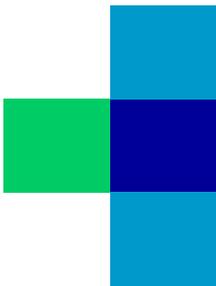


Ge(h)n mit HSP Informationstag, Bremen, 16.09.2017

Hereditäre spastische Paraplegie (HSP): heute und morgen

Priv. Doz. Dr. med. Zacharias Kohl

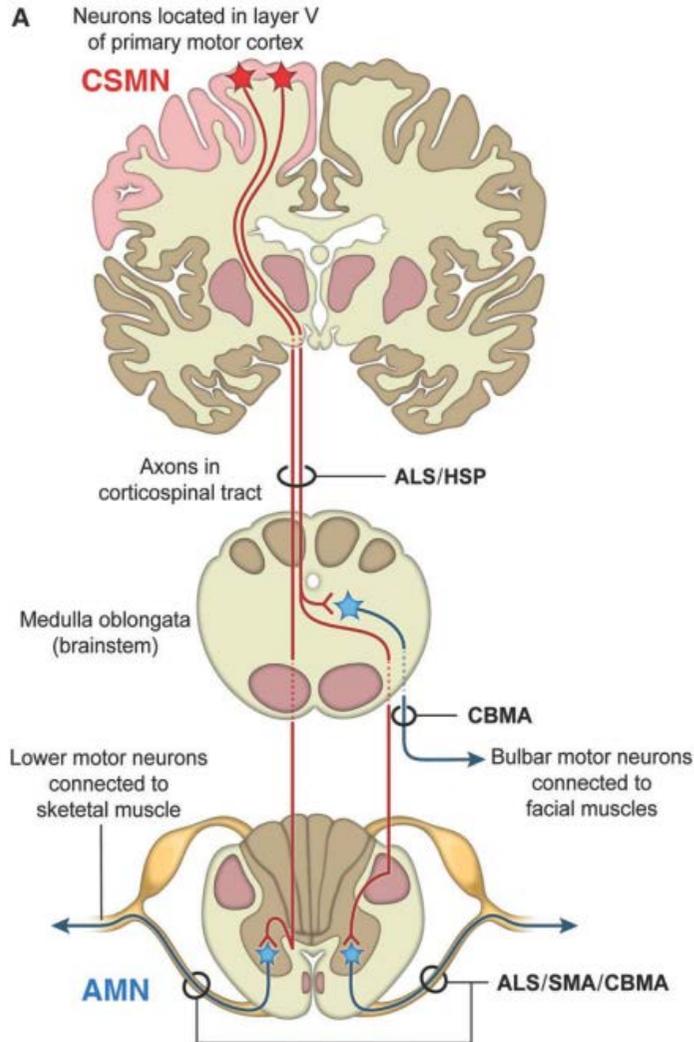
Molekular-Neurologische Abteilung / Bewegungsambulanz



Übersicht

- 1 Spastikbehandlung bei der HSP**
- 2 Klinische Forschung zur HSP in Erlangen**
- 3 Stammzell-basierte Forschungskonzepte für die zukünftige Behandlung der HSPs**
- 4 Ausblick: Forschungsstruktur und Gentherapie bei anderen hereditären Erkrankungen**

Motoneuron-Erkrankungen



1. Motoneuron

(Hereditäre) spastische Paraplegie

Amyotrophe Lateralsklerose

2. Motoneuron

Spinale Muskelatrophie

1

Charakteristik der hereditären spastischen Spinalparalyse

H

→ Hereditär = erblich: mehrere betroffene Familienmitglieder oder Genmutation-Nachweis

S

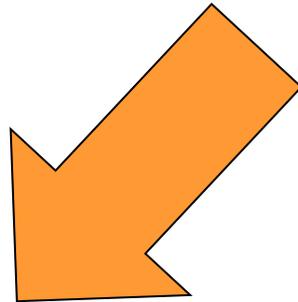
→ Spastisch = Erhöhung der Muskelspannung

P

→ Paraplegie/
Paraparese = Schwäche beider Beine

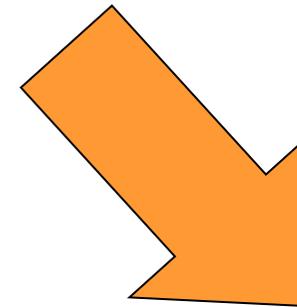
Zugrunde liegende Ursache: chronische Läsion des 1. Motoneurons

Spastische Paraparese



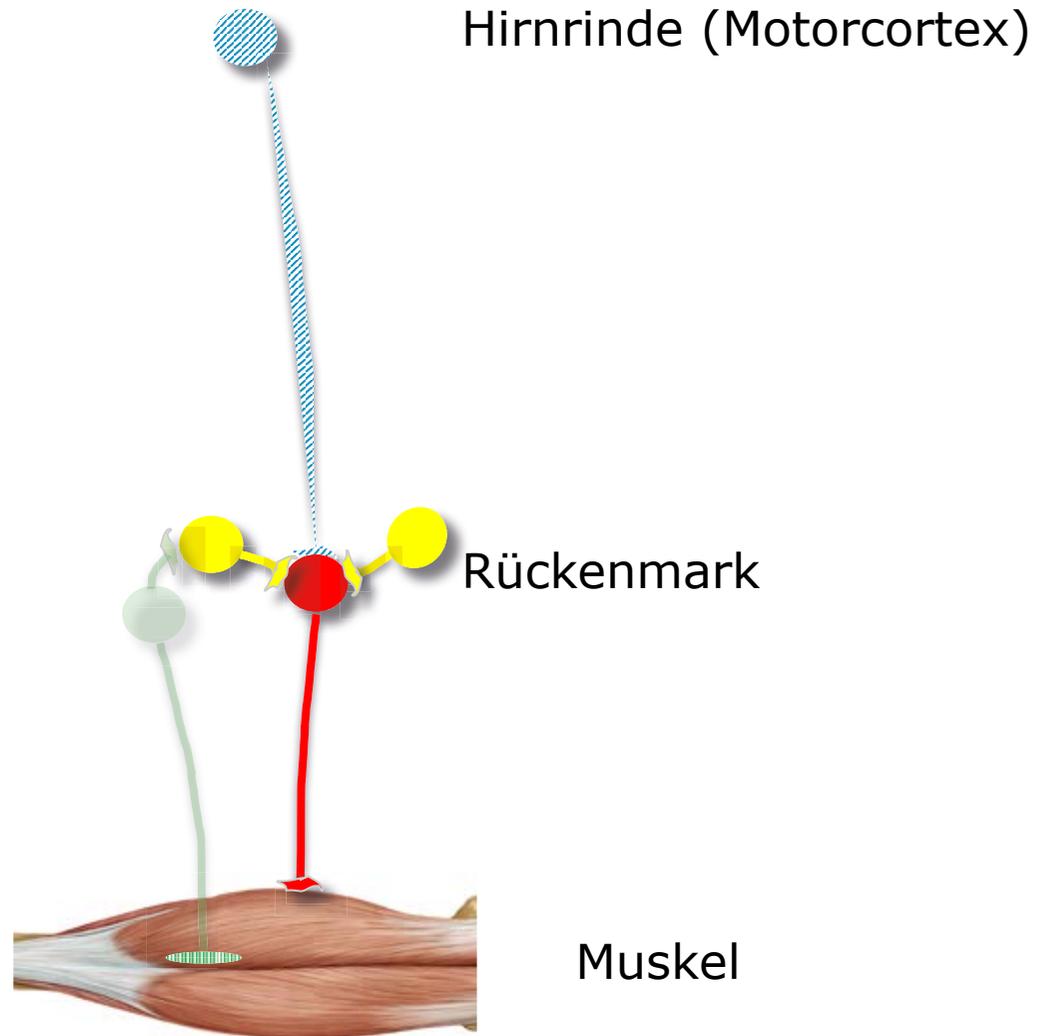
Erhöhte Muskelspannung - Spastik
Kloni - unwillkürliche Zuckungen

Gesteigerte Muskelreflexe
Sog. Pyramidenbahnzeichen



Parese – Lähmung
Störung der Feinmotorik

Wie entsteht Spastik?



Kann man Spastik messen?

- **Modified Ashworth-Skala**
Widerstand bei passiver Bewegung
0 - 4 (0: keine Zunahme des Muskeltonus, 4: Gelenk kann passiv nicht bewegt werden)
- **Modified Tardieu Skala**
Widerstand bei passiver Bewegung unterschiedlicher Geschwindigkeiten (0-5; V1-V3)
- **Range of Motion (ROM)**
Ausmaß der Bewegungseinschränkung nach Neutral-Null-Methode, aktiv und passiv

Häufigste Formen der Spastik der Beine

- **Spitzfuß**
- Kniebeugespastik
- Hüftbeugespastik
- **Adduktorenspastik**
- Großzehenextension
- **Zehenbeugerspastik**

Therapie der Spastik bei HSP

- Intensive **Physiotherapie**, ggf. Ergotherapie
Regelmäßiges Fahrradtraining
- Verwendung von **Hilfsmitteln** (z. B. Rollator, nordic walking Stöcke)
- ggf. **Orthesen**, Redressionsbehandlung
- **Pharmakotherapie**
Baclofen, Tizanidin, Tolperison (oral)
Botulinumtoxin (intramuskuläre Injektionen)
Baclofen intathekal (Baclofen-Pumpe)
Gabapentin, Benzodiazepine, Memantine, Dantrolen
- **Operative** Verfahren (z. B. Achillessehnenverlängerung, Muskeln)

