

**„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“**

Liebe HSP-Gemeinschaft und Förderer,

in den vergangenen vier Jahren führten wir die Studie zum Immunsystem bei HSP durch. Durch die Finanzierung und Unterstützung seitens des Fördervereins für HSP-Forschung e.V. konnten wir früh eine ausreichende Studienteilnehmer-Zahl rekrutieren und im Anschluss die aufwändigen Analysen durchführen. Für die Durchführung war ein interdisziplinäres Team aktiv, bestehend aus Studienassistentinnen, Medizinstudenten, Neurologinnen, Sportwissenschaftlern, technischen Laborassistenten und naturwissenschaftlichen Doktorandinnen.

Im Folgenden beschreiben wir unsere Ergebnisse:

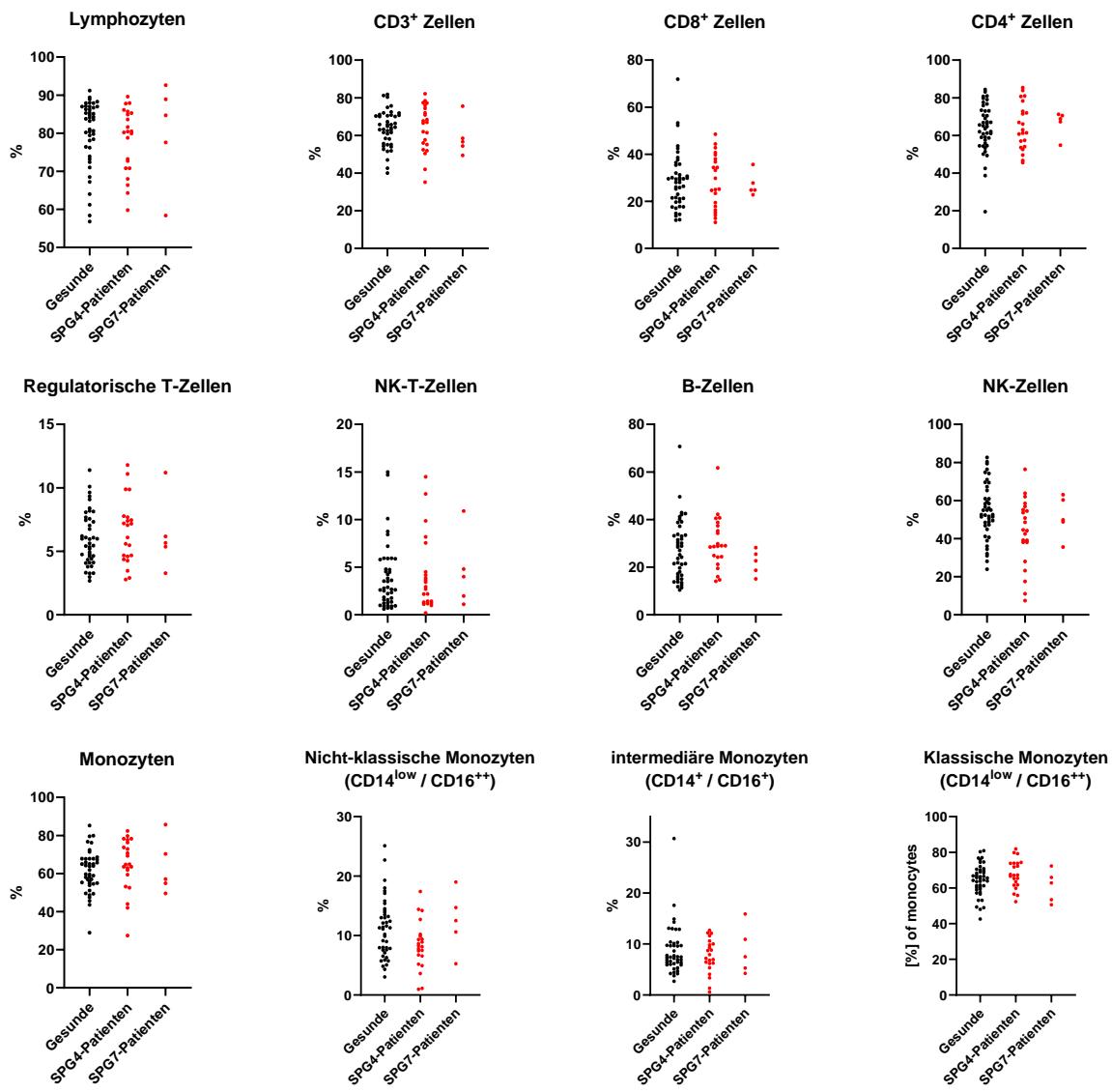
### **1. HSP-Formen SPG4 und SPG7**

**Wir fanden keinen Anhalt dafür, dass das Immunsystem bei HSP-Patienten mit dem Genotyp SPG4 bzw. SPG7 im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verändert ist.**

