

Wissenswertes zur Spinalen Muskelatrophie



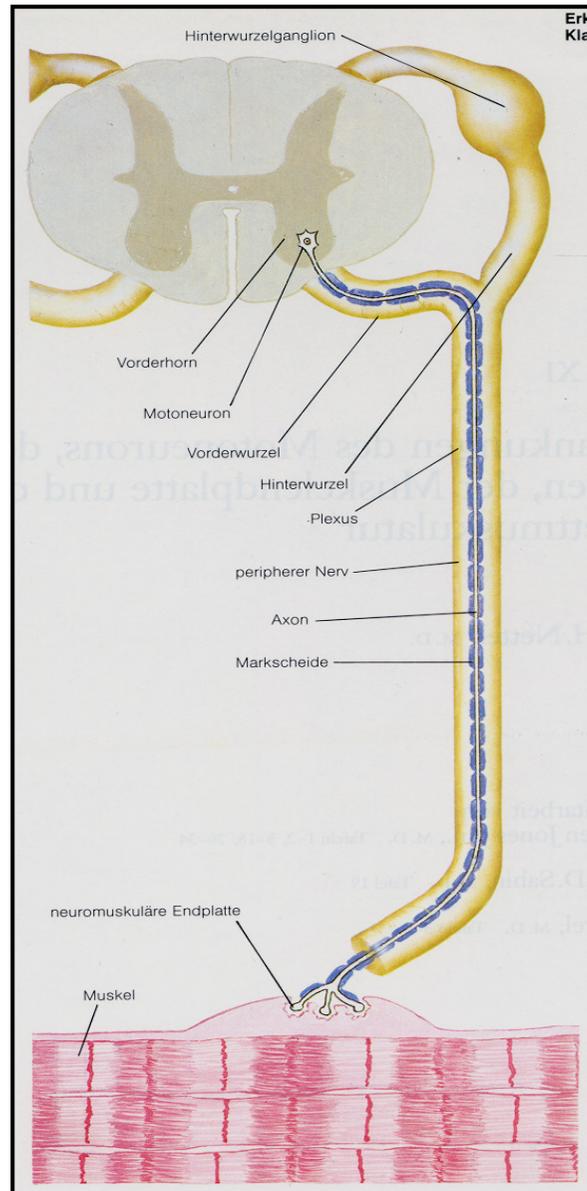
Rudolf Korinthenberg, Janbernd Kirschner

Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg/Brsg.

Übersicht

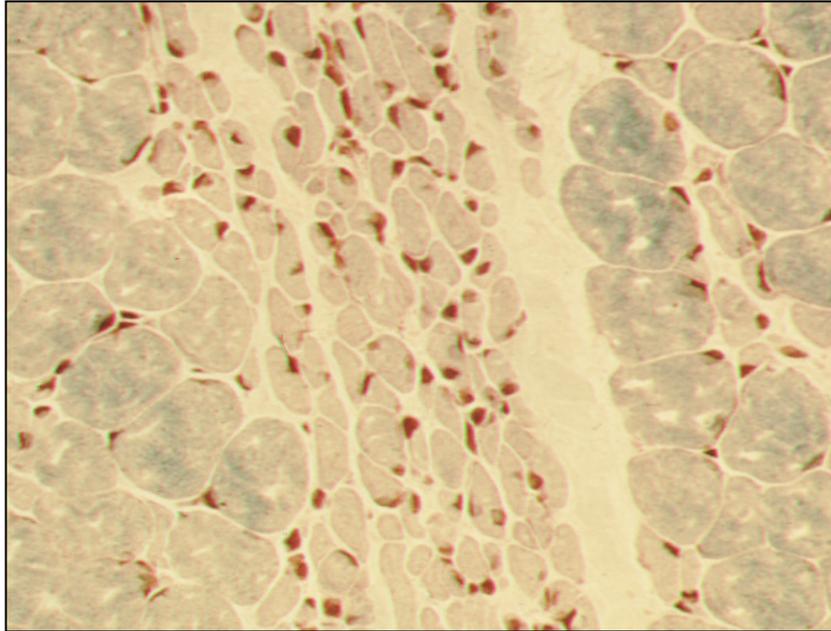
- Was ist eine Spinale Muskelatrophie?
- Was wissen wir über die Ursache?
- Welche Forschungsanstrengungen gibt es zur Verbesserung der Behandlung?
- Wie werden die Kinder im Alltag versorgt?

Neuromuskuläre Erkrankungen



<i>genetisch</i>	<i>erworben</i>
Motoneuron: Spinale Muskelatrophie (SMA)	Akute Poliomyelitis
Peripherer Nerv: Hereditäre Polyneuropathien (Charcot Marie Tooth = CMT) <ul style="list-style-type: none"> - demyelinisierend - axonal 	Entzündliche und toxische Neuropathien <ul style="list-style-type: none"> - akut: Guillain-Barré Syndrom - chronisch
Motorische Endplatte: Congenitale myasthene Syndrome	Myasthenia gravis pseudoparalytica
Muskelfaser: congen. Myopathien, Muskeldystrophien, metabolische Myop.	Dermatomyositis, Polymyositis, toxische Myopathien

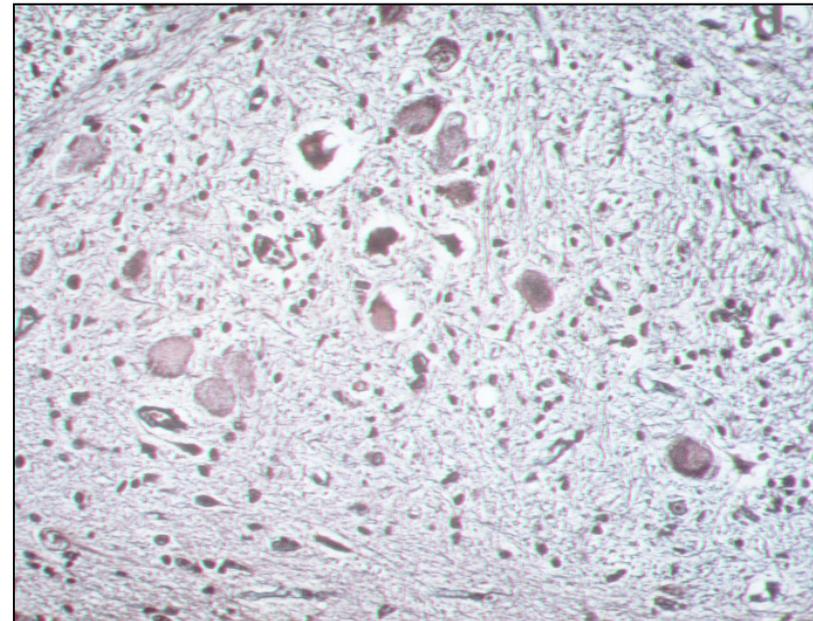
Spinale Muskelatrophie: Erstbeschreibung 1891



