

Klinische Aspekte, Genetik und Therapie

Hereditäre spastische Spinalparalysen erkennen und behandeln

Die hereditären spastischen Spinalparalysen umfassen eine Gruppe neurogenetischer Erkrankungen, die durch eine progrediente beinbetonte Spastik gekennzeichnet sind. Dabei basiert die Diagnose neben der Analyse klinischer Symptome und der Bildgebung hauptsächlich auf einer genetischen Testung. Diese Genanalysen könnten auch bei der Suche nach kausalen Therapien hilfreich sein.

SVEN KLIMPE

Hereditäre spastische Spinalparalysen (HSP) sind primär genetisch bedingte Erkrankungen, die altersabhängig nahezu vollständig penetrant sind. Die Diagnose wird bei HSP durch eine Genanalyse gesichert, wenn

sich durch Anamnese und Bildgebung Hinweise darauf verdichten. Moderne Verfahren der genetischen Testung ermöglichen zwar bei etwa 70 % der autosomal-dominanten Fälle eine Diagnosesicherung, jedoch nur in 50 % der auto-

somal-rezessiven und weniger als 30 % der sporadischen Fälle [1]. Die Genetik ist komplex und umfasst derzeit circa 200 mit Spastik assoziierte Gene. Neben der Diagnosesicherung ist eine genetische Analyse auch wichtig, um die Pathophysiologie zu verstehen und kausale Therapieansätze zu entwickeln. Sowohl die genetische Basis als auch das phänotypische Spektrum der HSP können mit hereditären Ataxien überlappen [2].

Bei der Behandlung liegt der Fokus darauf, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern, außerdem können Physio- und Ergotherapie sowie eine medikamentöse Behandlung helfen, die Spastik zu reduzieren und die Mobilität zu verbessern. Blasenstörungen, Schmerzen und Depressionen sind häufige Begleiterscheinungen von HSP und beeinträchtigen die Lebensqualität teils erheblich.

In der neurologischen Praxis stellen sozialmedizinische Aspekte wie der Grad der Behinderung (GdB), Berentung, Rehabilitation sowie Heil- und Hilfsmittelversorgung wesentliche Bausteine in der Betreuung Erkrankter dar.

Insgesamt ist die Behandlung eine multidisziplinäre Herausforderung, die enge Zusammenarbeit zwischen spezialisierten Zentren, Spezialistinnen und Spezialisten in Neurologie und Physiotherapie sowie anderen Fachdisziplinen erfordert. Eine frühe Diagnose und ein ganzheitlicher Behandlungsansatz können dazu beitragen, die Lebensqualität von Menschen mit HSP zu verbessern.



Abb. 1: Patientin mit HSP SPG7

Klinisches Spektrum

Die HSP umfassen eine klinisch wie genetisch heterogene Erkrankungsgruppe, die durch das Leitsymptom einer progredienten spastischen Paraparese beziehungsweise beinbetonten spastischen Tetraparese charakterisiert wird. Typisch für die Erkrankung ist ein ausgeprägter Scherengang mit spastischem Spitzfuß, Innenversion der Füße und Hyperlordose (**Abb. 1**).

Zu Beginn fallen meist ein steifer Gang, eine Stolperneigung beim Sport und Rückenschmerzen auf. Die Diagnose wird teils um Jahre verzögert gestellt, weil Betroffene zunächst orthopädisch behandelt werden, bis die Spastik in den Vordergrund tritt.

Die Erkrankungsschwere der HSP wird mit einer klinischen Skala, der Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS), gemessen [3]. Sie erlaubt es, den Schweregrad und die Progression vieler alltagsrelevanter Aspekte zu beurteilen. Getestet werden die Gehfähigkeit mit und ohne Hilfsmittel sowie die Gehstrecke ohne Pause, hinzu kommt eine Einschätzung der Einschränkungen beim Treppensteigen. Auch Begleitsymptome wie Schmerzen oder Blasenstörungen werden erfasst.

Bei der klinischen Untersuchung des spastischen Syndroms sollten auch Kniestrecker- und Adduktorenspastik beurteilt werden. Relevante Paresen bestehen meist an der Fußhebung, aber auch der Hüftabduktion. Klinisch relevant sind außerdem fixierte und nicht fixierte Kontrakturen am Sprunggelenk, auch als Spitzfußkontraktur bezeichnet, sowie an Knie- und Hüftbeugung.

