

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

Aktuelles aus HSP-Forschung und -Therapie

Vortrag für das Jahrestreffen in Braunlage 2017



Dr. Tim W. Rattay

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



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

Gliederung des Vortrages


Aktueller Stand HSP Ambulanz Tübingen & das DZNE Netzwerk

Neues aus der Forschung:

- Genetische Forschung: Neues HSP-Gen (POLR3A)
- Überlappende Erkrankungsbilder (am Beispiel HSP und Ataxie)
- Stammzellen als Erkrankungsmodell und Grundlage für präklinische Therapiestudien
- Ergebnisse STOP-SPG5-Studie
- Kurzes Update zu Physiotherapiestudie
- Ungewöhnlicher Verbungsmodus

Perspektive:

- Aufruf Rekrutierung pre-SPG4
- Cognitionsstudie bei SPG4
- Non-motor symptoms bei SPG4



3/65 Braunlage 13.05.2017

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

Die HSP-Spezialsprechstunde

AKTUELLES AUS TÜBINGEN

4/65 Braunlage 13.05.2017

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

HSP Ambulanz Tübingen

Prof. Dr. Ludger Schöls
Leiter der Sektion Klinische Neurogenetik

Dr. Rebecca Schüle
Ltd. Oberärztin

Dr. Holger Hengel
Assistenzarzt

Dr. Tim W. Rattay
Assistenzarzt
Ab 01.07.2017
→ Rotationsjahr Psychiatrie

Und Rückkehrerin
Dr. Sarah Wiethoff



5/65 Braunlage 13.05.2017

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

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:

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

6/65 Braunlage 13.05.2017

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

Die klinische Praxis
GENETISCHE DIAGNOSTIK

7/65 Braunlage 13.05.2017

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

HSP Genetik – Stand 2017

Einige weitere Gene sind bereits beschrieben aber noch nicht in die "Numerierung" mit aufgenommen worden

© by RS, Springer Verlag
8/65 Braunlage 13.05.2017

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

HSP-Panel

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik
Tübingen

Ansprechpartnerin Humangenetik:
Fr. Dr. A. Sohn

- Wird ständig aktualisiert bei Neuanschaffung einer Charge
- Dauer (2015/2016): 6 Monate, **jetzt:** 2-3 Monate
- **Aktuelle Version:** 132 Gene (2014: 98 Gene, 2015:120 Gene)
- **Verbesserung:** Kostenübernahme in der Regel für gesetzliche KK möglich

9/65 Braunlage 13.05.2017

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

HSP-Panel

Target ID	Regions	Coverage (%)	Low Coverage (< 98%)
ABCD1	11	11	0
ABHD12	16	16	0
AFG3L2	18	18	0
AIMP1	7	7	0
ALDH3A2	12	12	0
ALS2	34	34	0
ANG	1	1	0
AP4B1	10	10	0
AP4E1	21	21	0
AP4M1	17	17	0
AP4S1	8	8	0
AP5Z1	18	18	0
ATL1	17	17	0

10/65 Braunlage 13.05.2017

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

Diagnostik

- Auch wenn wir aktuell alle bekannten HSP-Gene untersuchen:
...bleiben **~40%** der dominanten Fälle ungeklärt!
...bleiben **~40%** der rezessiven Fälle ungeklärt!
...bleiben **>70%** der sporadischen Fälle ungeklärt!
- Schüle et al 2016: Annals of neurology:
Hereditary Spastic Paraplegia: Clinicogenetic Lessons from 608 Patients
→ Ergebnisse auch hier in Braunlage 2016 vorgestellt

11/65 Braunlage 13.05.2017

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

Von GeNeMove.....

German Network of Hereditary Movement Disorders
Deutsches Netzwerk für erbliche Bewegungsstörungen

12/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung ... zum DZNE

DZNE
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
in der Helmholtz-Gemeinschaft

- HSP-Netzwerk des DZNE und Koordination/Leitung aus Tübingen
- Daten werden gesammelt und gemeinsam verwertet
- *Zukunftsperspektive*

13/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

Genetischer Fortschritt

AKTUELLES AUS DER HSP-FORSCHUNG

14/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

Keine Diagnose – und nun?

