



Diagnostik und Therapie in der HSP - Spezialambulanz

Braunlage, 20. April 2013

**PD Dr. Tobias Warnecke
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Münster**

Übersicht

- **Einführung**
- Diagnostik
- Therapie

HSP Geschichte

- 1876** **Adolf Seeligmüller**
„Sklerose der Seitenstränge des Rückenmarkes bei 4 Kindern der selben Familie“
- 1880** **Adolf von Strümpell**
„Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks“

„**Strümpell-Lorrain-Krankheit**“
- 1983** **Anita Harding**
„Classification of the hereditary ataxias and paraplegias“:
Unterscheidung von einfachen und komplizierten HSP-Formen
- 1994** **Entdeckung des Genortes SPG4 (Chromosom 2p)**

Epidemiologie

- **Häufigkeit:** 4,3 – 9,8 Betroffene pro 100.000 Einwohner, in Südnorwegen
z. B. 7,4 Betroffene pro 100.000 Einwohner
- EU-Definition seltene Erkrankung (orphan disease) = weniger als 5 Betroffene pro 10.000 Einwohner
- **Erkrankungsalter:** frühe Kindheit bis 70. Lebensdekade

Münster

HSP-Spezialsprechstunde



- **50 Patienten aus dem Jahr 2011**
- **26 Frauen, 28 Männer**
- **Durchschnittsalter 50,56 Jahre**
- **Jüngster Patient 7 Jahre, ältester Patient 78 Jahre**
- **Ø Erkrankungsalter 37,08 Jahre**
- **Ø Krankheitsdauer 13,46 Jahre**

Ursache der HSP

Adolf von Strümpell (1880):

"aller Wahrscheinlichkeit nach beginnt der krankhaft Prozess ... an dem ... Ende des Neurons ... von dem Haupternährungszentrum ... am weitesten entfernt"

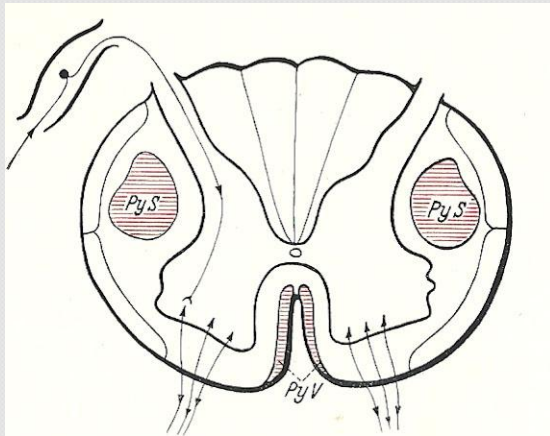
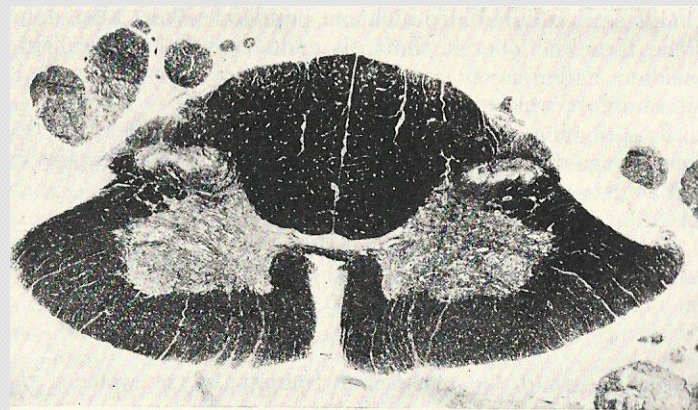


Abb. 52. Schema der Prozeßverteilung bei der spastischen Spinalparalyse. *PyS* Pyramidenseitenstrang; *PyV* Pyramidenvorderstrang.



Ursache der HSP

- HSP ist eine genetisch äußerst vielfältige Erkrankung, bislang sind **48 verschiedene genetische Formen** bekannt, die auf der Molekülebene alle unterschiedliche Ursachen haben
- Krankheitsprozess der HSP spielt sich **nicht nur im Rückenmark** ab

Übersicht

- Einführung
- **Diagnostik**
- Therapie

Liegt überhaupt eine HSP vor?

- Langsam zunehmende **beidseitige Steifigkeit** der Beine oft in Verbindung mit **vermehrtem Harndrang**
- In der **Familie evtl. andere Betroffene** mit gleichartiger Gangstörung
- **Neurologische Untersuchung:** Spastik der Beinmuskeln, evtl. zusätzlich Lähmung (Parese), gesteigerte Muskeleigenreflexe der Beine, lebhaftere Muskeleigenreflexe der Arme, Pyramidenbahnzeichen, leichtgradig gestörte Vibrationsempfindung (Stimmgabel)
- **Ausschluss** anderer möglicher **Ursachen!!!**
- **Molekulargenetische Diagnostik**

Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)

- **Gehstrecke ohne Pause**
- **Gangbild**
- **Maximale Ganggeschwindigkeit**
- **Hilfe beim Treppensteigen erforderlich**
- **Geschwindigkeit des Treppensteigens**
- **Aufstehen von einem Stuhl**
- **Spastik der Hüftmuskulatur**
- **Spastik der Kniemuskulatur**
- **Schwäche der Hüftmuskulatur**
- **Schwäche der Fußmuskulatur**
- **Gelenkversteifungen**
- **Schmerzen**
- **Blasen- und Darmfunktion**

Münster

HSP-Spezialsprechstunde



Gehstrecke	Anzahl Patienten
> 500m	19 (38%)
< 500m	3 (6%)
Stock	12 (24%)
Rollator	11 (22%)
Rollstuhl	5 (10%)

Welche anderen Erkrankungen Kommen in Betracht?

