Zusammenfassung des 9.Symposiums zu ATP1A3 Erkrankungen am 23.+24.09.2021

Stockholm/online unter Leitung von Eli Gunnarson, Anita Aperia, Hjalmar Brismar

(frei übersetzt/zusammengefaßt von Ulrike Maschke, kein Anspruch auf Vollständigkeit und Fehlerfreiheit)

Bei diesem Onlinesymposium wurden über 20 beeindruckende wissenschaftliche Beiträge zu aktuellen Grundlagenforschungsergebnissen und zu klinischen Erkenntnissen referiert. Insbesondere neue Erkenntnisse zu den Ionentransportern und den Plasmamembranen, aber auch zu bisher wenig betrachteten weiteren Systemen (glymphatic system, molekulare Mechanismen auf Zellebene) wurden dargelegt. Klinisch relevante Fragen wie Schmerztherapie, Schlafstörungen, Gangbeeinträchtigungen fanden separate Aufmerksamkeit und die Systematisierung der klinischen Bilder der verschiedenen ATP1A3-Erkrankungen durch Hendrik Rosewich mit den Überschneidungen und Abgrenzungen der Symptome, den Gemeinsamkeiten, Unterschieden, Triggern konnte Übersicht in die mittlerweile verwirrende Anzahl der Erscheinungsbilder bringen. Auch Ausblicke auf laufende oder demnächst beginnende Arbeiten an Therapieansätzen machten Hoffnung auf die Zukunft, nicht zuletzt die ermutigenden Darlegungen von Mikati zur Option Gentherapie.

In der GRUNDLAGENFORSCHUNG stellte **Gunnar Heijne** (*Stockholm University/Schweden*) die komplizierten Zusammenhänge dar, die beim Platzierungsprozess der Membranproteine Einfluß nehmen und durch Mutationen am Eiweißmolekül beeinträchtigt werden können.

Sara Liin (*Linköping University/Schweden*) beschrieb neue Erkenntnisse von natürlichen (PIP2, PUFAs) und synthetischen Fetten als Aktivatoren von spannungsabhängigen Kaliumkanälen und deren Bedeutung insbesondere für die Repolarisation von Herzmuskel-, Nerven-, Gefäßmuskel- und Sinneszellen (Ohr/Gehör) mit der daraus resultierenden möglichen Bedeutung bei der Behandlung von dadurch verursachter Epilepsie oder Herzrhythmusstörungen. Jedoch sind viele Fragen noch unbeantwortet - WELCHE mehrfach ungesättigten Fettsäuren eventuell therapeutisch zum Einsatz gebracht werden könnten ist aktuell Gegenstand von Untersuchungen (natürliche? z.B. Fischölkapseln, Effekte der ketogenen Diät dadurch eventuell auch mit erklärbar? synthetisch hergestellte Substanzen?...) Auch Aussagen zu relevanten Dosierungen oder tatsächlichen klinischen Effekten konnten bisher nicht getroffen werden.

Auch **Steve Karlisch** (*Weizmann Institut/Israel*) beschrieb die stabilisierenden Membraneffekte von Magnesium, Cholesterol und PUFAs (polyunsaturated fatty acids) und die unterschiedlichen Einflüsse der Lipid-Protein-Interaktionen bei verschiedenen ATP1A3-Erkrankungen.

Weiterführende Effekte der Plasmamembranstruktur auch auf andere Zellen wurden von **Erdinc Sezgin** *(Karolinska Institut/Schweden*) beschrieben und **Maria Dahlin** (*Karolinska Institut/Schweden*) knüpfte an diese theoretischen Darlegungen ihre praktischen Erfahrungen mit ketogener Diät an. Sie weitete auch den Blickwinkel auf die begleitenden Veränderungen bei dieser Ernährungsform – z.B. die Veränderung des Darm-Mikrobioms, wodurch wiederum Einflüsse auf die Aufnahme von Supplements, z.B. PUFAs entstehen könnten… Generell beschrieb sie die Therapieoption der ketogenen Diät bei medikamentenresistenten Epilepsien und berichtet von verbesserter Konzentration und Aufmerksamkeit sowie Steigerung der Kognition und besserem Schlaf durch GABA-Erhöhung, was sich in einer Senkung der Anfallsfrequenz niederschlug. In der Literatur ist auch bei einigen wenigen AHC-Patienten eine Attackenreduktion