GENETISCHE FORSCHUNG

15/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

Neue Gene finden

- Exome-Sequenzierung oder **neuer:** Genome-Sequenzierung
- Bei uns: Rebecca Schüle in Kooperation mit Stephan Zürcher in Miami von ungeklärten Patienten aus der HSP-Sprechstunde und dem DZNE-Netzwerk
- oder im Rahmen des Neuromics-Projektes

Neuro³Omics

16/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

Exkurs Genom vs. Exome

Gene
Intron
Exon

Whole Genome → Protein

All exons = the exome 1% of whole genome

ILLUSTRATION BY MEAGHAN HARRIGAN

17/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung

Ein neues HSP-Gen – veröffentlicht am 27.04.2017

POLR3A

18/65 Braunlage 13.05.2017

doi:10.1093/brain/awv095 BRAIN 2017, Page 1 of 16

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Hypomorphic mutations in *POLR3A* are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia

Martina Minnerop,^{1,2,*} Delia Kurzwelly,^{2,3,*} Holger Wagner,^{4,*} Anne S. Soehn,⁵ Jennifer Reichbauer,^{6,7} Feifei Tao,⁸ Tim W. Rattay,^{6,7} Michael Peitz,^{3,9} Kristina Rehbach,^{3,9} Alejandro Giorgetti,^{10,11} Angela Pyle,¹² Holger Thiele,¹³ Janine Altmüller,^{13,14} Dagmar Timmann,¹⁵ Ilker Karaca,⁴ Martina Lennarz,⁶ Jonathan Baets,^{16,17,18} Holger Hengel,^{4,7} Matthias Synofzik,^{4,7} Burcu Atasü,^{7,19} Shawna Feely,²⁰ Marina Kennerson,^{21,22,23} Claudia Stendel,^{24,25} Tobias Lindig,²⁶ Michael A. Gonzalez,⁸ Rüdiger Stirnberg,³ Marc Sturm,³ Sandra Roeske,³ Johanna Jung,³ Peter Bauer,³ Ebba Lohmann,^{7,17,27} Stefan Herms,^{28,29,30} Stefanie Heilmann-Heimbach,^{28,29} Garth Nicholson,^{31,22,23} Muhammad Mahanjah,^{31,32} Rajesh Sharkia,^{33,34} Paolo Carloni,¹⁰ Oliver Brüstle,^{3,9} Thomas Klopstock,^{34,35,35} Katherine D. Mathews,³⁴ Michael E. Shy,³⁶ Peter de Jonghe,^{3,14,17,18} Patrick F. Chinnery,^{12,37} Rita Horvath,³⁸ Jürgen Kohlhase,³⁹ Ina Schmitt,⁴ Michael Wolf,⁴⁰ Susanne Greschus,⁴¹ Katrin Amunts,^{7,42} Wolfgang Maier,^{3,4} Ludger Schöls,^{4,7} Peter Nürnberg,^{13,43,44} Stephan Zuchner,⁸ Thomas Klockgether,^{3,3} Alfredo Ramirez^{4,18,45,46} and Rebecca Schüle,^{4,7,48}

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Autorenliste – Teil 1** **DZNE** **UKT**

- 1 Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, 52425 Jülich, Germany
- 2 Department of Neurology, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany
- 3 German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), 53127 Bonn, Germany
- 4 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany
- 5 Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tübingen, 72076 Tübingen, Germany
- 6 Center for Neurology and Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, 72076 Tübingen, Germany
- 7 German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), 72076 Tübingen, Germany
- 8 Dr. John T. Macdonald Foundation Department of Human Genetics and John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida 33136, USA
- 9 Institute of Reconstructive Neurobiology, Life and Brain Center, 53127 Bonn, Germany
- 10 Computational Biophysics, German Research School for Simulation Sciences, and Computational Biomedicine, Institute for Advanced Simulation (IAS-5) and Institute of Neuroscience and Medicine (INM-9), Research Centre Jülich, 52425 Jülich, Germany
- 11 Department of Biotechnology, University of Verona, 37134 Verona, Italy
- 12 Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE1 3BZ, UK
- 13 Cologne Center for Genomics (CCG), University of Cologne, 50931 Cologne, Germany
- 14 Institute of Human Genetics, University Hospital of Cologne, 50931 Cologne, Germany
- 15 Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, 45147 Essen, Germany
- 16 Neurogenetics Group, VIB-Department of Molecular Genetics, VIB, 2610 Antwerp, Belgium
- 17 Department of Neurology, Antwerp University Hospital, 2650 Antwerp, Belgium
- 18 Institute Bom-Burque, University of Antwerp, 2610 Antwerp, Belgium
- 19 Department of Neurodegenerative Diseases, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, 72076 Tübingen, Germany
- 20 Department of Neurology, University of Iowa, 52242 Iowa, USA

