17. Bundestreffen der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.

Paderborn, 3. Oktober 2026

Hotel Vivendi, Balhorner Feld 11, 33106 Paderborn




BUSSARD

Neues aus der Forschung zur HSP

Paderborn, 3. Oktober 2026

PD Dr. Tim W. Rattay

Inhalte für heute

- Neues aus Kiel (und von mir)
- treatHSP Projekte und Verbesserung des SPRS
- Was hat sich bei der Therapieforschung verbessert?
- Ziel der HSP Wissenschaftler: Vernetzung
- Welche Publikationen aus den letzten zwei Jahren im HSP Feld sind von besonderem Interesse?

Neues aus Kiel (und von mir)

Was gibt's neues?

- *Erster Vortrag auf dem Bundestreffen seit meiner „Umsiedelung" nach Kiel*
- *Vorgestellt der von Rebecca Schüle in Braunlage 2013 als ihr „Nachfolger" in Tübingen bevor Sie zwei Jahre nach Miami, USA ging.*

Hertie-Institut
für klinische Hirnforschung

DZNE

Eberhard-Karls-Universität
UKT
Universitätsklinikum Tübingen

Aktuelles aus HSP-Forschung und -Therapie

Vortrag für das Jahrestreffen der HSP-Selbsthilfegruppe
Braunlage 2014

Dr. Tim W. Rattay

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

Was gibt's neues?

- *Umzug Großraum Kiel, Ende 2023, seit 01/2024 UKSH Kiel Neurologie, seit 04/2024 Fakultätsmitglied in Kiel aufgrund der sogenannten „Umhabilitation"*
- *Übernahme der Leitungsfunktion des **ZSNE Kiel** seit 03/2025*
  - *Neuer Schwerpunkt in der Versorgung seltener genetischer Erkrankungen (nicht nur HSP)*
  - *Unterschiede Kiel / Tübingen*
- *HSP-Spezialambulanz im **ZSNE Kiel** seit ~Mitte 2025, assoziiertes treatHSP Zentrum, „**endlich**" nach Stephan Klebes Weggang wieder HSP-Ambulanz in Kiel*

HSP-Spezialambulanz Kiel

In unserer Spezialambulanz betreuen wir erwachsene Patientinnen und Patienten mit hereditären spastischen Spinalparalysen (HSP) individuell und bieten eine differenzierte Diagnostik, eine fachärztliche Beratung sowie passende Therapie- und Behandlungsangebote an.

Als teilnehmende Einrichtung sind wir in die klinischen Studien des internationalen Forschungsnetzwerks TreatHSP sowie in der HSP-Erkrankungsgruppe im Europäischen Referenznetzwerkes für Seltene Neurologische Erkrankungen eingebunden.

Gerne können Sie sich in unserer HSP-Spezialambulanz vorstellen. Bitte nehmen Sie dafür Kontakt über die Lotsin des ZSNE lotsinzsne.kiel@uksh.de mit uns auf.

- *Zusätzliche Angebote:*
  - *Botox (Prof. Zeuner)*
  - *In Planung: MZEB (Transition aus Kindesalter und multiprofessionelle Sprechstunde)*


MEHR ALS DU DIR VORSTELLEN KANNST
Das Clowns-mobil

Was gibt's neues?

- *Umzug Großraum Kiel, Ende 2023, seit 01/2024 UKSH Kiel Neurologie, seit 04/2024 Fakultätsmitglied in Kiel aufgrund der sogenannten „Umhabilitation"*
- *Übernahme der Leitungsfunktion des **ZSNE Kiel** seit 03/2025*
  - *Neuer Schwerpunkt in der Versorgung seltener genetischer Erkrankungen (nicht nur HSP)*
  - *Unterschiede Kiel / Tübingen*
- *HSP-Spezialambulanz im **ZSNE Kiel** seit ~Mitte 2025, assoziiertes treatHSP Zentrum, „**endlich**" nach Stephan Klebes Weggang wieder HSP-Ambulanz in Kiel*
- *Geschäftsführender Oberarzt seit 06/2026*
- *Vorstandsmitglied der AG ZSE e.V. seit 06/2026*
- *seit letzter Woche treatSPG4 und treatSPG11&15 Studieneinschlüsse in Kiel*

treatHSP Projekte und Verbesserung des SPRS

treatSPG4 Studie

- anders als auf der Website der Selbsthilfegruppe erwähnt: https://hsp-selbsthilfegruppe.de/spg4studie2026/
- Durchführung **nicht nur** in Heidelberg, sondern an vielen verschiedenen Standorten im treatHSP Netzwerk → spart Reisezeiten und Kosten
- Vier Besuche in zwei Jahren (halbjährlich)

- Warum?
  - Kleinere Abstände
  - Patientenzentrierte Messpunkte (PROMs)
  - Lebensqualität, nicht-motorische Symptome, Krankheitsverlauf
  - **mSPRS**

SPRS

- 2006 SPRS entwickelt, die Spastic Paraplegia Rating Scale (Schüle et. al)
- Soll Erkrankungsschwere abbilden als objektiver Verlaufsparameter im Erkrankungsverlauf
- Insgesamt 13 Items, jeweils 0-4 Punkte
- Gesamtpunkte: 0-52 Punkte

→Je höher, desto Schwerer betroffen

Item
1. Walking distance without pause
2. Gait quality
3. Maximum gait speed
4. Climbing stairs
5. Speed of stair climbing
6. Arising from chair
7. Spasticity, hip adductor muscles
8. Spasticity, knee extension
9. Weakness, hip abduction
10. Weakness, foot dorsiflexion
11. Contractures of lower limbs
12. Pain due to SP-related symptoms
13. Bladder and bowel function

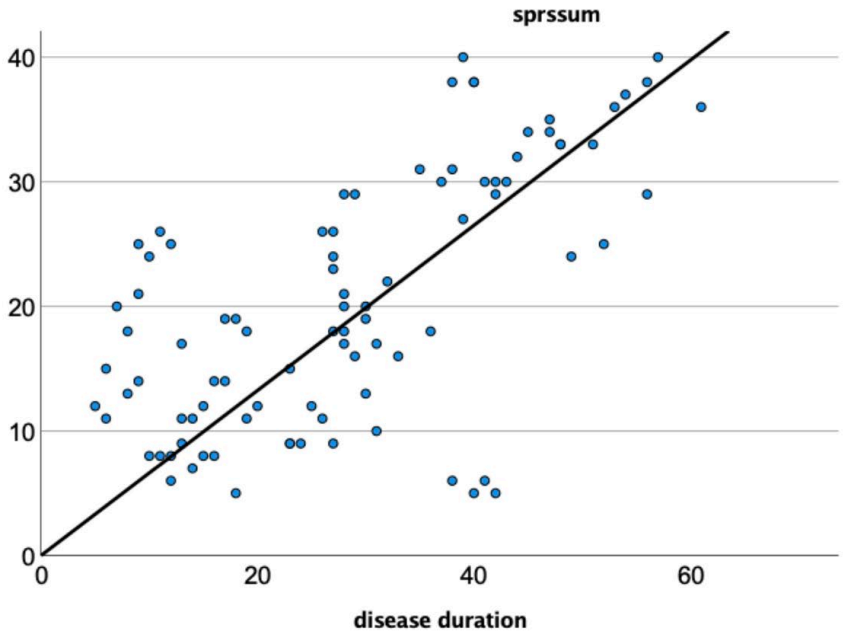
Probleme der SPRS

The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)

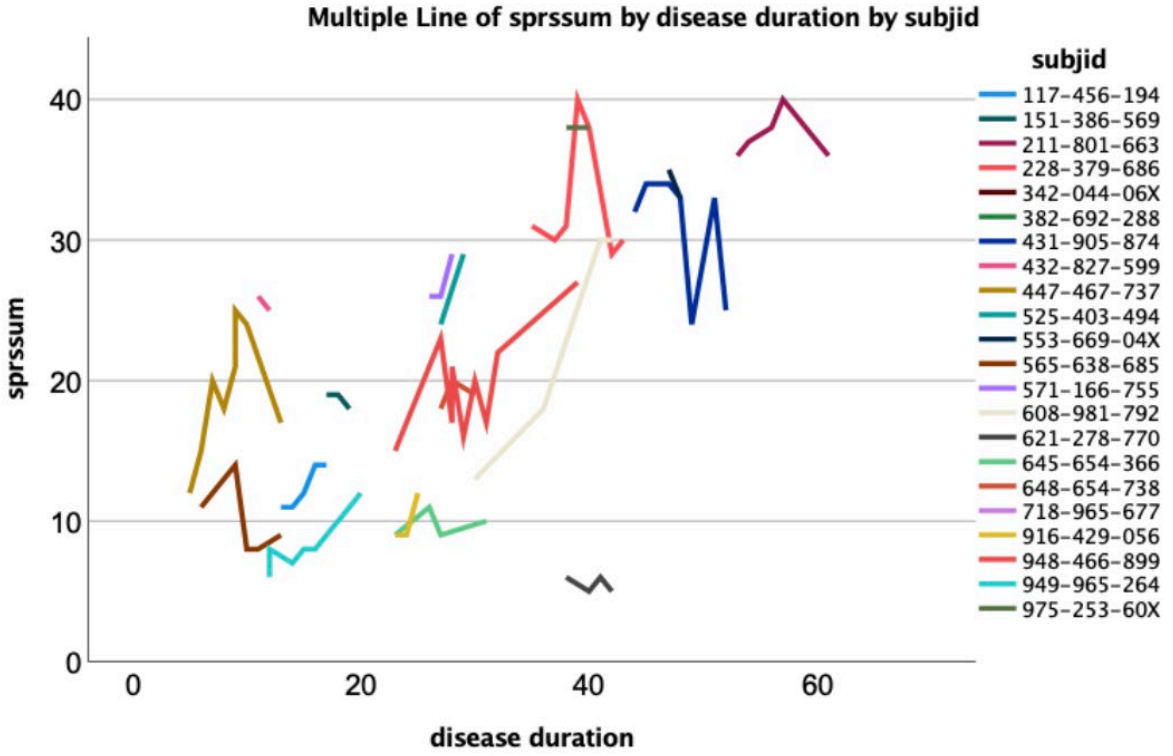
A reliable and valid measure of disease severity

R. Schüle, MD; T. Holland-Letz, MSc; S. Klimpe, MD; J. Kassubek, MD; T. Klopstock, MD; V. Mall, MD; S. Otto, MD; B. Winner, MD; and L. Schöls, MD

