

medgen 2013 · 25:249–257
 DOI 10.1007/s11825-013-0393-9
 Online publiziert: 4. Juli 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

L. Schöls^{1,2} · N. Schlipf^{3,4} · A. S. Söhn⁴ · P. Bauer⁴

¹ Neurologische Klinik und Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Universität Tübingen

² Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Tübingen

³ Institut für Humangenetik, Universität Freiburg

⁴ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universität Tübingen

Klinik und Genetik der spastischen Spinalparalysen

Klinische Symptomatik und diagnostische Standards

Leitsymptom der hereditären spastischen Spinalparalysen (HSP) ist die progrediente spastische Gangstörung aufgrund einer Degeneration des 1. Motoneurons. Zugehörige Zeichen der Schädigung des kortikospinalen Trakts sind, neben der spastischen Tonuserhöhung der Beine, zentrale Paresen, gesteigerte Reflexe, ein positives Babinski-Zeichen und Kloni. Auch bei sog. reinen Formen der HSP betrifft der degenerative Prozess häufig nicht nur die Pyramidenbahn, sondern auch andere lange Bahnen im Rückenmark. Er führt so zu einer neurogenen Blasenentleerungsstörung und einer Störung der Tiefensensibilität bzw. des Vibrationsempfindens. Bei sog. komplizierten Formen der HSP sind weitere Teile des Nervensystems oder andere Organsysteme mit betroffen und führen zusätzlich z. B. zu Ataxie, Neuropathie, Optikusatrophie oder kognitiven Störungen (■ **Abb. 1**).

Das phänotypische Spektrum von Genveränderungen bei spastischer Paraplegie (SPG) wurde nur selten an größeren Kollektiven untersucht. Insbesondere bei den selteneren Formen wird bislang eine genetische Diagnostik nur dann beauftragt, wenn ein Phänotyp vorliegt, wie er in der Erstpublikation beschrieben wurde. Bei HSP-Subtypen, für die eine größere Zahl von Familien bekannt ist, zeigt sich jedoch eine erhebliche phänotypische Variabilität.

Phänotypen, die zu einer gezielten genetischen Diagnostik führen können, sind z. B. eine in den ersten Lebensjahren beginnende Spastik mit adduzierten Daumen und Hydrozephalus, die typisch für „L1-cell-adhesion-molecule“-Mutationen (*LICAM*; *SPG1*) sind. Eine Kombination aus spastischer Spinalparalyse und dünnem Corpus callosum wird hingegen meist durch *SPGII*-Mutationen verursacht (*SPGII*).

Die Diagnostik einer HSP erfordert zunächst den Ausschluss anderer Ursachen einer Paraspastik wie

- Entzündungen (z. B. multiple Sklerose),
- Rückenmarkskompression (z. B. zervikale Myelopathie),
- Fehlbildungen (z. B. Syrinx, „tethered cord“ oder spinale arteriovenöse Malformation) oder
- metabolischer Störungen (z. B. Vitamin-B12-Mangel, M. Krabbe).

Diese Differenzialdiagnosen implizieren auch ganz andere therapeutische Maßnahmen. Für die HSP ist eine Diagnosesicherung nur genetisch durch Mutationsnachweis in einem der bekannten Gene möglich. Sie hilft somit auch, aufwendige weitere Abklärungen bei unklarem fortschreitendem Krankheitsbild und Fehlbehandlungen zu vermeiden.

Genetik der HSP

Im Jahr 1999 wurden *SPAST*-Mutationen als Ursache der autosomal-dominant (AD) erblichen SPG4 identifiziert [1]. Seitdem sind für dieses wichtigste SPG-Gen 184 weitere Publikationen gefolgt und es wurden mittlerweile insgesamt 52 SPG-Loci beschrieben (19 AD-SPG, 27 autosomal-rezessive (AR) SPG, 5 X-chromosomale SPG und 1 maternal vererbte SPG). Für 35 Loci konnten die kausalen Gene identifiziert werden ([2, 3], ■ **Tab. 1**). Schon diese schiere Zahl macht klar, dass die erfolgreiche klinisch-genetische Diagnostik sehr differenzierte Untersuchungsmethoden erfordert, und erklärt gleichzeitig, warum erst zuletzt – mit Verfügbarkeit der Hochdurchsatzsequenzierung – viele seltene Genorte identifiziert werden konnten. Insbesondere hat sich deshalb auch die Aufmerksamkeit deutlich auf die sporadisch erscheinenden SPG-Patienten verschoben, die in den vergangenen Jahren mangels geeigneter Untersuchungsmethoden selten genetisch diagnostiziert wurden. Insgesamt war die Wahrnehmung von erblichen SPG bisher zugunsten von Familien mit dominantem Erbgang verschoben, weil dort schon früh aussagekräftige genetische Analysen durchgeführt wurden.

