

# Inhalt

Krankheitsentstehung

Therapieforschung allgemein

Therapieforschung im Speziellen / Aktuelles

Weitere therapeutische Möglichkeiten

In den letzten Jahren hat sich in sämtlichen Bereichen der Forschung – sowohl in der Grundlagenforschung, als auch in der Therapieforschung – sehr viel bewegt. Der folgende Vortragsteil konzentriert sich aber ausschließlich auf jene Therapie-Ansätze die sich bereits in klinischer Prüfung befinden. Nachdem die Duchenne bzw. Becker Muskeldystrophie und die spinale Muskelatrophie im Vergleich zu anderen neuromuskulären Erkrankungen relativ häufig sind, gibt es hier am meisten Therapiestudien. Das liegt vor allem daran, dass man für Studien ausreichende Patientenzahlen hat. Natürlich interessiert alle am meisten, wann eine Therapie für das eigene Kind bzw. für sich selbst verfügbar sein wird. Leider kann man anhand der Phase der klinischen Prüfung keine exakte Vorhersage treffen. Die Planung und Durchführung einer Phase benötigt mindestens zwei Jahre. Allerdings kann man nicht vorhersagen, ob es zum Auftreten von unerwarteten Problemen kommt und deshalb Anpassungen und Änderungen vorgenommen werden müssen, die evtl. auch erneut die Grundlagenforschung fordern. Die Therapieforschung ist also nicht unbedingt linear, sondern kann eine Berg- und Talfahrt darstellen.

Wenn man sich mit der Grundlagenforschung beschäftigt, wird rasch klar, dass noch lange nicht alle Vorgänge, die sich in einer Muskelzelle abspielen, verstanden sind. Insofern kann auch nicht exakt vorausgesagt werden, mit welchen Folgen man bei den neuen Therapieformen, die ihren Ansatz in der Gentherapie haben, zu rechnen hat. Deshalb ist ein Umgehen der klinischen Prüfungen prinzipiell nicht zu empfehlen, weil man dadurch die Folgen für sich selbst bzw. den eigenen Angehörigen nicht abschätzen kann. Und wer möchte schon sein eigenes Kind zum Versuchsobjekt von Behandlungsexperimenten mit unvorhersehbaren Folgen machen?

## DMD: Exon Skipping

- Durch Herausschneiden eines oder mehrerer Exons wird ein Verschieben des Leserasters und das Entstehen eines vorzeitigen Stopp-Codons verhindert:

z.B.: Dystrophin-Gen:  
...-GAU-CGA-A/UU-GAA-AGA-AUU-CAG-...  
Exon 52 / Exon 53

- Es entsteht ein kürzeres, aber funktionierendes Protein: Duchenne (DMD) wird zur Becker Muskeldystrophie (BMD)
- Keine Veränderung der Gene: es wird in den Übersetzungsprozess eingegriffen – deshalb werden Therapiewiederholungen notwendig sein!
- Möglichkeit: Exon 56 direkt an Exon 44 hängen: erfasst ca. 60% aller genetischen Veränderungen bei DMD
- Insgesamt könnten mit dieser Methode die Symptome von bis zu 80% der DMD-Patienten gemildert werden

Der erste Teil konzentriert sich nun auf die Duchenne Muskeldystrophie:

Ein wesentlicher Teil in der Therapieforchung der Duchenne Muskeldystrophie verfolgt den Ansatz des so genannten „Exon Skipping“. Hierbei wird durch das gezielte Herausschneiden eines oder mehrerer Exons aus dem Dystrophin-Gen das Verschieben des Leserasters verhindert. Es kommt dadurch zu keinem vorzeitigen Stopp-Codons und damit zu keinem Abbruch des Übersetzungsvorganges vom Gen zum Protein. Es entsteht dadurch ein kürzeres Protein, das aber seine Aufgabe zum Großteil noch erfüllen kann. Die Duchenne Muskeldystrophie wird zur milden Verlaufsform, der Becker Muskeldystrophie. Die genetische Information der Zellen wird nicht verändert, sondern es wird in den Übersetzungsvorgang eingegriffen. Deshalb werden, wenn sich dieser Ansatz zur Therapiemöglichkeit entwickelt, regelmäßige Therapiewiederholungen notwendig sein.

Es wird daran gearbeitet, das Exon 56 direkt an das Exon 44 zu hängen. Mit dieser Methode könnten 60% aller an DMD erkrankten Buben erfasst werden. Es wird auch an anderen Varianten des Exon-Skippings gearbeitet. Prinzipiell hofft man, mit dieser Methode bis zu 80% der DMD-Buben behandeln zu können.