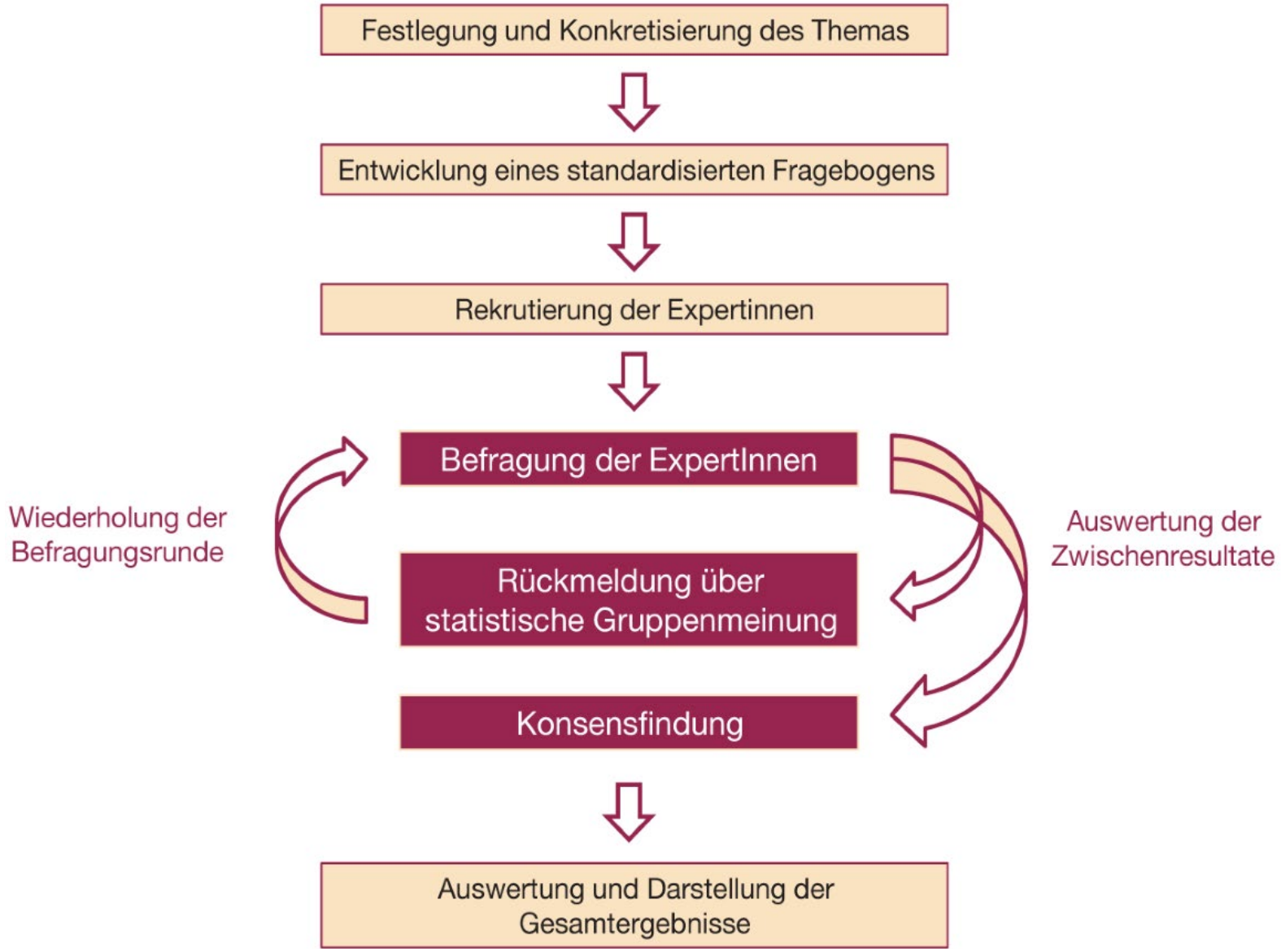
treat HSP .net



r = 0.663 (p < 0.001)



Delphi Verfahren

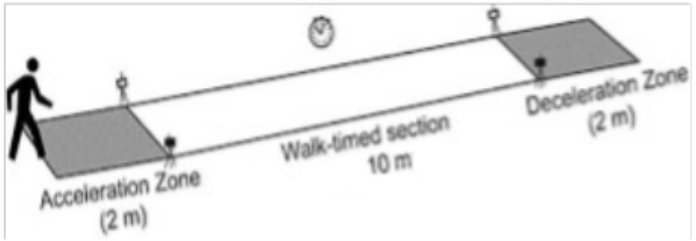


https://link.springer.com/article/10.1007/s00735-013-0094-2

mSPRS = modifiz. SPRS

- 2006 SPRS entwickelt
- Ziel: Optimierung des Scores und Anwendbarkeit bei Kindern
- Beispiele:
  - Stabiler vs. Instabiler im Erkrankungsverlauf
  - Durchführung nicht zielführend (Treppen-Task)
  - Unklar formuliert?
    - Beispiel: Katheternutzung bei Blasenstörung
- Notwendigkeit: Vergleichbarkeit mit bestehenden Daten?

Neuer Test

10 Meter Walk with Flying Start [10mW-SSWS/MWS]	
General Information	*In this test, participants are required to walk 10 meters, with the time to complete the task being recorded and the walking speed calculated. A "flying start" is utilized, where the subject can accelerate for 2 meters before entering the timed 10-meter course and can decelerate for 2 meters after the course (see figure below). The 10MW will be applied at both self-selected speed (SSS) and maximum walking speed (MS). The SSS will be determined by the comfortable walking speed and the MS by the maximum walking speed (no running) chosen by the patient over a 10-meter course. Patients will receive prior instructions and will begin walking upon a verbal command. The speed is only considered for the 10-meter distance between the start and end zones (walk-timed section, see figure below).*
Set-up	*Tape is placed on the floor to mark the course along with 2 additional meters at the beginning and end to permit acceleration and deceleration. An additional target mark (e.g. pylon) is placed at the end of the course to provide an easily visualized goal. The evaluator walks beside the patient. The time measurement begins when the subject's first foot crossed the start line. Timing is stopped when the first foot crossed the stop line, though the patient continues to walk the final 2 meters.* 

Therapieoptionen

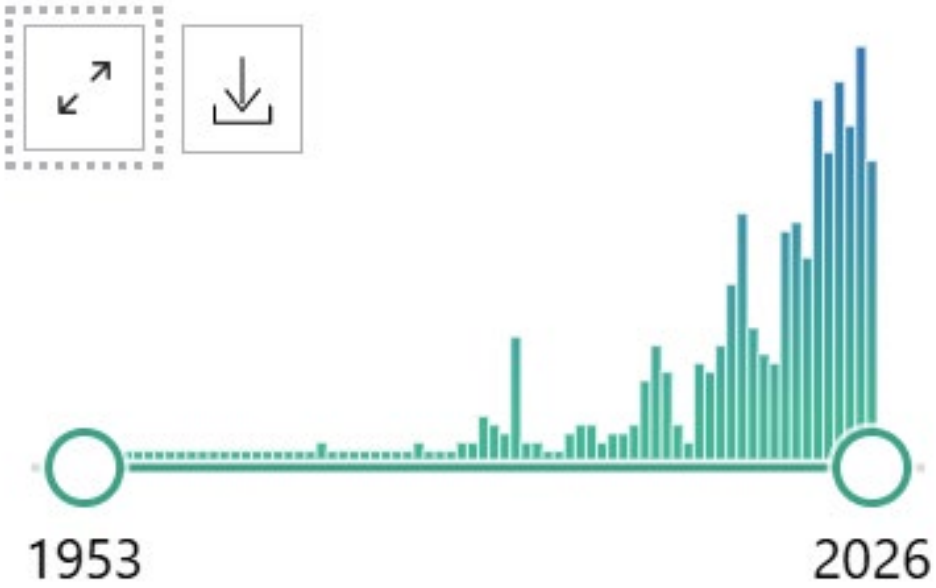
Stand heute

PubMed®

(therapy) AND hereditary spastic paraplegia

Advanced Create alert Create RSS

429 Ergebnisse



→ 343 „neue" seit 2013



Stand 02.10.2026

Grundsätzliches - Evidenz







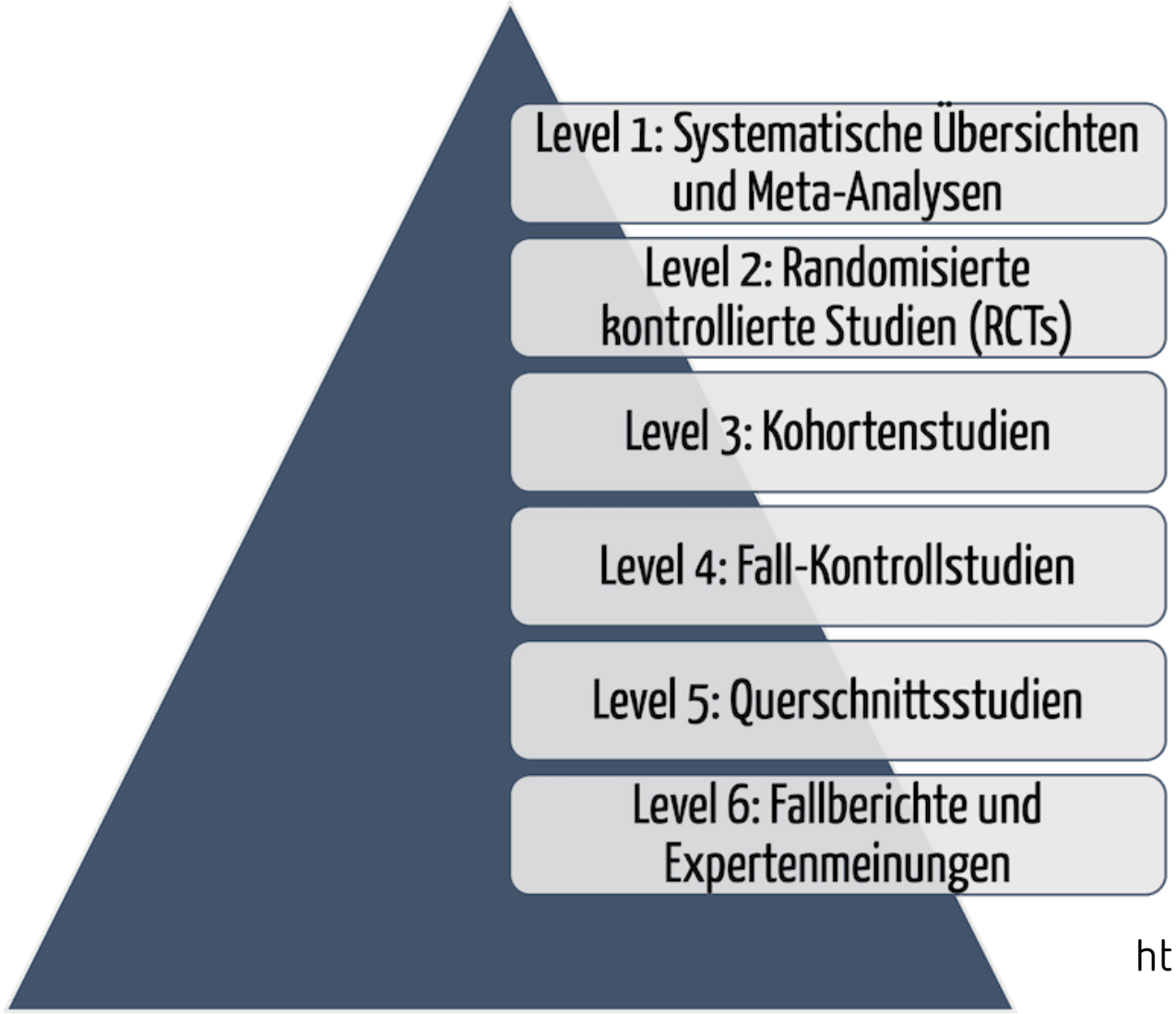
https://gesund.bund.de/evidenzbasierte-medizin-ebm

Tolles Erklärvideo dazu

https://www.youtube.com/watch?v=g1HPtl3Qeck



Evidenzgrade



https://www.johner-institut.de/blog

Von wenig zu....

