Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Allgemeines und neues aus der HSP

XXXVI.

Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks.

Von

Dr. **Adolf Strümpell,**

I. Assistent der med. Klinik und Privatdocent an der Universität Leipzig.

(Hierzu Taf. VIII. Fig. I. und II.)

I. Spastische Spinalparalysen.

treat HSP .net

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

Meilensteine der HSP

treat HSP .net

1881:
Erstbeschreibung
Adolf Strümpell

1983

1983:
Klinische
Charakterisierung
Harding

1999

1999:
SPG4: Hazan et. al.

2010

2010:
NGS diagnostics

2017

2017:
Biomarker

2022
-

2022-:
Therapien

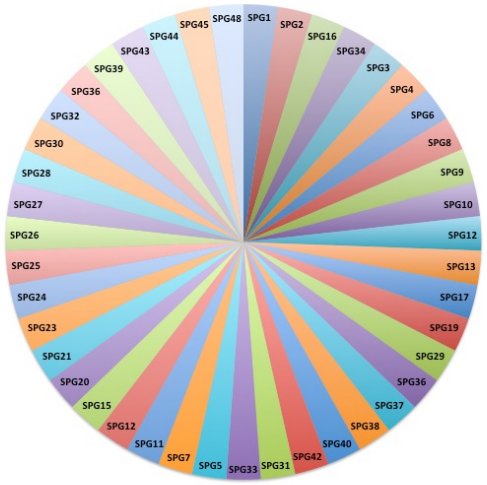
Translational Neuro- and Behavioral Sciences

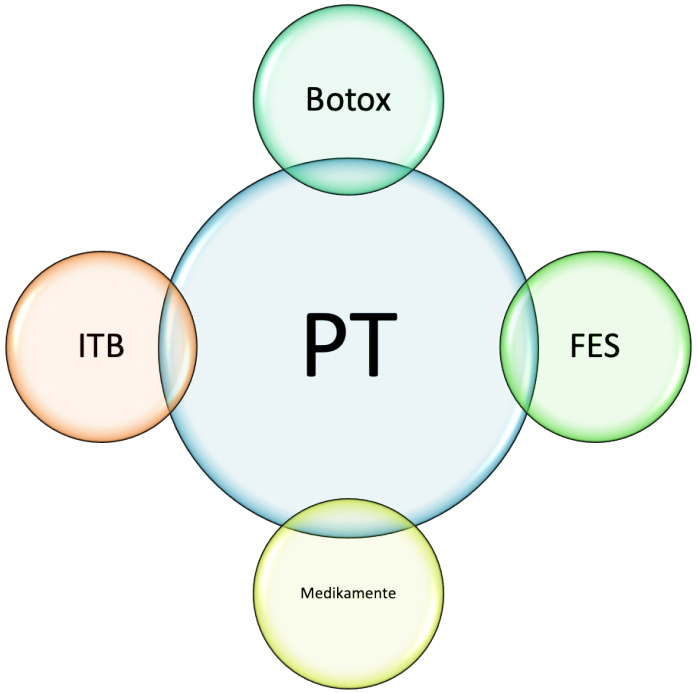
Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Ursachen ⟷ Behandlung





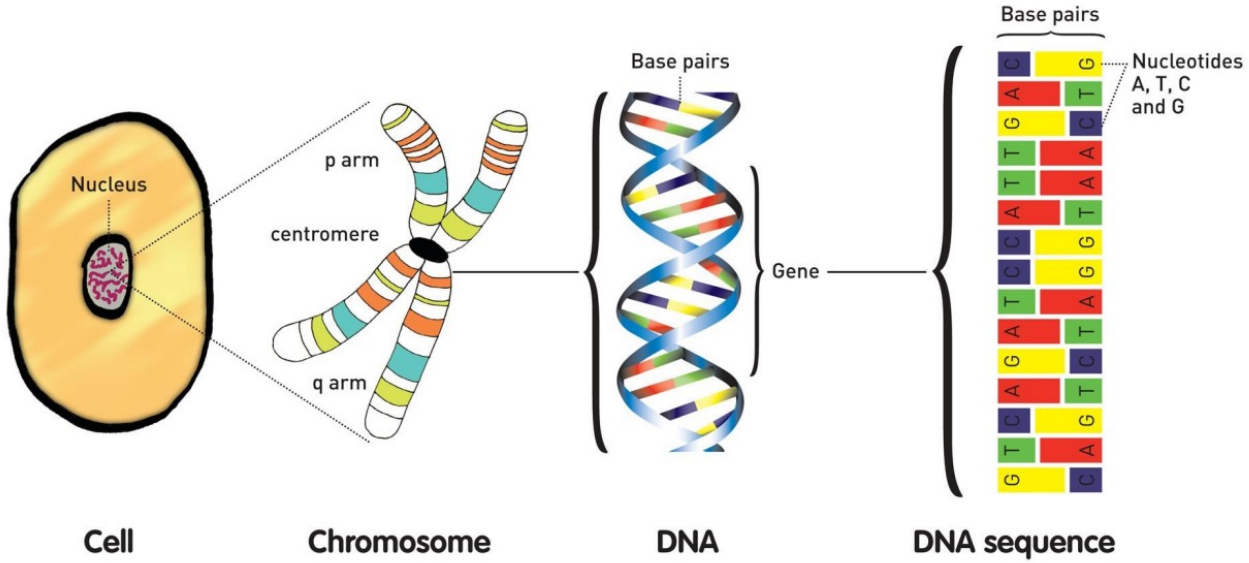
Translational Neuro- and Behavioral Sciences

