



# Erbliche spastische Spinalparalysen: aktuelle Erkenntnisse und Entwicklungen

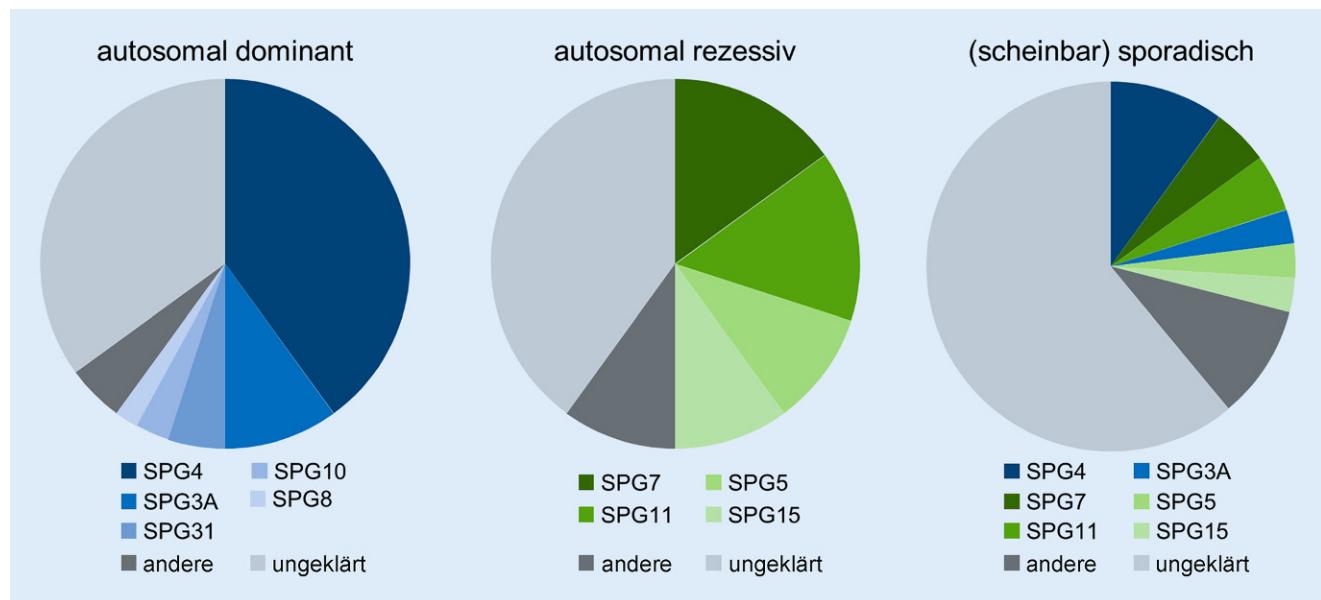
## Einleitung

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde mehrfach unabhängig über das familiäre Auftreten einer progredienten spastischen Gangstörung und einer damit assoziierten Degeneration des Kortikospinaltrakts berichtet. Diese Publikationen gelten als erste wissenschaftliche Beschreibungen der erblichen spastischen Spinalparalysen („hereditary spastic paraplegias“, HSPs; z.B. [1]). Es dauerte jedoch fast 100 Jahre bis zur Beschreibung größerer Patientenserien und ersten Versuchen einer klinischen Klassifikation. Eine Unterteilung in „reine“ Formen (Spastik mit Harninkontinenz

und leichten sensorischen Beeinträchtigungen) und „komplizierte Formen“ (diverse neurologische Begleitbefunde wie z.B. Ataxie, Neuropathie, Epilepsie, Optikusatrophie oder kognitive Beeinträchtigung) ist allgemein üblich (z.B. [2]). Gerade in den letzten 20 Jahren haben neue Techniken wesentlich zum besseren Verständnis dieser Krankheitsgruppe beigetragen. Einen umfassenderen geschichtlichen Abriss der HSPs geben Faber et al. [3].

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre ist die große genetische Heterogenität der HSPs. Die einzelnen genetisch definierten Formen werden in der Reihenfolge ihrer Beschreibung als SPGs

(„spastic paraplegia gene-loci“) durchnummieriert. Mittlerweile sind 80 SPGs gelistet; für ~50 sind die Gene bekannt ([www.omim.org](http://www.omim.org)). Auf die Aufklärung relativ häufiger SPGs (z.B. [4, 5]) folgte die Next Generation Sequencing (NGS) basierte Entdeckung seltenerer, meist rezessiv vererbter und klinisch komplexer Formen (z.B. [6, 7]). Darüber hinaus wurden in letzter Zeit zahlreiche HSP-Gene beschrieben, für die bereits eine Beteiligung an anderen neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben war (z.B. [8]). Zahlreiche Übersichtsartikel informieren detailliert über die genetische Vielfalt der HSPs (z.B. [9, 10]).



**Abb. 1** ▲ Ungefähr Häufigkeitsverteilung der betroffenen „hereditary spastic paraplegia“(HSP)-Gene bei verschiedenen Erbmodi. Die Diagramme berücksichtigen große Studien (z. B. [35]), beruhen aber zum Teil auch auf der Perzeption der Autoren; sie sollen damit lediglich die groben Dimensionen verdeutlichen. Eine zukünftige Meta-Analyse aller verfügbaren Literaturquellen wäre wünschenswert

**Tab. 1** Wahrscheinliche Mutationsmechanismen für ausgewählte autosomal-dominante HSP-Formen (s. auch Text)

HSP-Form	Gen (Protein)	Wahrscheinlicher Mutationsmechanismus	Hauptargument(e)
SPG3A	ATL1 (atlastin-1)	Schädlicher Funktionszugewinn? Dominant-negativer Effekt? (Haploinsuffizienz ausgeschlossen)	Deletionen des Gesamtgens <i>nicht</i> pathogen; keine trunkierenden Mutationen
SPG4	SPAST (spastin)	Haploinsuffizienz	Pathogene Deletionen des Gesamtgens; viele trunkierende Mutationen
SPG6	NIPA1 (NIPA1)	Schädlicher Funktionszugewinn? Dominant-negativer Effekt? (Haploinsuffizienz ausgeschlossen)	Deletionen des Gesamtgens <i>nicht</i> pathogen; keine trunkierenden Mutationen
SPG8	KIAA0196 (Strümpellin)	Schädlicher Funktionszugewinn? (Haploinsuffizienz und dominant-negativer Effekt unwahrscheinlich)	Keine trunkierenden Mutationen; allelische rezessive Erkrankung mit anderem Phänotyp; Phänotyp muriner Knockouts
SPG10	KIF5A (KIF5A)	Schädlicher Funktionszugewinn? (Haploinsuffizienz und dominant-negativer Effekt unwahrscheinlich)	Keine trunkierenden Mutationen; Phänotyp muriner Knockouts
SPG12	RTN2 (reticulon 2)	Haploinsuffizienz	Pathogene Deletionen des Gesamtgens
SPG17	BSCL2 (Seipin)	Schädlicher Funktionszugewinn	Keine trunkierenden Mutationen; allelische rezessive Erkrankung mit anderem Phänotyp
SPG30	KIF1A (KIF1A)	Dominant-negativer Effekt	Rezessiver Erbgang bei biallelischer Inaktivierung
SPG31	REEP1 (REEP1)	Haploinsuffizienz	Pathogene Deletionen des Gesamtgens; viele trunkierende Mutationen
SPG72	REEP2 (REEP2)	Dominant-negativer Effekt	Rezessiver Erbgang bei biallelischer Inaktivierung