Derzeit erscheinen 3 SPG-Gene so bedeutend, dass sie hier eine ausführlichere Beschreibung erhalten sollen:

Klinisch – genetische Korrelationen	
Reine HSP <ul style="list-style-type: none"> • Spastisches Gangbild (steif, engbasig) • Spastik (Geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung, die bei schnellen Bewegungen einschließt, Taschenmesserphänomen) • Gesteigerte Muskeleigenreflexe und pathologische Reflexe (Babinski) • Klonus (Repetitive Kontraktion bei Muskeldehnung) • Reduziertes Vibrationsempfinden • Blasenentleerungsstörung, meist Drangsymptomatik aber auch unvollständige Entleerung 	Komplizierte HSP <p>Über die langen Rückenmarksbahnen (reine HSP) hinausgehende Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Störung (mentale Retardierung, Demenz) • Epilepsie • Optikusatrophie, Retinadegeneration, Ophthalmoplegie, Katarakt • Ataxie, cerebelläre Okulomotorikstörung oder Dysarthrie • Dystonie, Parkinsonartige Symptome • Polyneuropathie • Hypogonadismus • Mikrocephalie, Kleinwuchs
Assoziierte Genotypen <ul style="list-style-type: none"> • SPG (2), 3, 4, 5, 6, (7), 8, 10, 12, 13, (17), 28, 31, (35), 42, 48, (49) 	Assoziierte Genotypen <ul style="list-style-type: none"> • SPG 1, 2, (3), (4), (5), (6), 7, (10), 11, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 30, (31), 35, 39, 44, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 55

Abb. 1 ▲ Klinisch-genetische Korrelationen bei HSP, Zusammenfassung der wichtigsten Symptome, HSP hereditäre spastische Spinalparalysen, SPG spastische Paraplegie

SPG4

Klinik

Die SPG4 ist sicherlich die häufigste genetische Form der HSP. Weltweit werden etwa 30–50% der familiären dominant-vererbten Paraplegien durch Mutationen im *SPAST*-Gen verursacht. Aber auch in 10% der scheinbar sporadischen Patienten werden *SPAST*-Mutationen nachgewiesen. Typischerweise erkranken die Mutationsträger zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, aber sowohl juvenile Erkrankungen als auch Nichtpenetranz sind nicht selten. SPG4-Patienten haben häufig eine sog. reine Verlaufsform der Erkrankung mit Paraspastik der Beine, neurogener Blasen- oder Mastdarmstörung und milden Sensibilitätsstörungen. Die Krankheit schreitet langsam progredient fort und führt – oft nach Jahrzehnten – zu zunehmender Immobilisation und Rollstuhlpflichtigkeit. Der Erkrankungsbeginn wie der Phänotyp sind selbst intrafamiliär variabel. Reine wie komplizierte Verlaufsformen sowie schwere und milde Verläufe (sogar Nichtpenetranz) können nebeneinander in derselben Familie vorkommen.

Genetik

Das *SPAST*-Gen besteht aus 17 kodierenden Exons. Alle Mutationsklassen sind mittlerweile beschrieben worden. Human Gene Mutation Database (HGMD®) hat beispielsweise >400 Mutationen katalogisiert, die über das gesamte Gen verteilt sind. Kleine und große Indels machen 30–40% der Beobachtungen aus und müssen durch Sequenzierung mit ergänzender Gendosisanalyse untersucht werden [4].

SPG7

Klinik

SPG7 ist die häufigste autosomal-rezessiv erbliche HSP. Etwa 5–10% aller sporadisch erscheinenden Patienten haben Mutationen im *SPG7*-Gen [5]. Das klinische Bild zeigt neben einer Paraspastik bei etwa der Hälfte der Fälle Zeichen einer zerebellären Störung im Sinne einer spastischen Ataxie. Passend hierzu findet sich im MRT häufig eine Kleinhirndegeneration mit zerebellärer Atrophie. Erst jüngst wurde verstärkt auf eine Optikusbeteiligung geachtet, die subklinisch bei fast allen Patienten nachweisbar ist und bei mindestens 5% zu einer Visusverschlechterung auf dem Boden einer Optikusatrophie führt.

Genetik

Das *SPG7*-Gen setzt sich ebenfalls aus 17 Exonen zusammen. Wiederum sind alle Mutationsklassen beschrieben, und eine genetische Diagnostik erfordert den Einschluss einer Gendosisanalyse. Wenngleich bisher relativ wenige Krankheitsallele beobachtet wurden, lässt sich eine Diagnostik nicht auf Hotspots beschränken.

SPG11

Klinik

Die SPG11 ist die häufigste kompliziert verlaufende HSP, die im MRT häufig einen dünnen Balken („thin corpus callosum“, TCC) aufweist [6]. Dieser ist jedoch weder obligat noch spezifisch für eine SPG11, sondern kann auch bei einer Vielzahl anderer HSP-Subtypen vorkommen. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Kindes- oder Jugendalter. Passend zu dem dünnen Balken haben SPG11-Patienten neben der spastischen Gangstörung häufig auch kognitive Einschränkungen wie eine milde Lernbehinderung in der Kindheit und einen geistigen Abbau im Krankheitsverlauf. Weitere Krankheitsmanifestationen können

- eine zerebellär bedingte Okulomotorikstörung (Nystagmus, Blicksakkaden),
- eine pseudobulbäre Störung mit Dysarthrie oder Dysphagie oder
- distal betonte Muskelatrophien aufgrund einer sensomotorischen Neuropathie

sein. SPG11-Patienten verlieren oft innerhalb von 1–2 Dekaden ihre Gehfähigkeit und haben eine eingeschränkte Lebenserwartung.

Genetik

Das *SPG11*-Gen ist mit 40 kodierenden Exons groß und zeichnet sich leider auch nicht durch Mutationshotspots aus. Wiederum sind neben Punktmutationen auch kleinere und größere Indels beschrieben, sodass auch hier neben der konventionellen Sequenzierung eine Gendosisanalyse durchgeführt werden muss.

SPG-Datenbanken

Gute klinisch-genetische Zusammenfassungen und fundamentale Referenzen sind für viele SPG-Gene über GeneClinics erhältlich [7]. Dort finden sich auch wichtige Informationen zu diagnostischen Möglichkeiten oder weitergehende Ressourcen der Selbsthilfegruppen. Eine locusspezifische Datenbank wird beispielsweise in Leiden zur Verfügung gestellt [8]. Allen bisher entwickelten Angeboten haften die Probleme der Aktualisierung und Validierung an. Auch die kommerziell vermarktete HGMD[®] professional und ihr nichtkommerzieller kleiner Bruder können weder immer aktuell noch immer richtig sein.