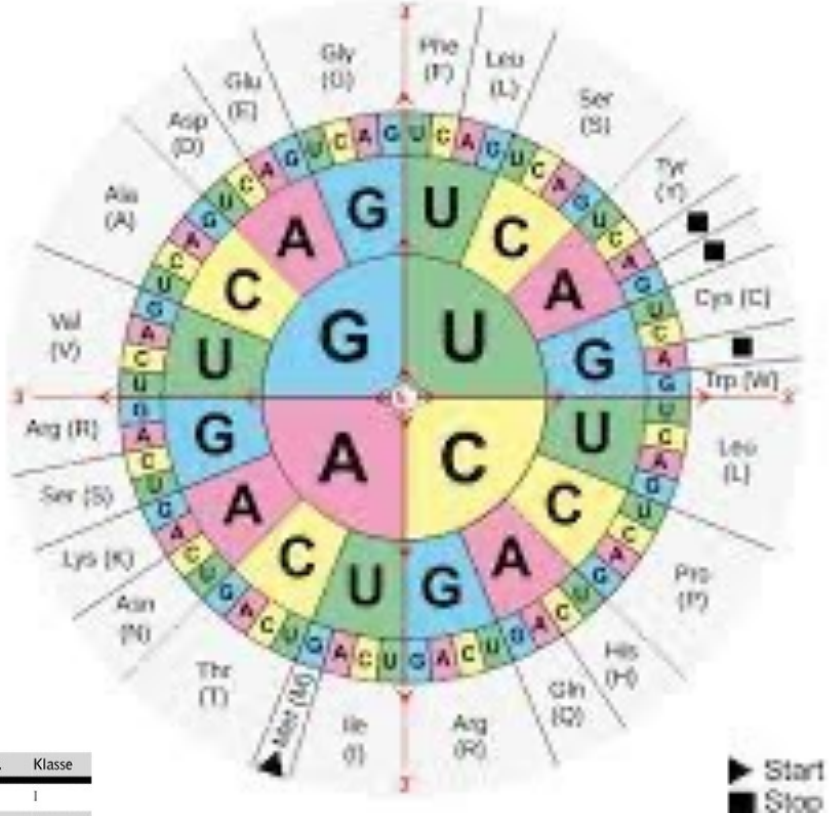
Universitätsmedizin Essen

Ursachen

Klinik für
Neurologie

Humanes Genom





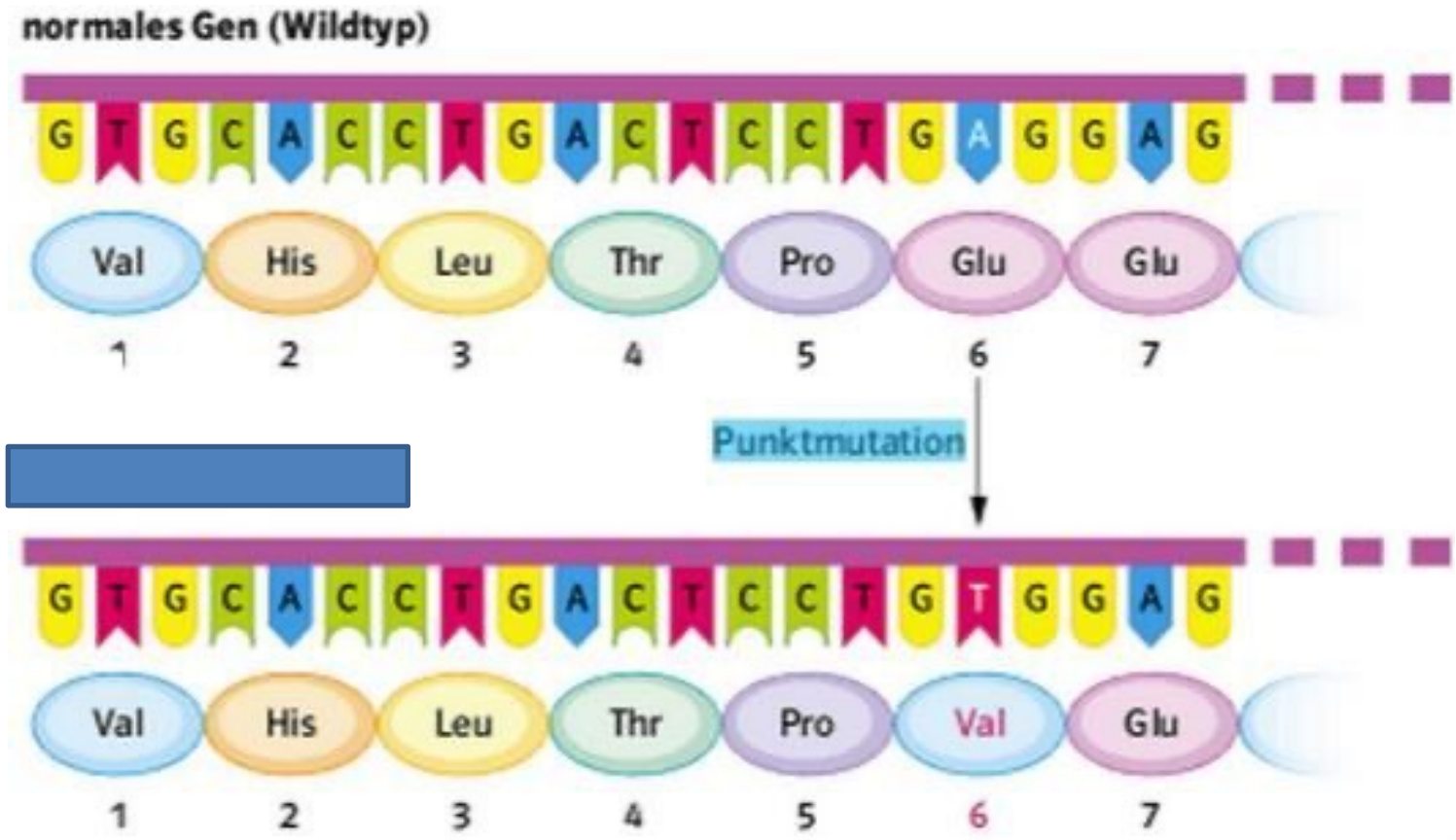
Aminosäure	Abk.	Abk.	Klasse
L-Alanin	Ala	A	I
L-Arginin	Arg	R	IV
L-Asparagin	Asn	N	II
L-Asparaginsäure	Asp	D	III
L-Cystein	Cys	C	II
L-Glutamin	Gln	Q	II
L-Glutaminsäure	Glu	E	III
Glycin	Gly	G	I
L-Histidin	His	H	IV
L-Isoleucin	Ile	I	I
L-Leucin	Leu	L	I
L-Lysin	Lys	K	IV
L-Methionin	Met	M	I
L-Phenylalanin	Phe	F	I
L-Prolin	Pro	P	I
L-Serin	Ser	S	II
L-Threonin	Thr	T	II
L-Tryptophan	Trp	W	I
L-Tyrosin	Tyr	Y	II
L-Valin	Val	V	I

- Diploid genome
- 23 Chromosomenpaare: 46, XX oder 46, XY
- 2 x 3.2 billionen Basenpaare (A, C, G, T)
- 20,000-25,000 Gene

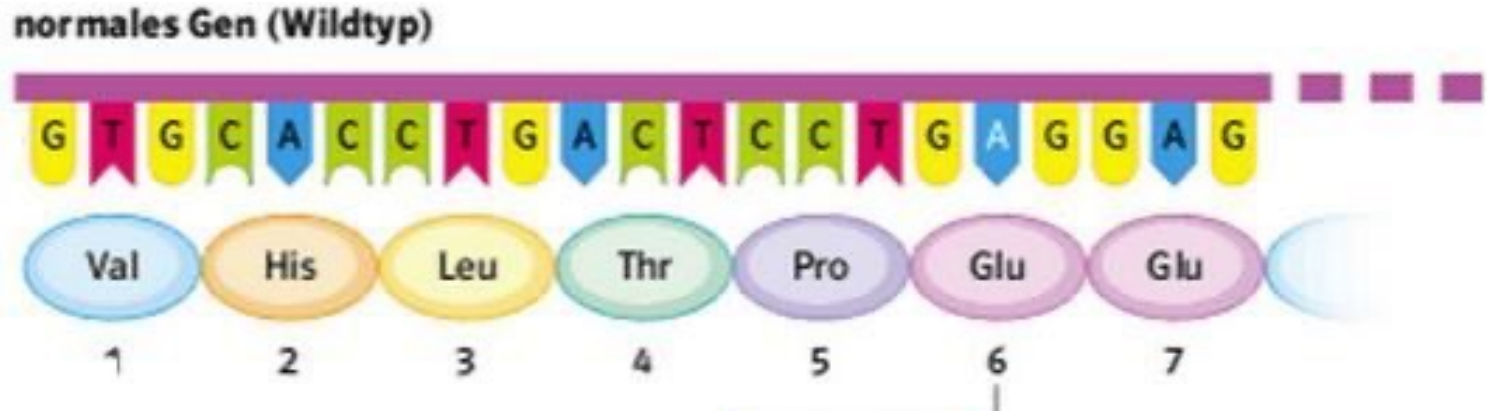
Translational
Neuro- and
Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Pathogene Varianten/Mutationen



Für diese flaumigen Muffins zuerst in einer Schüssel die Eier schaumig schlagen. Den Staubzucker mit dem Vanillezucker einrieseln lassen. Die in Flocken geschnittene Butter hinzufügen. Schön schaumig schlagen

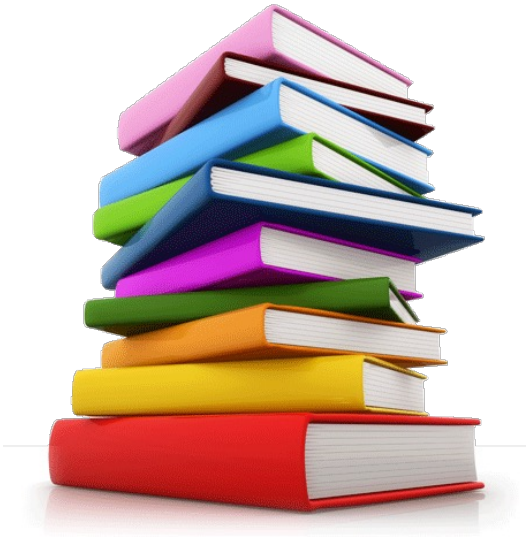


Für diese flaumigen Muffins zuerst in einer Schüssel die Eier schaumig schlagen. Den Staubzucker mit dem Vanillezucker einrieseln lassen. Die in Flocken geschnittene Butter hinzufügen. Schön schaumig schlagen.