Oral-systemische Therapie der Spastik

■ Baclofen (z. B. Lioresal)	5, 10, 25mg	- 100 mg/d
■ Tizanidin (z. B. Sirdalud)	2, 4, 6 mg	- 36 mg/d
■ Tolperison (Viveo, Mydocalm)	150 mg Viveo	- 450 mg/d
■ Tetrazepam (z. B. Musaril)		
■ Clonazepam (z. B. Rivotril)	0,5 mg, 2 mg	- 6 mg/d
■ Dantrolen (Dantamacrin)	25, 50 mg	- 400 mg/d
■ THC + Cannabidiol (Sativex)	Zulassung nur für MS	
■ Memantine	Zulassung nur für Alzheimer-Demenz	
■ Gabapentin		

Weitere medikamentöse Therapieoptionen

- Baclofen intrathekal (Baclofen-Pumpe):
Studie mit 14 HSP-Patienten mit schwerer Spastik (Margetis et al.)
- Botulinumtoxin A – off label
mehrere kleine Studien zeigen positive Effekte (Rousseaux et al.,
Hecht et al, De Niet et al.)
- Dalfampridin – off label
1 Studie mit 12 Patienten: 50% *responder*

Beispiel: Flexorenspastik („toe clawing“)

- Erhebliche Bedeutung bei HSP: Gangunsicherheit, Stürze, Schmerzen
- Pilotstudie: BTX zur Behandlung der Flexorenspastik bei HSP
Injektion von M. flexor digitorum longus, ggf. M. flexor hallucis longus
(M. flexor digitorum brevis)

Ziel: Reduktion der Schmerzen, Verbesserung des Gangbilds,
Ganggeschwindigkeit

Evaluation mit Hilfe Sensor-basiertem Ganganalyse-System

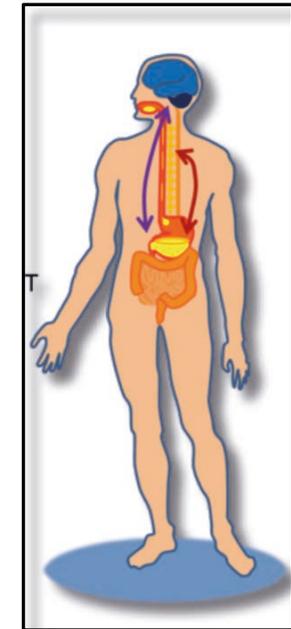
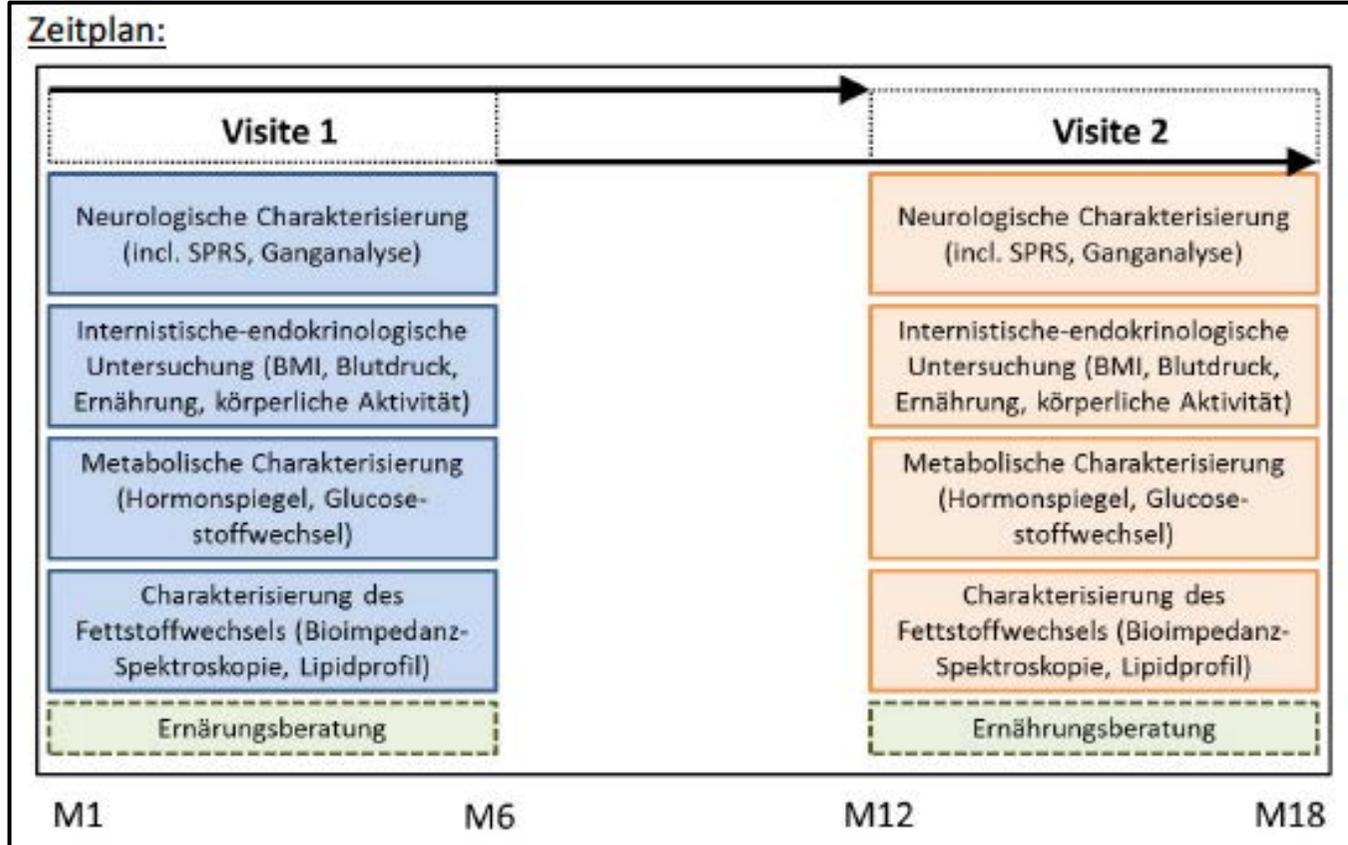
Therapiekonzept der Spastikbehandlung

Wichtig: Festlegung individueller, realistischer Behandlungsziele

- Funktionelle Verbesserungen
Erreichen oder Verbessern von Geh- oder Stehfähigkeit, z. B. sicheres Stehen mit Fersenkontakt, Barfußgehen
- Erleichterung der Pflege
entspannte Lagerung im Bett, Sitzhaltung im Rollstuhl, Besserung von Intimhygiene, Katheterwechsel
- Besserung von Schmerzen/einschießenden Spasmen

Neues Forschungsprojekt in Erlangen:

„Störungen des Stoffwechsels bei reinen und komplizierten Formen der HSP“



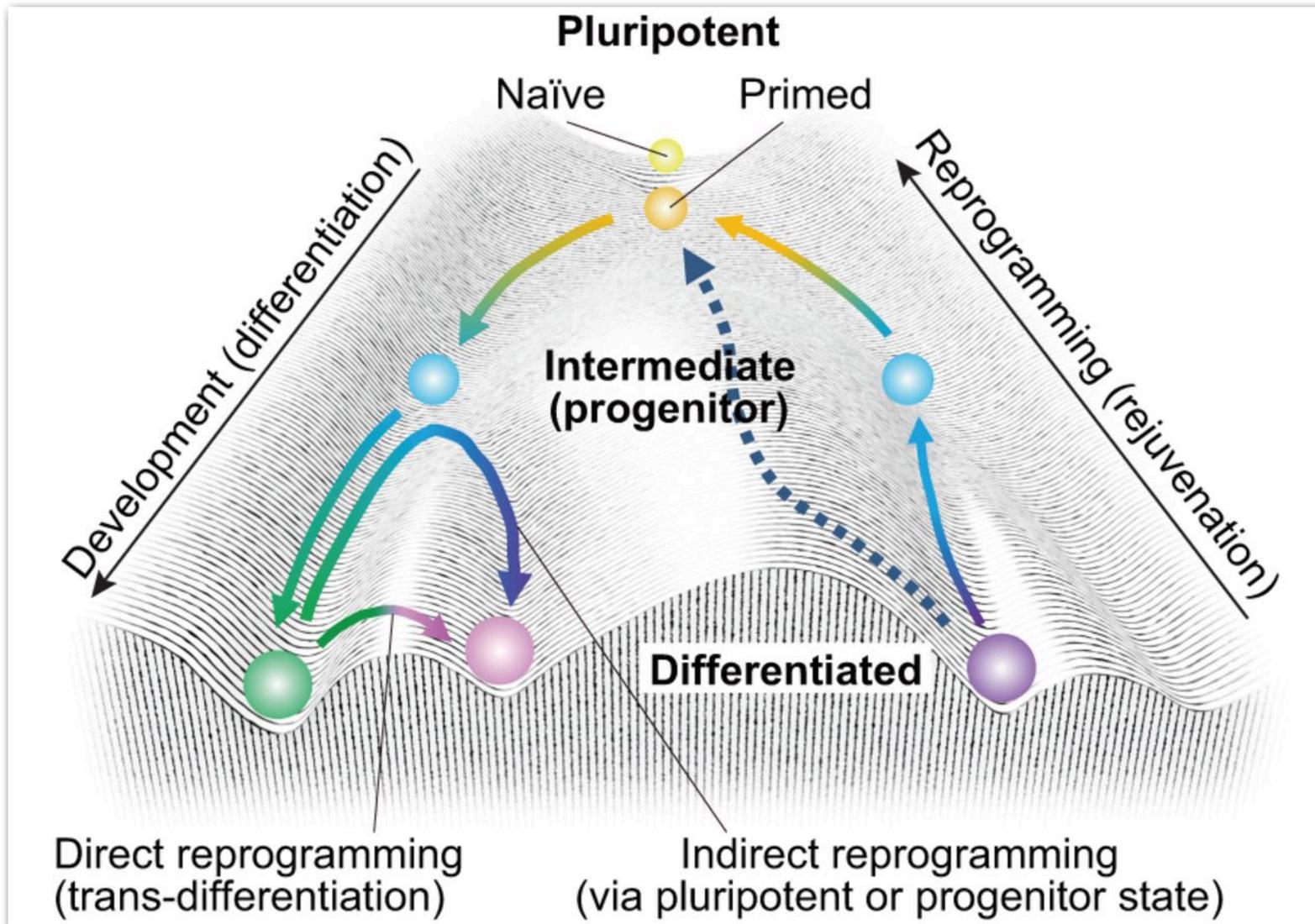
www.2012igem.org

Geplanter Studienstart:
Feb 2018

3

Strategien zur besseren Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen

Stammzellen – ausgereifte Zellen



Stammzellen:
- totipotent
- pluripotent

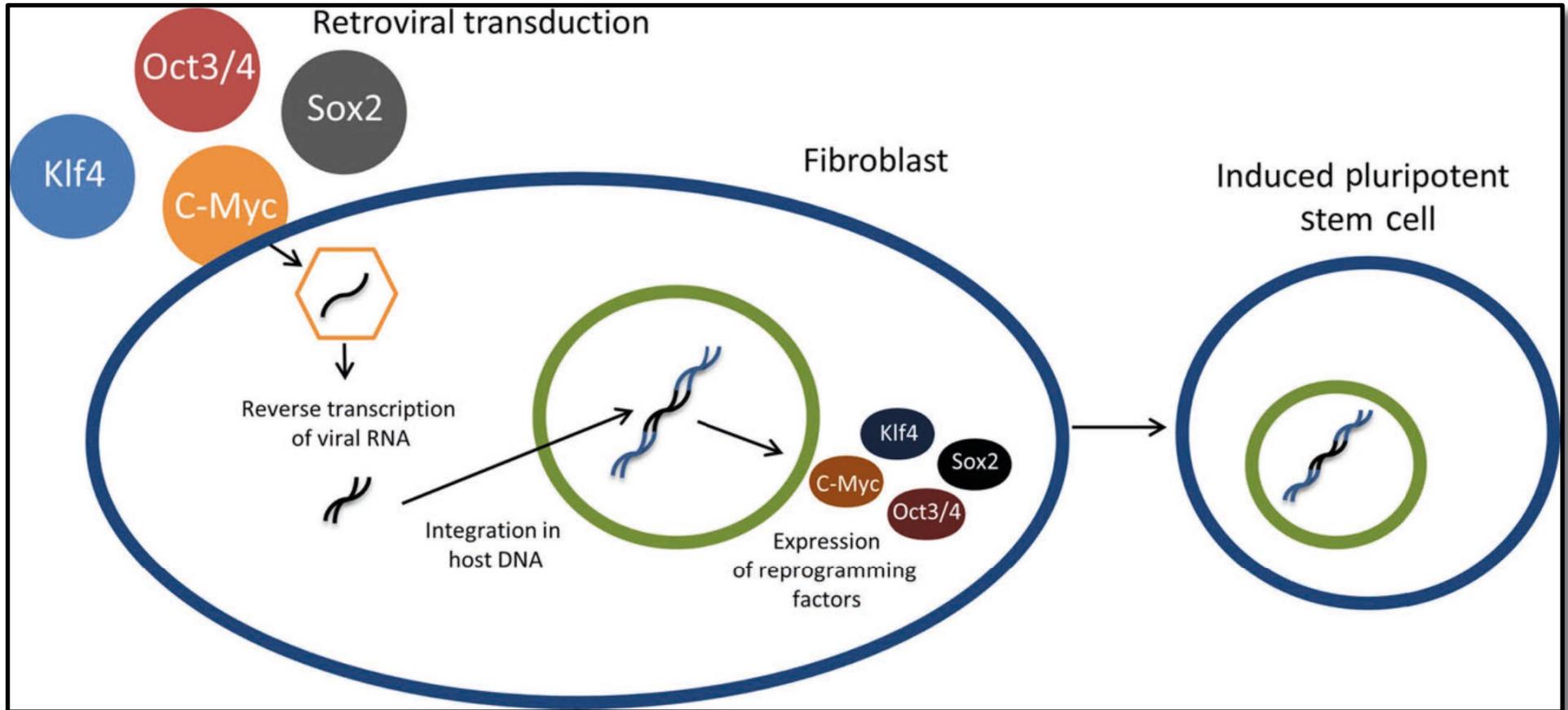


„Zwischenstufen“

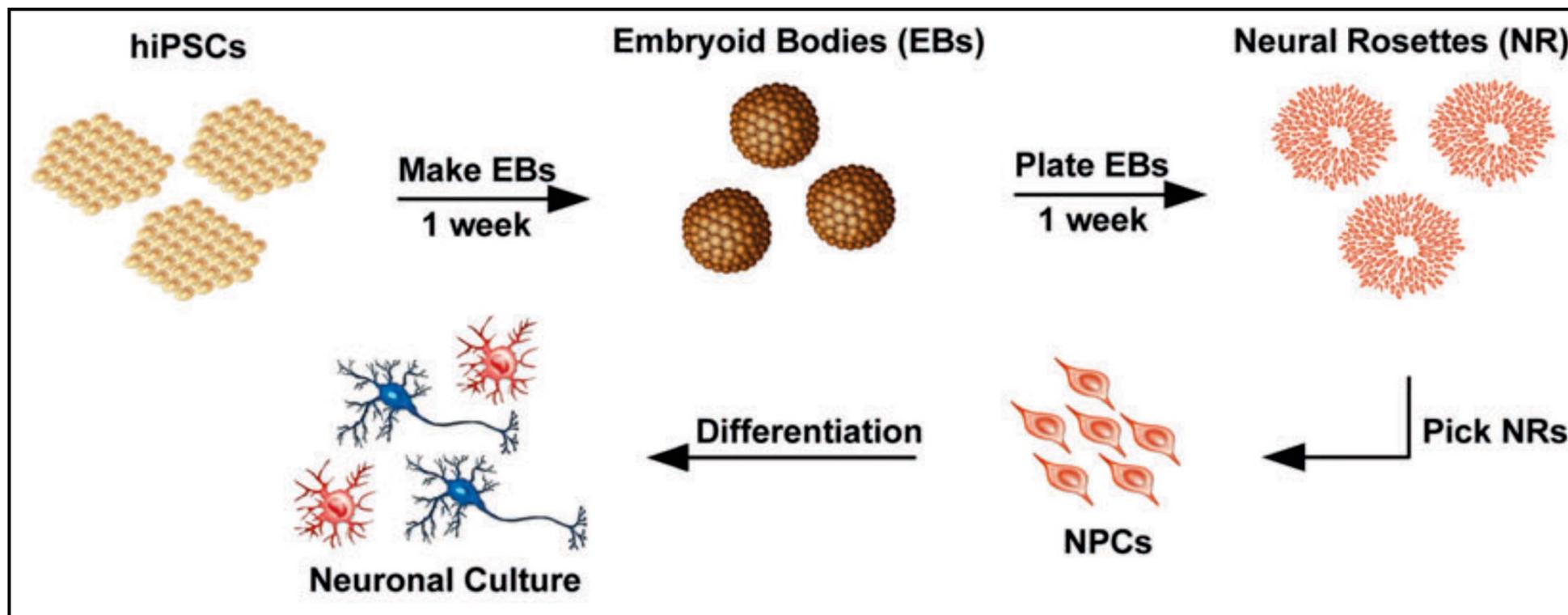


Ausgereifte
Zellen in
verschiedenen
Organen

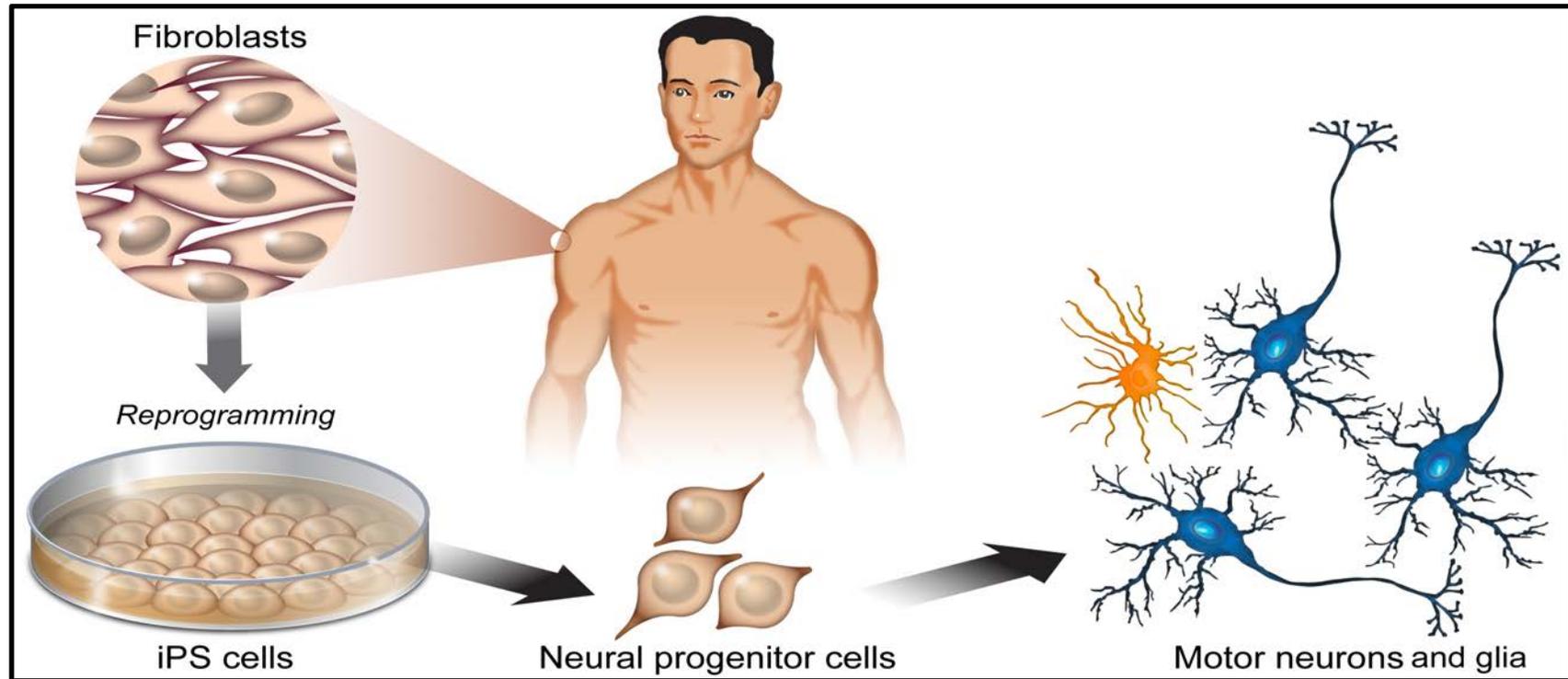
Reprogrammierung von Hautzellen (Fibroblasten)