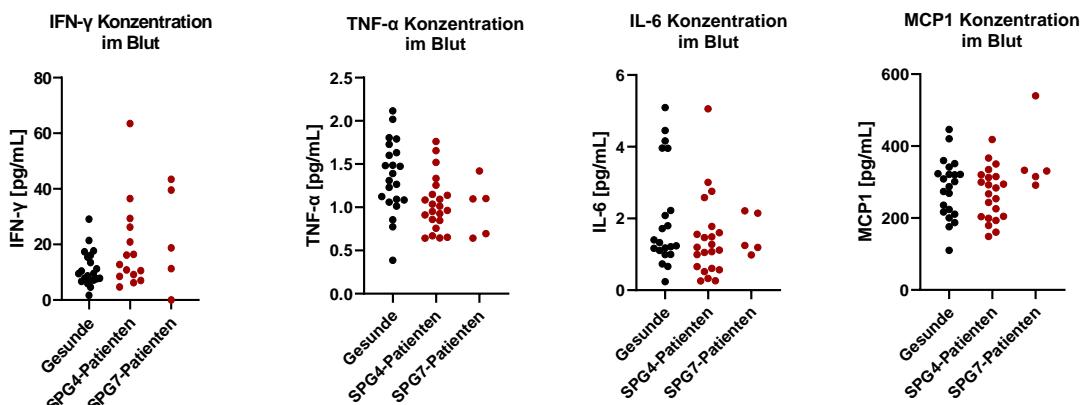
Bereits in der Planung des Projektes (siehe <https://hsp-hilfe.de/wp-content/uploads/2022/03/Projektbeschreibung-Inflammation-HSP.pdf>) war uns bewusst, dass Immunsystem-Veränderungen bei SPG4 und SPG7 nicht offensichtlich sind. Die Haupt-Rekrutierung fand dennoch bei diesen beiden HSP-Gruppen statt, da diese zu den häufigsten HSP-Genotypen gehören. Im Bereich der Neuro-Immunologie stehen mittlerweile vielfältige Immun-Therapeutika zur Verfügung bzw. werden aktuell entwickelt um Immunzell-Vorgänge bei neurologischen Erkrankungen zu beeinflussen. Selbst wenn es somit derzeit keine Grundlage gibt, diese Therapeutika bei SPG4 oder SPG7 weiter zu untersuchen, konnten wir mit den gesammelten Materialien und Erkrankungsdaten zusätzlich eine Basis für künftige Untersuchungen weiterer Krankheitsmechanismen gewinnen.

Abbildung 1 zeigt die durchfluszytometrisch bestimmte Häufigkeit von Immunzell-Subtypen („Immun-Phänotypisierung“). Abbildung 2 zeigt die Konzentrationen von vier der relevantesten Signalstoffen („Zytokine“) im Blut. Jeder Punkt markiert den Messwert eines einzelnen Studienteilnehmers.

**Abbildung 1:** Prozentuale Häufigkeit verschiedener Immunzelltypen im Blut von gesunden Kontrollpersonen (links, schwarz), SPG4-Patienten (Mitte, rot) und SPG7-Patienten (rechts, rot). Patienten mit weiteren Genotypen sind nicht dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.



**Abbildung 2:** Konzentration von Zytokinen im Blut von gesunden Kontrollpersonen (links, schwarz), SPG4-Patienten (Mitte, rot) und SPG7-Patienten (rechts, rot). Patienten mit weiteren Genotypen sind nicht dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.



## 2. HSP-Form SPG11

Bei SPG11-Patienten zeigten sich mehrere Veränderungen des Immunsystems:

- **Veränderter Anteil der Immunzellen des angeborenen Immunsystems im Blut** (Erhöhung von sogenannten intermediären Monozyten im Vergleich zu Kontrollpersonen) und
- **Erhöhte Immun-Signalstoffe im Blut** (Erhöhung des Zytokins IL-6 im Blut im Vergleich zu Kontrollpersonen, stärker ausgeprägt bei schwerer betroffenen Patienten).