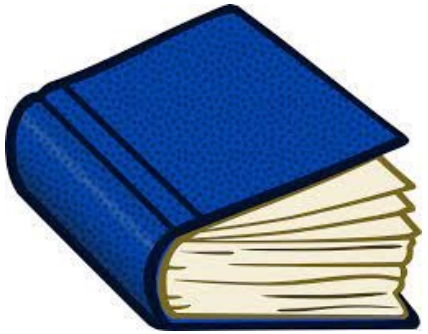
Klinik für Neurologie

treat HSP .net

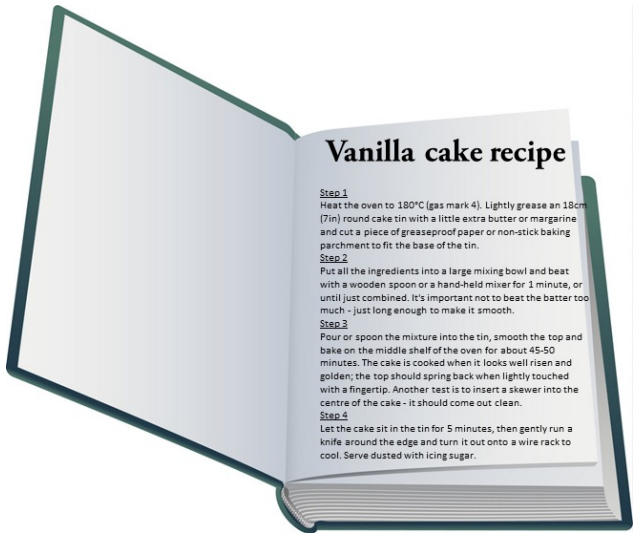
Pathogene Varianten/Mutationen



Genom



Chromosom



Gene

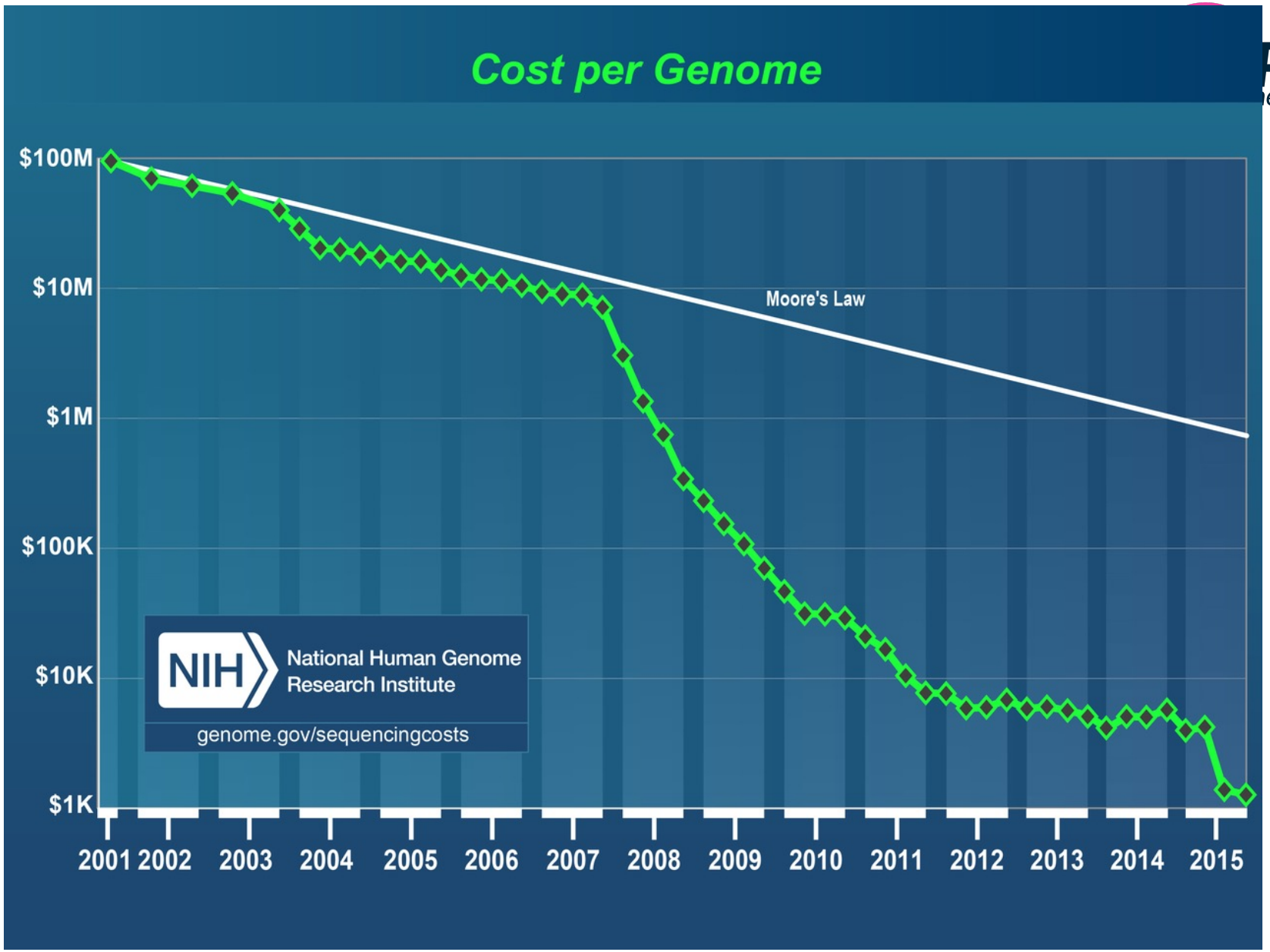
Entdecke einen Schreibfehler unter 3 Billionen Buchstaben

oder

Entdecke einen Schreibfehler in 300 Kopien der gesamten Harry Potter Saga

Universitätsmedizin Essen

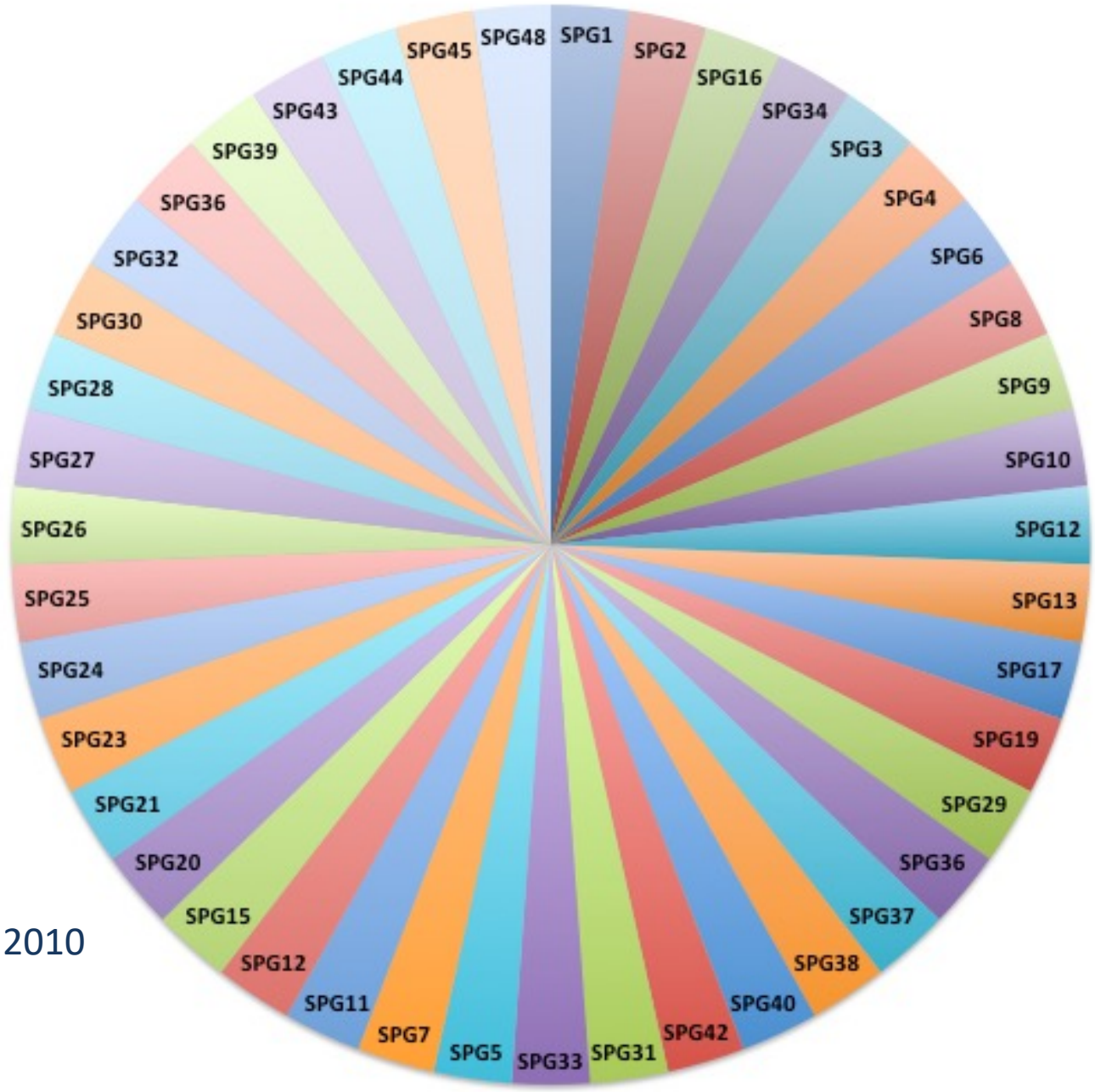
Klinik für Neurologie



Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für



Stand 2010

Journal of Human Genetics

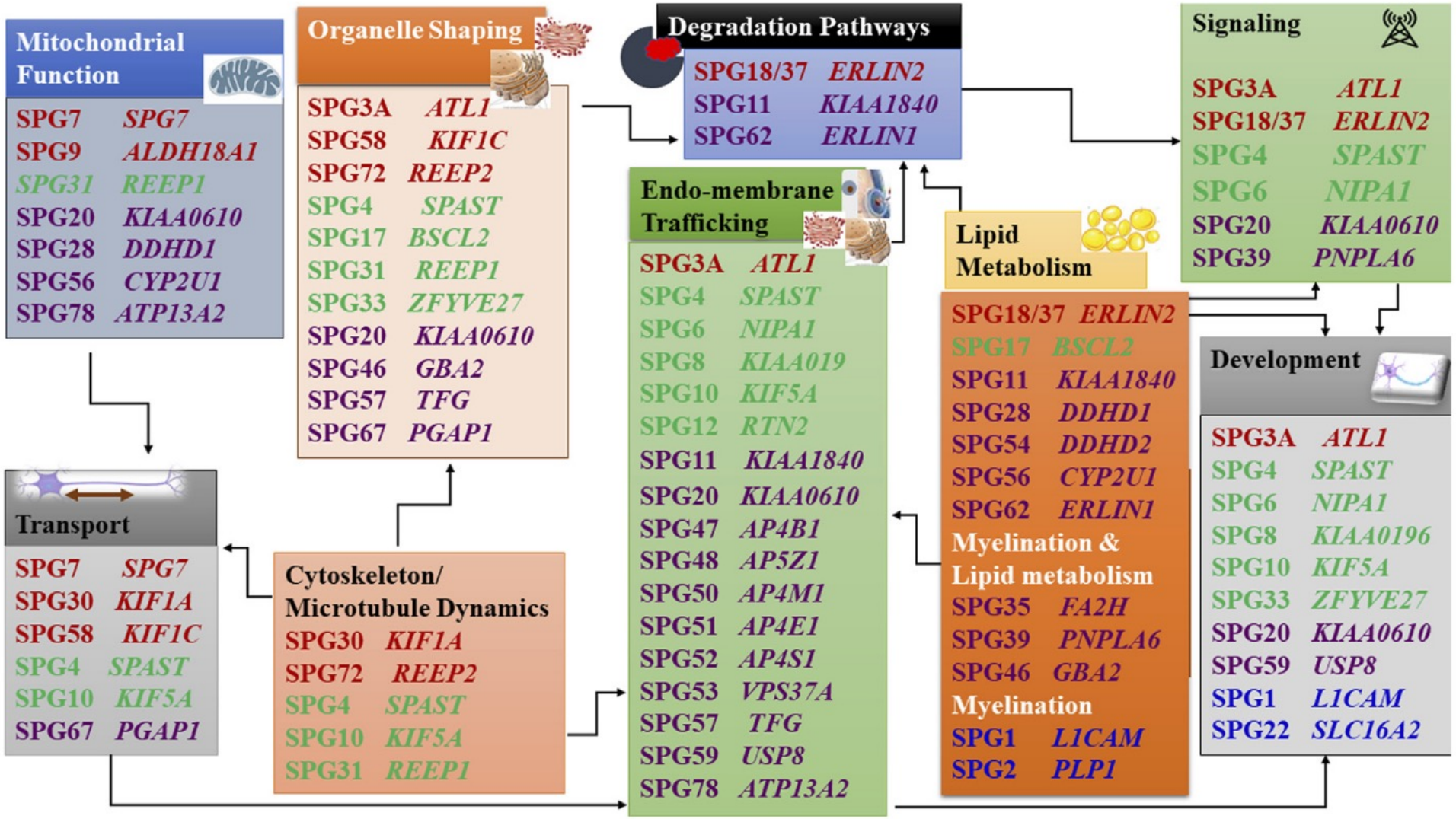
Article | Published: 12 September 2019

UBAP1 mutations cause juvenile-onset hereditary spastic paraplegias (SPG80) and impair UBAP1 targeting to endosomes

