

„Studie zur mehrschichtigen Untersuchung des Immunsystems bei komplizierten und reinen Formen der HSP und deren mögliche therapeutische Beeinflussbarkeit“

Kurztitel: „Rolle des Immunsystems bei der HSP“

Projektleitung:

Dr. med. Martin Regensburger

Molekular-Neurologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen

Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Beteiligte Partner:

Molekular-Neurologische Abteilung: PD Dr. Gaßner, Prof. Dr. Winkler

Neuroimmunologie: Dr. Tsaktanis, Prof. Dr. Rothhammer

Neuroradiologie: PD Dr. Manuel Schmidt, Prof. Dr. Dörfler

Hintergrund:

Bei den hereditären spastischen Paraplegien (HSP) kommt es zu einer zunehmenden Degeneration von motorischen Nervenzellen im zentralen Nervensystem, was sich bei den Patienten als spastische Gangstörung äußert. Zudem ist bei einem Teil der Patienten auch die Blasenfunktion und/ oder die Tiefensensibilität beeinträchtigt, was durch die Beteiligung weiterer Teile des zentralen Nervensystems verursacht wird. Bei den sogenannten komplizierten Formen sind schließlich ausgedehntere Abbauvorgänge und somit auch zusätzliche Symptome zu beobachten.

Bei vielen HSP-Betroffenen ist die **Ursache der Erkrankung bekannt**, da die zugrundeliegende genetische Veränderung identifiziert wurde. Bislang sind mehr als 80 HSP-Gene beschrieben. Dennoch ist für keines dieser HSP-Gene genau verstanden, wie es zum Absterben der Nervenzell-Fortsätze kommt. Im Nervensystem kommt den sogenannten **Glia-Zellen, die die Nervenzellen umgeben**, eine entscheidende Rolle zu. Ein wichtiger Untertyp der Gliazellen sind die sogenannten **Mikroglia-Zellen, die „Immunzellen des Gehirns“**. Diese finden sich im gesamten zentralen Nervensystem und üben einerseits eine Art „Wächterfunktion“ für Entzündungen aus. Andererseits sind sie auch notwendig für die regelrechte Ausbildung von Nervenverbindungen (Synapsen) und den Abbau geschädigter oder sterbender Zellen im Nervensystem. Schließlich steht das Gehirn auch mit **Immunzellen der Blutbahn** in Verbindung, den sog. „Leukozyten“, die Funktionen des **angeborenen Immunsystems** und des **anpassungsfähigen, adaptiven Immunsystems** ausüben.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen, v.a. die Multiple Sklerose (MS), können mit ähnlichen Symptomen wie eine HSP einhergehen. Für die Behandlung der MS steht mittlerweile eine Reihe verschiedener immunmodulatorischer Medikamente in der klinischen Routine zur Verfügung, welche die Erkrankung wirksam kontrollieren bzw. verzögern können. Sicherlich liegt bei der **HSP keine solche klassische entzündliche ZNS-Erkrankung** vor, da der Nervenwasser-Befund und der Schädel-MRT-Befund bei HSP in der Regel keine Entzündungszeichen aufweist. Allerdings rückt auch bei neurodegenerativen Erkrankungen zunehmend eine **Entzündungs-Komponente der Erkrankungen** in den Fokus der Wissenschaft: Bei der Alzheimer-Erkrankung, der Parkinson-Erkrankung und der amyotrophen Lateralsklerose zeigte sich eine **Aktivierung von Immunzellen** – sowohl in der feingeweblichen pathologischen Untersuchung des Gehirns nach Versterben der Patienten, als auch in speziellen **durchflusszytometrischen Untersuchungen von Blutproben**.

Notwendigkeit und Ziele der Studie:

Entzündungsvorgänge sind bislang unzureichend bei den HSP-Subtypen untersucht. Im Rahmen der Studie soll die Hypothese untersucht werden, dass **Entzündungsvorgänge bei komplizierten und reinen Formen der HSP eine Rolle spielen und potenziell therapeutisch beeinflussbar sind**.

