

## **10. ATP1A3-Symposium in Edinburgh/Schottland vom 19.-21.10.2022**

*(Zusammenfassung der Eindrücke von Ulrike Maschke als teilnehmende Vertreterin des AHC Deutschlands. e.V.)*

Dieses Jubiläumssymposium 10 Jahre nach der Entdeckung des der AHC zugrundeliegenden mutierten ATP1A3-Gens war in vielfacher Hinsicht etwas ganz Außergewöhnliches!

Zum einen war es sehr ergreifend und anregend, sich nach drei Jahren und dem letzten Onlinesymposium nun wieder tatsächlich zu begegnen und außerdem war durch die parallel ermöglichte Onlineteilnahme auch mehr Menschen die Chance zum Beiwohnen gegeben. So konnten auch interessierte Familien, die nicht reisen konnten, und Ärzte oder Wissenschaftler aus sehr fernen Ländern die Vorträge verfolgen oder sogar Fragen und Bemerkungen in die Diskussion einbringen. Auch einige Referenten waren online dabei, deren Vorträge uns sonst wohl entgangen wären. Die Organisatoren hatten sogar für die Onlineteilnehmer Übersetzungen (Untertitel) in mehreren Sprachen bewerkstelligt und später wurden die aufgenommenen Vorträge zum Rekapitulieren nochmals für die Teilnehmer im Internet nachvollziehbar angeboten. Diese technischen Neuerungen waren eine hervorragende Bereicherung und man kann für deren Realisierung dem Organisationsteam nur größten Respekt zollen! Außerdem war ein umfassendes Handout vorbereitet mit organisatorischen Hinweisen von Anreise bis zu Hinweisen auf Sehenswürdigkeiten, Notfallnummern und Internetzugang, mit kompletten Programm und Ausführungen zu jedem Speaker - von dessen persönlichen Hintergrund und der Expertise bis hin zum Extrakt des Vortragsinhaltes! Es gab eine Übertragung auf Bildschirm von den Vorträgen in einen separaten Raum, wo sich Familien mit Kindern zurückziehen konnten, so dass Unruhe hierdurch im Hörsaal nicht störte und die Eltern trotzdem die Möglichkeit hatten, den Geschehnissen zu lauschen. Mit liebevoll vorbereiteten Geschenkbeuteln inklusive einem Beschäftigungsbüchlein für Kinder wurden wir genauso perfekt umsorgt wie mit hervorragendem Catering. Sowohl von der gelungenen Symbiose aus Familien- und Wissenschaftlerperspektiven als auch von der Organisation und Emotionalität war dieses Jubiläumssymposium nicht zu toppen!

Das Jubiläumssymposium war an den drei Tagen in verschiedene Schwerpunkte gegliedert. Die Vergangenheit, die Gegenwart und die Zukunft wurden fokussiert. Ein professioneller Fotograf dokumentierte die Ereignisse (anzuschauen auf der Website der ahc uk). Berührend waren die Begegnungen mit Eltern aus den USA, Island, Spanien, Frankreich, Italien (online), den Niederlande, Dänemark, Schweden, Irland und Großbritannien, die sich am ersten Tag separat auch abseits der Wissenschaftler trafen, sich vorstellten und ihre Sorgen und Hoffnungen ausdrückten, sowie dem internationalen Austausch neuen Aufschwung und Perspektive geben wollten. Ein ansprechendes Rahmenprogramm, ein perfektes Dinner mit fröhlichem gemeinsamen schottischen Ceilidh und emotional bewegende Beiträge wie das Memorial für die verstorbenen AHC-Champions, der AHC-Song von Elwin Lentze oder der Vortrag einer von CAPOS Betroffenen brachten Eltern, Wissenschaftler, Grundlagenforscher

und Ärzte sowie Therapeuten und andere Unterstützer nah zusammen und ließen das gemeinsame Ziel, eine Verbesserung der Prognose unserer Kinder zu erreichen, für alle spürbar werden. Das Gefühl und die Gewißheit, gemeinsam an einem Strang zu ziehen und die Kräfte zu bündeln, stärkte alle Teilnehmenden, ließen Hoffnung greifbar werden und die Motivation zum Weiterkämpfen wachsen. Diese gemeinsamen Begegnungen haben erhebliche Wichtigkeit nicht nur für Eltern, die sich informieren können, sondern auch z.B. für Grundlagenforscher, die sonst keine Berührung mit Betroffenen haben und hier hautnah spüren, wie sehr tatsächlich leidende Menschen auf die Früchte ihrer Arbeit warten und die bei einem solchen Treffen mitunter erstmals einen Betroffenen direkt kennenlernen.

Die Organisatoren hatten sich zum Ziel gesetzt, nicht nur die außergewöhnliche Community aus Forschern, Klinikern und Familien wieder zusammenzubringen, sondern auch die Fortschritte seit dem wissenschaftlichen Durchbruch der Genentdeckung zu überprüfen und vorauszudenken, was die Zukunft bringen könnte. Ein informatives und breites Programm, das Entwicklungen aus vielen Bereichen berücksichtigte, wurde angeboten. Und täglich wurde zu Beginn des Tages auf diejenigen fokussiert, die mit dieser Erkrankung leben müssen. Denn auch nach 10 Jahren gibt es noch keine Behandlung für diese Krankheiten.

Doch im letzten Jahrzehnt wurde auch mit begrenzten Mitteln so viel mehr über die AHC entdeckt und das Wissen über weitere Erkrankungen, die jetzt unter dem Dach der ATP1A3-Erkrankungen stehen, erweitert. Immer noch sind viele Fragen unbeantwortet und es ist bekannt, dass es sich um einen multifaktoriellen Zustand handelt, an dem neben dem neurologischen System auch andere Organsysteme beteiligt sind. Es wurde auf die kardialen Risiken durch die ATP1A3-Mutation aufmerksam gemacht, doch auch die Aspekte der Atemwegsbeteiligung und der Magen-Darm-Probleme müssen erst noch verstanden werden und warum Schlaf für die Rückbildung der Symptome von entscheidender Bedeutung ist. In den letzten 2 Jahren wurden die Diagnosekriterien für AHC neu definiert und eine Reihe neuer ATP1A3-Erkrankungen entdeckt. Viele Überschneidungen wurden erkannt und es ist wichtig, die internationale Forschungs-, Kliniker- und Patientengemeinschaft für gemeinsame zukünftige Ziele zu stärken und zu vereinen.

