

Dr. Michaela Auer-Grumbach, Graz

Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik Graz, Harrachgasse 21/8, 8010 Graz;

Tel: ++43-316-380-4111; E-Mail auer-grumbach@aon.at

Hereditäre spastische Spinalparalysen (= HSP = familiäre spastische Spinalparalysen = FSP = spastische Spinalparalysen = SSP)

1. Allgemeines

Die hereditären spastischen Spinalparalysen (HSP), auch familiäre spastische Spinalparalysen (FSP) bzw. spastische Spinalparalysen (SSP) genannt, zählen zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Als Ursache wird eine Funktionsstörung der langen Nervenbahnen durch das zentrale Nervensystem (das sind das Gehirn und das Rückenmark) angenommen. Das Hauptsymptom ist eine langsam fortschreitende Steifigkeit (= Spastizität) der unteren Extremitäten (= Beine). In Abhängigkeit davon, ob noch zusätzliche Beschwerden vorliegen, werden die SSP in zwei Hauptgruppen, die reinen ("pure") und die komplizierten ("complicated") Formen unterteilt. Die Häufigkeit der SSP wird auf 2.0 -9.6 Fälle / 100.000 Einwohner geschätzt.

Die SSP tritt familiär gehäuft auf, d.h. sie kann von einer betroffenen Person oder aber auch von zwei nicht betroffenen Eltern, die eine gleiche krankheitsauslösende Veränderung einer Erbanlage (= Mutation) tragen, weitergegeben werden. Der Schweregrad der Krankheitsausprägung kann auch innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich sein. Es wird daher nicht selten beobachtet, dass ein Familienmitglied trotz gleicher Veranlagung für diese Erkrankung keine oder nur minimale Krankheitszeichen aufweist, während andere Betroffene eine schwere Gangstörung entwickeln. Ursache für die Entstehung der Erkrankung ist immer das Vorhandensein einer Mutation. Genetische Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass es mehr als 30 verschiedene Mutationen gibt, die zum Krankheitsbild der SSP führen können. Die verschiedenen Vererbungsmöglichkeiten (autosomal dominant, autosomal rezessiv, x-gebunden) sind im Anhang beschrieben. Seltener tritt die SSP sporadisch auf, d. h. weitere Personen in der Familie sind nicht erkrankt. Hier ist eine Voraussage über das Risiko einer Weitervererbung nur dann möglich, wenn die ursächliche Mutation durch eine genetische Untersuchung bestimmt werden kann.

2. Einteilung und klinisches Erscheinungsbild

2.1. Die häufigste Form der SSP ist die *reine* ("*pure = uncomplicated*) SSP/HSP. Sie wurde erstmals 1880 von Strümpell beschrieben, der bei zwei Brüdern eine schwere, spät beginnende spastische Lähmung (= Parese) der unteren Extremitäten beobachtete. Seither wurden zahlreiche weitere Familien berichtet. Der Krankheitsbeginn variiert oft sogar innerhalb einer Familie sehr stark. So kann die Erkrankung bereits in den ersten Lebensjahren beginnen oder aber auch wesentlich später. Auch ein Auftreten nach dem 60. Lebensjahr ist möglich. Die ersten Beschwerden bestehen in einer Gangunsicherheit und Steifigkeit in den Beinen, die im Laufe der Jahre zunimmt und bei schweren Verlaufsformen das Gangbild er bis hin zur Gehunfähigkeit und Rollstuhlabhängigkeit bei etwa 20-30% erheblich beeinträchtigen kann. Bis zu 50% der Betroffenen haben Probleme beim Harnlassen, die sich v.a. in verstärktem und häufigem Harndrang äußern. Nur selten kommt es zu Problemen beim Stuhlgang oder den Sexualfunktionen. Gelegentlich wurden leichte Gedächtnisprobleme nach längerem Krankheitsverlauf beschrieben. Bis zu 25% der betroffenen Personen bleiben asymptomatisch, d.h. dass sie die krankmachende Mutation von dem betroffenen Elternteil zwar geerbt haben, die Krankheit bei ihnen selbst jedoch nicht zum Ausbruch kommt (sie sind also nur sog. Merkmalsträger). Dies spricht einerseits für den gelegentlich gutartigen Charakter der Erkrankung, bedeutet aber andererseits, dass die Erkrankung auf die Nachkommen weiterererbt werden kann. Diese asymptomatischen Formen haben somit große Bedeutung für die richtige genetische Beratung der Patienten.

Die Lebenserwartung bei SSP ist im allgemeinen nicht verändert.

2.2. Die *komplizierte SSP* ("*complicated SSP/HSP*") ist ähnlich der reinen SSP, zeigt aber neben der beschriebenen spastischen Lähmung der unteren Extremitäten auch andere Krankheitssymptome. So können beispielsweise zusätzlich eine Sprachstörung, eine Intelligenzminderung, eine Epilepsie, ein Muskelschwund, eine Polyneuropathie oder auch andere Symptome bestehen. Auch hier kommen verschiedene Vererbungsmöglichkeiten vor. Verschiedene Mutationen wurde auch für diese Formen bereits beschrieben.