Weil DNA-Varianten per se nichts über funktionelle Konsequenzen mitteilen, muss jede neue Beobachtung eingeordnet werden. Dieser Prozess ist noch wenig standardisiert und die unterstützenden In-silico-Prädiktionen – mit Polymorphism-phenotyping-2 (PolyPhen-2), „sorting intolerant from tolerant“ (SIFT), Mutation Taster, etc. – liefern regelmäßig widersprüchliche Bewertungen. Somit sind publizierte und in öffentlichen Datenbanken abgelegte Varianten immer mit Vorsicht in einem klinisch-diagnostischen Prozess zu verwenden. Die pathogene Variante p.A510V im *SPG7*-Gen illustriert dieses Dilemma in vielen Facetten.

Diagnostischer Algorithmus

In den letzten Jahren hat die Anzahl der bekannten SPG-Gene rasant zugenommen und mittlerweile kann mit konventioneller (Sanger)-Sequenzierung keine effiziente, umfassende Diagnostik mehr angeboten werden. Zeitgleich ist durch das Next Generation Sequencing (NGS) eine Phase angebrochen, die entweder durch „gene panel sequencing“ (GPS) oder Whole Exome Sequencing (WES) Durchbrüche bei der Diagnostik bereits bekannter HSP-Gene aber auch in der Entdeckung von neuen Krankheitsgenen ermöglicht hat.

Dennoch legen erste Kosten-Nutzen-Studien nahe, dass Hochdurchsatzsequenzierungen nicht sofort die Diagnostik dominieren können, weil gezielte direkte Analysen durch Sanger-Sequenzie-

medgen 2013 · 25:249–257 DOI 10.1007/s11825-013-0393-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

L. Schöls · N. Schlipf · A. S. Söhn · P. Bauer

Klinik und Genetik der spastischen Spinalparalysen

Zusammenfassung

Auch wenn die Liste der Paraplegiegenorte schon vor der Ära des Next-Generation-Sequencing (NGS) umfangreich war, ist die Zahl der unlängst entdeckten neuen Paraplegiegenorte kaum noch zu übersehen. Derzeit sind 52 Genorte für die hereditären spastischen Spinalparalysen (HSP) vergeben und dabei 35 HSP-Gene identifiziert worden. Aufgrund der großen phänotypischen Überschneidung zwischen vielen HSP-Formen ist eine klinisch geführte Diagnostik oft nicht zielführend. Mit Abstand die häufigste Form der HSP ist die spastische Paraplegie 4 (SPG4) mit *SPAST*-Mutationen, die sowohl bei dominanten als

auch bei scheinbar sporadischen HSP-Formen nachgewiesen werden. Hier reicht eine Gensequenzierung zur Diagnostik nicht aus, da in 10–20% der SPG4-Fälle eine Deletion ganzer Exons vorliegt. Eine Bestimmung seltenerer HSP-Formen gelingt am effizientesten durch NGS-basierte Paneldiagnostik oder „whole exome sequencing“ (WES).

Schlüsselwörter

Angeborene genetische Erkrankungen · Neurologie · Differenzialdiagnose · Mutation · DNA-Sequenzanalyse

Clinical diagnosis and genetics of hereditary spastic paraplegias

Abstract

Even before the advent of next generation sequencing (NGS), multiple loci for hereditary spastic paraplegias (HSPs) had already been identified. In the last 2 years, dozens of new disease genes have been added, accounting for a total of 52 established HSP loci and 35 known HSP disease genes. With overlapping phenotypes for distinct genetic entities, the clinical diagnosis is often demanding and high-throughput genetic testing has to parallel a diagnostic workflow. Notwithstanding this aspect, spastin (*SPAST*) mutations evidently constitute the most important genetic cause in autosomal dominant paraplegia 4 (SPG4). Recently, large studies estab-

lished that *SPAST* mutations are even causative in roughly 10% of sporadic HSP patients. In this review, we suggest a diagnostic routine for HSP and elaborate on how detailed phenotyping and extensive genotyping will assist in the diagnosis of many more HSP subtypes. This ultimately will set a basis for selective clinical observations and therapy development.

Keywords

Genetic diseases, inborn · Neurology · Differential diagnosis · Mutation · Sequence analysis, DNA

rung für weniger als 80 Sequenzierfragmente derzeit noch kosteneffizient sind. Zudem sind Gendosis-Veränderungen mit der gängigen Technik nicht verlässlich in NGS-Datensätzen identifizierbar. Daher scheint uns zum jetzigen Zeitpunkt eine Stufendiagnostik sinnvoll und kosteneffizient (■ Abb. 2).