## DMD: Exon Skipping

- Exon-Skipping ist das Prinzip, an dem gearbeitet wird – es kann ein Therapie-Ansatz auch bei anderen Muskelerkrankungen sein.
- Erfolg versprechende Versuche an Muskelzellen und Tieren
- Exon 51 Skipping: erfaßt die größte Gruppe der Duchenne-Patienten (ca. 19%): derzeit zwei Phase-I / IIa-Studien mit Antisense-Oligoribonukleotiden (AON)
- England: Dosisfindung und Sicherheit: 3 Patientengruppen erhalten „Morpholino-AONs“ unterschiedlicher Dosierung in einzelnen Muskel
- Holland: Wirksamkeitsnachweis und Sicherheit: 4 Patienten erhalten 2O-Methyl-AONs in einzelnen Muskel
- Hoffnung: Beginn mit großen klinischen Studien in den nächsten 5 bis 15 Jahren

Nachdem auch bei anderen neuromuskulären Erkrankungen genetische Veränderungen im Hintergrund stehen, die evtl. durch Herausschneiden der betroffenen Gene in ihrem Verlauf beeinflusst werden können, hofft man, dass sich künftig durch das Exon-Skipping auch für andere neuromuskuläre Erkrankungen Behandlungsmöglichkeiten ableiten lassen. Bei der DMD haben bislang Versuche an Muskelzellen und Tieren zu ersten klinischen Versuchen ermutigt. Derzeit sind bereits Phase II Studien im Laufen, nachdem erste Versuche an einzelnen Patienten gute Ergebnisse gebracht haben. Bei all diesen Phase II Studien haben die Patienten noch keinen funktionellen Vorteil daraus, da sie bislang nur in einzelnen Muskeln getestet wurden. Es wird bereits an einer Phase II Studie gearbeitet, bei der der Wirkstoff in das Blut verabreicht werden soll, damit er zu allen Muskeln gelangen kann. Wann eine Phase III Studie stattfinden wird, lässt sich aus zuvor genannten Gründen nicht vorhersagen – es wird aber gehofft, dass es in den nächsten 5 bis 15 Jahren soweit sein wird, dass große internationale Studien stattfinden können.

## Gen-Transfer

- Idee: Einbringen und Aktivieren eines intakten Gens in die Erbinformation der erkrankten Muskelzelle
- Transport in die Muskelzelle mit einem Virus: die krankmachende DNA des Virus wird entfernt und durch gewünschtes genetisches Material ersetzt.
- Problem bei DMD: nur ca. 1/3 des Dystrophin-Gens passt in den Virus: es wird ein kürzeres Protein gebildet  
Duchenne wird zu Becker Muskeldystrophie
- Vorteil: Methode wäre für alle Duchenne-Patienten geeignet
- Derzeit: Phase I Studie in den USA: 6 Duchenne Patienten mit lokalen Injektionen in den Muskeln: bislang keine Nebenwirkungen, Wirksamkeit wird erst ausgewertet
- Es gibt noch viele Probleme zu lösen, bis eine Anwendung über die Blutbahn möglich sein wird

Ein weiterer Ansatz ist der des Gen-Transfers. Hier wird versucht, das fehlerhafte Gen durch ein intaktes Gen zu ersetzen. Dadurch wäre die Muskelzelle wieder in der Lage das Eiweiß Dystrophin selbst zu bilden. Wie bekommt man aber das genetische Material in die Muskelzelle? Hierfür werden Viren verwendet, deren eigenes – krankmachendes – genetisches Material entfernt wird und durch das Dystrophin-Gen ersetzt wird. Das Dystrophin-Gen ist aber so groß, dass es in den Virus nicht hinein passt. Deshalb kann man nur ca. 1/3 des Dystrophin-Gens in den Virus einfügen, der das Gen dann in die Muskelzelle einschleust, wo es aktiv werden soll und das Eiweiß Dystrophin bilden soll. Es wird ein kürzeres Eiweiß Dystrophin gebildet, wodurch die Duchenne Muskeldystrophie in die milde Verlaufsform Becker Muskeldystrophie umgewandelt wird. Der Vorteil dieser Methode würde darin liegen, dass damit alle DMD-Patienten behandelt werden könnten. Die Ergebnisse der ersten Phase-I-Studie in den USA liegen derzeit noch nicht vor. Zusammenfassend muss man sagen, dass noch sehr viele Probleme gelöst werden müssen, bis es zu einer Anwendung am Patienten kommen kann. Eine Zeitangabe lässt sich daher leider nicht machen.

## Plasmide und Muskelstammzellen

- Plasmide = „Nackte DNA“ in Ringform
- Vorteil: kein Problem mit der Immunabwehr
- Erste Phase-I-Versuche an 9 DMD-Patienten: lokale Injektion: neues Dystrophin in 25% der Muskelzellen
- In Planung: Studie für Anwendung über die Blutbahn; derzeit noch technische Schwierigkeiten
  
- Transplantation von Muskelstammzellen von Verwandten
- Vorteil: könnte eventuell auch älteren Patienten helfen
- Erste Phase-I-Versuche an 9 DMD-Patienten: lokale Injektion: neues Dystrophin in 26% der Muskelzellen
- Derzeit 2. Phase-I-Studie: Funktionsverbesserung einer Hand?
- Nachteile: viele Injektionen, fehlende Immuntoleranz

Auch zwei andere Ansätze werden bereits in Phase I und II Studien getestet:

Plasmide sind „nacktes“ genetisches Material in Ringform, das durch das körpereigene Abwehrsystem nicht erkannt wird und deshalb kein Problem mit der Abwehrreaktion hat. Ein erster Phase I Versuch hat gezeigt, dass neues Dystrophin in der Muskelzelle gebildet wurde – allerdings weiß man noch nicht, ob die Menge ausreicht. Auch bei diesem Forschungsansatz gilt es noch viele Probleme zu lösen, bevor weitere klinische Studien gemacht werden können.