Evidenz sehr niedrig

Evidenzgrad IV	Einzelfall-darstellungen (= Kasuistiken)	Kein Unbedenklich-keits- und Wirksam-keitsnachweis. Grundlage für neue Therapieansätze.
Evidenzgrad V	**Expertenmeinung**	Kein Unbedenklich-keits- und Wirksam-keitsnachweis. Achtung: Selbst er-nannte Expertinnen und Experten gibt es häufig!

Deutsche Krebsgesellschaft

… zu mehr Evidenz

Evidenz sehr hoch

NACHWEISSTUFE	ANFORDERUNG	ERKLÄRUNG
Evidenzgrad I	Randomisierte, kontrollierte Studien	Standard für die Anerkennung neuer Arzneimittel. Belegt Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.
Evidenzgrad II	Epidemiologische Kohortenstudien	Standard für Arzneimittel, die bereits angewendet werden. Belegt Unbedenklichkeit und Wirksamkeit
Evidenzgrad III	Nicht randomisierte Studien, Studien ohne Kontrollgruppen	Er gibt Hinweise auf Wirksamkeit, gilt aber nicht als Beweis. Grundlage für randomisierte, kontrollierte Studien.

Deutsche Krebsgesellschaft

Leitlinien

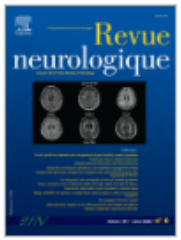
- S1 – Eine Expertengruppe gibt eine Handlungsempfehlung, ohne dabei ein bestimmtes Vorgehen einzuhalten.
- S2k – Ein zu diesem Zweck ausgewähltes Gremium gelangt nach einem vorgegebenen Verfahren zu einer gemeinsamen Empfehlung („k“ steht für Konsensus, also Übereinstimmung).
- S2e – Evidenzbasierte Leitlinie, die aus einer systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung der Fachliteratur entsteht („e“ steht für Evidenz).
- S3 – Dies ist das höchste Leitlinien-Niveau und vereint die Qualitäten der S2k- und S2e-Leitlinien.

https://gesund.bund.de/evidenzbasierte-medizin-ebm

ELSEVIER

Revue Neurologique

Volume 181, Issue 6, June 2025, Pages 471-482



Practice guidelines

French guidelines for the diagnosis and management of pure hereditary spastic paraplegia ☆

L. Mania-Pâris [a], C. Ewenczyk [b], G. Nicolas [c], M. Anheim [d], A. Durr [b], B. Pichon [e], M.-E. Isner-Horobeti [f], C. Angelini [g], C. Goizet [g], A. Roubertie [h], B. Soudrie [i], J.-B. Davion [j], I. Marolleau [k], I. Maumy [k], V. Pichon [k], C. Thauvin [l m], Q. Thomas [a l m]

Therapie & Versorgung

Übersetzung: Management der reinen HSP ist multidisziplinär. Sie zielt darauf ab, **Komplikationen zu verhindern und eine symptomatische Behandlung** in allen Stadien der Krankheit vorzuschlagen. Sie stützt sich in erster Linie auf die **motorische Rehabilitation** durch Physiotherapie und körperliche Aktivität**. Psychologische Unterstützung** sollte ab dem Zeitpunkt der Bekanntgabe der Diagnose und während der gesamten Nachsorge angeboten werden. Die multidisziplinäre Nachsorge wird vom Hausarzt in Absprache mit dem Facharzt für Kinderneurologie oder Neurogenetik koordiniert und schließt auch einen Arzt für physikalische Medizin und Rehabilitation sowie paramedizinisches Fachpersonal (wie Physiotherapeuten, Sozialarbeiter, Ergotherapeuten und Psychologen) ein.

Therapie des spastischen Syndroms

PDF-Download

Stand: 1.12.2024

Online seit: 19.2.2025

AWMF-Registernummer: 030/078

Entwicklungsstufe: S2k

Gültig bis: 30.11.2029

Zuletzt bearbeitet am: 19.2.2025

Zitierhinweis:
Platz T, Liepert J, Abel U, Ahmadi R, Bahm J, Benz V, Engel A, Heitling A, Kolbenschlag J, Kranz G, Pucks-Faes E, Schlaeger R, Vogel M, Volbers B, Wissel J. Therapie des spastischen Syndroms, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR)

Koordination
Prof. Dr. Thomas Platz, Greifswald
t.platz@bdh-klinik-greifswald.de
Prof. Dr. Joachim Liepert, Allensbach

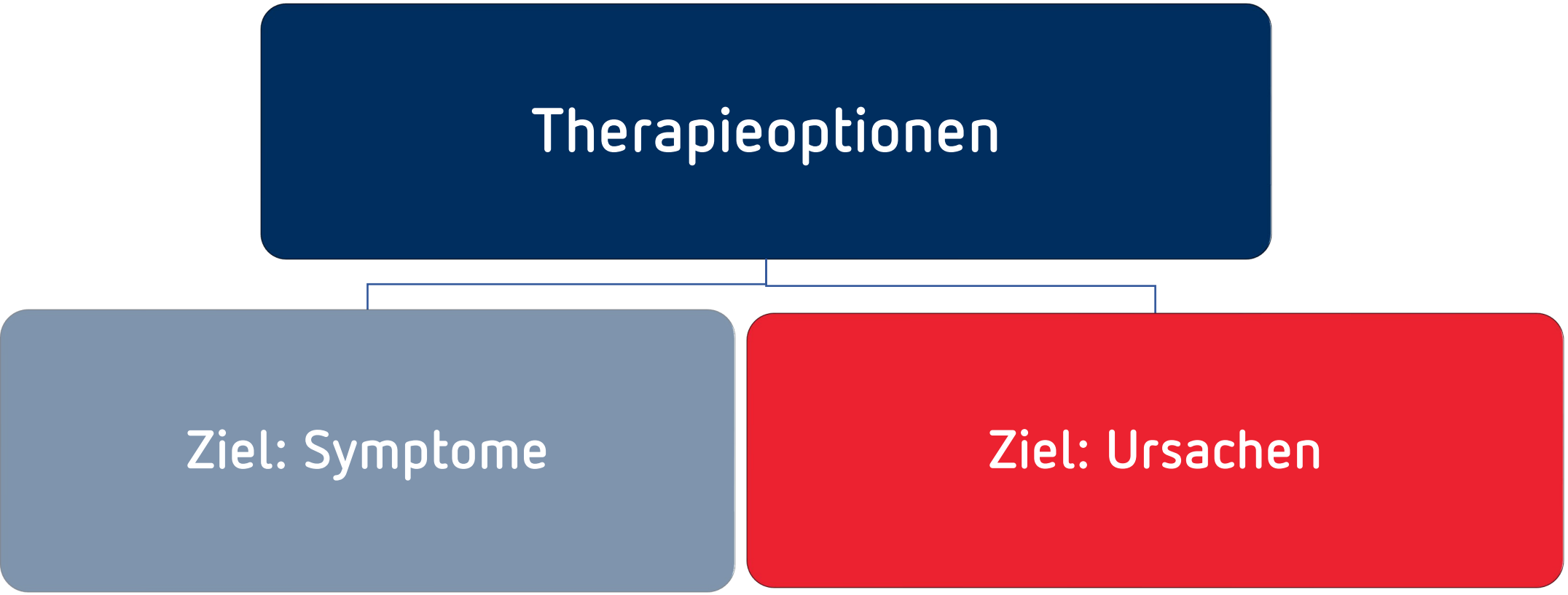
Was Sie brauchen?

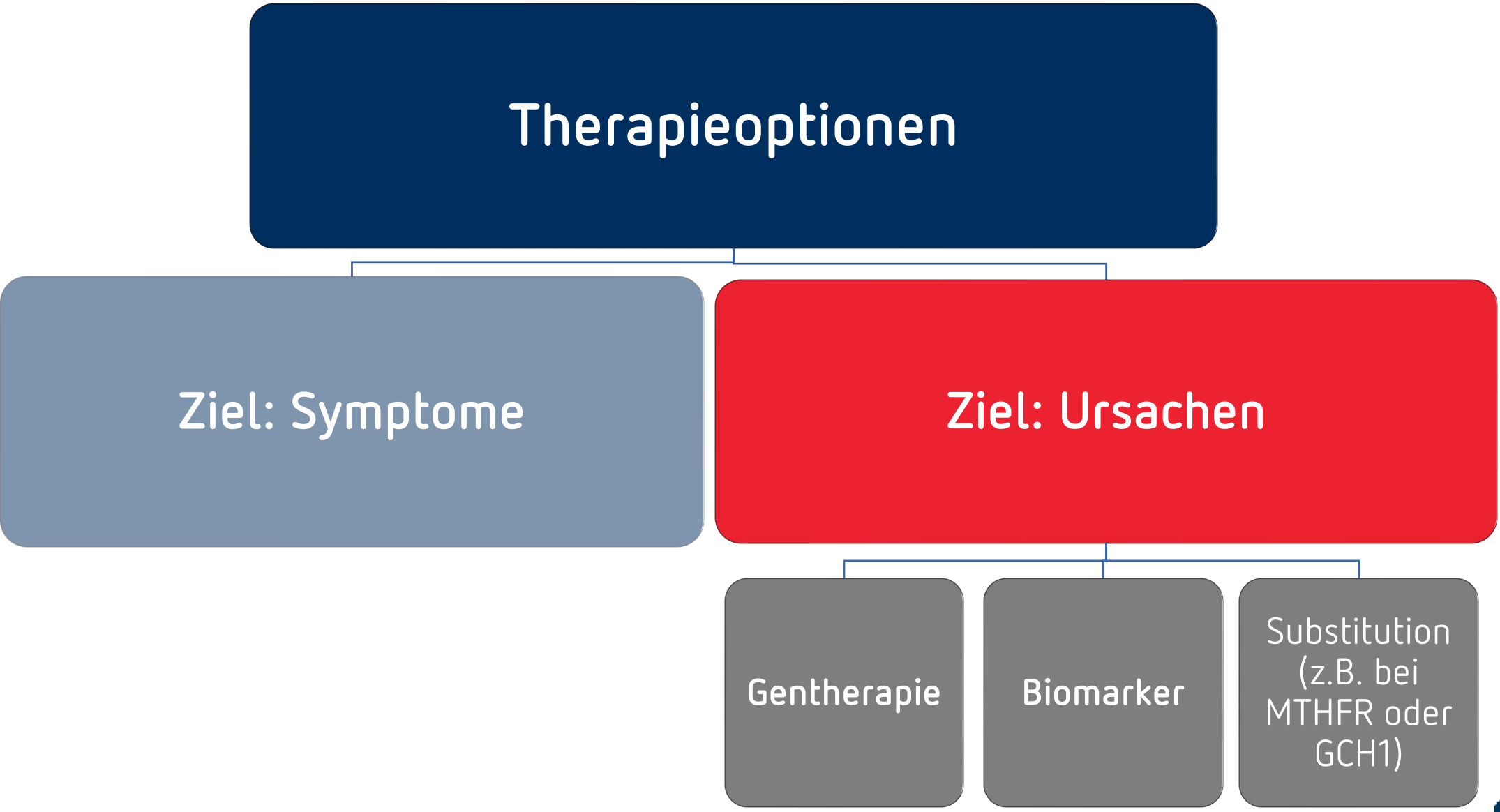
→ Eine deutschlandweite Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der HSP

Warum?

