paraparese beschränkt. Die verschiedenen Vererbungsmodi sind nicht mit relevanten phänotypischen Unterschieden verbunden. Daten über Prävalenz und Inzidenz sind rar. Für eine Population in Nordspanien wird eine Prävalenz von 9,6 pro 100 000 angegeben, in Portugal auf 2,8 pro 100 000 geschätzt. Das lässt ähnliche Zahlen für andere Populationen in Europa vermuten [4, 5]. Der Erbgang ist meist autosomal-dominant, seltener auch autosomal-rezessiv, ein x-chromosomaler Erbgang ist sehr selten.

Klinik

Leitsymptom der Erkrankung ist eine spastische Paraparese, die oft schleichend beginnt und langsam progredient ist. Das Alter bei Erkrankungsbeginn reicht von der frühen Kindheit bis in die siebte Lebensdekade, meist liegt die Manifestation jedoch vor dem 40. Lebensjahr. Das Manifestationsalter wurde als Kriterium für eine Einteilung der HSP in Typ I mit Beginn vor dem 35. Lebensjahr und eher benignem Verlauf und in Typ II mit Beginn nach dem 35. Lebensjahr und rascherer Progredienz und mehr Begleitsymptomen vorgeschlagen [6]. Wegen mangelnder Trennschärfe wird diese Einteilung jedoch wieder infrage gestellt [7–9]. Es bleibt jedoch die Beobachtung, dass es einzelne Familien mit frühem Beginn und sehr langsamer Progredienz mit lange erhaltener Gehfähigkeit gibt. In größeren Studien fand sich zudem ein statistischer Trend zu rascherer Progredienz bei späterem Krankheitsbeginn [10].

Die Ausprägung der Erkrankung reicht von subjektiv asymptomatischen Fällen bis zu schwerer Behinderung mit Rollstuhlpflichtigkeit. Der Behinderungsgrad steigt mit der Krankheitsdauer. Die Geschwindigkeit der Progredienz ist variabel. Manifestationsalter, Progredienz und Behinderungsgrad weisen eine große inter- und intrafamiliäre Variabilität auf.

Bei der spastischen Paraparese übersteigt oft das Ausmaß der Spastik das der Parese. Häufig findet sich eine deutliche Adduktorenspastik mit dem daraus resultierenden typischen „Scherengang“. An den oberen Extremitäten können die Reflexe gesteigert sein, Paresen sind selten und dann diskret. Insbesondere nach längerer Krankheitsdauer kann an den unteren Extremitäten eine leichte distal betonte Muskelatrophie bestehen [7, 11]. Häufiger findet sich ein Hohlfuß. Stärker ausgeprägte Zeichen einer Beteiligung des zweiten Motoneurons gehören nicht zum Krankheitsbild. Diskrete Zeichen einer zerebellären Mitbeteiligung wie eine leichte Dysdiadochokinese können vorliegen. Häufig findet sich eine leichte bis mäßige Pallhypästhesie an den unteren Extremitäten, beschrieben ist auch in einigen Fällen eine reduzierte Oberflächensensibilität und Temperaturwahrnehmung [2, 3, 8, 9, 12]. Bei vielen Patienten besteht eine Blasenstörung, die meistens den motorischen

Symptomen zeitlich im Auftreten folgt, gelegentlich jedoch auch zu den Erstsymptomen gehört: Häufig imperativer Harnrang und Pollakisurie, gelegentlich auch Dranginkontinenz [13]. Defäkationsstörungen sind selten.

Pathologie

Pathologische Untersuchungen zeigen bei der „reinen“ Form der HSP eine nach kaudal hin zunehmende axonale Degeneration des Tractus corticospinalis, die im lumbalen Bereich am ausgeprägtesten ist. Ebenfalls eine Degeneration mit Zunahme in Richtung der zellfernen Axonabschnitte, hierfür also im rostralen Myelon, zeigen die Hinterstränge. In geringerem Ausmaß kann auch der Tractus spinocerebellaris betroffen sein [14]. Diese pathologischen Befunde wurden meist nach langer Krankheitsdauer erhoben.

Diagnostik

Die Diagnose einer HSP ergibt sich aus der langsam progredienten Paraspastik in Zusammenhang mit einer positiven Familienanamnese. Das MRT zeigt gelegentlich eine leichte Atrophie des Spinalmarks, beschrieben ist auch eine Verschwächigung des Corpus callosum [15]. Elektrophysiologische Untersuchungen dokumentieren die Degeneration der langen Bahnen. Die Tibialis-SSEP zeigen häufig eine Amplitudenreduktion des P40-Potenzials, seltener sind sie auch verzögert ($>$ Mittelwert Kontrollen + 2,5 SD). Die Amplitude des N20-Potenzials kann bei den Medianus-SSEP erniedrigt sein [9, 16]. Die MEP an den unteren Extremitäten zeigen häufig Verlängerungen der zentralen Leitzeit oder pathologische Amplitudenreduktion, sind jedoch selten ausgefallen. Die MEP an den oberen Extremitäten sind meist normal, gelegentlich finden sich auch hier Befunde passend zu einer Pyramidenbahnschädigung. In einigen Fällen lässt sich durch transkranielle Magnetstimulation auch eine subklinische Beteiligung der kortikobulbären Bahnen nachweisen [16–19]. Selten können AEP oder VEP pathologisch sein [7, 20] ([20]: VEP: P100-Latenz $>$ Mittelwert Kontrollen + 2SD oder Amplitude $<$ Mittelwert Kontrollen + 2SD; AEP: IPL I-III, III-V, I-V $>$ Mittelwert Kontrollen + 2SD, Pot. I, III oder V schlecht oder nicht abgrenzbar; [7]: zu Normwerten keine Angaben).