Wer von uns Betroffenen schon Jahre oder gar Jahrzehnte dabei ist und den Verlauf beobachten konnte, für den mag sich Einiges wiederholen. Aber für neue (und für uns wichtige Nachwuchs-)Wissenschaftler und Eltern junger Patienten ist dieser Blick sicher sehr wichtig! Daher hier auch diese nachfolgende Zusammenfassung.

### ***Tag 1 – Wie hat es angefangen und warum ist das wichtig für die AHC***

(freie und gekürzte Übersetzung des Vorwortes im Begleitheft - von Hendrik Rosewich, Karin Lykke-Hartmann, Kevin C.Ess und Tsveta Schyns-Liharska als „The Standing Committee for the ATP1A3 in Disease Symposium“)

In den letzten Jahren vor 2012 hatte sich für mehrere Forscherteams Dank einer günstigen Forschungslandschaft und den gemeinsamen Bemühungen von Familienorganisationen, Klinikern und Genetikern durch Bereitstellung von charakteristischen AHC-Blutprobensammlungen und der nun finanzierbaren Triosequenzierung die Möglichkeit

ergeben, Mutationen im ATP1A3-Gen als zugrundeliegende Ursache der AHC zu eruieren. Zeitgleich am 29.07. 2012 erschienen Veröffentlichungen hierzu von Heinzen et al. und Rosewich et al. Man hoffte nun auf eine Entwicklung effektiver medizinischer Behandlungsmethoden, doch schnell zeichnete sich ab, daß die Rolle von ATP1A3 und allgemein der Natrium-Kalium-ATPase auf molekularer und zellulärer Ebene besser verstanden werden musste, wenn man nachvollziehen möchte, wie ATP1A3-Mutationen zu neurologischen Erkrankungen führen. Daher mußte neues relevantes wissenschaftliches und klinisches Fachwissen einbezogen werden und es war klar, dass man dies am besten durch wissenschaftliche Treffen erreichen konnte. Im Juni 2012 ergriff ENRAH die Initiative und beschloss zusammen mit der Gruppe der Duke University unter Leitung von David Goldstein ein Symposium zu organisieren. Es fand im Dezember 2012 in Brüssel statt (66 Teilnehmer aus 15 Ländern), hauptsächlich finanziert durch Mittel aus den AHC-Familienorganisationen. Die Zusammenarbeit zwischen Patientenvertretern und der wissenschaftlichen Welt ist in solchem Umfang etwas Außergewöhnliches. Was da in Brüssel passierte, wurde von einem Teilnehmer in diesem Zitat ausgedrückt: „Ich habe es genossen, diese enge Zusammenarbeit zwischen Patientenvertretern und der wissenschaftlichen Welt zu sehen. Eine solche Zusammenarbeit habe ich in diesem Umfang noch nie erlebt.“

In den Folgejahren gab es Symposien in Rom, Lunteren, Washington, London, Tokio, Chicago, Reykjavik und Stockholm (online wegen Corona) und es ist erstaunlich, was Ärzte, Grundlagenforscher und Familienorganisationen in dieser Zeit zusammentrugen. Man mußte jedoch auch sehen, daß man trotz der bahnbrechenden Entdeckung der Mutationen erst am Anfang des Erkenntnispfades stand. Eine wachsende Gemeinschaft mit dem Ziel, ATP1A3-bedingte Erkrankungen zu beenden, hatte sich jedoch gefunden.

*Katherine Behl* als Mutter eines AHC-Kindes, Mitglied der AHC UK und des Organisationskomitees der Konferenz und außerdem Ärztin eröffnete die Konferenz und stellte in ihrer Begrüßung die genannten Ziele der Konferenz nochmals eindrücklich in den Vordergrund.

*Professor Kathleen Sweadner, Harvard University* hielt den Plenarvortrag zur Diskussion der grundlagenwissenschaftlichen Perspektive der Genentdeckung. Neben grundlegenden Erklärungen und dem Kernmerkmal, dass praktisch alle ATP1A3-Mutationen heterozygot sind, konnte sie zeigen, dass für ATP1A3 die Schwere der Erkrankung nicht damit korreliert, ob eine gewisse Na-K-ATPase-Aktivität verbleibt. Sie postulierte den Ansatz, daß Medikamente entdeckt werden müßten, die die Faltungsstörung der Proteine verbesserten. Sie zeigte die Folgen von Fragmentierungen des Golgiapparates auf (durch pH Veränderungen durch erhöhte Kalziumkonzentration in die Zellen, z.B. durch Fieber getriggert), die Folgen von struktureller Schwäche und die Auslösung von Störungen an den Zellorganellen (u.a. Lysosomen) und die Folgen der Glykosylierung auf Zellverbindungen, die entscheidend sind fürs Lernen und die Synapsenbildung sowie die daraus resultierenden Hirnfunktionen. Aus ihrer grundlagenwissenschaftlichen Sicht ist es notwendig zu verstehen,

was für Auswirkungen die genetische Mutation auf die Zellbiologie hat, um mögliche therapeutische Ansätze zur Linderung, nicht Heilung, der Erkrankungen zu finden. Sie verwies hier auf die Wichtigkeit der Mausmodelle und darauf, dass bei der Vielzahl an Mutationen durchaus einige mehr auf eine Gentherapie ansprechen könnten und andere von Medikamenten, die die Proteinfaltung fördern oder alternative Strategien der Zelle begünstigen, profitieren könnten.