Haitian Nan, Yuta Ichinose, Masaki Tanaka, Kishin Koh, Hiroyuki Ishiura, Jun Mitsui, Heisuke Mizukami, Masafumi Morimoto, Shun Hamada, Toshihisa Ohtsuka, Shoji Tsuji & Yoshihisa Takiyama

Universitätsmedizin Essen

treat HSP .net



Elsayed and Stevanin, 2021

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

✓ Nur 30% positive Befunde in „Whole Exom Sequencing“

✓ Aller Voraussicht nach ca. 40 – 50% in „Whole Genome Sequencing“

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

treat HSP .net

Ursachen ⟷ Behandlung

Klinik für
Neurologie

treat HSP .net

Translational
Neuro- and
Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

Deutsches Netzwerk für HSP

Klinische Forschung
(Tübingen, Erlangen, Essen)
Grundlagenforschung
(Köln, Würzburg, Jena, Tübingen, Erlangen)

Internationale Zusammenarbeit:
Spatax Netzwerk (Paris; Dürr, Darios, Stevanin),
CanHSP network (Montreal; Rouleau)

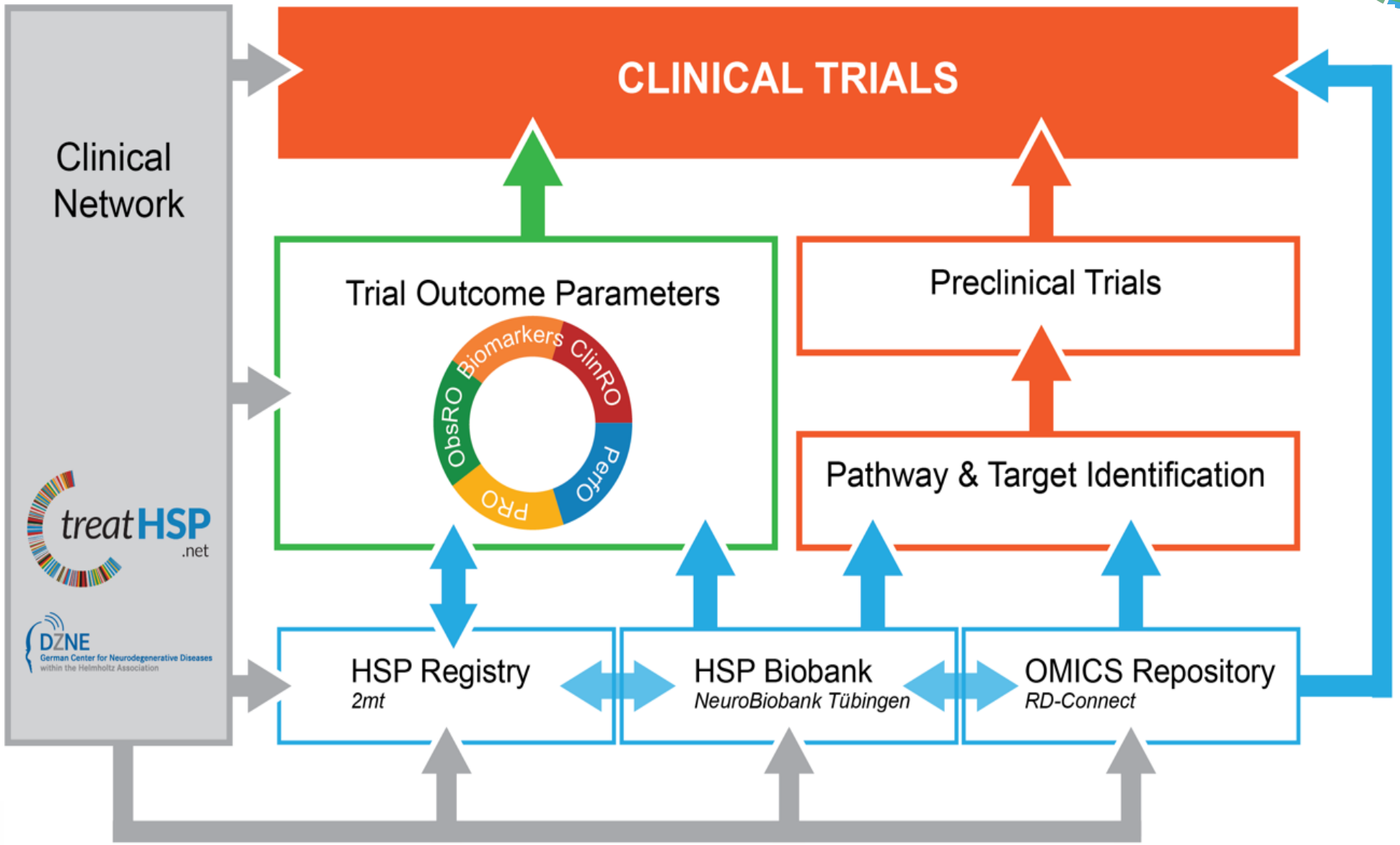
Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Verknüpfung TreatHSP – Patienten - Selbsthilfe

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

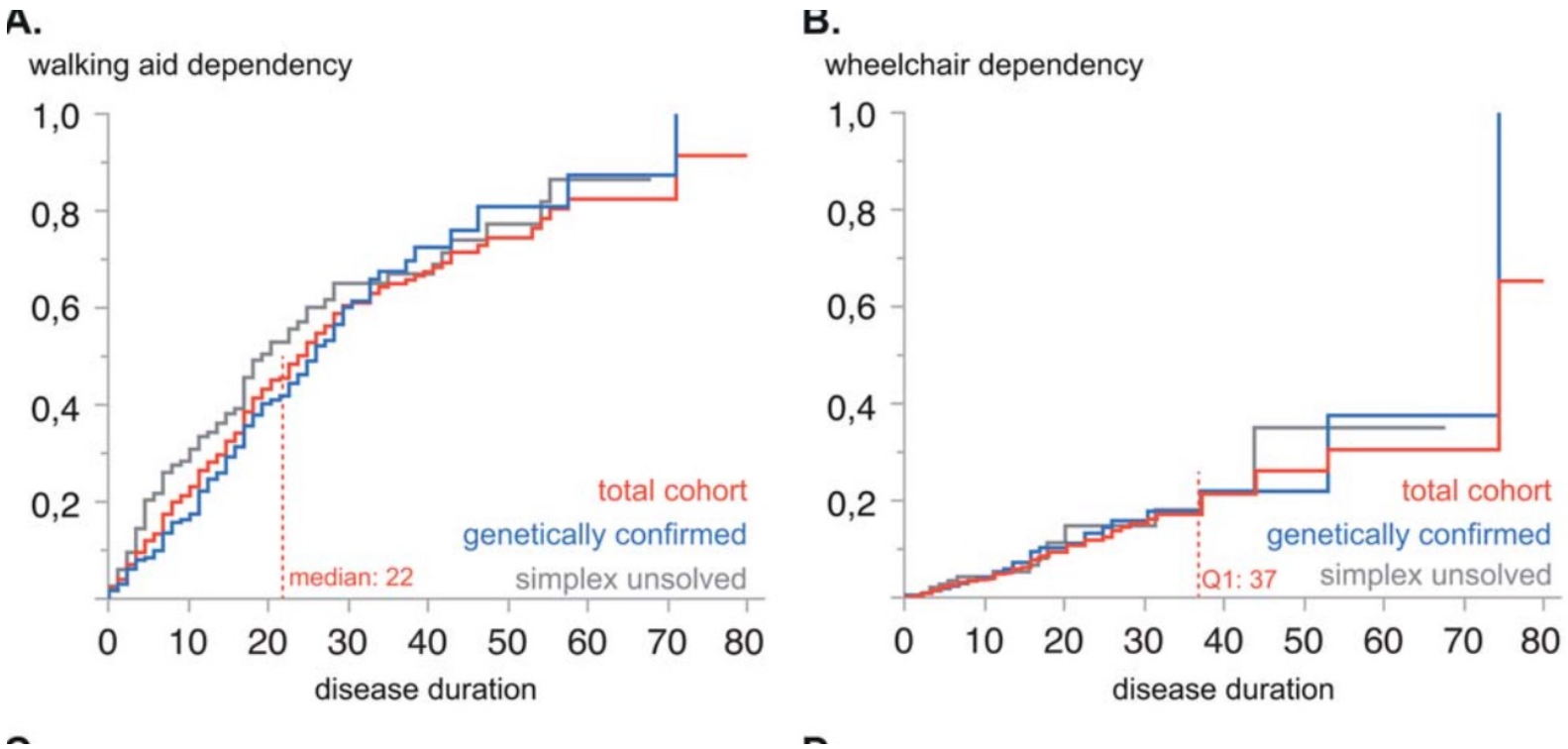


treat HSP .net

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Wie kann man Therapieerfolg bei einer seltenen Erkrankung messen?

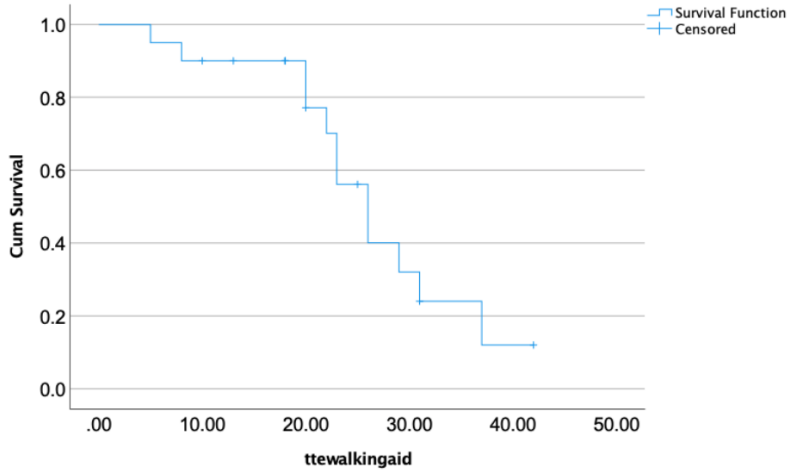


Zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung behandelt man?