Zur Zeit ist noch kein genetischer Test in der Routine etabliert. Molekulargenetische Untersuchungen wurden bisher nur in wissenschaftlichem Rahmen durchgeführt, dabei konnten in Koppelungsanalysen einzelne Familien entsprechenden Genorten zugeordnet werden. Aufgrund der Identifizierung des Spastin-Gens kann für den SPG4-Lokus auf Chromosom 2p seit kurzem auch eine Untersuchung auf Mutationen bei einzelnen Patienten erfolgen.

Differenzialdiagnostik

Bei sporadischen Fällen muss eine besonders sorgfältige Ausschlussdiagnostik erfolgen (Tab. 1). Abzuklären sind vor allem behandelbare Krankheiten wie eine zervikale oder thorakale Myelonkompression, spondylogene zervikale Myelopathie, initial spastische amyotrophe Lateralsklerose, Tethered-cord-Syndrom, chronisch progrediente spinale multiple Sklerose, funikuläre Myelose, Neurosyphilis oder eine HIV-assoziierte vakuoläre Myelopathie [21]. Bei wegweisender Anamnese sind auch Neuroleptismus, Neurocassavismus und HTLV1-asso-

Tab. 1 Differenzialdiagnose der HSP (modifiziert und ergänzt nach [8]).

Einteilung	Erkrankung ¹	klinische Differenzierungsmerkmale	Diagnostik
degenerative Erkrankungen	amyotrophe Lateralsklerose (initial spastische Form)	Faszikulationen, Beteiligung des zweiten Motoneurons	Elektromyographie, Elektroneurographie
	HMSN V	PNP im Vordergrund	Elektromyographie, Elektroneurographie (genetische Diagnostik)
	spastische Ataxie, SCA3/Machado-Joseph-Erkrankung	Ataxie im Vordergrund, z.T. begleitende extrapyramidalmotorische Symptome	Gabe von L-Dopa
	L-Dopa-responsive Dystonie Hallervorden-Spatz-Erkrankung	Dystonie, tageszeitliche Fluktuationen Rigor, Dys- und Hyperkinesen, Sehstörungen, Demenz, Manifestation in der Kindheit	MRT, (Histologie)
strukturelle Veränderungen im Bereich des Schädels oder Spinalkanals	zervikale Myelopathie	Schmerzen im Schulter-Arm-Bereich, segmentale periphere Ausfälle obere Extremitäten	MRT, Myelographie
	spinale Raumforderungen (z.B. Neurinom, Meningeom)	eventuell sensible Querschnittssymptomatik, Mastdarm-Störungen	MRT, Myelographie
	Tethered-cord-Syndrom	eventuell periphere Paresen untere Extremitäten, Mastdarmstörungen, Hautanomalien lumbosakral	MRT
	spinale AV-Malformation	sensibles Querschnitts-Syndrom, periphere Paresen untere Extremitäten, schubförmiger Verlauf mit Remissionen, eventuell wärmeabhängige Verschlechterung	MRT, Myelographie, Angiographie, EMG
	zerebrale parasagittale Raumforderung	epileptische Anfälle	CCT, MRT
	Syringomyelie	Schmerzen, periphere Paresen und trophische Störungen obere Extremitäten, Transversalsyndrom mit z.B. dissoziierter Empfindungsstörung (variabel)	MRT
	Fehlbildungen der okzipito-zervikalen Übergangsregion	kaudale Hirnnervenausfälle, Nystagmus, zerebelläre Ataxie, Hinterstrangsymptome, Bewegungseinschränkung des Kopfes	CCT, MRT
entzündliche Erkrankungen	multiple Sklerose	eventuell schubförmiger Verlauf, eventuell Dissemination	MRT, Liquorpunktion, Elektrophysiologie
	chronische Borreliose	eventuell Arthritiden, Acrodermatitis atrophicans	Liquor, MRT, Serologie
	HTLV1-assoziierte Myelitis (tropische spastische Paraparese)	(Sensibilitätsstörungen und Sphinkterbeteiligung variabel) Vorkommen in Mittel- und Südamerika, Zentral-Afrika, Japan	HTLV1-Antikörper in Serum und Liquor
	vakuoläre Myelopathie bei HIV-Infektion Meningomyelitis syphilitica	Blasen- und Mastdarmstörungen, Impotenz, eventuell Symptome der HIV-Enzephalopathie Schmerzen, Vorderhornbeteiligung, weitere Symptome einer Neurosyphilis (Psychosyndrom, Optikusatropie)	HIV-Antikörper, MRT TPHA, (VDRL, FTA-ABS), Liquor
erbliche metabolische Erkrankungen	Adrenomyeloneuropathie (Adrenoleukodystrophie)	ausgeprägte Hinterstrangbeteiligung, PNP (eventuell zerebrale Ausfallssymptome)	überlangkettige Fettsäuren (VLCFA)
	Mitochondriopathie	variable Begleitsymptome (Demenz, Anfälle, Ataxie, Hypakusis, Kleinwuchs)	Laktat (Blut und Liquor), Muskelbiopsie, biochem./molekularbiolog. Diagnostik
	metachromatische Leukodystrophie (Erwachsenenalter)	Demenz	MRT, Arylsulfatase A, Suralisbiopsie
	metachromatische Leukodystrophie (kindliche Manifestation)	Ataxie, Demenz, extrapyramidalmotorische Störungen	MRT, Arylsulfatase A, Suralisbiopsie
	globoidzellige Leukodystrophie	Visusverlust, Ataxie, PNP, Demenz	MRT, Cerebrosid-beta-Galactosidase
	G _{M2} -Gangliosidose	„kirschroter Fleck“ der Macula lutea, Ataxie, Demenz	Hexosaminidase A, B
	Abetalipoproteinämie	Steatorrhoe, Ataxie, Areflexie, Retinitis pigmentosa	Serumlipide, Lipidelektrophorese, Blutbild