Neben dem bereits erwähnten genetischen Überlapp wird mehr und mehr auch ein klinischer Überlapp von HSP und anderen neurologischen Erkrankungen deutlich (z. B. [11, 12]). Derartige Beobachtungen stellen die herkömmlich starre Zuordnung bestimmter Gene zu spezifischen klinischen Erscheinungsbildern infrage. Exzellent präsentiert werden entsprechende Konzepte beispielsweise von Timmerman et al. [13] und Synofzik und Schüle [14].

In dem vorliegenden Übersichtsartikel haben wir versucht, insbesondere Themen aus der klinischen Genetik der HSPs zu beleuchten, welche aktuell im Wandel, umstritten und/oder noch größtenteils ungeklärt sind. Wir hoffen, damit neue Denkanstöße bzw. Wege zu einem besseren Verständnis dieser hochinteressanten Erkrankungsgruppe zu geben.

## Genetische Diagnostik

Wie für fast alle Erbkrankheiten bestand die genetisch-diagnostische Strategie für HSPs lange Zeit in der Einzelnen fokussierten Analyse per Sanger-Sequenzierung. Dieses Vorgehen trug entscheidend zur Definition der klinischen Erscheinungsbilder und der zugrunde liegenden Mutationsspektren bei, verhalf aber nicht allen Patienten zu einer Diagnose. Eine parallele Untersuchung mehrerer Gene wurde mit der Einführung NGS-basierter Gen-Panels möglich. □ Abb. 1 gibt einen groben Überblick über die dabei vorgefundenen Anteile der häufigsten HSP-Gene. Allerdings bleibt selbst bei Berücksichtigung aller aktuell bekannten HSP-Gene die diagnostische Lücke mit ~50% erstaunlich groß [15]. Man kann erwarten, dass sich dieser Anteil durch „whole exome sequencing“ Strategien noch verkleinern lässt. In der Tat können mit diesem Ansatz immer noch neue

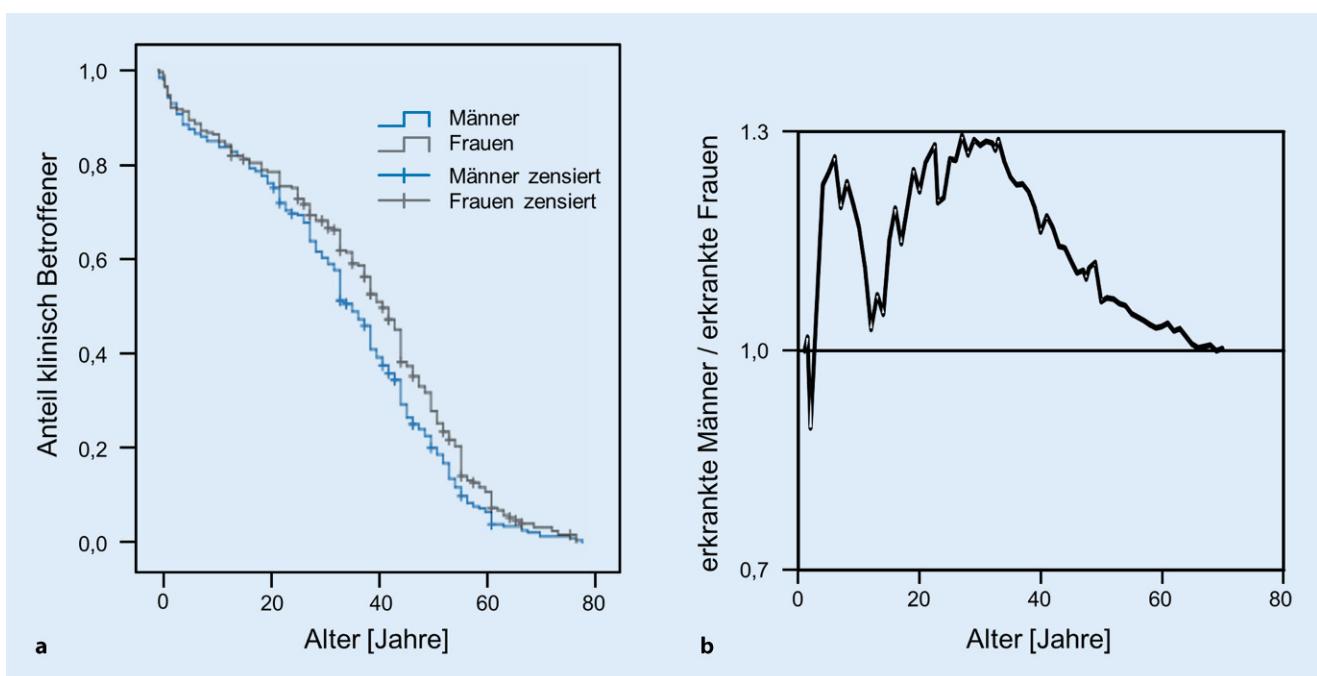
HSP-Gene identifiziert werden (z. B. [7]). Neben der Existenz bisher unbekannter genetischer Formen sollte für die Vielzahl negativer diagnostischer Befunde aber auch di- oder polygenische Vererbung in Betracht gezogen werden. Außerdem sind nicht alle HSP-assoziierten Mutationen einfach zu detektieren. So führte die Einführung von „multiplex ligation-dependent probe amplification“ zur Aufdeckung vieler Kopienzahl anomalien („copy number mutations“, CNMs). Mit bis zu 20% ist der Anteil von CNMs am Mutationsspektrum der SPG4 [16] und der SPG11 [17] besonders hoch. Es ist zu erwarten, dass für alle HSP-Gene, in denen „loss-of-function“ Mechanismen eine Rolle spielen, auch pathogene CNMs gefunden werden können. Zukünftige diagnostische Strategien sollten dies berücksichtigen. Die Aufdeckung weiterer, nicht klassischer Aberrationen, z. B. großer Inversionen, Mutationen in regulatorischen Elementen und tief intronischer Veränderungen, wird letztlich aber „whole genome sequencing“ Ansätze erfordern.

## Mutationsmechanismen

Autosomal-rezessive Erbgänge sind in der Regel auf den Funktionsverlust („loss-of-function“, LoF) eines Proteins zurückzuführen. In Übereinstimmung damit handelt es sich bei den zugrunde liegenden Mutationen hauptsächlich um trunkierende Varianten („nonsense“, „splice site“, Leserahmenverschiebungen) oder große Deletionen. Die rezessiven HSPs fügen sich in dieses Konzept zwanglos ein.

