



Prof. Dr. Ludger Johannes Schöls

Sektionsleiter Klinische Neurogenetik
und stellv. Ärztlicher Direktor

Facharzt für Neurologie

Spezialambulanzen für Ataxie, Herediäre Spastische
Spinalparalyse (HSP), Leukodystrophie und weitere
neurogenetische Erkrankungen

Abschlussbericht zur preSPG4-Studie

Die SPG4 ist die häufigste Unterform der HSP und für etwa $\frac{1}{4}$ aller HSPs verantwortlich. Sie wird autosomal dominant vererbt, das heißt, dass 50% der Kinder von Betroffenen die Mutation (Krankheitsanlage) erben und auch 50% der Geschwister von SPG4-Patienten die Mutation tragen und damit sehr wahrscheinlich früher oder später selbst erkranken werden.

Die preSPG4-Studie verfolgt das Ziel, messbare Zeichen einer beginnenden SPG4-Erkrankung zu identifizieren, bevor der Betroffene selber etwas von der Erkrankung spürt. Solche Frühzeichen würden es erlauben, Effekte von Therapien schon vor Ausbruch der klinischen Erkrankung messen zu können. Dies ist eine Voraussetzung dafür, dass auf lange Sicht Therapien etabliert werden können, die den Ausbruch der Erkrankung verhindern.

In der preSPG4-Studie haben wir dazu 60 Verwandte ersten Grades, also Kinder und Geschwister von SPG4-Patienten untersucht. Diese haben wie oben erläutert, ein 50%iges Risiko, das mutierte Gen geerbt zu haben aber auch eine 50%ige Chance, die Mutation nicht geerbt zu haben und damit auch keine HSP zu entwickeln. Diese gesunden Nicht-Mutationsträger bilden in der preSPG4-Studie die Kontrollgruppe. Die genetische Untersuchung erfolgt verblindet, d.h. ohne dass dem Probanden (Studienteilnehmer) oder dem Studienarzt das Ergebnis mitgeteilt wird. Der auswertende Statistiker bekommt das genetische Ergebnis verschlüsselt mit einem Pseudonym (einer Kombination aus Buchstaben und Zahlen) mitgeteilt, so dass er nicht weiß, um welchen Probanden es sich handelt. Auch die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen werden nur verschlüsselt mit dem Pseudonym an ihn weitergeleitet. So kann der Statistiker für die Auswertung Gruppen von Mutationsträgern und Gesunden bilden und vergleichen, obwohl keiner in der Studie weiß, wer von den Studienteilnehmern eine Mutation trägt und wer nicht. Mit diesem cleveren Design konnte verhindert werden, dass die Teilnehmer, ohne dass sie es wollen, über ihren genetischen Status informiert werden oder dass der Studienarzt über den genetischen Status Bescheid weiß und dadurch möglicherweise in seiner Beurteilung der Befunde beeinflusst wird. Einige Risikopersonen, die sich vorab unabhängig von der Studie hatten genetisch testen lassen und wussten, dass sie die Mutation geerbt hatten, wurden auch in die Studie eingeschlossen.

Um sicherzustellen, dass bei den Teilnehmern keine Anzeichen einer beginnenden SPG4 bestanden, wurden von allen Teilnehmern Videos von ihrem Gangbild und beim Rennen aufgenommen. Diese Videos wurden zwei HSP-Spezialisten vorgelegt, die die Probanden nicht kannten. Wenn die HSP-Spezialisten meinten, in den Videos Zeichen einer beginnenden spastischen Gangstörung zu sehen, wurde der Proband aus der Gruppe der präsymptomatischen Probanden herausgenommen. Außerdem wurden Teilnehmer ausgeschlossen, die Zeichen einer anderen Erkrankung aufwiesen, die möglicherweise ähnliche Symptome wie eine HSP macht. So wurden insgesamt 56 Teilnehmer in die preSPG4-Studie eingeschlossen. Bei diesen stellte sich in der genetischen Untersuchung heraus, dass 30 eine SPG4-Mutation tragen und 26 nicht.