Fortsetzung siehe folgende Seite

Tab. 1 Fortsetzung

Einteilung	Erkrankung ¹	klinische Differenzierungsmerkmale	Diagnostik
erworbene metabolische Erkrankungen	funikuläre Myelose	ausgeprägte Hinterstrangbeteiligung, PNP, psychopathologische Störungen, Anämie	Serum-Cobalaminspiegel, Schilling-Test
	Folsäuremangel	ähnlich funikuläre Myelose	Serum-Folsäurespiegel, Histidinbelastungstest, Deoxyuridin-Suppressionstest
	Vitamin-E-Mangel	Polyneuropathie, Ataxie, Hinterstrangsymptome	Vitamin-E-Serumspiegel, Vitamin-E/Lipid-Konzentration im Serum
neurotoxische Syndrome	Konzo	plötzliches Auftreten, keine Progredienz, Ernährung mit Cassava-Wurzeln	(Anamnese, endemisch in Afrika)
	Lathyrismus	plötzliches Auftreten, keine Progredienz, Ernährung mit Lathyrus sativus	(Anamnese, endemisch in Indien)
Sonstiges	infantile Zerebralparese	Symptome seit Geburt, keine wesentliche Progredienz der Spastik	(CCT, MRT)

¹Es werden in jedem Abschnitt zunächst die Differenzialdiagnosen zu der reinen Form der HSP aufgeführt, dann die zu der komplizierten Form

zierte Myelitis (tropische spastische Paraparese) zu berücksichtigen [3,8].

Eine wichtige Differenzialdiagnose sowohl in sporadischen als auch in familiären Fällen ist die Adrenomyeloneuropathie. Diese kann klinisch als reine spastische Paraparese imponieren. Durch symptomatische Konduktorinnen kann der x-chromosomale Erbgang zudem als autosomal-dominant verkannt werden. Wir kennen eine Familie, in der eine Adrenomyeloneuropathie über mehrere Generationen hinweg als HSP fehl-diagnostiziert worden ist. Bei Familien ohne Übertragung von Vater zu Sohn wie auch bei isolierten Fällen sollte daher auf jeden Fall die Bestimmung der überlangkettigen Fettsäuren (VLCFA) erfolgen. Insbesondere bei untypischen Fällen ist die Diagnostik auf weitere Stoffwechselerkrankungen auszudehnen (s. komplizierte HSP). Hierbei muss z.B. das Vorliegen einer Mitochondriopathie erwogen werden [22]. Im Falle einer im Kindesalter beginnenden Gangstörung – auch mit positiver Familienanamnese – kommt zudem eine DOPA-empfindliche Dystonie (Segawa-Syndrom) in Betracht.

Eine im Erwachsenenalter (üblicherweise ab dem 40. Lebensjahr) auftretende langsam progrediente spinobulbäre Spastik bei Patienten ohne Familienanamnese wird auch als primäre laterale Sklerose (PLS) bezeichnet [23], wobei nicht völlig geklärt ist, ob es sich hierbei tatsächlich um eine eigene Krankheitsentität handelt. Die PLS stellt genauso wie eine „sporadische HSP“ letztendlich eine Ausschlussdiagnose dar.

Therapie

Die Therapie der HSP ist symptomatisch [3,24]. Eine Behandlung mit oralen Antispastika kann versucht werden, führt jedoch leider häufig zu einer Verschlechterung des Gehens wegen Zunahme der Paresen und einem Verlust an Stabilität, bei schwerer behinderten Patienten zu Problemen z.B. beim Umsetzen. Deswegen und wegen ebenfalls oft auftretender starker Sedierung werden orale Antispastika häufig wieder abgesetzt. Über den Einsatz von Baclofen intrathekal gibt es keine größeren Studien, lediglich wenige Einzelfallbeschreibungen,

die über einen positiven Erfolg bei noch gehfähigen Patienten berichten [25]. Erwogen werden kann die lokale intramuskuläre Gabe von Botulinumtoxin, wenn dadurch mit einer klaren Zielsetzung funktionelle Verbesserungen erzielt werden können. Regelmäßige Krankengymnastik ist wichtig zur Stabilisierung vorhandener Restfunktionen und zur Vermeidung von Kontrakturen. Bei Vorliegen einer Blasenstörung kann ein Therapieversuch mit Oxybutinin (Dridase) unternommen werden. Daneben sind das Führen eines Miktionskalenders sowie eine Regelung des Miktionsverhaltens (Blasentraining) sinnvoll.