Bei autosomal-dominanten Erbgängen dagegen kommen mehrere, konzeptionell verschiedene Mutationsmechanismen in Betracht. Grob lassen sich diese drei Kategorien zuordnen: (i) Bei Haploinsuffizienz wird vom betroffenen LoF-Allel kein Protein oder ein funktionsuntüchtiges Protein exprimiert und die Menge vom nicht betroffenen Allel ist zu gering, einen Krankheitsphänotyp zu verhindern. (ii) Bei einem dominant-negativen Effekt inaktiviert das vom nicht mutierten Allel kodierte Protein auch das vom nicht mutierten Allel kodierte Protein; die Folge ist

	Zusammenfassung · Abstract
<p>ein Funktionsverlust, welcher in seiner Konsequenz dem Vorliegen zweier LoF-Allele entspricht. (iii) Bei einer „gain-of-function“ Variante erlangt das vom nicht mutierten Allel kodierte Protein zusätzliche „schädliche“ Eigenschaften [18]. Das heterozygote Fehlen eines kompletten Gens entspricht ohne Frage einem LoF-Allel. Derartige Deletionen wurden als pathogen für SPG4, SPG12 und SPG31 beschrieben (<a href="http://www.hgmd.org">www.hgmd.org</a>), für SPG3A und SPG6 jedoch als nicht ursächlich gekennzeichnet [19, 20]. Auch das Vorkommen trunkierender LoF-Varianten in Patienten- und Kontrollkohorten erlaubt weitere Rückschlüsse. So machen diese einen großen Anteil der ursächlichen Mutationen bei SPG4 (SPAST-Gen) und SPG31 (REEP1) aus (<a href="http://www.hgmd.de">www.hgmd.de</a>), fehlen aber fast komplett in Varianten-Datenbanken (z.B. <a href="http://www.gnomad.broadinstitute.org">www.gnomad.broadinstitute.org</a>). Für SPG6 (NIPA1), SPG8 (KIAA0196) und SPG17 (BSCL2) sind die Verhältnisse genau umgekehrt. Für das SPG3A-Gen ATL1 und das SPG10-Gen KIF5A sind keine eindeutigen Schlussfolgerungen möglich: In Patienten werden fast nur „missense“ Mutationen gefunden, dennoch fehlen trunkierende Varianten in Kontrollkohorten.</p>	<p>fasst die oben angestellten Überlegungen und die sich ergebenden Konsequenzen zusammen.</p> <p>Das Wissen um den Mutationsmechanismus ist nicht nur akademischer Natur, sondern hat weitreichende Konsequenzen für die Entwicklung therapeutischer Strategien. Letztlich muss entschieden werden, ob ein exogenes Zuführen funktionellen Proteins bzw. eine Steigerung der Expression des Wildtyp-Allels oder eine gezielte Inaktivierung des mutierten Allels/Proteins zielführend ist [18]. Zukünftige HSP-Studien sollten diesen Punkt daher mit adressieren.</p>
<p>Wertvolle Einblicke in den möglichen Mutationsmechanismus ermöglichen darüber hinaus allelische Erkrankungen. Für das SPG17-Gen BSCL2 und das SPG8-Gen KIAA0196 beispielsweise sind biallelische LoF-Varianten als Ursache rezessiver Erkrankungen beschrieben, welche keinerlei phänotypischen Überlapp zur HSP aufweisen [21, 22]. Für SPG30 und SPG72 dagegen sind autosomal-dominante und autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben und werden auf die Existenz von sowohl dominant-negativen als auch LoF-Varianten zurückgeführt (<a href="http://www.hgmd.org">www.hgmd.org</a>). Schlussendlich ist für einige HSPs auch die Berücksichtigung von Befunden an genetisch veränderten Mäusen von Belang. Tiere, bei denen die jeweiligen Homologe des SPG8-Gens KIAA0196 oder des SPG10-Gens KIF5A homozygot inaktiviert sind, versterben in Embryonal- oder Perinatalstadien, während heterozygote Träger phänotypisch unauffällig sind [23, 24]. □ Tab. 1</p>	<p>medgen 2018 · 30:238–245  <a href="https://doi.org/10.1007/s11825-018-0196-0">https://doi.org/10.1007/s11825-018-0196-0</a>      © Der/die Autor(en) 2018</p> <p>C. Beetz · M. Khundadze · L. V. Goldberg · C. A. Hübner</p> <p><b>Erbliche spastische Spinalparalysen: aktuelle Erkenntnisse und Entwicklungen</b></p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Die erblichen spastischen Spinalparalysen („hereditary spastic paraplegias“, HSPs) sind Bewegungsstörungen, die aus der Degeneration der Axone oberer Motoneuronen resultieren. Sie sind klinisch und genetisch sehr heterogen. Der vorliegende Übersichtsartikel fasst aktuelle Strategien zur genetischen Diagnostik der HSPs zusammen, erörtert mögliche Mutationsmechanismen, diskutiert Erklärungen für die klinische Variabilität innerhalb ausgewählter Formen und verweist auf noch ungeklärte und zum Teil wenig beachtete Phänomene. Außerdem wird die Notwendigkeit eines tieferen Verständnisses der zellulären und molekularen Mechanismen für die Entwicklung neuer Therapien dargestellt.</p> <p><b>Schlüsselwörter</b></p> <p>HSP · SPG · Neurodegeneration</p> <p><b>Hereditary spastic paraplegias: current knowledge and developments</b></p> <p><b>Abstract</b></p> <p>Hereditary spastic paraplegia (HSPs) are movement disorders that result from the degeneration of upper motor neuron axons. They are clinically and genetically highly heterogeneous. The present review summarizes current strategies for the genetic diagnosis of HSPs, discusses possible mutational mechanisms and explanations of the clinical variability within selected forms, and points out unexplained and partially neglected phenomena. In addition, the need for a deeper understanding of cellular and molecular mechanisms for the development of new treatments is portrayed.</p> <p><b>Keywords</b></p> <p>HSP · SPG · Neurodegeneration</p>



