

## **Hereditäre spastische Paraparese: Krankheitsbild, Diagnose und Behandlungsoptionen**

PD Dr. Jan Kassubek

Leitender Oberarzt, Neurologische Klinik der Universität Ulm, RKU

Oberer Eselsberg 45, D-89081 Ulm

### **Krankheitsbild**

Die hereditären spastischen Paraparesen (HSP; Synonyme: Strümpell-Lorrainsche Erkrankung, Erb-Charcotsche Erkrankung, hereditäre spastische Paraplegie, spastische Spinalparalyse (SSP), familiäre spastische Paraplegie/~parese (FSP), spastische Paraplegie (SPG)) stellen eine 1880 von Adolf Strümpell erstbeschriebene klinisch und genetisch heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen dar. Klinische Leitsymptome sind eine spastische Muskeltonuserhöhung der Beine (mit Hyperreflexie der Beine) und in der Folge eine Gangstörung (z.B. Scherengang), weiterhin eine Einschränkung der Tiefensensibilität, zudem Blasenstörungen mit Pollakisurie und Dranginkontinenz sowie (seltener) eine Mastdarmstörung. Wesentliches Merkmal aller HSP-Formen ist die Progredienz im Verlauf, d.h. die langsame Zunahme der Symptome. Im Verlauf möglich ist auch eine spastische Muskeltonuserhöhung / Hyperreflexie der Arme. Heutzutage werden die HSP nach den unterschiedlichen zu Grunde liegenden Genveränderungen eingeteilt, diesbezüglich wird auf Vortrag und Abstract von Herrn Dr. Sven Klimpe verwiesen. Nach klinischen Kriterien gibt es die auf das Jahr 1983 zurück gehende Klassifikation nach Anita Harding in unkomplizierte und komplizierte HSP-Formen. Letztere sind über die o.g. Symptome hinaus durch ein weites Spektrum von Symptomen anderer neurologischer oder Organsysteme gekennzeichnet, unter anderem

- Gedächtnisstörungen
- Epilepsie
- Hautveränderungen
- Polyneuropathie mit lokaler Myatrophie
- Retinaveränderungen
- Herzschäden.

Es wird zudem auf die lange unterschätzte Komorbidität mit Symptomen des

Restless Legs Syndroms (RLS) hingewiesen (Übersicht über diese Erkrankung: Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. Lancet Neurol 2005; 4: 465-75). Das nach klinischen Kriterien definierte und diagnostizierte RLS, dessen Kernsymptom sensible Störungen (Dys-/Parästhesien, Kribbeln, Schmerzen,...) der unteren Extremitäten darstellen, verbunden mit allgemeinem Bewegungsdrang und Ruhelosigkeit als imperativer Maßnahme zur Erleichterung der Beschwerden, scheint bei HSP-Patienten eine noch höhere Häufigkeit aufzuweisen als in allgemeinen Populationsbasierten Studien erhoben (eigene Untersuchungen).

## Diagnose

Bei der Diagnostik und Ausschluss- bzw. Differenzialdiagnostik der HSP sind neben genetischen Tests (welche aufgrund der genetischen Heterogenität oft nicht unmittelbar zur Diagnose führen) auch weitere Laboruntersuchungen von Blut und Urin sowie hinsichtlich der DD entzündlicher Erkrankungen von Liquor cerebrospinalis wichtig, welche bei HSP allesamt normale Befunde erbringen. Für wesentliche Differenzialdiagnosen wird auf die Übersichtsarbeit von Finsterer (Hereditäre spastische Paraplegien. Nervenarzt 2003; 7 (6): 497-504; Tabelle 2) verwiesen. Sinnvolle apparative diagnostische Maßnahmen stellen elektrophysiologische Methoden wie die Evozierten Potentiale dar: Transkranielle Magnetstimulation = Motorisch Evozierte Potentiale (MEP) zur Beurteilung der Leitungseigenschaften der zentralen motorischen Bahnen und Sensibel Evozierte Potentiale (SEP) zur Beurteilung der Leitungseigenschaften der zentralen sensiblen Bahnen, darüber hinaus ggf. (bei komplizierten Formen) die Elektroneurographie zur Messung der Leitungseigenschaften der peripheren Nerven. Die Bildgebung mit Kernspintomographie oder (synonym) Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels/Gehirns und der Wirbelsäule/des Rückenmarks zur Darstellung der Strukturen des Zentralen Nervensystems dient der Ausschlussdiagnostik hinsichtlich Entwicklungsstörungen/Anomalien, entzündlichen oder tumorösen Läsionen.