Unterschieden werden „reine“ Verlaufsformen, bei denen die Folgen der Pyramidenbahnschädigung das klinische Bild dominieren, von „komplizierten“ HSP, bei denen vielfache und variable neurologische und nicht neurologische Zusatzsymptome vorliegen können [4]. Milde sensible Defizite in Form eines gestörten Vibrationssinnes sowie eine neurogene Blasenstörung mit Dranginkontinenz und Blasenentleerungsstörung sind auch bei Erkrankten mit „reiner“ HSP häufig. Alle weiteren Zusatzsymptome werden den „komplizierten“ Verlaufsformen zugerechnet. Dazu gehören Ataxien, periphere Neuropathien,

eine Dysarthrie oder Dysphagie, kognitive Beeinträchtigungen, Psychosen, Optikusatrophie oder extrapyramidal-motorische Symptome [1].

Früh manifestierende HSP zeigen oft einen langsameren Verlauf [1]. Der Erkrankungsbeginn ist variabel, mit einem ersten Altersgipfel in der Kindheit: Circa 10 % aller Fälle manifestieren vor dem fünften Lebensjahr. Ein zweiter Gipfel liegt um das 40. Lebensjahr.

Ein später Erkrankungsbeginn ist dabei mit einer rascheren Verschlechterung der Gehfähigkeit assoziiert [1]. Diese Beobachtung bestätigt sich auch im Hilfsmittelgebrauch der HSP-Betroffenen. Im Median ist die Hälfte aller Betroffenen erst 22 Jahre nach Erkrankungsbeginn auf eine Gehstütze wie einen Stock oder Rollator angewiesen. 37 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung benutzt lediglich ein Viertel regelmäßig einen Rollstuhl zur Fortbewegung. Für Patientinnen und Patienten mit einem höheren Lebensalter bei Erstmanifestation beträgt die Zeitspanne bis zum Verlust der freien Gehfähigkeit dagegen meist nur wenige Jahre [1].

Ergänzende Diagnostik

Die Erfassung des Schweregrades der HSP sollte standardisiert in regelmäßigen Abständen, zum Beispiel einmal jährlich, mit der SPRS dokumentiert werden. Darüber hinaus sind ergänzende evozierte Potenziale hilfreich zur Erfassung und Dokumentation der Ausprägung des klinischen Syndroms. Dabei werden somatosensorische evozierte Potenziale für die Hinterstränge und motorisch evozierte Potenziale beziehungsweise die transkranielle Magnetstimulation für die Pyramidenbahn herangezogen. Untersuchungen der Nervenleitgeschwindigkeit zur Erfassung einer Polyneuropathie und Einordnung in eine „reine“ oder „komplizierte“ HSP sind ebenfalls sinnvoll. Bei Betroffenen, die mit Hilfsmittel gehen, können Karpaltunnelsyndrome durch die Kompression am Handgelenk entstehen.

Diagnostik bei klinischen Zeichen

Bei sporadischen Fällen oder unklarer Familienanamnese ist vor einer genetischen Analyse eine weitergehende Abklärung sinnvoll (**Abb. 2**). MRT-Unter-

Seltene Erkrankungen in der Praxis

Seltene Erkrankungen rechtzeitig erkennen und behandeln – das ist Thema der neuen Serie im NeuroTransmitter.

Teil 1: Friedreich-Ataxie

Teil 2: Hereditäre spastische Spinalparalysen

Teil 3: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Teil 4: Mutationen der Superoxiddismutase 1 (Amyotrophe Lateralsklerose)

Teil 5: Spinale Muskelatrophie

Teil 6: Myasthenia gravis



© PrettyVectors / Stock.adobe.com:
koto_feja / Getty Images / iStock

suchungen von Schädel, Hals- und Brustwirbelsäule sind erforderlich, um symptomatische Ursachen einer Paraspastik oder beinbetonter Tetraspastik, zum Beispiel entzündlich, vaskulär oder lokal komprimierend, auszuschließen. Auch eine Lumbalpunktion zum Ausschluss eines chronisch entzündlichen Prozesses, wie einer primär chronisch progredienten Multiplen Sklerose oder Neurosarkoidose, ist sinnvoll. Laborchemisch gibt es ebenfalls eine breite Differenzialdiagnostik, die sich am klinischen Erscheinungsbild orientieren sollte. Zu diskutieren ist aber zumindest die Analyse der Antikörper des humanen T-lymphotropen Virus 1/2 zum Ausschluss einer tropischen Spinalparalyse. Hinzu kommt die Bestimmung überlangkettiger Fettsäuren zum Ausschluss einer Adrenomyeloneuropathie bei Verdacht auf einen x-chromosomalen Erbgang. Patientinnen haben möglicherweise mildere Symptome und gelten als „symptomatische Konduktorinnen“. Auch ein chronischer Vitamin-B12-Mangel mit funikulärer Myelose sollte ausgeschlossen werden, indem die Vitamin-B12- und Holotranscobalaminwerte gemessen werden. In unseren Breiten ist der Fall selten, aber auch ein Vitamin-E-Mangel kann eine HSP-ähnliche Erkrankung verursachen.

