

Abschlussbericht vom 08.07.2021:

## **Veränderung des Stoffwechsels bei reinen und komplizierten Formen der hereditären spastischen Spinalparalyse (HSP)**

**Dr. Martin Regensburger, PD Dr. Heiko Gaßner, Prof. Dr. Jürgen Winkler**

*Molekular-Neurologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, 91054 Erlangen*

Sehr geehrte HSP-Betroffene, sehr geehrte Angehörige und Förderer unseres Projektes zum Stoffwechsel bei HSP,

nach nunmehr knapp vier Jahren Projektlaufzeit freut es uns, Ihnen die Ergebnisse des Stoffwechsel-Projektes präsentieren zu können. Zunächst gilt unser **ausdrücklicher Dank allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern**. Die große Resonanz auf den Studienaufruf zeigte erneut die gute Vernetzung und hohe Motivation der HSP-Gemeinschaft, uns als HSP-Forschende zu unterstützen und die Erkenntnisse in Bezug auf die klinisch relevanten Symptome zu verbessern. Daneben traten bedingt durch die Corona-Pandemie erhebliche Verzögerungen im Rahmen der klinischen Studie auf, da die noch ausstehenden Verlaufsuntersuchungen verschoben und letztlich teilweise abgesagt werden mussten und Laborkapazitäten heruntergefahren worden waren.

Die vorläufigen Ergebnisse der Studie skizzieren wir im Folgenden. Eine eingehendere Vorstellung und Diskussion ist auf einem der kommenden HSP-Infotage im Rahmen eines Vortrags geplant. Zusammenfassend fanden wir **keine Hinweise, dass bei HSP-Patienten eine allgemeine Fettstoffwechselstörung vorliegt**, jedoch wertvolle Informationen über **metabolische Parameter für weitere Studien**.

### **1. Neurologische Charakterisierung**

An der Studie nahmen insgesamt 54 HSP-Patienten und 24 gesunde Kontrollpersonen teil (*Abb. 1*). Wie es der generellen Häufigkeitsverteilung der betroffenen Gene bei den HSP-Patienten entspricht, stellten Patienten mit SPG4 die größte Gruppe dar, gefolgt von SPG11 und SPG7. Es waren sowohl leichte als auch fortgeschrittenere Krankheitsstadien in der Studienpopulation repräsentiert:

- Die SPRS-Skala beschreibt das Ausmaß der Krankheitssymptomatik. Ein Wert von 0 bedeutet keine relevanten Krankheitssymptome; theoretisch sind maximal 52 Punkte möglich. Der SPRS-Wert der HSP-Patienten reichte von 4 bis 43 Punkten und betrug im Mittel 17 Punkte. In *Abb. 2* stellt jede Linie einen Teilnehmer dar. Es ist sichtbar, dass der SPRS-Wert bei der 2. Untersuchung nach einem Jahr teils schlechter, teils aber auch besser wurde. Im Mittel zeigte sich jedoch eine leichtgradige Verschlechterung auf 18 Punkte.
- Diese Beobachtung konnten wir auch bei der Erhebung der Ganggeschwindigkeiten nachvollziehen, bei der die mittlere Ganggeschwindigkeit in Metern pro Sekunde von einem Ausgangswert von 0,85 auf 0,81 nach einem Jahr abnahm (*Abb. 3*). Die mittlere Ganggeschwindigkeit der Kontrollpersonen betrug 1,41 Meter pro Sekunde.

Insgesamt verdeutlichen diese Ergebnisse, dass wir im Mittel nach einem Jahr zwar eine **Verschlechterung messbar objektivieren können, diese im Vergleich zu der Streubreite jedoch relativ gering ist**. SPRS-Wert und standardisierte Gangtests stellen immer nur eine Momentaufnahme

dar und können somit die mittelfristigen Veränderungen der Beweglichkeit nur zu einem bestimmten Maß widerspiegeln. Wir versuchen daher neue und komplementäre Verlaufsparemeter zu entwickeln, insbesondere durch die längerfristige Messung des Gangbildes im Rahmen einer kontinuierlichen Ganganalyse im Alltag zu Hause („real world assessment“).

## 2. Internistisch-endokrinologische Untersuchung und Ernährungsberatung

Zusammen mit dem Team der Ernährungsberatung (Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport in der Medizinischen Universitätsklinik 1), wurden Ernährungsprotokolle ausgewertet und die Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanz-Spektroskopie gemessen:

- *Abb. 4* zeigt die Streuung der Body-Mass-Index-Werte (BMI) zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung (Mittelwert 25,7) und nach einem Jahr (Mittelwert 25,8). Hier zeigte sich also keine Veränderung im Verlauf. Die Verteilung der BMI-Werte entspricht der Verteilung in der Kontrollgruppe.
- Generell ist „übergewichtigen“ (BMI 25 bis 30) bzw. „fettleibigen“ (BMI über 30) Menschen eine Gewichtsreduktion anzuraten, da dies die Beweglichkeit verbessern kann. Hier zeigte sich jedoch, dass kein genereller Grund für Übergewicht vorlag, sondern immer eine individuelle Betrachtung indiziert ist. Die Gründe eines erhöhten Gewichts bei einzelnen HSP-Patienten waren vielfältig: **Eingeschränkte Mobilität** und damit weniger Möglichkeit der körperlichen Betätigung traf in einigen Fällen zu. Allerdings zeigen unsere Erhebungen, dass viele Patienten, die regelmäßig einen Rollstuhl verwenden, dennoch versuchen kürzere Strecken in der Wohnung zu Fuß zurückzulegen. Zusätzlich gaben viele HSP-Patienten an, dass sie sowohl in der Physiotherapie als auch privat aktive Übungen zur Kräftigung der Muskulatur durchführen. **Medikamente**, insbesondere bestimmte Antidepressiva, haben eine Gewichtszunahme als Nebenwirkung. Dies bedeutet nicht, dass diese abgesetzt werden sollten, sondern entsprechende Lebensstil-Anpassungen angesprochen werden sollten. Die Einnahme von antispastischen Therapien (z.B. Baclofen) korrelierte nicht mit erhöhtem Gewicht. Im Rahmen der Ernährungsberatungen wurde bei den Teilnehmern versucht, individuelle Gründe aufzudecken und mögliche Anpassungen der Ernährungsgewohnheiten und der körperlichen Aktivität auszuloten.
- Unsere Erhebung zeigte, dass sehr viele HSP-Patienten neben der Physiotherapie **aktive eigenständige körperliche Sportaktivität** angaben (*Abb. 5*). In *Abb. 6* ist verdeutlicht, dass auch HSP-Patienten, die nur noch sehr langsam gehen können, regelmäßig eigenständige körperliche Übungen durchführten, wenn auch in geringerem Ausmaß.
- Zusätzlich wurde bei den Teilnehmern mittels Bioimpedanz-Spektroskopie die Körperzusammensetzung, also Fettmasse, Muskelmasse und Körperflüssigkeit bestimmt. *Abb. 7* zeigt, dass die rekrutierten HSP-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen im Mittel eine höhere Fettmasse aufwiesen. In *Abb. 8* ist dargestellt, dass entsprechend bei HSP-Patienten eine im Mittel geringere Muskelmasse nachzuweisen war.
- Um zu untersuchen, ob eine Fettstoffwechselstörung Ursache dieser veränderten Körperzusammensetzung ist, wurden zusätzlich Lipidparameter bestimmt. Hier zeigte sich jedoch kein höhergradiger Unterschied zwischen HSP-Patienten und Kontrollpersonen: In beiden Gruppen lagen sowohl Gesamt-Cholesterin (*Abb. 9*) als auch das „schädlichere“ LDL-Cholesterin (*Abb. 10*) in Bereichen, die auch aus anderen Untersuchungen der Bevölkerung bekannt sind. Wir schlussfolgern daraus, dass **bei HSP allgemein keine Fettstoffwechselstörung** vorliegt, haben Patienten mit erhöhten Werten jedoch auf die Sinnhaftigkeit einer Ernährungsumstellung und evtl. notwendigen Medikation hingewiesen.

### 3. Metabolische Charakterisierung

Weiteres Ziel unserer Studie war eine Screening-Untersuchung auf Blutwerte, die den Hormonhaushalt und Glukosestoffwechsel widerspiegeln. Alle Studienteilnehmer haben ihre individuellen Laborwerte nach der Studienteilnahme erhalten. In der Gesamtschau zeigten sich **keine Unterschiede** zwischen gesunden Kontrollpersonen und HSP-Patienten hinsichtlich Markern des Kortison-Stoffwechsels, der Schilddrüsenfunktion und des Glukosestoffwechsels.

### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend hat die „HSP-Stoffwechselstudie“ folgende Erkenntnisse geliefert:

- Die Verwendung von SPRS-Punktwert und Ganggeschwindigkeit unterschied sich im 1-Jahres-Verlauf in der von uns untersuchten Gruppe von HSP-Patienten nur gering zum Ausgangswert, zeigte aber eine deutliche Streuung. Zur Testung des Wirkeffektes von zukünftigen Therapien sind daher längere Verlaufsintervalle, größere und ggf. genetisch einheitlichere Patientengruppen sowie weitere Zielparameter notwendig.  
Für diese Stratifizierung ist das am Standort entwickelte Ganganalyse-System wichtig, welches wir derzeit in Bezug auf eine Objektivierung der Krankheitsprogression weiterentwickeln und wofür die HSP-Stoffwechselstudie wichtige Vordaten geliefert hat.
- Ein Großteil der befragten HSP-Patienten nimmt regelmäßig Physiotherapie wahr, meist im Rahmen von 20-40 Minuten wöchentlich. Zusätzlich führen viele Patienten trotz der motorischen Beeinträchtigung auch eigenständige sportliche Übungen durch. Von anderen Bewegungserkrankungen wissen wir, dass eigenständige, regelmäßige und gezielte sportliche Bewegungsübungen positive Effekte auf das Voranschreiten der Erkrankung bzw. die Vermeidung von Sekundärkomplikationen haben.
- Die von uns untersuchte Gruppe von HSP-Patienten wies einen im Mittel höheren Körperfettanteil und eine geringere Muskelmasse auf, zeigte jedoch keine veränderten peripheren Fettstoffwechsel-Blutwerte. In weiteren Analysen werden wir zusätzliche Ergebnisse in den jeweiligen genetischen Subgruppen evaluieren und untersuchen, ob dort Veränderungen von Adipozytokinen vorliegen.