Die Grundparameter einer klinisch-neurologischen Einordnung (Schritt 1 in ■ Abb. 2) sind bereits vorgestellt worden. Sofern hierbei ein typisches komplexes SPG-Syndrom (beispielsweise Paraplegie mit dünnem Corpus Callosum) festgestellt worden ist, sollte unmittelbar die entsprechende molekulargenetische Diagnostik konventionell angefordert werden (Schritt 2). Für dadurch nicht diagnostizierte Patienten – erfahrungsgemäß die

große Mehrzahl – sollte anhand der verfügbaren Stammbauminformationen weiter verfahren werden (Schritt 3): Sofern der Verdacht auf eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung besteht, kommt der *SPAST*-Gen-Sequenzierung inklusive Gendosisanalyse Priorität zu, weil etwa 50% aller AD-SPG-Patienten in diesem Gen Mutationen tragen. Zudem sind Gendosisveränderungen mit 10–20% der Mutationslast so häufig, dass NGS-Methoden mit (noch) mangelnder Sensitivität und Spezifität für diesen Mutationstyp falsch zu bleiben drohen. Etwa die Hälfte der AD-SPG- und die große Mehrzahl der rezessiven und sporadischen SPG-Patienten werden bis zu diesem Punkt nicht diagnostiziert sein. Gleichzeitig gehen aber die differenzialdiagnostischen Möglich-

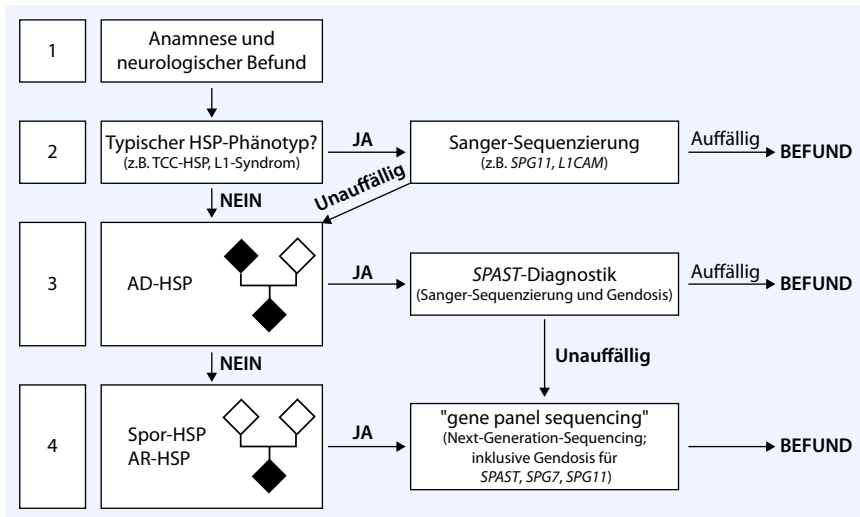


Abb. 2 ▲ Diagnostischer Algorithmus für die Next-Generation-Sequencing-Analyse bei hereditärer spastischer Spinalparalyse. 1 Indikation zur molekulargenetischen Untersuchung nach Anamnese, Familienanamnese und neurologischem Befund. 2 Typische HSP-Phänotypen führen anhand des klinischen Bilds und der Familiengeschichte zu einer molekulargenetischen Analyse. 3 Bei Familienanamnese mit dominantem Erbgang ohne suggestives Krankheitsgen zunächst konventionelle Untersuchung des SPAST-Gen. 4 Bei rezessiv-erblichen bzw. sporadischen Phänotypen primäre Abklärung durch „gene panel sequencing“, da in dieser Patientengruppe nach heutigem Wissen jedes einzelne bekannte HSP-Krankheitsgen einen geringen (<10%) Anteil hat. Spor. sporadisch, AD autosomal-dominant, AR: autosomal-rezessiv, HSP hereditäre spastische Spinalparalyse, TCC, „thin corpus callosum“ L1CAM, „L1-cell-adhesion-molecule“

keiten derart in die Breite, dass an dieser Stelle ein „gene panel sequencing“ sinnvoll und effektiv erscheint (Schritt 4). Ein solches Genpanel sollte validiert sein und sicherlich >95% der kodierenden Sequenzen aller bekannten SPG-Gene analysierbar machen.

Darüber hinaus können in der Paneldiagnostik Gene mit phänotypischer Überlappung (beispielsweise spastische Ataxie, neurometabolische Erkrankungen mit Paraspastik, demenzielle Erkrankungen mit Paraspastik) ergänzt werden, um weitere wichtige Differenzialdiagnosen adressieren zu können (■ Tab. 2).

Insbesondere bei selteneren HSP-Subtypen ist die konventionelle sequenzielle genetische Diagnostik einzelner HSP-Gene oft sehr langwierig, kostenaufwendig und nicht selten frustrierend. Hier bietet sich eine parallele Sequenzierung der in ■ Tab. 1 und 2 aufgeführten Gene mittels NGS als Paneldiagnostik an. Wichtig ist dabei, dass die Liste der Panelgene regelmäßig überprüft und aktualisiert wird.

Therapiemöglichkeiten

Eine kausale Therapie der HSP ist bislang nicht möglich. Entscheidende Bedeutung kommt daher der symptomatischen Therapie zu. Dieser sind fast alle sog. Plus-symptome der HSP wie Spastik, schmerzhafte Spasmen, Kloni und Urgesymptomatik zugänglich. Unverzichtbar ist eine physiotherapeutische Behandlung

- zur Lockerung und Dehnung der Muskulatur, um Kontrakturen entgegenzuwirken,
- zur Schulung eines möglichst physiologischen Gangbilds,
- zur Vermeidung von Fehlbelastungen der Gelenke sowie
- zur Trainierung von Paresen.

Eine wichtige Rolle in der Krankheitsbewältigung und im Erfahrungsaustausch kommt den Selbsthilfegruppen zu, wie

- HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e. V. und
- Ge(h)n mit HSP.

