





Aktuelles aus HSP-Forschung und -Therapie

Vortrag für das Jahrestreffen der HSP-Selbsthilfegruppe
Braunlage 2015

Dr. Tim W. Rattay

Zentrum für Neurologie, Abteilung für Neurodegeneration, AG Schöls
Hertie Institut für klinische Hirnforschung (HIH)
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)







Gliederung des Vortrages

- Tübingen – Informationen zur HSP-Spezialambulanz
- Genetik – aktueller Stand der Dinge / genetische Diagnostik „Tübinger Standard“ – HSP Panel
- Exome-Studie (neue Gene finden)
- Stammzellen aus Hautzellen
- SPG4 Bildgebung
- SPG4 Modifier
- Seltene HSP-Formen (SPG35)
- Physiotherapie-Studie
- Die zwei neuen geförderten Projekte
- weitere aktuelle Forschungsvorhaben



Dr. Tim W. Rattay 3/54 Braunlage 18.04.2015





Die HSP-Spezialsprechstunde

AKTUELLES AUS TÜBINGEN

Dr. Tim W. Rattay 4/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung HSP Ambulanz Tübingen  

Team

 **Prof. Dr. Ludger Schöls**
Leiter der Sektion Klinische Neurogenetik

 **Dr. Rebecca Schüle**
Fachärztin

 **Dr. Tim W. Rattay**
Assistenzarzt

 **Dr. Julia Wolf**
Assistenzärztin



Dr. Tim W. Rattay 5/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung  

Die HSP-Spezialsprechstunde

AKTUELLES AUS TÜBINGEN

Dr. Tim W. Rattay 6/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung HSP Ambulanz Tübingen  

Angebote Zeiten und Kontakt

Sprechstunden Dienstag und Mittwoch

Unter folgendem Kontakt können Sie einen Termin vereinbaren:

Wahlleistungspatienten ambulant	Tel. 07071/29-8 20 57
Spezialambulanz für Spastische Spinalparalysen (gesetzl. versicherte Patienten)	Tel. 07071/29-8 20 51 29-8 51 65

Folgendes ist mitzubringen: [Vorbereitung Besuch Spezialambulanz](#)

Mitzubringen ist:

1. Medikamentenliste
2. Stammbaum
3. alle neurologischen Vorbefunde in Kopie Verbleib in unserer Klinik
4. letzte Kernspin-Bildgebung des Kopfes (cMRT) auf CD ROM
5. zusätzlicher Überweisungsschein – Laborschein Muster 10

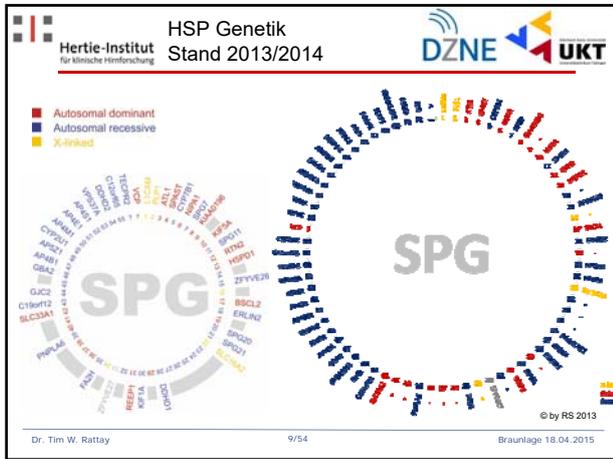
Dr. Tim W. Rattay 7/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung  