Wir bedanken uns nochmals bei allen Teilnehmern und Unterstützern. Für Rückfragen oder zur Vereinbarung eines Vorstellungstermins in unserer Ambulanz können Sie sich gerne an uns wenden.

Kontakt:

Abteilung für Molekulare Neurologie  
in der Neurologischen Universitätsklinik  
Zentrum für Seltene Bewegungserkrankungen  
Leiter: Prof. Dr. med. J. Winkler  
Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen

Tel.: 09131 85 39324

E-Mail: [bewegungsstoerungen@uk-erlangen.de](mailto:bewegungsstoerungen@uk-erlangen.de)

Abb. 1: Studienteilnehmer

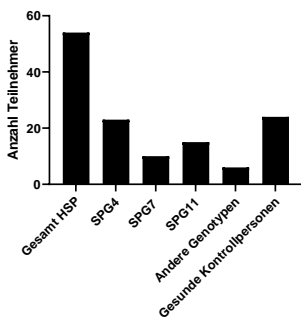


Abb. 2: SPRS-Verlauf

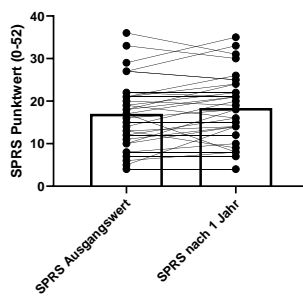


Abb. 3: Ganggeschwindigkeit

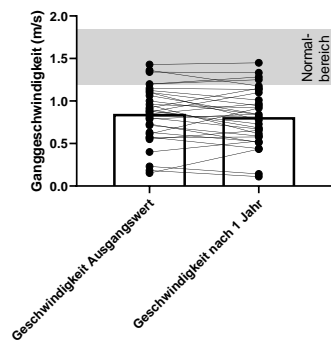


Abb. 4: Body-Mass-Index

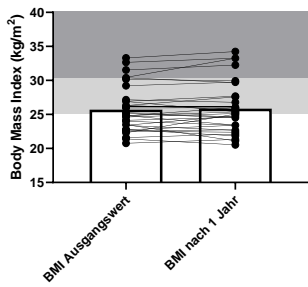


Abb. 5: Physiotherapie und Sport

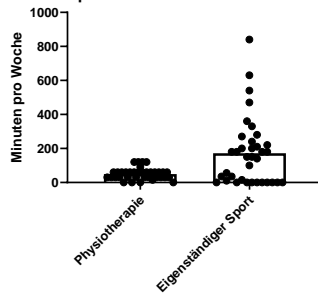


Abb. 6: Sport und Ganggeschwindigkeit

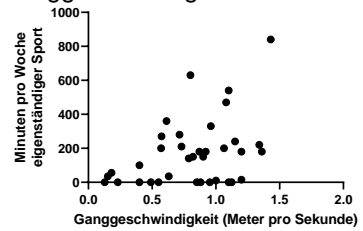


Abb. 7: Körper-Fettanteil

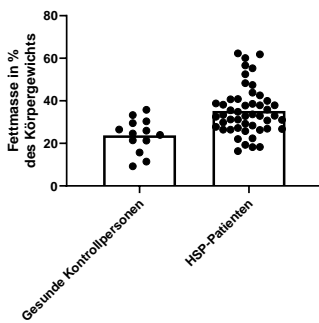


Abb. 8: Körper-Muskelmasse

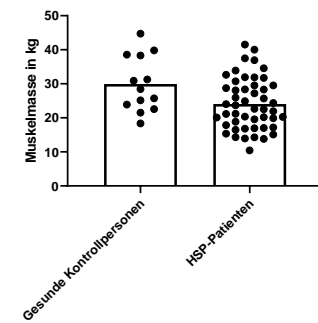


Abb. 9: Cholesterin-Werte

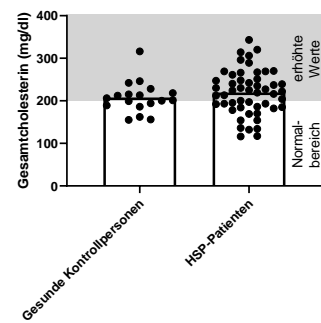


Abb. 10: LDL-Cholesterin