Werdnig: neurogene
Muskelatrophie

Hoffmann: Degeneration
spinaler Motoneurone

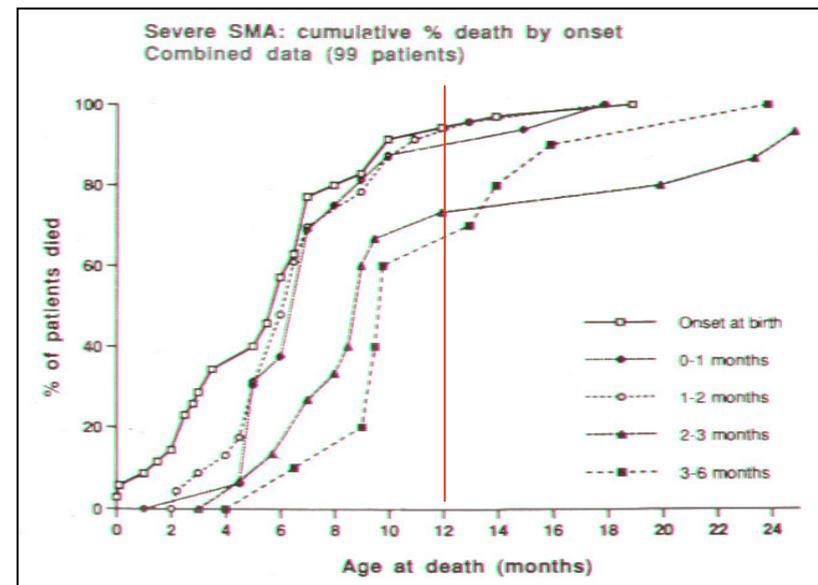
- Drei Verlaufstypen:
 - Akut
 - Intermediär
 - Chronisch





Typ I (akut, Werdnig-Hoffmann) Manifestation im ersten Lebenshalbjahr, nie sitzfähig.

- fortschreitende, rumpfnah betonte Schlaffheit und Muskelschwäche
- Atemschwäche und Brustkorbdeformierung
- früher Tod