…..z.B. bei Patienten mit spastischer Ataxie mit genetischen Veränderungen im POLR3A Gen

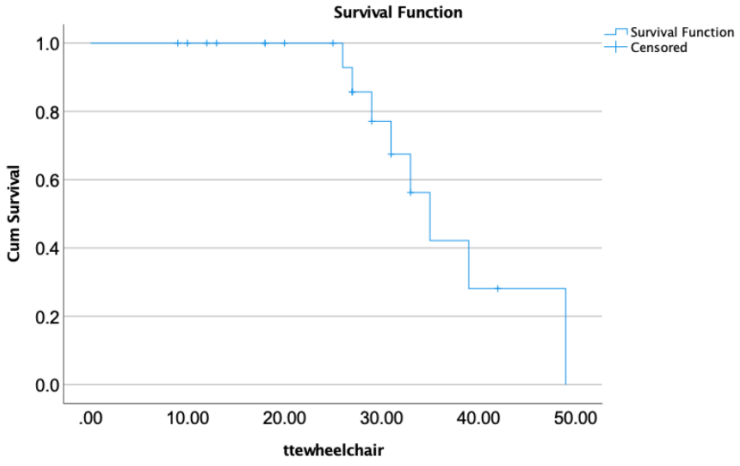
Walking aid dependency:

- median age: 44yr
- median disease duration: 26yr



Wheelchair dependency:

- median age: 64yr
- median disease duration: 35yr



Welches Risiko kann man mit einer Behandlung eingehen?

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

A NEW PATH OF TRULY PERSONAL MEDICINES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE BRIEF REPORT

Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease

Jinkuk Kim, Ph.D., Chunguang Hu, M.D., Ph.D., Christelle Moufawad El Achkar, M.D., Lauren E. Black, Ph.D., Julie Douville, Ph.D., Austin Larson, M.D., Mary K. Pendergast, J.D., Sara F. Goldkind, M.D., Eunjung A. Lee, Ph.D., Ashley Kuniholm, B.S., Aubrie Soucy, B.A., Jai Vaze, B.A., et al.

RARE DISEASES IN AGGREGATE AFFECT APPROXIMATELY 30 MILLION PERSONS in the United States alone.[1] Although next-generation sequencing is revolutionizing their diagnosis, the sheer number of distinct conditions (more than 7000 [https://globalgenes.org/rare-list]) and the limited number of patients affected by each rare disease present major challenges for drug development.

This report shows a path to personalized treatment for patients with orphan diseases. It describes the identification of a novel mutation in a child with neuronal ceroid lipofuscinosis 7 (CLN7, a form of Batten's disease), a rare and fatal neurodegenerative disease.[2,3] Identification of the mutation was followed by the development and clinical deployment, within 1 year, of a tailored drug to treat the patient (Figure 1A).

October 9, 2019
DOI: 10.1056/NEJMoa1813279

Figure 1. Study Timeline and Genetic Diagnosis.

The New York Times

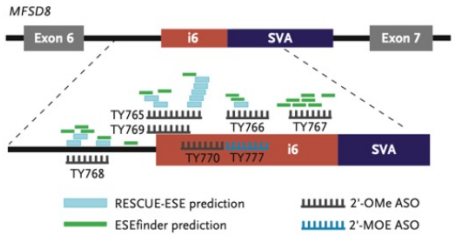
Scientists Designed a Drug for Just One Patient. Her Name Is Mila.

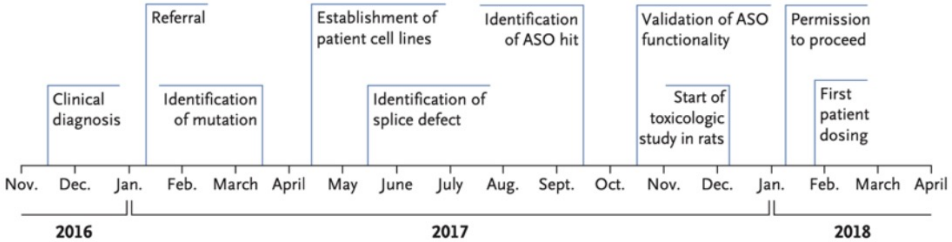
An achievement in ultra-personalized medicine also raises questions about fairness and regulation.

Julia Vitarello with her daughter, Mila, 8, who has a rare neurological disorder. Scientists were able to create a drug to treat only the form of the illness she has.
Nick Cote for The New York Times

CLN7 / Batten's Disease

- Deep intronic splice variant in MFSD8
- Splice-modulating ASO (partially) restoring normal splicing





1M 1M

1 mutation 1 medicine

European collaboration
to treat 1 patient with 1 mutation
with anti-sense oligo nucleotide therapy

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Wie kann man Therapieerfolg bei einer seltenen Erkrankung n

Zu welch

Trial Readiness

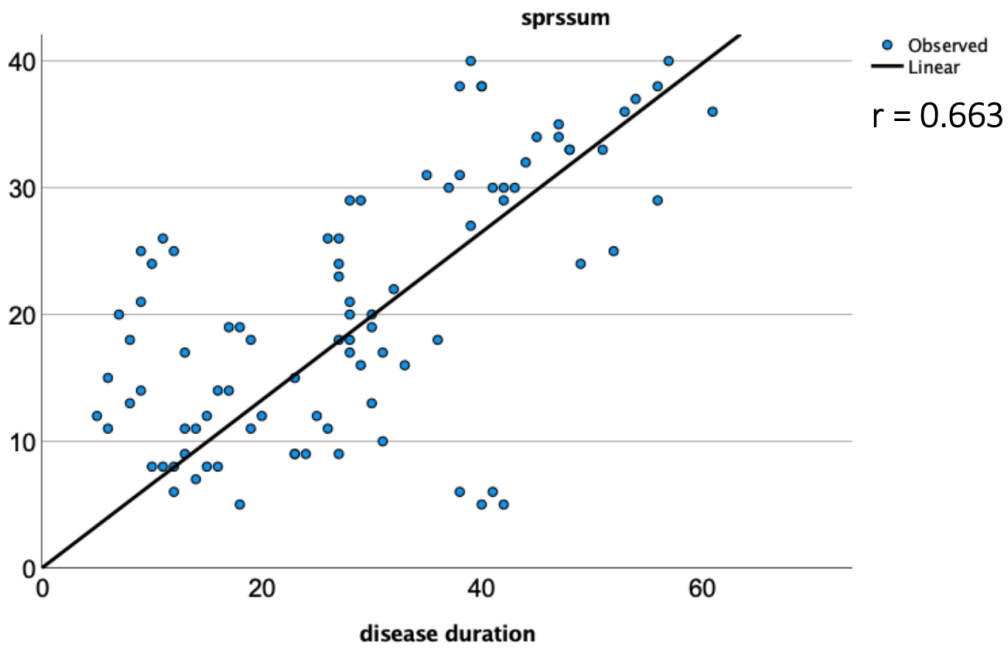
Welches Risiko kann man mit einer Behandlung eingehen?

Universitätsmedizin Essen

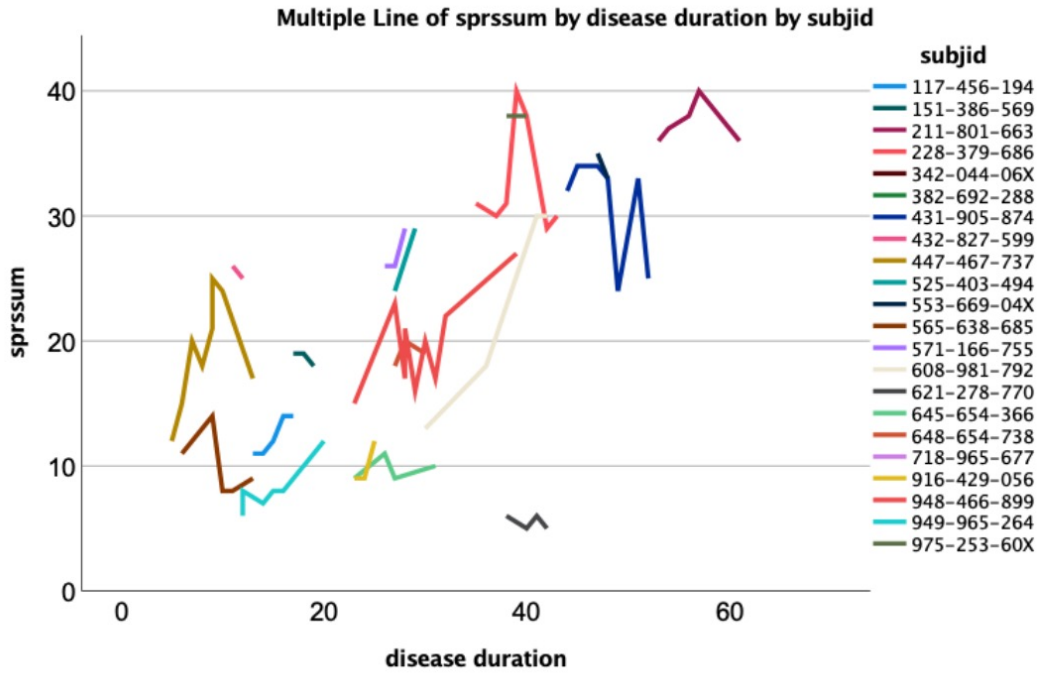
Klinik für Neurologie

treat HSP .net

SPRS



r = 0.663 ($p < 0.001$)



Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Physiotherapie bei HSP

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Was kann man durch PT erreichen?