**Abb. 2** ▲ Erkrankungsalter bei SPG4. **a** Geschlechtsspezifische Kaplan-Meier-Analysen (kleiner werdende Werte auf der y-Achse entsprechen einem oder mehreren Individuen mit Erstmanifestation im entsprechenden Lebensjahr; zensierte Individuen sind Mutationsträger, die zum betrachteten Zeitpunkt (noch) asymptomatisch sind); Männer erkranken im Schnitt signifikant früher. **b** Altersabhängiges Mann:Frau-Verhältnis, berechnet auf Grundlage der in **a** präsentierten Daten. Das beschriebene Verhältnis von 1,3:1 kann mit unterschiedlichen Erkrankungsaltern nicht vollständig erklärt werden

te Form SPG4. Obwohl hier gelegentlich immer noch postuliert wird, dass „missense“ Mutationen in *SPAST* andere Auswirkungen als trunkierende Mutationen hätten [25], konnte eine damit implizit vorhergesagte Genotyp-Phänotyp-Korrelation nicht nachgewiesen werden [26]. Allerdings existieren gewisse große *SPAST*-Deletionen, die mit einem besonders frühen Erkrankungsalter assoziiert sind und auch das benachbarte Gen *DPY30* inaktivieren. Die Involvierung von *SPAST* und *DPY30* in identische zelluläre Prozesse bietet eine attraktive Erklärung für diese klinisch-genetische Ausgangsbeobachtung [27]. Auch für weitere Formen scheinen echte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu existieren. So wurde vorgeschlagen, dass die Stärke einer Neuropathiekomponente bei SPG3A von der Position der mutierten Aminosäure in der Sekundär- oder Tertiärstruktur des Atlastin1 Proteins abhängt [11]. Bei SPG7 scheinen zerebelläre Symptome häufiger mit trunkierenden als mit „missense“ Mutationen assoziiert zu sein [28]. Vielleicht am eindeutigsten ist die aktuelle Datenlage bei SPG31. Einige Mutationen im zugehörigen

*REEP1*-Gen verursachen eine reine Neuropathie oder Mischphänotypen [29, 30]. Interessanterweise handelt es sich dabei fast ausschließlich um Veränderungen im C-Terminus. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation wäre damit direkt an die Primärstruktur des Proteins geknüpft [31].

### Genetische Modifier

Genetische Modifier werden oft pauschal als Erklärung für klinische Heterogenität zwischen Trägern ein und derselben Mutation angeboten. Sie in seltenen monogenen Erkrankungen tatsächlich nachzuweisen, ist aber eine große konzeptionelle und methodische Herausforderung.

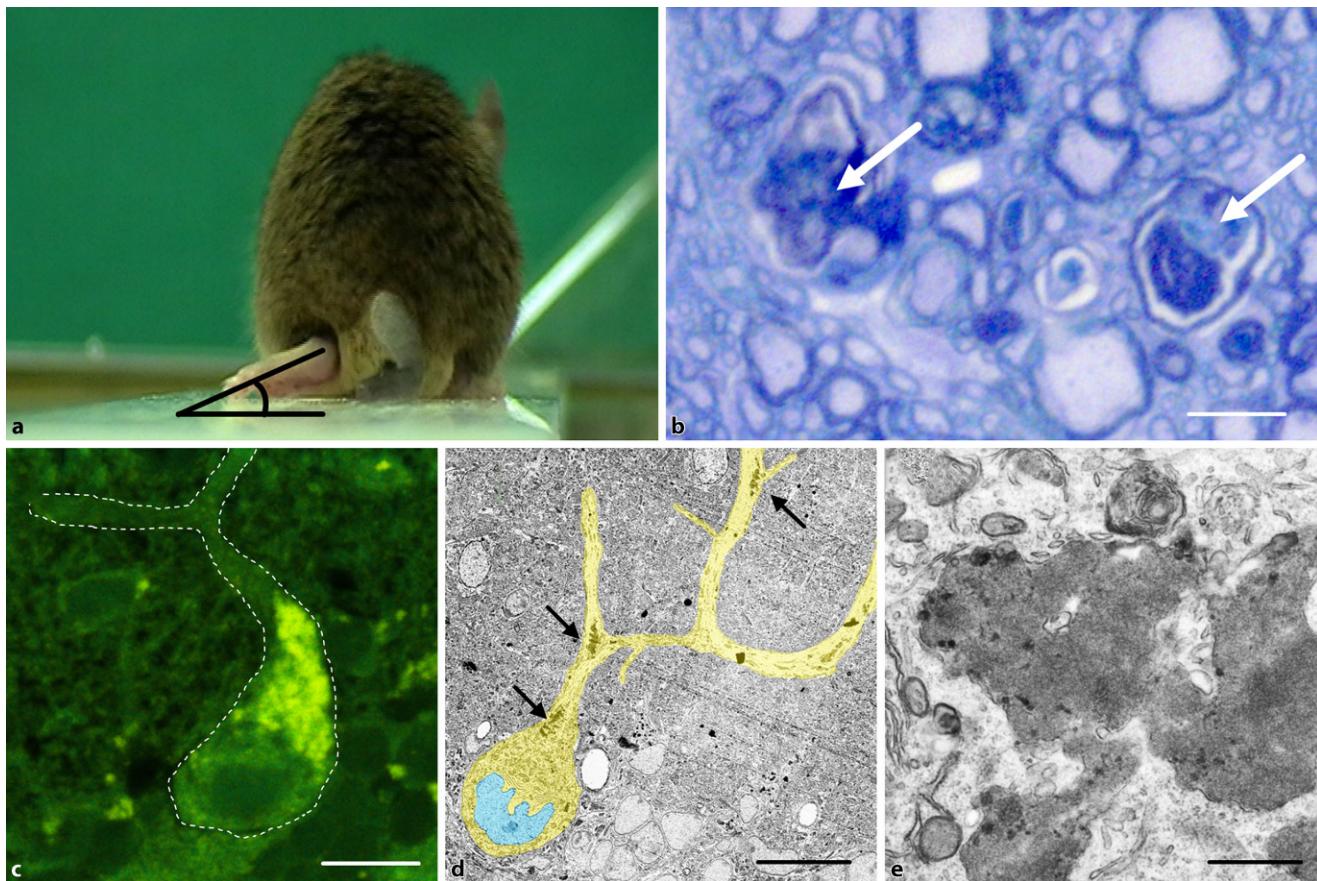
Das wohl prominteste Beispiel eines Modifiers bei HSP ist der p.S44L Polymorphismus im SPG4-Gen *SPAST*. Sein Vorhandensein in trans zu einer herkömmlichen *SPAST*-Mutation resultiert in einem sehr frühen Krankheitsbeginn und einem vergleichsweise schweren Phänotyp [32]. Eine ähnliche Rolle wurde für die Variante p.G563A im SPG13-Gen *HSP60* vorgeschlagen [33]. Die Variante p.R324H im SPG5-

Gen *CYP7B1* wurde überzufällig häufig in HSP-Patienten mit komplexen Phänotypen beschrieben [34]. Welche genetische(n) Form(en) hier möglicherweise modifiziert werden, blieb allerdings unklar. Obwohl die aktuelle Datenlage zu genetischen Modifizierern damit insgesamt spärlich ist, kann davon ausgegangen werden, dass diese einen erheblichen Anteil an der klinischen Heterogenität innerhalb bestimmter Formen von HSP haben. Zukünftige genomweite Assoziationsstudien oder Exom/Genom-Sequenzierungen an umfangreichen und entsprechend stratifizierten Patientenkollektiven sollten auf diesem Feld Fortschritte erbringen.