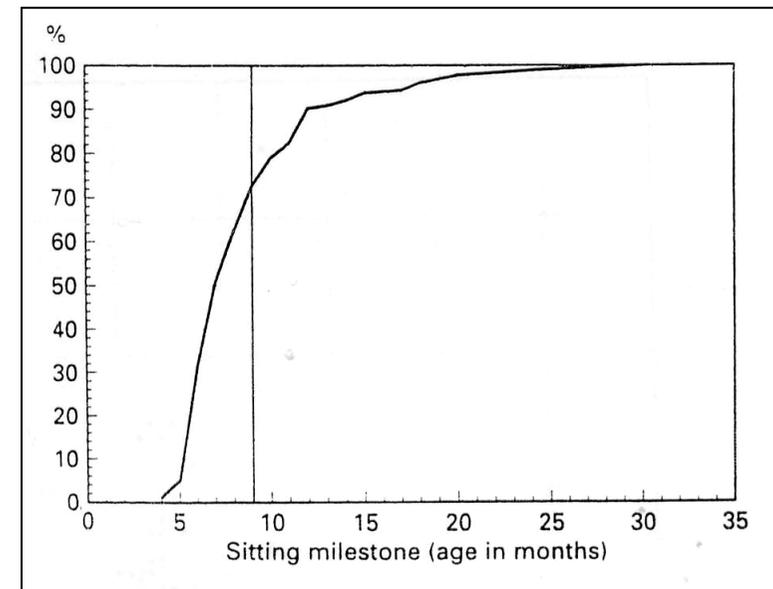


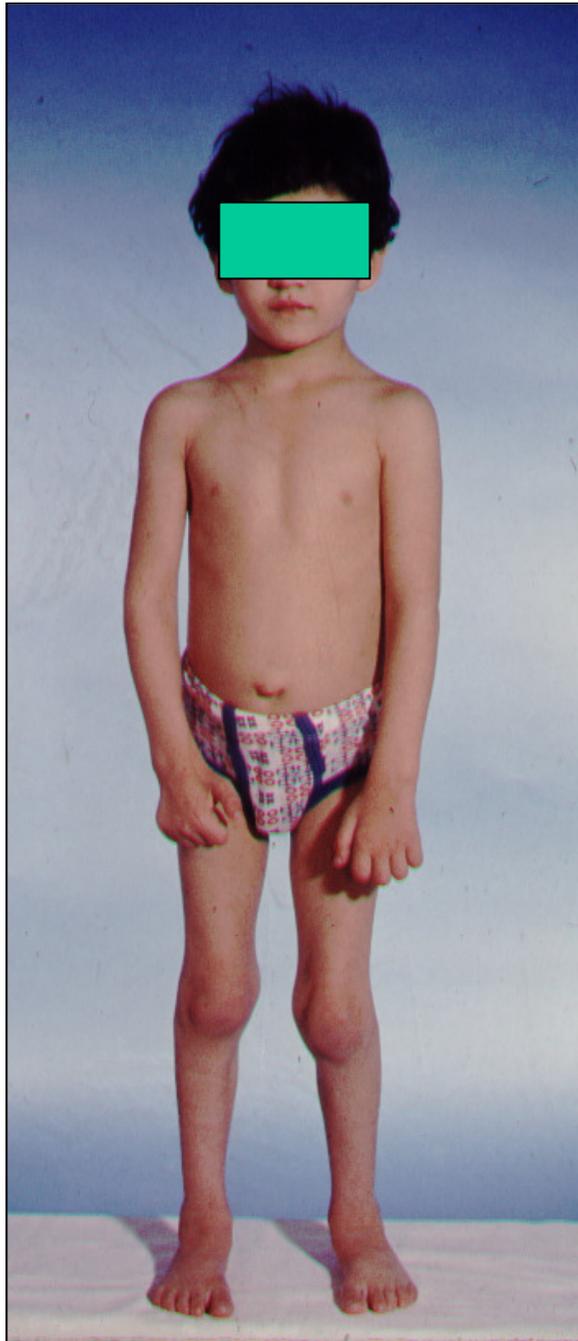


Typ II (Intermediärtyp)
Manifestation vor dem
18. Lebensmonat,
sitzfähig, aber nie (frei)
stehfähig.

aus: Rudnik-Schöneborn et al 2001

- nur phasenweise fortschreitende Muskelschwäche
- Gelenkversteifungen
- rasch progrediente Rückgratverkrümmung
- Atemschwäche
- Lebenserwartung 20-40 Jahre



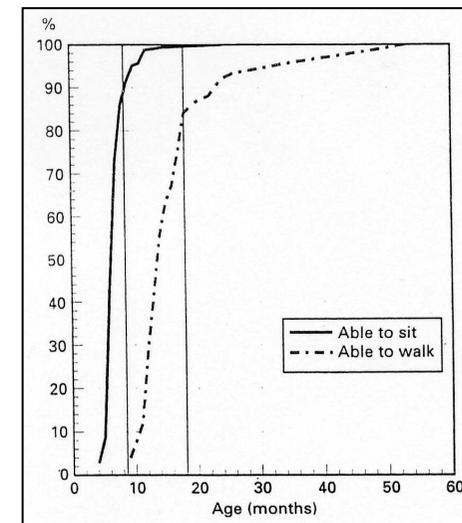


Typ III (chronisch, Kugelberg-Welander)

IIIa) Manifestation vor dem 3. Geburtstag,

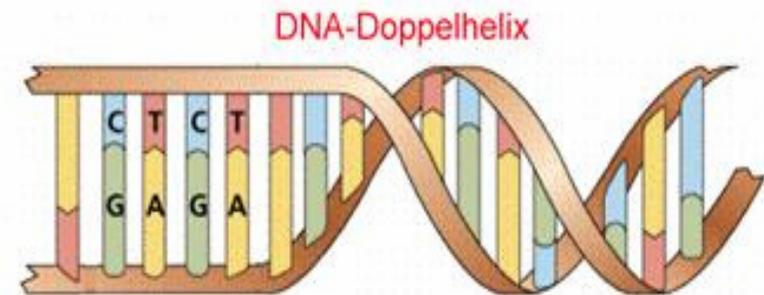
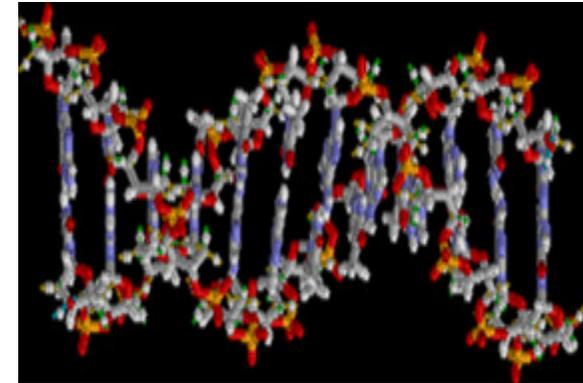
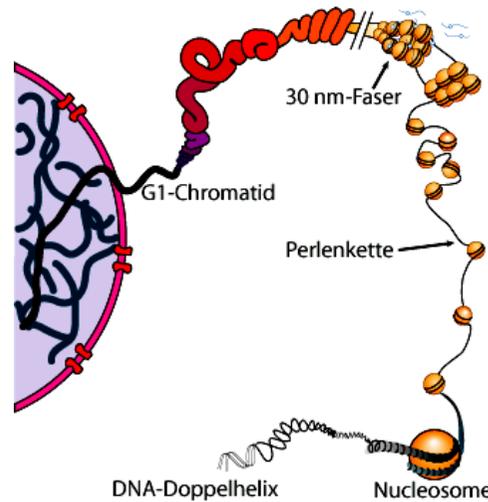
IIIb) Manifestation 3.-30. Lebensjahr,
frei steh- und gehfähig.

- kaum fortschreitende Muskelschwäche und –atrophie
- Mildere Gelenkversteifungen und Skoliose
- spät evtl. Atemschwäche
- Lebenserwartung kaum eingeschränkt



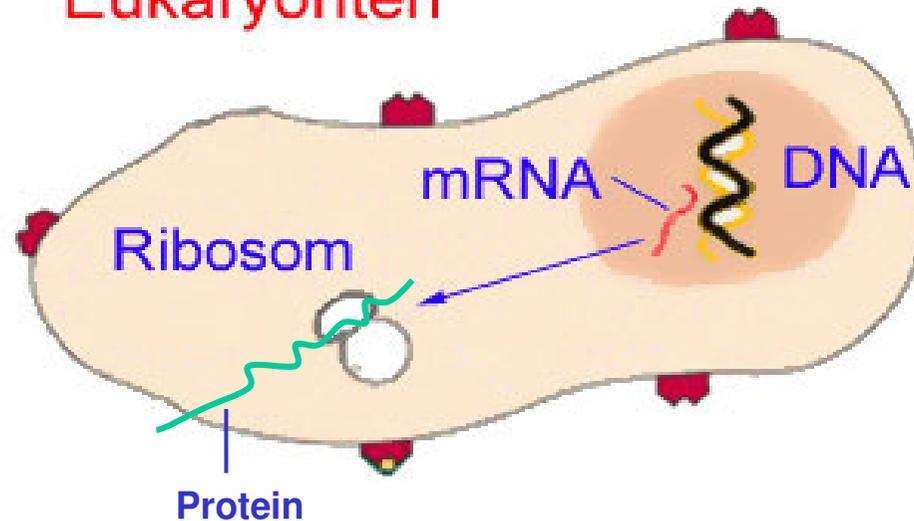
aus: Rudnik-Schöneborn et al 2001

Mensch (46)