Genetische Diagnostik

Nach Ausschluss einer symptomatischen Genese ist eine genetische Diagnostik sinnvoll, auch wenn bislang keine

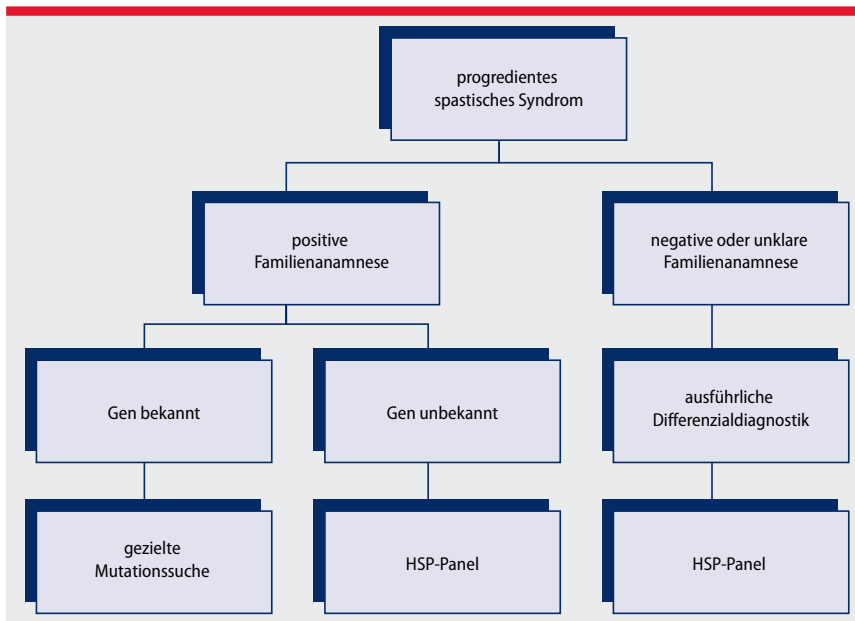


Abb. 2: Ablauf der Diagnostik bei progredientem spastischem Syndrom

zugelassenen therapeutischen Optionen existieren. Es besteht ein „Recht auf Diagnose“, zudem sollten gegebenenfalls Familienangehörige beraten werden. Die Diagnose beeinflusst auch zum Beispiel die Berufswahl. Allerdings verursachen nur wenige der HSP-Gene spezifische, charakteristische Phänotypen, die eine genetische Diagnostik eingrenzen könnten. Daher wird meist eine breite genetische Analyse für die Diagnosesicherung durchgeführt. Technisch ist das inzwischen zuverlässig, zeiteffizient und kostengünstig über Next Generation Sequencing(NGS)-basierte Verfahren möglich.

Im Gegensatz zu anderen Ländern, zum Beispiel England, gewährt der einheitliche Bewertungsmaßstab in Deutschland keine komplette Sequenzierung des Genoms, sondern im Normalfall nur eines Genpanels von bis zu 25 Kilobasen pro Jahr (GOP 11513). Das entspricht durchschnittlich vier Genen und kostet die Krankenkassen 2.850 € – Sachkosten und Befund eingeschlossen. Im Jahr 2024 startete ein vom G-BA gefördertes Modellvorhaben unter dem Namen „Genomsequenzierung“, um diese Situation zu verändern.

Für umfassendere Untersuchungen, zum Beispiel einer negativen Testung bei eindeutiger Familienanamnese, ist ein

Antragsverfahren nötig, das von spezialisierten Instituten durchgeführt wird.

HSP gehören zu den genetisch heterogensten Erkrankungen überhaupt. Derzeit sind 80 Geneorte für die HSP beschrieben, die mit Spastic Paraplegia Gene (SPG) bezeichnet und von SPG1 [5] bis SPG80 [6] durchnummeriert wurden. Die Zahl an neu entdeckten Genloci nimmt immer weiter zu. Zusätzlich sind jedoch zahlreiche Gene mit HSP-Phänotypen vergesellschaftet, die nicht als klassische SPG-Gene kategorisiert sind und aus dem Formenkreis hereditärer Ataxien, hereditärer motorischer Neuropathien oder anderer Motoneuronerkrankungen stammen [2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Autosomal-dominante HSP

Autosomal-dominante HSP manifestieren sich häufig als reine HSP und sind in Deutschland für circa 43 % aller Fälle verantwortlich [1].