Auch die Transplantation von Muskelstammzellen von Verwandten ist weiterhin ein Forschungsschwerpunkt. Dabei handelt es sich nicht um die embryonalen Stammzellen, die in den Medien immer wieder große ethische Diskussionen auslösen, ob man überhaupt mit diesen Zellen arbeiten darf. Bei diesen embryonalen Stammzellen handelt es sich um Zellen, die die Möglichkeit haben sich in sämtliche Zellen des menschlichen Körpers zu verwandeln. Bei den Muskelstammzellen handelt es sich aber um spezialisierte Stammzellen, die sich nur in Muskelzellen weiterentwickeln können. Der Vorteil bei diesem Ansatz wäre, dass diese Methode auch älteren Duchenne-Patienten helfen könnte, bei denen schon sehr viele eigene Muskelzellen zugrunde gegangen sind. Derzeit läuft ein Phase II Versuch, bei dem an einigen wenigen Patienten probiert wird, ob durch die Injektion dieser Muskelstammzellen in die Muskulatur eine Vermehrung der Kraft und dadurch Funktionsverbesserung einer Hand erreichbar ist. Die Ergebnisse sind aber noch ausständig. Die Nachteile an dieser Methode wären, dass gleichzeitig eine Therapie gegeben werden muss, die das körpereigene Abwehrsystem unterdrückt, wie bei organtransplantierten Menschen. Sonst käme es zu einer Abstoßungsreaktion. Außerdem sind sehr viele Injektionen nötig.

## PTC 124

- PTC 124 ist ein Medikament, das Nonsense-Mutationen „überlesen“ kann.
- Erinnerung: Nonsense-Mutationen sind Veränderungen der Buchstaben-Abfolge, so dass ein Stopp-Codon entsteht und der Übersetzungsvorgang vom Gen zum Protein abgebrochen wird.
- Ermutigende Studienergebnisse – einschließlich Phase-II-Studien an DMD-Patienten.
- Vorteile der Substanz:
  - bei unterschiedlicher Erkrankungen, die durch Punktmutationen ausgelöst werden einsetzbar
  - Medikament zum Schlucken
- Weitere Studien zur Dosisfindung in Planung

Ein anderer Wirkstoff, der in der letzten Zeit genauso zum Hoffnungsträger wurde, wie das Exon-Skipping ist das PTC 124. Es handelt sich dabei um einen Wirkstoff, der Nonsense-Mutationen „überlesen“ kann. Bei diesen Punktmutationen kommt es zum Entstehen eines vorzeitigen Stopp-Codons, wodurch der Übersetzungsvorgang vom Gen zum Protein abgebrochen wird. Auf die Idee, dieses Arzneimittel zu entwickeln, kam man durch die Beobachtung, dass durch die Anwendung eines bestimmten Antibiotikums bei einem Buben mit DMD eine Besserung der Kraft eintrat. Leider handelt es sich bei diesem Antibiotikum um eine nebenwirkungsreiche Substanz, die nicht für eine langfristige Einnahme geeignet ist. Deshalb wurde nun PTC 124 entwickelt. Es gibt mittlerweile ermutigende Ergebnisse von Phase II Studien und es werden nun bereits größere internationale Studien geplant. Die Vorteile dieser Substanz wären, dass sie auch bei anderen Erkrankungen, die durch Punktmutationen hervorgerufen werden, eingesetzt werden können und dass es sich um ein Medikament handelt, das geschluckt werden kann.

## Gen-Therapie bei SMA

### Grundlagen:

- Das Protein SMN, das für das Überleben von Nervenzellen wichtig ist, wird von dem Gen SMN1 kodiert.
- Das Gen SMN2 kodiert für ein kürzeres Protein, das aber die Aufgabe vom SMN-Protein übernehmen kann.
- Je mehr SMN2-Gen-Kopien nachweisbar sind, umso milder der zu erwartende Krankheitsverlauf
  - SMA I: 1-2 Kopien
  - SMA II: 3 Kopien
  - SMA III: 3-4 Kopien
  - nicht betroffene Familienmitglieder: 5 Kopien

Nun zu der Therapieentwicklung bei der spinalen Muskelatrophie.  
Zuerst die Grundlagen: Das Eiweiß SMN ist für das Überleben der Nervenzelle wichtig. Die Information, wie dieses Eiweiß zusammengesetzt werden soll, liegt auf dem Gen SMN1. Es gibt auch ein anderes Gen, das SMN2 genannt wird. Es trägt die Information für ein anderes Protein, das dem des SMN1-Genes gleicht, außer dass es ein wenig kürzer ist. Dieses kürzere Protein kann aber die Aufgaben des SMN-Proteins zu einem guten Teil übernehmen. Die Einzelheiten sind auch hier leider noch nicht bekannt und werden derzeit in der Grundlagenforschung beforscht. Man weiß allerdings, dass je mehr an diesen SMN2-Gen-Kopien nachweisbar sind, umso milder ist der Verlauf. Es wurde eine Verbindung zwischen der Anzahl der SMN2-Gen-Kopien und der klinischen Verlaufsform hergestellt, die nach bester erreichter motorischer Fähigkeit eingeteilt wird. Kinder mit einer SMA III können / konnten frei gehen; Kinder mit SMA II können / konnten frei sitzen und die Kinder mit der SMA I sind am schwersten betroffen und konnten das freie Sitzen nicht erreichen.