Genetischer Fortschritt

AKTUELLES AUS DER HSP-FORSCHUNG

Dr. Tim W. Rattay 8/54 Braunlage 18.04.2015



Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
HSP Genetik – Stand 2015

DZNE UKT

COPYRIGHT geschütztes BILD

© by RS 2015

Dr. Tim W. Rattay 10/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

DZNE UKT

Die klinische Praxis

GENETISCHE DIAGNOSTIK

Dr. Tim W. Rattay 11/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut

Target ID	Regions	Coverage	High Co (>=)	Age
ABCD1	11	99.63 %		0
ABHD12	16	100.00 %		0
AFG3L2	18	100.00 %		0
AIMP1	7	100.00 %		0
ALDH3A2	12	100.00 %		0
ALS2	34	99.97 %		0
ANG	1	100.00 %		0
AP4B1	10	100.00 %		0
AP4E1	21	99.24 %		0
AP4M1	17	100.00 %		0
AP4S1	8	100.00 %		0
AP5Z1	18	99.65 %		0
ATL1	17	100.00 %		0
AUH	11	100.00 %		0

Aktuelle Version: >120 Gene (2014 98 Gene)

Dr. Tim W. Rattay 12/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Diagnostik** 

- Auch wenn wir aktuell alle bekannten HSP-Gene untersuchen:
 - ...bleiben **30%** der dominanten Fälle ungeklärt!
 - ...bleiben **>70%** der sporadischen Fälle ungeklärt!

Dr. Tim W. Rattay 13/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung 

Keine Diagnose – und nun?

GENETISCHE FORSCHUNG

Dr. Tim W. Rattay 14/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Neue Gene finden** 

- Exome-Sequenzierung (Rebecca Schüle) in Miami von ungeklärten Patienten aus Tübingen und dem DZNE



Dr. Tim W. Rattay 15/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung 

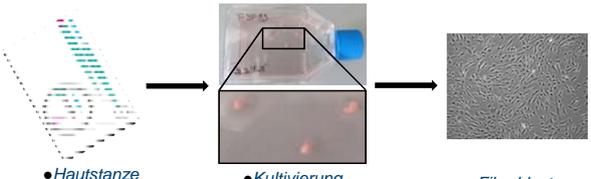
Wie man mit Ihren Zellen Ihre Krankheit besser erforschen kann

STAMMZELLEN AUS HAUTZELLEN

Dr. Tim W. Rattay 16/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Hautzellen (Fibroblasten)

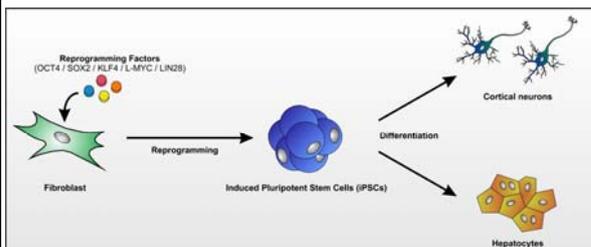


•Hautstanze •Kultivierung •Fibroblasten

Dr. Tim W. Rattay 17/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Reprogrammierung



Reprogramming Factors (OCT4 / SOX2 / KLF4 / L-MYC / LIN28)

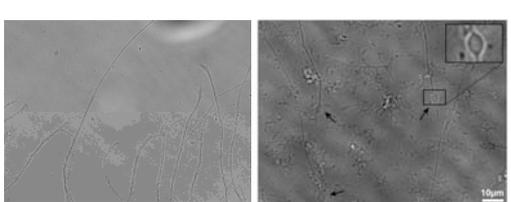
Fibroblast → Reprogramming → Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)

Differentiation → Cortical neurons, Hepatocytes

Dr. Tim W. Rattay 18/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Erkrankungsspezifische Zeichen



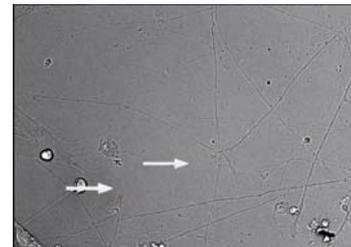
Neuritenwachstum
"Nervenzellverbindungen – oder Fortsätze"
"Schwellungen"

Nervenzellen
"Zellkörper"

Dr. Tim W. Rattay 19/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Erkrankungsspezifische Zeichen



Den Nervenzellen live beim Wachsen der Fortsätze zuschauen

Dr. Tim W. Rattay 20/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Noch nicht veröffentlicht