20/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Autorenliste – Teil 2** **DZNE** **UKT**

- 21 Northcott Neuroscience Laboratory, ANZAC Research Institute, Concord NSW 2139, Australia
- 22 Molecular Medicine Laboratory, Concord Hospital, Concord NSW 2139, Australia
- 23 Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney NSW 2006, Australia
- 24 Department of Neurology, Friedrich-Baur-Institute, Ludwig-Maximilians-Universität, 80336 Munich, Germany
- 25 German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), 81337 Munich, Germany
- 26 Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Tübingen, 72076 Tübingen, Germany
- 27 Behavioural Neurology and Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, 34093 Istanbul, Turkey
- 28 Institute of Human Genetics, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany
- 29 Department of Genomics, Life and Brain Center, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany
- 30 Division of Medical Genetics, University Hospital and Department of Biomedicine, University of Basel, CH-4056, Basel
- 31 Child Neurology and Development Center, Hillel-Yaffe Medical Center, 38100 Hadera, Israel
- 32 Bruce and Ruth Rappaport Faculty of Medicine, Technion, 31096 Haifa, Israel
- 33 The Triangle Regional Research and Development Center, P. O. Box-2167, Kfar Qari' 30075, Israel
- 34 Beit-Berl Academic College, Beit-Berl 44905, Israel
- 35 Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), 80336 Munich, Germany
- 36 Department of Pediatrics, Carver College of Medicine, University of Iowa, 52242 Iowa, USA
- 37 Department of Clinical Neurosciences, Cambridge Biomedical Campus, University of Cambridge, Cambridge CB2 0QQ, UK
- 38 Wellcome Trust Centre for Mitochondrial Research, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne University, 34093 Istanbul, Turkey
- 39 Center for Human Genetics Freiburg, 79100 Freiburg, Germany
- 40 Department of Orthodontics, University of Bonn, 53111 Bonn, Germany
- 41 Department of Radiology, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany
- 42 C. & O. Vogt-Institute of Brain Research, University of Düsseldorf, 40212 Düsseldorf, Germany
- 43 Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University of Cologne, 50931 Cologne, Germany
- 44 Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, 50931 Cologne, Germany
- 45 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Cologne, 50937 Cologne, Germany

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **POLR3A** **DZNE** **UKT**

- Problem: letzten neugefundenen Gene erklären nur ganz wenige Fälle (z.T. nur 1-4 Familien weltweit)
- POLR3A ist ein neues Gen, **welches 3.1%** aller bisher ungelösten Fälle erklärt (in dieser Kohorte)
- Häufig intronische Varianten gefunden (regulierende Eigenschaften → exon skipping)
- Verursacht komplizierte HSP mit kombinierter Ataxie (Kleinhirnbeteiligung) und weiteren Symptomen

22/65 Braunlage 13.05.2017

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

Control
exon 12 exon 13 exon 14 exon 15
TTCTCAACAGGTGCCTATCT AATCCFAAAGCGGTGCACC AATGATTCCTATGTTACAA

F22-6
exon 12 exon 13 exon 14 exon 15
TTCTCAACAGGTGTTACAA AATCCFAAAGATGTTACAA

variant-1: E13+E14del variant-2: E14del

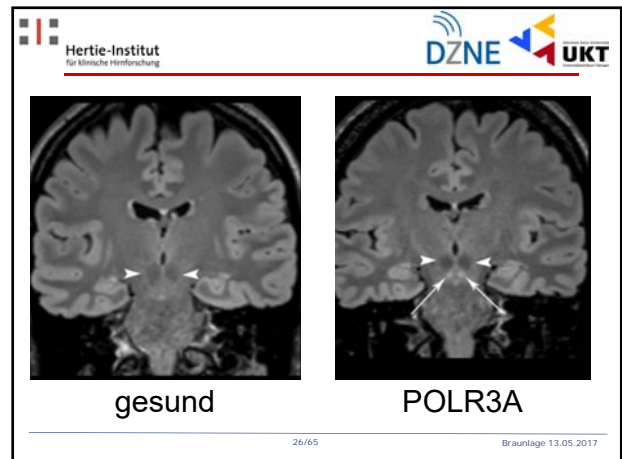
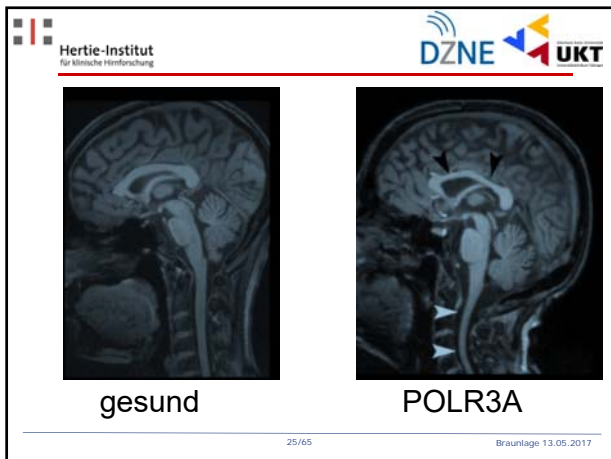
fehlerhaftes Protein