Erzeugung spezifischer Nervenzellen von Patienten mit neurologischen Erkrankungen



“Modellieren” einer neurologischen Erkrankung



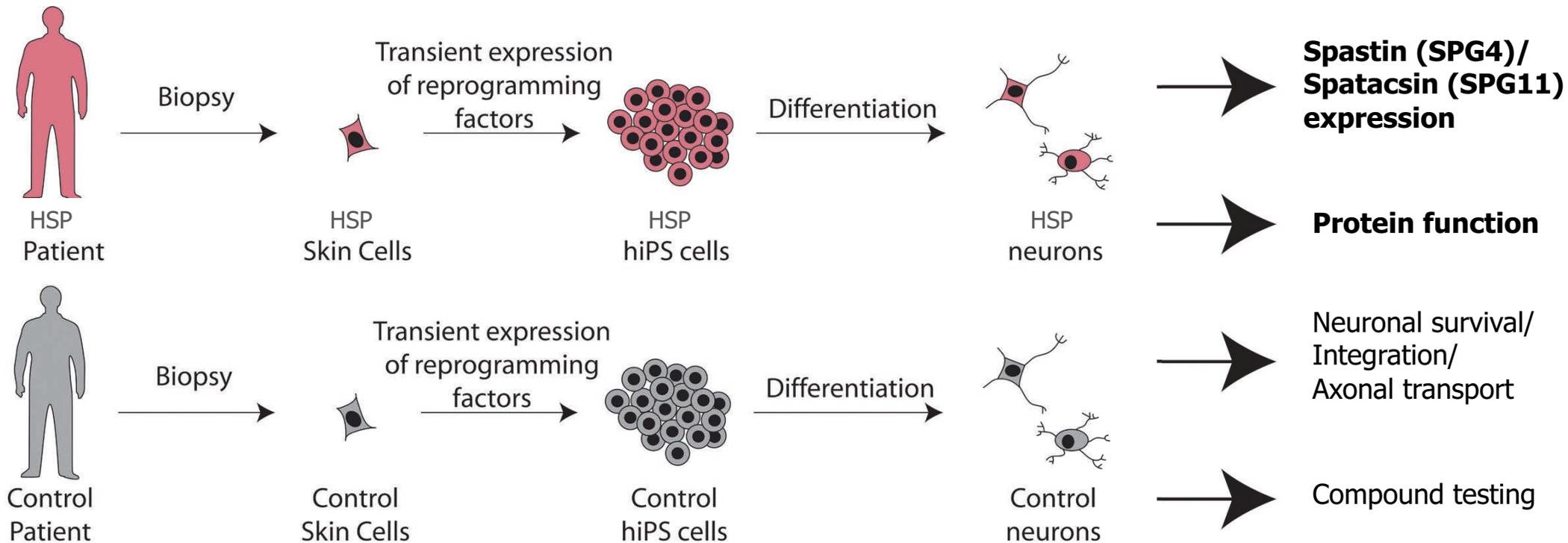
Krankheits-
mechanismen

Testen neuer
Substanzen

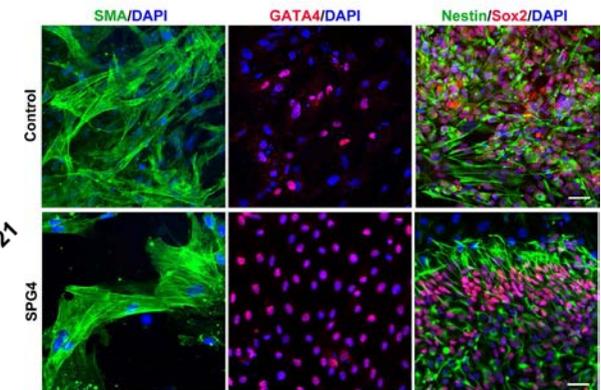
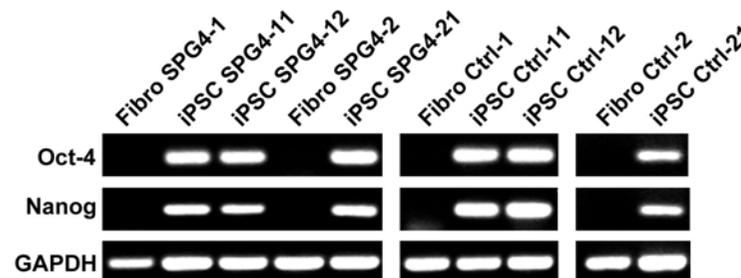
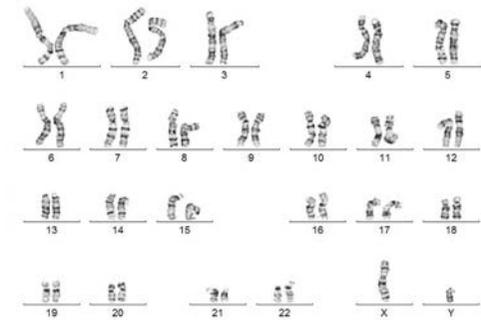
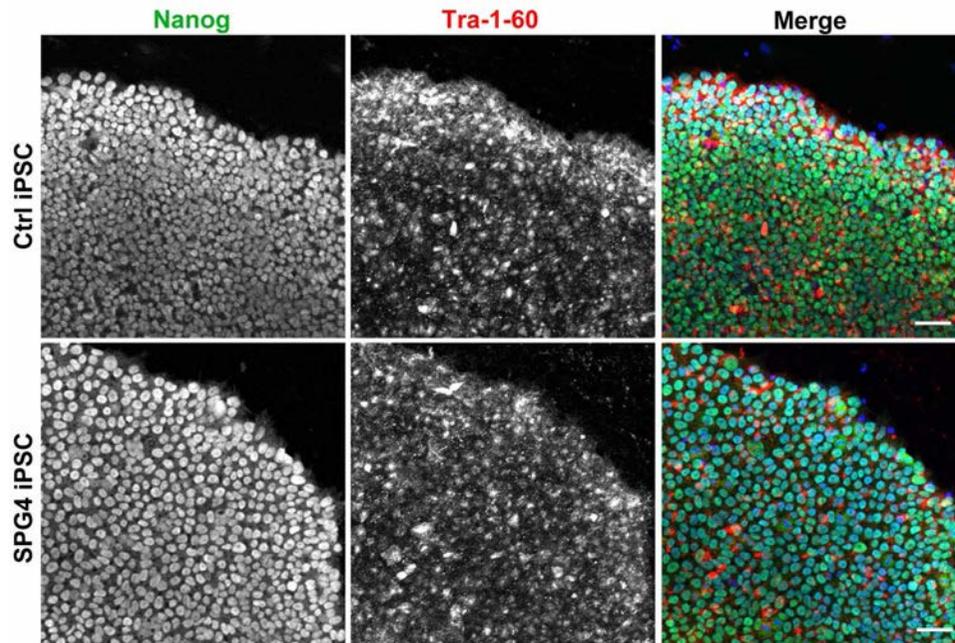
Transplantation

Forschungsprojekte hiPSC zur HSP

Erzeugung patienten-spezifischer Neurone aus iPSC von Patienten mit SPG4 und SPG11