*Professor Hendrik Rosewich, Universitätsklinikum Göttingen* fasste die Entwicklung des Spektrums von AHC und verwandter Erkrankungen zusammen. Er verwies insbesondere auf die zunehmenden Störungen der Hirnentwicklung, je länger die Erkrankung fortschreitet, mit zunehmenden Problemen im psychiatrischen und verhaltensmedizinischen Bereich. Auch verwies er auf die Schwierigkeiten, die sich für Studien durch die große Vielzahl der Mutationen und Phänotypen ergeben und die Notwendigkeit von klaren Endpunktkriterien bei Studien. Aus diesen Erkenntnissen kam auch er zu dem Schluß, dass die Erwartung einer einheitlichen Therapieform wohl unrealistisch sei.

*Professor Poul Nissen, Aarhus University*, berichtete über seine Studien mit dem Kryo-Elektronenmikroskop. Er konnte die mechanistischen Veränderungen durch die Mutation am Protein nachweisen. Die mutationsbedingten Strukturveränderungen bewirkten eine Destabilisierung des Konfigurationswechsels, der „Beweglichkeit“ zwischen aktivem und inaktivem Zustand. Der Autophosphorylierungsprozess ist gestört. Perspektivisch soll nach Verbindungen zur Stabilisierung und Aktivierung gesucht werden mit der Hoffnung auf einen therapeutischen Ansatz.

*Dr. Steve Clapcote, University Leeds*, gab einen Überblick über die bestehenden Maus-, Zebrafisch-, Fruchtfliegen- und Wurm-Modelle, die zur Untersuchung von ATP1A3-bedingten Erkrankungen verwendet werden und diskutierte deren möglichen Beitrag zum Verständnis von Krankheitsmechanismen und zur Entwicklung neuartiger Therapeutika.

*Professor Mohamed Mikati, Duke University*, sprach über die Sinnhaftigkeit und den möglichen Prozess der Überarbeitung der Diagnosekriterien für AHC und ATP1A3bedingte Erkrankungen aufgrund des Wissenszuwachses in den letzten Jahren und den bereits stattgehabten Überarbeitungen 2014 und 2019. In seinem Abstract wurde beispielhaft dafür nochmals auf die erst in den letzten Jahren abgebildeten gastroenterologischen Probleme bei AHC-Patienten aufmerksam gemacht (Verstopfung, Schluckprobleme, Erbrechen, Anorexie, Durchfall, Übelkeit und Bauchschmerzen, am häufigsten bedingt durch Dysphagie und gastroösophagealen Reflux und mitunter sogar mit der Konsequenz von operativen Eingriffen (Gastrostomie, Fundoplikatio.)

*Professor Arn Van den Maagdenberg, Universität Leiden*, gelang es sehr eindrücklich und allgemeinverständlich die Komplexität zu schildern, was es bedeutet, eine „kaputte“ Na-K-Pumpe zu haben und warum es eben nicht so einfach ist, diesen Defekt zu „reparieren“, warum der Weg so lang ist bis zu einem Ergebnis, der sich im Befinden der Patienten niederschlägt. Er versuchte auch die möglichen Wege aufzuzeigen, die vielleicht zu

therapeutischen Ansätzen führen könnte, aber machte auch das Auf- und Ab- im Verlaufe der Forschung deutlich. Fast kam es einem vor, als nähme er den Zuhörer mit auf eine Bergwanderung, man konnte die Kraftanstrengung spüren und die Euphorie, als man dem Gipfel (der Genentdeckung) immer näher kam – und dann die Enttäuschung, als man oben angekommen sah, daß man erst den Vorberg erklommen hatte und mit der Perspektivveränderung auf dem „Gipfel“ erst der eigentliche, noch viel größere Berg dahinter sichtbar wurde... Aber es geht eben weiter, das ist die wichtige Botschaft!

Beeindruckend waren die persönlichen Schilderungen einer von CAPOS betroffenen erwachsenen Patientin, einerseits ihre Erfahrungen, Gefühle und Ängste, andererseits ihr Mut und ihre Art, das Leben zu genießen! Außerdem gab es am ersten Tag auch noch eine Präsentation einer Angehörigen darüber, wie Leben mit AHC aussieht („Vorhersehbar unvorhersehbar“) und was das Trauma und der Alltag für alle Mitglieder betroffener Familien emotional, physisch und sozial bedeutet. Die Familienorganisationen sehen eine wesentliche Aufgabe in der Sensibilisierung der Kliniker und Wissenschaftler für dieses Thema. Sie sehen mit Dankbarkeit und großem Respekt auf die erbrachte Arbeit der Wissenschaft, möchten aber auch ihre Lebensperspektive einbringen, die ohne diese Offenbarungen der wissenschaftlichen Welt verborgen bleibt und um deren Verbesserung es letztlich geht. „Ein Jahr Zeit für die Forschung ist quasi nichts, es ist in Windeseile vorübergegangen und viel zu kurz für alle Arbeit und Erkenntnisse. Ein Jahr Leben mit AHC sind 365 Tage voller Sorge, Tränen, Schmerz, Hilflosigkeit und Ohnmacht am Bett der geplagten Kinder, schlafloser Nächte in Krankenhäusern und Notaufnahmen, schmerzhafter Rückschläge, Angst vor Verschlechterung und der nächsten „geplatzten Zeitbombe“, unerfüllte Pläne und Hoffnungen...“ Es scheint beiden Seiten gut gelungen zu sein, die Gefühle zu transportieren.

Weiterhin wurde diskutiert, ob es sinnvoll wäre, den Namen der Erkrankung zu verändern, da es eine lebenslange Erkrankung ist und die aktuelle Bezeichnung impliziert, es handele sich um eine Erkrankung, die (nur) im Kindesalter manifest sei. Viele Familien von nunmehr Erwachsenen mit AHC äußerten hier Bedenken und benannten ihre Schwierigkeiten beim Übergang zum Erwachsenenneurologen. Letztlich wurde vor allem auch im Hinblick auf die komplizierten Umbenennungen von Organisationen und Projekten von einer offiziellen Namensänderung Abstand genommen.