### Ungeklärte (genetische?) Phänomene

#### Prädominanz männlicher HSP-Patienten

Ein Überschuss männlicher gegenüber weiblichen HSP-Patienten wurde mehrfach in der prägenetischen Ära beschrieben (z. B. [2]). Auch eine aktuelle Studie bestätigt diese Beobachtung und schlägt



**Abb. 3** ▲ Erkenntnisse an einem Knockout Mausmodell für SPG15. **a** Tier von hinten beim Laufen entlang eines schmalen Bretts. Eine progrediente Gangstörung kann durch die Verkleinerung des Winkels, welchen der Fuß mit der Lauffläche einschließt, quantifiziert werden. **b** Semidünnsschnitt absteigender Axone im lumbalen Rückenmark adulter Knockout Tiere. Einige Axone weisen Schwellungen voller organellartiger Strukturen auf (*Pfeile*). Größenmaßstab: 5 µm. **c** Purkinje-Zellen (*Umriss gestrichelt*) sind bei vielen Formen wie auch SPG15 ebenfalls in die degenerativen Prozesse einbezogen und weisen eine Akkumulation von autofluoreszierendem Material auf. Größenmaßstab: 10 µm. **d, e** Ultrastrukturanalysen zeigen, dass es sich hierbei um elektronendichte Lipofuszin ähnliche Ablagerungen (*Pfeile*) lysosomaler Herkunft handelt (Purkinje-Zelle und Kern in **d** zur besseren Visualisierung nachträglich eingefärbt). Größenmaßstab in **d**: 10 µm, in **e**: 500 nm

die Existenz noch unbekannter X-chromosomaler Faktoren vor [35]. Allerdings gilt das Phänomen auch bei eindeutig autosomaler Vererbung. Es wurde daher pauschal postuliert, dass Männer im Durchschnitt früher erkranken und deswegen klinisch häufiger vorstellig werden [2]. Im Jahre 2011 befasste sich eine Studie zum ersten Mal mit der männlichen Prädominanz innerhalb einer bestimmten genetischen Form: Für SPG4 fanden die Autoren in einer Meta-Analyse aller bis dahin veröffentlichten Fälle ein Mann:Frau-Verhältnis von 418:325 bzw. 1,29 [36]. Unter Einbeziehung aller bisher veröffentlichten Studien zu SPG4 können wir diese Beobachtung hier voll bestätigen (Mann:Frau-Verhältnis von 399:305 bzw. 1,31; Liste zugrunde liegender Studien und Einzelzahlen bei

den Autoren erhältlich). Wir testeten auf Basis des Gesamtdatensatzes daraufhin die Hypothese eines niedrigeren Erkrankungsalters bei Männern, was sich in der Tat mit hoher Signifikanz bestätigte (■ Abb. 2a). Allerdings bleibt das daraus berechnete Verhältnis erkrankter Männer vs. erkrankte Frauen zu jedem Alter unter dem beobachteten Gesamtwert von ~1,3 (■ Abb. 2a). Ob hier die Erkrankungsschwere oder weitere Faktoren eine Rolle spielen und ob tatsächlich die immer wieder diskutierte Neuroprotektion durch Östrogene [36] eine Rolle spielt, müssen zukünftige Studien zeigen.

## Antizipation

Genetische Antizipation bezeichnet das schon lange beobachtete Phänomen eines früheren Erkrankungsalters und/oder eines schwereren Erkrankungsverlaufs in jüngeren Generationen. Mit dem Nachweis von instabilen Trinukleotid-Expansionen bei hauptsächlich neurologischen Erberkrankungen wurde eine mögliche mechanistische Basis dafür gefunden [37]. Bis in die späten 1990er-Jahre hinein wurden auch für die HSPs zahlreiche Stammbäume beschrieben, in denen scheinbar Antizipation vorlag (z. B. [38]). Seit der Erkenntnis, dass die häufigste autosomal-dominante HSP nicht mit Trinukleotid-Expansionen in Zusammenhang steht [4], sind Erwähnungen von Antizipi-

**Tab. 2** HSP-spezifische außerklinische/außerakademische Initiativen im deutschsprachigen Raum

Initiative	Sitz	Webauftritt	Aktivitäten
Interessengemeinschaft Ge(h)n mit HSP	Deutschland	<a href="http://www.gehn-mit-hsp.de">www.gehn-mit-hsp.de</a>	Beratung und Information für Betroffene und Angehörige, Online-Diskussionsplattform
Förderverein für HSP-Forschung	Deutschland	<a href="http://www.hsp-hilfe.de">www.hsp-hilfe.de</a>	Förderung von HSP-spezifischen Forschungsprojekten
Tom-Wahlig-Stiftung	Deutschland	<a href="http://www.hsp-info.de">www.hsp-info.de</a>	Forschungsförderung, Ausrichtung jährliches internationales HSP-Symposium
HSP Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.	Deutschland	<a href="http://www.hsp-selbsthilfegruppe.de">www.hsp-selbsthilfegruppe.de</a>	Information und Beratung, regionale und jährliches nationales Treffen
HSP Selbsthilfegruppe Schweiz	Schweiz	<a href="http://www.hsp-selbsthilfegruppe.ch">www.hsp-selbsthilfegruppe.ch</a>	Informationen zur Erkrankung, Organisation von Treffen für Betroffene
HSP-Austria Selbsthilfegemeinschaft	Österreich	<a href="http://www.hsp-austria.jimdo.com">www.hsp-austria.jimdo.com</a>	Informationen über Hilfsmittel, Medikamente und Therapien

on bei HSP-Familien aus der Literatur aber weitgehend verschwunden. Unser Datensatz, welcher **Abb. 2b** zugrunde liegt, enthält Angaben zu 156 Eltern-Kind-Paaren für SPG4. Eltern und Kinder erkranken demnach im Schnitt mit 38,1 Jahren ( $\pm 16,0$ ) bzw. 22,7 Jahren ( $\pm 15,8$ ). Dieser Unterschied, im Schnitt immerhin 15,4 Jahre, ist hoch signifikant ( $p = 3 * 10^{-15}$ , zweiseitiger T-Test). Allerdings sind Studien zur Antizipation für eine Reihe konzeptioneller und methodologischer Fehler anfällig (z.B. [39]). Ausgehend von dem erstaunlichen Ausmaß einer zumindest scheinbaren Antizipation in unserer vereinfachten Analyse, erscheint eine tiefer gehende Beschäftigung mit diesem aktuell vernachlässigten Thema bei HSP dennoch angebracht.