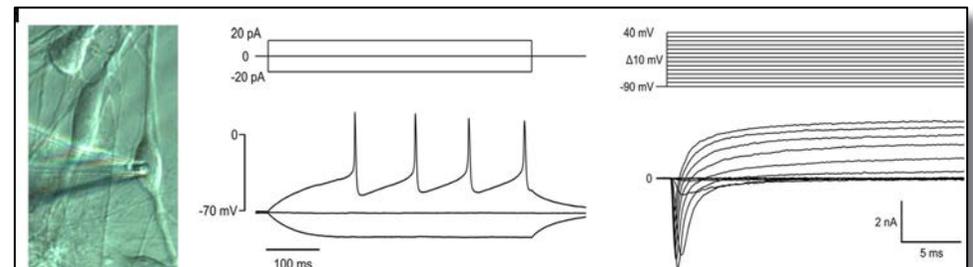
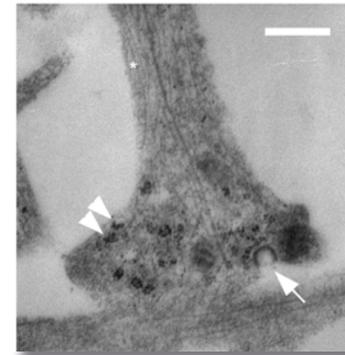
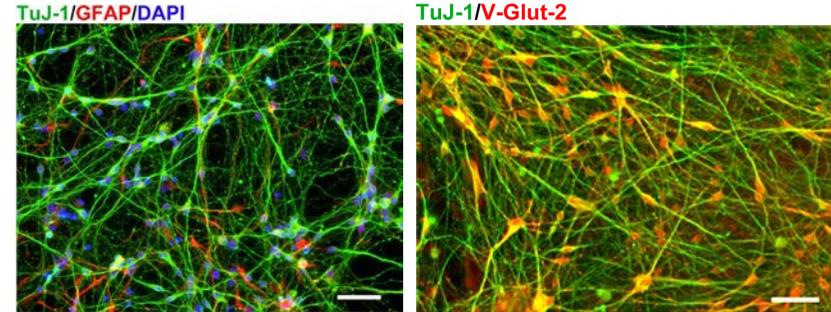


Nachweis dass Zellen tatsächlich Stammzellen (iPSC) geworden sind



“Qualitätskriterien” für humane Nervenzellen in der Kulturschale

- Typische „Marker“ von reifen Nervenzellen
- Fähigkeit, Nervenbotenstoffe freizusetzen (Nervenzell-Nervenzellkontakte)
- Spontane elektrische Aktivität

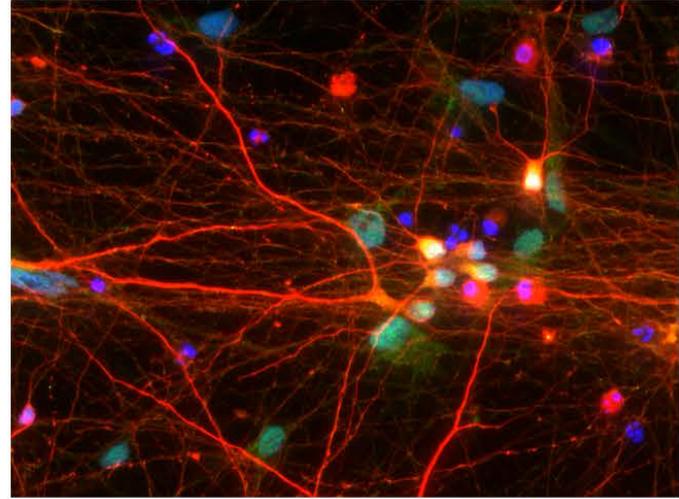
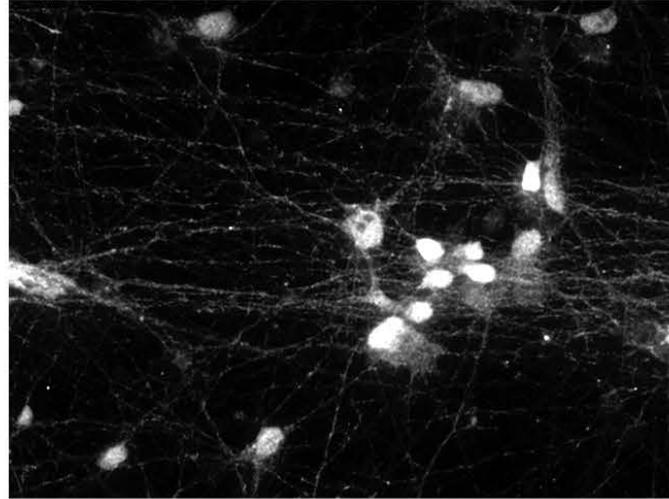


Nervenzellen von SPG4 Patienten enthalten weniger SPASTIN

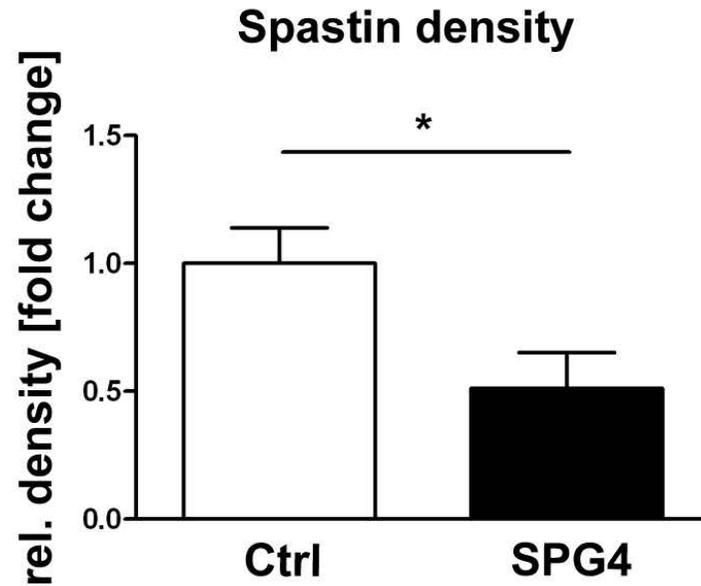
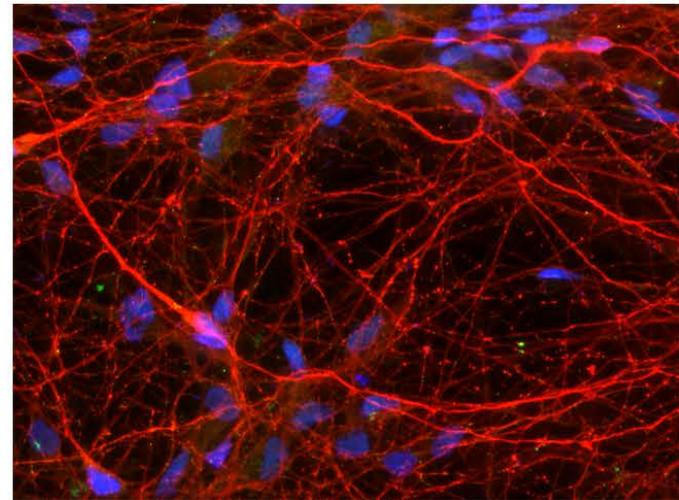
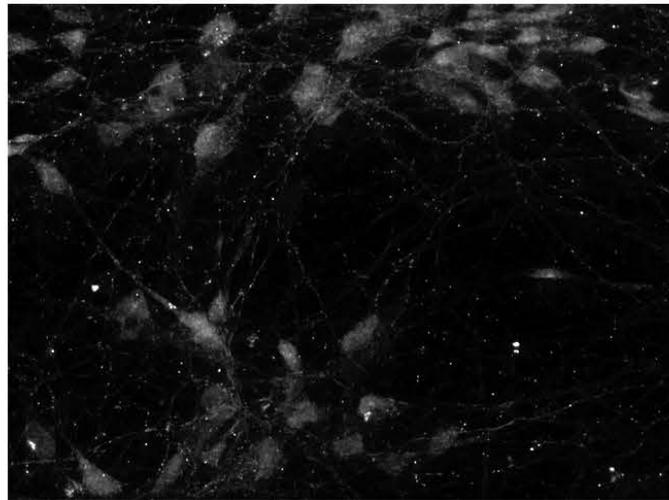
Spastin