Studienablauf

Für die Studie werden bei teilnehmenden HSP-Patientinnen und -Patienten im Rahmen eines Ambulanzbesuches folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Vorab werden **Fragebögen** zu Medikamenten-Einnahme, Lebensqualität und Mobilität zugesandt. Für die Anfahrt wird eine Fahrtkostenerstattung durch die Studie angeboten. Eine Vor-Ort-Übernachtung ist in der Regel nicht nötig, wird aber bei weiter Anreise insbesondere schwer betroffener Teilnehmer/innen ermöglicht. Mit dem Studienbesuch ist auch eine reguläre Vorstellung und Beratung in der HSP-Ambulanz verbunden.
- **Ambulanzbesuch:**
 - Neurologische Untersuchungen und Blutentnahme
 - MRT-Untersuchung
 - Ganganalyse im Ganglabor

Folgende Untersuchungen werden mit den erhobenen Daten durchgeführt:

- **Blutproben:** Untersuchung der Blut-Immunzellen mittels Zellkultur-Stimulations-Experimenten und Durchflusszytometrie
- **MRT-Untersuchung:** Spezielle Analyse hinsichtlich subtiler entzündlicher Veränderungen

- **Ganganalyse:** objektive Erfassung des aktuellen Grads der Gangstörung

Möglicher Nutzen für die Entwicklung einer Therapie bei HSP:

Sollten sich in der Studie Ansatzpunkte für eine fehlgesteuerte Aktivierung des Immunsystems bei HSP zeigen (auch nur bei einem kleineren Anteil der Betroffenen bzw. nur bei bestimmten Genotypen), stünde eine Vielzahl von verschiedenen Therapeutika zur Verfügung, die dann weiter untersucht werden müssten, z.B. Kortikoide oder Immunmodulatoren. Es ist nicht zu erwarten, dass durch diese Studie die Möglichkeit einer Heilung oder eines Aufhaltens der Erkrankung gefunden wird. Es handelt sich ebenso wenig um die Entwicklung einer Therapie der HSP, da in der Studie zunächst die Hypothese entzündungsvermittelter Krankheitsvorgänge bei der HSP untersucht wird. Diese stellt aber den **ersten Schritt dar, um eine mögliche Beteiligung des Immunsystems zu untersuchen.**

Möglicher Nutzen für den einzelnen Teilnehmenden:

Da im Rahmen der Studie diagnostisch verwertbare Daten gewonnen werden, werden Auffälligkeiten den Teilnehmenden mitgeteilt, sofern sie dies in der Aufklärung nicht abgelehnt wird. Dies betrifft Entzündungswerte in der Blutanalyse und Bildgebungsbefunde der Standard-Sequenzen des MRT.

Untersuchungszeitraum:

06/2022-05/2023

Teilnehmer gesucht:

Patienten mit hereditärer spastischer Paraplegie (HSP)

- Keine immunologische Begleiterkrankung (z.B. Rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Lupus erythematodes).
- Keine entzündungshemmende Dauer-Medikation (z.B. Kortison-Präparate). Die Einnahme von sog. nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAID) wie Ibuprofen zur Schmerztherapie ist zulässig.
- Bei einem Infekt (Blasenentzündung, respiratorischer Infekt), oder einer Impfung muss ein Abstand von mind. 2 Wochen zur Studiervisite eingehalten werden.
- Die Gehfähigkeit muss zumindest für wenige Schritte mit Hilfsmitteln erhalten sein.
- Das Alter muss mindestens 18 Jahre betragen.

Bei Interesse an einer Studienteilnahme bitten wir um Kontaktaufnahme mit unserem Sekretariat. Wir werden mit Ihnen dann telefonisch die Eignung zur Studienteilnahme nochmals prüfen und einen Termin vereinbaren.

Abteilung für Molekulare Neurologie
in der Neurologischen Universitätsklinik
Leiter: Prof. Dr. med. J. Winkler

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85 39324

Email: bewegungsstoerungen@uk-erlangen.de

Wir danken bereits jetzt allen interessierten HSP-Betroffenen, freuen uns über die entscheidende Unterstützung durch den Förderverein für HSP-Forschung e.V. und sind sehr gespannt auf die Ergebnisse dieser Studie.