## Gen-Therapie bei SMA

- Ziel:
  - Das SMN2-Gen soll das Protein in voller Größe herstellen
  - SMN2-Genaktivität steigern
- Derzeit:
  - Zahlreiche Forschungsansätze im Stadium der Laborversuche
  - Nachdem „Mausmodelle“ entwickelt wurden: zahlreiche Forschungsansätze im Stadium der Tierversuche

Das Ziel der Therapieforschung derzeit ist, die Aktivität des SMN2-Gens zu steigern bzw. das SMN2-Gen anzuregen, das SMN-Protein in voller Größe herzustellen. Dazu gibt es zahlreiche Forschungsansätze im Stadium der Laborversuche und mittlerweile auch im Stadium der Tierversuche, nachdem es nun gelungen ist eine Maus mit spinaler Muskelatrophie zu züchten.



## Valproat bei SMA

- Valproat fördert die Aktivität von SMN2 und die Bildung eines SMN-Proteins in voller Länge – nachgewiesen im Laborversuch, Tierversuch und im Blut gesunder Erwachsener
- Noch nicht bekannt:
  - Bedeutet mehr SMN-Protein im Blut auch mehr SMN-Protein in der Nervenzelle?
  - Gibt es einen nachweisbaren therapeutischen Effekt?
- Valproat ist ein Standardmedikament in der Behandlung von kindlichen Epilepsien – die Nebenwirkungen sind gut bekannt
- Bislang individuelle Heilversuche und kleine Phase II-Studien: eine davon am Preyer'sches Kinderspital



Dass Valproat die Aktivität des SMN2-Gens fördert und dieses dazu anregt ein Protein in voller Länge herzustellen ist aus Laborversuchen und Tierversuchen bekannt und konnte mittlerweile auch im Blut von gesunden Erwachsenen nachgewiesen werden. Allerdings weiß man noch nicht, ob das bedeutet, dass der Nervenzelle mehr von dem SMN-Protein zur Verfügung steht und ob es einen nachweisbaren therapeutischen Effekt für die Patienten gibt, der sich in einer Verbesserung der Muskelkraft bzw. in einer Verbesserung der motorischen Funktionen messen lässt. Der Vorteil beim Umgang mit Valproat ist, dass das Medikament in der Behandlung von Epilepsien im Kindesalter eine breite Anwendung findet und dass deshalb seine möglichen Nebenwirkungen gut bekannt sind. Allerdings ist die Wirkung von Valproat bei Kindern mit SMA noch unzureichend erforscht, wozu große internationale Studien notwendig wären. Die Vorbereitungsarbeiten diesbezüglich laufen – ein Schritt dazu ist beispielsweise ist das Einrichten von Patientenregistern. Bislang gibt es lediglich Erfahrungsberichte von individuellen Behandlungsversuchen und kleine Phase II Studien. Eine davon findet derzeit am G.v.Preyer'schen Kinderspital statt.

# Dystrophinopathien

## Schwerpunkte in der klinischen Therapieforschung:

- Exon skipping ✓
- PTC 124 ✓
- Gen-Transfer ✓
- Plasmide ✓
- Muskelstammzellen ✓
- Cortison ✓
- Cyclosporin A
- Utrophin
- Protandim
- Idebenone

Außer Exon-Skipping  
und Gen-Transfer  
gilt alles auch für die  
Muskeldystrophie Becker



Phase III Studie: Auswertung 2008

Ersatz für Dystrophin: Labor- und Tierversuche

Antioxidans zur Verzögerung des Krankheits-  
verlaufes; bislang keine klinischen Studien

Hier ist nochmals eine Übersicht über die Punkte, die wir besprochen haben bezüglich der Therapie der Duchenne Muskeldystrophie. Die Therapie mit Cortison wird im weiteren noch besprochen werden. Eine große Phase III Studie mit Cyclosporin A wird im Frühjahr 2008 abgeschlossen und ihre ersten Ergebnisse werden Ende September 2008 erwartet. Hier wurde bzw. wird in einer großen internationalen Studie getestet, ob das Immunsuppressivum Cyclosporin A die belegte Wirksamkeit von Cortison verbessern kann. Auch das G.v. Preyer'sche Kinderspital ist als Prüfzentrum an dieser Studie beteiligt. Erste klinische Studien zu Idebenone und Protandim befinden sich in Vorbereitung. Außer dem Exon-Skipping und dem Gen-Transfer, die als Behandlungsziel die Umwandlung der schwer verlaufenden Duchenne Muskeldystrophie in die milder verlaufende Becker-Muskeldystrophie haben, sind sämtliche erwähnte Therapieansätze auch für Patienten mit Becker-Muskeldystrophie denkbar.

# Spinale Muskelatrophie

## Schwerpunkte in der klinischen Therapieforschung:

- Valproat ✓
- Rilutek 

Neuroprotektivum: Phase II-Studie bei SMA I
---
- Acetylcarnitin 

Keine Nebenwirkung, keine Wirkung
-----------------------------------
- Hydroxyurea 

derzeit Phase II Studie in den USA
------------------------------------

Bezüglich der klinischen Studien bei der Spinalen Muskelatrophie bleibt neben dem Valproat noch das Medikament Rilutek zu erwähnen, das aus der Therapie der amyotrophen Lateralsklerose bekannt ist (eine rasch verlaufende Erkrankung im Erwachsenenalter, bei der unter anderem die Vorderhorn-Nervenzellen zugrunde gehen). Hier läuft derzeit eine Phase II Studie, deren Ergebnisse noch nicht bekannt sind. Das gleiche gilt für die Substanz Hydroxyurea, dem eine ähnliche Wirkungsweise wie dem Valproat zugesprochen wird. Die Studien zu Acetylcarnitin ergaben weder eine Nebenwirkungen aber leider auch keine Wirkung. Allerdings wurden keine Studien mit ausreichenden Patientenzahlen durchgeführt.