Komplizierte hereditäre spastische Spinalparalyse

Als „komplizierte“ hereditäre spastische Spinalparalyse (complicated hereditary spastic paraplegia, complex hereditary spastic paraplegia, CHSP) wird eine heterogene Gruppe von insgesamt seltenen Krankheitsbildern bezeichnet, bei denen neben der klinisch prominenten Spastik weitere neurologische Symptome auftreten [3]. Ein autosomal-rezessiver Erbgang ist hier häufiger als bei der reinen Form, daneben kommen auch autosomal-dominante oder x-chromosomal rezessive Erbgänge vor. Die „komplizierte“ HSP hat bei einer Untersuchung von 46 Familien mit rezessiver HSP einen schwereren Krankheitsverlauf gezeigt als die „reine“ HSP [26].

Häufigstes Begleitsymptom ist eine Myotrophie, die als peroneale Muskelatrophie imponieren kann oder die kleinen Handmuskeln betrifft. Sonst sind beschrieben – allerdings überwiegend bei Patienten ohne Nachweis der genetischen Aberration – sensible Neuropathie, oft mit trophischen Ulzerationen, zerebelläre Symptome, Dystonie oder Choreoathetose, Epilepsie, Demenz, Optikusatrophie oder Pigmentierungsstörungen der Haut. Zur komplizierten HSP werden auch Sjögren-Larsson-Syndrom, Troyer-Syndrom, MASA-Syndrom, spastische Ataxie vom Typ Charlevoix-Saguenay und Kjellin-Syndrom gezählt [3,12].

Abzugrenzen sind andere neurodegenerative Erkrankungen wie die spinozerebellären Ataxien (insbesondere die SCA3/

Machado-Joseph-Erkrankung) sowie die HMSN V und die Hal-lervorden-Spatz-Krankheit.

Die weitere Differenzialdiagnose umfasst metabolische Erkrankungen wie die Adrenoleukodystrophie, globoidzellige Leukodystrophie (Krabbe), metachromatische Leukodystrophie, Mitochondriopathien, Abetalipoproteinämie sowie die G_{M2}-Gangliosidose (Tab. 1).

Genetik und Genotyp-Phänotyp Korrelation

Der Wissensstand über die molekulargenetischen Grundlagen der HSP hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Die molekulargenetischen Erkenntnisse haben zu einer neuen Einteilung der HSP nach genetischen Kriterien geführt, wobei die Eingruppierung nach den einzelnen Genloci (engl. spastic paraplegia gene, SPG) in (bisher) SPG-1 bis SPG-14 erfolgt (Tab. 2). Da es für alle Vererbungsvarianten Familien gibt, die bisher keinem Genort zugeordnet werden konnten, ist hier

die Einteilung noch nicht abgeschlossen. Die Rolle der bisher bekannten Gene im Pathomechanismus der Erkrankung ist noch unklar.

Autosomal-dominante reine HSP

Für die autosomal-dominante „reine“ HSP (autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia, ADPHSP) wurden bisher sieben Genorte gefunden: Koppelungen an Chromosom 2p21-p24 (SPG-4) [27,28], 14q11.2-q24.3 (SPG-3) [29], 15q11 (SPG-6) [30], 8q24 (SPG-8) [31] sowie 12q13 (SPG-10) [32], 19q13 (SPG12) [33] und 2q24-q34 [34]. Eine Koppelung an den SPG4-Lokus 2p wurde am häufigsten, und zwar bei ca. 50% aller Familien, gefunden. Das zugehörige Gen wurde kürzlich identifiziert [35]. Es kodiert das nukleäre Protein Spastin, das zu der Familie der AAA-Proteine gehört. AAA-Proteine spielen eine Rolle in mehreren zellulären Prozessen wie Proteinabbau, Protein-Transport, Regulation des Zellzyklus, Biogenese von Organellen und Genexpression. Die genaue

Tab. 2 Genorte der hereditären spastischen Spinalparalyse.

Erbgang	Gensymbol	Chromosomenlokation	Gen	Anzahl beschriebener Familien	Beobachtungen zum Phänotyp
autosomal-dominant	SPG3	14q11.2-q24.3	n. b.	5	– reine HSP
	SPG4	2p21-p24	Spastin	häufigster Locus, ca. 50% aller Familien	– reine HSP – komplizierte HSP mit Demenz und Epilepsie
	SPG6	15q11	n. b.	1	– reine HSP
	SPG8	8q24	n. b.	2	– reine HSP
	SPG9	10q23.3–24.2	n. b.	1	– komplizierte HSP mit Katarakt und gastroösophagealem Reflux
	SPG10	12q13	n. b.	1	– reine HSP
	SPG12	19q13	n. b.	1	– reine HSP
	SPG?	2q24-q34	n. b.	1	– reine HSP
autosomal-rezessiv	SPG5	Zentromer-region von 8q	n. b.	6	– reine HSP
	SPG7	16q24.3	Paraplegin	2	– reine HSP – komplizierte HSP mit Optikusatrophie sowie kortikaler und zerebellärer Atrophie
	SPG11	15q13-q15	n. b.	7	– reine HSP – komplizierte HSP mit mentaler Retardierung, sensibler Polyneuropathie, Dysarthrie, Nystagmus
	SPG 14	3q27-q28	n. b.	1	– komplizierte HSP mit mentaler Retardierung und motorischer Neuropathie
x-chromosomal rezessiv	SPG1	Xq28	L1-CAM	? (Überschneidungen mit MASA-Syndrom und MSAS)	– meist komplizierte HSP mit mentaler Retardierung
	SPG2	Xq22	Proteolipid Protein	4	– reine HSP – komplizierte HSP mit Optikusatrophie, Ataxie, Nystagmus

n. b.: nicht bekannt

Tab. 3 Phänotyp der autosomal dominanten reinen HSP (ADPHSP).

