

Jutta Lyn

Hereditäre spastische Spinalparalyse



Herbert Utz Verlag · München

Medizin

Band 23

Zugl.: Diss., München, Univ., 2003

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek:
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.
Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der
Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von
Abbildungen, der Wiedergabe auf photomechanischem
oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Daten-
verarbeitungsanlagen bleiben – auch bei nur auszugs-
weiser Verwendung – vorbehalten.

Copyright © Herbert Utz Verlag GmbH · 2004

ISBN 3-8316-0033-3

Printed in Germany

Herbert Utz Verlag GmbH, München
089-277791-00 · www.utzverlag.de

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	09
1.1	Zielsetzung	09
1.2	Historie	09
1.3	Definition	11
1.4	Die reine Form der HSP	12
1.5	Komplizierte Formen von HSP	15
1.5.1	HSP und leichte extrapyramidale Symptome	15
1.5.2	HSP und Ataxie	16
1.5.3	HSP und neurale Amyotrophie	18
1.5.4	HSP und Retinadegeneration	19
1.5.5	HSP und Optikusatrophie	20
1.5.6	HSP und intellektuelle Beeinträchtigung.....	21
1.5.7	HSP und psychische Veränderungen	22
1.5.8	HSP und Epilepsie	23
1.5.9	HSP und seltene zusätzliche Symptome	24
1.6	Pathologie	25
1.7	Vererbung	26
1.8	Elektrophysiologische Untersuchungen	36
1.8.1	MEP	36
1.8.2	SEP	37
1.8.3	VEP	41
1.8.4	AEP	42
1.9	Differentialdiagnosen	42
2.	Patienten und Methoden	45
2.1	Fragebogen	47
2.2	Evozierte Potentiale	52
2.2.1	MEP	52
2.2.2	SEP	53
2.2.3	VEP	54
2.3	Genanalyse von Blutproben	54
2.4	Bildgebende Verfahren	55
2.4.1	CT und MR	55
2.4.2	FDG-PET	56
2.4.3	MR-Spektroskopie	56
3.	Ergebnisse	61
3.1	Anteil gesicherter hereditärer Formen	62
3.2	Erkrankungsbeginn	63
3.3	Manifestationsform	64
3.4	Vererbung	67
3.5	Sicherung der Diagnose	71
3.6	Verlauf der Diagnostik	71
3.7	Beschreibung der Symptome	72
3.7.1	Symptome zu Beginn der Erkrankung	72
3.7.2	Fußdeformitäten	73
3.7.3	Symptome der reinen Form	73
3.7.4	Prüfung der Sensibilität	74
3.7.5	Prüfung cerebellärer Symptome	75
3.8	Verlaufsform und Erkrankungsdauer	76

3.9	Überblick über den Schweregrad der Erkrankung bei den untersuchten Patienten.....	78
3.10	Einfluß der Erkrankung auf die soziale Situation	79
3.11	Elektrophysiologische Untersuchungen	80
3.11.1	MEP	80
3.11.2	SEP	90
3.11.3	VEP	93
3.12	Bildgebende Verfahren	94
3.12.1	CT und MR	94
3.12.2	FDG-PET	98
3.12.3	MR-Spektroskopie	100
4.	Diskussion	103
4.1	Fragebogen und klinische Untersuchung	103
4.2	Evozierte Potentiale	106
4.2.1	MEP	106
4.2.2	SEP	107
4.2.3	VEP	108
4.3	Bildgebende Verfahren	109
4.3.1	CT und MR	109
4.3.2	FDG-PET	110
4.3.3	MR-Spektroskopie	111
	Literaturverzeichnis	113
	Zusammenfassung	125
	Danksagung	126

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht der bisher bekannten Gene bzw. Loci, die bei der Entstehung der HSP involviert sind.....	36
Abb. 1	Normales IH-Spektrum der grauen Substanz des Gehirns	57
Abb. 2	Lage der interessierenden Areale zur Erhebung der Normspektren.....	60
Abb. 3	Lokalisation eines Voxels.....	60
Abb. 4	Geschlechtsverteilung der Patienten.....	61
Abb. 5	Altersverteilung der Patienten	61
Abb. 6	Familienanamnese	62
Abb. 7	Altersverteilung Erkrankungsbeginn	64
Abb. 8	HSP-Formenverteilung	64
Abb. 9	Darstellung der erhobenen Stammbäume.....	67
Tab. 2	Symptome bei reiner Form der HSP	74
Tab. 3	Prüfung des Vibrationsempfindens	75
Tab. 4	Schweregrad der Gangstörung	78
Tab. 5	Meßergebnisse MEP	82
Abb.10	Meßwerte MEP obere Extremität	89
Abb.11	Meßwerte MEP untere Extremität	90
Tab. 6	Meßergebnisse SEP	91
Tab. 7	Meßergebnisse VEP	93
Tab. 8	Bildgebende Verfahren	94
Abb.12	Bildgebende Verfahren	95
Tab. 9	Übersicht der Ergebnisse der bildgebenden Verfahren	102
Tab. 10	Einteilung der Patienten nach Harding (1984)	104
Tab. 11	CT- und MR- Befunde im Vergleich mit dem Schweregrad der Gangstörung	110