beschrieben worden. Insgesamt wurden in diesem Vortrag positive und negative (z.B. Verstopfung) Effekte der ketogenen Diät, klinische Anwendung mit Nahrungsmittelzusammensetzungen und zeitlicher Limitierung dargelegt.

Unter dem Schwerpunkt „SCHMERZ“ wurden zunächst Signalwege von **Hakan Olausson** (*Linköping University/Schweden*) vorgestellt und anschließend durch **Philipp Mittermaier** (*(Karolinska Institut/Schweden)* die Definition, Schmerztypeneinteilung, Möglichkeiten der Schmerzstärkenerfassung und die Konsequenzen des akuten und chronischen Schmerzes auf den Patienten und seine ganze Umgebung (Familie, soziale Beziehungen) verdeutlicht. Die Notwendigkeit des Zusammenwirkens von Patient, Familie und medizinischem Personal insbesondere bei der Behandlung von Kindern wurde hervorgehoben. Neben der Verwendung von Paracetamol und nichtsteroidalen antiinflammatorischen Agenzien bei entsprechender Indikation wurden als Alternativen auch Clonidin und Opioide (mit Obstipationsprophylaxe) unter entsprechender Anleitung und Aufsicht bei entsprechender Indikation aufgeführt. Der bisher nicht sicher zu benennende Effekt von Cannabispräparaten wurde ebenso erwähnt wie die nasale Applikation z.B. von Benzodiazepinen oder die Inhalation von Lachgas. Es wurde herausgehoben, daß es in der Schmerztherapie keine „Wunderpille“ an sich gibt, sondern individuelle Konzepte gefunden werden müssen, die in enger Absprache und Anleitung der Familien entstehen. Auch auf den zusätzlichen Einsatz von Antidepressiva und die individuelle Dosisfindung sowie Gewöhnungseffekte wurde verwiesen.

Cecilia Lidbeck und **Kicki Löwing** *(Karolinska Institut/Schweden)* stellten eine Skala zur Messung der motorischen Beeinträchtigung im Alltag vor.

Auf Seiten der Grundlagenforschung gab es weitere interessante Beiträge von **Michael Habeck** *(Aarhus University/Dänemark)* zu Ergebnissen der Cryo-Elektronenmikroskopie an Natrium-Kalium-ATPasen und von **Sofia Ygberg** *(Karolinska Institut/Schweden)* zu Erkenntnissen zu einer ATP1A1-mutationsbedingten Epilepsieform mit letalem Ausgang. **Kathleen Sweadner** *(Harvard University/USA)* stellte den Zusammenhang von zellulären Effekten am endoplasmatischen Retikulum und der Ausprägung der ATP1A3-Erkrankung dar. Die Folgen der Fehlfaltung der Proteine aufgrund der Mutation scheinen Einfluß auf die klinische Ausprägung haben und auch durch Fieber kann die Biosynthese gestört werden. Daher sollten bei der zukünftigen Forschung an den Zellkulturen Schwerpunkte auf die zellbiologischen Konsequenzen von Temperaturveränderungen oder Medikamenteneinflüssen gelegt werden.

