



Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung



DZNE



UKT  
Universitätsklinikum Tübingen

---


## Aktuelles aus HSP-Forschung und -Therapie in Tübingen

Vortrag für das Treffen der Interessengemeinschaft Ge(h)n mit HSP  
Bremen / Nordniedersachsen am 01.09.2013

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

Gliederung des Vortrages



DZNE



UKT  
Universitätsklinikum Tübingen

---

- Vorstellung Arbeitsgemeinschaft Schöls / HSP-Team
- FES Studie
- Genetische Diagnostik „Tübinger Novum“ – HSP Panel
- Exome-Studie (neue Gene finden)
- SPG-5 Studie
- HSP-Panel
- „Nonsense-Studie“

---

Dr. Tim W. Rattay 2/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

 Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung

AG Schöls



Dr. Tim W. Rattay 3/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

 Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung

HSP-Team Tübingen - Klinik




Prof. Dr. Ludger Schöls, Dr. Kathrin Karle, Dr. Rebecca Schüle, Dr. Tim W. Rattay

Dr. Tim W. Rattay 4/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

The screenshot shows a Google search page. At the top left, there is a logo for 'Hertie-Institut für klinische Hirnforschung' and the text 'Wie findet man uns?'. To the right are logos for 'DZNE' and 'UKT'. The main search area features the Google logo and the text 'Suche mit den Begriffen HSP UKT'. Below the search bar are two buttons: 'Google-Suche' and 'Auf gut Glück!'. At the bottom of the page, there is a footer with the text 'Dr. Tim W. Rattay 5/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013'.



Oder [www.medizin.uni-tuebingen.de](http://www.medizin.uni-tuebingen.de) → Patienten → Kliniken  
→ Neurologie → Ambulanzen → Spastische Spinalparalyse

The screenshot shows the website of the 'Universitätsklinikum Tübingen'. The header includes the logo of the 'Eberhard Karls Universität Tübingen' and navigation links like 'UKT Startseite | Inhaltsübersicht | Hilfe | Kontakt | Suche | Login'. The main content area features a large heading: 'Terminvereinbarung unter: 07071 / 29 85165 oder Spezialambulanz.Neurologie@med.uni-tuebingen.de'. Below this, there is a section titled 'Unser Team' with a photo of four people and a list of names: 'Prof. Dr. Ludger Schöls, Dr. Kathrin Karle, Dr. Rebecca Schüle, Dr. Tim W. Rattay'. A red circle highlights the 'Terminvergabe' section, which contains the phone number 'Tel. 07071/29-8 51 65', the hours 'Mo - Fr von 9 - 13 Uhr', and a link 'per E-Mail'. The left sidebar lists various medical specialties, and the right sidebar contains a 'SCHNELLEINSTIEG' section with dropdown menus and a 'WEITERFÜHRENDE LINKS' section with several links.



**Hertie-Institut**  
für klinische Hirnforschung

## FES-Studie



- Was ist FES?

FES – funktionelle Elektrostimulation

Durch elektrische Stimulation eines Nerven wird eine Muskelkontraktion und damit eine Bewegung ausgelöst.

Bisher v.a. bei Schlaganfall und Multipler Sklerose eingesetzt.

---

Dr. Tim W. Rattay7/##Brinkum / Bremen - 01.09.2013



**Hertie-Institut**  
für klinische Hirnforschung

## FES - Anatomie




  





  





---

Dr. Tim W. Rattay8/##Brinkum / Bremen - 01.09.2013


 Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung

### FES – 2 Modelle



 





Dr. Tim W. Rattay 9/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013




 Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung

### FES Studie - Team


 



Sarah Wiethoff  
Rebecca Schüle  
Winfried Ilg  
Cornelia Schatton  
Susanne Koch





Dr. Tim W. Rattay 10/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013



**Hertie-Institut**  
für klinische Hirnforschung

**FES-Studie in Tübingen**

---




50 Probanden wurden **zufällig** in eine Behandlungsgruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt.

**Wer konnte teilnehmen?**

HSP, Gehstrecke >100m, kein Botox (!), kein Herzschrittmacher

Probanden in der Behandlungsgruppe erhielten für **6 Monate 2** Stimulatoren.