3. Wichtige Untersuchungen zur Abklärung und Diagnosesicherung der SSP

3.1. *Neurologischen Untersuchung*: hier findet man bei Patienten mit SSP meist sehr lebhaftes Muskeleigenreflexe, positive Pyramidenzeichen und einen erhöhten Muskeltonus in den Beinen. Gefühlsstörungen gehören nicht zum Krankheitsbild der reinen SSP. Selten besteht eine Schwäche einzelner Muskelgruppen. Ca. 30 - 50 % haben eine veränderte Fußform. Die

oberen Extremitäten (= Arme) zeigen nur sehr selten neurologische Abweichungen, gelegentlich sind auch hier die Muskeleigenreflexe gesteigert.

3.2. Zusatzuntersuchungen wie *Elektromyographie* (Untersuchung des Muskeln mit einer Nadelelektrode) und *Elektroneurographie* (= Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit) sind unauffällig. Die *Messung der zentralen motorischen Leitungszeiten* ergibt häufig eine Verzögerung zu den unteren Extremitäten.

3.3. *Magnetresonanzuntersuchung des Gehirns und Rückenmarks*: diese Untersuchungen werden meist bei einer Erstuntersuchung durchgeführt und dienen v.a. dazu andere Erkrankungen auszuschließen. Der Befund ist bei der klassischen SSP meist normal oder zeigt geringfügige Abweichungen von der Norm in bestimmten Gehirn- und Rückenmarksregionen.

3.4. *Bestimmung verschiedener Laborparameter* (z.B. überlangkettige Fettsäuren, Vitamin B12, Folsäure, Virus-Antikörper, Luesserologie, etc.): Die Bestimmung dieser Parameter dient ebenso dem Ausschluss bzw. Nachweis anderer Erkrankungen. Dies ist v.a. bei den sporadischen Formen von großer Bedeutung.

3.5. *Molekulargenetische Diagnostik*: In den letzten Jahren ist es in manchen Fällen durch zahlreiche neue Erkenntnisse der Forschung möglich geworden, die krankmachende Mutation durch eine *molekulargenetische Abklärung* zu bestimmen. Die Methode ist allerdings derzeit nur für bestimmte Formen anwendbar und ein Gentest für Einzelpersonen bisher nur für wenige Formen zur Verfügung steht. Die häufigste Ursache für die reine vererbte SSP (= "pure HSP") sind Mutationen im Spastin Gen (SPG4). Sie werden in ca. 30-50 % der Fälle gefunden. Daneben gibt es zahlreiche weitere Möglichkeiten, die nur zu einem geringen Teil auch in Routinelabors getestet werden können. Die Kenntnis der Mutation ermöglicht eine bessere Beratung der Patienten in Bezug auf die Prognose und die Wahrscheinlichkeit der Weitervererbung, eröffnet derzeit aber noch keine Möglichkeit für die Einleitung einer ursächlichen Therapie der Erkrankung. Der genetischen Testung muss immer eine entsprechende Beratung vorausgehen.

4. Therapie der (reinen und komplizierten) SSP

Leider gibt es bis heute noch keine ursächliche Therapie der einzelnen Formen der SSP. Der Krankheitsverlauf kann manchmal durch regelmäßige Physiotherapie oder auch Hippotherapie (=Bewegungstherapie mit Pferden) positiv beeinflusst werden. Die Steifigkeit

der Muskulatur kann durch verschiedene Medikamente (Antispastika, Botulinumtoxin) vermindert werden.

Literatur beim Verfasser

ANHANG: Allgemeine Vererbungslehre

1. Allgemeine Begriffe

Die Humangenetik beschäftigt sich mit der Vererbungslehre. Die **Gene** sind die **Träger der Erbinformationen**. Sie befinden sich im Zellkern der Körperzellen und sind auf 23 **Chromosomenpaare** verteilt, wobei bei jedem Paar ein Chromosom von der Mutter und das andere vom Vater geerbt wurde. Als *Autosomen* werden die Chromosomen 1 - 22 bezeichnet, die bei Mann und Frau gleich aussehen. Das 23. Chromosomenpaar sind die *Geschlechtschromosomen* X und Y. Sie bestimmen das Geschlecht eines Menschen. Der menschliche Chromosomensatz ist somit entweder: 46, XX - weiblich oder 46, XY - männlich. Als **Mutationen** bezeichnet man Veränderungen der Gene, die zu unterschiedlichen Krankheiten führen können.

Die Chromosomen bestehen aus der sogenannten **DNA**, die die einzelnen Gene aufbaut. Nachdem die DNA des Menschen vor kurzem zur Gänze entschlüsselt wurde, schätzt man, dass ungefähr 50.000 Gene auf den menschlichen Chromosomen liegen. Für ca. 1.300 Erkrankungen hat man zur Zeit auch schon spezifische Veränderungen (Mutationen) in den entsprechenden Genen gefunden.