Bei der klinischen Untersuchung zeigten sich gesteigerte Reflexe, wie man sie in der Regel bei Spastik sieht, auch bei einer Reihe von Probanden, die keine SPG4-Mutation tragen, also in der gesunden Kontrollgruppe. Dies zeigt, dass Reflexsteigerungen kein verlässliches Zeichen einer beginnenden Erkrankung sind. In der Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS), mit der die Schwere einer HSP klinisch ermittelt wird, zeigte sich ein Grenzwert von 2 Punkten als beste Trennung zwischen Mutationsträgern und gesunden Personen. Dies wird für die Planung der Einschlusskriterien für HSP-Therapiestudien in der Zukunft eine wichtige Trennlinie zwischen präsymptomatischen Anlageträgern und einer beginnenden Erkrankung sein. Nicht-motorische Symptome der HSP wie eine Blasenstörung waren in der Gruppe der Mutationsträger nicht häufiger als bei den Kontrollen. Dies zeigt, dass nicht-motorische Symptome anders als zum Beispiel bei der Parkinsonerkrankung in der Regel nicht vor der Gangstörung auftreten. Die motorisch evozierten Potentiale (MEP) als elektrophysiologische Messung der zentralen motorischen Leitungsbahn unterschieden sich nicht zwischen Mutationsträgern und Gesunden. Auch waren in der Kernspinalanalyse nur geringe Veränderungen bei der Volumenmessung der einzelnen Hirnregionen (sogenannte MR-Volumetrie) nur geringe Auffälligkeiten zu finden, die im Einzelfall keine Unterscheidung zwischen Anlageträgern und Gesunden erlaubten. Somit sind elektrophysiologische und kernspintomographische Messungen zumindest in Form von MEPs und MR-Volumetrie nicht für das Monitoring von Studien in der Frühphase der SPG4 geeignet.

Die deutlichste Auffälligkeit zeigte sich bei der Bestimmung von Neurofilament Leichtketten (Neurofilament light chain, NfL), einem Eiweiß (Protein), das durch den Untergang von Nervenfasern freigesetzt wird. Dieses war bei Anlageträgern im Nervenwasser (Liquor) schon ca. 20 Jahre vor dem errechneten Erkrankungsbeginn erhöht. Damit ist NfL ein Biomarker, der schon sehr früh den Erkrankungsprozess anzeigt, bevor die Degeneration der motorischen Bahnen im Rückenmark so weit fortgeschritten ist, dass die Kompensationsmöglichkeiten aufgebraucht sind und eine spastische Gangstörung entsteht. NfL ist damit ein erster möglicher Marker für die Messung von Therapieeffekten bei prä-symptomatischen SPG4-Anlageträgern. Allerdings sind noch weitere Untersuchungen erforderlich, um zu klären, wie sich der Marker bis zum Ausbruch der Erkrankung entwickelt und wie er sich dann im Verlauf der SPG4 verhält. Erste Daten von wenigen SPG4-Patienten, die eindeutige klinische Symptome wie eine Gangstörung aufwiesen und die wir zusätzlich zur preSPG4-Studie untersucht haben, um bessere Aussagen zur Entwicklung von NfL im Liquor treffen zu können, suggerieren, dass NfL im Erkrankungsverlauf erhöht bleibt aber nach dem Ausbruch der Erkrankung nicht weiter ansteigt. Hier werden wiederholte

Messungen des NfL im Rahmen einer preSPG4-Fortsetzungsstudie zeigen, ob dies bei den individuellen Patienten in der Tat sich so verhält. Diese Verlaufsdaten werden für das Monitoring eines Therapieeffekts von essentieller Bedeutung sein.

Wir haben dann versucht, NfL auch im Blut zu messen, was sehr schwierig ist, da die NfL Spiegel im Blut bei Gesunden extrem niedrig sind, so dass sie nur mit sehr aufwändigen und teuren Untersuchungsgeräten zu bestimmen sind. Hier haben wir keine Unterschiede zwischen Mutationsträgern und Gesunden gefunden. Dies zeigte, dass NfL-Bestimmungen im Blut nicht als Marker für die Erkrankungsprogression geeignet sind und weiter Liquoruntersuchungen erforderlich sein werden. Neben NfL haben wir in der preSPG4 Studie auch andere Liquormarker für neurodegenerative Prozesse untersucht. Das Tau-Protein und β -Amyloid, die z.B. bei der Alzheimererkrankung verändert sind, waren bei den SPG4 Patienten jedoch normal.