Unter den autosomal-dominanten HSP-Genen nimmt das SPAST-Gen (SPG4) eine Sonderstellung ein: SPG4 Mutationen lassen sich in über der Hälfte der autosomal-dominanten HSP [14, 15] und in rund 10–15 % der sporadischen HSP nachweisen [16]. Untersuchungen auf Mutationen im SPG4-Gen sollten aber nicht nur klassische Mutationstypen umfassen, sondern auch eine

Analyse großer genomischer Deletionen einschließen, die bei der SPG4 in bis zu 20 % der Fälle auftreten [17]. Die SPG4 beginnt im Mittel um das 30. Lebensjahr, der Zeitpunkt kann jedoch von der frühen Kindheit bis ins hohe Alter variieren. Die meisten SPG4-Fälle manifestieren als reine HSP [18, 19].

Das von SPG4 kodierte Protein „Spastin“ weist eine Funktion im Zelltransport und in der neuronalen Entwicklung auf [20, 21]. Es stabilisiert Mikrotubuli, unterstützt dennoch auch den Abbau nicht mehr benötigter Mikrotubulitransportstraßen. Auch während der neuronalen Entwicklung fördert Spastin Axonwachstum, Synapsenbildung und Zelltransport. Bei SPG4-Mutationen kommt es zur Akkumulation von dysfunktionalen Mikrotubuli mit gestörtem Zelltransport (Abb. 3).

Nach SPG4 sind SPG3, SPG10 und SPG31 die häufigen Ursachen autosomal-dominanter HSP. Die Häufigkeit liegt je bei < 5 % [2]. Typischerweise beginnt die SPG3 in der Kindheit und ist meist langsam progredient [22]. Patientinnen und Patienten mit SPG10 haben dagegen meist komplizierende Zusatzsymptome, wie kognitive Beeinträchtigungen, Atrophien der Handmuskulatur, Parkinsonismus, Hörminderung, Retinitis pigmentosa oder axonal sensorische Polyneuropathien [23, 24]. Eine Neuropathie mit Atrophie der Handmuskulatur wird als Silver-Syndrom bezeichnet und tritt oft bei SPG31 [25] und bei der durch BSC1.2-Mutationen verursachten SPG17 auf [26].

Autosomal-rezessive HSP

Die autosomal-rezessiven HSP sind klinisch wie auch genetisch weit heterogener als die autosomal-dominanten HSP und weisen häufiger einen komplexen Phänotyp auf. Bis auf wenige Ausnahmen sind einzelne autosomal-rezessive HSP-Gene jeweils nur für < 1 % der HSP verantwortlich. Aufgrund ihrer Häufigkeit spielen in Deutschland vorwiegend vier autosomal-rezessive Formen der HSP eine Rolle: Sowohl die SPG5 (CYP7B1) als auch die SPG35 (FA2H) werden durch Mutationen im Lipidstoffwechsel verursacht. Bei der SPG5 sind neben einer spastischen Paraparese ausgeprägte Hinterstrangsymptome auffäl-

lig [27]. Die SPG35 ist dagegen eine rasch progrediente Erkrankung mit frühem Beginn und schnellem Verlust der Gehfähigkeit. Zusätzliche komplizierende Symptome sind eine Schiefhalsstellung der Augen, eine zerebelläre Ataxie mit schwerer Dysarthrie und Dysphagie sowie extrapyramidal-motorische Symptome [8, 9]. Die SPG11 ist eine der wenigen HSP mit einem charakteristischen Phänotyp: Neben einem frühen Beginn und einer spastischen Paraparese zeigen sich oft eine zerebelläre Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie, distal betonte Muskelatrophien der oberen Extremitäten und kognitive Einschränkungen. Typisch ist auch eine Atrophie des Corpus callosum in der MRT [28].

Besonderheiten bei SPG7-Mutation

SPG7 kodiert für das Protein „Paraplegin“, eine ATP-Metalloprotease mit Funktion in den Mitochondrien [29]. Bei Mutationen des SPG7 besteht ein breites Spektrum an Phänotypen, die von der reinen HSP mit meist spätem Erkrankungsbeginn von im Mittel circa 35 Jahren [30] und langsamer Progredienz über eine spastische Ataxie mit Kleinhirnatrophie bis hin zu Manifestationen mit vorherrschender Ataxie reichen [8, 9, 10]. Häufiges Zusatzsymptom ist eine Optikusatrophy [31, 32]. Viele Betroffene in Deutschland weisen keine Konsanguinität in der Familienanamnese auf. Heterozygote Anlageträger ohne Symptome sind mit 0,5 % in der Bevölkerung häufig [30]. Daher handelt es sich oft um „bialellische Mutationen“, also unterschiedliche Mutationen in beiden Allelen des SPG7-Gens. Betroffene mit homozygoten „Loss-of-Function“-Mutationen, also einem vollständigen Verlust von Paraplegin, weisen dabei einen vorwiegenden „spastischen“ Phänotyp mit Pyramidenbahnzeichen auf. Bialellische Mutationen, vor allem mit Missense-Mutationen, also einer verminderten, aber noch teilweise erhaltenen Enzymaktivität, verursachen dagegen öfter eine Ataxie. Dies trifft vor allem auf Mutationen mit einer in Europa sehr häufigen Variante, der Ala510Val, zu.