Dr. Tim W. Rattay11/##Brinkum / Bremen - 01.09.2013



**Hertie-Institut**  
für klinische Hirnforschung

**FES-Studie Tübingen**

---

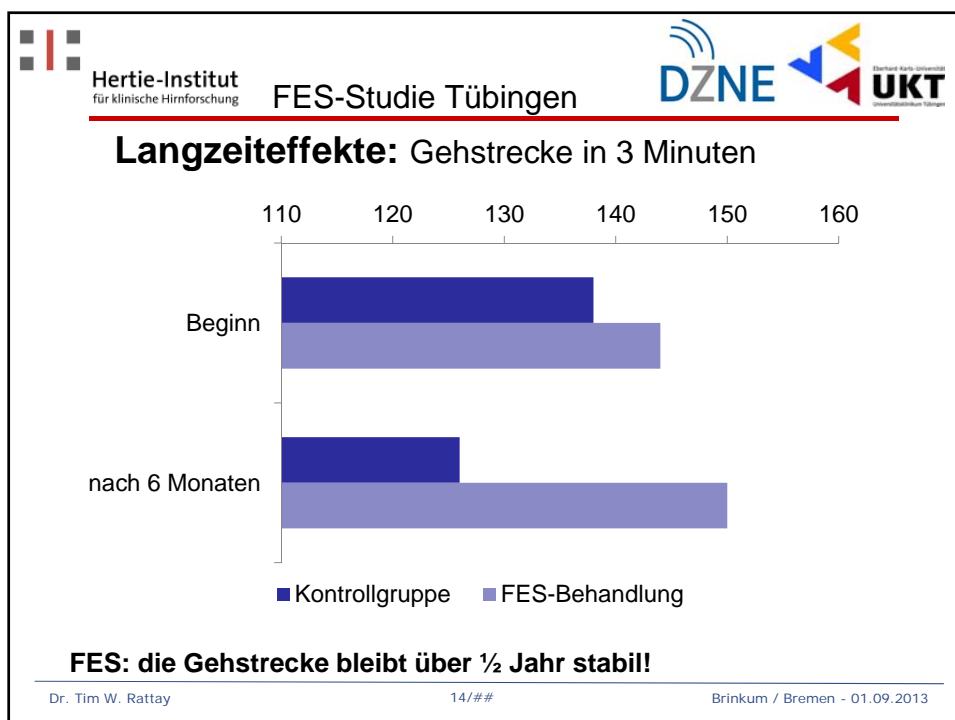
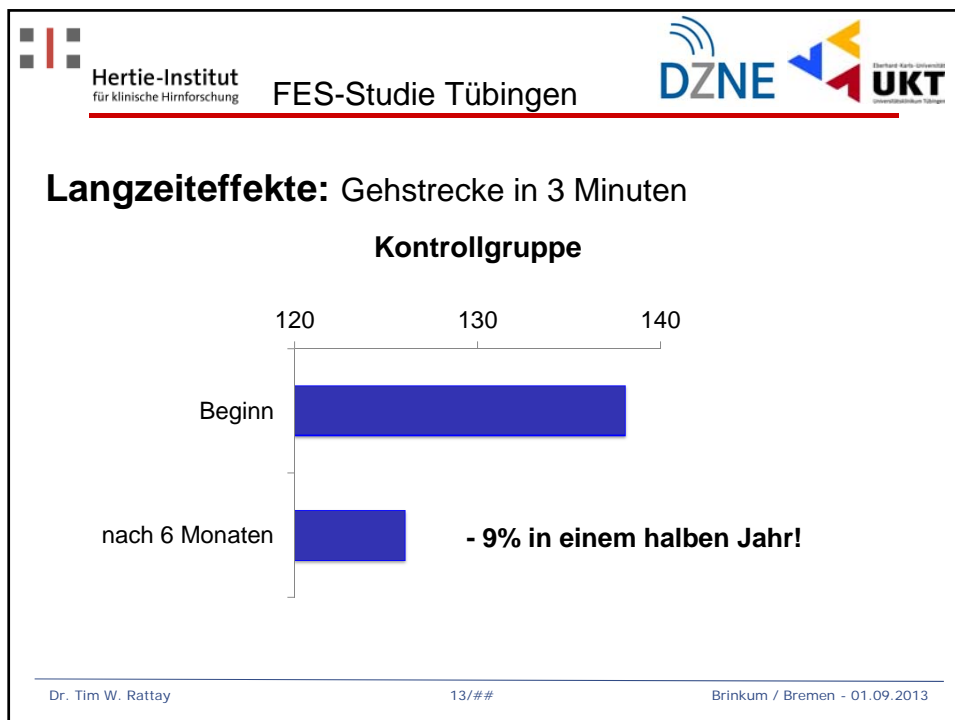