Gen Chromosom	SPG3 14q	SPG4 2p	SPG6 15q	SPG8 8q	SPG10 12q	SPG12 19q	? 2q
Zahl der Familien	5 ⁴	24 ⁵	1	2 ⁶	1	1	1
Zahl der Patienten mit klinisch sicherer HSP	63	164	31	30	13	9	9
mittleres Erstmanifestationsalter	< 8 (2–50)	27 (1–63)	22 (12–35)	33 (22–60)	11 (8–40)	7 (5–22)	39 (17–68)
asymptomatisch	k. A.	22% (29/134)	3% (1/31)	7% (1/15)	15% (2/13)	0% (0/9)	22% (2/9)
rollstuhlpflichtig ^{1,2}	34% (18/53)	13% (22/164)	29% (9/31)	53% (16/30)	23% (3/13)	0% (0/9)	44% (4/9)
Pallhypästhesie UE	17% (5/29)	49% (80/163)	(oft, mild)	59% (17/29)	31% (4/13)	11% (1/9)	77% (7/9)
gesteigerte Reflexe OE	5/18 (28%)	36% (58/163)	k. A.	0% (0/15)	k. A.	k. A.	67% (6/9)
Dysdiadochokinese ³	k. A.	19% (15/80)	k. A.	34% (10/29)	23% (3/13)	13% (1/8)	k. A.
Paresen UE	9/9 (100%)	63% (104/164)	(oft)	87% (13/15)	k. A.	k. A.	k. A.
Blasenstörung	5/11 (45%)	40% (65/163)	10% (3/31)	57% (16/28)	62% (8/13)	33% (3/9)	14% (1/7)
Fußdeformität	5/18 (28%)	41% (67/164)	100% (31/31)	48% (14/29)	92% (12/13)	22% (2/9)	0% (0/9)
Amyotrophie/Atrophien UE	k. A.	26% (21/81)	0% (0/31)	31% (9/29)	15% (2/13)	22% (2/9)	k. A.

UE: Untere Extremitäten; OE: Obere Extremitäten; k. A.: keine Angaben; ¹in [38]: schwer behindert; ²bei 14q und 2q: schwer behindert;

³in [10]: upper limb cerebellar signs; ⁴aus [28, 29, 53–55]; ⁵aus [10, 37, 38], weitere Familien sind publiziert;

⁶aus [31, 56]: Da nicht in jeder Arbeit alle Symptome erwähnt werden, sind bei Genloci mit mehreren beschriebenen Familien die Patientenzahlen bei den Einzelsymptomen oft kleiner als die Gesamtpatientenzahl

Funktion von Spastin ist noch unklar. Sequenzanalysen von SPG4 zeigten, dass verschiedene Mutationen (missense, nonsense und splice site) im Gen zum Funktionsverlust führen können.

Familien mit autosomal-dominanter HSP zeigen eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp, wenn diese auch aufgrund einer starken intrafamiliären Krankheitsvariabilität im Individualfall klinisch keine sichere Identifizierung erlaubt.

Die meisten klinischen Daten liegen zu SPG4-gekoppelten Familien vor: Eher spätes mittleres Erkrankungsalter in der dritten bis vierten Dekade, bei spätem Krankheitsbeginn tendenziell rascher progredienter Verlauf. Bei den übrigen bisher beschriebenen Genotypen lassen die kleinen Fallzahlen und oft geringen klinischen Angaben nur sehr eingeschränkte Aussagen bezüglich des Phänotypes zu. Die deutlichsten Unterschiede ergeben sich bei dem Manifestationsalter und dem Grad der Behinderung (Tab. 3). Eine genaue Häufigkeitsanalyse scheidet daran, dass nicht alle Symptome bei jedem Betroffenen als vorhanden oder nicht vorhanden erwähnt sind.

In allen Fällen von ADPHSP zeigte sich intrafamiliär eine große Variabilität in der klinischen Ausprägung. Die Ursachen hierfür sind noch unklar, sowohl der zugrunde liegende molekulargenetische Defekt als auch Umwelteinflüsse kommen als den Krankheitsprozess beeinflussende Faktoren infrage. Viele neurodegenerative Erkrankungen haben als Ursache eine Expansion repetitiver DNA-Sequenzen. Eine typische Eigenschaft dieser Erkrankungen ist das Vorliegen einer Antizipation, d. h. einer zunehmenden Schwere der Erkrankung und/oder einer früheren Krankheitsbeginn in nachfolgenden Generationen. Die bei Familien mit ADPHSP teilweise beobachtete scheinbare Antizipation wird von einigen Autoren deshalb als Hinweis für das Vorliegen einer Trinukleotidrepeaterkrankung gewertet [36, 37], von anderen jedoch durch einen Untersuchungs-

Bias erklärt [38]. Zumindest für den SPG4-Lokus ist das Vorliegen einer erweiterten CAG-repeat-Sequenz inzwischen ausgeschlossen, für die weiteren Genorte wird erst die Klonierung des zuständigen Gens weitere Klarheit bringen.