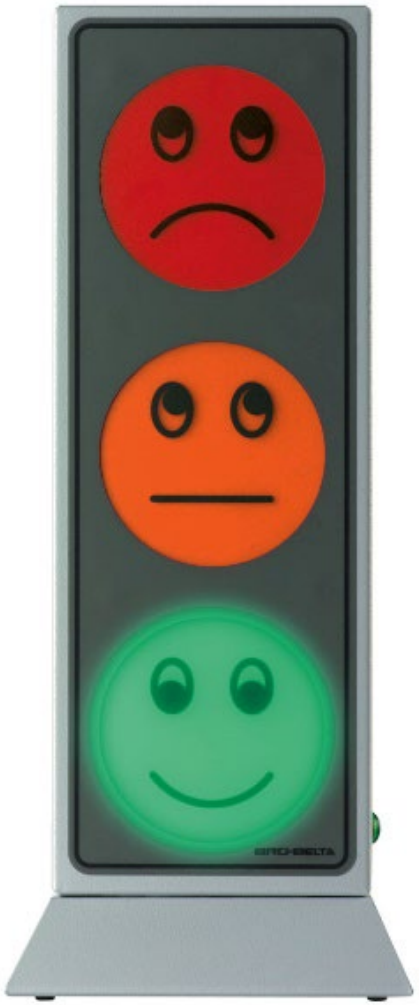
- Sichtbarkeit erhöhen (Hausärzt:innen, Neurolog:innen)
- Standards definieren → gibt Kliniker:innen eine Handlungsanleitung
- Verbessert Versorgung, insbesondere der nicht-motorischen Symptome
- (Empfehlungen für "off-Label" Anwendungen)

Was hat sich bei der Therapieforschung verbessert?


Therapieoptionen
Ziel: Symptome
Ziel: Ursachen


Therapieoptionen
Ziel: Symptome
Ziel: Ursachen
Gentherapie
Biomarker
Substitution (z.B. bei MTHFR oder GCH1)

Sicherheit



Könnte schaden oder „verschlechtern"

Könnte helfen

Wird helfen

Stand heute

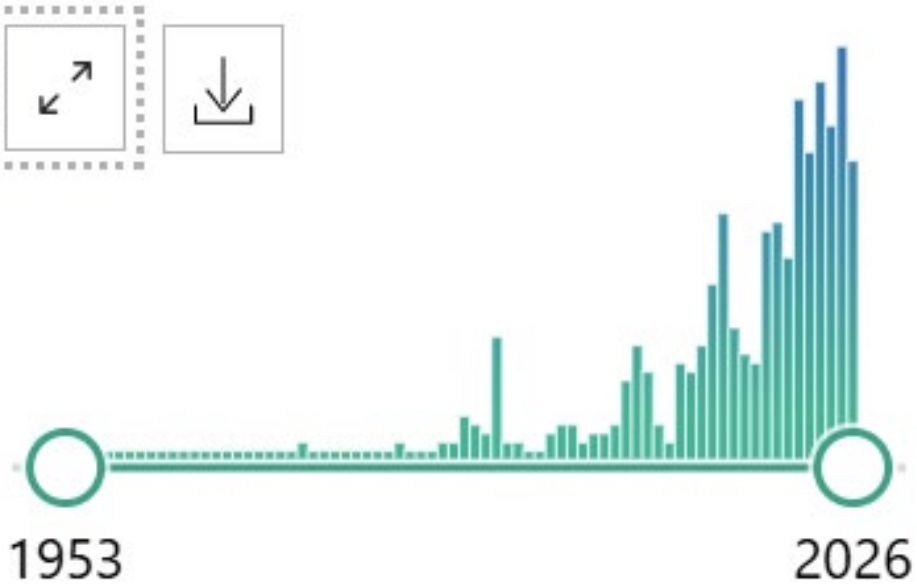
PubMed®

(therapy) AND hereditary spastic paraplegia

Advanced Create alert Create RSS

429 Ergebnisse

→ 343 „neue" seit 2013





~15 relevante

Stand 02.10.2026

Therapiegrundlagen

1) Medikamenten-Umwidmung ("Repurposing")

- Medikamente die bereits zugelassen sind aber eigentlich für einen anderen Zweck genutzt werden
- **Vorteil:** "geht sehr schnell"
- **Nachteil**: "nicht so zielgerichtet"

2) Neue Medikamente oder Substanzen ("Screening")

- Häufig als erster Schritt Testung vieler hunderter Substanzen in einem Zellmodell (z.B. Nervenzellen aus Stammzellen)
- **Vorteil:** Viele "neue Substanzen", muss Mechanismen nicht im Detail verstehen wenn es funktioniert – kann zielgerichteter sein
- **Nachteil**: keine zugelassene Substanz "Testung nach Tieren an gesunden Menschen notwendig → langer, teurer Prozess

Gen-Therapiegrundlagen

1) Inaktivierung "schädlicher" Proteine" ("gain-of-function" Mechanismus)
   - ASO (anti-sense oligonucleotides) binden an die RNA ("Rezept") während der Proteinherstellung
   - **Vorteil:** sehr zielgerichtet
   - **Nachteil**: häufig nur für einzelne Mutationen/Patienten verwendbar, z.T. unbekannte "Off-Target Effekte", z.T. schwierige Verabreichung ("Spritze direkt ins Gehirn")

2) Wiederherstellung des defekten Gens durch "Genersatz"
   - Verschiedene Wege: z.B. Viren als Taxi/Postauto
   - **Vorteil:** Gewebespezifische Behandlung prinzipiell möglich, einige der Vektoren bereits in der Zulassung, unabhängig von der Mutation denkbar
   - **Nachteil**: wenn kein zugelassener Vektor "Testung nach Tieren an gesunden Menschen notwendig → langer, teurer Prozess. Off-Target Effekte unklar. **Überregulation (Todesfall China im letzten Fall)**

Hereditary spastic paraplegia type 5: natural history, biomarkers and a randomized controlled trial FREE

Ludger Schöls ✉ , Tim W Rattay , Peter Martus , Christoph Meisner , Jonathan Baets , Imma Fischer , Christine Jägle , Matthew J Fraidakis , Andrea Martinuzzi , Jonas Alex Saute ... Show more

Author Notes

Brain, Volume 140, Issue 12, December 2017, Pages 3112–3127,

Plasma oxysterols: biomarkers for diagnosis and treatment in **spastic paraplegia** type 5.

Marelli C, Lamari F, Rainteau D, Lafourcade A, Banneau G, Humbert L, Monin ML, Petit E, Debs R, Castelnovo G, Ollagnon E, Lavie J, Pilliod J, Coupry I, Babin PJ, Guissart C, Benyounes I, Ullmann U, Lesca G, Thauvin-Robinet C, Labauge P, Odent S, Ewenczyk C, Wolf C, Stevanin G, Hajage D, Durr A, Goizet C, Mochel F.

Brain. 2018 Jan 1;141(1):72-84. doi: 10.1093/brain/awx297.

Brief Communication | Open access | Published: 28 June 2024

AAV gene therapy for hereditary spastic paraplegia type 50: a phase 1 trial in a single patient

Article | 2 October 2024 |

TRANSPARENT PROCESS

Pre-clinical development of *AP4B1* gene replacement therapy for hereditary spastic paraplegia type 47

Gentherapie

Wie bekomme ich das "reparierte" Gen in die Zelle?

- Mit Ziel: "Harmlose Viren" mit festgeschriebenen Zielorten (z.B. Gehirn od. Leber) als Taxi oder Postauto = **Vektor**
- Ohne Ziel: Wie Impfung – Moleküle werden z.B. einfach von Zellen aufgenommen (z.T. auch aktiv über Transporter, dann etwas "selektiver")

  --> höhere Dosis notwendig?

Alternative: Kleine Moleküle (die "überall hinkommen")

Small molecules

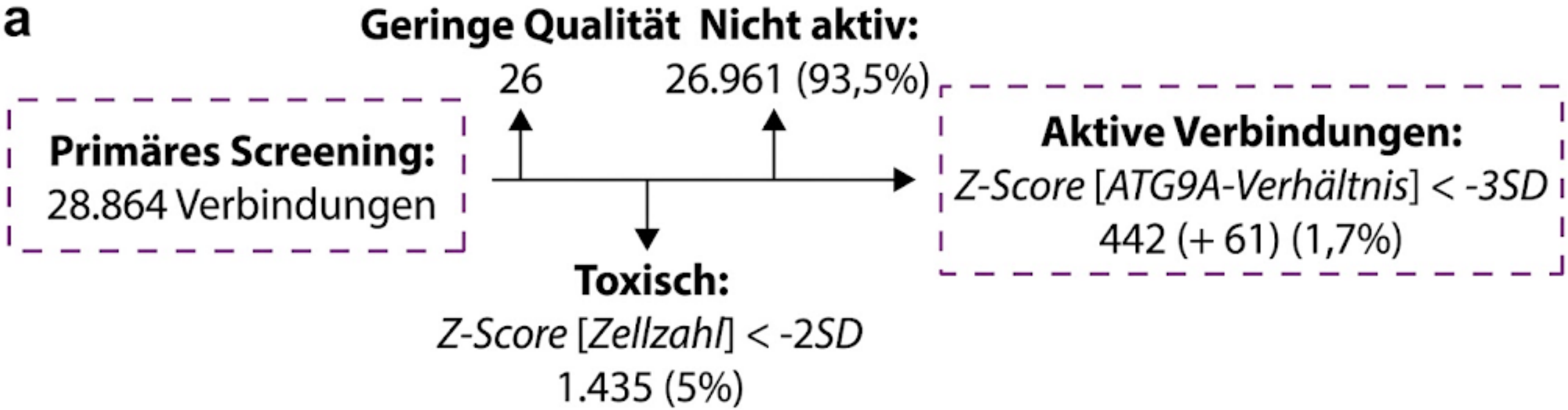
Alternative: Kleine Moleküle (die "überall hinkommen")