BILDGEBUNG BEI SPG4

Dr. Tim W. Rattay 21/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT** **SPG4 Bildgebung**

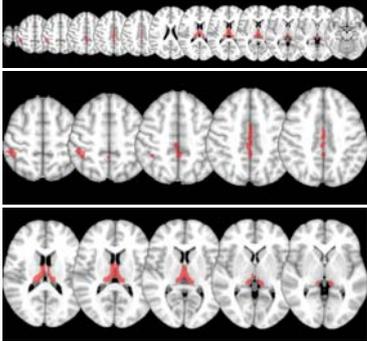
- SPG4 ist die häufigste SPG Form
- Autosomal dominanter Vererbungsmodus
- → Bildgebungsstudie zusammen mit Dr. Lindig (Neuroradiologie Tübingen)



- Untersuchung an 15 Patienten mit SPG4
 - Alter: 39-73 Jahre alt
 - 10-65 Jahre Krankheitsverlauf
 - SPRS 12-29 Punkte
 - 10m Gehstrecke: 8 – 117 Sekunden
 - 5 Treppenstufen: 6,5 – 73 Sekunden

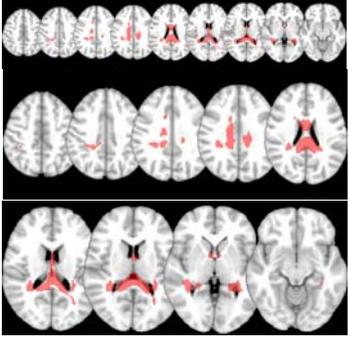
Dr. Tim W. Rattay 22/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT** **Veränderung am Gehirnvolumen (Nervenzellen)**



Dr. Tim W. Rattay 23/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT** **Veränderung am Gehirnvolumen (Leitungsbahnen)**



Dr. Tim W. Rattay 24/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Veränderung an den Leitungsbahnen

Dr. Tim W. Rattay 25/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

SPG4 Bildgebung

- Krankheitsschwere korreliert mit Veränderungen im cMRT
- Eher axonale (Faserbündel) als demyelinisierende (Isolationsschicht) Erkrankung
 - → Korrelation mit Pathologie besteht (nur sehr wenige Fälle bisher untersucht (3 Patienten post-mortem untersucht bisher) → Weitere Fälle werden benötigt

Dr. Tim W. Rattay 26/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

SPG4 Bildgebung

- Beteiligung anderer Gehirnbereiche ohne Symptome bei den Patienten
- Keine Verlaufsdaten bisher → Wiederholung in einigen Jahren?
- Weitere ausführlich pathologische Aufarbeitung von gestorbenen SPG4 Patienten notwendig

Größte Gruppe jemals untersuchter SPG4 Patienten eines Genotypes im Rahmen einer cMRT Studie

Dr. Tim W. Rattay 27/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

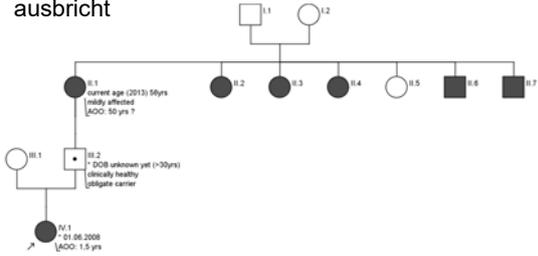
Warum SPG4 zu unterschiedlichen Alterszeitpunkten ausbricht

MODIFIER-ANALYSE BEI SPG4

Dr. Tim W. Rattay 28/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **SPG4 Modifier** 

- Ziel:** Krankheitsbeeinflussende Gene erkennen warum in einer Familie SPG4 so unterschiedlich ausbricht



Dr. Tim W. Rattay 29/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **SPG4 Modifier** 

Aktueller Stand:  

In Island wurden die Exome analysiert von insgesamt 40 Proben (20 Familien – 10 Tübingen / 10 Paris).