● **Nicht für jeden geeignet!**

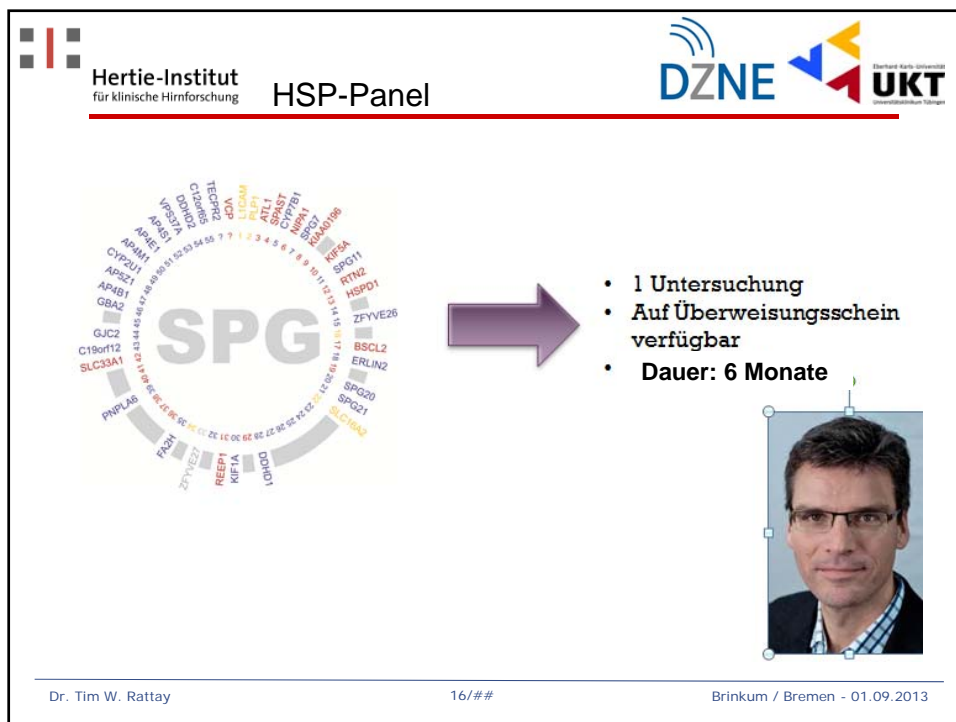
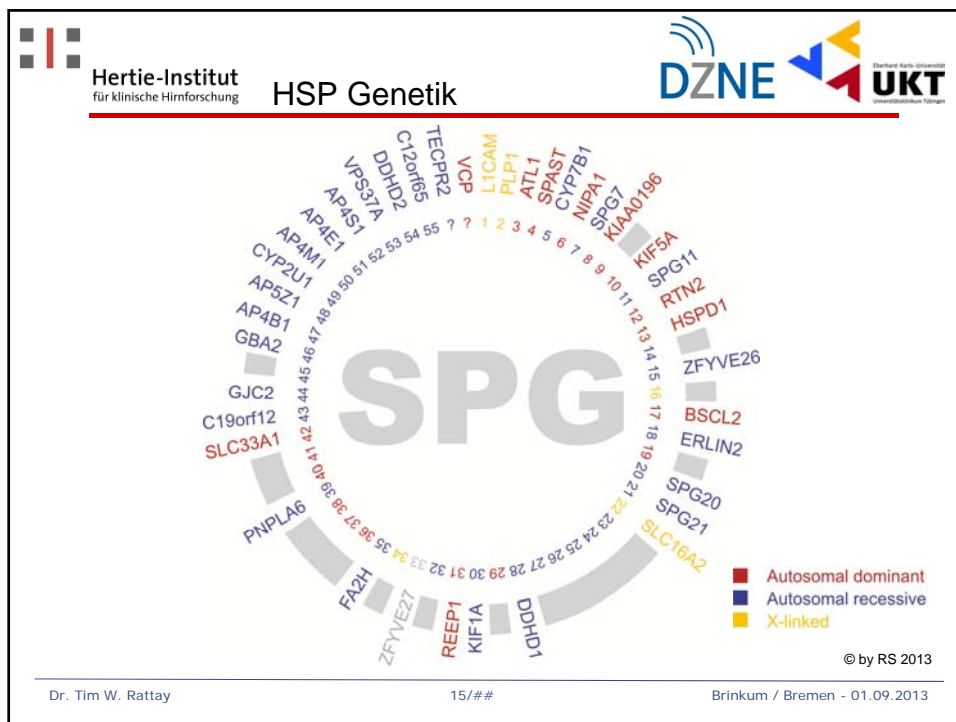
13 von 25 Patienten der FES-Gruppe wünschen eine Fortsetzung der Therapie nach Studienende

Testphase vor endgültiger Verordnung wichtig


Dr. Tim W. Rattay12/##Brinkum / Bremen - 01.09.2013












 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!