2. Monogen bedingte Krankheiten

Hierbei handelt es sich um Erkrankungen, bei denen lediglich durch die Veränderung in einem einzigen Gen (= *monogen*) eine Krankheit zum Ausbruch kommt, im Gegensatz zu polygenen Krankheiten, bei welchen mehrere Gene Veränderungen aufweisen müssen, damit die Krankheit entsteht. Dieses veränderte (mutierte) Gen befindet sich auf einem bestimmten Bereich eines Chromosoms, dem sog. **Genort**. Da alle unsere Erbanlagen doppelt vorkommen (Chromosomenpaare), kann jeweils nur ein Chromosom an die Nachkommen weitervererbt werden. Ob im Falle einer Mutation nun das veränderte, vom Vater oder von der Mutter stammende, oder das nicht veränderte Chromosom weitergegeben wird, unterliegt dem Zufall.

Man kann nach dem Vererbungsmuster *autosomal dominante*, *autosomal rezessive*, *X-chromosomal dominante* und *X-chromosomal rezessive Erkrankungen* unterscheiden.

2.1. Autosomal-dominante Vererbung

Unter *dominanter* Vererbung versteht man, dass durch nur eine veränderte Erbanlage (Gen), eine Erkrankung ausbrechen kann. Autosomal-dominant bedeutet, dass die Veränderung auf einem Autosom (Chromosom 1-22) liegt.

2.2. Autosomal-rezessive Vererbung

Autosomal rezessiv bedeutet, dass eine Krankheit nur dann zum Ausbruch kommt, wenn sich auf beiden Chromosomen (1-22) die gleiche Veränderung (Mutation) in einem bestimmten Gen findet, d.h. jeweils eine Veränderung vom Vater und eine von der Mutter geerbt wurde. Die Eltern sind dabei nicht erkrankt.

Beispiel 2 (autosomal-rezessive Vererbung):

Für ihre Kinder gibt es drei Möglichkeiten:

- Das Kind erbt von beiden Eltern das nicht veränderte Chromosom. Das Kind erkrankt nicht und kann auch keine veränderte Erbanlage weitergeben. (25%-ige Wahrscheinlichkeit)
- Das Kind erbt ein verändertes und ein nicht verändertes Chromosom. Es erkrankt selbst nicht, kann aber die veränderte Erbanlage auf die Nachkommen weitergeben (50%-ige Wahrscheinlichkeit)
- Das Kind erbt von beiden Eltern das veränderte Chromosom und hat daher das veränderte Gen doppelt. Die Krankheit kann also ausbrechen (25%ige Wahrscheinlichkeit). Das Kind selbst kann wiederum nur ein krankes Chromosom weitervererben.

2.3. X-chromosomale Vererbungen

Bei den X-chromosomalen Erkrankungen liegt der Genort für die entsprechende Erkrankung auf einem Geschlechtschromosom (dem X-Chromosom) und das bedeutet, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit *abhängig vom Geschlecht* ist. Auch bei der X-chromosomal Vererbung wird zwischen dominant und rezessiv wirkenden Veränderungen unterschieden.

Beispiel 3 (X-chromosomal-dominante Vererbung):

Bei den **X-chromosomal dominanten Vererbungen** genügt eine Veränderung an einem betroffenen X-Chromosom, damit es zur Ausprägung der Erkrankung kommt. Dabei gibt auf Grund der Vererbungsregeln der Mann sein X-Chromosom an alle Töchter weiter, d.h. wenn der Vater erkrankt ist, sind alle Töchter betroffen, die Knaben aber immer gesund, da sie das Y-Chromosom erhalten. Falls die Mutter das Krankheitsmerkmal trägt, sind die Töchter und die Knaben mit jeweils 50%-iger Wahrscheinlichkeit erkrankt.

Beispiel 4 (X-chromosomal -rezessive Vererbung):

Bei der **X-chromosomal rezessiven Vererbung** müssen bei einer Frau auf beiden X-Chromosomen die Genveränderungen vorhanden sein, damit es zur Krankheitsausprägung kommt. Befindet sich das veränderte Gen nur auf einem der beiden X-Chromosomen, so wird es von dem nicht veränderten Gen auf dem anderen X-Chromosom in seiner Ausprägung sozusagen überdeckt und die Frauen sind daher gesund. Da sie aber das veränderte X-Chromosom mit einer 50%-igen Wahrscheinlichkeit an ihre Söhne und Töchter weitergeben können, werden sie als Überträgerinnen (=Konduktorinnen) bezeichnet. Wiederum erkranken dann die Töchter (die ein 2. X-Chromosom vom Vater haben) nicht, die Söhne zeigen dann aber die Krankheit, da sie nur ein X-Chromosom haben und vom Vater das Y-Chromosom erben, das die Krankheit nicht überdecken kann.