Dass diese Beobachtungen relevant sind, konnten wir durch ergänzende Analysen untermauern:

- Die Untersuchung von Gehirngewebe, das SPG11-Patienten als postmortale Spende der Forschung zur Verfügung gestellt hatten, zeigte eine Ansammlung von aktivierten Gehirn-Immunkörpern („Mikroglia-Zellen“), insbesondere in den stark betroffenen Gehirn-Regionen.
- Immunzellen, die von SPG11-Patienten gewonnen wurden („induzierte Mikroglia-ähnliche Zellen“) zeigten im Reagenzglas eine „Hyperreagibilität“ auf Entzündungsauslöser.

Die Ergebnisse wurden ausführlich als Fachpublikation veröffentlicht ([Krumm et al., Acta Neuropathologica 2024](#)), worüber auch im Forum des Fördervereins berichtet wurde ([Link](#)). Ergänzend zu unseren Ergebnissen zeigten mittlerweile nun auch andere Arbeitsgruppen Immunzell-Veränderungen in SPG11-Mäusen und bei SPG11-Patienten ([Hörner et al., Frontiers in Neuroscience 2024](#); [Marchesi et al., Scientific Reports 2025](#); [Afzal et al., eBioMedicine 2025](#)).

### Wie geht es weiter?

Bei SPG4 und SPG7 scheinen Immunzell-Vorgänge somit keinen größeren direkten Einfluss auf die Krankheitsaktivität auszuüben. Von vielen Betroffenen wurde uns berichtet, dass Kortison eine vorübergehende Besserung der Beweglichkeit hervorruft. Dieser Effekt ist auch von anderen neurologischen Erkrankungen mit Spastizität bekannt und bei SPG4 und SPG7 am ehesten als symptomatisch einzuordnen. In Verbindung mit dem weiteren Wissen über die Erkrankung heißt das, dass die Erkrankungsaktivität durch Kortison oder andere Immunmodulatoren wahrscheinlich nicht relevant beeinflussbar ist.

Bei SPG11 hingegen könnte eine Immunmodulation das Absterben von Nervenzellen dämpfen. Bis zu einer Anwendung bei SPG11-Patienten müssen aber noch viele offene

Fragen geklärt werden, unter anderem: Welcher der veränderten Immunzell-Signalwege sollte moduliert werden? Welche der denkbaren Immuntherapien weisen ein vertretbares Nutzen-Risiko-Verhältnis auf? In welchem Erkrankungsstadium der SPG11 und über welchen Behandlungszeitraum wäre eine Therapie nötig, um eine etwaige Wirksamkeit beurteilen zu können? Bei welchen Symptomen wäre zu erwarten, dass eine Immuntherapie deren Zunahme verlangsamt? Wie sollten diese Effekte gemessen werden? Eine kürzlich veröffentlichte „negative“ Studie bei SPG11 mit dem Zucker-Abkömmling Miglustat ([Mero et al., Neurogenetics 2026](#)) verdeutlicht, dass keine dieser Fragen einfach zu beantworten ist und weitere Forschung nötig ist.

Folgende Forschungsarbeiten wurden durch die Unterstützung des Förderprojektes bislang in Fachzeitschriften veröffentlicht:

- Krumm L, Pozner T, Zagha N, Coras R, Arnold P, Tsaktanis T, Scherpelz K, Davis MY, Kaindl J, Stolzer I, Süß P, Khundadze M, Hübner CA, Riemenschneider MJ, Baets J, Günther C, Jayadev S, Rothhammer V, Krach F, Winkler J, Winner B, Regensburger M (2024) Neuroinflammatory disease signatures in SPG11-related hereditary spastic paraplegia patients. *Acta Neuropathol* 147:28.  
<https://doi.org/10.1007/s00401-023-02675-w>
- Krumm L, Winkler J, Winner B, Regensburger M (2024) Plasma Neurofilaments: Potential Biomarkers of SPG11-Related Hereditary Spastic Paraplegia. *Mov Disord* 39:755–757. <https://doi.org/10.1002/mds.29755>

Unser ausdrücklicher Dank gilt dem Förderverein für die Unterstützung und Begleitung des Projekts sowie allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern.

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung:

PD Dr. med. Martin Regensburger, Molekular-Neurologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

Email an: [bewegungsstoerungen@uk-erlangen.de](mailto:bewegungsstoerungen@uk-erlangen.de)