

Text für die HSP-Homepage

## **Das präsymptomatische Stadium der SPG4: Subklinische Manifestation und Biomarker im longitudinalen Verlauf**

*Ludger Schöls, Tübingen*

### **Hintergrund:**

Die SPG4 ist die häufigste Form der Hereditären Spastischen Spinalparalyse (HSP). Sie wird autosomal dominant vererbt, d.h. 50% der Geschwister und der Kinder von Erkrankten sind Mutationsträger und können im Lauf des Lebens ebenfalls an einer SPG4 erkranken. Über die präsymptomatische Phase der Erkrankung vor Ausbruch einer spürbaren Gangstörung ist wenig bekannt. Dabei wäre es gerade in dieser frühen Phase wichtig, die subklinische Entwicklung der Erkrankung messen zu können, um noch vor den ersten Symptomen intervenieren und Therapieeffekt messen zu können.

Hierfür haben wir in der preSPG4-Studie 60 Verwandte ersten Grades (also Kinder und Geschwister) von SPG4-Patienten untersucht, die ein 50%iges Risiko haben, die Mutation geerbt zu haben. Die anderen 50%, die die Mutation nicht geerbt haben, bilden in der preSPG4-Studie die Kontrollgruppe. Die genetische Untersuchung erfolgte verblindet, d.h. ohne dass die Studienteilnehmer oder der Studienarzt das Ergebnis erfahren.

Alle Studienteilnehmer erhalten die gleichen, umfangreichen Untersuchungen:

1. Standardisierte neurologische Untersuchung
2. Spastic paraplegia rating scale (SPRS)
3. Gehstrecke in 3-Minuten
4. Motorisch evozierte Potentiale (MEP)
5. Kernspintomographie (MRT)
6. Blut und Liquor für Biomarker: DNA, RNA, Serum (Liquor ist nicht verpflichtend)
7. Digitale, computerbasierte Ganganalyse im Bewegungslabor

Auf diese Weise konnten wir 30 Mutationsträger mit 26 Gesunden vergleichen, die keine SPAST-Mutation geerbt hatten. Vier Probanden fielen aus unterschiedlichen Gründen aus der Studie heraus.

Wir konnten zeigen, dass bei Mutationsträger im Liquor das Neurofilament light chain (NfL) erhöht ist, was eine Schädigung von Axonen (Nervenfasern) anzeigt. NfL stieg schon ca. 20 Jahre vor dem errechneten Erkrankungsbeginn kontinuierlich an. Bei der digitalen / computerbasierten Analyse des Gangbildes war bei Mutationsträgern der Abstand des Fußes vom Boden und die Bewegung im Sprunggelenk geringer als bei Gesunden.

Jetzt ist es wichtig zu untersuchen, wie sich diese Auffälligkeiten über die Zeit verändern, um herauszufinden, welche Marker am empfindlichsten und verlässlichsten eine zunehmende Verschlechterung in Richtung eines Ausbruchs der Erkrankung anzeigen.

### **Ziele der longitudinalen preSPG4 Studie:**

- Verlaufsuntersuchungen der preSPG4-Kohorte 2 Jahre nach der Eingangsuntersuchung

- Suche nach Markern und Messwerten, die im 2-Jahreszeitraum ein Fortschreiten der für den Patienten nicht spürbaren und für den Arzt nicht sichtbaren Veränderungen in Richtung eines Erkrankungsausbruchs anzeigen
- Bestimmung von Meßwerten, die objektiv eine beginnende SPG4-Erkrankung definieren
- Identifizierung von Progressionsmarkern für Therapiestudien in präsymptomatischen Krankheitsstadien

### **Projektplan:**

Die 60 Teilnehmer der preSPG4-Studie sollen zwei Jahre nach der ersten Untersuchung mit dem etablierten umfangreichen Untersuchungsprotokoll der preSPG4-Studie nachuntersucht werden. Zusätzlich sollen 20 Patienten in einem frühen Stadium der SPG4 eingeschlossen werden, um eine bessere Abgrenzung zwischen präsymptomatischem Stadium und einer manifesten SPG4 vornehmen zu können.

Verlaufsuntersuchungen des NfL im Blut und Liquor werden zeigen, ob sich die Spiegel im 2-Jahresabstand messbar ändern und die Stabilisierung dieser Werte ein Maß für eine erfolgreiche Therapie im präsymptomatischen Stadium der SPG4 sein könnte. Neben dem NfL werden wir aber auch neue Biomarker untersuchen.

Ferner sollen nach zwei Jahren erneut computerbasierte Ganganalysen aller Probanden erfolgen. Der Vergleich mit den Ausgangsmessungen wird zeigen, welche Parameter in diesem Zeitraum eine Veränderung in Richtung einer beginnenden Erkrankung anzeigen und damit als Maß für den Therapieerfolg von Studien dienen können, bevor der Anlageträger selbst oder der Arzt eine manifeste Gangstörung bemerkt.

Mit den umfangreichen Untersuchungen wollen wir entscheidende Voraussetzungen schaffen, um zukünftige therapeutische Ansätze medikamentöser oder physiotherapeutischer Art im präsymptomatischen Stadium der SPG4 beurteilen und messen zu können und so hoffentlich Therapien finden zu können, die den Ausbruch der Erkrankung hinauszögern.

### **Studiendauer:**

Angestrebt wird, die preSPG4-Kohorte weiter auch über einen längeren Zeitraum hinaus zu untersuchen, um zu ermitteln, ob sich Parameter linear oder non-linear verändern und die ersten Anzeichen eines Ausbruchs der Erkrankung in den Untersuchungen genau zu erfassen. Hierfür streben wir auch an, zusätzliche Fördergelder (DFG, BMBF oder EU) einzuwerben.