Die bis hier dargestellten Untersuchungen haben wir jüngst in dem sehr angesehenen wissenschaftlichen Journal „Brain“ veröffentlicht (Rattay TW, Völker M, Rautenberg M, Kessler C, Wurster I, Winter N, Haack TB, Lindig T, Hengel H, Synofzik M, Schüle R, Martus P, Schöls L. The prodromal phase of hereditary spastic paraplegia type 4: the preSPG4 cohort study. *Brain*. 2022 Apr 26;awac155. doi: 10.1093/brain/awac155. Epub ahead of print. PMID: 35472722). Wir sind sehr froh, dass die Interessengemeinschaft "Ge(h)n mit HSP" zahlreiche HSP-Familien zum Mitwirken in der Studie motivieren konnte, und dass der Förderverein für HSP-Forschung diese Studie mit vielen Spendengeldern unterstützt hat. Ohne den Förderverein wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen. Hierfür sind wir sehr dankbar.

Derzeit untersuchen wir noch, ob durch eine computerisierte Ganganalyse, Veränderungen im Gangbild von Mutationsträgern gefunden werden können, die auch für das geübte Auge eines auf HSP spezialisierten Arztes nicht erkennbar sind. Hierzu wurden den Teilnehmern der preSPG4 Studie Infrarotmarker auf die Gelenke geklebt und dann ihr Gangbild mit sechs speziellen Kameras aus verschiedenen Richtungen aufgezeichnet. Hierdurch ist es möglich, die Bewegungswinkel der einzelnen Gelenke während des Gehens digital zu erfassen und präzise während der Bewegung zu messen. Über die Ergebnisse werden wir hoffentlich in Kürze berichten können.

Am Ende dieses Berichtes möchten wir nochmal hervorheben, dass die Durchführung dieser Studie und des ganzen Untersuchungsprogramms viele verschiedene Spezialisten braucht und sehr aufwändig ist, sowohl was die Kosten als auch was die Zeit für diese ganzen Messungen angeht. Hier gebührt unser ganz besonderer Dank allen Studienteilnehmern, die neben ihrem normalen Berufsleben die Zeit für die oft weite Anreise investiert und die Mühen für diese ganzen Messungen auf sich genommen haben und in der Mehrzahl auch zu einer Liquoruntersuchung bereit waren. Wir hoffen sehr, dass möglichst alle Studienteilnehmer sich auch zu den Verlaufsuntersuchungen bereit erklären, die alle zwei Jahre in einer Folgestudie erfolgen sollen. In dieser wollen wir klären, wie sich die einzelnen Befunde im Laufe der Zeit verändern. Mit Hilfe dieser Langzeitdaten können wir dann entscheiden, welche Untersuchungen wirklich gut die Krankheitsaktivität in diesem frühen Stadium abbilden, wo für Arzt und Patient noch

gar keine Krankheitszeichen sichtbar sind, und damit als Marker für eine erfolgreiche Therapie im präsymptomatischen Stadium der SPG4 geeignet sind.

Gerne würden wir auch weitere Risikopersonen in die Studie aufnehmen, um die Datengrundlage zu verbreitern und zu stärken. Kinder und Geschwister von SPG4-Patienten, die Interesse an einer Studienteilnahme haben, dürfen sich gerne bei uns melden. Direkte Ansprechpartner sind:

Dr. Tim W. Rattay und Prof. Dr. Ludger Schöls
Neurologische Universitätsklinik, Abt. Neurodegeneration
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
Tel. 07071 / 29 85247 oder 07071 / 29 82057
Beste Erreichbarkeit per Email: tim.rattay@uni-tuebingen.de oder
ludger.schoels@uni-tuebingen.de