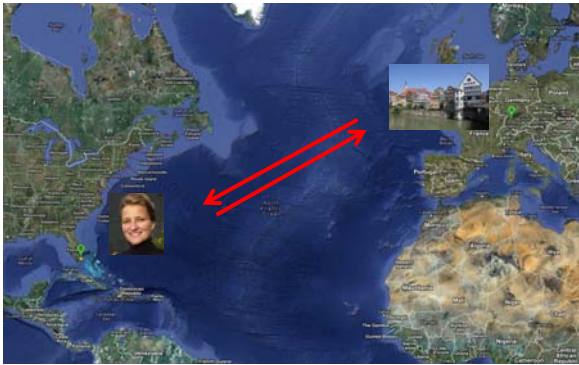
Dr. Tim W. Rattay 17/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

 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 18/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung SPG5

DZNE UKT

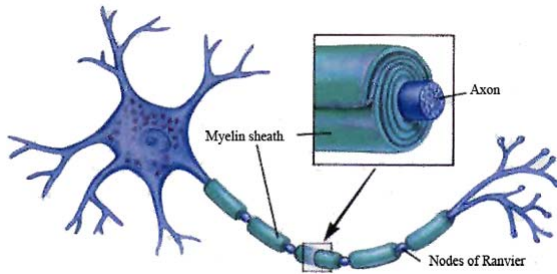
- Krankheitsbeginn sehr variabel (1.-40. LJ) häufig >20. LJ
- 21 Familien mit reiner HSP
- 5 Familien mit komplizierter HSP

Dr. Tim W. Rattay 19/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

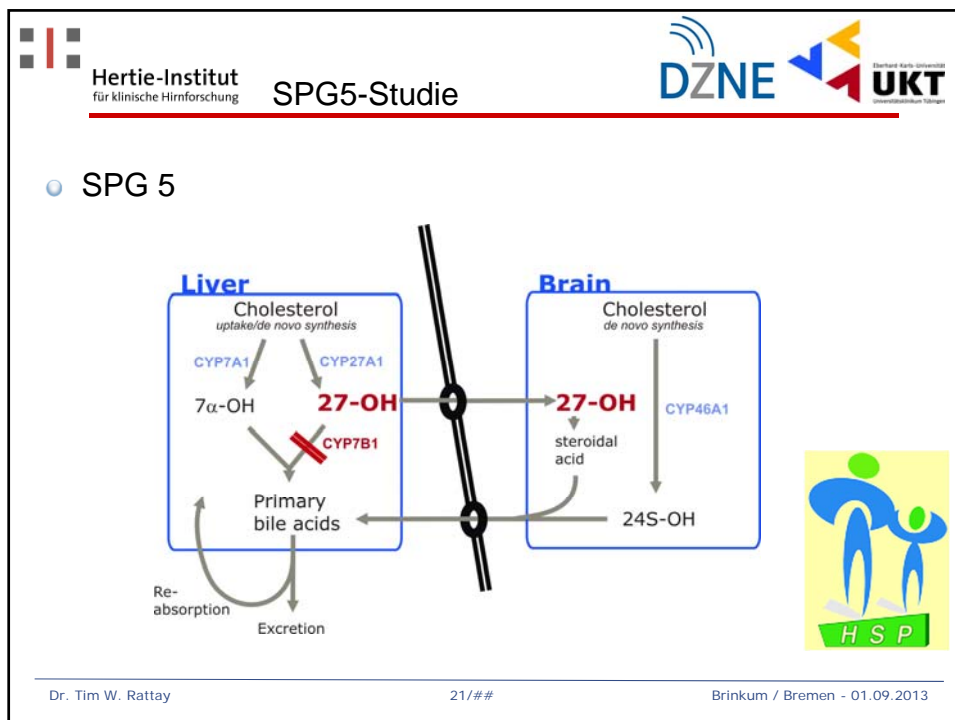
DZNE UKT

### Wozu Cholesterin im Gehirn?



The diagram illustrates a neuron with its cell body and branching processes. A long axon extends from the cell body, covered by a myelin sheath. The myelin sheath is composed of segments called myelin segments, which are separated by gaps called Nodes of Ranvier. An inset shows a cross-section of the axon and the myelin sheath, highlighting the axon and the surrounding myelin layers.