*Tsveta Shyns, Belgien, ENRAH-Projekt*, äußerte sich als Vertreterin des Organisationskomitees und bat um Bewerbungen für die Ausgestaltung des nächsten AHC-Symposiums.

Im Anschluß an die Vorträge wurde den Teilnehmenden fakultativ eine Führung durch die beeindruckenden historischen Bibliotheken des Tagungsortes ( Royal College of Physicians of Edinburgh) mit Demonstration von einmaligem historischen medizinischen Schriften und Anschauungsmaterial ermöglicht.

## **Tag 2 – Wo stehen wir und wohin gehen wir?**

*Professor Andreas Brunklaus, University of Glasgow*, stellte als Experte für genetisch bedingte Epilepsien die Bedeutung von Studiendesign und evidenzbasierter Behandlung beispielhaft u.a. am Dravet-Syndrom dar und erläuterte die Grenzen, aber auch Perspektiven der Aussagen, die aus Studien gezogen werden können. Er verwies auf die Notwendigkeit vorausgeplanter Studiendesigns insbesondere bei seltenen Erkrankungen, bei denen sich Studien für ausreichende Fallzahlen über Länder- und Kontinentsgrenzen ausdehnen müssten.

Um aus den aktuellen Forschungsergebnisse bei ATP1A3-Erkrankungen einen Blick auf die klinische Perspektive des Lebensverlaufes zu geben, äußerten sich *Dr. Aikaterini Vezyroglou, London*, zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation u.a. bei den drei häufigsten AHC-Mutationen mit unterschiedlich stark ausgebildetem Verlauf, *Professor Renzo Guerrini, Florenz (virtuell)*, zu der durch ATP1A3-Mutationen bedingten Polymikrogyrie und *Dr. Eleni Panagiotakaki, Lyon*, zu den Problemen beim Übergang von der Kindheit ins Erwachsenenalter (Transition). Letztere berichtete an eigenen Beispielpatienten und mußte letztlich eingestehen, daß ein hoher Verbesserungsbedarf für die Begleitung dieses Überganges besteht und die Familien dringend mehr Unterstützung und am besten Standards für den Übergangsprozess benötigten. In Frankreich hat man einen Notfallbegleitbogen mit den wichtigsten Angaben erstellt. *Dr Marco Perulli, Rom*, stellte die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung von Erwachsenen mit AHC vor. Er faßte zusammen, daß es sich um lebenslange Erkrankungen handelt, deren Verläufe unterschiedlich sein können. Er zeigte neben der Möglichkeit vom Wechsel schlechter Phasen und dem Wiedererreichen des Standes vor der Schlechtphase auch den progressiven Verlauf bei neurodegenerativen Erkrankungen auf. Dabei kann es insbesondere nach Status epilepticus zu starken Verschlechterungen mit Fähigkeitsverlusten (motorisch und kognitiv) kommen (bei den Patienten dieser Übersichtsarbeit konzentriert auf das 2. und 3. Lebensjahrzehnt), außerdem wurden visuelle und auditive Verschlechterungen insbesondere nach dem 30. Lebensjahr berichtet, mitunter wurden PEG-Sonden notwendig und es gab Berichte über beim Älterwerden zunehmende Schwäche, schmerzhafte Muskelspasmen und sich entwickelnden Depressionen und psychischen Problemen. Um prognostisch positiv einwirken zu können, wurde aus dem Auditorium angefragt, ob man eventuell die Patienten im Status epilepticus kühlen solle, da ja auch Fieber triggert und die Folgen auf zellulärer Ebene, wie von Prof. Sweadner für den Golgi-Apparat gezeigt, weitreichend und langfristig sind. Hierzu gab es keine klinischen Erfahrungen.

Im folgenden Vortragsblock konzentrierten sich die Vortragenden auf wichtige Dilemmata für Kliniker, Forscher und Familien. *Dr. Alisa McLellan, Edinburgh*, befaßte sich mit der Frage, wie eine Verhinderung der Verzögerung der Diagnose begünstigt werden könnte. Sie stellte die große Bandbreite und Häufigkeit von paroxysmalen Ereignissen im Säuglingsalter und die damit verbundene große allgemeine Fehldiagnosemöglichkeit dar. Sie ermutigte zu Heimvideos durch die Eltern, die den Fachleuten zur Verfügung gestellt werden und zu

zeitnaher Überweisungen zu Spezialkliniken. *Dr. Simona Balestrini, Florence*, sprach über Schlafprobleme bei AHC. Einerseits führt Schlaf zur Remission der Symptome, andererseits konnte in Polysomnographien ein verändertes Schlafmuster bei AHC gesehen werden mit häufigem Erwachen, Apnoen und auch klinisch nicht sichtbarem Status epilepticus im Schlaf. Schlafstörungen bei AHC können mit Verhaltens- und kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen. Daher sind Schlaf-EEG's sinnvoll. Melatonin könnte Anfälle im Schlaf reduzieren. Auch andere Veränderungen z.B. der Herzfrequenz wurden im Schlaf berichtet, die ja Ausdruck der bekannten autonomen Störungen bei AHC und mögliche Erklärung für Fälle von SUDEP (plötzlichem unerwartetem Tod bei Epilepsie) sein könnten, daher wird zu Polysomnographien geraten. Außerdem stellte sie neue EEG-Erkenntnisse vor, die eine leichte Lateralisation 5-10 Minuten vor der klinischen Ausbildung der Hemiplegien sichtbar machten und perspektivisch als möglicher Biomarker in Betracht kommen könnte.