Klassifikation

Durch die inzwischen oft durchgeführte NGS-basierte genetische Diagnostik fin-

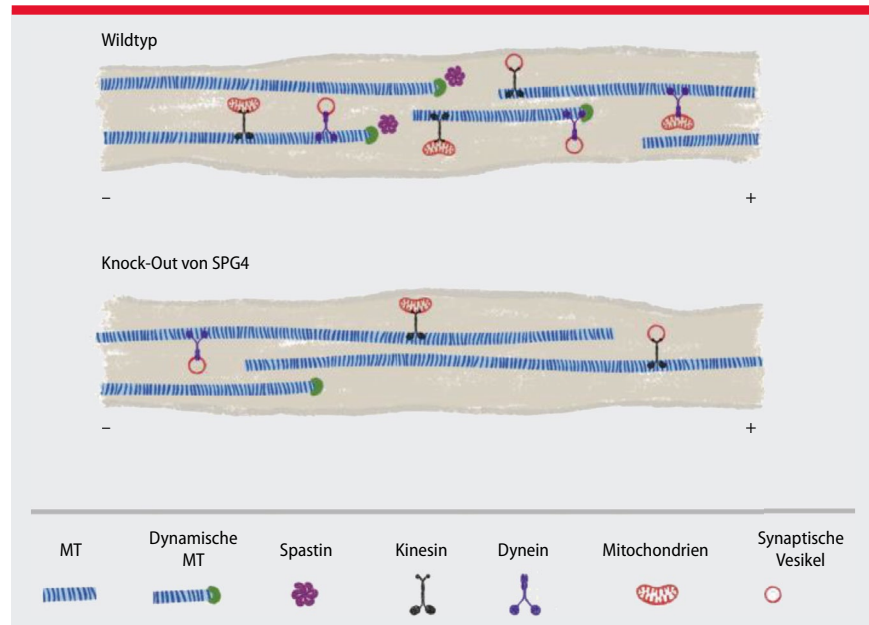


Abb. 3: Wildtyp-Spastin reguliert die Funktion und Dichte von Mikrotubuli (MT) für optimalen Zelltransport. Ohne Spastin („Knock-Out“) akkumulieren dysfunktionale MT (mod. nach [20]).

den sich häufiger Gene, bei deren Mutation die Phänotypen die klassischen Klassifikationen überschreiten. Beispiele sind die oben genannte SPG7, aber auch Mutationen des Gens FA2H, in beiden Fällen kann eine fettsäurehydroxylase-assoziierte Neurodegeneration oder Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn beziehungsweise eine Leukodystrophie ausgelöst werden [7, 33]. Hinzu kommen Mutationen von ATP13A2, die mit Ataxie beziehungsweise juvenilem Parkinsonismus assoziiert sind [11], Mutationen von SPG3, die eine sensible Neuropathie provozieren [12], und viele mehr. Langfristig könnte daher eine mehr pathophysiologisch orientierte Einteilung entstehen, die offen ist für die jeweilige Komplexität des Phänotyps [13]. Dennoch bleibt weiterhin ein beträchtlicher Anteil familiärer HSP-Fälle ohne genetische Diagnose. Die Ursache können bislang unentdeckte HSP-Gene oder neue beziehungsweise ungewöhnliche Mutationstypen, zum Beispiel nicht kodierende Varianten, und polygenetische Vererbungsmodi sein.

Therapie

Eine kausale Therapie der genetisch bedingten HSP besteht derzeit noch nicht.

Auch in Zukunft wird dies bis auf wenige Einzelfälle schwierig. Das liegt an der enormen genetischen Variabilität mit einer hohen Anzahl an bekannten HSP-Genen sowie intragenetischen Mutationen. Daher steht die symptomatische Therapie aktuell im Vordergrund.

Einzelne kausale Therapieansätze werden jedoch verfolgt. Kürzlich konnte eine virale vektorbasierte, intrathekale Gentherapie bei Mäusen mit SPG50-Knock-Out eine Verbesserung der Motorik erzeugen [34].