Der zweite Konferenztag begann mit dem hochinteressanten Vortrag von **Majken Nedergaard** *(Copenhagen University/Dänemark)* über das Glymphatische System. Der Flüssigkeitstransport im perizellulären Raum und die Veränderungen im Schlaf und in Narkose sowie der Einfluß von Neurotransmittern und die Auswirkungen von Kaliumüberfrachtung mit der vergesellschafteten Modulation der Magnesium- und Kalziumkonzentrationen wurde in seiner Komplexität dargestellt. Die Bedeutung von Schlafstörungen, die eine Ineffektivität der „Housekeeping“-Funktion des Schlafes und damit unzureichende „Reinigung“/Abtransport von Kalium und Ablagerungen mit Neigung zu Anfällen und demenziellen Prozessen zur Folge hat, wurde betont und die entsprechende Relevanz von Schlafveränderungen bei AHC bzw. ATP1A3-Erkrankungen hervorgehoben.

Folgerichtig schloss sich eine Präsentation von **Maria Papadopoulou** *(Universitätsklinik Lyon/Frankreich)* zu Schlafuntersuchungen bei AHC-Patienten an mit der Erläuterung der geplanten HEPNOS-Studie und den ersten Ergebnissen, die jedoch noch nicht endgültig sind.

Zum Thema „ATP1A3 in motorischen Neuronen und die Bedeutung für die motorische Funktion“ äußerten sich **Ihtsham Ul Haq** *(University of Miami/USA)* und **Gareth Miles** *(St. Andrews University/UK)*. Sie stellten am Beispiel von RDP und Parkinson sowie ALS die Veränderungen an den motorischen Rückenmarksneuronen dar (Hyperdepolarisation). Ergänzend dazu beschrieb **Evgeny Akkuratov** *(Royal Institute ofTechnology/Sweden)* Mechanismen der Gangstörung bei RDP und **Frankie Sorell** *(University of St. Andrews/UK)* die Effekte von RDP auf Rückenmarksmotoneuronen von mutierten Mäusen (Funktionsverlangsamung durch Pumpenfehlfunktion). Ein Vortrag von **Eva Weidenhielm Broström** *(Karolonska Institut/Schweden)* zu den Möglichkeiten der Dokumentation mittels Ganganalyse rundete diesen Themenkreis ab.

Zur klinischen Erscheinungsform der ATP1A3-Mutationen stellte **Elisa De Grandis** *(University Genua/Italien)* eine Untersuchung von 39 italienischen Patienten vor und bestätigte das Vorkommen einer schweren Verlaufsform bei pGlu815Lys mit zeitigem Beginn und größerer Entwicklungsbeeinträchtigung und häufigerer Ausbildung von Epilepsie gegenüber einer moderateren Krankheitsschwere bei ASP 801Asn und anderen Mutationen. Ebenso wurde die Reduktion der Attackenintensität, -dauer und –frequenz durch Flunarizintherapie bei über der Hälfte der Patienten bestätigt mit besserem Ansprechen auf das Medikament bei der schwereren Verlaufsform.

Hendrik Rosewich *(University Göttingen/Deutschland)* brachte Struktur in die Vielzahl der bereits bekannten ATP1A3-Erkrankungen und stellte besonders anschaulich und übersichtlich die Unterschiede und Überlappungen bei den Symptomen, Triggern und klinischen Befunden der verschiedenen ATP1A3-Erkrankungen zusammen. Bezogen auf die Abgrenzbarkeit verwies er nochmals für Kliniker auf die revidierten AHC-Kriterien nach Mikati et al im European Journal of Pediatric Neurology 2021:May 32:A4-A5 „Revision of he diagnostic criteria of alternating hemiplegia of childhood“.

Zur Genetik gab es noch Ausführungen von **Anna Lindstrand** *(Karolinska Institut/Schweden)* bezüglich der Rolle der whole-genom-Sequenzierung zur Detektion von seltenen Krankheiten und von **Monica Dahlstrup Sietam** *(Aarhus University/Dänemark)* zu Erfahrungen mit einem CAPOS-Maus-Modell.