## Ausblick

Das klinische, vor allem aber das genetische Verständnis der HSPs ist in den zurückliegenden Jahren deutlich gewachsen. Für die Entwicklung therapeutischer Strategien ist aber letztlich auch ein umfassendes Verständnis der jeweils relevanten Pathomechanismen nötig. Auch auf diesem Feld sind große Fortschritte erkennbar. Besonders vielversprechende Werkzeuge sind dabei In-vivo-Modelle. Bis dato wurden Knockout Mauslinien für etwa zehn HSP-Gene vorgestellt. Für deren phänotypische Validierung als HSP-Modell stehen zahlreiche Paradigmen zur Verfügung (**Abb. 3a**). Histologisch kann eine oft sehr prominente Degeneration absteigender Axone im Rückenmark nachgewiesen wer-

den (**Abb. 3b**). Darüber hinaus konnten Erkenntnisse gewonnen werden, die an Autopsiematerial oder mittels In-vitro-Ansätzen bisher nicht möglich waren. Beispiellohaft seien hier genannt: das Auftreten abnormaler axonaler Mitochondrien bei SPG7 [40], die Reduktion der Komplexität des neuronalen endoplasmatischen Retikulums bei SPG31 [41] und die Anreicherung lysosomalen Materials in neuronalen Somata bei den nahe verwandten Formen SPG11 und SPG15 ([42, 43]; **Abb. 3c**). Aufgrund dieser und ähnlicher Befunde wird angenommen, dass die genetische Vielfalt der HSPs auf die Störung einiger weniger zellulärer Funktionsfelder zurückgeführt werden kann. Zahlreiche Übersichtsartikel der vergangenen Jahre begründen und beleuchten derart vereinheitlichende Konzepte (z. B. [44, 45]). Die funktionelle HSP-Forschung kann damit zu Recht als wegweisend für die Entwicklung kausaltherapeutischer Strategien gelten. Besonders betont und gefördert werden entsprechende Ansätze daher auch von patientenorientierten Initiativen (**Tab. 2**). Es bleibt zu wünschen, dass sie in nicht allzu ferner Zukunft erfolgreich sein werden.

## Fazit für die Praxis

- Die genetische Abklärung einer klinischen HSP-Diagnose sollte die hohe genetische Variabilität, den phänotypischen Überlapp mit verwandten Erkrankungsgruppen und die Existenz von Kopienzahlmutationen berücksichtigen.

- Eine genetische Beratung wird durch die oft noch unverstandene klinische Variabilität erschwert.
- Die Beschäftigung mit Phänomenen wie Genotyp-Phänotyp-Korrelationen, genetischen Modifizierern, Geschlechtsspezifitäten und möglicher Antizipation mag weitere Einblicke in die klinische Genetik der HSPs erlauben.
- Aus therapeutischer Sicht ist, besonders für die autosomal-dominanten Formen, ein Verständnis der jeweils relevanten Mutationsmechanismen notwendig.
- In-vitro- und In-vivo-HSP-Modelle sind ideale Werkzeuge für die zukünftige Entwicklung und Austestung konkreter kausaltherapeutischer Ansätze.

