

Zwischenbericht über PreSPG4

Ludger Schöls, Tim Rattay und Rebecca Schüle, Tübingen

Bei der Planung von langfristigen Studien ist eine sorgsame und umfängliche Vorbereitung sehr wichtig. Wir haben über ein ganzes Jahr die pre-SPG4-Studie vorbereitet und möchten in diesem Bericht darstellen, was wir in der Zeit aufgebaut und entwickelt haben.

1) **Testauswahl:**

Im Rahmen der preSPG4 Studie suchen wir nach Auffälligkeiten, die sich bei Anlageträgern einer SPG4 zeigen, bevor erste Beschwerden auftreten. Je länger vor Erkrankungsbeginn solche Veränderungen messbar sind desto besser für spätere Therapiestudien, die den Erkrankungsverlauf verlangsamen oder gar einen Ausbruch der Erkrankung ganz verhindern wollen.

Daher brauchen wir möglichst empfindliche Tests, die bei erkrankten SPG4 Patienten möglichst verlässlich und mit überschaubarem Zeitaufwand Auffälligkeiten zeigen.

Dazu mussten wir viele verschiedene Fragebögen und Untersuchungsmöglichkeiten bei SPG4 Patienten testen. Häufig gibt es zu einem möglichen Begleitsymptom (wie z.B. der Depression) viele verschiedene Testformen oder Fragebögen, die aber untereinander nur eingeschränkt vergleichbar sind. Daher mussten wir z.B.

herausfinden, welcher Depressionsfragebogen bei vertretbarer Testdauer bei SPG4-Patienten am häufigsten auffällig und damit für unsere Studie am besten geeignet ist.

2) **Vorarbeiten:**

Bezüglich neuer Kernspintomographietechniken (MRT) konnten wir zum Glück auf eine von uns vor kurzem abgeschlossene Vorarbeit zurückgreifen [vgl. Lindig T, Bender B, Hauser T-K, Mang S, Schweikardt D, Klose U, Karle KN, Schüle R, Schöls L, Rattay TW. Gray and white matter alterations in hereditary spastic paraplegia type SPG4 and clinical correlations. *Journal of Neurology*. 2015;261(8):1961-71]. Für andere Fragestellungen mussten wir im vergangenen Jahr jedoch noch neue Untersuchungen an erkrankten SPG4 Patienten ergänzen um die optimalen Methoden zu etablieren, so z.B. für die elektrophysiologischen Messungen und die Testung der geistigen Leistungsfähigkeit. Hier mussten wir sowohl neuartige Techniken etablieren als auch zeigen, dass SPG4-Patienten mit manifester Erkrankung (d.h. klaren Beschwerden), in den ausgewählten Tests Auffälligkeiten zeigen.

3) **Prüfplan:**

Um eine Studie durchführen zu können und zu dürfen, müssen vor Beginn der Studie alle geplanten Untersuchungen aufgeführt, ihr Zeitaufwand abgeschätzt und ein detaillierter Studienplan erstellt werden, der unter anderem auch die Einschluss- und Ausschlusskriterien enthält. Diese Ausarbeitung ist eine zwingende Voraussetzung, die Bestandteil des so genannten Ethikantrags (siehe Punkt 4) ist. So muss z.B. das Alter der Risikopersonen festgelegt werden. Wir haben uns letztendlich entschieden, nur volljährige Personen einzuschließen und auch eine Altersobergrenze (70 Jahre) einzuführen, da Minderjährige Probanden von ethischer Seite kritisch gesehen werden und Menschen, die älter als 70 Jahre sind, oft viele zusätzliche Erkrankungen haben, so dass Auffälligkeiten nicht einfach auf die SPG4-Anlage zurückgeführt werden können. Der Prüfplan für die pre-SPG4-Studie umfasst mehr als 30 Seiten.

4) **Ethikantrag:**

Für die Durchführung von Studien mit Beteiligung von Risikopersonen, also Nichterkrankten, gelten in Deutschland sehr strenge Regeln. Obwohl in der Studie keine Medikamente verabreicht werden, benötigt man eine Genehmigung der Ethikkommission. Hierfür muss ein Ethikantrag geschrieben werden sowie Aufklärungstexte und die Einverständniserklärungen. Das gesamte Verfahren vom Verfassen des Antrages, der Einreichung, der Prüfung, dem Einbau von Änderungsforderungen der Ethikkommission dauert viele Monate. Seit einem Monat haben wir nun ein grundsätzlich positives Ethikvotum für die preSPG4-Studie. Wir haben nun auch die letzten Anmerkungen der Ethikkommission in einer nochmals korrigierten Fassung eingebaut und hoffen auf eine endgültige Zustimmung der Ethikkommission in Kürze.

5) **Versicherung:**

Um die Probanden auf der Hin- und Abreisen und während des Aufenthaltes in der Klinik zu Studienzwecken zusätzlich abzusichern, haben wir eine Wege- und Unfallversicherung abgeschlossen.

6) **Studieninitiierung:**

Damit sollten nun alle Vorarbeiten abgeschlossen sein und wir hoffen, in den kommenden Monaten die Studie starten zu können. Dafür müssen wir mit vielen verschiedenen Bereichen kooperieren: Neuroradiologie, Neuropsychologie, Elektrophysiologie, Studienassistenten, Biobank sowie weiteren wissenschaftlichen Gruppen. Mit allen diesen Projektpartnern besprechen wir jetzt das finale Studienprotokoll und führen einige Testdurchläufe mit SPG4-Patienten durch, damit dann, wenn der erste Proband in Tübingen untersucht wird, auch alles reibungslos läuft. Die Termine für die jeweiligen Testungen müssen in den Terminkalendern an den verschiedenen Untersuchungsorten gut synchronisiert werden, so dass Wartezeiten minimiert und die Vollständigkeit der Testung am Untersuchungstag gewährleistet werden kann.

7) **Rekrutierung von Probanden**

Der nächste Schritt wird nun die Rekrutierung von Risikopersonen sein. Insgesamt wollen wir mindestens 150 Probanden einschließen. Wir haben seit Ankündigung der Studie schon mit ein paar Familien mit bekannten SPG4 Mutationen Kontakt bekommen, in denen nichterkrankte Angehörige sich bereit erklärt haben teilzunehmen. **Wir benötigen aber dringend noch viele weitere Familien.** Dafür sind wir entscheidend auf die Mithilfe der Patienten angewiesen. **Wenn in einer Familie die SPG4 gesichert ist, sind gesunde Geschwister und volljährige Kinder von Patienten die Zielgruppe für diese Studie.** Gerne informieren wir alle interessierten Familien und stehen für Fragen zur Verfügung. Wer Interesse an einer Studienteilnahme hat, darf sich gerne bei uns melden. Ansprechpartnerin ist:

Fr. Elke Feil
Neurologische Universitätsklinik, Abt. Neurodegeneration
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
Tel. 07071 / 29 85376
Email: Elke.feil@med.uni-tuebingen.de

8) **Einschluss der ersten Probanden**

Voraussichtlich im Herbst dieses Jahres werden wir die Studie starten und mit dem Einschluss von Probanden beginnen können.