Mutationen im SPG5-Gen führen zu einer Störung im Lipidstoffwechsel [35]. Schöls et al. konnten zeigen, dass durch den Wirkstoff Atorvastatin toxische Lipidmetaboliten signifikant reduziert werden können. Das ist ein Beispiel dafür, warum das Verständnis der Genetik und Pathophysiologie wichtig für die Entwicklung therapeutischer Optionen ist.

Spastik

Zur medikamentösen Therapie der Spastik stehen zum Beispiel Baclofen und Tizanidin zur Verfügung. Problematisch können kognitive Nebenwirkungen und Müdigkeit sein. Außerdem kann eine reduzierte Spastik auch zu einer reduzierten Stabilität führen, zusätzlich verstärkt

sich in manchen Fällen eine bestehende Inkontinenz. Bei auch nachts bestehender Spastik hilft aber oft eine Dosis von 10–25 mg Baclofen. Pridinol wird oft besser vertragen, hat aber auch einen geringeren Effekt. Eine intrathekale Baclofenpumpe kann bei starken Kontrakturen mit beeinträchtigter Körperhygiene eine Option darstellen, weil kaum zentralnervöse Nebenwirkungen bestehen und die Dosis individuell angepasst werden kann. Botulinumtoxin ist zur Reduktion der Adduktorenspastik oder Spitzfußkontrakturen hilfreich, aber keine Krankenkassenleistung. Es muss privat bezahlt oder über einen Off-Label-Antrag genehmigt werden.

Operative Maßnahmen stellen in speziellen Fällen eine Option dar. Die Behandlung nach Ulzibat wird in wenigen spezialisierten Zentren angeboten und kann das Gangbild verbessern und die Spastik verringern. Dabei werden durch multiple Mikroinzisionen kontrakte Muskel- und Bindegewebsstrukturen gelöst („Myofasziotomie“). Bei schwerster Spitzfußkontraktur mit Innenversion kann auch eine Sehnenumlagerung diskutiert werden.

Medizinisches Cannabis stellt eine gute Option dar, wenn sich die Standardtherapien als unverträglich oder wirkungslos erweisen. Dronabinol-Tropfen, Nabiximols oder in seltenen Fällen auch Cannabisblüten werden als gut wirksam und besser verträglich beschrieben, auch in Bezug auf spastikbedingte Schmerzen. Meist werden die Anträge bei guter Darlegung der bisherigen frustrierten Behandlungen auch bewilligt, insbesondere seit der Cannabislegalisierung im April 2024. Seitdem werden auch keine Betäubungsmittelrezepte mehr benötigt, eine Verordnung per E-Rezept ist möglich.

Inkontinenz

Die meisten Betroffenen leiden unter einem imperativen Harndrang oder einer Inkontinenz mit und ohne Restharnbildung, hinzu kommen häufige Blaseninfekte. Eine neuro-urologische Abklärung ist sinnvoll, um zwischen einer hyperaktiven Blase und einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie zu differenzieren und eine gezielte Medikation zu verordnen. Hilfreiche Medikamente sind Tros-

pium (3 x 15 mg/Tag, maximal 45 mg/Tag), oder Oxybutinin (5–15mg). Um Harnwegsinfekte zu verhindern, kann prophylaktisch Methionin (2–3 x 500 mg) eingenommen werden (Privatrezept). Botulinumtoxin kann in die Blase oder den Schließmuskel injiziert werden, das erfordert jedoch anschließend meist eine Selbstkatherisierung. Insgesamt sind Harn- und Stuhlinkontinenz sowie Störungen der Sexualität häufige Beschwerden, auch bei reiner HSP, die oft nicht spontan berichtet werden [36].

Schmerzen

Schmerzen entstehen bei der HSP durch Kontrakturen, eine Fehlbelastung der Gelenke mit vorzeitiger Arthrose oder muskuläre Steife. Meist wird auch Lumbalgie angegeben. Die Schmerztherapie muss immer multimodal erfolgen und neurophysiologische Krankengymnastik, Spastiktherapie sowie möglichst eigenes Training umfassen. Auch Cannabis stellt eine Behandlungsmöglichkeit bei therapieresistenten Schmerzen dar.

Depressionen

Viele Betroffene weisen Zeichen einer Depression auf. Im Beck-Depressions-Inventar konnte ein erhöhter Wert bei 58 % der Erkrankten nachgewiesen werden, wobei der Großteil (44 %) nur milde depressive Symptome zeigte [37]. Die Symptome einer Depression konnte ebenso eine deutsche Studie belegen [36]. Eine antidepressive Therapie sowie Psychotherapie, auch zur Krankheitsbewältigung, sind indiziert.