*Professor Manju Kurian, London (virtuell)*, gab Anregungen zum Dystoniemanagement. Schlafinduktion oder Clonidin kann hier helfen. *Professor Masayuki Sasaki, Japan (virtuell)*, beleuchtete aus verschiedenen Perspektiven die Frage: Flunarizin verwenden oder nicht? Allgemein hat Flunarizin bei etwa 50 % der Betroffenen eine Reduktion der Attackendauer und –Frequenz zur Folge, es gibt Beschreibungen einer kompletten Remission unter Flunarizin bis hin zu gravierenden Verschlechterungen bei Flunarizin-Stop. Sasaki konnte wohl den besten Erfolg von Flunarizin bei Patienten mit der E815K-Variante sehen. 5-20 mg werden meist verwendet. Es kann einen prophylaktischen Effekt haben bei Status epilepticus, es ist aber schlecht zu differenzieren, ob der natürlicher Verlauf für die Verschlechterungen verantwortlich sei oder ein Flunarizin-Absetzen. Aus dem Auditorium kam der Hinweis, dass bei einer bestimmten Mutation sogar eine gravierende Verschlechterung unter Flunarizin begann. Sofern wird eine generelle Empfehlung kritisch betrachtet. *Professor Stephane Auvin, Paris*, versuchte zu erklären, was man für eine zukünftige Studie für AHC Patienten bezüglich klar definierter Endpunktdefinitionen von Studien bei anderen seltenen Krankheiten lernen kann.

Ein weiterer Vortragsblock zum aktuellen Stand beschäftigte sich mit den jüngsten Erkenntnissen aus den Laboren, der Grundlagenforschung. *Professor Bente Vilsen, Aarhus University*, sprach über möglicherweise rettende Effekte durch Sekundärmutationen und die Perspektive für zukünftige pharmazeutische Interventionen. Wenn die Affinität der ATPase durch die Mutation für Natrium verringert ist und die Transportaktivität dadurch sinkt, scheint die Second-site-Mutation E314D die reduzierte Natriumaffinität und damit die Aktivität der D928N-A1-Mutante wiederherzustellen. Theoretisch vorstellbar könnte die Entwicklung eines Arzneimittels sein, das durch Bindung an die Enzymdomäne, in der sich die Rescue-Mutation befindet, den gleichen Effekt hervorruft. In weiteren Untersuchungen konnten sogar noch effizientere Rescue-Mutationen entdeckt werden. Endogenes Ouabain (endogenes kardiotoxisches Steroid) und die mögliche Wirkung und Anwendung von ECS-Antagonisten wird hier weiter untersucht werden. *Professor Anita Aperia, Karolinska Institute Stockholm*, stellte den Effekt der Afterhyperpolarisierung bzw. dessen Beeinträchtigung bei mutierten Mäusen dar. Der Verlust der normalen

Afterhyperpolarisation könnte u.a. eine Erklärung für die Dystonien bei AHC sein und erhöht das Risiko des Zelltodes. Die Afterhyperpolarisation wird ebenfalls bestimmt durch kalziumaktivierte spannungsgesteuerte Kanäle. Vielleicht erklärt sich darüber der Effekt von Flunarizin. *Professor Gareth Miles, University of St. Andrews*, knüpfte an diesen Vortrag an und berichtete über die Rolle der Na-K-Pumpen mit Alpha-3 Untereinheit und der gestörten Afterhyperpolarisation im Rückenmark und den resultierenden Störungen der Neuronennetzwerke. Insbesondere wiederholte rhythmische Aktivitäten, wie beispielsweise das Laufen, können durch eine Störung des „Central Pattern Generators“, dem Taktgeber, im Hinterhorn gestört werden, wodurch sich überanstrengungsbedingte bzw. ermüdungsbedingte Ausfälle erklären lassen. *Dr. Danilo Tiziano, Mailand*, berichtet über aktuell ausprobierte Medikamentenstudien an Zellmodellen. Als wichtigste Merkmale der mutierten Zellen stellten sie fest: intrazelluläre Akkumulation von Natrium- und Kalziumionen, Reduktion des pH-Wertes in der Zelle, Membrandepolarisationen und Zelltod in der Differenzierung. An diesen Zellkulturen wurden 27 Substanzen getestet, die darauf zielten, den Natriumspiegel nur in den mutierten Zellen zu senken. Bei 3 Substanzen gab es derart vielversprechende Effekte, dass sie an Tiermodellen getestet wurden. Perspektivisch wird für die beiden vielversprechendsten Substanzen eine klinische Phase-1-Studie anvisiert und ein Industriepartner für die Arzneimittelherstellung gesucht. *Dr. Leandro Barbosa, Brasilien (virtuell)*, sprach über das mögliche therapeutische Potential des  $\gamma$ -Benzyliden-Digoxin-Derivats BD-15. Dieses war in der Lage, die spezifische Alpha-3-Aktivität der Na-K-ATPase zu erhöhen. Es wurde an Ratten getestet. Es veränderte deren Verhalten nicht, man konnte aber eine Zunahme der Aktivität im Hippocampus und im präfrontalen Kortex nachweisen und eine neuroprotektive Wirkung mit Verringerung des Zelltodrisikos im Ischämie-Modell. Außerdem wird oxidativer Stress vermindert und daher könnte dies ein vielversprechender therapeutischer Ansatz für AHC-Patienten sein.

Im letzten Abschnitt dieses Tages, dessen Informationsflut den Kopf gehörig rauchen ließ, versuchten die Teilnehmenden die vielen Facetten und vielen Bedürfnisse von AHC- und ATP1A3-Erkrankungen anzusprechen. Daher wurde durch *Professor Helen Cross, London*, auf die Wichtigkeit der Zusammenarbeit eines Multidisziplinären Teams verwiesen, insbesondere wenn im Verlauf der Krankheit sich Symptome wandeln und neue dazukommen. Daher kamen in dieser Runde nicht nur klinisch tätige Ärzte verschiedener Fachrichtungen, sondern auch Vertreter der Logopädie, Physiotherapie, des Palliativdienstes und der Schmerzmedizin zu Wort. Denn nicht nur die paroxysmalen Bewegungsstörungen spielen eine Rolle, sondern auch die Entwicklungs- und Lernstörungen, die Stimmungs- und Verhaltensprobleme, die Mobilitätsschwierigkeiten, gastrointestinales und orale Funktionsstörungen, Schlafstörungen, Atem- und Herzprobleme sowie die epileptischen Anfälle bedürfen alle je nach Vorhandensein der notwendigen Aufmerksamkeit. *Professor Juan Kaski, London*, stellte zunächst die Häufigkeit des Zusammentreffens von neurologischen und kardialen Problemen bei verschiedenen mutationsbedingten Syndromen heraus und postulierte die Neurokardiologie als überlappendes Gebiet. Er bezog sich auf andere Kanalopathien, Long- und Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom mit typischen EEG-