Spastin/ TuJ-1/ DAPI

Control

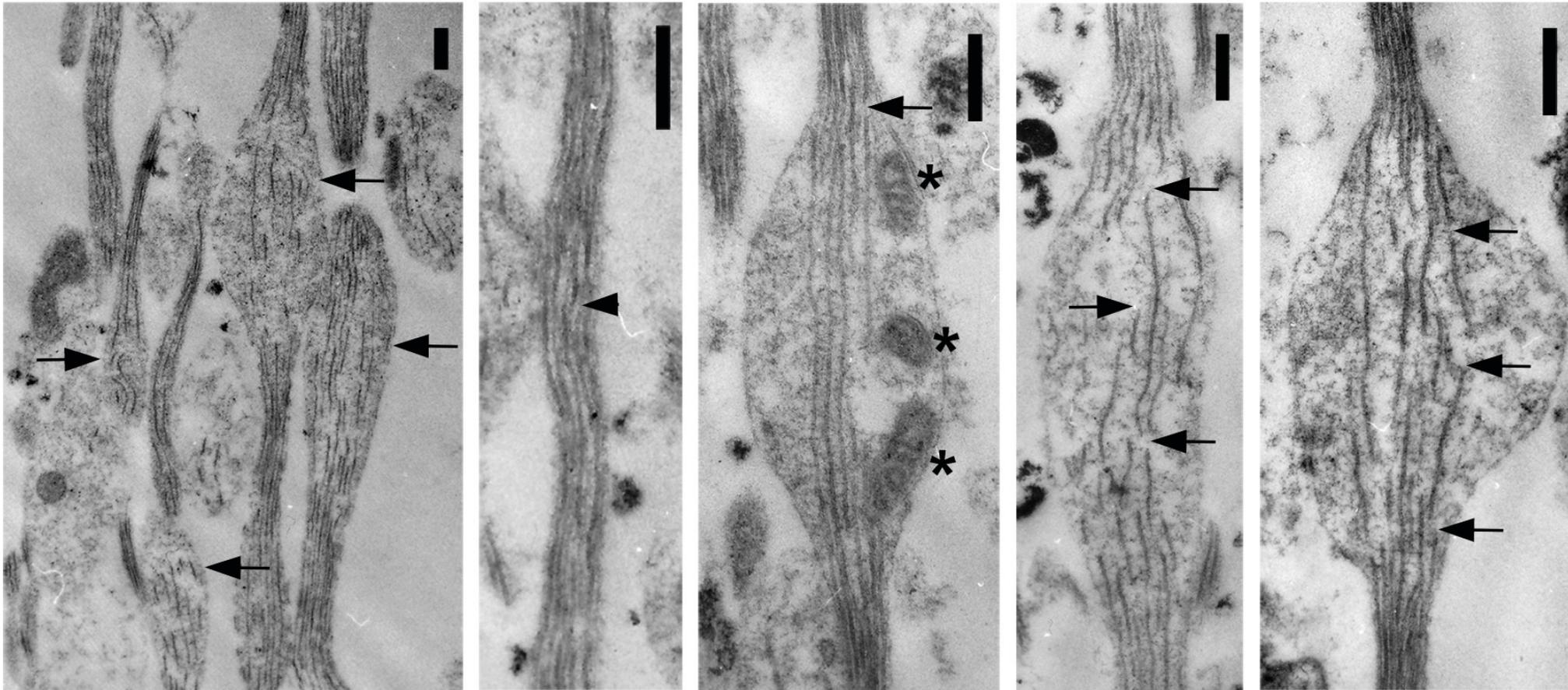


SPG4

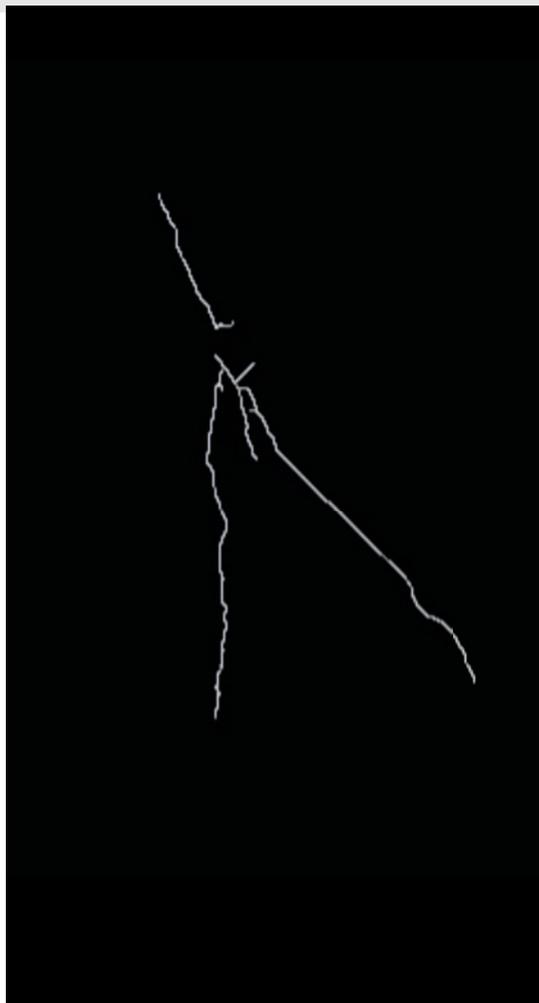


Gestörte „Transportbahnen“ in den Ausläufern der SPG4 Nervenzellen

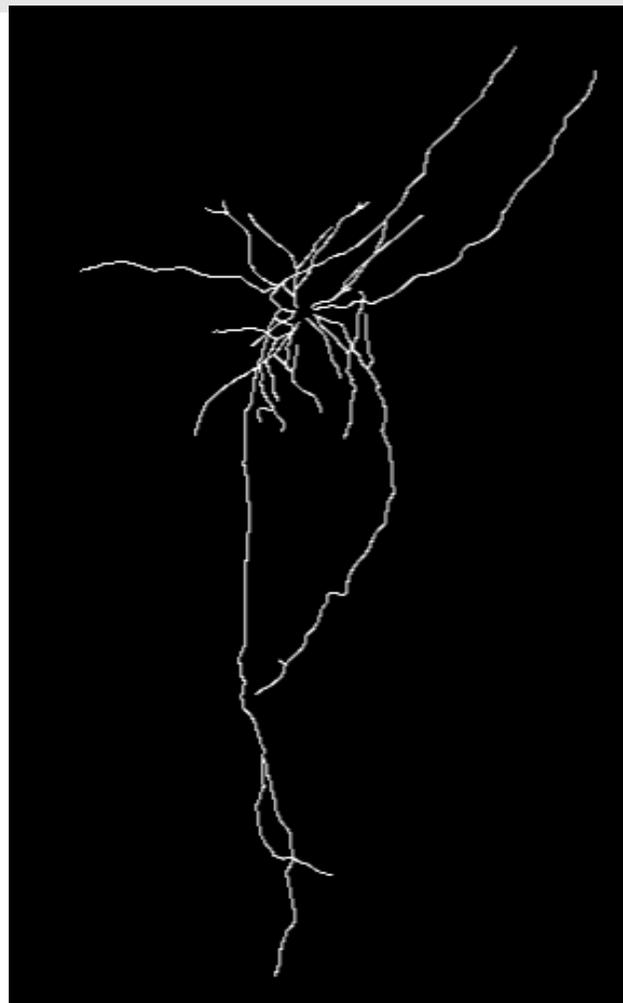
SPG4



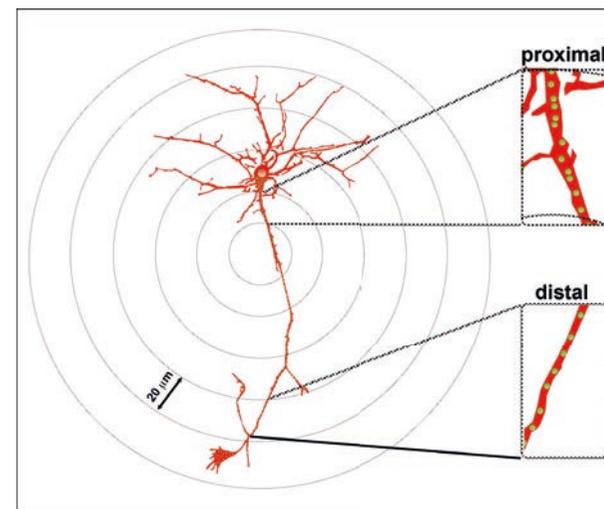
“Rettung” der Länge der Nervenfortsätze in Nervenzellen von HSP Patienten



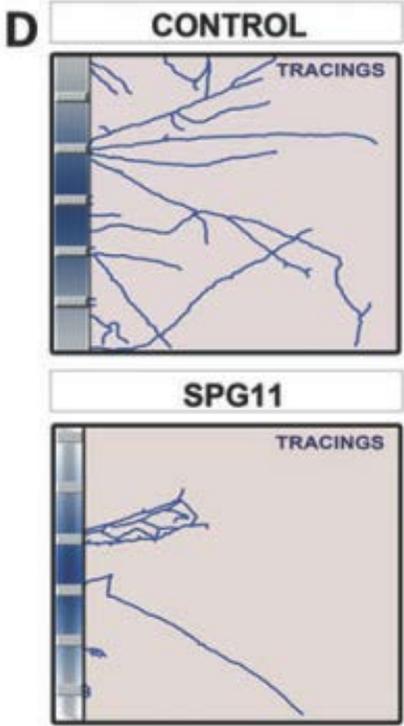
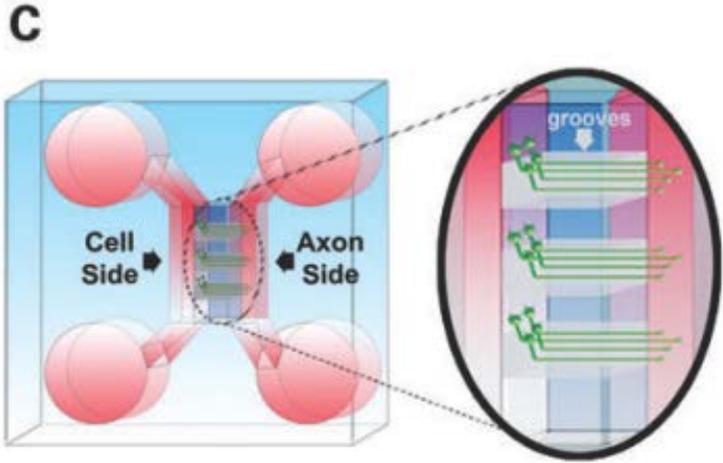
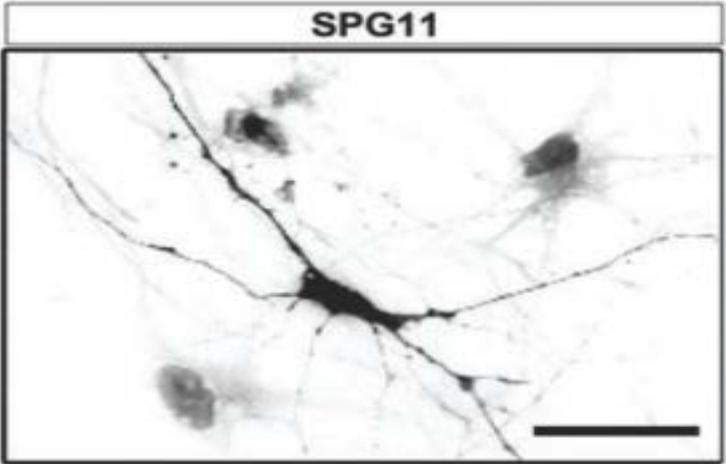
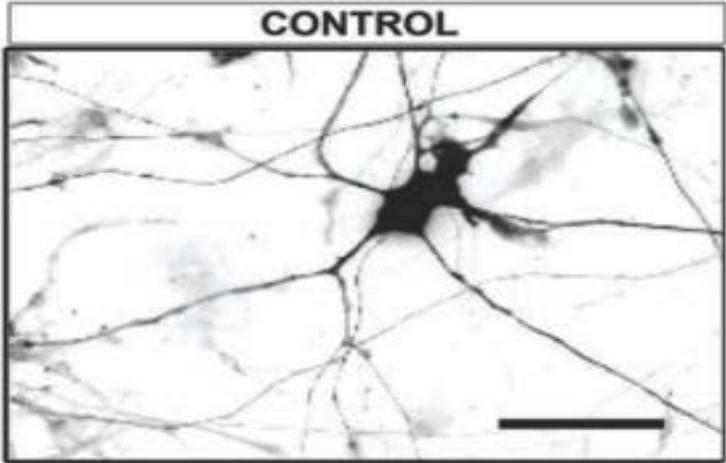
SPG4 Nervenzelle
unbehandelt