Lebensqualität

Aufgrund der komplexen Symptomatik ist die Lebensqualität vieler Betroffener beeinträchtigt. Mittels standardisierter Fragebogen wie dem Short-Form-36 konnte herausgestellt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität je nach Schwere der Erkrankung und vor allem bei komplizierten Verlaufsformen reduziert ist [38]. Ein neuer, HSP-spezifischer Fragebogen wurde von der Gruppe „TREAT-HSP“ entwickelt [39].

Sozialmedizinische Aspekte

Viele Betroffene sind durch die spastische Gangstörung und einen meist erforderlichen Hilfsmittelgebrauch in ihrem

Bewegungsradius eingeschränkt. Wege, zum Beispiel zur und bei der Arbeit, werden dabei im Verlauf der Erkrankung immer beschwerlicher. Aber auch Sozialkontakte und Anforderungen im Alltag wie Arztbesuche, Einkaufen, Behördengänge und Haushalt fallen immer schwerer. In vielen Fällen wird schon früh ein Antrag auf Schwerbehinderung gestellt, was Anfragen der Versorgungsämter nach sich zieht. Für viele Betroffene sind schon kurze Wege nur noch mit Gehhilfe oder Rollator machbar, sodass das Merkzeichen „außergewöhnliche Gehbehinderung“ (aG) eine spürbare Entlastung bringt. Allerdings ist die Vergabepraxis der Versorgungsämter für das Zeichen aG oft erratisch und es müssen Widersprüche formuliert werden. Hierbei sollten Ärztinnen und Ärzte auf wesentliche Aspekte der Gehbehinderung durch die spastische Gangstörung hinweisen. Beispielsweise kann erwähnt werden, dass die erkrankte Person nur mit komplett geöffneter Tür ins Auto einsteigen kann, Hilfe beim Ein- und Aussteigen braucht und Verletzungsgefahr beziehungsweise eine Gefahr der Sachbeschädigung besteht. Viele Verfahren werden auch vor dem Sozialgericht verhandelt.

Auf die Erwerbstätigkeit hat die Erkrankung ebenfalls oft negative Auswirkungen. Neben einer eingeschränkten Berufswahl durch die körperliche Behinderung kommt es häufig zu Früh- oder Teilberentungen mit daraus entstehenden finanziellen Nachteilen. Hier ist von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten Unterstützung dabei gefordert, entsprechende Anträge für die Rentenversicherung oder zur Teilhabe am Arbeitsleben auszufüllen, zum Beispiel für eine Umschulung oder Umbaumaßnahmen am PKW.

Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sind oft erforderlich, um die Erwerbsfähigkeit zu erhalten oder die Therapien zur Symptomkontrolle zu intensivieren. Problematisch kann dabei sein, dass nicht alle neurologischen Rehabilitationskliniken Erfahrung mit HSP haben, weshalb die Behandlungen teilweise nicht an die spezifischen Probleme der Betroffenen angepasst sind. Gute Behandlungskonzepte weisen zum Beispiel die Klinik Hoher Meißner in Bad Soo-

den-Allendorf und die Kliniken Schmieder am Bodensee auf.

Zusätzlich kann der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe förderlich sein, um sich zu HSP-spezifischen Themen mit anderen Betroffenen auszutauschen. Beispiele dafür finden sich unter folgenden Links: <https://hsp-selbsthilfegruppe.de/> und <https://gehn-mit-hsp.de/>.

Fazit für die Praxis

Durch die großen Fortschritte in der genetischen Forschung konnten inzwischen circa 80 HSP-Gene charakterisiert werden. So ist heute für die meisten Patientinnen und Patienten mit HSP eine exakte genetische Diagnosestellung möglich, wenn moderne Hochdurchsatzverfahren zum Einsatz kommen. Um die Ergebnisse einer solchen Genanalyse zu interpretieren, sind eine profunde klinische Charakterisierung der Erkrankten und spezialisierte Kenntnisse über das phänotypische Spektrum einzelner Gene notwendig. Hierzu wird die Vorstellung von Patientinnen und Patienten in spezialisierten Einrichtungen empfohlen, in denen auch klinische Studien angeboten und neue Therapien entwickelt werden. Diese haben sich in der Gruppe „TREAT-HSP“ zusammengeschlossen. Die Website der Gruppe findet sich unter www.treathsp.net, dort gibt es auch eine Liste der HSP-Ambulanzen.