23/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **POLR3A - Klinik** **DZNE** **UKT**

- Verursacht komplizierte HSP mit kombinierter Ataxie (Kleinhirnbeteiligung) und weiteren Symptomen
 - Zahnfehlbildungen
 - Gefühlstörungen
 - Veränderungen im MRT (spezifisch für die Mutation c.1909 + 22G4A)
 - Hyperintensität der oberen Kleinhirnstiele
 - dünnes Corpus Callosum
 - Rückenmarksatrophie

24/65 Braunlage 13.05.2017



Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
DZNE UKT

Überlappende Krankheitsbilder

WAS KÖNNEN WIR AUS POLR3A LERNEN?

27/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
DZNE UKT

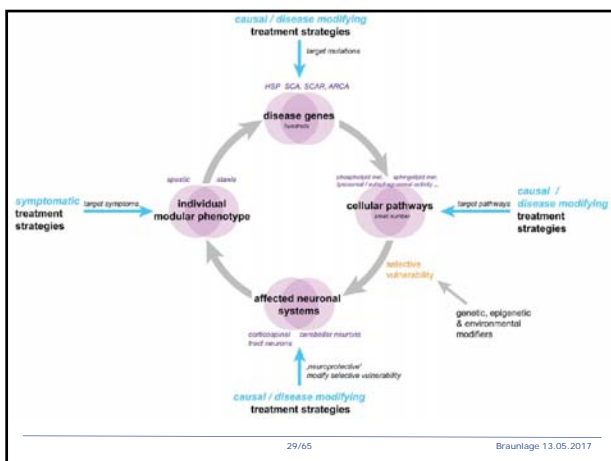
REVIEW

Overcoming the Divide Between Ataxias and Spastic Paraplegias: Shared Phenotypes, Genes, and Pathways

Matthis Synofzik, MD^{1,2*} and Rebecca Schüle, MD^{1,2}

¹Department of Neurodegeneration, Hertie Institute for Clinical Brain Research (HfB), University of Tübingen, Tübingen, Germany
²German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Germany

28/65 Braunlage 13.05.2017



Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
DZNE UKT

Wie man mit Ihren Zellen Ihre Krankheit besser erforschen kann

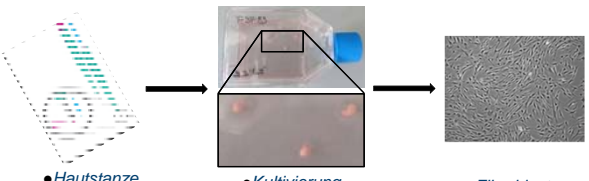
STAMMZELLEN AUS HAUTZELLEN - EIN UPDATE-

HSP
HELMHOLTZ-UNIVERSITÄT TUBINGEN

30/65 Braunlage 13.05.2017

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

Hautzellen (Fibroblasten)

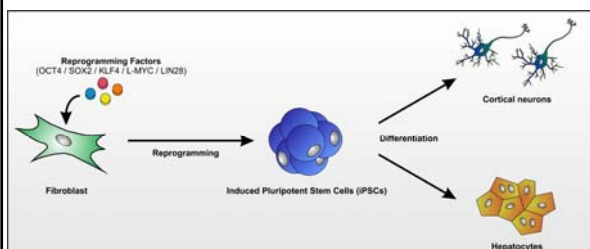


●Hautstanze ●Kultivierung ●Fibroblasten

31/65 Braunlage 13.05.2017

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

Reprogrammierung



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

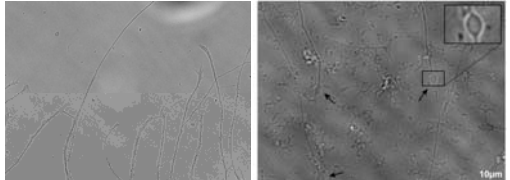
Fibroblast → Reprogramming → Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)