# Inhalt

Krankheitsentstehung

Therapieforschung allgemein

Therapieforschung im Speziellen / Aktuelles

Weitere therapeutische Möglichkeiten

Wie Sie nun sehen konnten, passiert sehr viel im Bereich der Erforschung der Therapiemöglichkeiten der neuromuskulären Erkrankungen. Auch wenn in diesem Vortrag der Schwerpunkt auf der spinalen Muskelatrophie und der Duchenne Muskeldystrophie liegt, bedeutet das nicht, dass in den anderen Bereichen nicht geforscht wird. In einigen Bereichen ist noch mehr Grundlagenforschung zu betreiben, in anderen Bereichen befinden sich klinische Studien bereits in Vorbereitung.

Wir möchten uns jetzt der Frage zuwenden, was man heute bereits tun kann. Die Erfahrung und auch zahlreiche Studien zeigen, dass sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund der verbesserten Versorgung die Lebenserwartung verlängert und die Lebensqualität verbessert haben.

## Weitere Therapiemöglichkeiten

Muskelkraft Gelenke Wirbelsäule		Cortison bei Muskeldystrophien Physiotherapie Orthopädische Hilfsmittel Orthopädische Operationen
Atmung	Untersuchungen: Lungenfunktion Schlaflabor	Impfungen evtl. Atemmuskeltraining Nächtliche Atemhilfe Assistiertes Husten
Herz	Untersuchungen: EKG, 24-Stunden-EKG Herz-Ultraschall	Medikamente evtl. Schrittmacher
Selbständigkeit		Rollstuhl    Computer

Hier ist ein grober Überblick über die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten:

Es sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollen beim Neuropädiater (Facharzt für Kinderheilkunde mit Spezialisierung auf Nervenerkrankungen) stattfinden. Er kennt am besten den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung und weiß, wann welche Untersuchungen durchgeführt werden sollen und dementsprechende Therapien eingeleitet werden sollten. Zur Beurteilung des Bewegungsapparates sind auch Untersuchungen durch einen Orthopäden notwendig. Dieser kann die entsprechenden orthopädischen Hilfsmittel verordnen und erkennen, ob eine orthopädische Operation notwendig ist. Nachdem bei vielen neuromuskulären Erkrankungen auch die Atemmuskulatur betroffen ist, sind regelmäßig Untersuchungen der Lungenfunktion notwendig. Bei eingeschränkter Lungenfunktion oder beim Auftreten von Beschwerden, die auf eine schlafbezogene Atemstörung hinweisen können, ist auch eine Untersuchung der Atmung im Schlaflabor notwendig. Zum Schutz vor Atemwegserkrankungen sind Impfungen zu empfehlen, bei eingeschränkter Lungenfunktion und/oder schlafbezogener Atemstörung stehen entsprechende Hilfsmittel zur Verfügung. Die bessere Versorgung bei Atemmuskelschwäche ist hauptverantwortlich für die Zunahme an Lebensqualität und Lebensdauer, die in den letzten Jahrzehnten zunehmend beobachtet werden konnte.

Bei vielen Muskelerkrankungen ist auch der Herzmuskel mit betroffen. Die Herzfunktion muss deshalb in regelmäßigen Abständen durch einen spezialisierten Arzt (Kinderkardiologe) beurteilt werden. Es stehen zahlreiche Medikamente und auch technische Geräte wie z.B.: Herzschrittmacher zur Verfügung, um die Herzfunktion je nach Befund gezielt zu unterstützen.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass durch die Entwicklung von Elektrorollstühlen und computerunterstützten Systemen viel an eigenständiger Mobilität für neuromuskulär erkrankte Kinder und Erwachsene erreicht werden konnte und sich fortlaufend in Entwicklung befindet.

# Cortison

## Wirkmechanismus:

- hemmt Entzündungszellen, die den Muskelabbau „anheizen“
- genauer Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt

## Wirkung:

- Verbesserung der Muskelkraft: DMD ca. 2 Jahre länger gehfähig;
- positiver Effekt auf die Herzfunktion



## Offene Fragen:

- Wann soll man beginnen? DMD: 5 Jahre oder früher?
- Hat ein bestimmtes Einnahme-Schema einen Vorteil?
- Soll man nach Verlust der Gehfähigkeit die Einnahme fortsetzen?
- Welche andere Muskelerkrankungen profitieren auch?

Es soll nun etwas genauer auf das Cortison eingegangen werden, das in erster Linie bei der Muskeldystrophie Duchenne zur Anwendung kommt, da hier ein Krankheitsverlauf verzögernde Wirkung bereits belegt ist. Es wird häufig auch bei anderen Muskeldystrophien eingesetzt – allerdings zumeist als individueller Heilversuch, da es für andere Muskelerkrankungen noch keine ausreichende Datenlage durch klinische Studien gibt.