Veränderungen und verwies auch auf die möglichen Auffälligkeiten im EKG von AHC-Patienten. Die heute bekannten Störungen der Pumpen, die zwar in unterschiedlichen Konzentrationen und Verteilungsmustern, aber eben doch sowohl in neuronalem als auch in kardialen Gewebe vorkommen, erklären, warum häufig kombinierte Probleme von Herz und Hirn vorliegen. Die Erkenntnisse, dass die Symptome auf eine periodische systemische Dekompensation in ATP1A3-exprimierenden Organen hinweisen, erhöhen die Möglichkeit, dass eine Herzfunktionsstörung für einen Teil der ungeklärten vorzeitigen Sterblichkeit bei AHC verantwortlich sein könnte (Bradykardie und Asystole, nicht defibrillierbar, plötzlicher Herztod/SUDEP) .

*Professor Mohamed Mikati, Duke University*, rekapitulierte die bereits erwähnten gastrointestinalen Probleme bei AHC, hob den besonders hohen Anteil an Reflux hervor (63%) und fokussierte die Aufmerksamkeit auf den ungünstigen Teufelskreis von Schwäche, Mangelernährung, gestörter Medikamentenaufnahme, intensiverer Krankheits-/Attackenpräsenz, weiterer Nahrungsaufnahmeschwierigkeiten usw. und diskutierte in diesem Kontext bei entsprechender Indikation auch die Vorteile einer PEG. Anknüpfend an diese Schwierigkeiten beim Essen und Trinken ging der Logopäde *Steven Rose, London*, auf die Bedeutung der logopädischen Mitbetreuung zur Behandlung von Stimmbildungs-, Sprech- und Schluckstörungen ein und auch die Physiotherapeutin *Dr. Agnieszka Stepien, Polen*, zeigte entsprechende haltungsbedingte Problemverstärkungen insbesondere beim Schlucken auf und stellte die Notwendigkeit der individuellen physiotherapeutischen Betreuung an verschiedenen Patientenbeispielen dar. Sie erklärte insbesondere die Wichtigkeit der Rumpfposition für das Schlucken, der Kopfhaltung für die Position der Augen und damit das Raumempfinden und die Bewegungskoordination sowie die Bedeutung der Haltung für die richtige Atemtechnik. *Dr. Helen Aspey, Newcastle*, rückte die Bedeutung der Palliativteams zur Unterstützung der Familien in den Mittelpunkt und empfahl eine möglichst frühzeitige Einbindung aufgrund der unheilbaren und chronischen Krankheitssituation zur Entlastung und Angstminderung durch engangebundene emotionale Betreuung und hilfreiche organisatorische Unterstützung und Beratung (z.B. Notfallscrippte anlegen – what to do, when...), damit Familien sich gestärkter und orientierter fühlen können. *Dr. Suellen Walker, London*, versuchte die Aufmerksamkeit bei beschränkten medikamentösen Möglichkeiten der Schmerztherapie (Atemdepression als Nebenwirkung hochpotenter Schmerzmittel oder höherdosierter Benzodiazepine) auf komplementäre Verfahren auszuweiten, wie dem Versuch, ein Schmerzmanagement zu erlernen, rehabilitative und physiotherapeutische Möglichkeiten maximal auszunutzen, psychologisch zu leiten und eine Strategie zu erarbeiten, die möglicherweise auch Entspannungsverfahren, Hypnose, Schlafinduktionstechniken, Akkupunktur/-pressur und TENS mit ausschöpft. Zuletzt wurde von *Dr. Don Urquhard, Edinburgh*, dieser vielfältige Vortragsblock mit einer Zusammenfassung der möglichen Probleme des respiratorischen Systems abgerundet, angefangen von Störungen der Schlafstruktur und der dringenden Notwendigkeit, sich hier zur Entwicklung positiv wirkender Ansätze im multiprofessionellen Team zusammenzuschließen, möglichen zentralen und obstruktiven Apnoen im Schlaf, über

Apnoen/Hypopnoen im Wachen bis hin zu Hilfen bei schwacher Atmung und respiratorischen Infekten. *Dr. Boris Chaumette, Paris*, widmete sich aus psychiatrischer und neurobiologischer Sicht den mit zunehmendem Alter immer bedeutender werdenden psychischen Problemen. Es gibt extrem selten sogar ATP1A3-Mutationen, die zu kindlicher Schizophrenie ohne motorische Symptome führen, was ein Beispiel bietet für das Überlappen in der großen Familie der ATP1A3-Erkrankungen. Verhaltens- und psychiatrische Symptome sind dagegen häufig und wurden seit 2019 in Zusammenarbeit mit der französischen AHC-Elterninitiative untersucht. Psychotische Symptome wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen scheinen recht selten zu sein (darunter auch vorübergehende z.B. im Rahmen von Infektionen), dagegen erfordern andere Symptome psychiatrische Behandlung: Autismus-Spektrum-Störungen, Aufmerksamkeitsdefizit mit Hyperaktivitätsstörung bei Kindern, depressive und Angstsymptome im Jugend- und jungen Erwachsenenalter. Aber die auffälligsten Manifestationen sind die Verhaltensausrüche (Wutanfälle, Aggressionen bei nahezu 50 %). Leider gibt es derzeit keine spezifische Behandlung von Verhaltens- und psychiatrischen Symptomen bei ATP1A3-Patienten, man muss leider die Trial-and-Error-Strategie nutzen. Er empfahl ein systematisches psychiatrisches Screening, um behandelbare begleitende psychiatrische Erkrankungen, wie z.B. Depressionen, adäquat medikamentös zu therapieren, was in der Folge zu Verhaltensverbesserungen führen würde und weiterhin wurde vorgeschlagen, psychosoziale Intervention zu nutzen. Seine Empfehlungen beinhalteten: Das Kind nicht blamieren, keine Schuldzuweisungen (niemand ist Schuld, akzeptiere die Biologie, die Eltern sind nicht schuld am Verhalten ihrer Kinder), auf sich selbst (als Betreuender) achten und regulierende Pausen für sich selbst einlegen, nach professioneller Hilfe fragen bei Bedarf, schämen Sie sich nicht, einen Psychiater oder Psychologen zu Rate zu ziehen, helfen Sie sich zuerst, nur dann sind Sie in der Lage, anderen zu helfen!