nature › nature communications › articles › article

Article | Open access | Published: 17 January 2024

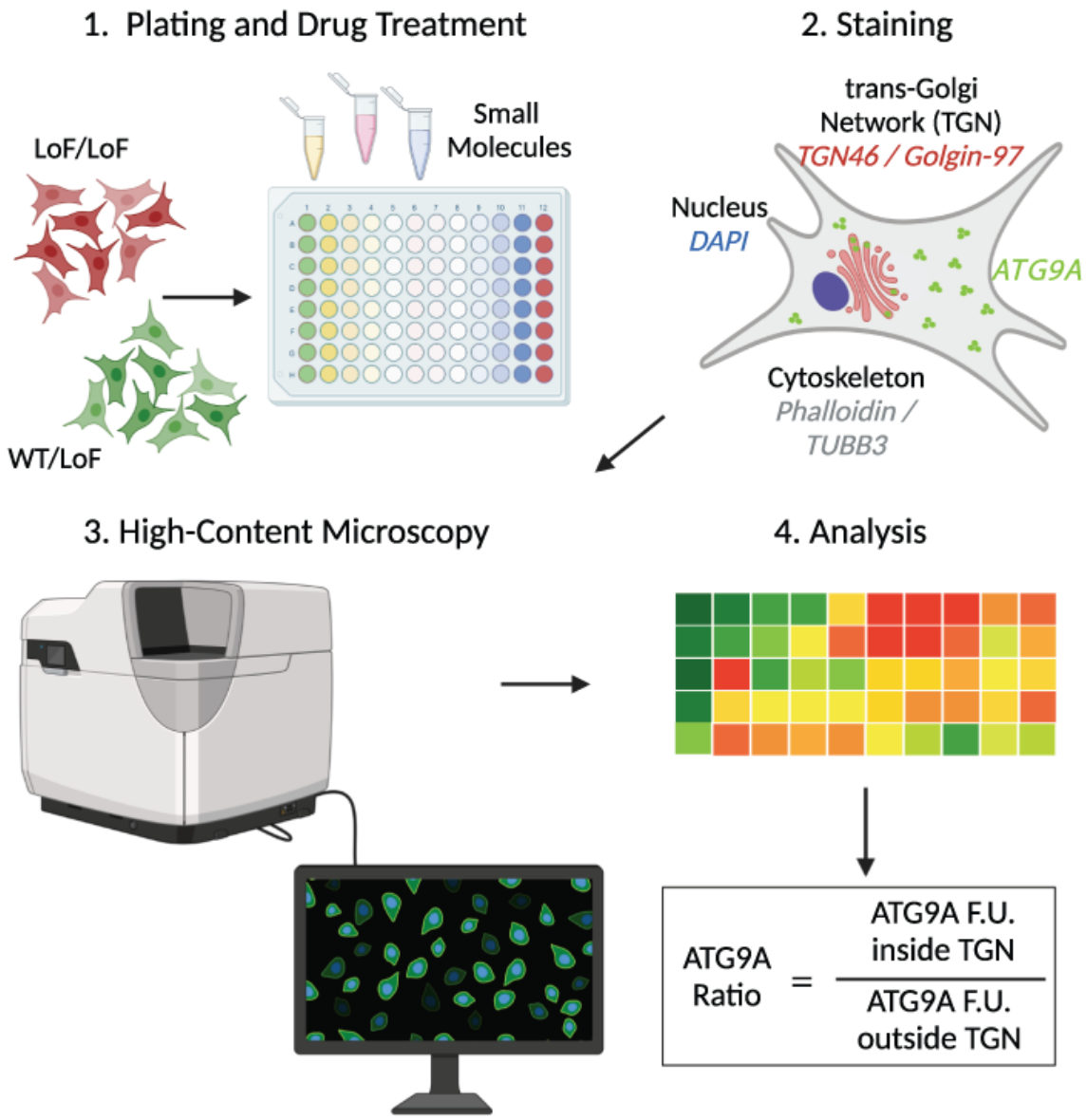
High-content screening identifies a small molecule that restores AP-4-dependent protein trafficking in neuronal models of AP-4-associated hereditary spastic paraplegia

Die Nadel im Heu



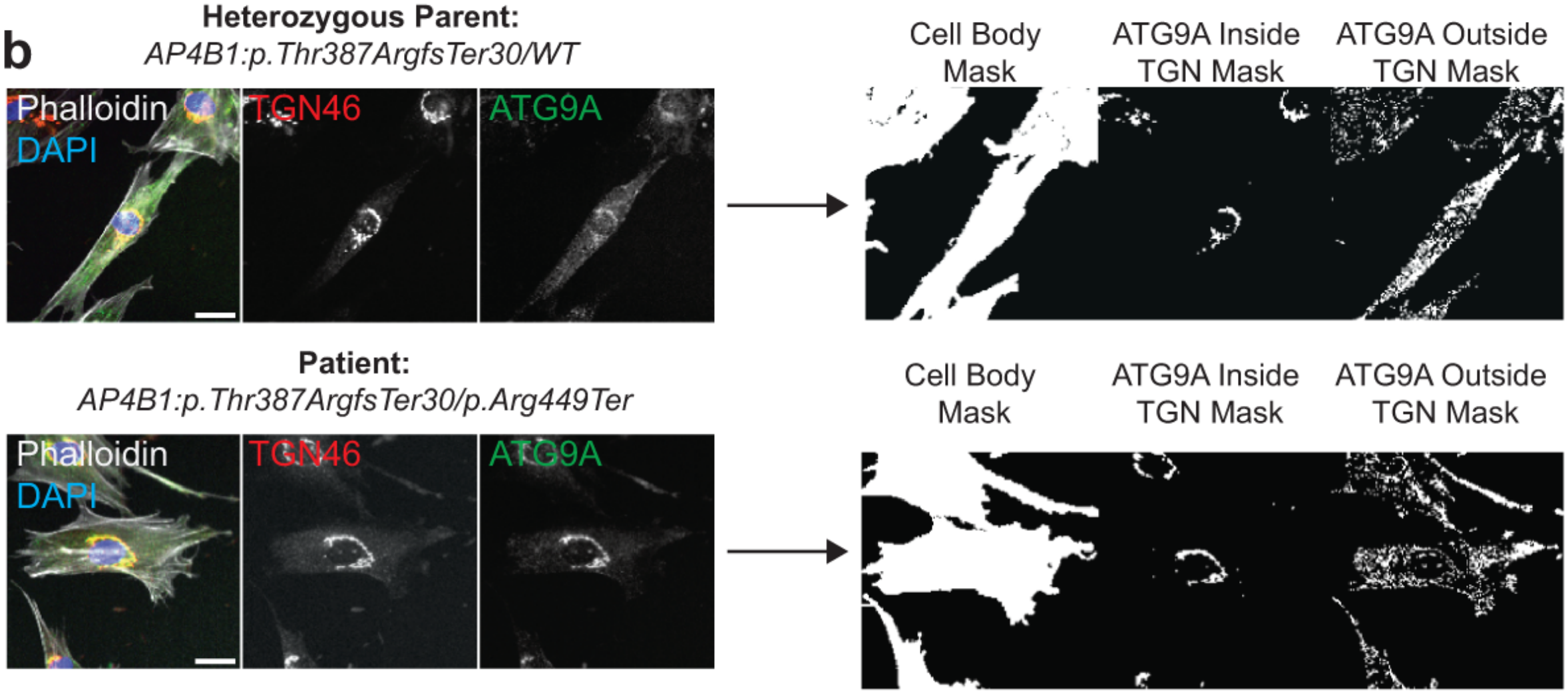
KI-übersetzte und erstelle Grafik (Gemini Pro 3.6) 10/2026 nach: Saffari, A. *et al.* High-content screening identifies a small molecule that restores AP-4-dependent protein trafficking in neuronal models of AP-4-associated hereditary spastic paraplegia. *Nat Commun* (2024)

Prozesablauf



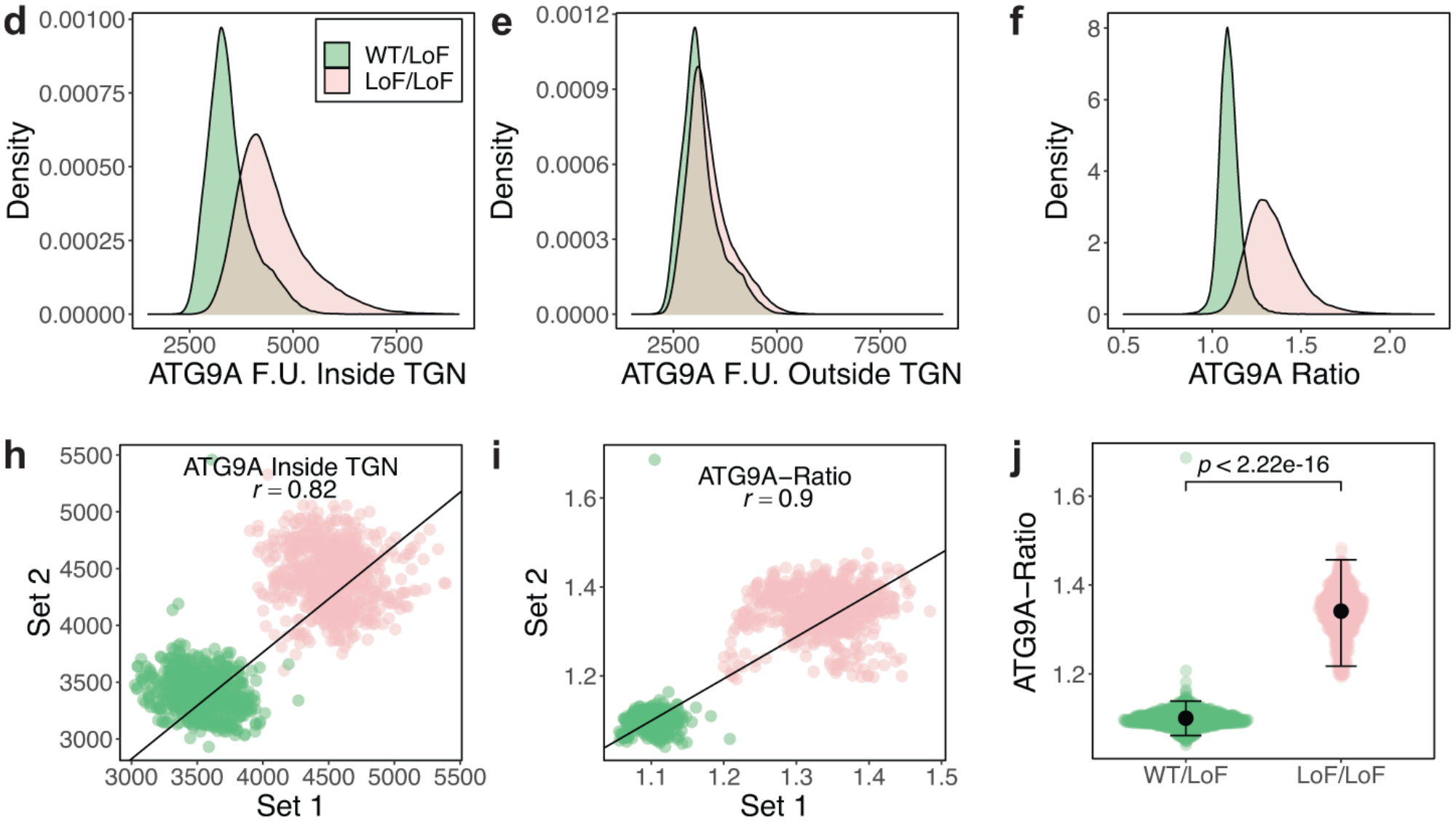
Saffari, A. *et al. Nat Commun* (2024)