Ausblick

Die Genetik der erblichen spastischen Spinalparalysen illustriert ausgezeichnet die Herausforderungen und Chancen beim professionellen Umgang mit seltenen Erkrankungen. Obwohl die zunehmende Degeneration der langen motorischen Axone praktisch immer eine progrediente Paraspastik verursacht, muss dieses namensgebende klinische Symptom weder führend, noch initial vorhanden sein. Vielmehr hat die überwältigende phänotypische Variabilität immer wieder bestehende Taxonomien infrage gestellt. Mit der zunehmenden Kenntnis molekularer Ursachen der HSP haben sich verschiedene pathophysiologische Muster herauskristallisiert, die seitens der Dysfunktionen insbesondere den neuroaxonalen Transport, die Energiebereitstellung für diese Transportvorgänge und das Aufrechterhalten einer komplexen Lipidhomöostase in den langen Nervenbahnen ins Blickfeld der translationalen Forschung geschoben haben. Das Fehlen von spezifischen Heilungsmöglichkeiten darf nicht zu einem therapeutischen Nihilismus führen, weil schon heute alle Patienten symptomatisch therapiert werden können und jede symptomatische Linderung die Lebensqualität der Betroffenen verbessert. Ebenso droht ein diagnostischer Nihilismus, der in vielen Fällen dazu führen würde, den Patienten ihre spezifische genetische Krankheitsursache vorzuenthalten. Aus der Sicht fehlender spezifischer Therapieoptionen scheint das zunächst vertretbar, lässt die Patienten aber mit einer dauerhaften Unsicherheit über die Ursache ihrer Erkrankung zurück und enthält ihnen eine genetische Beratungsmöglichkeit vor.

Tab. 1 Bekannte HSP-Gene (eine Referenzliste ist beim korrespondierenden Autor erhältlich)					
HSP-Subtyp Genlocus OMIM	Genprodukt Gen	Erkrankungs- alter (Jahre)	Phänotyp, MRT	Häufigkeit	Zellbiologische Funktion
Autosomal-dominant					
SPG3A 14q22.1 #182600	Atlastin-1 (<i>ATL1</i>)	2–50	Reine HSP mit langsamer Progression variable axonale PNP MRT: normal allelische Erkrankung: hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ 1 (OMIM #613708)	~10% der AD-HSP ~30–50% der früh beginnenden (<10 Jahre) AD-HSP	Intrazellulärer Transport Membraninteraktionen ER-Morphogenese, BMP-Signalweg
SPG4 2p22.3 #182601	Spastin (<i>SPAST</i>)	1–74	Meist reine HSP PNP selten MRT: meist normal selten komplizierte Formen mit Demenz, Epilepsie, PNP, Tremor oder Ataxie	~50% der AD-HSP; partielle Deletionen in 10% der AD-HSP ~10–15% der Spor-HSP	Intrazellulärer Transport, axonaler Transport AAA-ATPase, ER-Morphogenese, Endosomen-Transport, BMP-Signalweg, Zytoskelettregulation Zytokinese
SPG6 15q11.2-q12 #600363	„Non-imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome region protein 1“ (<i>NIPA1</i>)	12–35	Reine HSP vereinzelte Fälle mit Epilepsie oder PNP meist keine PNP MRT: normal	Selten (~2%)	Intrazellulärer Transport Endosomentransport Inhibitor des BMP-Signalwegs
SPG8 8q24.13 #603563	Strumpellin (<i>KIAA0196</i>)	18–69	Reine HSP keine PNP MRT: spinale Atrophie	Unbekannt	Intrazellulärer Transport Endosomenmorphogenese Zytoskelettregulation
SPG10 12q13.3 #604187	„Kinesin heavy chain isoform 5A“ („kinesin family member 5A“, <i>KIF5A</i>)	2–51	Reine oder komplizierte HSP: Amyotrophie, kognitive Beeinträchtigung axonale PNP MRT: normal	~4–10% der SPG4-negativen AD-HSP	Anterograd axonaler Transport Miro tubuliassoziiertes Motorprotein
SPG12 19q13 #604805	„Reticulon 2“ (<i>RTN2</i>)	1–22	Reine HSP, rasch progredient keine PNP MRT: normal oder spinale Atrophie	Unbekannt	Intrazellulärer Transport ER-Morphogenese
SPG13 2q33.1 #605280	„Heat shock 60kD protein 1“ (<i>HSPD1</i>)	17–68	Reine HSP Neurophysiologie: normal MRT: normal potenzieller genetischer Modifier der: SPG4 allelische Erkrankung: autosomal-rezessive hypomyelinisierende Leukodystrophie Typ 4 (HLD4; OMIM #612233)	Selten (<1%)	Mitochondrien Chaperoneigenschaften (HSP60)
SPG17/Silver-Syndrom 11q12.3 #270685	„Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2“/Seipin (<i>BSCL2</i>)	8–40	Spektrum der reinen HSP bis distale hereditäre motorische Neuropathie (dHMN Typ 5) inkl. Silver-Syndrom axonale PNP MRT: spinale Atrophie allelische Erkrankung: kongenitale generalisierte Lipodystrophie Typ 2 (OMIM #269700); dHMN Typ 5 (OMIM #600794)	Unbekannt	Intrazellulärer Transport ER-Membranprotein Lipidtröpfchenbiogenese
SPG31 2p11.2 #610250	„Receptor expression-enhancing protein 1“ (<i>REEP1</i>)	1–60	Meist reine HSP, selten Amyotrophie der Handmuskeln (Silver-Syndrom) selten axonale PNP MRT: normal	~7% der SPG4-negativen AD-HSP	Intrazellulärer Transport ER-Morphogen ER-Mikrotubuli-Interaktion