Spastik →	Besserung der Spastik durch Lockerungsübungen
Paresen/Schwäche →	Krafttraining
Gangstörung →	Gangschulung
Stolpern/Sturzgefahr →	Reaktionsfähigkeit

Klinik für Neurologie

Was kann man durch PT erreichen?

treat HSP .net

Moove-Trainingsprogramm

Moove ist ein Physiotherapieprogramm speziell für die HSP. Die Übungen in Moove sollen Ihnen dabei helfen, stärker und beweglicher zu werden und Ihre Sicherheit und Reaktionsfähigkeit im Alltag zu verbessern.

Schritt 1: Ziele

Was möchten Sie erreichen? Wollen Sie wieder beweglicher werden? Kraft aufbauen? Mehr Sicherheit in Alltagsbewegungen erreichen? Definieren Sie gemeinsam mit Ihrem Physiotherapeuten*in realistische, alltagsrelevante und ganz persönliche Ziele.

Schritt 2: Trainingsplan

Wählen Sie gemeinsam mit Ihrem Therapeuten Übungen aus dem Moove-Programm aus. Passen Sie Schwierigkeitsgrad und Schwerpunkt der Übungen gemeinsam an. So können Sie Ihren persönlichen Trainingsplan festlegen.

Schritt 3: Lernen

Erlernen Sie die korrekte Ausführung der Moove - Übungen gemeinsam mit Ihrem Physiotherapeuten*in. So stellen Sie sicher, dass Sie Ihre Trainingsziele erreichen können und vermeiden Verletzungen.

Schritt 4: Trainieren

Integrieren Sie das regelmäßige Trainieren in ihren Tagesablauf. Üben Sie zu festen Zeiten. Schaffen Sie sich Anreize zum Üben: ein Trainingspartner, der gleichzeitig mit ihnen trainiert, auch wenn Sie vielleicht gar nicht am selben Ort sind? Eine Belohnung nach dem Training? Wie können Sie sich am besten zum Training motivieren?

Schritt 5: Anpassen

Analysieren Sie nach einigen Wochen: ist es Ihnen gelungen, regelmäßig zu trainieren? Haben Sie Ihre Ziele erreicht? Ziehen Sie gemeinsam mit Ihrem Physiotherapeuten*in Zwischenbilanz und passen Sie Ihren Trainingsplan an.

Übersicht über die Übungen

Hier finden Sie eine Übersicht über alle Moove-Übungen. Klicken Sie einfach auf ein Bild, um zu einer ausführlichen Video-Anleitung zu gelangen. Viel Spaß!

01 Fuß tippen

Setzen Sie Ihren Fuß wiederholt auf eine Box auf und verbessern Sie Ihre Schritthöhe.

02 Box (seitlich)

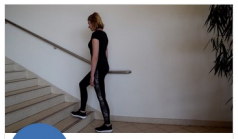
Steigen Sie seitlich über eine Box und wieder zurück. So trainieren Sie Gewichtsverlagerung von einem Bein aufs andere.

03 Hölzle

Steigen Sie vorwärts oder seitwärts über am Boden liegende Hölzer, um Schrittlänge und -höhe zu trainieren.

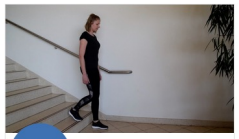
04 Kniestand

Setzen Sie im Kniestand Ihr Bein nach vorne oder zur Seite. Mit dieser Übung trainieren Sie die Gewichtsverlagerung von einem Bein aufs andere.



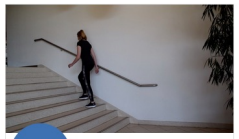
05 Stufe hoch

Steigen Sie eine Treppenstufe hinauf und rückwärts wieder hinab.



06 Stufe runter

Steigen Sie eine Treppenstufe hinab und rückwärts wieder hinauf.



07 Treppentraining

Steigen Sie eine Treppe hinauf und wieder hinab.

08 Gangvarianten

Trainieren Sie verschiedene Gangweisen, um Schrittlänge und -höhe zu verbessern und die Bewegungsfähigkeit zu verbessern.

www.treathsp.net/klinik/physiotherapie

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

Was kann man durch PT erreichen?

treat HSP .net

Moove-Trainingsprogramm

Moove ist ein Physiotherapieprogramm speziell für die HSP. Die Übungen in Moove sollen Ihnen dabei helfen, stärker und beweglicher zu werden und Ihre Sicherheit und Reaktionsfähigkeit im Alltag zu verbessern.

Schritt 1: Ziele

Was möchten Sie erreichen? Wollen Sie wieder beweglicher werden? Kraft aufbauen? Mehr Sicherheit in Alltagsbewegungen erreichen? Definieren Sie gemeinsam mit Ihrem Physiotherapeuten*in realistische, alltagsrelevante und ganz persönliche Ziele.

Schritt 2: Trainingsplan

Wählen Sie gemeinsam mit Ihrem Therapeuten Übungen aus dem Moove-Programm aus. Passen Sie Schwierigkeitsgrad und Schwerpunkt der Übungen gemeinsam an. So können Sie Ihren persönlichen Trainingsplan festlegen.

Schritt 3: Lernen

Erlernen Sie die korrekte Ausführung der Moove - Übungen gemeinsam mit Ihrem Physiotherapeuten*in. So stellen Sie sicher, dass Sie Ihre Trainingsziele erreichen können und vermeiden Verletzungen.

Schritt 4: Trainieren

Integrieren Sie das regelmäßige Trainieren in ihren Tagesablauf. Üben Sie zu festen Zeiten. Schaffen Sie sich Anreize zum Üben: ein Trainingspartner, der gleichzeitig mit ihnen trainiert, auch wenn Sie vielleicht gar nicht am selben Ort sind? Eine Belohnung nach dem Training? Wie können Sie sich am besten zum Training motivieren?

Schritt 5: Anpassen

Analysieren Sie nach einigen Wochen: ist es Ihnen gelungen, regelmäßig zu trainieren? Haben Sie Ihre Ziele erreicht? Ziehen Sie gemeinsam mit Ihrem Physiotherapeuten*in Zwischenbilanz und passen Sie Ihren Trainingsplan an.

Physiotherapy in Hereditary Spastic Paraplegia

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our disclaimer for details.

Sponsor:
University Hospital Tuebingen

Information provided by (Responsible Party):
Prof. Dr. Ludger Schöls, University Hospital Tuebingen

Study Details | Tabular View | No Results Posted | Disclaimer | How to Read a Study Record

Tracking Information	
First Submitted Date ICMJE	May 20, 2019
First Posted Date ICMJE	May 23, 2019
Last Update Posted Date	May 23, 2019

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

www.treathsp.net/klinik/physiotherapie

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Medikamente bei HSP

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

- ✓ Baclofen (z.B. Lioresal® oral oder intrathekal)
- ✓ Tizanidin (z.B. Sirdalud®)
- ✓ Tolperison (z.B. Viveo®) → „off label“ bei HSP in Deutschland

  (Cave: Hautreaktionen, anaphylaktische Reaktionen / anaphylaktischen Schock)
- ✓ Fampyra® (Fampiridin; 4-Aminopyridin) → „off label“ bei HSP in Deutschland
- ✓ Cannabis (z.B. Dronabinol; Sativex®) → „off label“ bei HSP in Deutschland
- ✓ Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Clonazepam)

  (Cave: Sedierender Effekt, Abhängigkeit!)
- ✓ Dantrolen

  (Cave: Lebertoxizität)

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Funktionelle Elektrostimulation (FES)

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Was kann die FES bewirken?

- ✓ Verbesserte Fusshebung
- ✓ Natürlicheres Gangbild
- ✓ Erhöhte Gehgeschwindigkeit
- ✓ Reduktion von muskuloskeletalen Schäden

Voraussetzungen

- ✓ Alleiniges Aufstehen und Hinsetzen
- ✓ Gehen ohne Hilfe zumindest über kurze Distanz

Kontraindikationen

- ✓ Herzschrittmacher
- ✓ Epileptische Anfälle

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Botox bei HSP

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

Botox – aktuell zugelassene Indikationen

treatHSP.net

OFF Label

Jahr	Prä-parat	Indikation
1993	Abo	Spasmus hemifacialis
1993	Abo	Blepharospasmus
1993	Ona	Blepharospasmus
1993	Ona	Spasm
1995		

Klinik für Neurologie

Warum sind viele HSP Patienten für eine Botox Therapie geeignet?

treat HSP .net

„Positive“ Symptome:

- ✓ Geschwindigkeitsabhängiger Anstieg des Muskeltonus
- ✓ Gesteigerte Dehnungsreflexe
- ✓ Pathologische Dehnungsreflexe (z.B. Babinski)
- ✓ Synergistische Massenbewegungen

„Negative“ Symptome:

- ✓ Muskelschmerzen und Krämpfe
- ✓ Parese (reduzierte Kraft, verlangsamte Bewegung)