Nach diesem mit Informationen vollgepackten Tag war am Abend für die Community ein wunderbares traditionelles schottisches Dinner in der Festhalle des Colleges gerichtet und während wir am Eingang noch vom trachtengewandeten Dudelsackspieler empfangen wurden, gab es nach dem Dinner mit typischen Gerichten und angeregten Gesprächen und dem ans Herz gehenden Vortrag seines AHC-Songs live durch Elwin Lentze (Niederlande, Vater einer AHC-Betroffenen) einen traditionellen Scottish Ceilidh, einen beschwingten Abend mit gälischer Volksmusik durch eine Country Tanzband. Wissenschaftlern und Eltern wurden bunt gemischt auf der Tanzfläche die Ceilidh-Tänze (Versattänze) beigebracht. Trotz der schwerwiegenden Beeinträchtigung, die AHC mit sich bringt und weshalb sich all diese Menschen hier zusammengefunden hatten, wurde es ein ausgelassener, fröhlicher Abend, bei dem spätestens jetzt auf dem Tanzboden die Abstände zwischen Eltern und Wissenschaftler schwanden und auf menschlicher Ebene greifbar war, dass wir auf einem gemeinsamen Weg unsere Kräfte bündeln und gerechtfertigte Hoffnung auf Erfolg dieser Anstrengung und Hilfe für die Betroffenen haben können. Was dem Organisationsteam hiermit ohne Worte gelungen ist, kann gar nicht genug bedankt werden!

### **Tag 3 – Die Zukunft für AHC/ATP1A3-Erkrankungen, die klinische Praxis und die Forschung**

Auch am Beginn dieses Tages wurde auf die Betroffenen fokussiert – mit einem Memorial wurde der verstorbenen AHC-Betroffenen gedacht. *Nienke Lentze, Niederlande*, hatte in berührender und liebevoller Galerie mit einigen freigegebenen Fotos die Verstorbenen als virtuellen Teil unserer Gemeinschaft voller Respekt für die Familien, die ihre Kinder verloren haben, integriert. Auch *Filippo Franchini, Italien*, und *Dominique Poncellin, Frankreich*, beides Väter, die ihre Söhne erst kürzlich an AHC verloren haben und über Jahrzehnte besonders aktiv in der internationalen Elterngemeinschaft waren, hielten den Kontakt zur Gemeinschaft in diesem Memorial, ersterer mit einer Videoansprache. *Katherine Behl* rief ins Gedächtnis, dass man nicht über die Zukunft reden kann, ohne an die zu denken, die noch unter uns sein sollten und immer in unseren Herzen bleiben werden.

Im ersten Block dieses Tages referierten mehrere Vertreter über die Möglichkeiten der Einbeziehung von Patienten und Familien in die Forschung und das Verständnis bei seltenen Erkrankungen. Themen waren die Bedeutung von frühzeitiger Diagnose bei seltenen Erkrankungen (*Natalie Frankisch, Genetic Alliance UK*), die Wichtigkeit von Patientenregistern für Forschung und direkte Patienteninformation (z.B. hinsichtlich Medikamentennebenwirkungen) (*Isabella Brambilla, epiCARE, Italien*) sowie die Möglichkeiten des schnelleren Transfers von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis und zu den Betroffenen (*Claire Nolan, UK*).

Außerdem wurden perspektivische klinische Studien angesprochen. *Dr. Elisa de Grandis, Genua*, sprach über eine klinische Skala für AHC bzw. ATP1A3-Studien, um eine Effektivität möglicher Behandlungen bewerten zu können, und *Professor Finbar O'Callaghan, London*, über CBD im Zusammenhang mit der Behandlung seltener Epilepsien. Dieser Vortrag erfolgte aufgrund der hohen Prävalenz von Epilepsie bei AHC und dem darunter hohen Anteil von therapieresistenten Anfällen und dem möglichen Einfluß von ATP1A3-Patienten in geplante Studien zum Effekt von CBD bei der Gruppe der seltenen Epilepsien. Interessant sind auch hier die Erfahrungen von Patienten, die bereits entsprechende Produkte nutzen und unerwartete Effekte kommunizierten, wie z. B. die Erhöhung der Spiegel anderer eingenommener Medikamente (z.B. Antiepileptika).

Der letzte Vortragsblock widmete sich den Fortschritten auf den Gebieten der Gentherapie und anderen neuen Therapieansätzen aus diesem Bereich, speziell der Antisense-Oligonukleotidtherapie. Zuerst stellte *Professor Cat Lutz, Jackson Laboratory*, nochmals die Notwendigkeit stabiler Maus- und Gewebemodelle (als Patienten-Avatare für krankheitsmodifizierende Therapeutika) dar und erklärte die Schwierigkeiten, die es durch vorzeitiges Versterben der ersten Mausmodelle (D801N) gegeben hatte. Ein Großteil der ersten mutierten Mausmodelle verstarben frühzeitig, bevor man die vergleichenden Testreihen zu Ende führen konnte. Nun ist es gelungen, ein robusteres Modell zu entwickeln, das weniger schnell verstirbt. Diese mutierten Mäuse haben bereits ein geringeres Körpergewicht und hatten in einem definierten Bewegungstest schlechter abschnitten, weitere Tests zu der kälteinduzierten Dystonie stehen noch aus und auch zu