Hautzellen im Screening



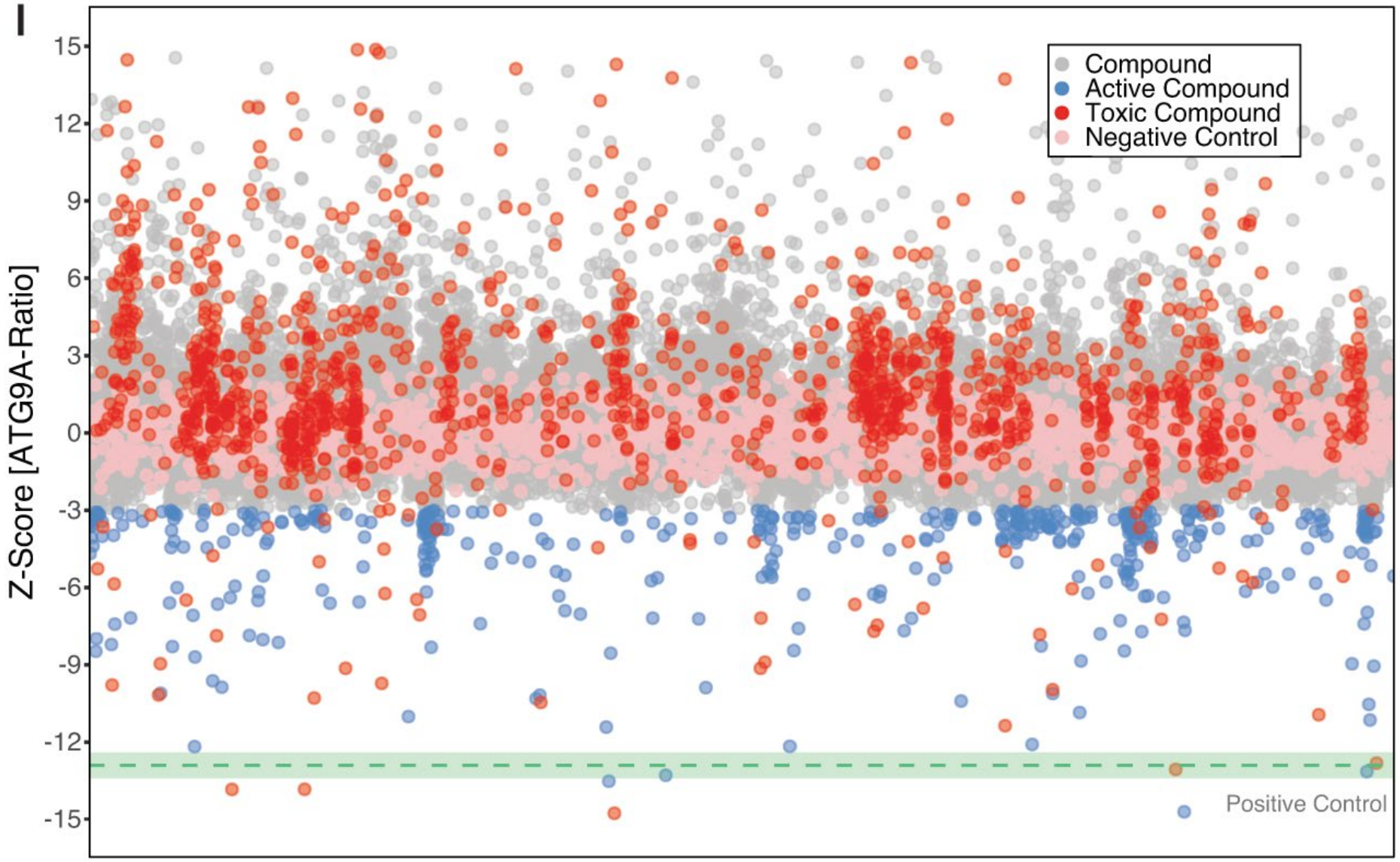
Saffari, A. *et al.* *Nat Commun* (2024)

Das Paragidgma

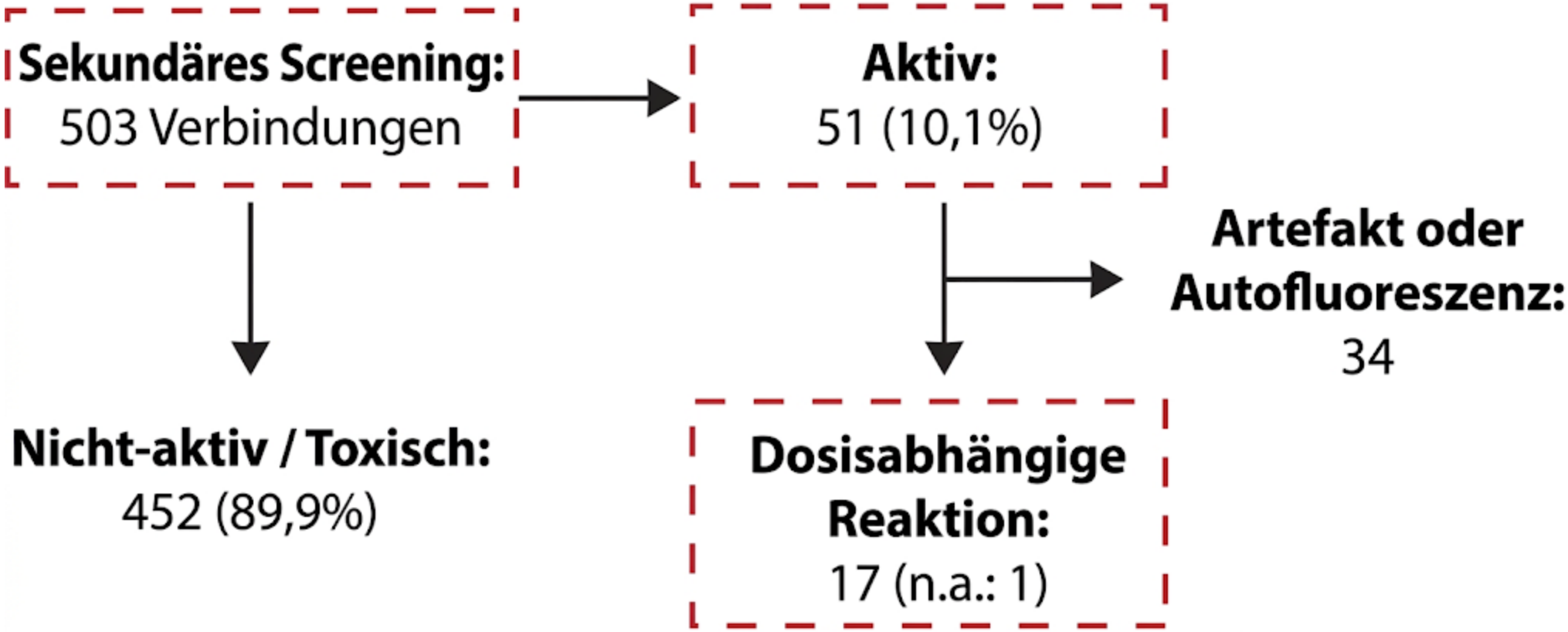


Saffari, A. *et al. Nat Commun* (2024)