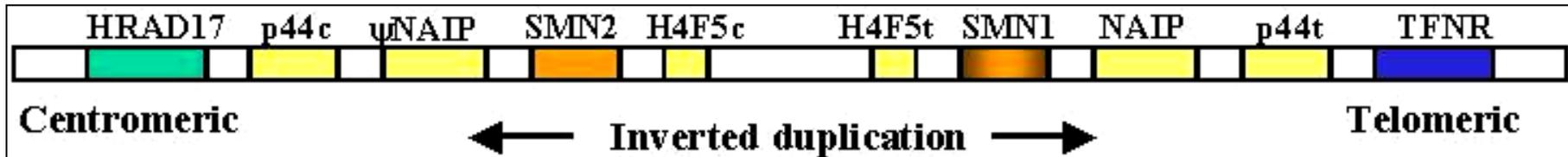
- Gene sind Sequenzen aus DNA-Strängen, die die Erb- und Bauinformation für ein spezifisches Eiweißmolekül beinhalten.
- Ihr Informationsgehalt basiert auf der korrekten Abfolge der Basen **C**ytosin, **T**hymidin, **G**uanin und **A**denin.

Eukaryonten

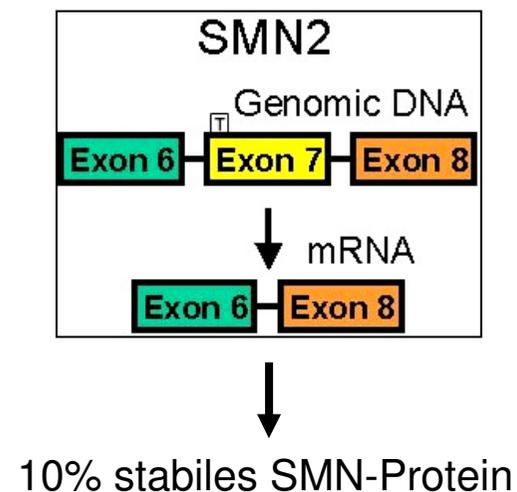
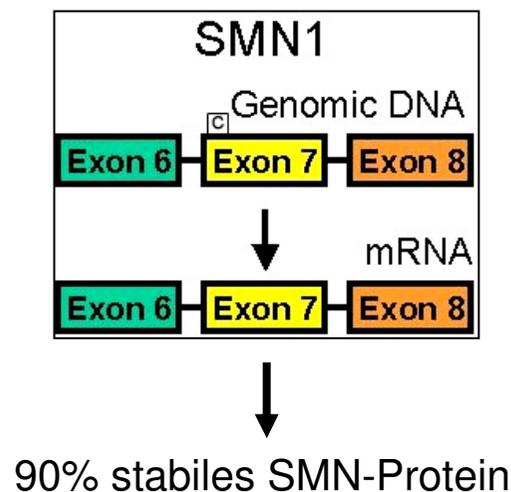


- Transkription = Übersetzung aus DNA in Boten-RNA
- Translation = Übersetzung aus Boten-RNA in Eiweiße
- Eiweiße sind die Vermittler der Struktur (Bau-Eiweiße) und Funktion (Enzyme) des Organismus

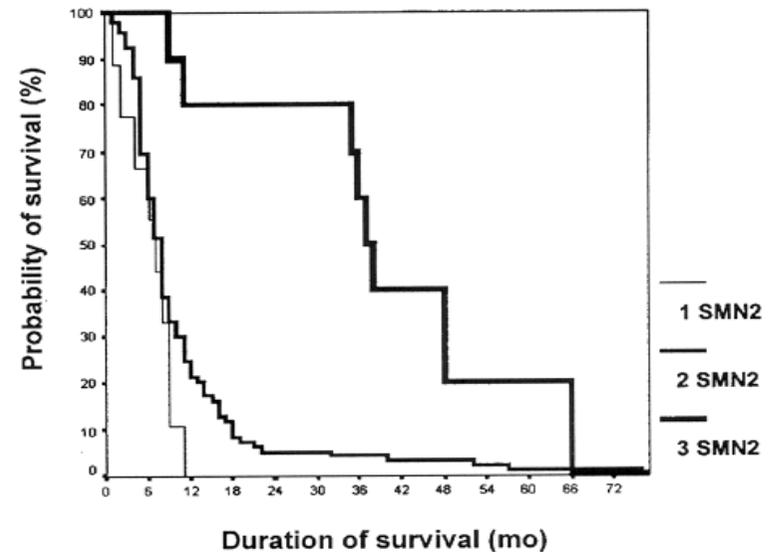
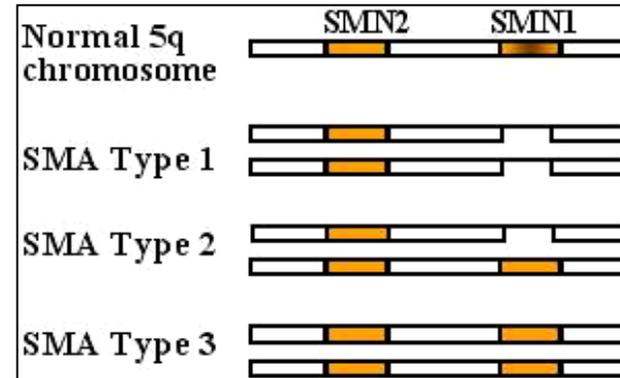
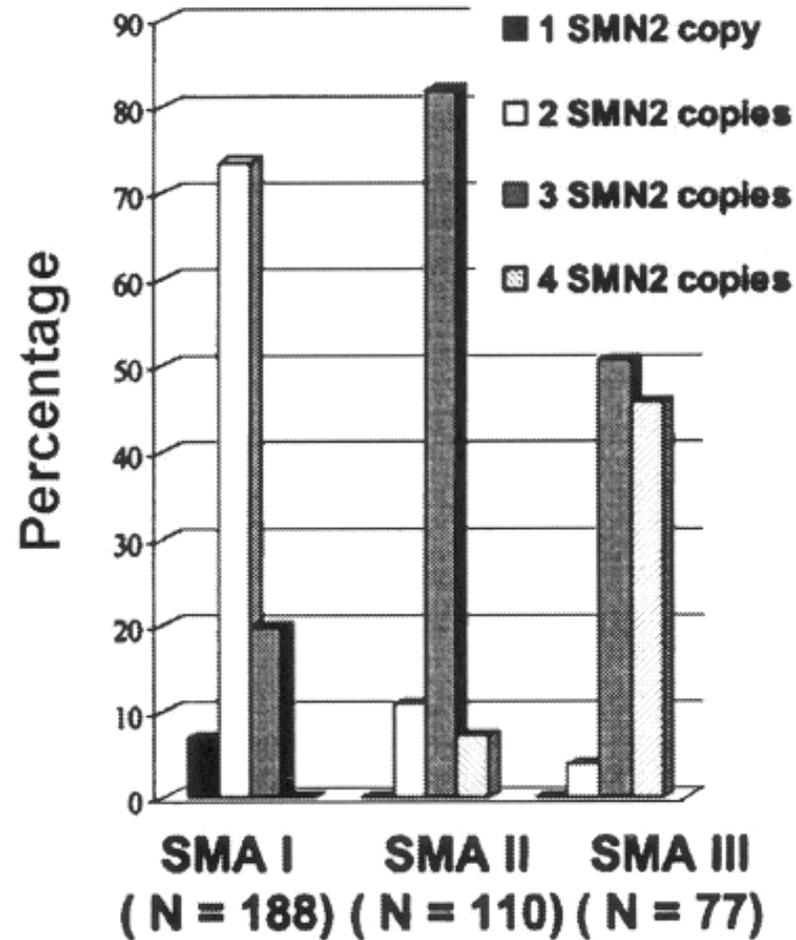
Genetik der SMA 5q12.2-13