Differentiation → Cortical neurons, Hepatocytes

32/65 Braunlage 13.05.2017

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

Erkrankungsspezifische Zeichen



Neuritenwachstum
"Nervenzellverbindungen – oder Fortsätze"
"Schwellungen"

Nervenzellen
"Zellkörper"

33/65 Braunlage 13.05.2017

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

Erkrankungsspezifische Zeichen



Den Nervenzellen live beim Wachsen der Fortsätze zuschauen

34/65 Braunlage 13.05.2017

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

Aktueller Stand:


- Untersuchung an echten Nervenzellen mit identischen Erbinformationen möglich
- Aktuell werden folgende HSP-Formen bei uns im Labor intensive untersucht:
 - SPG4
 - SPG5
 - SPG10
 - SPG46

35/65 Braunlage 13.05.2017

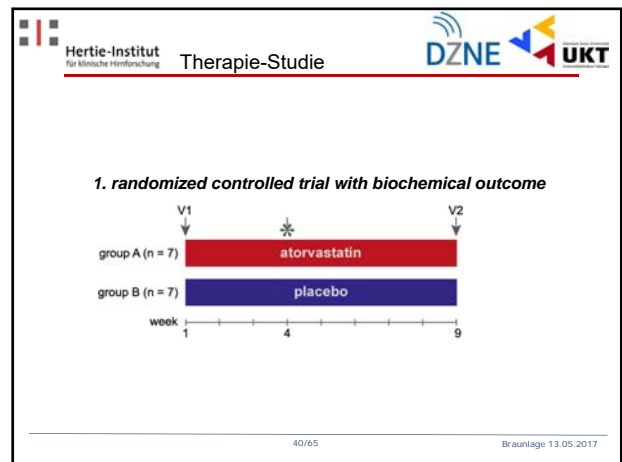
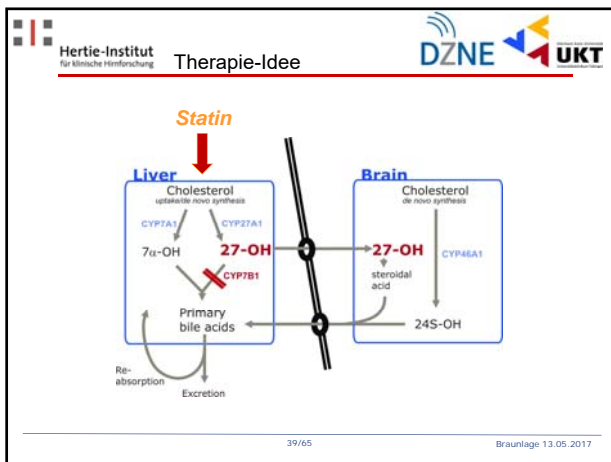
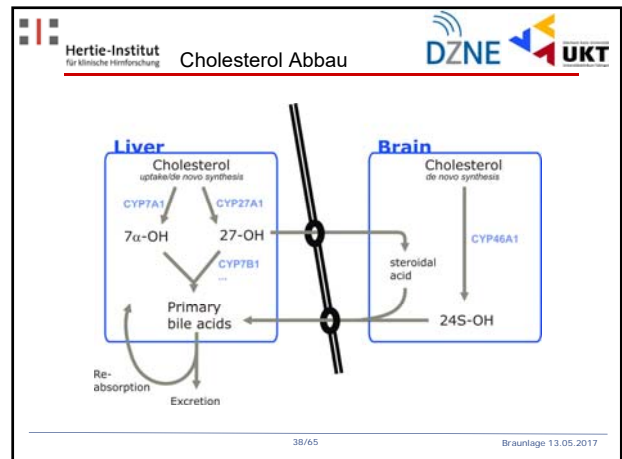
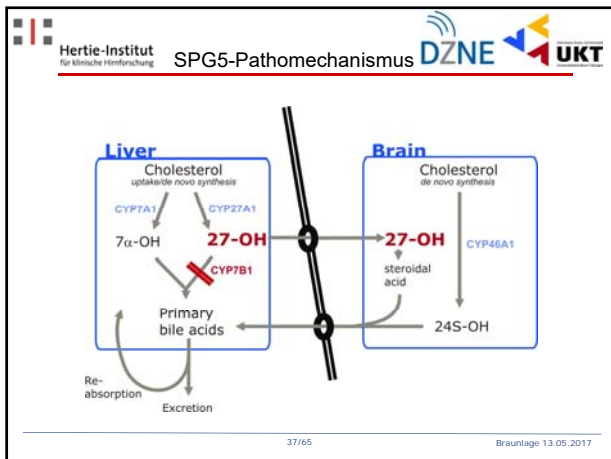
Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **DZNE** **UKT**