Autosomal-dominante komplizierte HSP

Fälle von autosomal-dominanter komplizierter HSP sind selten, für die meisten Formen sind nur eine bzw. wenige Familien beschrieben. Entsprechend gibt es nur wenige Daten über die molekulargenetischen Grundlagen dieser Krankheitsbilder. Für den SPG4-Lokus sind zwei Familien mit autosomal-dominanter komplizierter HSP beschrieben. Bei beiden Familien liegt neben der spastischen Paraparese eine Demenz vor, bei einer Familie zusätzlich eine Epilepsie [39, 40]. Es ist noch nicht geklärt, ob bei diesen Familien eine Mutation im Spastin-Gen vorliegt, was bedeuten würde, dass hier ein Genotyp verschiedene Phänotypen zeigen kann, oder ob innerhalb des SPG4-Lokus noch ein weiteres Gen kodiert wird. Für eine Familie mit CHSP mit beidseitigem Katarakt und gastroösophagealem Reflux wurde eine Koppelung an Chromosom 10q23.3–24.2 (SPG9) beschrieben [41]. Bei einer Familie mit Paraspastik und Hyperplexie wurde eine Mutation im Gen für die $\alpha 1$ -Untereinheit des Glycinrezeptors gefunden [42].

Autosomal-rezessive HSP

Für die autosomal-rezessiven Formen sind Koppelungen an 3q27–q28 (SPG 14) [43], die Zentromerregion von Chromosom 8q (SPG-5) [44], 15q13–q15 (SPG11) [45] und 16q24.3 (SPG-7) [46] beschrieben. Eine Koppelung an SPG-5 konnte bei sechs Familien mit „reiner“ HSP gezeigt werden, das Erkrankungsalter lag zwischen 1 und 20 Jahren, Blasenstörung und Pallhypästhesie sind häufig. Mutationen im SPG-7-Gen können mit verschiedenen Verlaufsformen der HSP assoziiert sein. Eine als „rein“ klassifizierte Familie zeigte ein Manifestationsalter

über 25 Jahre, auffällig waren pseudobulbäre Symptome bei drei Patienten. Eine weitere Familie litt unter einer „komplizierten“ Form mit Optikusatrophie sowie kortikaler und zerebellärer Atrophie. Das Genprodukt des SPG7-Gens ist eine nukleär kodierte mitochondriale Metalloprotease, das Paraplegin. Muskelbiopsien bei Patienten mit Paraplegin-Mutationen haben Defekte in der oxydativen Phosphorylierung gezeigt [47]. Eine Koppelung an Chromosom 15q13-q15 wurde bisher an sieben Familien gezeigt. Zwei Familien hatten eine „reine“ HSP, fünf eine komplizierte Form, wobei in zwei Familien eine Agenesie des Corpus callosum auffiel, das sonstige klinische Bild jedoch variierte. Bei einer Familie mit komplizierter HSP (leichte mentale Retardierung und motorische Neuropathie) konnte eine Koppelung an Chromosom 3q27-q28 nachgewiesen werden [43].

Ursache des Sjögren-Larsson-Syndroms ist eine Mutation im Fetaldehydhydrogenase-Gen auf Chromosom 17p11.2 [48]. Das Charlevoix-Saguenay-Syndrom (spastische Ataxie) zeigt eine Koppelung an Chromosom 13q11 [49].

X-chromosomal rezessive HSP

Bisher sind zwei Gene bekannt, die an der Entstehung der seltenen x-chromosomal vererbten HSP beteiligt sind. Interessanterweise spielen beide Gene auch in der Genese anderer Erkrankungen eine Rolle. Mutationen im L1-CAM Gen (SPG-1) auf Xq28 sind bei einer komplizierten HSP beschrieben, andere Mutationen im gleichen Gen findet man beim MASA-Syndrom und beim x-chromosomal vererbten Hydrozephalus (HSAS) [50]. Sowohl in Familien mit reiner als auch mit komplizierter HSP sind Mutationen im Proteolipid Protein-Gen (PLP, SPG-2) auf Xq21-22 gefunden worden [51,52]. Mutationen in oder Duplikationen von diesem Gen werden auch bei der Pelizäus-Merzbacher-Erkrankung gefunden.