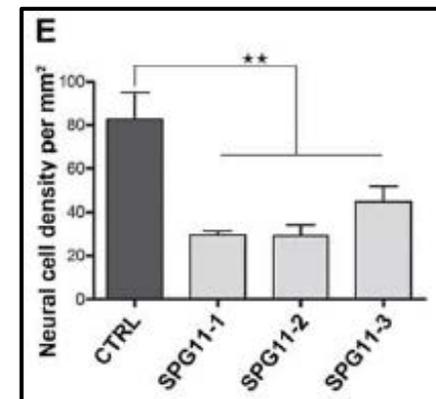
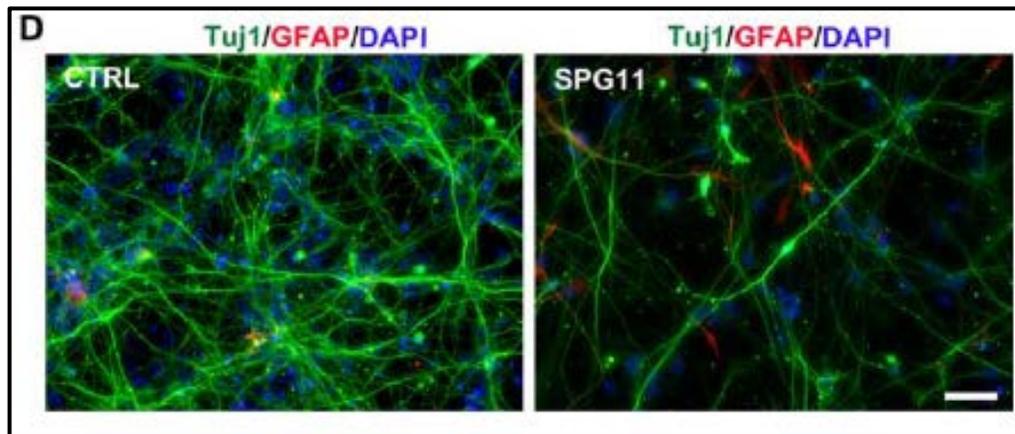
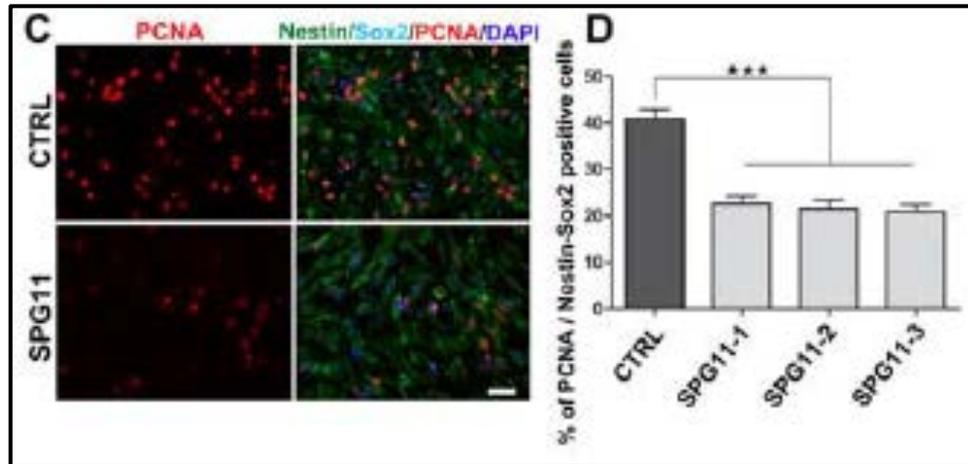
SPG4 Nervenzelle
behandelt mit Spastin



SPG11 Nervenzellen wachsen schlechter, zeigen weniger Ausläufer

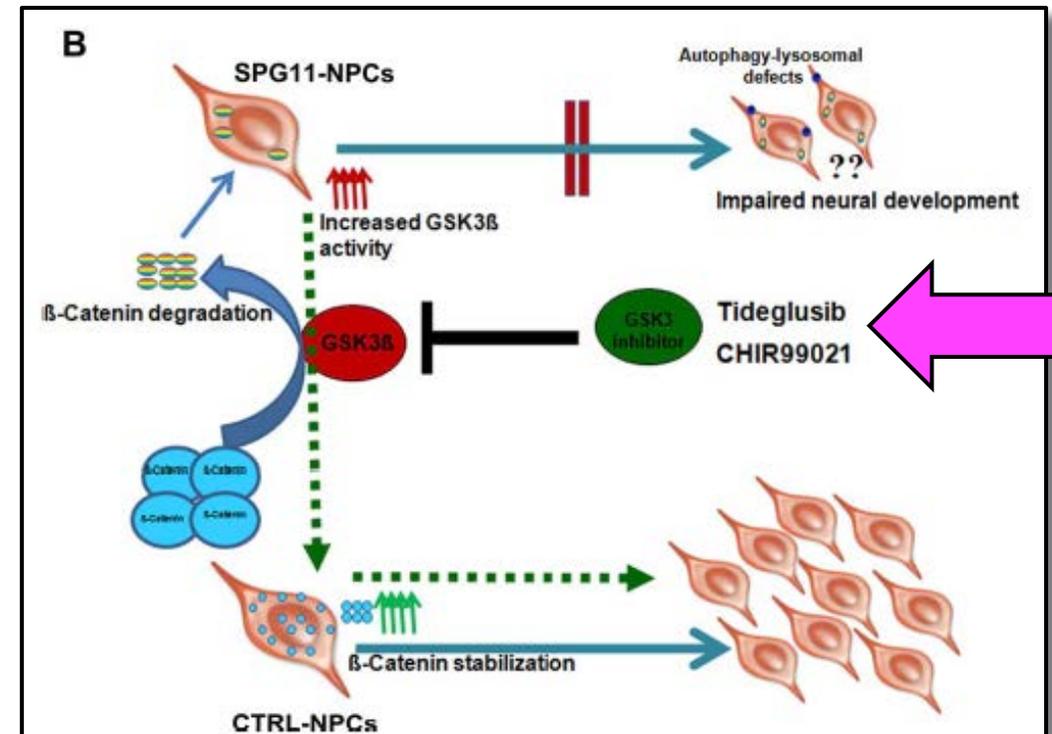
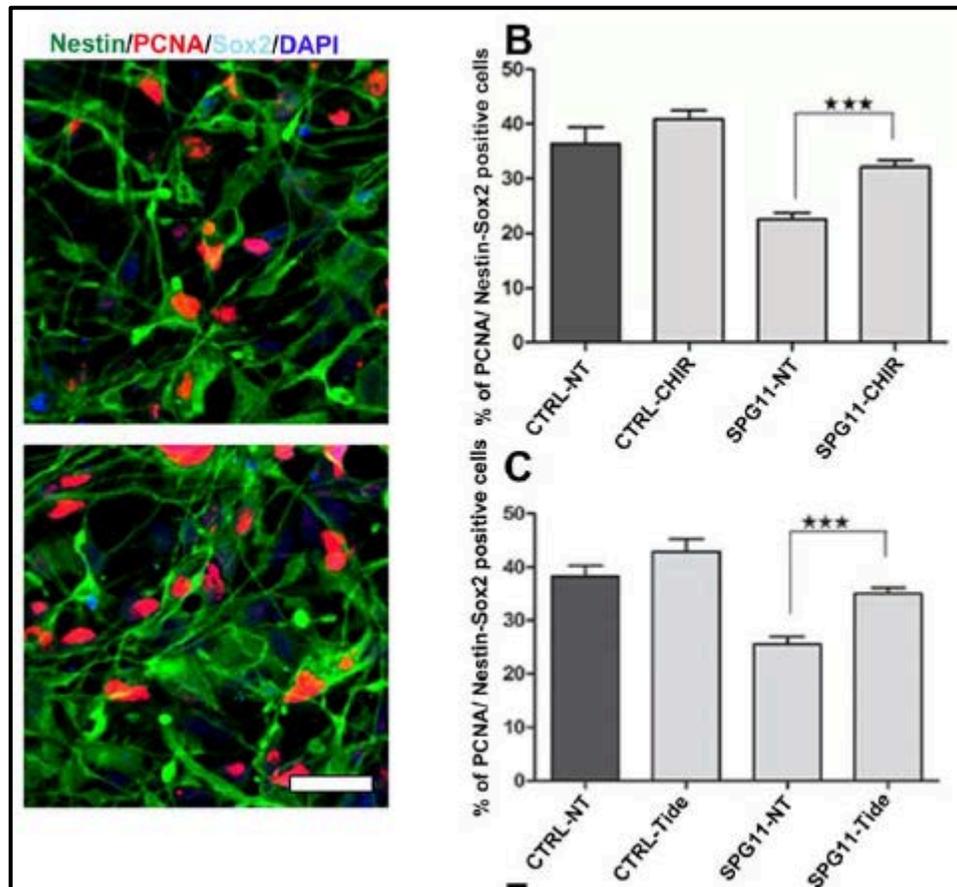