Suche nach der Nadel im Heuhaufen
(180.000 Exone = 30.000.000 Basenpaare)



Dr. Tim W. Rattay 30/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **SPG35** 

Seltene SPG Formen – Lernen um Krankheiten besser verstehen

SPG35

Dr. Tim W. Rattay 31/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **SPG35** 

- Komplizierte HSP Form, Beginn Kindesalter (~4. LJ), innerhalb 10 Jahren meist rollstuhlpflichtig
- 36 Fälle weltweit beschrieben
- Kohorte von 10 Familien in Tübingen / Kassel / Antwerpen / Wien
- Bildgebung / klinische Untersuchung / weitere Tests

Neue Hinweise entdeckt, um diese Erkrankung gezielter zu entdecken um danach zu suchen



Dr. Tim W. Rattay 32/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Aktueller Stand

PHYSIOTHERAPIESTUDIE

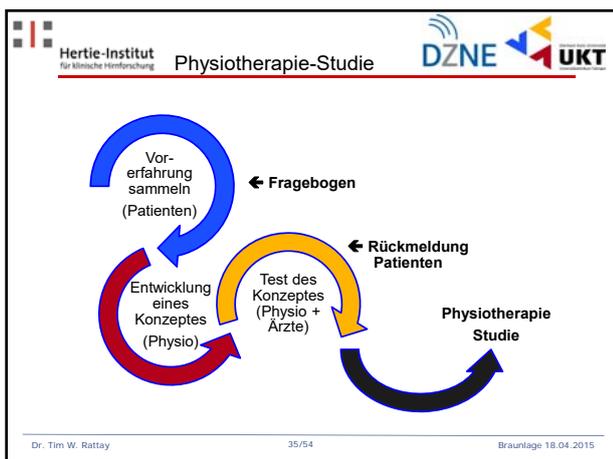
Dr. Tim W. Rattay 33/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT** **Physiotherapie-Studie**

- **Ziel:** Entwicklung eines modularen Physiotherapie Konzeptes für die HSP-Patienten
- **Konzept:** Enge Zusammenarbeit aus Physiotherapeuten / Patienten / Ärzten
- Studienleitung: 

Susanne Koch (Physiotherapie Tübingen, UKT)

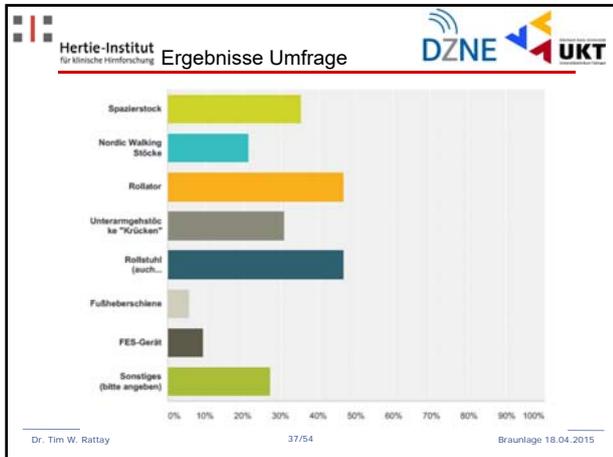
Dr. Tim W. Rattay 34/54 Braunlage 18.04.2015



Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT** **Ergebnisse Umfrage**

- 139 Antworten auf die Fragebögen (97% haben regelmäßige Physiotherapie)
- ~80% regelmäßig in neurologischer Behandlung
- Viele verschieden Hilfsmittel

Dr. Tim W. Rattay 36/54 Braunlage 18.04.2015



- Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Ergebnisse Umfrage
- 139 Antworten auf die Fragebögen (97% haben regelmäßige Physiotherapie)
 - 80% regelmäßig in neurologischer Behandlung
 - Viele verschiedene Hilfsmittel
 - ~80% gehen täglich Treppenstufen
 - 50% im letzten Monat gestürzt (80% ohne Verletzungen)
- Dr. Tim W. Rattay 38/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Einschluss jetzt - Therapiebeginn 05/2015