Tab. 1 Bekannte HSP-Gene (eine Referenzliste ist beim korrespondierenden Autor erhältlich) (Fortsetzung)					
HSP-Subtyp Genlocus OMIM	Genprodukt Gen	Erkrankungs- alter (Jahre)	Phänotyp, MRT	Häufigkeit	Zellbiologische Funktion
Autosomal-dominant					
SPG33 10q24.2 #610244	„Zinc finger, FYVE domain containing 27“/Protrudin (ZFYVE27)		Komplizierte HSP: Fußdeformitäten	Unbekannt; auch in Kontrollen gefunden, Kausalität wird de- battiert	Intrazellulärer Transport
SPG42 3q25.31 #612539	„Solute-car- rier-family 33 (acetyl-CoA transporter), member 1“ (SLC33A1)	4–42	Reine HSP MRT: normal	Selten (1 Mutation in einer chinesischen Familie)	Acetyl-CoA Transporter
Autosomal-rezessiv					
SPG5 8q12.3 #270800	„Oxysterol 7 α - hydroxyla- se 1“/cy- tochrome P450, family 7, subfamily B, polypeptide 1“ (CYP7B1)	1–30	Meist reine HSP keine PNP MRT: Marklagerläsionen komplizierte HSP: Optikusatrophie, Kleinhirnfunktionsstörung	~16% der reinen AR-HSP ~3% der S HSP	Cholesterinstoffwechsel
SPG7 16q24.3 #607259	SPG7/Paraple- gin (SPG7)	8–42	Reine oder komplizierte HSP: Optikusa- throphie, zerebelläre Atrophie, variable PNP, Dysarthrie, Dysphagie MRT: häufig Kleinhirnatrophie	~1,5–7% der Spor-/ AR-HSP	Mitochondrien Metalloprotease Chaperoneigenschaften
SPG11 15q21.1 #604360	SPG11/Spatac- sin (SPG11)	1–31	Komplizierte HSP: kognitive Beeinträch- tigung, Dysarthrie, Amyotrophie der Handmuskeln häufig axonale PNP MRT: dünnes Corpus callosum, kortikale Atrophie, Marklagerläsionen	~20% der AR-HSP	Intrazellulärer Transport Endosomentransport
SPG15 14q24.1 #270700	„Zinc finger, FYVE domain containing 26“/Spastizin (ZFYVE26)	8–35	Komplizierte HSP: kognitive Beeinträch- tigung, Dysarthrie, Amyotrophie der Handmuskeln häufig axonale PNP MRT: dünnes Corpus callosum, kortikale Atrophie, Marklagerläsionen	<3% der AR-HSP ~28% der SPG11- negativen HSP mit dünnem Corpus cal- losum und mentaler Retardierung	Intrazellulärer Transport Zytokinese Endosomentransport Autophagie
SPG18 8p12-p11.21 #611225	„ER lipid raft associated 2“/ Erlin-2/SPFH2 (ERLIN2)	Kindheit	Komplizierte HSP: schwere kognitive Be- einträchtigung, Kontraktur keine PNP MRT: normal	Unbekannt	Intrazellulärer Transport ER-assoziiertes Protein-de- gradationssystem (ERAD)
SPG20/Troyer- Syndrom 13q13.3 #275900	Spartin (SPG20)	1–20	Komplizierte HSP: milde kognitive Be- einträchtigung, Dysarthrie, distale Amyo- trophie, Kleinwuchs, häufig emotionale Labilität und Affektstörungen keine PNP MRT: Marklagerläsionen	1 Mutation in der „Old Amish“-Bevöl- kerung	Intrazellulärer Transport Endosomentransport BMP-Signalweg Lipidtröpfchenbiogenese Mitochondrienregulation
SPG21/MAST- Syndrom 15q22.31 #248900	Maspardin (SPG21)	1–31	Komplizierte HSP: schwere kognitive Beeinträchtigung, Psychose, Dysarthrie, zerebelläre Dysfunktion, langsam pro- gredient keine PNP MRT: dünnes Corpus callosum, kortikale und zerebelläre Atrophie, Marklagerlä- sionen	1 Mutation in der „Old Amish“-Bevöl- kerung	Intrazellulärer Transport Endosomen-Transport

Tab. 1 Bekannte HSP-Gene (eine Referenzliste ist beim korrespondierenden Autor erhältlich) (Fortsetzung)