Aktueller Stand

STOP-SPG5 STUDIE



36/65 Braunlage 13.05.2017



Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Ergebnisse (unveröffentlicht) **DZNE** **UKT**

- Statintherapie reduziert Hydroxycholesterole im Blut
- Blut-Hirn-Schranke
- Ausblick:
 - Langzeittherapiestudie? → was für Daten werden benötigt
 - Klinische Relevanz?

41/65 Braunlage 13.05.2017

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

Aktueller Stand

PHYSIOTHERAPIESTUDIE

42/65 Braunlage 13.05.2017

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

- **Ziel:** Entwicklung eines modularen Physiotherapie Konzeptes für die HSP-Patienten
- **Konzept:** Enge Zusammenarbeit aus Physiotherapeuten / Patienten / Ärzten
- Studienleitung: 
Susanne Koch (Physiotherapie Tübingen, UKT)

43/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung **Aktueller Stand** **DZNE** **UKT**

- Letzter Patient (von >65) ist im März/April gesehen worden
- Studie damit abgeschlossen in Hinsicht auf Trainingsphasen und Untersuchungen
- **Jetzt steht noch aus:**
 - Dateneingabe
 - Auswertung
 - Interpretation

➔ Wenn es positive Ergebnisse zu berichten gibt dann werden wir die Ergebnisse zuerst in Tübingen im Rahmen eines Patiententages vorstellen

44/65 Braunlage 13.05.2017

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

Seltene SPG Formen – Lernen um Krankheiten besser verstehen


SPG35 - MIT EINEM NEUEN VERERBUNGSMODUS??

45/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung **SPG35** **DZNE** **UKT**

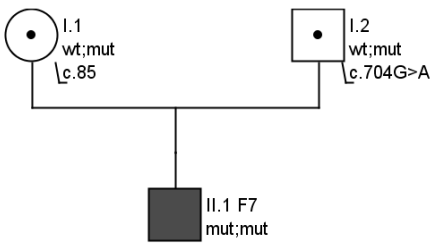
- Komplizierte HSP Form, Beginn Kindesalter (~4. LJ), innerhalb 10 Jahren meist rollstuhlpflichtig
- 36 Fälle weltweit beschrieben
- Kohorte von 12 Familien in Tübingen / Kassel / Antwerpen / Wien
- Bildgebung / klinische Untersuchung / weitere Tests

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



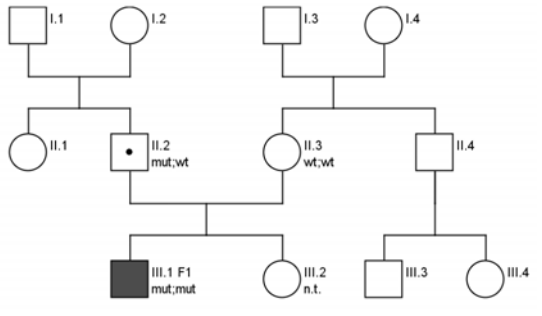
46/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung **Autosomal rezessive Erkrankungen - Einleitung** **DZNE** **UKT**