Christopher A. Walsh *(Harvard Medical School/USA)* stellte die frühe Rolle von ATP1A3 bei der Entwicklung des Gehirns bereits während der Schwangerschaft dar und verdeutlichte den Effekt von Kanalopathien auf das Gehirn als Ganzes, da nicht nur ein spezieller Zelltyp betroffen ist, sondern das Netzwerk als Ganzes in seinem Zusammenspiel kompromittiert wird. Er verdeutlichte am Beispiel von Infektionen oder Sauerstoffmangelzuständen im Mutterleib den Reflex der gesamtheitlichen Fehlbildung (Mikrogyrie, Malformationen).

Zuletzt richtete sich nochmal die besondere Aufmerksamkeit auf den Vortrag von **Mohamad Mikati** *(Duke University/USA)* zur Gentherapie. Er verdeutlichte an anderen Gentherapiebeispielen (spinale Muskelatrophie) die Schwierigkeit, nicht nur eine „normale“ Genkopie einzuschleusen, sondern auch die Regulation der Ableseprozesse durch entsprechende Sequenzen richtig „an- und aus“zuschalten, damit der gewünschte Effekt entsteht. Er zeigte den langen Weg von der Produktion eines Adenoassoziierten Virus-Vektors über Tests an Zellkulturen und Mäusen bis hin zu Anwendungsstudien an höheren Primaten und Menschen. Weiterhin verdeutlichte er die Bedeutung des „richtigen Applikationsweges“ – intravenös? intrathekal? intramuskulär? intracerebral? – am Beispiel des Medikamentes Zolgensma als Gentherapeutikum zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie. Hier traten beispielsweise bei intravenöser Verabreichung Lebertoxizität, thrombotische Mikroangiopathien und andere schwere Nebenwirkungen bei Tieren auf oder man sah, daß die Integration des Virusgenoms ins Mäusegenom zu

Krebs führte, nicht jedoch bei höheren Tieren. Die Detektion der Regulatorsequenzen mittels CRISPR/Cas sei hier von besonderer Bedeutung. Erste Versuche hätten nun an Mäusen mit der AHC-Mutation D801N stattgefunden. Während die Mäuse mit dieser Mutation oft bei Stress (Schwimmen im kalten Wasser) Attacken getriggert bekamen und verstarben, blieb das Überleben der gentherapeutisch behandelten Mäuse denen der gesunden Mäuse (Wildtypmäuse) gleich. Dies war bemerkenswert, da für ATP1A3-Erkrankte ein erhöhtes Risiko für SUDEP (sudden enexpected death in epilepsy = plötzliche und unerwartete Todesfälle bei Epilepsiepatienten) bekannt ist. Auch reduzierten sich bei den AHC-Mäusen, die den AAV-Vector in die großen Liquorräume des Gehirns injeziert bekommen hatten, die stressinduzierbaren hemiplegischen Anfälle und die Verhaltenstests besserten sich. Allerdings ließen diese letztgenannten Effekte mit zunehmenden Alter der Maus auch wieder nach. Diese ersten Ergebnisse wurden als ermutigend bewertet und auch die Forschung von Dr. Al George und Kevin Ess, welche an der Optimierung von Zellkulturen als Neuronenmodelle für Tests mit der Gentherapie arbeiten, wurden als optimistischer Ausblick eingestuft. Darüber, wie lange es noch dauern könnte, bis eine Gentherapie den Patienten angeboten werden könnte, wollte man aber nicht spekulieren.

Insgesamt reflektiert dieses Onlinesymposium in beeindruckender Weise, wieviel auf verschiedensten Ebenen zu diesem höchst komplexen und schwierigen Gebiet gearbeitet wird und darf uns Betroffenen Hoffnung machen, daß die neuen Erkenntnisse irgendwann auch zu wirklich am Patienten umsetzbaren Therapiemöglichkeiten führen wird.

Bisher gibt es noch keine Angaben darüber, wo und wann das nächste ATP1A3-Symposium stattfinden wird.