- Die spinale Muskelatrophie wird durch den Verlust eines Abschnitts (Exons) des sog. Survival-of-Motorneurons-Gens 1 (SMN1) auf beiden elterlichen Chromosomen hervorgerufen.
- Ein geringer Teil des Funktionsverlustes kann durch das benachbarte SMN2-Gen kompensiert werden.



Genotyp-Phänotyp Korrelation



aus: Feldkötter et al 2002

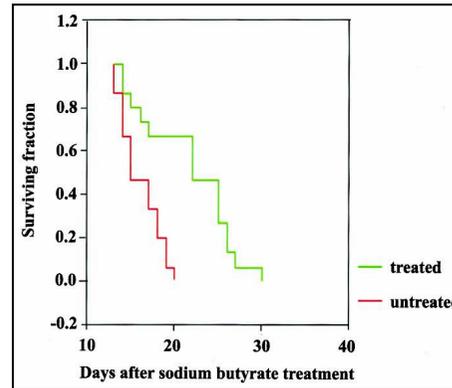
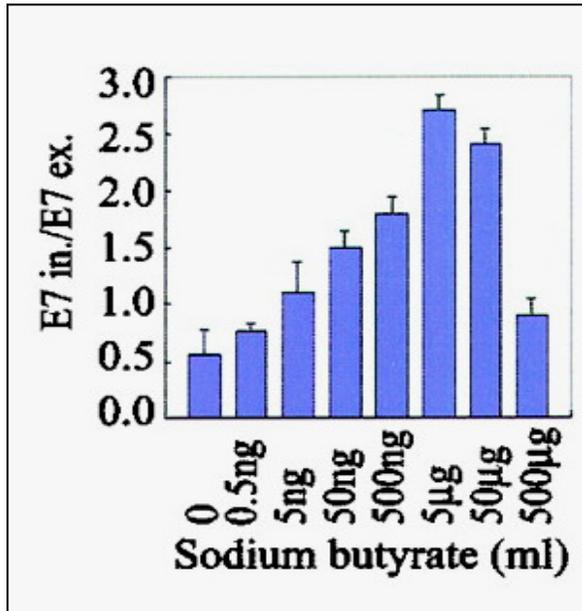
Die Rolle des SMN-Proteins für das Überleben der Motoneurone ist noch nicht bekannt!

- SMN-Eiweiss spielt in allen Zellen eine Rolle beim Ablesen der DNA. Die Störung dieses Mechanismus ist aber bei der Entstehung der SMA offenbar nicht von Bedeutung!
- In Motoneuronen könnte eine Funktion beim Auswachsen der Nervenenden und beim Erhalt der Lebensfähigkeit der Zelleiber eine Rolle spielen.

Forschung zur Behandlung der SMA

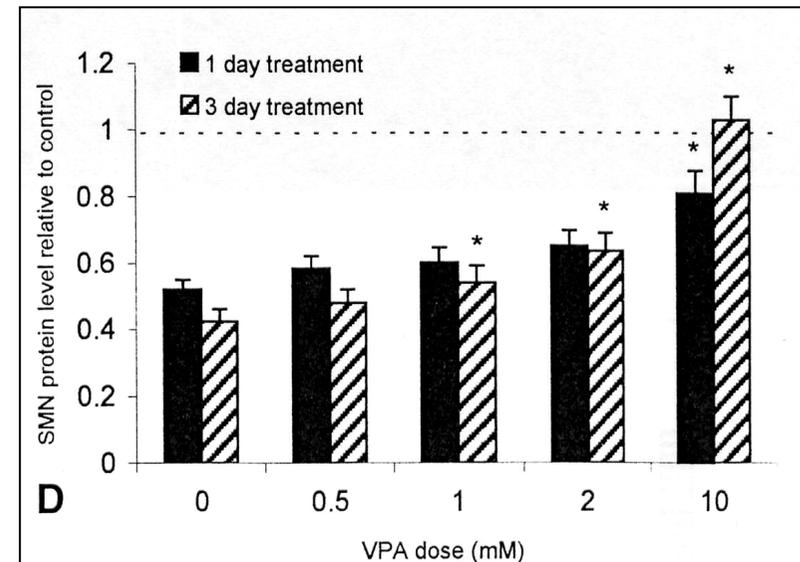
- Eine „Reparatur“ des defekten Gens ist noch nicht möglich.
- Klinische Studien zur Beeinflussung der Nervendegeneration oder der Muskelatrophie:
 - TRH (2000): SMA II+III, rand. gegen Placebo (N = 6:3), positiver Effekt, methodische Schwächen
 - Riluzole (2003): SMA I, rand. gegen Placebo (N=7:3), kein signifikanter Effekt
 - Gabapentin (2003): SMA II+III, offen, randomisiert gegen keine Therapie, N = 120, geringer Effekt
 - Albuterol (2002): SMA II+III, offen, ohne Kontrollen, N = 15, positiver Effekt