Es wird folgender Wirkmechanismus angenommen: Wenn Muskelzellen zugrunde gehen, kommt es zu einem Entzündungsprozess, der wiederum den Muskelabbau „anheizt“. Cortison ist ein entzündungshemmendes Medikament, das diesen Entzündungsvorgang „bremst“. Der genaue Wirkmechanismus ist aber noch nicht aufgeklärt. Man weiß aber aus zahlreichen großen Studien, dass Cortison bei der Duchenne Muskeldystrophie den Verlust der Muskelkraft vermindern und verzögern kann und die Betroffenen dadurch bis zu zwei Jahre länger gehfähig bleiben. Es wird auch ein positiver Effekt auf die Herzfunktion angenommen – dieser ist aber noch nicht belegt. Es gilt aber als erwiesen, dass das Cortison bei der Duchenne Muskeldystrophie keine nachteilige Wirkung auf das Herz hat.

Beim Einsatz des Cortisons sind aber weiterhin zahlreichen Fragen unbeantwortet, für deren Beantwortung derzeit Studien laufen bzw. in Vorbereitung sind.

# Cortison

## Nebenwirkungen:

Cortison ist weit verbreitet und gut bekannt!

1. Gewichtszunahme
2. Vermindertes Längenwachstum
3. Grauer Star
4. Bluthochdruck
5. Erhöhter Blutzucker und Blutfette
6. Verminderte Knochendichte



## Kontrolluntersuchungen:

- Alle 3 Monate Blutdruck, Größe, Gewicht, evtl. Blutzucker
- 1 x im halben Jahr: Blutabnahme
- 1 x im Jahr: Augenarzt

Bei Nebenwirkung: Dosisreduktion

Viele Familien haben Angst vor dem Einsatz von Cortison, da es ein Medikament ist, von dem bekannt ist, dass es viele Nebenwirkungen machen kann. Allerdings ist das Cortison in der Medizin ein weit verbreitetes und wichtiges Medikament und jeder Arzt hat Erfahrung damit. Weil es bei so vielen anderen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter eingesetzt wird – zum Teil in einer noch viel höheren Dosierung – sind die zu erwartenden Nebenwirkungen genau bekannt: Die Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen im Kindes- und Jugendalter unterscheiden sich ein wenig zu denen, die bei Erwachsenen bekannt sind. Bei Kindern kommt es am häufigsten zu einer Gewichtszunahme, wobei oft beobachtet werden kann, dass vor allem Kinder mit einem höheren Ausgangsgewicht deutlicher zunehmen. Es kann auch zu einem verminderten Längenwachstum kommen und zu Veränderungen des Fett- und Zuckerstoffwechsels, sowie zu einem Anstieg des Blutdruckes. Die letzteren Nebenwirkungen sind bei Kindern viel seltener als bei Erwachsenen und können durch regelmäßige Kontrollen rechtzeitig erfasst werden. Die Trübung der Augenlinse – der „graue Star“ – ist sehr selten und kann durch eine augenärztliche Untersuchung einmal pro Jahr rechtzeitig entdeckt werden. Es ist auch bekannt, dass Cortison zu einer Verminderung der Knochendichte führt. Körperliche Belastung – also Bewegung – stärkt den Knochen, weshalb es derzeit üblich ist, nach Verlust der Gehfähigkeit die Therapie mit dem Cortison zu beenden, damit die Knochen durch das Cortison nicht zu sehr geschwächt werden und dadurch leichter brechen können, als normalerweise. Falls es zu unzumutbaren Nebenwirkungen kommen sollte, wird zuerst die Dosierung reduziert und eventuell die Therapie beendet. Um weniger Nebenwirkungen zu haben, werden Einnahmeschemata verwendet, die regelmäßig Einnahmepausen vorsehen. Ob ein bestimmtes Schema den anderen in seiner Wirkung bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen überlegen ist, wird derzeit bzw. in den nächsten Jahren untersucht. Derzeit sind sich alle Neuropädiater einig, dass Cortison gegeben werden sollte, weil es zur Zeit das beste ist, das zur Therapie zur Verfügung steht.

# Wirbelsäulen-Operation

Rumpfmuskulatur schwach → Skoliose

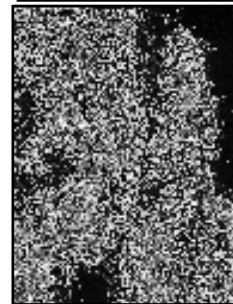
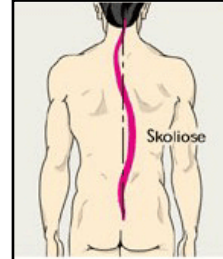
Bei zunehmenden Ausmaß:

- Einengung vor allem der Lunge
- Schmerzen
- Probleme beim Sitzen und Liegen

Therapiemöglichkeit:

Wirbelsäulen-Operation

- Oft schwere Entscheidung
- Man darf den richtigen Zeitpunkt nicht versäumen!
- regelmäßige orthopädische Kontrollen



Nachdem bei sehr vielen neuromuskulären Erkrankungen auch die Rumpfmuskulatur betroffen ist, kommt es bei diesen Erkrankungen zu Verkrümmungen der Wirbelsäule. Weicht die Wirbelsäule nach links oder rechts zur Seite ab, spricht man von einer Skoliose. Bei zunehmenden Ausmaß kommt es dadurch zu einer Veränderung der Lage der inneren Organe: so wird die eine Seite der Lunge gedehnt und die andere gestaucht. Es kommt zu einer Verminderung der Lungenfunktion, manche Teile der Lunge werden nicht mehr gut belüftet und begünstigen das Entstehen von Lungenentzündungen. Auch andere Organe wie Herz und Leber können in ihrer Lage verändert werden. Außerdem kommt es bei zunehmenden Ausmaß zu Schmerzen und zu Problemen beim Sitzen und Liegen.