PHYSIOTHERAPIESTUDIE

Dr. Tim W. Rattay 39/54 Braunlage 18.04.2015

- Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Voraussetzungen Studie
- Klinische oder genetische Diagnose einer HSP
 - Erhaltene Gehfähigkeit (ggf. auch am Rollator) für 100m in weniger als 3 Minuten
 - Keine Behandlung mit Botulinumtoxin oder eine Funktionellen Elektrostimulation in den letzten 3 Monaten
 - Schriftliches Einverständnis zu dieser randomisierten (zufällig zugeordneten) Untersuchung, bei der nur die Hälfte der Teilnehmer das Tübinger Spastiktherapiekonzept erhält und die andere Hälfte ihre bisherige Behandlung unverändert fortsetzt.
- Dr. Tim W. Rattay 40/54 Braunlage 18.04.2015

 Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Ablauf der Studie I**  

- Für die Studie sind 5 Besuche in Tübingen erforderlich
- Ausgangsuntersuchung mit anschließender Randomisierung also Zuordnung zur Physiotherapiegruppe oder Standardkontrollgruppe
- Erste Behandlungsphase (3 aufeinanderfolgende Tage in Tübingen, i.d.R. Montag, Dienstag, Mittwoch) ein bis zwei Wochen nach der Ausgangsuntersuchung
- Zweite Behandlungsphase (2 aufeinanderfolgende Tage in Tübingen, i.d.R. Donnerstag, Freitag) zwei Wochen nach der ersten Behandlung

Dr. Tim W. Rattay 41/54 Braunlage 18.04.2015

 Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Ablauf der Studie II**  

- Abschlussuntersuchung 10 Wochen nach der ersten Behandlung
- Untersuchung für Langzeiteffekte: 6 Monate nach der ersten Behandlung

Dr. Tim W. Rattay 42/54 Braunlage 18.04.2015

 Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Interesse?**  

Bitte wenden Sie sich an:

Prof. Dr. Ludger Schöls
 Neurologische Klinik und
 Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
 Hoppe-Seyler-Str. 3
 72076 Tübingen
 Tel. 07071 29 82057
 Fax: 07071-294254
 Email: Ludger.Schoels@uni-tuebingen.de

Dr. Tim W. Rattay 43/54 Braunlage 18.04.2015

 Hertie-Institut für klinische Hirnforschung  

Ihr neues gefördertes Projekt -

VERSORGUNGSSITUATION

Dr. Tim W. Rattay 44/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

DZNE UKT




Grundlagen für Therapiestudien

IHRE ZWEI NEUEN PROJEKT GEFÖRDERT DURCH SIE

Dr. Tim W. Rattay 45/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Was fördern Sie? – Teil 1

DZNE UKT

• Den Aufbau eines europäischen HSP-Registers

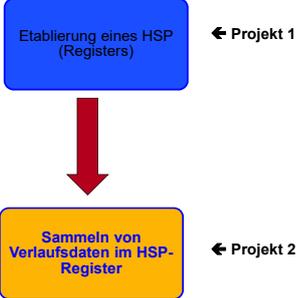
- Fortführung des GeNeMove / DZNE Projektes auf Europaebene um grundlegende Fragen beantworten zu können:
 1. In welchem Alter tritt die HSP auf?
 2. Sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen?
 3. Welche Begleitsymptome treten neben der Paraspastik auf und in welcher Häufigkeit?
 4. Wie häufig sind die verschiedenen genetischen Untertypen?
 5. Gibt es Genotyp-spezifische Unterschiede in der Ausprägung der HSP?