- Verbesserung der Bildung von SMN-Protein durch Aktivierung des SMN2-Gens



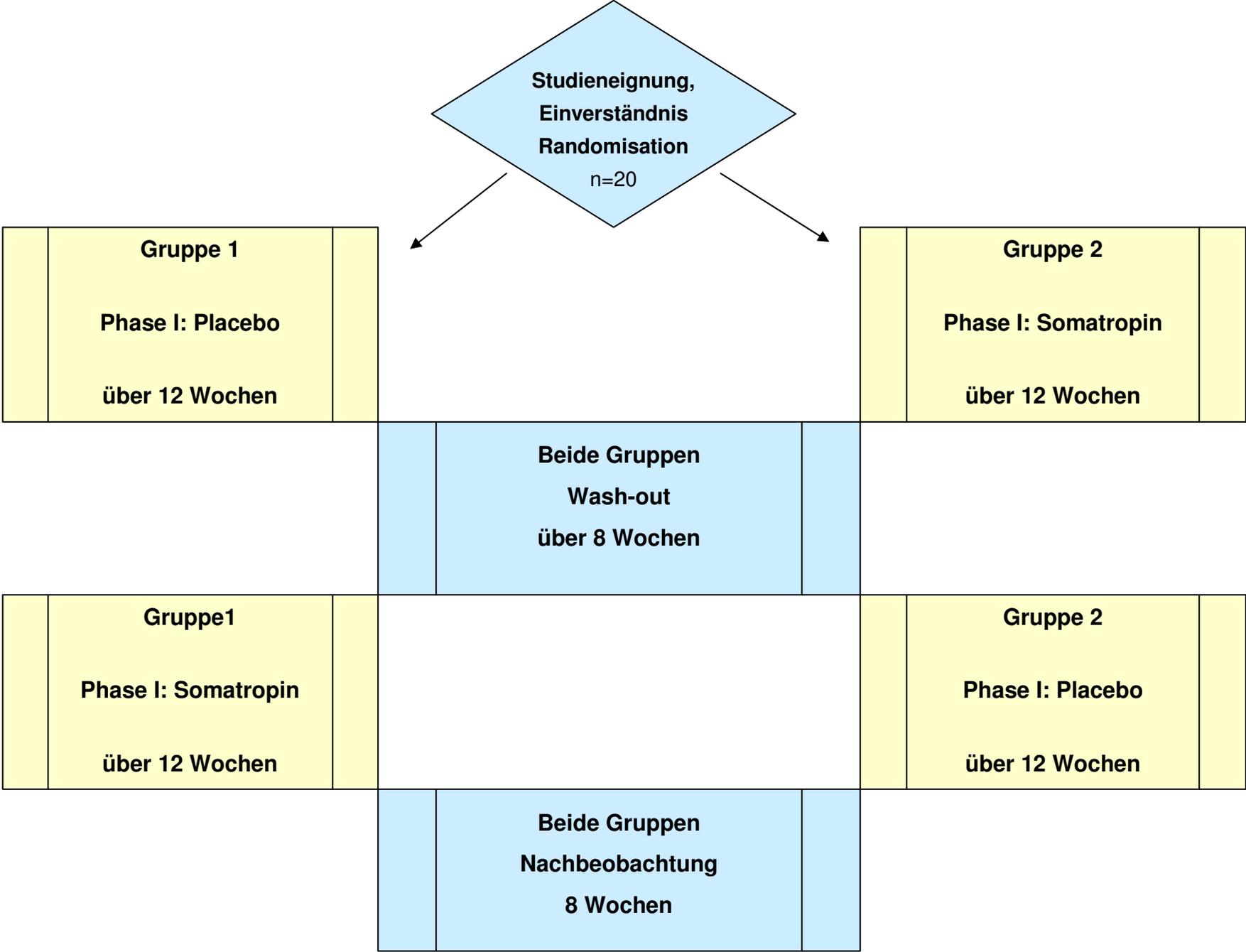
Zunahme der Expression von Exon 7 des SMN2-Gens in lymphoiden Zellen von SMA-Patienten und verlängerte Lebensdauer von SMA-transgenen Mäusen durch Na-Butyrat (Chang et al 2001)

Zunahme der Expression von SMN-Protein in Fibroblasten von SMA Typ I Patienten unter Behandlung mit Valproat (Sumner et al 2003 und Brichta et al 2003)



Eigene Studien zur Verbesserung der Lebensqualität von Kindern mit SMA

- Pilotstudie: Kann Wachstumshormon die Kraft bei SMA verbessern?
 - Vergleich mit Plazebo im cross-over Design bei 20 Patienten.
 - Jeder Patient erhält für je 3 Monate Wachstumshormon und Plazebo.
 - Kraft und Funktion werden mit standardisierten Methoden gemessen.
 - Bei positivem Ausgang muss eine „Zulassungsstudie“ mit größerer Patientenzahl und längerer Behandlungsdauer folgen.