Genetische Beratung

Eine genetische Beratung der Mitglieder von Familien mit autosomal-dominanter HSP muss die große Variabilität von Manifestationsalter und Ausprägung der Erkrankung berücksichtigen. In mehreren Studien hat sich herausgestellt, dass nach dem Untersuchungsbefund sichere Merkmalsträger sich subjektiv asymptomatisch fühlten, so dass eine sorgfältige Untersuchung insbesondere zu beratender asymptomatischer Familienmitglieder notwendig ist. Die Variabilität im Manifestationsalter erschwert auch die Beratung klinisch unauffälliger Personen im reproduktionsfähigen Alter. Obwohl die autosomal-dominante HSP insgesamt eine fast vollständige Penetranz zeigt, sind in einzelnen Fällen klinisch unauffällige genetische Merkmalsträger beschrieben [3,38]. Die große klinische Variabilität erschwert auch die Beratung von Personen mit scheinbar sporadischer Erkrankung. Die Angabe einer symptomfreien Elterngeneration schließt das Vorliegen eines dominanten Erbgangs aus obigen Erwägungen heraus nicht sicher aus. In sporadischen Fällen muss, neben einem rezessiven Erbgang insbesondere bei Blutsverwandtschaft der Eltern, auch eine Neumutation in Erwägung gezogen werden. Es ist zu erwarten, dass die Etablierung von molekulargenetischen Tests auf bekannte Genprodukte in der klinischen Routine die genetische Beratung in einigen Aspekten sicherer werden lässt. Allerdings lässt die Zuordnung zu einem bestimmten Genlokus für den einzelnen Patienten derzeit keine sichere prognosti-

sche Aussage zu, was die klinische Bedeutung über eine Diagnosesicherung hinaus limitiert.

Literatur

- 1 Strümpell A. Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Arch Psychiatr Nervenkr 1880; 10: 676-717
- 2 Sutherland JM. Familial spastic paraplegia. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Handbook of Clinical Neurology. Vol 22, System Disorders and Atrophies, Part II. Amsterdam: North Holland, 1975: 420-431
- 3 Harding AE. Hereditary spastic paraplegias. Semin Neurol 1993; 13: 333-336
- 4 Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. Brain 1991; 114: 855-856
- 5 Silva MC, Coutinho P, Pinheiro CD et al. Hereditary ataxias and spastic paraplegias: methodological aspects of a prevalence study in Portugal. J Clin Epidemiol 1997; 50: 1377-1384
- 6 Harding AE. Hereditary „pure“ spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981; 44: 871-883
- 7 Dürr A, Brice A, Serdanu M et al. The phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia. Neurology 1994; 44: 1274-1277
- 8 Fink JK, Heiman-Patterson T, The HSP Working Group. Hereditary Spastic Paraplegia: Advances in genetic research. Neurology 1996; 46: 1507-1514
- 9 Schady W, Sheard A. A quantitative study of sensory function in hereditary spastic paraplegia. Brain 1990; 113: 703-720
- 10 Reid E, Grayson C, Rogers MT, Rubinsztein DC. Locus-phenotype correlations in autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia. A clinical and molecular study of 28 United Kingdom Families. Brain 1999; 122: 1741-1755
- 11 Meyer DW, Hopf HC. Beobachtungen über die adulte Form der rezessiv-erblichen spastischen Spinalparalyse. Z Neurologie 1971; 199: 256-258
- 12 Reid E. The hereditary spastic paraplegias. J Neurol 1999; 246: 995-1003
- 13 Neerup Jensen L, Gerstenberg T, Kallestrup EB et al. Urodynamic evaluation of patients with autosomal dominant pure spastic paraplegia linked to chromosome 2p21-p24. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 693-696
- 14 Behan WMH, Maia M. Strümpell's familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37: 8-20
- 15 Krabbe K, Nielsen JE, Fallentin E et al. MRI of autosomal dominant pure spastic paraplegia. Neuroradiol 1997; 39: 724-727
- 16 Pelosi L, Lanzillo B, Perretti A et al. Motor and somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 1099-1102
- 17 Claus D, Waddy HM, Harding AE et al. Hereditary motor and sensory neuropathies and hereditary spastic paraplegia: A magnetic stimulation study. Ann Neurol 1990; 28: 43-49
- 18 Schady W, Dick JPR, Sheard A, Crampton S. Central motor conduction studies in hereditary spastic paraplegia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 775-779
- 19 Visbeck A, Urban PP, Wicht S, Hopf HC. Transcranial magnetic stimulation of the cortico-spinal and cortico-bulbar tracts in hereditary and sporadic spastic paraplegia (abstract). Electroenceph Clin Neurophysiol 1998; 106: 51
- 20 Tedeschi G, Alloca S, Constanzo A et al. Multisystem involvement of the central nervous system in Strümpell's disease. J Neurol Sci 1991; 103: 55-60
- 21 Maschke M. HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen. Akt Neurol 1999; 26: 349-359