## Korrespondenzadresse

Prof. C. A. Hübner

Institut für Humangenetik,  
Universitätsklinikum Jena  
Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland  
christian.huebner@med.uni-jena.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Beetz, Mukhran Khundadze, L.V. Goldberg und C.A. Hübner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Gerne bestätige ich für alle Koautoren, dass alle beschriebenen Untersuchungen an DNA-Proben von Menschen, die von den Autoren selbst durchgeführt wurden, mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission und im Einklang mit nationalem Recht sowie der Deklaration von Helsinki von 1975 durchgeführt wurden. Entsprechende Einverständniserklärungen der Patienten liegen vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in gleichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz befügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Strümpell A (1886) Über eine bestimmte Form der primären kombinierten Syntemerkrankung des Rückenmarks. *Arch Psychiatr Nervenkr* 17:227–238
2. Harding AE (1983) Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1:1151–1155
3. Faber I, Pereira ER, Martinez ARM, Franca M Jr., Teive HAG (2017) Hereditary spastic paraparesis from 1880 to 2017: an historical review. *Arg Neuropsiquiatr* 75:813–818
4. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, Paternotte C, Samson D, Artiguenave F, Davoine CS, Cruaud C, Durr A, Wincker P, Brottier P, Cattolico L, Barbe V, Burgunder JM, Prud'homme JF, Brice A, Fontaine B, Heilig B, Weissenbach J (1999) Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraparesia. *Nat Genet* 23:296–303
5. Stevanin G, Santorelli FM, Azzedine H, Coutinho P, Chomilier J, Denora PS, Martin E, Ouvrard-Hernandez AM, Tessa A, Bouslam N, Lossos A, Charles P, Loureiro JL, Elleuch N, Confavreux C, Cruz VT, Ruberg M, Leguern E, Grid D, Tazir M, Fontaine B, Fillia A, Bertini E, Durr A, Brice A (2007) Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraparesia with thin corpus callosum. *Nat Genet* 39:366–372
6. Beetz C, Johnson A, Schuh AL, Thakur S, Varga RE, Fothergill T, Hertel N, Bomba-Warczak E, Thiele H, Nurnberg G, Altmuller J, Saxena R, Chapman ER, Dent EW, Nurnberg P, Audhya A (2013) Inhibition of TGF function causes hereditary axon degeneration by impairing endoplasmic reticulum structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(13):5091–5096
7. Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, Hofree M, Silhavy JL, Heiberg AD, Abdellateef M, Rosti B, Scott E, Mansour L, Masri A, Kayserili H, Al-Aama JY, Abdel-Salam GMH, Karminejad A, Kara M, Kara B, Bozorgmehri B, Ben-Omran T, Mojahedi F, El Din Mahmoud IG, Bouslam N, Bouhouche A, Benomar A, Hanein S, Raymond L, Forlani S, Mascaro M, Selim L, Shehata N, Al-Allawi N, Bindu PS, Azam M, Gunel M, Caglayan A, Bilguvar K, Tolun A, Issa MY, Schroth J, Spencer EG, Rosti RO, Akizu N, Vaux KK, Johansen A, Koh AA, Megahed H, Durr A, Brice A, Stevanin G, Gabriel SB, Ideker T, Gleeson JG (2014) Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 343:506–511
8. Synofzik M, Gonzalez MA, Lourenco CM, Coutelier M, Haack TB, Rebelo A, Hannequin D, Strom TM, Prokisch H, Kernstock C, Durr A, Schols L, Lima-Martinez MM, Farooq A, Schule R, Stevanin G, Marques W Jr., Zuchner S (2014) PNL46 mutations cause Boucher-Neuhauser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum. *Brain* 137:69–77
9. Klebe S, Stevanin G, Depienne C (2015) Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraparesias: from SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol (Paris)* 171:505–530
10. Schule R, Schols L (2017) Ataxias and hereditary spastic paraparesias. *Nervenarzt* 88:720–727
11. Guelly C, Zhu PP, Leonardi L, Papic L, Zidari J, Schabbach M, Strohmaier H, Weis J, Strom TM, Baets J, Willems J, De Jonghe P, Reilly MM, Frohlich E, Hatz M, Trajanoski S, Pieber TR, Janecke AR, Blackstone C, Auer-Grumbach M (2011) Targeted high-throughput sequencing identifies mutations in atlastin-1 as a cause of hereditary sensory neuropathy type I. *Am J Hum Genet* 88:99–105
12. Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, Fedirko E, Lejeune E, Cottineau J, Brusco A, Dollfus H, Chinnery PF, Mancini C, Ferrer X, Sole G, Destee A, Mayer JM, Fontaine B, de Seze J, Planet M, Ollagnon E, Busson P, Cazeneuve C, Stevanin G, Kaplan J, Rozet JM, Brice A, Durr A (2012) Spastic paraparesia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain* 135:2980–2993
13. Timmerman V, Clowes VE, Reid E (2013) Overlapping molecular pathological themes link Charcot-Marie-Tooth neuropathies and hereditary spastic paraparesias. *Exp Neurol* 246:14–25
14. Synofzik M, Schule R (2017) Overcoming the divide between ataxias and spastic paraparesias: Shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord* 32:332–345
15. Morais S, Raymond L, Mairey M, Coutinho P, Brandao E, Ribeiro P, Loureiro JL, Sequeiros J, Brice A, Alonso I, Stevanin G (2017) Massive sequencing of 70 genes reveals a myriad of missing genes or mechanisms to be uncovered in hereditary spastic paraparesias. *Eur J Hum Genet* 25:1217–1228
16. Beetz C, Nygren AO, Schickel J, Auer-Grumbach M, Burk K, Heide G, Kassabek J, Klimek S, Klopstock T, Kreuz F, Otto S, Schule R, Schols L, Sperfeld AD, Witte OW, Deufel T (2006) High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraparesia. *Neurology* 67:1926–1930
17. Gunther S, Elert-Dobkowska E, Soehn AS, Hinreiner S, Yoon J, Heller R, Hellenthal R, Hubner CA, Ray PN, Hehr U, Bauer P, Sulek A, Beetz C (2016) High frequency of pathogenic rearrangements in SPG11 and extensive contribution of mutational hotspots and founder alleles. *Hum Mutat* 37:703–709
18. Wilkie AO (1994) The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet* 31:89–98
19. Beetz C, Nygren AO, Deufel T, Reid E (2007) An SPG3A whole gene deletion neither cosegregates with disease nor modifies phenotype in a hereditary spastic paraparesia family with a pathogenic SPG4 deletion. *Neurogenetics* 8:317–318
20. Murphy S, Gorman G, Beetz C, Byrne P, Dytko M, McMonagle P, Kinsella K, Farrell M, Hutchinson M (2009) Dementia in SPG4 hereditary spastic paraparesia: clinical, genetic, and neuropathologic evidence. *Neurology* 73:378–384
21. Magre J, Delepine M, Khalouf E, Gedde-Dahl T Jr., Van Maldergem L, Sobel E, Papp J, Meier M, Megarbane A, Bachy A, Verloes A, d'Abronzio FH, Seemanova E, Assan R, Baudit N, Bourut C, Czernichow P, Huet F, Grigorescu F, de Kerdanet M, Lacombe D, Labrune P, Lanza M, Loret H, Matsuda F, Navarro J, Nivelon-Chevallier A, Polak M, Robert JJ, Tric P, Tubiana-Rufin N, Vigouroux C, Weissenbach J, Savasta S, Maassen JA, Trygstad O, Bogalho P, Freitas P, Medina JL, Bonnici F, Joffe BI, Loyson G, Panz VR, Raal FJ, O'Rahilly S, Stephenson T, Kahn CR, Lathrop M, Capeau J, Group BW (2001) Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 28:365–370
22. Elliott AM, Simard LR, Coglan G, Chudley AE, Chodirker BN, Greenberg CR, Burch T, Ly V, Hatch GM, Zelinski T (2013) A novel mutation in KIAA0196: identification of a gene involved in Ritscher-Schinzl/3C syndrome in a first nations cohort. *J Med Genet* 50:819–822
23. Xia CH, Roberts EA, Her LS, Liu X, Williams DS, Cleveland DW, Goldstein LS (2003) Abnormal neurofilament transport caused by targeted disruption of neuronal kinesin heavy chain KIF5A. *J Cell Biol* 161:55–66
24. Jahic A, Khundadze M, Jaenisch N, Schule R, Klimpe S, Klebe S, Frahm C, Kassabek J, Stevanin G, Schols L, Brice A, Hubner CA, Beetz C (2015) The spectrum of KIAA0196 variants, and characterization of a murine knockout: implications for the mutational mechanism in hereditary spastic paraparesia type SPG8. *Orphanet J Rare Dis* 10:147
25. Solowska JM, Baas PW (2015) Hereditary spastic paraparesia SPG4: what is known and not known about the disease. *Brain* 138:2471–2484
26. Yip AG, Durr A, Marchuk DA, Ashley-Koch A, Hentati A, Rubinstein DC, Reid E (2003) Meta-analysis of age at onset in spastin-associated hereditary spastic paraparesia provides no evidence for a correlation with mutational class. *J Med Genet* 40:e106
27. Newton T, Allison R, Edgar JR, Lumb JH, Rodger CE, Manna PT, Rizo T, Kohl Z, Nygren AOH, Arning L, Schule R, Depienne C, Goldberg L, Frahm C, Stevanin G, Durr A, Schols L, Winner B, Beetz C, Reid E (2018) Mechanistic basis of an epistatic interaction reducing age at onset in hereditary spastic paraparesia. *Brain* 141(5):1286–1299
28. van Gassen KL, van der Heijden CD, de Bot ST, den Dunnen WF, van den Berg LH, Verschueren-Bemelmans CC, Kremer HP, Veldink JH, Kamsteeg EJ, Scheffer H, van de Warrenburg BP (2012) Genotype-phenotype correlations in spastic paraparesia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain* 135:2994–3004
29. Goizet C, Depienne C, Benard G, Boukhris A, Mundwiller E, Sole G, Coupry I, Pilliod J, Martin-Negrier ML, Fedirko E, Forlani S, Cazeneuve C, Hannequin D, Charles P, Feki I, Pinel JF, Ouvrard-Hernandez AM, Lyonnet S, Ollagnon-Roman E, Yaouanc J, Toutain A, Dussert C, Fontaine B, Leguern E, Lacombe D, Durr A, Rossignol R, Brice A, Stevanin G (2011) REEP1 mutations in SPG31: frequency, mutational spectrum, and potential association with mitochondrial morphofunctional dysfunction. *Hum Mutat* 32:1118–1127
30. Beetz C, Pieber TR, Hertel N, Schabbach M, Fischer C, Trajanoski S, Graf E, Keiner S, Kurth I, Wieland T, Varga RE, Timmerman V, Reilly MM, Strom TM, Auer-Grumbach M (2012) Exome sequencing identifies a REEP1 mutation involved in distal hereditary motor neuropathy type V. *Am J Hum Genet* 91:139–145
31. Bock AS, Gunther S, Mohr J, Goldberg LV, Jahic A, Klisch C, Hubner CA, Biskup S, Beetz C (2018) A nonstop variant in REEP1 causes peripheral neuropathy by unmasking a 3'UTR-encoded, aggregation-inducing motif. *Hum Mutat* 39:193–196
32. Svenson IK, Kloos MT, Gaskell PC, Nance MA, Garbern JY, Hisanaga S, Pericak-Vance MA, Ashley-Koch AE, Marchuk DA (2004) Intragenic modifiers of hereditary spastic paraparesis due to spastin gene mutations. *Neurogenetics* 5:157–164
33. Hewamadduma CA, Kirby J, Kershaw C, Martindale J, Dalton A, McDermott CJ, Shaw PJ (2008) HSP60 is a rare cause of hereditary spastic paraparesis, but may act as a genetic modifier. *Neurology* 70:1717–1718