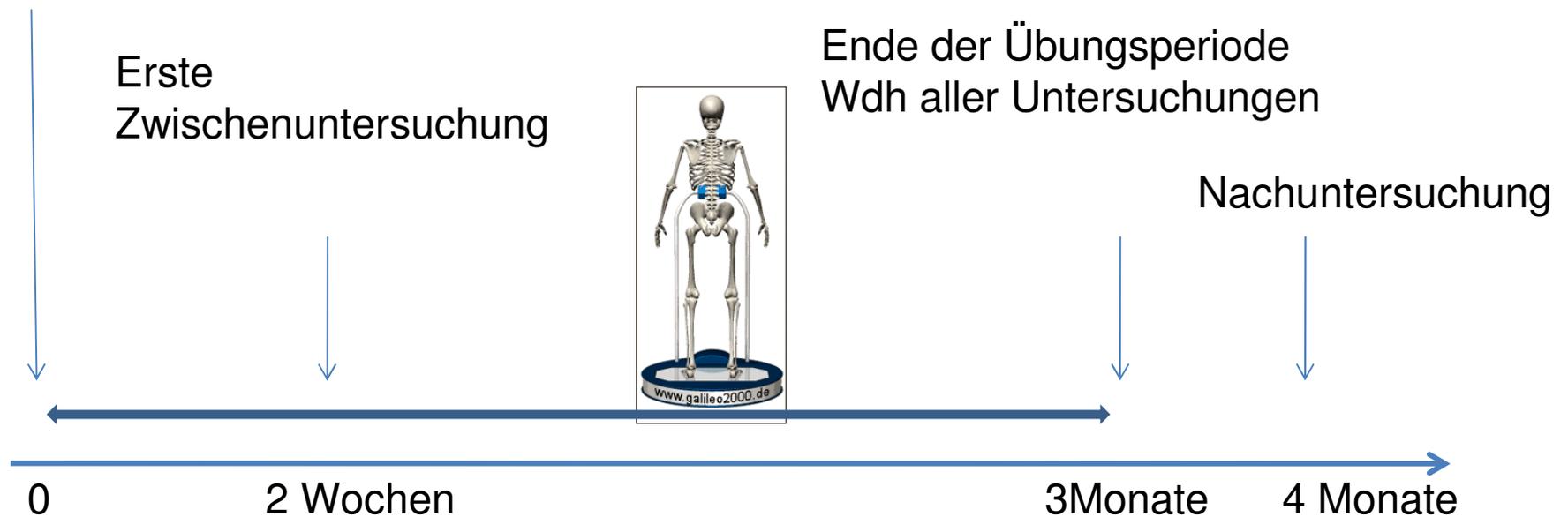
- Pilotstudie: Kann die Lebensqualität bei Kindern mit SMA und MD durch Anwendung einer Vibrationsplatte gebessert werden?
 - Stehen auf einer vibrierenden Platte verbessert die Knochendichte.
 - Bei einigen behinderten Kindern ist auch die Mobilität besser geworden.
 - Kann diese Behandlung auch bei SMA und anderen Muskelkrankheiten ohne Schaden angewendet werden?
 - Ist ein positiver Effekt auf Kraft und Funktion messbar?



- Insgesamt 20 Patienten von 5-18 Jahren mit SMA oder MD
- Seitenalternierendes Vibrationstraining auf dem Galileo-Trainer (15-18 Hz)
- Ziel der Behandlung:
 - Koordination verbessern (d.h. sicheres Gehen)
 - Kontrakturen vermeiden (d.h. besseres Stehen)
 - Muskel- und Kraftaufbau zweitrangig

Ablauf

Erlernen der Technik
Messungen von Muskelkraft,
Muskelwinkeln, Gehstest
Kontrolle der Blutwerte



Praktische Behandlung der SMA

- Krankengymnastik
- Orthesen und Hilfsmittel
- Orthopädische Behandlung von Kontrakturen und Skoliose
- nicht-invasive Heimbeatmung