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung

Diese Dissertationsarbeit soll einen Beitrag liefern zur genaueren Beschreibung des seltenen Krankheitsbildes der hereditären spastischen Spinalparalyse (HSP). Hierzu wurde ein zusammenfassender Überblick über die Literatur erstellt und es wurden Personen aus dem Münchner Raum mit dieser Diagnose selektiert. Ein Rundschreiben an die niedergelassenen Neurologen im Raum Oberbayern zur Erhebung von Daten aus einer größeren Region ergab keine weiteren Nennungen von Patienten.

Die Patienten wurden eingehend befragt zur Familienanamnese, zu Symptomatik und Verlauf der Erkrankung. Es wurden elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt und mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen verglichen.

Zur Genanalyse wurden Blutproben der Patienten an die Neurologische Universitätsklinik Düsseldorf gesandt. Die erstellte Patientengruppe kann einerseits dazu beitragen, die bisher geringe Fallzahl für bereits identifizierte Genorte zu erweitern. Innerhalb der Gruppe kann bei negativer Familienanamnese unterschieden werden zwischen sporadischen Formen und solchen, denen ein bisher bekannter Genort zugeordnet werden kann. Andererseits kann die Patientengruppe bei positiver Familienanamnese beitragen zur Analyse von vermuteten, aber bisher noch nicht bestätigten Genorten.

Die Dissertation liefert eine Auswertung von Computertomographie-, Magnetresonanztomographie-, Magnetresonanztomographie- und Positronenemissionstomographie-Befunden des Gehirns mit einer Fallzahl, die diejenige der bisherigen Veröffentlichungen deutlich übersteigt.

Schließlich soll die Arbeit einen Anstoß geben zur weiteren MR-spektroskopischen Erforschung des cerebralen Stoffwechsels, für den Basiswerte erstellt wurden. Es wurde in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, eine Pilotuntersuchung durchgeführt.

1.2 Historie

Erstmals beschrieben Charcot und Joffroy (1869) die amyotrophische Lateralsklerose als ein Syndrom von langsam fortschreitender neurologischer Fehlfunktion, welche ausschließlich die Pyramidenbahn betrifft. Unabhängig davon berichtete Erb (1875) über "einen wenig bekannten spinalen Symptomenkomplex" mit gesteigerten Muskel-

eigenreflexen, spastischem Muskeltonus und spastischem Gang. Erb (1875) beschrieb diese Fälle, die nur corticospinale Symptome, aber keine Muskelatrophie aufwiesen, als primäre Lateralsklerose.

Später verfaßte Erb (1902) einen Literaturüberblick zu diesen Fällen, der auch zehn pathologische Untersuchungen enthielt, welche übereinstimmend eine deutliche Sklerose der Seitenstränge von cervikalen bis zu lumbalen Abschnitten des Rückenmarkes zeigte. Oftmals fanden sich zusätzlich leichte Läsionen der medial liegenden Fasern der Hinterstrangbahnen, dem Fasciculus gracilis, sowie des Tractus spino-cerebellaris. Vier dieser Fälle waren familiärer Art. Klinisch ergab dieser Literaturüberblick eine langsam sich entwickelnde spastische Paraparese mit erhöhten Muskeleigenreflexen und positivem Babinskizeichen, aber keine Blasenfunktionsstörungen oder sensorische Veränderungen.

Moersch und Stark (1945) beschrieben dreiundvierzig Fälle von primärer Lateralsklerose, Brody und Wechsler (1946) fünfzehn Fälle und Brown et al. (1992) acht Fälle. Im Laufe der Jahre wurde die primäre Lateralsklerose als eine Variante der amyotrophen Lateralsklerose angesehen, bei der die Vorderhornzellen erst später oder gar nicht betroffen sind.