Anfällen, motorischen und Balancetestvergleichen sowie histologischen Veränderungen wurden erst noch erwartet, ebenso wie weitere Mausmodelle mit anderen Mutationen in Arbeit sind. *Alexander Sousa, Harvard*, erklärte den Stand der Arbeiten zur ATP1A3-Geneditierung und der Verwendung von CRISPR für ATP1A3-Erkrankungen. Mit der Vorstellung, mit dieser „Suchen-und-Ersetzen“ Präzisions-Geneditierungstechnologie (Prime Editing) ein AHC-Tiermodell zu behandeln und dabei unerwünschte Bearbeitungseffekte zu minimieren, erhofft man sich eine Überlebensverbesserung bzw. eine Krankheitslinderung. Er erläuterte die Schwierigkeiten bei der Entwicklung eines solchen genetischen Präzisionsreparaturwerkzeuges und dessen Spezifität für nur eine ganz bestimmte Mutation (hier D801N). Dies ist nun hergestellt und auf Zellebene getestet worden. Versuche an nun entwickelten testrobusteren Tiermodellen mit AVV9 werden mit der Hoffnung verbunden, dass die Geneditierung als zukünftiges Therapeutikum zur Behandlung von AHC vielversprechend sein könnte.

Abschließend stellte *Prof. Al George, Northwestern University*, seine Überlegungen zum Testen einer neuen therapeutischen Strategie, der Antisense-Oligonukleotidtherapie (ASO), als mögliches Ziel für AHC/ATP1A3-Erkrankungen dar. Diese neue Generation an Therapeutika machen sich einen Grundsatz der Proteinsynthese zu Nutze: Wenn ein Protein gebildet werden soll, muss die Information von der DNA abkopiert werden auf eine Schablone, die sogenannte Boten- (messenger-)RNA, welche dann an den Zellorganellen (Ribosomen) die Vorlage für das Zusammensetzen der Aminosäuren zum Protein bildet. Diese m-RNA könnte zerstört/inaktiviert werden durch ASO's – und zwar nur die fehlerhafte m-RNA, also die, welche von dem Zwillingsteil (Allel) abgelesen wurde, welches die Mutation trägt. Da es sich bei AHC um heterozygote Mutationen handelt, bedeutet das: Im Erbgut liegt eine mutierte = „kranke“ Kopie und eine normale ohne Mutation (Wildtyp) = „gesunde“ Kopie der gleichen Information – in diesem Fall der Bauplan für eine Alpha-3-Untereinheit der Natrium-Kalium-ATPase – vor. Man geht davon aus, dass der Organismus kompensativ dann mehr m-RNA vom nicht-mutierten Allel abschreibt, um ausreichend Protein bilden zu können. Die speziell hergestellten ASO's verbinden nur mit der vom mutierten Allel abgelesenen m-RNA zu einem Doppelstrang, welcher von den Enzymen (Ribonuklease H) als Hybrid erkannt und zerlegt wird. Damit wäre die „kranke“ m-RNA eliminiert/nicht ablesbar und würde nicht zur Synthese des Proteins zur Verfügung stehen. In der Folge dessen käme nur die „gesunde“ m-RNA als Vorlage für die Eiweißproduktion zum Ribosom. Theoretisch würden dann nur richtig funktionierende Alpha1A3-Untereinheiten von den Zellen gebildet. An Zellstudien muss nun zuerst untersucht werden, ob es tatsächlich hilfreich ist, mittels ASO's die mutierte m-RNA zu eliminieren und ob dann eine einzige Wildtyp-Kopie ausreichend ist für die benötigte Menge an Proteinen. Soweit der Denkansatz.

Bisher konnten im Labor bei Dr. Al George bereits an neuronalen Zelllinien von ATP1A3-Patienten (iPSC = patienteninduzierte pluripotente Stammzellen, aus denen in diesem Fall Neuronenzelllinien kultiviert werden) gezeigt werden, daß bei Elimination des mutierten Allels durch CRISPR-Cas 9 die Zellen die Bildung von WT-m-RNA nach gut einem Monat verdoppelten, sodaß davon auszugehen ist, daß die Ablesefrequenz des WT-Allels bei

Ausschaltung des mutierten Allels angepasst werden kann. Die ersten Versuche zur Synthese geeigneter ASO's hatten jedoch eine Reduktion beider m-RNA-Varianten zum Ergebnis und nicht wie erhofft, nur eine Reduktion der mutierten m-RNA. Hier wird an verschiedenen Ansätzen gearbeitet, von denen man sich eine verbesserte Identifizierung der beiden verschiedenen m-RNA-Typen erhofft. Erst wenn dies gelungen ist, wird es zu Versuchen kommen können, ob die dann noch von der Zelle geleistete Proteinsynthese eine normale, gesunde Zellfunktion nach sich zieht. In sofern kann man momentan auch die Frage noch nicht beantworten, ob man von der Zerstörung des mutierten Allels bzw. seiner Kopien überhaupt ein Benefit hätte. Diese neuen Denkansätze und Forschungen zur Beeinflussung der Krankheit auf gentherapeutischer Ebene verlaufen parallel zu den vom Vorredner dargestellten AAV-Forschungen.

Im Abschluß dieses bemerkenswerten Symposiums wurde noch ein Preis für das beste Poster vergeben und die Gemeinschaft konnte mit dem Wissen um zukünftige Forschungsziele gestärkt und mit neuer Begeisterung ins Jahr 2023 sehen.

Wann der Ort und der Termin für das nächste AHC/ATP1A3-Symposium festgelegt wird, ist noch offen.

Wir sind sehr dankbar, daß wir an diesem Symposium teilhaben und Teil dieser außergewöhnlichen Community sein durften. Wir hoffen, als Teil der internationalen Elternvertreterschaft unsere Kräfte einbringen zu können und den Austausch zwischen den Eltern international über die Mitgliedschaft in der AHCFE und durch eigene Kontakte ausweiten zu können.