442 aktive Substanzen

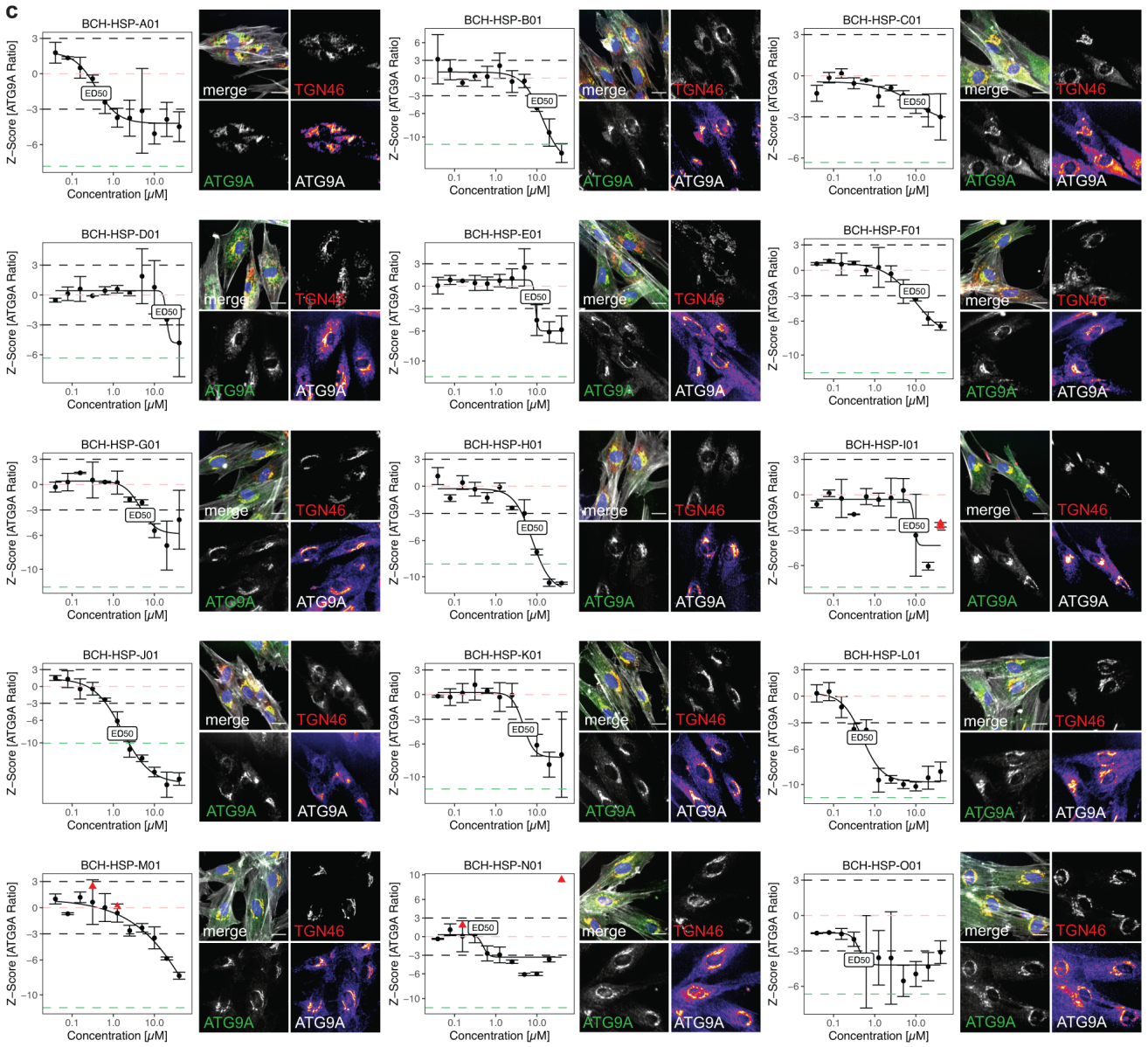


Zweiter Schritt - Dosis

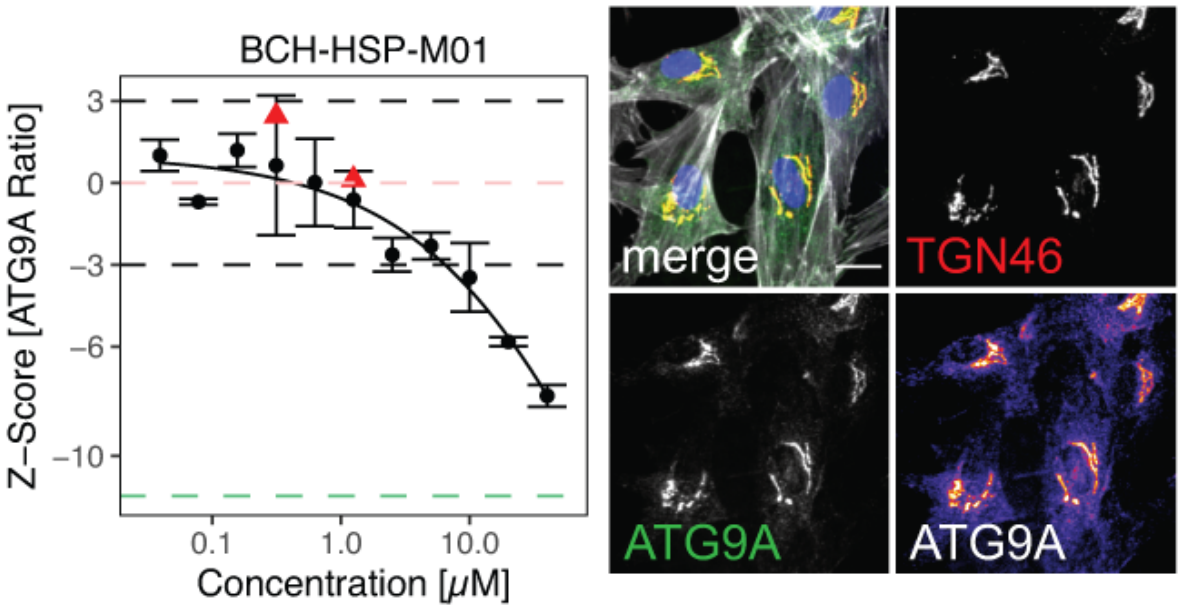


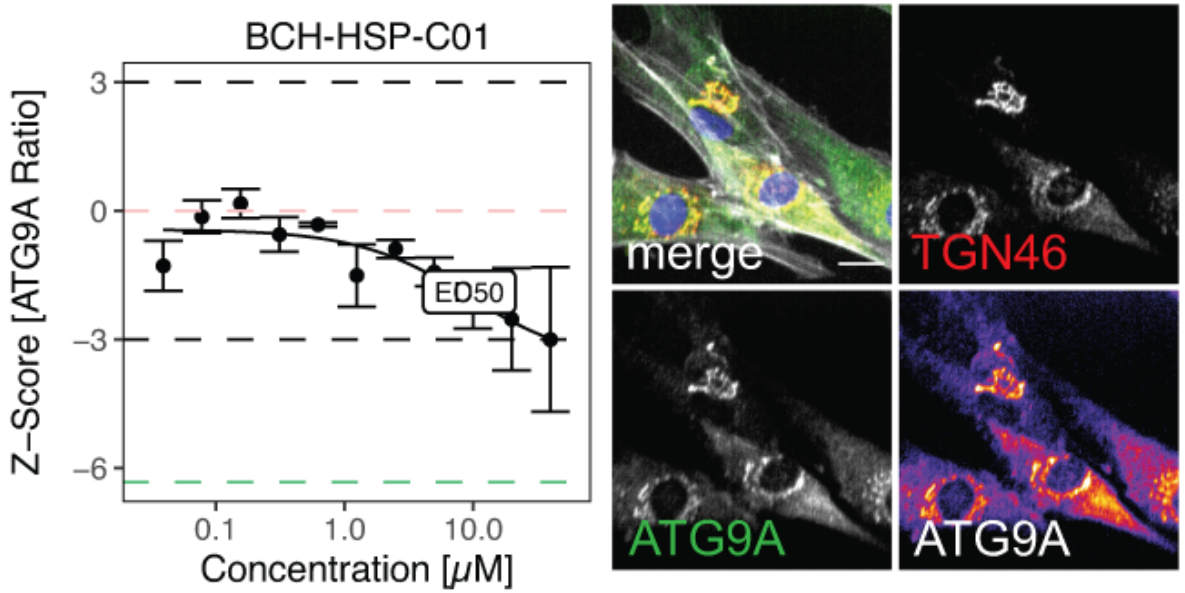
KI-übersetzte und erstelle Grafik (Gemini Pro 3.6) 10/2026 nach: Saffari, A. *et al.* High-content screening identifies a small molecule that restores AP-4-dependent protein trafficking in neuronal models of AP-4-associated hereditary spastic paraplegia. *Nat Commun* (2024)

Weitere Auswertung

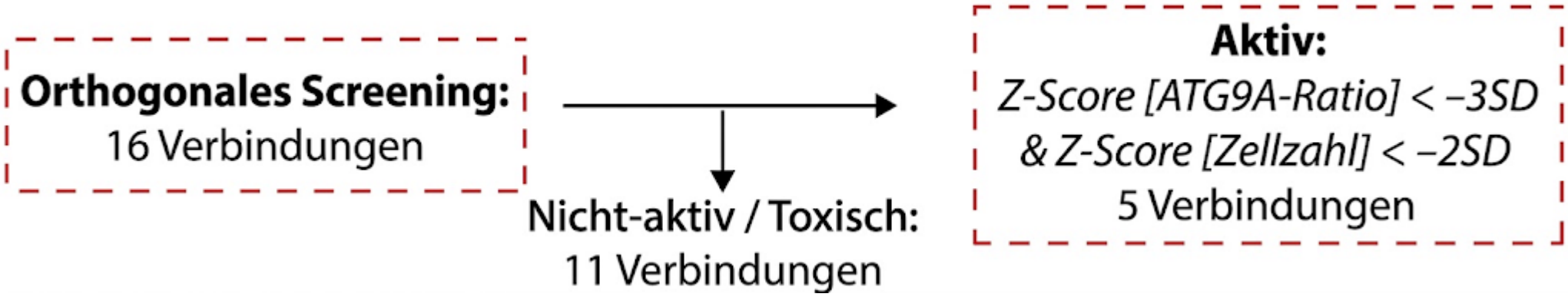


Zwei Beispiele





Der dritte Schritt



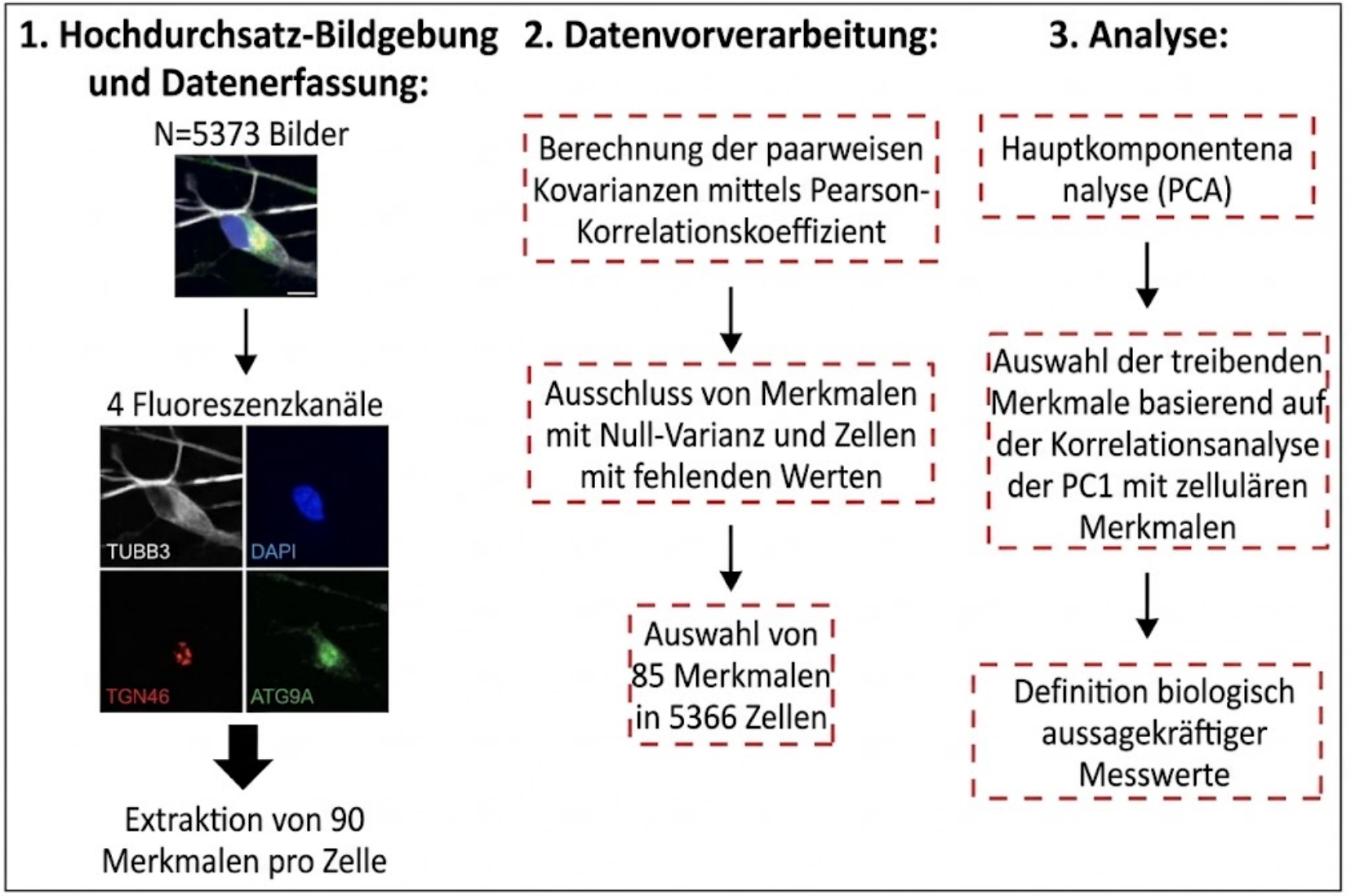
orthogonales Screening: entscheidender Kontrollschritt der Arzneimittelforschung

Wie? Neue Testart und anderes Zellmodell (SHY5-Zellen)