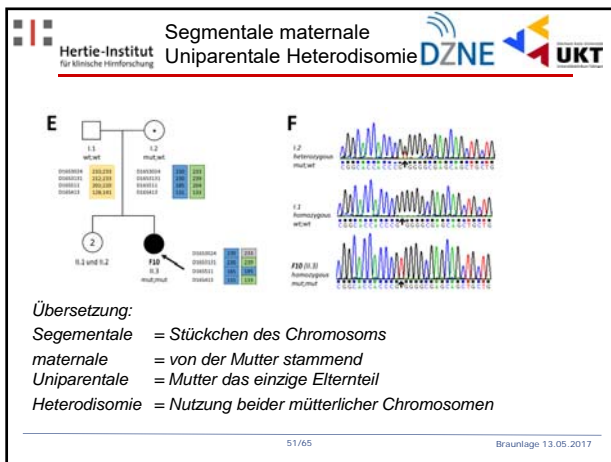
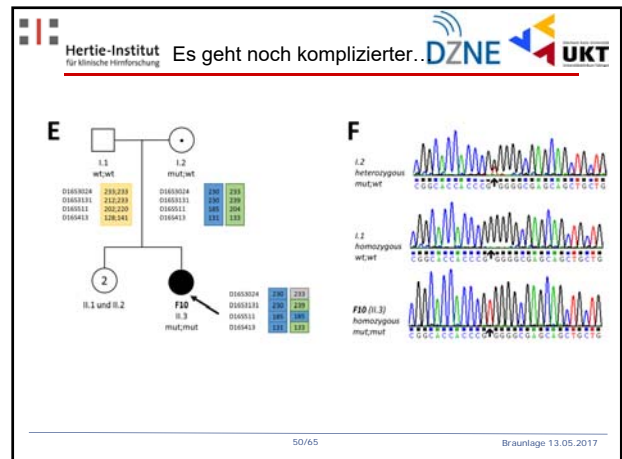
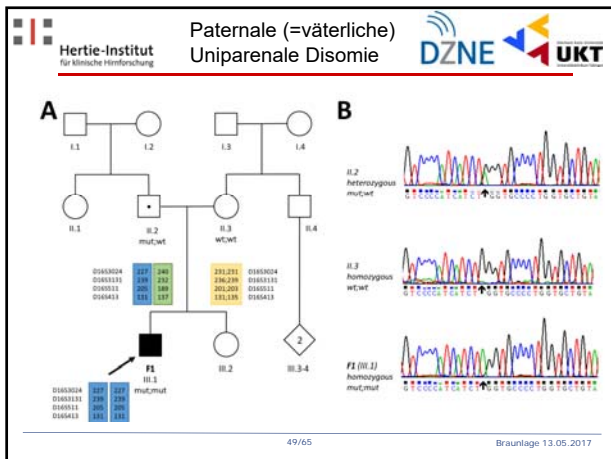


47/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung **Wie geht so etwas?** **DZNE** **UKT**



48/65 Braunlage 13.05.2017



Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
Uniparentale Disomien
DZNE UKT

- Posterpriis DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie): September 2015
- Publikation Juni 2016

Published Ahead of Print on June 17, 2016 as 10.1212/WNL.0000000000002843

Uniparental disomy of chromosome 16 unmasks recessive mutations of FA2H/SPG35 in 4 families

Anne S. Soehn, PhD*
 Tim W. Rattay, MD*
 Stefanie Beck-Wold, PhD

ABSTRACT
 Objective: Identifying an intriguing mechanism for unmasking recessive hereditary spastic paraparesis.

52/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
DZNE UKT

Studie beginnt jetzt
PRÄ-SPG4 (PRE-SPG4)

53/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
SPG4 allgemeine Infos
DZNE UKT

Autosomal dominanter Erbgang

- SPG4 häufigste HSP-Form
 - Ca. 50% aller HSP Fälle
- Mutation im SPAST-Gen
- Autosomal dominante Vererbung
- Meist reine Form; komplizierte Fälle auch bekannt
- Altersbeginn 1-76. LJ

Legend:
 ■ Affekt Individuen
 □ Betroffen (alle Altersstufen)

54/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung „At-Risk“ Personen **DZNE** **UKT**

Autosomal dominant Erbgang

- Geschwister und Kinder eines genetisch gesicherten SPG4-Patienten haben ein 50% Risiko auch die genetische Veränderung zu tragen
- Penetranz 100%
→ (jeder mit Mutation erkrankt im Laufe des Lebens)

55/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Ziel der Studie **DZNE** **UKT**

- Gibt es einen Erkrankungsvorlauf?
 - Linearer vs. abrupter Verlauf
 - Klinisch erkennbare (Früh)- Zeichen?
 - Im MRT erkennbare (Früh)- Zeichen?
 - Ggf. in der Elektrophysiologie erkennbare (Früh)-Zeichen?
 - Gibt es einen Biomarker?
 - Vorteile Biomarker (Unabhängigkeit)

→ Vorbereitung für zukünftige Therapien

Gray and white matter alterations in hereditary spastic paraplegia type SPG4 and clinical correlations

Tablin Lindig¹, Benjamin Bender², Tib-Karsten Hauer³, Sarah Mang⁴, Daniel Schwikowski⁵, Eva Klum⁶, Kathrin N. Karle⁷, Rebecca Schüle^{1,8}, Ludger Schöls⁹, Tim W. Rattay^{1,8}

56/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Ablauf der Studie (erste Planungen) **DZNE** **UKT**