Auch das Tragen von Miedern kann das Zunehmen der Wirbelsäulenverkrümmung oft nicht aufhalten und es kommt dazu, dass die Entscheidung über die operative Stabilisierung der Wirbelsäule getroffen werden muss. Das ist oft eine schwere Entscheidung für die Familien, weil es sich dabei um einen großen Eingriff handelt, der auch gewisse Risiken hat. Im Langzeit- und Gruppenvergleich hat sich allerdings gezeigt, dass die Personen, die an der Wirbelsäule stabilisiert wurden einen Vorteil in ihrer Lebensqualität und auch –dauer haben.

Die Entscheidung, ob eine Operation durchgeführt werden soll, bleibt aber nach wie vor individuell. Zusammenfassend muss man festhalten, dass es wichtig ist, den richtigen Zeitpunkt für die Operation zu finden, da bei zu stark ausgeprägter Skoliose das Operationsrisiko steigt. Aus diesem Grund sind regelmäßige orthopädische Kontrollen notwendig.



# Atmung

Atemmuskelschwäche

Lungenfunktion

zu flache Atmung im Schlaf

Schlaflabor

gestörter Schlaf

Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen

chronisches Atemversagen

Verminderte Lebensqualität,  
Häufigste Todesursache



Wenn die Muskelerkrankung auch die Atemmuskulatur betrifft, kommt es zu einer Einschränkung der Lungenfunktion, die man mittels Lungenfunktionsuntersuchung messen kann. Wenn ein gewisses Ausmaß erreicht ist, kommt es im Schlaf zu Episoden mit einer verminderten Atemzugtiefe. Diese Episoden wirken sich auf die Atemgase aus: es kommt zu kurzfristigen Abfällen der Sauerstoffsättigung und zu einem Anstieg des CO<sub>2</sub> – also dem Atemgas, das wir mit dem Ausatmen loswerden wollen. Veränderungen der Atemgase sind unangenehm und der Körper wehrt sich dagegen, indem er die Schlafiefe verändert. Der Schlaf ist nicht mehr so erholsam. Wenn diese nächtliche Atemstörung sehr ausgeprägt ist, kommt es zu Symptomen, die man auch untertags spüren kann (z.B.: morgendliche Kopfschmerzen, Konzentrationsmangel, Tagesmüdigkeit). Meistens entwickeln sich diese Atemstörungen im Schlaf aber sehr langsam und viele Patienten gewöhnen sich so gut daran, dass sie gar nicht merken wie schlecht sie schlafen. Deshalb muss man die Atmung während des Schlafes untersuchen – das passiert im Schlaflabor. Durch die Schlaflaboruntersuchungen ist es möglich eine zunehmende nächtliche Atemstörung rechtzeitig zu erfassen und beim Erreichen eines gewissen Ausmaßes eine entsprechende atemerunterstützende Therapie einzuleiten. Das chronische Atemversagens hat immer die häufigste Todesursache dargestellt und die Lebensqualität der betroffenen Personen eingeschränkt. Der Einsatz der atemerunterstützenden Therapiemöglichkeiten hat diese Tatsache in den letzten Jahren und Jahrzehnten zunehmend verändert.

## Nächtliche Atemhilfe

### Wirkmechanismus:

- Korrektur der nächtlichen Hypoventilation
- Verbesserung des nächtlichen Gasaustausches
- Verbesserung des Atemantriebes untertags
- Erholung der Atemmuskulatur



### Folgen:

- Verbesserung der Schlafqualität
- Verbesserung der Lebensqualität untertags
- Geringere Anzahl und Dauer an Krankenhaus- und Intensivstations-Aufenthalten
- Längere Lebenserwartung

Die nächtliche Atemhilfe wird zuerst im Spital angepasst. Es müssen eine passende Maske und die zum Patienten passenden Geräteeinstellungen gefunden werden. Hierfür müssen einige Tage bzw. Nächte stationärer Aufenthalt eingeplant werden. Nach erfolgter Einschulung im Umgang mit dem Gerät erfolgt ist, kann diese Atemhilfe jede Nacht zu Hause angewendet werden.

Es wird über eine Nasenmaske (oder Nasen-Mund-Maske) zusätzlich Luft in die Lunge geblasen, wodurch die verminderte Atemtätigkeit des Patienten ausgeglichen wird. Dadurch kommt es zu einem ausreichenden Abatmen von CO<sub>2</sub> und auch die Sauerstoffsättigung bleibt stabil. Gleichzeitig kann sich die Atemmuskulatur erholen, weil das Gerät zwischenzeitlich die Arbeit übernimmt. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass es durch Einsatz der nächtlichen Atemhilfe auch zu einer Verbesserung der Atemtätigkeit untertags kommt, zu der der Patient das Gerät nicht verwendet. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich durch die Anwendung der nächtlichen Atemhilfe die Schlafqualität verbessert und dadurch auch die Lebensqualität untertags. Außerdem ist bereits belegt, dass es durch die Verwendung der nächtlichen Atemhilfe zu einer geringeren Anzahl und einer kürzeren Verweildauer im Krankenhaus und der Intensivstation kommt und dass die Lebenserwartung gestiegen ist.