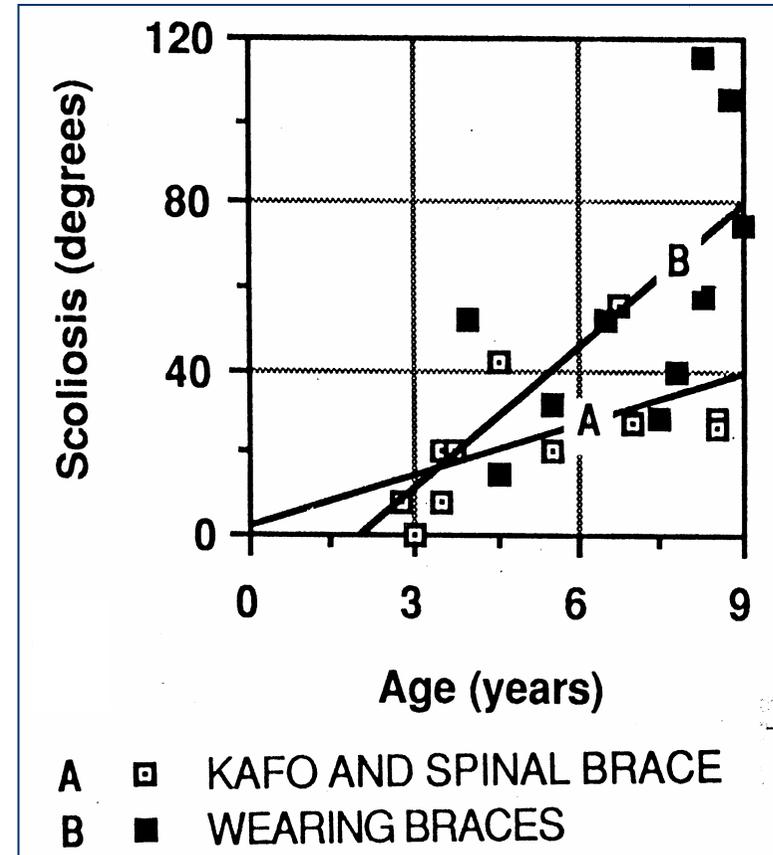
Rollator/ Posterior Walker



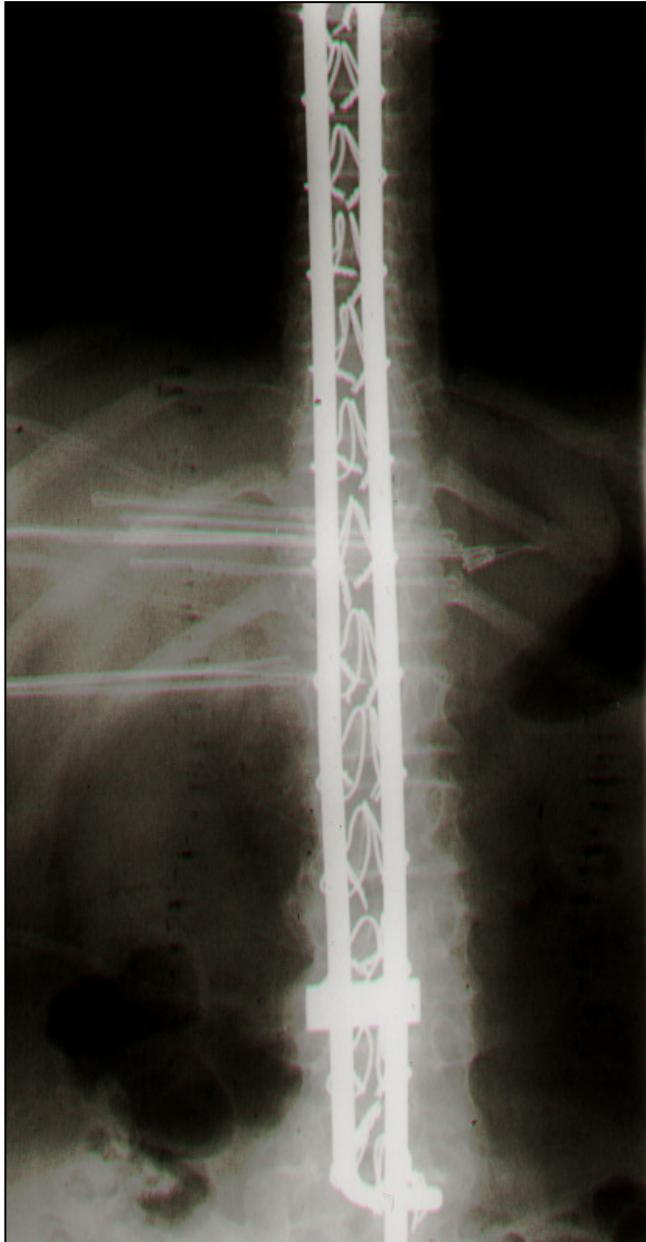
Stehständer



Rollstühle und Elektrorollstühle

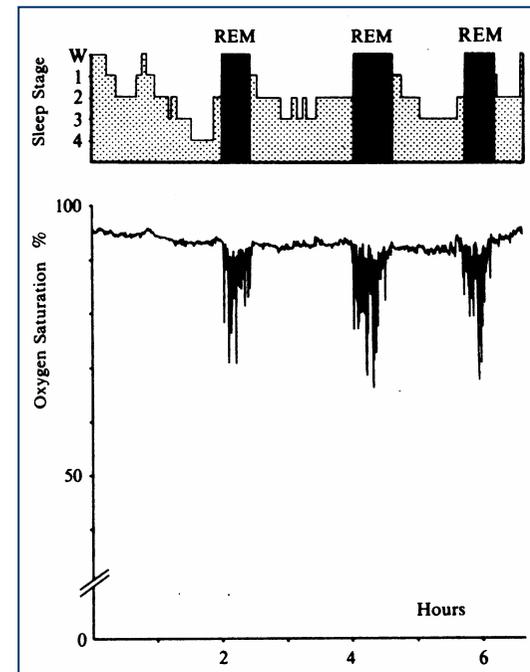


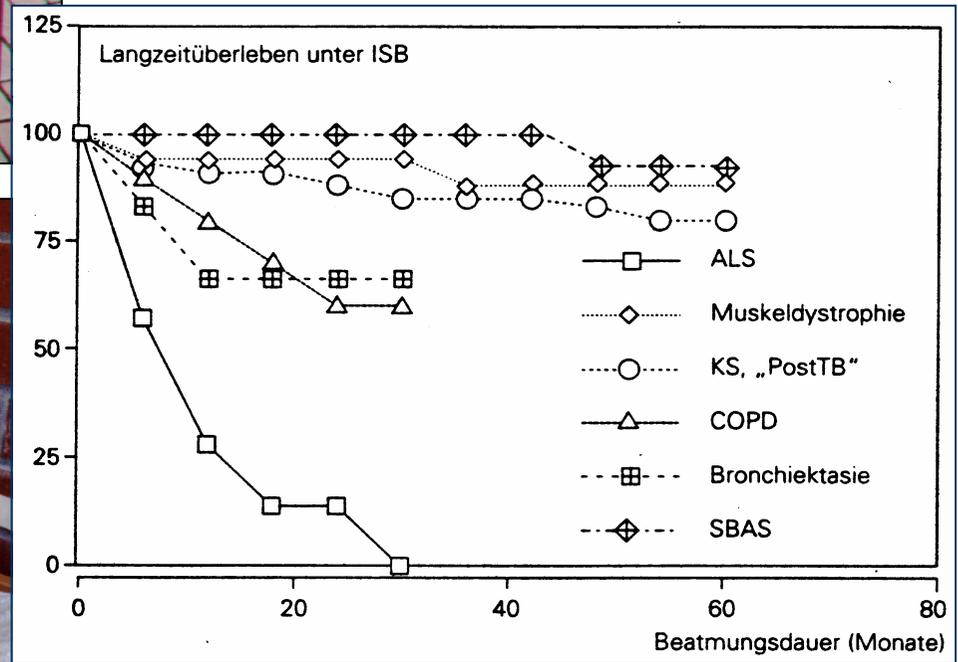
Progrediente neuromuskuläre Skoliose



Nichtinvasive Heimbeatmung bei Atemschwäche

- Klinische Symptome:
Nachtschweiss, Tagesmüdigkeit,
Kopfschmerz, Schwindel,
Depressivität
- Labor:
periodische SaO₂-Abfälle
im Schlaf,
pCO₂ >45 mmHg





Herzlichen Dank für ihre
Aufmerksamkeit!