- Einschlussuntersuchung
 - Blutentnahme zur genetischen Testung (**verblindet!**)
 - Untersuchung (klinisch / MRT / Elektrophysiologie)
 - Bioproben für Biomarker sammeln
- Verlaufsuntersuchungen (im 2 Jahres Abständen)
 - Ähnliches Procedere wie oben
- Dauer 10 Jahre

Gray and white matter alterations in hereditary spastic paraplegia type SPG4 and clinical correlations

Tablin Lindig¹, Benjamin Bender², Tib-Karsten Hauer³, Sarah Mang⁴, Daniel Schwikowski⁵, Eva Klum⁶, Kathrin N. Karle⁷, Rebecca Schüle^{1,8}, Ludger Schöls⁹, Tim W. Rattay^{1,8}

57/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Recht auf Nichtwissen! **DZNE** **UKT**

Studienteilnehmer
Neurologe:
 • führt die Studienuntersuchungen durch
 ↓ Ergebnisse der Studienuntersuchungen
Statistiker
 • wertet die Daten aus

Blutprobe
Genetiker:
 • Testet, ob eine SPG4 Mutation vorliegt
 ↓ genetisches Ergebnis

Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung Interesse? **DZNE** **UKT**

Sie haben:

- Ein Elternteil oder ein Geschwister mit SPG4
- Sind 18-70 Jahre alt
- Selber (**noch**) keine Symptome einer HSP

Oder Sie sind selber erkrankt an SPG4 und haben Geschwister oder Kinder (volljährig) welche bisher nicht erkrankt sind:

Interesse? --> **Studienassistentz Frau Elke Feil**
Tel. 07071 29 85396 oder Elke.Feil@med.uni-tuebingen.de


59/65 Braunlage 13.05.2017

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

Gibt es noch mehr Probleme bei Patienten mit SPG4 oder ist es „nur eine spastische Paraplegie“?

ZWEI SPG4 STUDIEN


60/65 Braunlage 13.05.2017

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

Ziel der Studien:
Relevante Begleiterkrankungen oder Begleitsymptome zu identifizieren damit diese:

- a) Besser erkannt werden
- b) Besser (mit)behandelt werden können
- c) Patienten und Angehörige sich besser darauf einstellen / vorbereiten können

61/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **2 neue Studien in SPG4** 

NMS (non-motor symptoms)
 Folgende Fragen werden wir versuchen zu beantworten:

- Gibt es RLS häufiger als in der Normalbevölkerung?
- Sind Depressionen häufiger?
- Wie häufig und stark sind Schmerzen?
- Wie sieht es aus mit Fatigue?
- Wie hoch ist die Lebensqualität?

Cognition

- Es gibt Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Kognitionsauffälligkeiten und SPG4
- Bisher keine größeren Gruppen untersucht und widersprüchliche Ergebnisse

Studie werden wir hier beginnen
(Mitarbeiter Herr Andreas Boldt)

Studie aktuell noch in Planung (Ethikvotum fehlt noch)

62/65 Braunlage 13.05.2017

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **2 neue Studien in SPG4** 

NMS (non-motor symptoms)
 Durchführung der Studie wahrscheinlich als „Umfrage“ (entweder per Post oder telefonisch)

Wen? → alle in Tübingen bekannte SPG4 Patienten & zusätzliche Freiwillige SPG4-Patienten:
 → E-Mail an tim.rattay@uni-tuebingen.de

Cognition

- Ziel: 25 Patienten und 25 Kontrollpersonen
- Fragebogen (Bildungsstatus etc.)
- (Bei erkrankten SPRS) oder innerhalb letzten 12 Monate in Tübingen
- MOCA Test
- CANTAB Testung (ipad basiert)

Rest: HSP Ambulanz Tübingen oder Freiwillige die nicht in Braunlage drangekommen sind oder waren: E-Mail an tim.rattay@uni-tuebingen.de

63/65 Braunlage 13.05.2017




Dank geht an:
 Prof. Dr. Ludger Schöls
 Dr. Rebecca Schüle
 Herrn cand. med. Andreas Boldt
 & die restliche Arbeitsgruppe


das HSP-Arzt Team:
 Dr. Holger Hengel
 Dr. Sarah Wiethoff

und an Elke Feil (Studienassistentz)

Unzähligen Kooperationspartner:
 AG DeJonghe, Antwerpen
 Matthew Fradiakis, Athen
 Gallenmüller&Kloppstock, München
 AG Marques, Sao Paolo
 Speziari&Zurchner, Miami

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **Dank geht an** 

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



65/65 Braunlage 13.05.2017