Dr. Tim W. Rattay 46/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

HSP - Register

DZNE UKT



Etablierung eines HSP (Registers) ← Projekt 1

↓

Sammeln von Verlaufsdaten im HSP-Register ← Projekt 2

Dr. Tim W. Rattay 47/54 Braunlage 18.04.2015

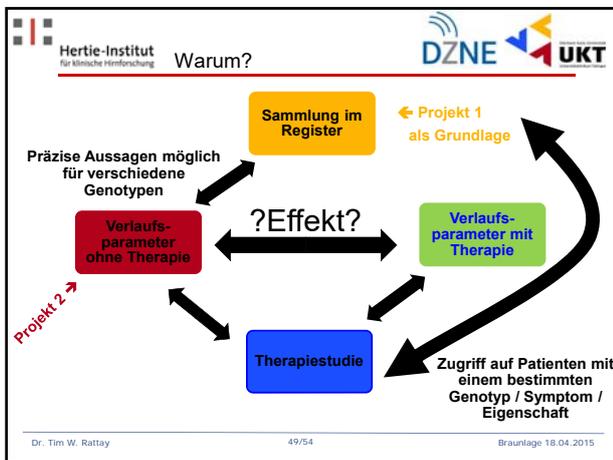
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Was fördern Sie? – Teil 2

DZNE UKT

1. Was ist ein möglichst stabiles Maß für das Fortschreiten der Erkrankung?
2. Wie schnell schreitet die HSP fort und welche Schwankungsbreite tritt hierbei auf?
3. Unterscheidet sich der Erkrankungsverlauf zwischen den einzelnen Genotypen?
4. Verläuft die Erkrankung zwischen Männern und Frauen unterschiedlich?
5. Verläuft die HSP anders, wenn sie im Kindesalter beginnt als bei späterem Erkrankungsbeginn?
6. Ist die Erkrankungsprogression zu Erkrankungsbeginn genauso schnell wie in späteren Stadien?

Dr. Tim W. Rattay 48/54 Braunlage 18.04.2015



- Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Aktueller Stand** **DZNE** **UKT**
- GeNeMove / DZNE Netzwerk in Deutschland
→ Koordination Tübingen (Prof. Dr. Schöls)
 - Treffen vieler europäischer HSP Experten in Münster im November 2014 um sich auf ein gemeinsames Vorgehen zu einigen (initiiert von Prof. Dr. Schöls)
 - Treffen mit einer Software Firma aus Ulm um die technische Planung zu konkretisieren (Fr. Dr. Schüle)
- Dr. Tim W. Rattay 50/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **BILDGEBUNG BEI SPG7** **DZNE** **UKT**

Gerade in den finalen Zügen - Stand 04/2015

BILDGEBUNG BEI SPG7

Dr. Tim W. Rattay 51/54 Braunlage 18.04.2015

- Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **SPG7 Bildgebung** **DZNE** **UKT**
- SPG7 ist eine der häufigsten autosomal rezessiven SPG Formen
 - Komplizierte Form mit:
 - Vermehrte Unsicherheit beim Gehen (Kleinhirn - Ataxie)
 - Unsicherheit beim Greifen von Gegenständen (Kleinhirn - Ataxie)
 - Beteiligung des Sehnervens (optische Atrophie) – meist in Spezialuntersuchungen nur zu erkennen
 - Klinisch ist die Erkrankung mittlerweile relativ gut untersucht (große Studie 2012 von Stefan Klebe) – jedoch keine Aussagen zur Bildgebung außer „Kleinhirn-Schwund“
 - Bildgebungsstudie zusammen mit Dr. Lindig
- Dr. Tim W. Rattay 52/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut
Für Klinische Hemoforschung

Dank geht an

Prof. Dr. Ludger Schöls
Dr. Julia Wolf
Dr. Rebecca Schüle

Stefan Hauser (Post-Doc)
Philip Höflinger (PhD)
Yvonne Theurer (TA)
Jennifer Reichbauer (TA)

Dr. Kathrin Karle



Dr. Tim W. Rattay 53/54 Braunlage 18.04.2015

Hertie-Institut
Für Klinische Hemoforschung

Dank geht an

- Sie für die erneute Einladung
- Alle HSP-Patienten die immer wieder uns für Forschungsprojekte zur Verfügung stehen
- An die HSP-Selbsthilfegruppe



Dr. Tim W. Rattay 54/54 Braunlage 18.04.2015