Eine Krankheit, die der primären Lateralsklerose sehr ähnlich war und familiär auftrat, wurde als erstes von Adolph Strümpell (1880) beschrieben, später von Bayley (1897 und Spiller 1902).

Die von einigen Autoren zitierte Arbeit von Seeligmüller (1876) beschreibt sieben Kinder aus einer Verwandtenehe, von denen vier eine progressive Muskelatrophie sowie eine Bulbärparalyse aufweisen. Sie hat nichts zu tun mit dem von Strümpell beschriebenen Krankheitsbild.

1880 beschrieb Strümpell zwei Brüder, die einen spastischen Gang entwickelten, der Eine im Alter von siebenunddreißig, der Andere mit sechsundfünfzig Jahren. Ihr Vater (und nicht die Mutter wie bei Harding (1981) und Boustany et al. (1989) erwähnt), sei "ein bißchen lahm" gewesen. Außer der spastischen Paraparese und gesteigerten Muskeleigenreflexen der unteren Extremitäten zeigten die Brüder keine neurologischen Symptome. Die erste Veröffentlichung über einen Obduktionsbefund (Strümpell 1886) betrifft den jüngeren der beiden Brüder.

Ein weiterer Bericht von Strümpell (1904) beschreibt die klinische Langzeitbeobachtung und die detaillierten neuropathologischen Veränderungen eines Mannes, der die ersten Symptome im Alter von vierunddreißig Jahren bemerkte und siebenundzwanzig Jahre später starb. Sein Großvater, Vater, zwei Onkel väterlicherseits und ein Bruder waren ebenfalls betroffen. Das einzige klinische Zeichen war eine langsam progrediente spastische Paraparese bei gut erhaltener Muskelkraft, die sich darin zeigte, daß er bis zu seinem Tod mit Hilfe von Krücken gut laufen konnte. Sensibilitätsstörungen traten nicht auf.

Trotzdem fand sich in der pathologischen Untersuchung neben der Degeneration beider Pyramidenseitenstrangbahnen eine, wenn auch weit geringere Beteiligung der Kleinhirnseitenstrangbahnen und der medialen Anteile der Hinterstrangbahnen.

Der Beitrag, den Lorrain (1898) zum Wissen über die primäre Lateralsklerose geleistet hat, besteht aus einer Literaturübersicht, sowie der Beschreibung von drei persönlich untersuchten Fällen.

Diese drei Patienten weisen jeweils eine langsam progrediente spastische Paraparese ohne sonstige neurologische Beeinträchtigung auf, der Rest der Familie wird in allen drei Fällen als neurologisch unauffällig beschrieben.

Die erbliche Erkrankung wird oft als Strümpell's disease oder Strümpell-Lorrain-Krankheit bezeichnet.

1.3 Definition

Die hereditäre, spastische Spinalparalyse (HSP) ist eine seltene neurologische Erkrankung, die sich klinisch in einer langsam progredienten Spastik der Beine, gesteigerten Muskeleigenreflexen der unteren Extremität sowie in der Mehrzahl der Fälle mit positivem Babinski-Zeichen äußert. Man unterscheidet eine komplizierte Form, bei der weitere Symptome hinzukommen. Der Erbgang kann autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder x-chromosomal sein. Der Erkrankungsbeginn variiert vom Kleinkindesalter bis ins hohe Erwachsenenalter. Der Verlauf kann unterschiedlich schnell fortschreitend sein, aber die Prognose ist gut, das heißt die Erkrankung wirkt nicht lebensverkürzend.

Bei negativer Familienanamnese sehen einige Autoren (Strümpell 1880, Bell und Carmichael 1939, Bickerstaff 1950, Sutherland 1975, Harding 1984) die HSP auch als Ausschlußdiagnose an, falls keine andere Ursache gefunden werden kann. Hierzu zählen Ausschluß von Deformitäten oder Kompression des Rückenmarks, Encephalomyelitis, Hyperthyreose, HIV oder andere virale Erkrankungen, sowie Ausschluß anderer Erbkrankheiten mit progressiver Spastik, wie Adrenoleukodystrophie, Hexosaminidase-Mangel, Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit und spinocerebelläre Degenerationen (s. Appleton et al. 1991).

Die Ausschlußdiagnose wird als sporadische Form der HSP oder primäre Lateralsklerose bezeichnet (Brody und Wechsler 1946, Russo 1982, Brown et al. 1992).