Dr. Tim W. Rattay 20/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013



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


● Erstmalig konnte gezeigt werden, dass:

- In Patienten mit SPG5 Mutationen die messbar erhöhten Oxysterole (25-OHC und 27-OHC) auf nervenartige Zellen im Regenzglas in den Konzentrationen die bei SPG5 gemessen werden beim Menschen schädlich sind
- Anzahl an Verzweigungsstellen der Nervenzellen deutlich niedriger
- Länge der Nervenfortsätze insgesamt kürzer



● Damit ist es möglich, dass die erhöhten Oxysterole die direkte Ursache der Nervenzelldysfunktionen sind, die die Spastische Paraparese verursachen

➔ Hinweis für einen möglichen Therapieansatz

Dr. Tim W. Rattay 22/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

 Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung

Statine



 

- Millionenfach angewendetes Arzneimittel zur Cholesterinsenkung (Fett)
- Insbesondere nach Herzinfarkten / Schlaganfällen
- Bei familiärer Hypercholesterinämie auch bei Kinder
- Atorvastatin (Sortis®) ist das Statin mit den niedrigsten Lebernebenwirkungen (gibt einen bekannten Fall mit Leberproblematik bei SPG5 in Frankreich)

Dr. Tim W. Rattay 23/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

 Hertie-Institut  
für klinische Hirnforschung

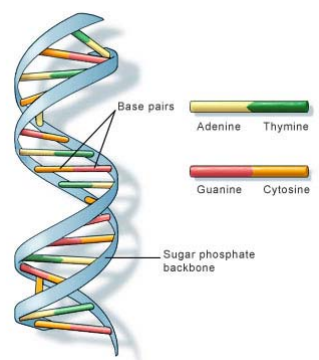
„Nonsense“ - Studie



Dr. Tim W. Rattay 24/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

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




Base pairs  
Adenine Thymine  
Guanine Cytosine  
Sugar phosphate backbone

U.S. National Library of Medicine

Dr. Tim W. Rattay 25/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013

Hertie-Institut für klinische Hirnforschung **„Nonsense“ - Studie** DZNE UKT




Einbahnstraße Gen STOP

Nonsense-Mutation

Ca. jede fünfte HSP wird durch eine Nonsense-Mutation ausgelöst.



Neue Medikamente ‚maskieren‘ die Nonsense-Mutation.

Dr. Tim W. Rattay 26/## Brinkum / Bremen - 01.09.2013



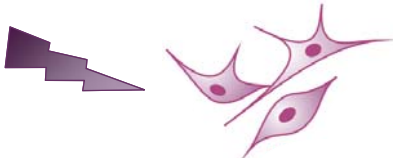
**Hertie-Institut**  
für klinische Hirnforschung

## Behandlung

PTC124/Ataluren  
Amlexanox  
u. a.



Gene	Mutation	NMD expected	PTC
SPAST (SPG4)	E3: c.577C>T, p.Q193*	yes	UAA
	E11: c.1360G>T, p.E454*	yes	UAG
	E15: c.1684C>T, p.R562*	yes	UGA
	E1: c. p.H121*	no	UAA
	E1: c.238C>T, p.Q80*	no	UAG
	E1: c.19C>T, p.R7*	no	UGA
CYP7B1 (SPG5)	E3: c.825T>A, p.Y275* (hom)	yes	UAA
SPG7	E1: c.86G>A, p.W29* (hom)	no	UAG
SPG11	E13: c.2431C>T, p.Q811* /	yes / yes	UAG / UAG
	E18: c.3184C>T, p.Q1062*		
ZFYVE26 (SPG15)	E20: c.4181G>A, p.W1394* (hom)	yes	UGA
GBA2 (SPG46)	E4: c.700C>T, p.R234* (hom)	yes	UGA

**HSP** H elfen S pendem P artei ergreifen

Dr. Tim W. Rattay      27 / ##      Brinkum / Bremen - 01.09.2013



**Hertie-Institut**  
für klinische Hirnforschung

## Dank geht an



Dr. Rebecca Schüle  
Prof. Dr. Ludger Schöls  
Philip Höflinger (HiWi)  
Yvonne Theurer (TA)  
Jennifer Reichbauer (TA)  
Caroline Schönfeld (TA)

Dr. Kathrin Karle



und an die Interessengemeinschaft Ge(h)n mit HSP für die  
Einladung und die Übernahme der Fahrtkosten

Dr. Tim W. Rattay

28 / ##

Brinkum / Bremen - 01.09.2013