HSP-Subtyp Genlocus OMIM	Genprodukt Gen	Erkrankungs- alter (Jahre)	Phänotyp, MRT	Häufigkeit	Zellbiologische Funktion
Autosomal-rezessiv					
SPG28 14q22.1 #609340	„DDHD do- main-contain- ing protein 1“ (<i>DDHD1</i>)	Kindheit	Reine HSP	Unbekannt (3 Fa- milien)	Fettstoffwechsel Phospholipidmetabolis- mus Mitochondrien Intrazellulärer Transport
SPG30 2q37.3 #610357	„Kinesin family member 1A“ (<i>KIF1A</i>)	12–21	Komplizierte HSP: Kleinhirnzeichen PNP MRT: keine oder milde Kleinhirnatrophie Allelische Erkrankung: hereditäre sen- sorisch-autonome Neuropathie Typ 2 (HSAN2; OMIM #614213)	Unbekannt (3 Fa- milien)	Axonaler Transport Mikrotubuliassoziiertes Motorprotein
SPG35 16q23.1 #612319	„Fatty acid 2-hydro- xylase“ (<i>FA2H</i>)	6–11	Reine und komplizierte HSP: kognitive Beeinträchtigung, Optikusatrophie, Ophthalmoplegie, Dysarthrie, Ataxie, Krampfanfälle, Dystonie keine PNP MRT: milde Marklagerläsionen, Groß- und Kleinhirnatrophie, T2-Signalabsen- kungen des Globus pallidus	Unbekannt (7 Fa- milien)	Fettstoffwechsel, Myelini- sierung
SPG39 19p12.2 #612020	„Patatin-like phospholi- pase domain containing 6“ (<i>PNPLA6</i>)	Kindheit	Komplizierte HSP: axonale Neuropathie MRT: spinale Atrophie	Unbekannt (2 Fa- milien)	Phospholipidhomöostase
SPG44 1q42.13 #613206	„Gap junction protein, gam- ma 2, 47kDa“/ Connexin-47 (<i>GJC2</i>)	10–31	Komplizierte HSP: milde kognitive Beein- trächtigung, milde bis moderate Klein- hirndysfunktion, Dysarthrie keine PNP MRT: dünnes Corpus callosum, Markkla- gerläsionen allelische Erkrankung: Hypomyelinisie- rende Leukodystrophie Typ 2 (Pelizaeus- Merzbacher-Like Disease (PMLD; OMIM #608804)	Unbekannt (1 Fa- milie)	Myelinisierung
SPG46 9p13.3 #614409	„Glucosidase, beta (bile acid) 2“ (<i>GBA2</i>)	n. a.	Komplizierte HSP: mentale Retardierung, Katarakt, Hypogonadismus bei männ- lichen Patienten MRT: dünnes Corpus callosum	Unbekannt (4 Fa- milien)	Fettstoffwechsel
SPG47 1p13.2 #614066	„Adaptor-re- lated protein complex 4, beta-1 subunit“ (<i>AP4B1</i>)	Kindheit	Komplizierte HSP: mentale Retardierung, Mikrozephalus, Epilepsie, Kleinwuchs MRT: dünnes Corpus callosum, Markkla- gerläsionen	Unbekannt (2 Fa- milien)	Intrazellulärer Transport Adaptor-Protein-Kom- plex-4 (AP4)
SPG48 7p22.2 #613647	„Adaptor-re- lated protein complex 5, zeta-1 subunit (<i>AP5Z1</i> , Syno- nym <i>KIAA0415</i>)	Erwachsenen- alter	Reine HSP	Unbekannt (1 Fa- milie)	DNA-Reparatursystem int- razellulärer Transport Adaptor-Protein Komplex-5 (AP5)
SPG49 4q25 #615031	„Cytochrome P450, family 2, subfamily U, polypeptide 1“ (<i>CYP2U1</i>)	0–8	Reine oder komplizierte HSP: mentale Retardierung, axonale Neuropathie MRT: dünnes Corpus callosum, Markkla- gerläsionen	Unbekannt (5 Fa- milien)	Fettstoffwechsel Mitochondrien Phospholipidmetabolis- mus

Tab. 1 Bekannte HSP-Gene (eine Referenzliste ist beim korrespondierenden Autor erhältlich) (Fortsetzung)

HSP-Subtyp Genlocus OMIM	Genprodukt Gen	Erkrankungs- alter (Jahre)	Phänotyp, MRT	Häufigkeit	Zellbiologische Funktion
Autosomal-rezessiv					
SPG50 7q22.1 #612936	„Adaptor-re- lated protein complex 4, Mu-1 subunit“ (AP4M1)	Kindheit	Komplizierte HSP: schwere mentale Retardierung, Mikrozephalus, adduzierte Daumen MRT: Ventrikulomegalie, Marklagerläsio- nen, variable zerebelläre Atrophie	Unbekannt (1 Fa- milie)	Intrazellulärer Transport Adaptor-Protein-Kom- plex-4 (AP4)
SPG51 15q13.3 #613744	„Adaptor-re- lated protein complex 4, Ep- silon-1 subunit“ (AP4E1)	Kindheit	Komplizierte HSP: schwere mentale Re- tardierung, Mikrozephalus, Spitz-Klump- Fuß, Epilepsie MRT: erweiterte Ventrikel, kortikale und zerebelläre Atrophie, Marklagerläsionen	Unbekannt (2 Fa- milien)	Intrazellulärer Transport Adaptor-Protein-Kom- plex-4 (AP4)
SPG52 14p11.2 #614067	„Adaptor-re- lated protein complex 4, Sigma-1 sub- unit“ (AP4S1)	Kindheit	Komplizierte HSP: schwere mentale Retardierung, Mikrozephalus, Spitz- Klump-Fuß	Unbekannt (1 Fa- milie)	Intrazellulärer Transport Adaptor-Protein-Kom- plex-4 (AP4)
SPG54 8p11.23 #615033	„DDHD do- main-contain- ing protein 2“ (DDHD2)	<2	Komplizierte HSP: mentale Retardierung MRT: dünnes Corpus callosum	Unbekannt (3 Fa- milien)	Phospholipidmetabo- lismus
SPG55 12q24.31 #615035	„Chromo- some 12 open reading frame 65“ (C12orf65)	Kindheit	Komplizierte HSP: Optikusathrophie, pe- riphere Neuropathie Allelische Erkrankung: kombinierter Defekt der oxidativen Phosphorylierung Typ 7 (COXPD7; OMIM #613559)	Unbekannt (1 Fa- milie)	Mitochondrien Atmungsketten-Komplex
X-chromosomal					
SPG1 Xq28 #303350	„L1 cell adhe- sion molecu- le“/„Neuronal cell adhesion molecule L1“ (L1CAM)	Perinatal	Komplizierte HSP: kognitive Beeinträch- tigung, adduzierte Daumen (in 50% der Fälle); MASA-Syndrom MRT: Hydrozephalus, dünnes Corpus callosum	Unbekannt	Neuronale Migration und Differenzierung
SPG2 Xq22.2 #312920	„Proteolipid protein 1“/„myelin proteolipid protein“ (PLP1)	1–18	Reine oder komplizierte HSP: Nystagmus, Ataxie MRT: Marklagerläsionen Allelische Erkrankung: Pelizaeus-Merzba- cher-Erkrankung (OMIM #312080)	Unbekannt	Myelinisierung
SPG22/Allan- Herndon-Dud- ley-Syndrom (AHDS) Xq13.2 #300523	„Solute carrier family 16, mem- ber 2“/„Mono- carboxylate thyroid hormone transporter 8“ (SLC16A2)	Kindheit	Komplizierte HSP: kognitive Beeinträch- tigung, generalisierte Schwäche, Hypo- tonie insbesondere der Nackenmuskeln in der Kindheit, Dystonie erhöhtes Trijodthyronin, erniedrigtes freies Thyroxin MRT: variable kortikale und subkortikale Atrophie	Unbekannt	Unbekannt