Literatur

- Schule R et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol.* 2016;79(4):646-58
- Schüle R, Schöls L. Ataxien und hereditäre spastische Spinalparalysen. *Nervenarzt.* 2017;88(7):720-7
- Schule R et al. The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity. *Neurology.* 2006;67(3):430-4
- Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet.* 1983;1(8334):1151-5
- Jouet M et al. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the LI gene. *Nat Genet.* 1994;7(3):402-7
- Nan H et al. UBAP1 mutations cause juvenile-onset hereditary spastic paraplegias (SPG80) and impair UBAP1 targeting to endosomes. *J Hum Genet.* 2019;64(11):1055-65
- Kruer MC et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann Neurol.* 2010;68(5):611-8
- Klebe S et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain.* 2012;135(Pt 10):2980-93
- van Gassen KL et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain.* 2012;135(10):2994-3004
- Pfeffer G et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology.* 2015;84(11):1174-6
- Estrada-Cuzcano A et al. Loss-of-function mutations in the ATP13A2/PARK9 gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain.* 2017;140(2):287-305
- Guelly C et al. Targeted high-throughput sequencing identifies mutations in atlastin-1 as a cause of hereditary sensory neuropathy type I. *Am J Hum Genet.* 2011;88(1):99-105
- Synofzik M, Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord.* 2017;32(3):332-3
- Fonknechten N et al. Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Hum Mol Genet.* 2000;9(4):637-44
- Sauter S et al. Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients in Germany with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Hum Mutat.* 2002;20(2):127-32
- Depienne C et al. Spastin mutations are frequent in sporadic spastic paraparesis and their spectrum is different from that observed in familial cases. *J Med Genet.* 2006;43(3):259-65
- Beetz C et al. High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology.* 2006;67(11):1926-30
- McBermott CJ et al. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology.* 2006;67(1):45-51
- Schulte T et al. Neurophysiological findings in SPG4 patients differ from other types of spastic paraplegia. *Neurology.* 2003;60(9):1529-32
- Costa A and Sousa M. The Role of Spastin in Axon Biology. *Front Cell Dev Biol.* 2022;5:10:934522
- Aiken J and Holzbauer E. Spastin locally amplifies microtubule dynamics to pattern the axon for presynaptic cargo delivery. *Curr Biol.* 2024;34:1687-704
- Durr A et al. Atlastin1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Arch Neurol.* 2004;61(12):1867-72
- Goizet C et al. Complicated forms of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia are frequent in SPG10. *Hum Mutat.* 2009;30(2):E376-85
- Schule R et al. SPG10 is a rare cause of spastic paraplegia in European families. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2008;79(5):584-7
- Beetz C et al. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain.* 2008;131(4):1078-86
- Windpassinger C et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(3):271-6
- Schöls LS et al. Hereditary Spastic Paraplegia type 5: Natural history, biomarkers and a controlled clinical trial. *Brain.* 2017;140(12):3112-27
- Stevanin G et al. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain.* 2008;131(3):772-84
- Casari G et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell.* 1998;93(6):973-83
- Coarelli G et al. Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with SPG7. *Neurology.* 2019;92:e2679-90
- Brugman F et al. Paraplegin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Neurology.* 2008;71(19):1500-5
- Thal DR et al. Abnormal paraplegin expression in swollen neurites, tau- and alpha-synuclein pathology in a case of hereditary spastic paraplegia SPG7 with an Ala510Val mutation. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25050-66
- Schneider SA, Bhatia KP. Three faces of the same gene: FA2H links neurodegeneration with brain iron accumulation, leukodystrophies, and hereditary spastic paraplegias. *Ann Neurol.* 2010;68(5):575-7
- Chen X et al. Intrathecal AAV9/AP4M1 gene therapy for hereditary spastic paraplegia 50 shows safety and efficacy in preclinical studies. *J Clin Invest.* 2023;133(10):e164575
- Schöls L et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain.* 2017;140:3112-27
- Rattay T et al. Non-motor symptoms are relevant and possibly treatable in hereditary spastic paraplegia type 4 (SPG4). *J Neurol.* 2020;267(2):369-79
- Vahter L et al. The prevalence of depression in hereditary spastic paraplegia. *Clin Rehabil.* 2009;23(9):857-61
- Klimpe S et al. Disease severity affects quality of life of hereditary spastic paraplegia patients. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):168-71
- Malina J et al. Development and validation of TreatHSP-QoL: a patient-reported outcome measure for health-related quality of life in hereditary spastic paraplegia. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):2

AUTOR

Dr. med. Sven Klimpe

Praxis für Neurologie
und Psychiatrie
Ringstraße 6
55283 Nierstein

klimpe@np-nierstein.
de