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurolog

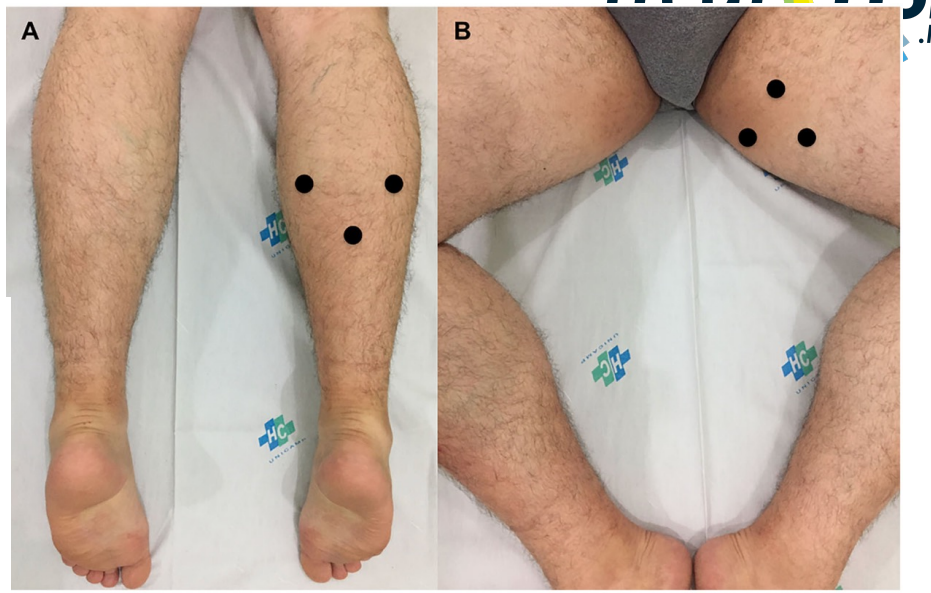
RESEARCH ARTICLE

Randomized Trial of Botulinum Toxin Type A in Hereditary Spastic Paraplegia — The SPASTOX Trial

Fabricio Diniz de Lima, MD, MSc,[1] Ingrid Faber, MD, PhD,[1] Katiane R. Servelhere, PhD,[1]
Maria Fernanda R. Bittar, PhD,[1] Alberto R.M. Martinez, MD, PhD,[1] Luiza G. Piovesana, MD, MSc,[1]
Melina P. Martins, MD,[1] Carlos Roberto Martins, Jr., MD, PhD,[1] Tatiana Benaglia, PhD,[2] Benilton de Sá Carvalho, PhD,[2]
Anamarli Nucci, MD, PhD,[1] and Marcondes C. França, Jr., MD, PhD[1*]

[1]Department of Neurology, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil
[2]Department of Statistics, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

	Treatment (BoNT-A)		Placebo (0.9% saline)		
	Pre	Post	Pre	Post	*P*
Outcomes	n = 54	n = 52	n = 51	n = 51	
Primary outcome[a]					
Maximal gait velocity (m/s)	1.02 ± 0.57	1.01 ± 0.59	0.98 ± 0.53	0.96 ± 0.53	0.39
Secondary outcomes[a]					
Self-selected gait velocity (m/s)	0.77 ± 0.38	0.74 ± 0.37	0.73 ± 0.35	0.78 ± 0.49	0.26
Spasticity (MAS)					
Hip adductors muscles	1.47 ± 0.72	1.12 ± 0.74	1.59 ± 0.70	1.57 ± 0.81	*0.01*
Triceps surae muscles	1.71 ± 0.82	1.55 ± 0.88	1.63 ± 0.80	1.51 ± 0.81	0.21
Muscle strength (MRC)					
Hip adductors muscles	4.84 ± 0.46	4.55 ± 0.77	4.82 ± 0.36	4.76 ± 0.42	0.10
Triceps surae muscles	4.94 ± 0.30	4.95 ± 0.20	4.99 ± 0.07	4.97 ± 0.12	0.99
SPRS	16.8 ± 8.25	16.40 ± 8.04	17.88 ± 8.29	17.59 ± 8.52	0.43
BPI-S	1.76 ± 2.35	1.58 ± 2.32	1.81 ± 2.20	1.56 ± 2.16	0.83
BPI-I	1.29 ± 2.21	1.16 ± 2.22	1.10 ± 1.66	1.13 ± 1.92	0.75
MFIS	24.36 ± 20.80	26.39 ± 20.38	22.06 ± 18.38	20.46 ± 17.84	0.88
MFIS-P	14.57 ± 10.46	14.24 ± 10.57	13.28 ± 10.16	112.52 ± 9.91	0.71
MFIS-C	7.13 ± 9.91	6.31 ± 9.07	6.18 ± 7.76	5.44 ± 7.49	0.84
MFIS-PS	2.66 ± 2.84	2.84 ± 2.84	2.60 ± 2.65	2.50 ± 2.51	0.57
Subjective perceptions[b]	n = 51		n = 51		
Negative					
Global worsening	14 (27.5%)		7 (13.7%)		0.17
Worsening in gait	7 (13.7%)		4 (7.8%)		0.50
Positive					
Beneficial events	23 (45.1%)		16 (31.4%)		0.16
Improvement in gait	14 (27.5%)		12 (23.5%)		0.80
Improvement of pain	5 (9.8%)		1 (1.9%)		0.22
Reduction in falls and stumbles	3 (5.9%)		1 (1.9%)		0.62
Improvement in standing up, stair climbing, range of motion, balance, cramps, clonus, humor, sexual function, or walking endurance	7 (13.7%)		8 (15.7%)		1.00



- ✓ 55 Patienten (27 Botox; 28 Placebo)
- ✓ Cross over Design

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

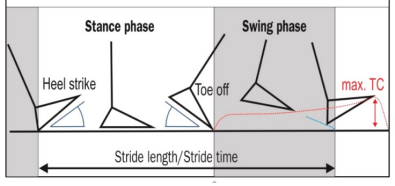
treat HSP .net

	Baseline	1-Monats-Visite	*3-Monats-Visite**
Zeitkorridor		d21–d36	*≥ 12 W.*
Behandlung mit BoNTA	X		*falls indiziert*
Formulierung Behandlungsziele (SMART)	X		
Erfassung Behandlungsziele (GAS) und AE		X	
MoCA	X		
Erfassung Medikation und Heilmittelth.	X	X	*X*
mAS (Adduktoren, Quadriceps, Gastroc./Soleus, TP)	X	X	*X*
SPRS inkl. 10-M.-Gehstrecke und Treppensteigen	X	X	*X*
Mobile GaitLab (preferred speed)		1	*1*
4x 10-Meter	X	X	*X*
2x 10-Meter Dual-Task	X	X	*X*
Timed-Up-And-Go	X	X	*X*
Fragebögen Patienten:			
SF-12	X	X	*X*
FES-I	X	X	*X*
FOF	X	X	*X*

Spatio-temporal gait parameters

Stride time	Heel strike angle
Stance time	Toe off angle
Swing time	Max. toe clearance
Stride length	
Gait velocity	

Coefficient of variance (CV)



- ✓ Multicenter (Tübingen, Erlangen, Essen), ca. 60 Patienten
- ✓ Verschiedene Outcome Parameter
- ✓ Sensor-basierte Ganganalyse

} Auswertung erfolgt aktuell!

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Hydrotherapie bei HSP

20 JAHRE 1998 - 2018

TWS

TOM WAHLIG STIFTUNG

HSP SELBSTHILFE

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Einschlusskriterien

- Diagnose einer HSP
- Alter > 18 Jahre
- Fähigkeit mindestens eine Strecke von 4x10 m zu gehen bzw. bis zu 2 Minuten im selbst gewählten gewöhnlichen, langsamen oder schnellen Tempo zu gehen
- Fähigkeit zu sprechen und zu lesen
- Einwilligungsfähigkeit der Patienten nach der Aufklärung

Ausschlusskriterien

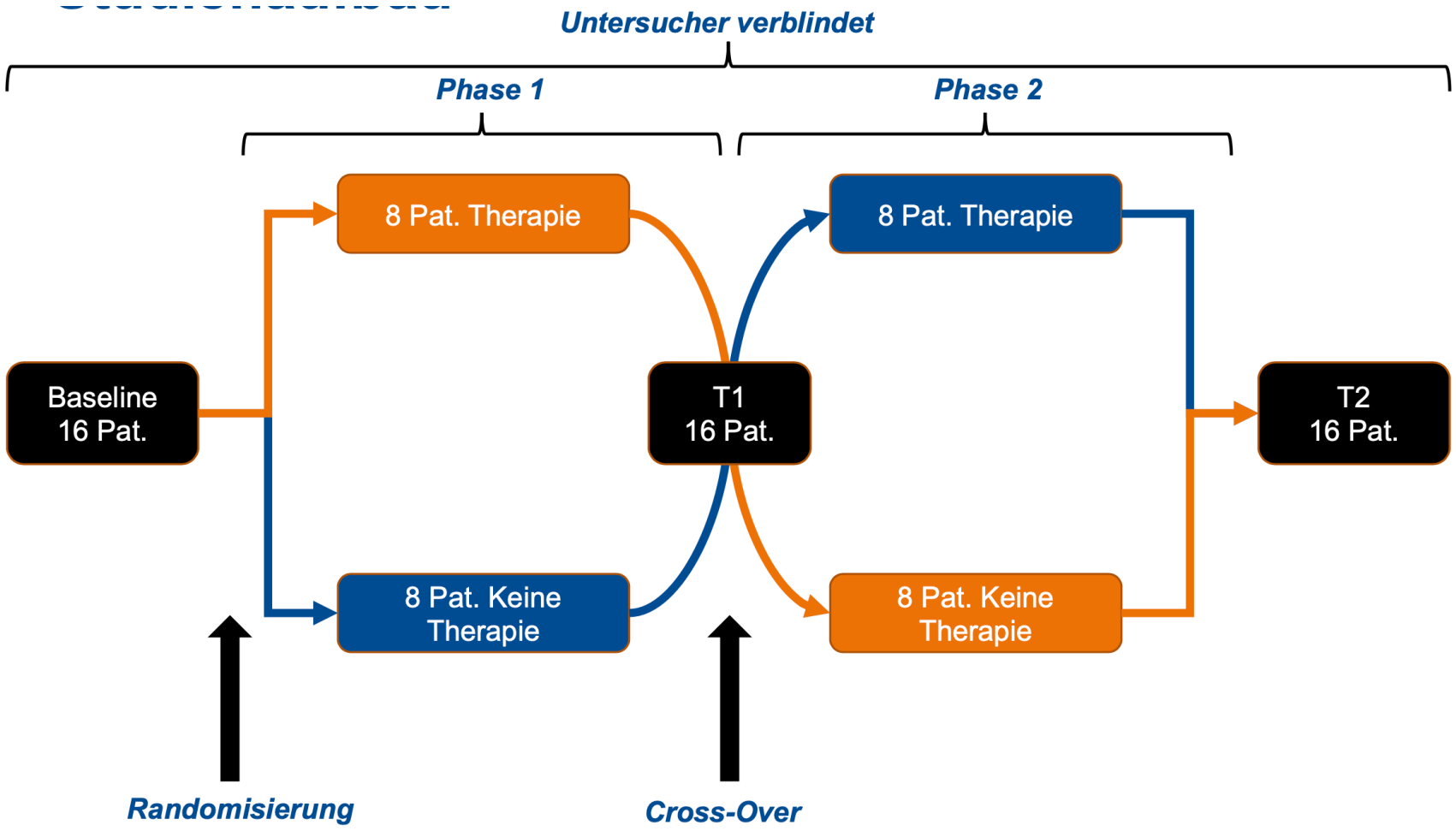
- Aphasie und Alexie
- Nicht-Schwimmer
- Höhergradige kognitive Defizite
- Sehstörungen, die das Lesen unmöglich machen
- Unfähigkeit des Probanden die Aufklärung/ den Ablauf der Studie zu verstehen