OMIM Online Inheritance in Man, Datenbank der Gene, die – wenn verändert – mit einer Krankheit assoziiert sind, AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, Spor sporadisch, PNP periphere Neuropathie, CMT, central motor conduction time, MRT Magnetresonanztomographie, ER endoplasmatisches Retikulum, SPFH2 Stomatium, Prohibitin, HfC/K, Flotilin, SPG spastische Paraplegie HSP hereditäre spastische Spinalparalyse, BMP „bone morphogenetic protein“.

Tab. 2 Differenzialdiagnose hereditärer spastischer Spinalparalyse (über Paneldiagnostik abzudecken)

Erbgang	Spastische Ataxien	Leukodystrophien	M. Charcot-Marie-Tooth/amyotrophe Lateralsklerose	Dystonien
Autosomal-dominant	„optic atrophy 1“ (<i>OPA1</i>)	„Glial fibrillary acidic protein“ (<i>GFAP</i>)	„Angiogenin, ribonuclease, RNAse A family, 5“ (<i>ANG</i>)	„GTP cyclohydrolase 1“ (<i>GCH1</i>)
	„optic atrophy 1“ (<i>OPA3</i>)	„FIG4 homolog, SAC1 lipid phosphatase domain containing“ (<i>FIG4</i>)		
	„vesicle-associated membrane protein 1“ (<i>VAMP1</i>)	„Fused in sarcoma“ (<i>FUS</i>) „Secreted phosphoprotein 1“ (<i>SPP1</i> , vorheriges Symbol <i>OPN</i>) „Senataxin“ (<i>SETX</i>) „Superoxide dismutase 1, soluble“ (<i>SOD1</i>) „TAR DNA binding protein“ (<i>TARDBP</i>) „VAMP (vesicle-associated membrane protein)-associated protein B and C“ (<i>VAPB</i>)		
Autosomal-rezessiv	„Mitochondrial poly(A) polymerase“ (<i>MTPAP</i>)	„Cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1“ (<i>CYP27A1</i>)	„Amyotrophic lateral sclerosis 2“ (<i>ALS2</i>)	„Pantothenate kinase 2“ (<i>PANK2</i>)
	„Spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay“ (<i>SACS</i>)	„Galactosylceramidase“ (<i>GALC</i>)	„Chaperonin containing TCP1, subunit 5 (ε)“ (<i>CCT5</i>)	„Phospholipase A2, group VI“ (<i>PLA2G6</i>)
	„SIL1 homolog, endoplasmic reticulum chaperone“ (<i>SIL1</i>)	„Glucosidase, beta, acid“ (<i>GBA</i>) „Galactosidase, beta 1“ (<i>GLB1</i>) „Hexosaminidase A“ (<i>HEXA</i>) „NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 1“ (<i>NDUFV1</i>)		„Sepiapterin reductase“ (<i>SPR</i>) „Tyrosine hydroxylase“ (<i>TH</i>)
	X-chromosomal-rezessiv	„ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 7“ (<i>ABCB7</i>)	„ATP-binding cassette, sub-family D (ALD), member 1“ (<i>ABCD1</i>)	

Fazit für die Praxis

- Mit Kenntnis der molekularen Ursachen dieser seltenen Krankheitsgruppe ergeben sich zunehmend auch therapeutische Ansätze, die wir unseren Patienten in Zukunft schulden.
- Effiziente klinische Studien bei Patienten mit seltenen Erkrankungen sind überhaupt nur nach genetischer Stratifizierung möglich.
- Diese wichtigen Aufgaben erfordern neben einer effizienten genetischen Diagnostik und der Erforschung der zugrundeliegenden Pathophysiologie auch den Aufbau nationaler Patientenregister und exzellenter Behandlungszentren.
- Die molekulargenetische Diagnostik mit ihren aktuellen Möglichkeiten kann in einem solchen Konzept schon heute effektiv dazu beitragen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Bauer

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik
Universität Tübingen
Calwerstr. 7
72076 Tübingen
peter.bauer@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D et al (1999) Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet* 23:296–303
2. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT (2008) Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 7:1127–1138

3. Schule R, Schols L (2011) Genetics of hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol* 31:484–493
4. Beetz C, Nygren AO, Schickel J et al (2006) High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 67:1926–1930
5. Gassen KL van, Heijden CD van der, Bot ST de et al (2012) Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain* 135:2994–3004
6. Stevanin G, Azzedine H, Denora P et al (2008) Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain* 131:772–784
7. GeneTests Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993–2013. <http://www.genetests.org>. Zugegriffen: 24. Feb. 2013
8. Fokkema IF, Taschner PE, Schaafsma GC et al (2011) LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Hum Mutat* 32:557–563