- ²² Beltran RS, Coker SB. Familial Spastic Paraparesis: A case of a mitochondrial disorder. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16: 40–42
- ²³ Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG et al. Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain* 1992; 115: 495–520
- ²⁴ Schwarz M. Spastik: Pathophysiologie, Klinik und Pharmakotherapie. 3. Pharmakotherapie. *Akt Neurol* 1999; 26: 215–224
- ²⁵ Meythaler JM, Steers WD, Tuel SM et al. Intrathekal baclofen in hereditary spastic paraparesis. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 794–797
- ²⁶ Coutinho P, Barros J, Zemmouri R et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias. Analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol* 1999; 56: 943–949
- ²⁷ Hazan J, Fontaine B, Bruyn R et al. Linkage of a new locus for autosomal dominant familial spastic paraplegia to chromosome 2p. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1569–1573
- ²⁸ Hentati A, Pericak-Vance MA, Lennon F et al. Linkage of a locus for autosomal dominant familial spastic paraplegia to chromosome 2p markers. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1867–1871
- ²⁹ Hazan J, Lamy C, Melki J et al. Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogeneous and one locus maps to chromosome 14q. *Nat Genet* 1993; 5: 163–167
- ³⁰ Fink JK, Wu CB, Jones SM et al. Autosomal dominant familial spastic paraplegia: tight linkage to chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 188–192
- ³¹ Hedera P, DiMauro S, Bonilla E et al. Phenotype analysis of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia linked to chromosome 8q. *Neurology* 1999; 53: 44–50
- ³² Reid E, Dearlove AM, Rhodes M, Rubinsztein DC. A new locus for autosomal dominant „pure“ hereditary spastic paraplegia mapping to chromosome 12q13, and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 757–763
- ³³ Reid E, Dearlove AM, Osborn O et al. A locus for autosomal dominant „pure“ hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 19q13. *A J Hum Genet* 2000; 66: 728–732
- ³⁴ Fontaine B, Davoine CS, Dürr A et al. A new locus for autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia, on chromosome 2q24-q34. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 702–707
- ³⁵ Hazan J, Fonknechten N, Mavel D et al. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nature Genet* 1999; 23: 296–303
- ³⁶ Bürger J, Metzke H, Paternotte C et al. Autosomal dominant spastic paraplegia with anticipation maps to a 4-cm interval on chromosome 2p21-p24 in a large German family. *Hum Genet* 1996; 98: 371–375
- ³⁷ Nielsen JE, Krabbe K, Jennum P et al. Autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia: a clinical, paraclinical, and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 61–66
- ³⁸ Dürr A, Davoine C-S, Paternotte C et al. Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain* 1996; 119: 1487–1496
- ³⁹ Heinzlef O, Paternotte C, Mahieux F et al. Mapping of a complicated familial spastic paraplegia to locus SPG4 on chromosome 2. *J Med Genet* 1998; 35: 89–93
- ⁴⁰ Webb S, Coleman D, Byrne P et al. Autosomal dominant hereditary spastic paraparesis with cognitive loss linked to chromosome 2p. *Brain* 1998; 121: 601–609
- ⁴¹ Seri M, Cusano R, Forabosco P et al. Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 586–593
- ⁴² Elmslie FV, Hutchings SM, Spencer V et al. Analysis of GLRA1 in hereditary and sporadic hyperplexia: a novel mutation in a family cosegregating for hyperplexia and spastic paraparesis. *J Med Genet* 1996; 33: 435–436
- ⁴³ Vazza G, Zortea M, Boaretto F et al. A new locus for autosomal recessive spastic paraplegia associated with mental retardation and distal motor neuropathy, SPG14, maps to chromosome 3q27-q28. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 504–509
- ⁴⁴ Hentati A, Pericak-Vance MA, Hung W-Y et al. Linkage of „pure“ autosomal recessive familial spastic paraplegia to chromosome 8 markers and evidence of genetic locus heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1263–1267
- ⁴⁵ Martinez Murillo F, Kobayashi H, Pegoraro E et al. Genetic localization of a new locus for recessive familial spastic paraparesis to 15q13–15. *Neurology* 1999; 53: 50–56
- ⁴⁶ De Michele G, De Fusco M, Cavalcanti F et al. A new locus for autosomal recessive hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 16q24.3. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 135–139
- ⁴⁷ Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998; 93: 973–983
- ⁴⁸ De Laurenzi V, Rogers CG, Hamrock DJ et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1996; 12: 52–57
- ⁴⁹ Richter A, Rioux JD, Bouchard JP et al. Location score and haplotype analysis for the locus for autosomal dominant spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, in Chromosome region 13q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 768–775
- ⁵⁰ Jouet M, Rosenthal A, Armstrong G et al. X-linked spastic paraplegia, (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nat Genet* 1994; 7: 402–407
- ⁵¹ Saugier-Verber P, Munnich A, Bonneau D et al. X-linked spastic paraplegia and Pelizaeus-Merzbacher disease are allelic disorders at the proteolipid protein locus. *Nat Genet* 1994; 6: 256–262
- ⁵² Cambi F, Tang X-M, Cordray P et al. Refined genetic mapping and proteolipid mutation analysis in X-linked pure hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 1996; 46: 1112–1117
- ⁵³ Paternotte C, Rudnicki F, Fizames C et al. Quality assessment of whole genome mapping data in the refined familial spastic paraplegia interval on chromosome 14q. *Genome Res* 1998; 8: 1216–1227
- ⁵⁴ Shangzhi H, Zhuyu , Hui L et al. Another pedigree with pure autosomal dominant spastic paraplegia (AD-FSP) from Tibet maps to 14q11.2-q24.3. *Hum Genet* 1997; 100: 620–623
- ⁵⁵ Gispert S, Santos N, Damen R et al. Autosomal dominant familial spastic paraplegia: reduction of the FSP1 candidate region on chromosome 14q to 7cM and locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 183–187
- ⁵⁶ Reid E, Dearlove AM, Whiteford ML et al. Autosomal dominant spastic paraplegia. Refined SPG8 locus and additional genetic heterogeneity. *Neurology* 1999; 53: 1844–1849

Dr. med. Anke Visbeck

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

E-mail: visbeck@neurologie.klinik.uni-mainz.de