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

treat HSP .net



Translational Neuro- and Behavioral Sciences

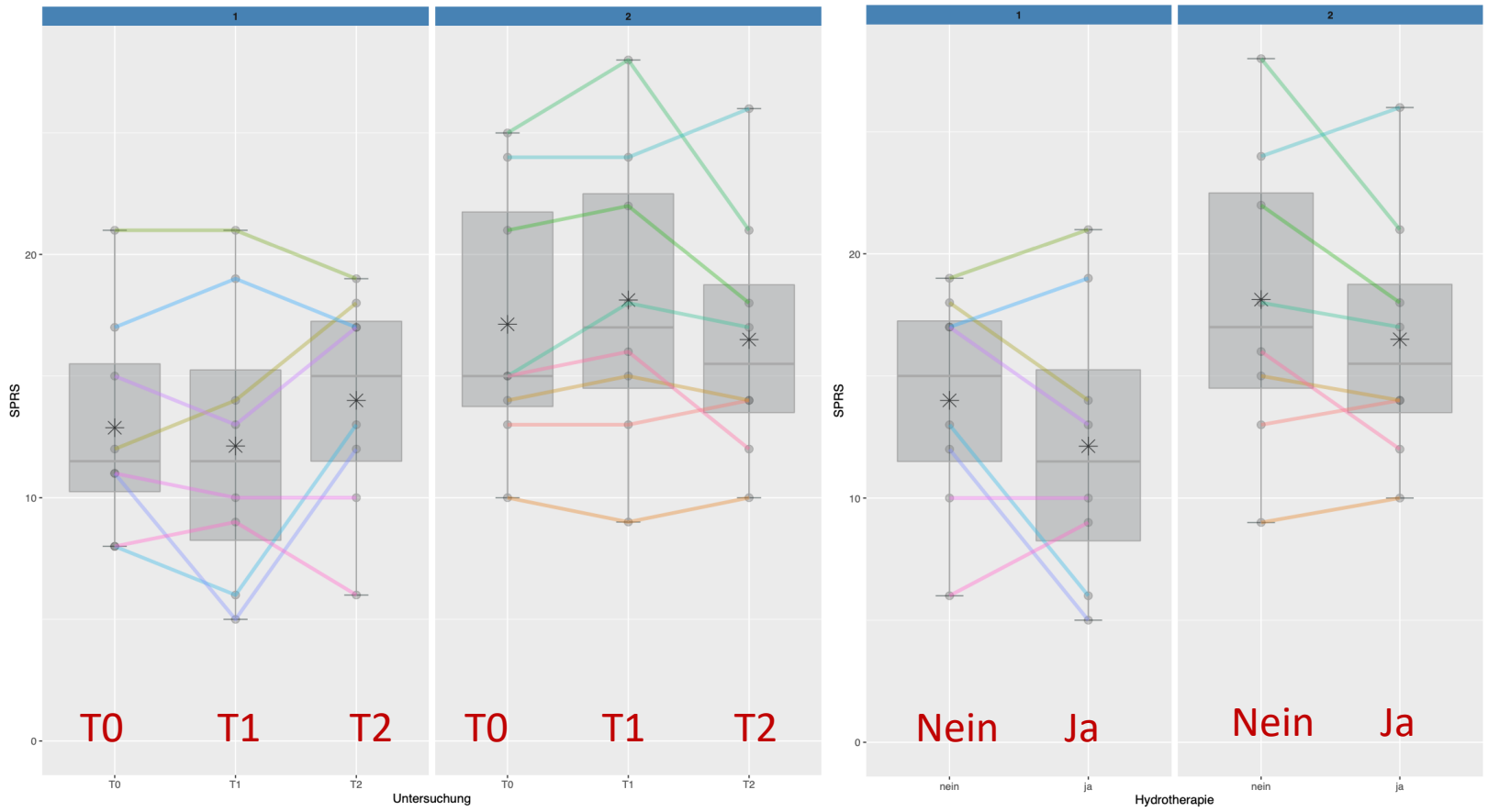
Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

SPRS vor und nach Hydrotherapie

treat HSP .net

Gruppe 1 Gruppe 2 Gruppe 1 Gruppe 2



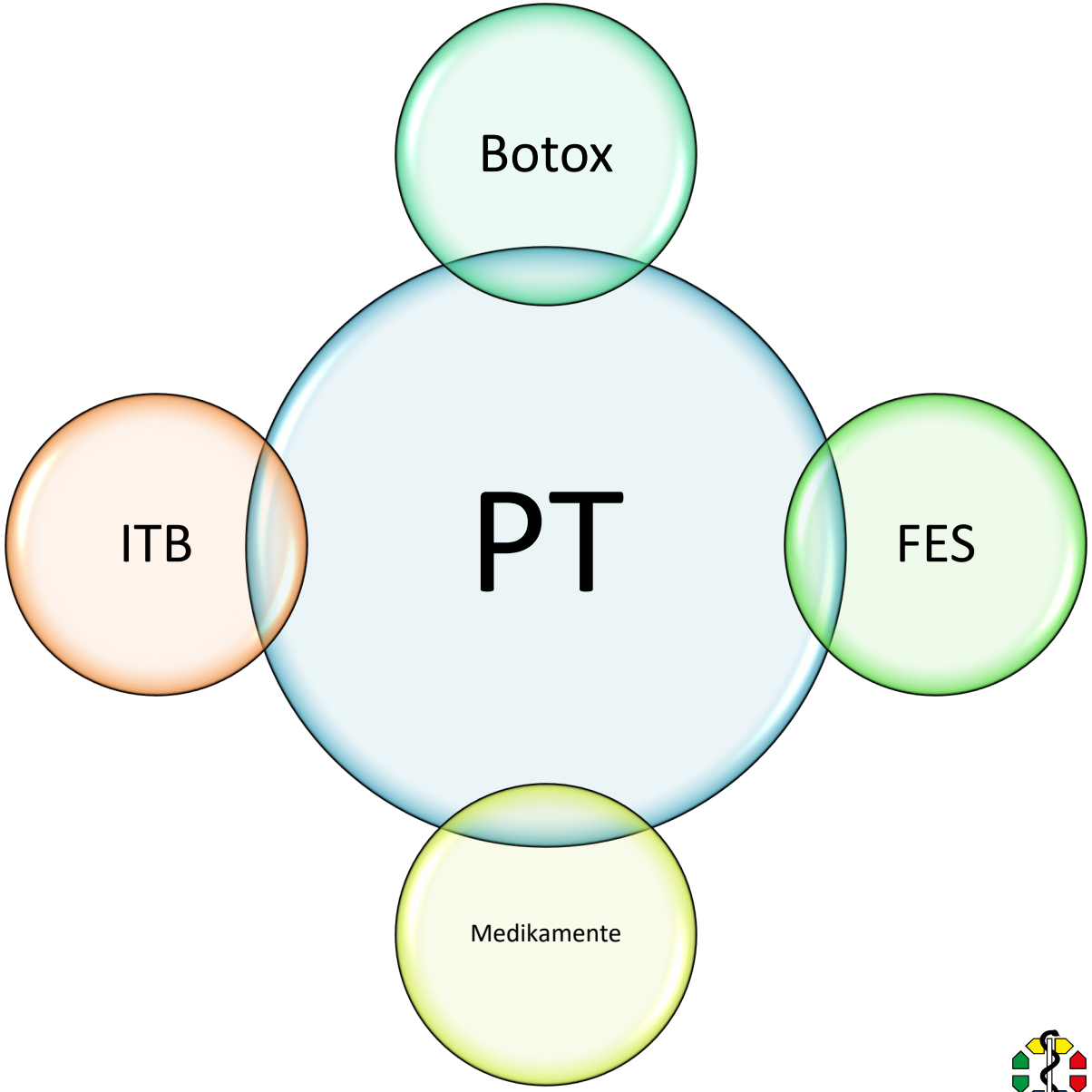
Untersuchung T0, T1, T2

Hydrotherapie

Translational Neuro- and Behavioral Sciences

Universitätsmedizin Essen

Symptomatische HSP Behandlung



Klinik für Neurologie

treat HSP .net

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

HSP SELBSTHILFE

20 JAHRE 1998 - 2018
TWS TOM WAHLIG STIFTUNG

Universitätsmedizin Essen

Klinik für Neurologie

Anmeldung

0201 – 723 83823

oder

0201 – 723 6513

nicole.wiesenberg@uk-essen.de

stephan.klebe@uk-essen.de

https://www.treathsp.net/

Universitätsmedizin Essen