Der Nachweis von direkten Zeichen in der MRT ist nicht einfach, da bei unkomplizierten Formen in der Regel keine krankhaften Veränderungen in der visuellen Auswertung zu sehen sind und die Veränderungen bei komplizierten Formen vielfältig sein können (Läsionen im Marklager des Gehirns etc.). Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass lokale Veränderungen der Hirnrinde bei spezieller Auswertung von 3D-MRT gefunden werden können und dass eine besondere Gehirnstruktur, das Corpus callosum oder der Balken, offenbar eine besondere Rolle bei unterschiedlichen HSP-Formen einnimmt (eigene Untersuchungen). Auch das obere Rückenmark ist bei HSP-Patienten in der statistischen Gruppenanalyse verschmälert, wie wir in einer entsprechenden Auswertung gezeigt haben (Sperfeld AD, Baumgartner A, Kassubek J. Magnetic resonance investigation of the upper spinal cord in pure and complicated hereditary spastic paraparesis. Eur Neurol 2005;54(4):181-5).

### **Therapieoptionen**

Die Therapieoptionen bei HSP sind zum einen nicht-medikamentöser Art: Hilfsmittelversorgung (Orthesen, Einlagen, Gehhilfen), Physiotherapie/Physikalische Therapie, Ergotherapie; s. diesbezüglich Vortrag und Abstract von Herrn Dr. Carsten Schröter. Die zum anderen bestehenden medikamentösen Optionen sind symptomorientiert. Hier sind die (klassischen) Antispastika zu nennen:

- Baclofen (z.B. Lioresal®): GABAerg (GABA-B-Rezeptor); initial 2-3 x 5 mg, bis maximal 100 mg/d
- Tizanidin (z.B. Sirdalud®): alpha-2-adrenerg; initial 3 x 2 mg, bis maximal 30 mg/d (Schätzung der Äquivalenzdosis Tizanidin : Baclofen = 1:3)
- Applikation von Baclofen auch intrathekal via Pumpe: kritische Risiko-Nutzen-Abwägung

Eine effektive Option stellt die Applikation von Botulinumtoxin i.m. lokal in den einzelnen Muskel dar, die sinnvoll ist bei regional akzentuierten Problemen, insbesondere Kontrakturen. Vor allem kommt diese Methode zum Einsatz in Adduktoren und Waden, fakultativ Hüft- und Kniebeuger. Mögliche positive Prädiktoren können leichte bis mäßige Ausprägung der Spastik und zeitgleiche Durchführung von Physiotherapie sein.

Muskelrelaxantien wie Dantamocrin oder Tolperison sollten nur kurzzeitig zum additiven Einsatz kommen. Substanzen wie Cannabinol (THC) zeigten in

systematischen Studien negative Ergebnisse. Eine eigene doppelblinde plazebokontrollierte Studie mit L-DOPA (+ Dopamin-Decarboxylase-Inhibitor) an 30 HSP-Patienten ergab Hinweise, dass L-DOPA bei einzelnen Patienten positive Effekte haben kann (Publikation in Vorbereitung).

Hinsichtlich der symptomatischen Therapie von Blasenstörungen muss sorgfältig diagnostisch zwischen hypotoner oder hypertoner Blasenstörung unterschieden werden (sowohl die eine als auch die andere Form sind grundsätzlich bei HSP möglich), bevor eine Therapie mit Substanzen wie z.B. Distigminbromid (Ubretid®) bei hypotoner Blasenstörung oder Tolterodin (Detrusitol®) bei hypertoner Blasenstörung begonnen wird. Auch die lokale Injektion von Botulinumtoxin in den Blasenboden stellt ggf. eine Therapiemöglichkeit dar.

Eine symptomatische Therapie des sekundären RLS ist mit dopaminergen Medikamenten wie z.B. L-DOPA oder einer Substanz aus der Gruppe der sogenannten Dopaminagonisten (Pramipexol (Sifrol®) oder Ropinirol (Adadrel®)) möglich und meist gut wirksam.