SPG11 Neuronale Stammzellen: Gestörte Zellteilung, weniger reife Nervenzellen



SPG11 Gestörte Entwicklung von Nervenzellen wird durch gezielte Behandlung wiederhergestellt

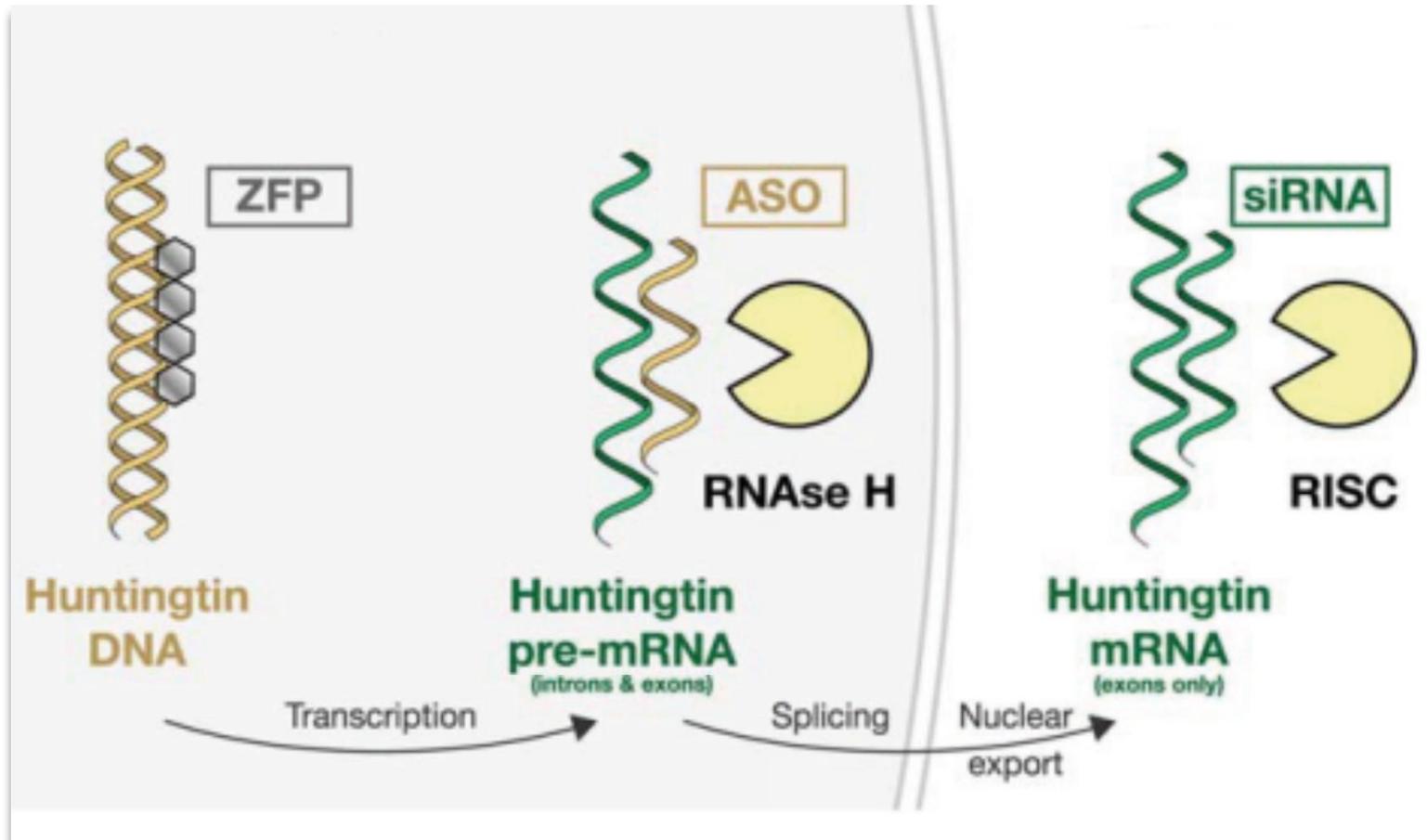
GSK3-Signalweg als mögliche Therapieoption



4

Zukünftige Therapieoption bei der Huntington-Erkrankung: Gentherapie

Methoden des *gene silencing*



Wild & Tabrizi,
Movement Dis 2014

Zinkfinger-
Proteine

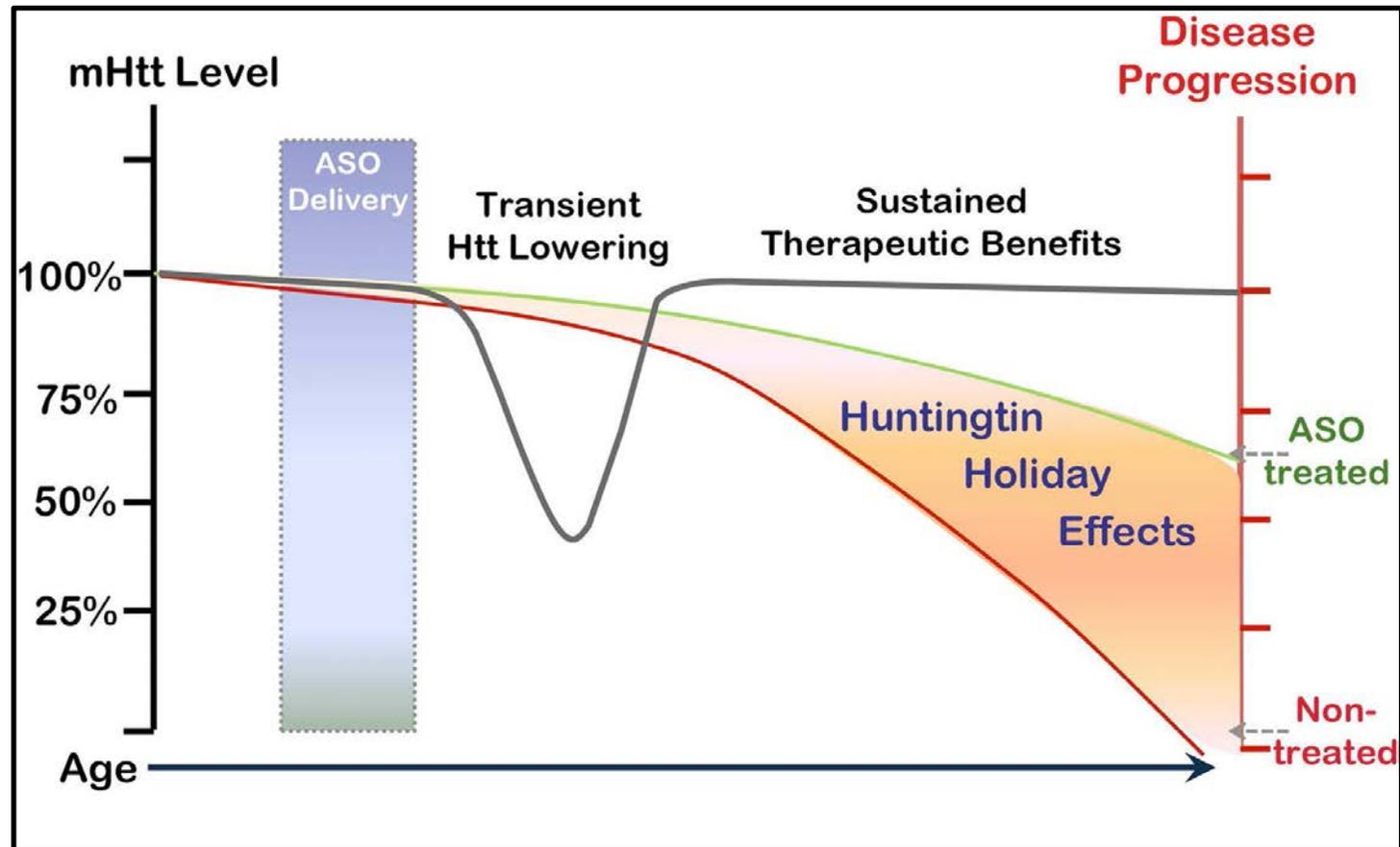
Antisense-
Oligonukleotide

inhibierende
RNA: siRNA

CRISPR/Cas9

Gentherapie bei der Huntington-Erkrankung

- Aktuelle klinische Studie (Phase I/II) mit einem Antisense-Oligonukleotid (ASO) **IONIS HTTRx**



European Huntington Disease Network



gegründet 2003

>140 Zentren in 17 Ländern

21 Studiengruppen: z. B. juvenile HD, Biomarker, Standards für die Pflege, genetische Beratung, usw.

Huntington-Register **ENROLL-HD:**

Beobachtungsstudie (1x jährlich)

Für Patienten, Angehörige, Risiko-Personen

Ausgangspunkt für Interventionsstudien



HSP Spezialambulanz Erlangen



Dr. M. Regensburger, PD Dr. Z. Kohl, Prof. Dr. J. Winkler

Dr. F. Marxreiter, Prof. Dr. J. Klucken

Abteilung für Molekulare Neurologie, Universitätsklinikum Erlangen

Zacharias.kohl@uk-erlangen.de

Motoneuron/HSP-Forschungslabor in Erlangen

Dr. S. Turan, Prof. Dr. B. Winner

Dr. I. Prots, T. Rizo, T. Pismenyuk, D.
Graef, H. Wend, S. Loskarn

Stammzellbiologische Abteilung

Universitätsklinikum Erlangen



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Bayerische
Forschungsstiftung

for IPS

Bayerischer Forschungsverbund
Induzierte Pluripotente Stammzellen



TWS
TOM WAHLIG
STIFTUNG