

PreSPG4 – wie entwickelt sich die SPG4 bevor Symptome auftreten?

Ludger Schöls, Tim Rattay und Rebecca Schüle, Tübingen

Die SPG4 ist eine dominant vererbte Form der HSP. Das heißt, jedes Geschwister und jedes Kind eines Patienten mit SPG4 hat ein 50% Risiko, die krankheitsverursachende Mutation geerbt zu haben. Obwohl die Mutation bereits seit Beginn des Lebens besteht, tritt eine Gangstörung meist erst zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr auf. Was passiert in der Phase bis zum Auftreten von ersten Symptomen? Wie kann man den Krankheitsprozess in dieser frühen Phase messen? Diesen Fragen geht die PreSPG4-Studie nach.

Von anderen genetischen Erkrankungen wie den Ataxien und der Huntington Erkrankung wissen wir, dass es bereits vor Ausbruch der Erkrankung messbare Veränderungen in der Kernspintomographie gibt. Auch die Bewegungsmuster sind bei Ataxie und Chorea Huntington bereits über 10 Jahre vor Beginn einer für den Patienten spürbaren Symptomatik messbar verändert. Damit ist es möglich, die Krankheitsentwicklung zu erfassen, bevor die Krankheit ausgebrochen ist und Beschwerden macht. Dies ist die Phase, in der idealerweise eine Therapie ansetzen würde, die die Krankheitsprozesse so verlangsamt, dass die Krankheit gar nicht mehr oder deutlich später zum Ausbruch kommt. Noch gibt es kein Medikament, das das leisten kann, aber die vielfältigen Forschungsanstrengungen lassen hoffen, dass dies in 5 oder 10 Jahren möglich sein könnte. Und PreSPG4 legt die Grundlagen, dass solche Medikamente dann bei der SPG4 getestet werden können.

Die PreSPG4-Studie will daher noch gesunde Mutationsträger auf Zeichen der sich entwickelnden Krankheit untersuchen. Nur wenn wir lernen, wie wir solche Veränderungen messen können, haben wir auch eine Chance zu messen, ob eine Therapie in der frühen Krankheitsphase wirkt. Hierzu wollen wir untersuchen, welche Veränderungen es bereits vor dem Ausbruch von spürbaren Krankheitssymptomen gibt und ab wann diese messbar werden. Hierzu will die PreSPG4-Studie Kinder und Geschwister von Patienten mit einer SPG4 untersuchen, die noch keine Symptome haben.

Ist eine Teilnahme an der PreSPG4-Studie möglich, auch wenn jemand nicht weiß, ob er Anlageträger ist und dies auch gar nicht wissen möchte? Ja! Die Studie ist so aufgebaut, dass diejenigen Personen, die keine Mutation tragen, die Kontrollgruppe bilden für die Personen, die eine Mutation tragen. Durch den Vergleich der beiden Gruppen wird ermittelt, worin sich gesunde Kontrollpersonen von Mutationsträgern vor dem Auftreten der Symptome unterscheiden. Hierzu ist es nötig, den genetischen Status anhand einer Blutprobe zu untersuchen. Diese Bestimmung erfolgt in pseudonymisierter Weise, d.h. der Genetiker, der die Untersuchung macht, weiß nicht, von wem die Probe stammt, sondern bekommt die Blutprobe nur mit einem Zahlencode zugeschickt. Er meldet das Ergebnis auch nicht dem Neurologen zurück, sondern gibt es ohne Namen nur mit dem Zahlencode für die Auswertung der Studie nur an den Statistiker. Auf diese Weise erfährt auch kein Studienteilnehmer, ob er nun Mutationsträger ist oder nicht.

Was wird untersucht? Zunächst erfolgt eine neurologische Untersuchung, wie alle Patienten sie kennen, einschließlich der Spastikskala, der SPRS (Spastic paraplegia rating scale). Dann wird die Strecke ermittelt, die die Studienteilnehmer in 3 Minuten zurücklegen können. Anschließend werden die motorischen Nervenbahnen im Gehirn und Rückenmark mittels einer elektrophysiologischen Ableitung untersucht. Zusätzlich werden die Bahnen im Gehirn mit einer speziellen Technik in der

Kernspintomographie (MRT) untersucht, die bei Patienten mit einer SPG4 deutliche Veränderungen aufweist. Insgesamt dauern die Untersuchungen ca. 3 Stunden.

Diejenigen Werte (SPRS, 3 Minuten Gehstrecke, Elektrophysiologie bzw. MRT), die bei der ersten Analyse Unterschiede zwischen den Mutationsträgern und den Nicht-Mutationsträgern aufweisen, sollen dann in einer Folgestudie weiter untersucht werden, um herauszufinden, wie sie sich verändern, je näher der Krankheitsausbruch rückt.

Wer kann an der Studie teilnehmen? Alle Kinder und Geschwister von SPG4-Patienten sind eingeladen, an der Studie teilzunehmen, egal ob sie schon wissen, dass sie Anlageträger sind oder nicht. Insgesamt wollen wir 150 Personen aus SPG4-Familien untersuchen. Grundsätzlich werden den Studienteilnehmern die Fahrtkosten erstattet. Nur wenn diese über 100 Euro liegen, muss dies vorher abgeklärt werden. Wir würden uns freuen, wenn alle SPG4-Patienten ihre Geschwister und Kinder auf diese Studie aufmerksam machen würden. Nur so kann es gelingen, langfristig eine frühzeitige Therapie für die SPG4 zu entwickeln.