Warum? Wenn Ergebnis robust, dann kein Artefakt

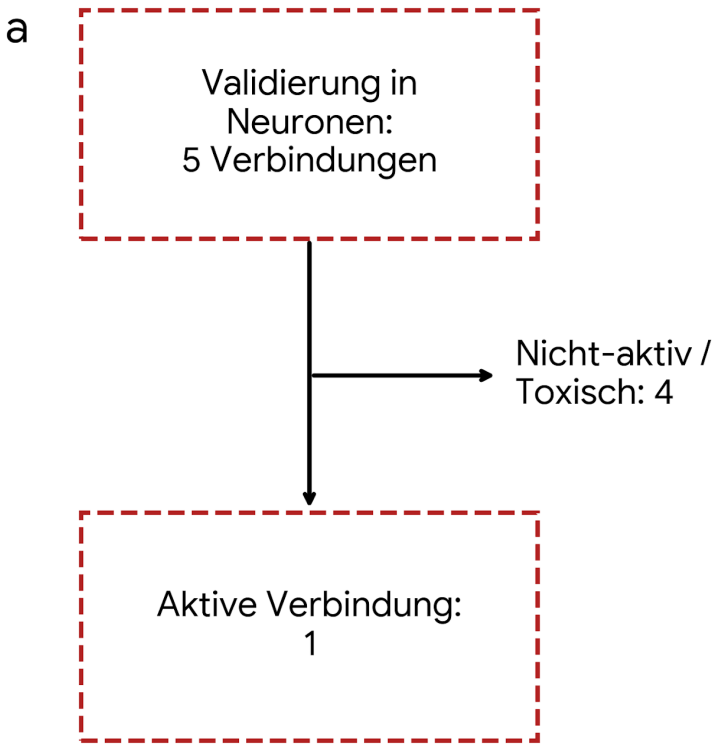
KI-übersetzte und erstelle Grafik (Gemini Pro 3.6) 10/2026 nach: Saffari, A. *et al.* High-content screening identifies a small molecule that restores AP-4-dependent protein trafficking in neuronal models of AP-4-associated hereditary spastic paraplegia. *Nat Commun* (2024)

Der vierte Schritt



KI-übersetzte und erstelle Grafik (Gemini Pro 3.6) 10/2026

Der letzte (5.) Schritt



- Menschliche Nervenzellen aus Stammzellen hergestellt
- Behandelt damit Zellen von Patienten mit SPG47 und SPG50
- Am Ende bleibt ein Wirkstoff aus 28.864 Substanzen übrig

KI-übersetzte und erstelle Grafik (Gemini Pro 3.6) 10/2026

Weitere Schritte

- Phase I/II Studie am "gesunden Menschen" notwendig → Verträglichkeit
- Erst dann Testung an "Patient:innen möglich"

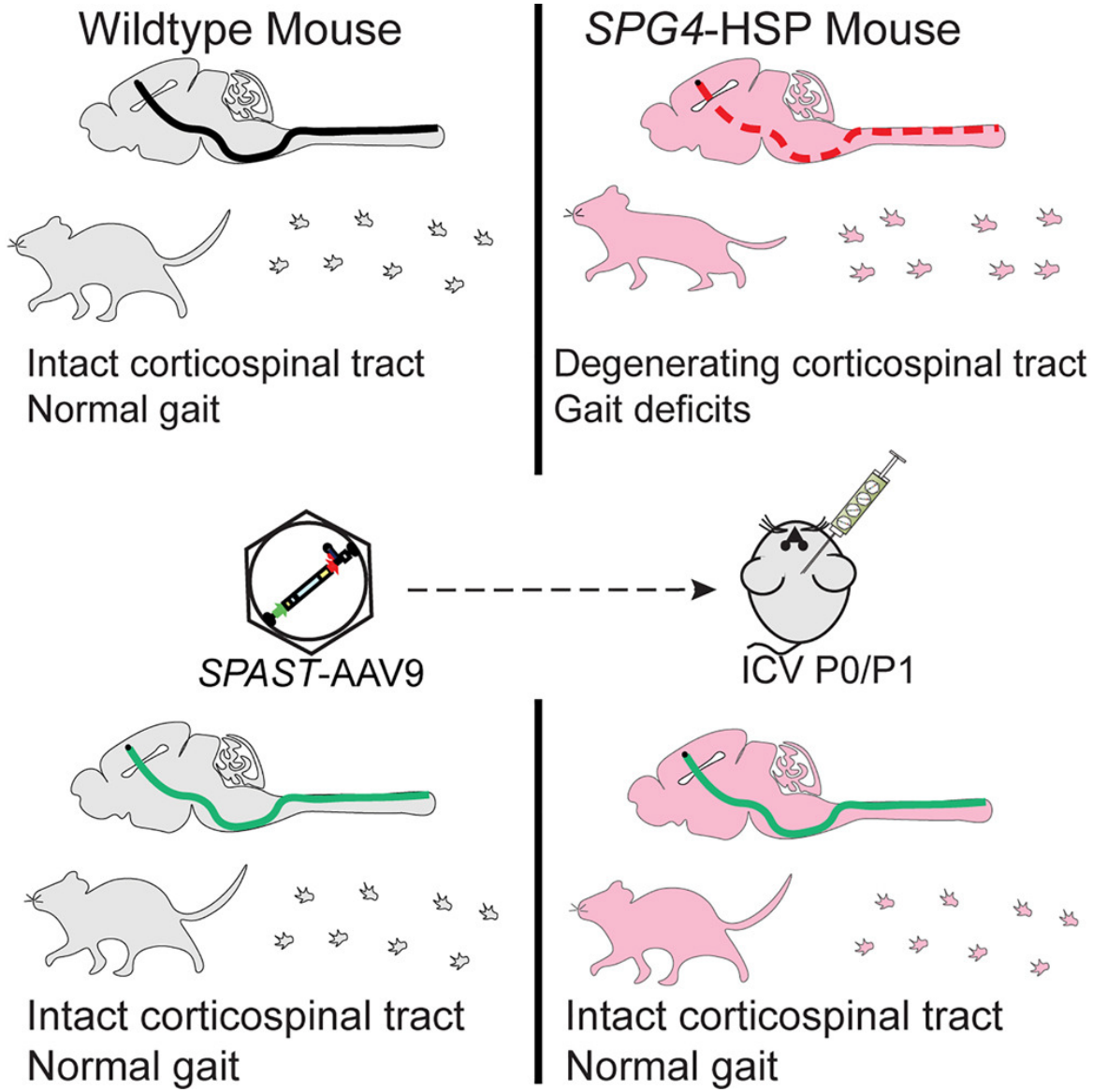
- Diese Studie (Phase I/II) ist mittlerweile von der amerikanischen Medikamentenbehörde "FDA" genehmigt

Neueres: Tiermodelle

1. SPAST-AAV9-Therapie im Mausmodell (SPG4) Piermarini, E., Guha, S., Qiang, L., et al. (2026). *Intracerebroventricular SPAST-AAV9 gene therapy prevents manifestation of symptoms in a mouse model of SPG4 hereditary spastic paraplegia*. Molecular Therapy, 34(3), 1729-1742. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41311060/

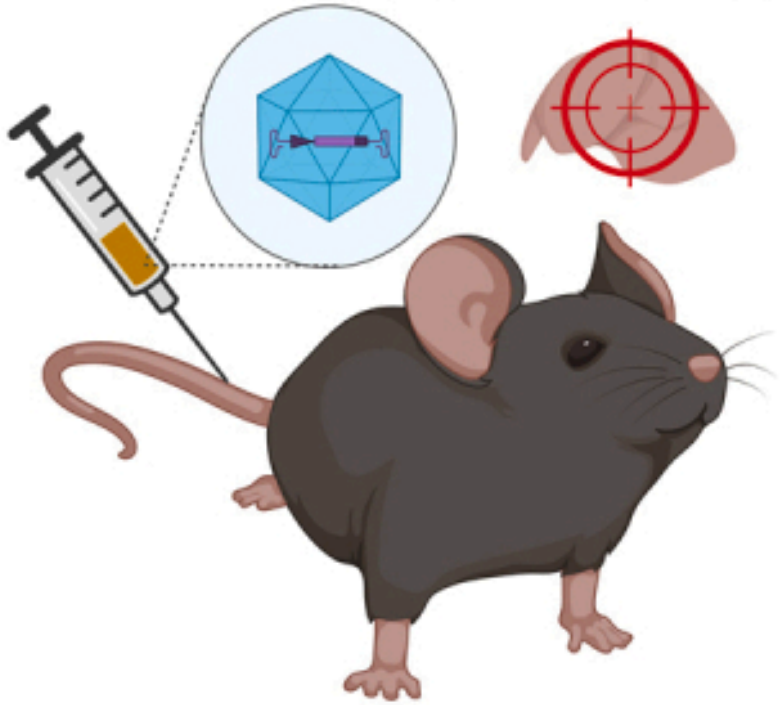
2. AAV8-CYP7B1-Genersatztherapie (SPG5) Wiora, L., Yuan, Q., Hook, S., et al. (2025). *AAV8-based gene replacement therapy for hereditary spastic paraplegia type 5*. Molecular Therapy — Methods & Clinical Development, 33(3), 101531. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40741602/

SPAST-AAV9


Wildtype Mouse
SPG4-HSP Mouse
Intact corticospinal tract
Normal gait
Degenerating corticospinal tract
Gait deficits
SPAST-AAV9
ICV P0/P1
Intact corticospinal tract
Normal gait
Intact corticospinal tract
Normal gait

SP5-AAV8

AAV8-TTR-CYP7B1
liver directed gene therapy



***Cyp7b1*$^{-/-}$ mouse**
(SPG5 disease model)



↓ Oxysterols



↓ Oxysterols
↑ CYP7B1



↓ Oxysterols

Ziel der HSP-Wissenschaftler: Vernetzung

Weltweite Aktivitäten

treatHSP

- früher deutsche Initiative, mittlerweile weltweite Partner (Italien, Frankreich, Brasilien etc.)
- Etabliert in Deutschland: 1-vote-1-study

SP-CERN (USA): 9 Zentren

- Boston Children's Hospital & Massachusetts General Hospital (Boston)
- University of Miami
- University of Michigan
- UT Southwestern Medical Center
- Baylor College of Medicine
- University of Washington & Seattle Children's Hospital
- University of Iowa
- Cincinnati Children's Hospital Medical Center
- St. Jude Children's Research Hospital

Ziel: Vorbereitet sein für (Therapie-)**Studien ("trial-readiness")**

Vielen Dank

- Patient:innen
- Proband:innen (preSPG4) Studie
- Gesunde Kontrollen

- Team Kiel & Tübingen
- Ehemalige (aktuelle) Chef:innen
- Prägende Kolleg:innen

Referierende

Prof. Dr. Tobias Bäumer
MZEB/ZSE Lübeck, UKSH Lübeck

Dr. Yvonne Bauer
Klinik Hoher Meißner, Bad Sooden-Allendorf

M. Sc. Linus Wiora
HIH/DZNE, AG Hauser, UK Tübingen

Dr. Konrad Hügelmann
Klinik für Urologie, UKSH Kiel

Prof. Dr. Stephan Klebe
Klinik für Neurologie, Knappschaft Kliniken, Recklinghausen

Prof. Dr. Ludger J. Schöls
HIH/DZNE, Klinische Neurogenetik, UK Tübingen

Prof. Dr. Rebecca Schüle-Freyer
Klinik für Neurologie, UK Heidelberg

Prof. Dr. Henning Stolze
Klinik für Neurologie, DIAKO Krankenhaus, Flensburg

PD Dr. Tim W. Rattay
Klinik für Neurologie/ZSNE, UKSH Kiel