- ✓ **Hirn- oder Rückenmarkstumor (insbesondere spinale AVM)**
- ✓ **Multiple Sklerose**
- ✓ **Myelitis transversa**
- ✓ **Vitamin B 12 – Mangel**
- ✓ **Kupfer – Mangel**
- ✓ **Neuroborreliose**
- ✓ **HTLV1-Infektion (tropische spastische Paraparese)**
- ✓ **Primäre Lateralsklerose**
- ✓ **Amyotrophe Lateralsklerose**
- ✓ **Dopa-responsive Dystonie (insbesondere bei Kindern)**
- ✓ **Friedreich-Ataxie**
- ✓ **Machado-Joseph-Erkrankung (SCA3)**
- ✓ **Psychogene Gangstörung**

Welche anderen Erkrankungen Kommen in Betracht?

- ✓ **Hirn- oder Rückenmarkstumor (insbesondere spinale AVM)**

Mindestens erforderliche Zusatzuntersuchungen:

KM-MRT des Kopfes

MRT der Wirbelsäule inkl. MR-Angiographie

Lumbalpunktion

Neurophysiologische Untersuchungen

(SEP, MEP, EMG, NLG)

- ✓ **Dopa-responsive Dystonie (insbesondere bei Kindern)**
- ✓ **Friedreich-Ataxie**
- ✓ **Machado-Joseph-Erkrankung (SCA3)**
- ✓ **Psychogene Gangstörung**

Elektrophysiologische Untersuchungen?

**Im Vergleich zur SPG4-HSP
finden sich bei der Nicht-SPG4-HSP
häufig eine verzögerte zentrale Nervenleitung zu den
Beinen (ZML verlängert) und/oder eine Beteiligung der
Nerven an den Beinen (Neuropathie)**

Verlaufskontrolle

Münster

HSP-Spezialsprechstunde



MEP

- **SPG4 (n=13): normale MEPs bei 12, MEP der Beine pathologisch bei 1**
- **Nicht-SPG4 (n=27): normale MEP bei 8, MEP der Beine pathologisch bei 19**

Neurographie:

- **SPG4 (n=13): normal bei 12, pathologisch bei 1**
- **Nicht-SPG4 (n=27): normal bei 12, pathologisch bei 15**

Ist die HSP molekulargenetisch gesichert?

SPG1...48

- **SPG3:** ~10% ADHSP
- **SPG4:** ~40% ADHSP
- **SPG7:** ~5% ARHSP
- **SPG11:** häufig bei ARHSP
- **SPG31:** 4,5-6,5% HSP

Münster

HSP-Spezialsprechstunde



SPG-Mutation	Anzahl Patienten	FA positiv	FA negativ/ keine Angabe
SPG-4 (aut. dom.)	13 (26%)	7	6
SPG-7 (aut. rez.)	6 (12%)	4	2
SPG-8 (aut. dom.)	1 (2%)	1	0
SPG-10 (aut.dom.)	1 (2%)	1	0
SPG-11 (aut.rez.)	1 (2%)	0	1
SPG-31 (aut. dom.)	1 (2%)	0	1
Bisher keine Mutation nachgewiesen	27 (54%)	12	15

Münster

HSP-Spezialsprechstunde



Molekulargenetische Diagnostik:

- Neurolabor Prof. Dr. P. Young (Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen)

1. Schritt: **SPG4 – Gen**

2. Schritt: Abhängig von zusätzlichen Kriterien entweder **SPG3 –**, **SPG7 –** oder **SPG11 – Gen**

3. Schritt: Abhängig von zusätzlichen Kriterien entweder **SPG5 –** oder **SPG31 – Gen**, in Planung SPG10

4. Schritt: Spezialdiagnostik innerhalb von Forschungsprojekten

Liegen mit der HSP assoziierte Zusatzsymptome vor?

- Sprechstörungen
- **Schluckstörungen**
- Epileptische Anfälle
- Sehstörungen
- Kognitive Störungen
- Psychiatrische Störungen
- Gefühlsstörungen
- Abnahme der Muskelmasse
- Gleichgewichtsstörungen
- Fußdeformitäten
- Parkinson-ähnliche Symptome
- ...