## Fachnachrichten

34. Schule R, Brandt E, Karle KN, Tsousidou M, Klebe S, Klimpe S, Auer-Grumbach M, Crosby AH, Hubner CA, Schols L, Deufel T, Beetz C (2009) Analysis of CYP7B1 in non-consanguineous cases of hereditary spastic paraparesis. *Neurogenetics* 10:97–104
35. Schule R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, Klimpe S, Gallenmüller C, Kurzwelly D, Henkel D, Rimmele F, Stolze H, Kohl Z, Kassabek J, Klockgether T, Vielhaber S, Kamm C, Klopstock T, Bauer P, Zuchner S, Liepelt-Scarfone I, Schols L (2016) Hereditary spastic paraparesis: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 79:646–658
36. Proukakis C, Moore D, Labrum R, Wood NW, Houlden H (2011) Detection of novel mutations and review of published data suggests that hereditary spastic paraparesis caused by spastin (SPAST) mutations is found more often in males. *J Neurol Sci* 306:62–65
37. Friedman JE (2011) Anticipation in hereditary disease: the history of a biomedical concept. *Hum Genet* 130:705–714
38. Bruyn RP, van Deutekom J, Frants RR, Padberg GW (1993) Hereditary spastic paraparesis. Clinical and genetic data from a large Dutch family. *Clin Neurol Neurosurg* 95:125–129
39. Picco M, Goodman SJ, Reed J, Bayless TM (2001) Methodologic pitfalls in the determination of genetic anticipation: the case of Crohn disease. *Ann Intern Med* 134(12):1124–1129. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00013>
40. Ferreira F, Quattrini A, Pirozzi M, Valsecchi V, Dina G, Broccoli V, Auricchio A, Piemonte F, Tozzi G, Gaeta L, Casari G, Ballabio A, Rugarli EI (2004) Axonal degeneration in paraplegin-deficient mice is associated with abnormal mitochondria and impairment of axonal transport. *J Clin Invest* 113:231–242
41. Beetz C, Koch N, Khundadze M, Zimmer G, Nietzsche S, Hertel N, Huebner AK, Mumtaz R, Schweizer M, Dirren E, Karle KN, Irinchev A, Alvarez V, Redies C, Westermann M, Kurth I, Deufel T, Kessels MM, Qualmann B, Hubner CA (2013) A spastic paraparesis mouse model reveals REEP1-dependent ER shaping. *J Clin Invest* 123:4273–4282
42. Khundadze M, Kollmann K, Koch N, Biskup C, Nietzsche S, Zimmer G, Hennings JC, Huebner AK, Symmanek J, Jahic A, Ilina E, Karle K, Schols L, Kessels M, Braulke T, Qualmann B, Kurth I, Beetz C, Hubner CA (2013) A hereditary spastic paraparesis mouse model supports a role of ZFYVE26/SPASTIZIN for the endolysosomal system. *Plos Genet* 9:e1003988
43. Varga RE, Khundadze M, Damme M, Nietzsche S, Hoffmann B, Stauber T, Koch N, Hennings JC, Franzka P, Huebner AK, Kessels MM, Biskup C, Jentsch TJ, Qualmann B, Braulke T, Kurth I, Beetz C, Hubner CA (2015) In vivo evidence for Lysosome depletion and impaired Autophagic clearance in hereditary spastic paraparesis type SPG11. *Plos Genet* 11:e1005454
44. Blackstone C (2012) Cellular pathways of hereditary spastic paraparesis. *Annu Rev Neurosci* 35:25–47
45. Hubner CA, Kurth I (2014) Membrane-shaping disorders: a common pathway in axon degeneration. *Brain* 137:3109–3121

## Neue Genvarianten entdeckt, die mit Depressionen in Verbindung stehen

In einer seit zehn Jahren laufenden weltweiten Studie zur Erforschung der genetischen Ursachen von Depressionen ist Wissenschaftlern ein entscheidender Durchbruch gelungen. Sie konnten 30 neue genetische Varianten identifizieren, die mit Depressionen in Verbindung stehen. An der Studie sind auch Forscher des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim beteiligt.

Depressionen sind eine der größten Herausforderungen für die öffentliche Gesundheit. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO sind weltweit 320 Millionen Menschen betroffen, allein in Deutschland sind es über vier Millionen.

geht es in weiteren Forschungen darum, die genetischen Ausprägungen für Depressionen noch besser zu verstehen. Zum anderen kann mit diesem Wissen die Wirksamkeit von Therapien weiter verbessert werden.

Literatur: N.R. Wray et al (2018) Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, DOI: dx.doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3

Quelle: idw-online.de

Ein internationales Konsortium und unter Beteiligung von Wissenschaftlern der Abteilung für Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie am ZI. Das Konsortium konnte zur Erforschung der genetischen Risikofaktoren für Depressionen auf die genetischen Daten von 135.000 Betroffenen und mehr als 344.000 Kontrollpersonen zurückgreifen. Die seit zehn Jahren laufende Studie ist damit eine der größten ihrer Art. Dadurch konnten 44 Stellen Loci auf dem Genom identifiziert werden, die mit schweren Depressionen in Verbindung stehen. Von diesen 44 Loci waren 14 bereits durch vorangegangene Untersuchungen bekannt. Die aktuelle Studie konnte diese Loci bestätigen. Insgesamt identifizierten die beteiligten Wissenschaftler 153 Gene, die mit dieser psychischen Störung in Verbindung stehen. Interessanterweise kam ebenfalls heraus, dass sechs Loci neben Depressionen auch bei Schizophrenie eine Rolle spielen.

Eine wichtige Erkenntnis aus der Studie ist, dass schwere Depressionen sich auf genetischer Ebene nicht prinzipiell von weniger schweren Depressionen und Depressivität, also einer Verstimmtheit, wie sie viele Menschen im Laufe ihres Lebens erleben, unterscheiden. Wichtig ist Umweltbedingungen so zu gestalten, dass diese nicht zur Krankheit führen. Deutlich wurde durch die Studie zudem, dass sich die genetische Basis von Depressionen mit der anderer psychischer Erkrankungen, wie Bipolare Störung und Schizophrenie, überschneidet. Darüber hinaus gibt es Übereinstimmungen mit der genetischen Basis für starkes Übergewicht sowie Tagesmüdigkeit und Schlaflosigkeit. Nun