Münster

HSP-Spezialsprechstunde



	Depression	Neurogene Blasenentleerungs- störung	Spastik-bedingte Schmerzen	Restless legs- Syndrom
Ja	13 (26%)	31 (62%)	15 (30%)	7 (14%)
Nein	37 (74%)	19 (38%)	35 (70%)	43 (86%)

Übersicht

- Einführung
- Diagnostik
- **Therapie**

Physiotherapie?

„Bei dem ausgesprochen hereditär-degenerativen Charakter der spastischen Spinalparalyse dürfen wir therapeutisch keinerlei Erfolge erwarten. Weder durch Gymnastik noch durch Elektrizität sind die Spasmen zu beeinflussen.“

Medikamentöse Therapie?

Symptomatische Behandlung der Spastik

A Systemische Therapie (Tabletten)

- Baclofen = Lioresal®, max. 120mg/Tag
- Tizanidin = Sirdalud®, max. 36mg/Tag
- Tolperison = Viveo®, max. 450 mg/Tag

B Lokale Therapie (Injektionen)

- Botulinumtoxin
 - = Botox®
 - = Dysport®
 - = Xeomin®

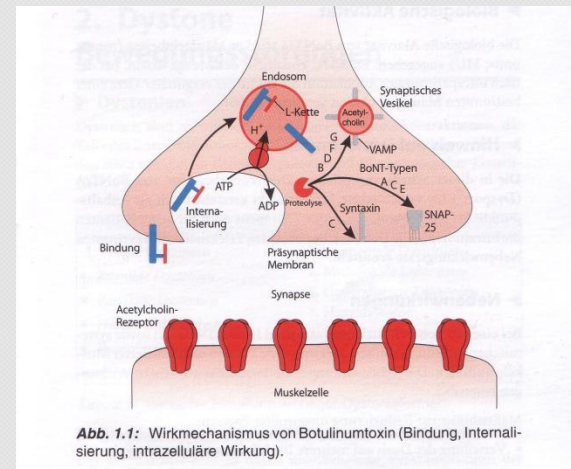


Abb. 1.1: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (Bindung, Internalisierung, intrazelluläre Wirkung).

Botulinumtoxin bei HSP?

Haupteinsatzfelder:

1 Adduktorenspastik

- Aneinanderreiben der Knie beim Gehen ("Scherengang")

2 Fußsenkerspastik

- Hängenbleiben der Fußspitzen beim Gehen

Wirkungen (verstärkt durch gleichzeitige Physiotherapie):

- Schnelleres Gehen
- Weniger Stürze
- Vermehrte Aktivität im täglichen Leben

Münster

HSP-Spezialsprechstunde



	Botulinumtoxin	Tolperison	Baclofen	Sirdalut
Positive Wirkung	9 (18%)	10 (20%)	8 (16%)	1 (2%)
Keine Wirkung	3 (6%)	12 (24%)	8 (16%)	2 (4%)
Gründe für Absetzen der Medikation	Keine Verbesserung: 1 Muskelschwäche : 1 Bildung von Antikörpern: 1	Keine Verbesserung: 3 Müdigkeit: 8 Vermehrtes Schwitzen: 1	Keine Verbesserung : 8	Keine Verbesserung: 1 Müdigkeit: 2
Keine Medikation/ Keine Daten	38 (76%)	28 (56%)	34 (68%)	47 (94%)

Botulinumtoxin-Sprechstunde: Frau Dr. Buchheister

Fahruntauglichkeit?

Fahruntauglichkeit bei Erkrankungen des Rückenmarks

Leitsätze

KFZ der Gruppe 1

abhängig vom
Ausprägungsgrad der Symptome

KFZ der Gruppe 2

wenn in relevantem Umfang
motorische Behinderungen
bestehen, Ausnahme nur
in seltenen Fällen mit
Begründung

Fahruntauglichkeit?

Fahruntauglichkeit bei Erkrankungen des Rückenmarks

Möglichkeiten der Kompensation ?

- Beurteilung durch Nervenarzt/Neurologen
- gemäß der Sicherheitsmaßnahmen bei körperbehinderten Kraftfahrern

Nachuntersuchungen

- bei fortschreitenden Erkrankungen
- in angemessenen Zeitabständen

Möglichkeiten der Kompensation?



Was noch?

- **Therapie von Zusatzsymptomen**
- **Hilfsmittel**
- **Rehabilitation**
- **Schwerbehinderung**
- **Genetische Beratung**
- **???**

Zusammenfassung

Standard HSP-Spezialsprechstunde

Diagnostik

- Neurologische Untersuchung (detaillierte Befunddokumentation)
- Differentialdiagnosen ausschließen
- Zusatzsymptome erkennen
- Neurophysiologische Untersuchungsmethoden (Evozierte Potentiale, Elektroneurographie + Elektromyographie)
- Standardisierte molekulargenetische Diagnostik

Therapie

- Dauerhafte ambulante Physiotherapie (mind. 2-3/Woche)
- Medikamentöse Therapie der Paraspastik und ggf. von Zusatzsymptomen
- Regelmäßige stationäre Rehabilitationsbehandlung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit...

HSP-Spezialsprechstunde

Klinik für Allgemeine Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Ebene 05 West
Termine unter **0251/8348016**