## Assisiertes Husten

### Husten:

- Tiefes Einatmen
- Verschluss der Stimmritze = Glottisschluss  
(und Druckaufbau mit der Bauchmuskulatur)
- Plötzliches Ausatmen mit hoher  
Atemflußgeschwindigkeit



### Unzureichendes Husten bei Muskelerkrankungen:

- Kein ausreichend tiefes Einatmen
- In der Lungenfunktion verminderte  
Ausatemgeschwindigkeit: PCF < 160 l/ min

## Gehäufte Atemwegsinfektionen und Lungenentzündungen

Mit abnehmender Lungenfunktion kommt es auch zu einem schwächeren Hustenstoß. Das liegt daran, dass neuromuskulär erkrankte Personen aufgrund ihrer Atemmuskelschwäche nicht ausreichend tief einatmen können, was die Voraussetzung für einen kräftigen Hustenstoß ist. Man weiß, dass es bei einer stark verminderten Hustenstoßstärke zu einer mangelhaften Reinigung der Atemwege von Schleim kommt und dass deshalb banale Atemwegsinfektionen rasch zu Lungenentzündungen fortschreiten können.

# Assistiertes Husten

## Unterschiedliche Techniken:

- „Air stacking“: viel Übung, Glottisschluß
- **IPPB** assistiertes Husten:
  - Patient läßt sich mit einem Druck von 20 bis 40 cmH<sub>2</sub>O „aufblasen“
  - Luft anhalten (Glottisschluß)
  - Fördert die Sekretmobilisation und verbessert die Hustenstoßstärke
- **Cough-Assist**:
  - Patient läßt sich „aufblasen“ mit Druck zwischen 20 und 40 cmH<sub>2</sub>O
  - Anschließendes Umschalten in einen negativen Druck von 20 bis 40 cmH<sub>2</sub>O = Saugen



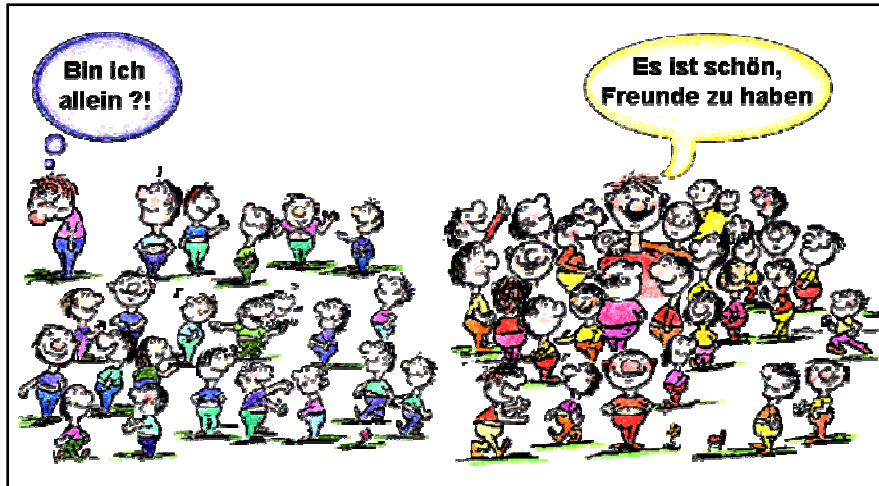
Alle drei Techniken können mit einem Druck auf den Brustkorb während der Ausatemphase durch eine assistierende Person kombiniert werden.

Zur Unterstützung der Reinigung der Atemwege von Schleim gibt es atemphysiotherapeutische Techniken, die die Patienten gemeinsam mit ihren Angehörigen lernen sollten, wenn die Hustenstoßstärke unter ein gewisses Maß abgenommen hat. Zusätzlich gibt es noch Hustenstoß stärke Techniken, die in erster Linie darauf beruhen, dem Betroffenen ein tiefes Einatmen zu ermöglichen. Das sogenannte „Air stacking“ ist eine Technik, bei der man mehrmals hintereinander einatmet, ohne dazwischen auszuatmen. Das fällt vielen Kindern und Jugendlichen mit neuromuskulären Erkrankungen aber schwer. Deshalb wurden Geräte entwickelt, die das tiefe Einatmen ersetzen. Es gibt Geräte, mit denen man sich „aufblasen“ lassen kann. Die Verwendung dieser Geräte setzt aber voraus, dass die Person anschließend die Luft anhalten kann, was bei vielen Kindern und Jugendlichen zuerst geübt werden muss. Es wurde bereits nachgewiesen, dass der Einsatz dieser Geräte die Hustenstoßstärke verbessern und ein Abhusten von Schleim erleichtern kann. Beim Cough-Assist handelt es sich um ein Gerät, das den Patienten nicht nur aufbläst, sondern anschließend auf einen Saugmodus umgestellt werden kann. Dieser wird aber häufig (zu Beginn) als unangenehm empfunden. Sämtliche Techniken können noch zusätzlich verbessert werden, indem ein Helfer während der Ausatemphase einen Druck auf den Brustkorb ausübt. Zum Erlernen all dieser Techniken werden üblicherweise einige Tage benötigt. Derzeit stellt die Verordnung der oben genannten Geräte in Österreich einen wahren Hindernislauf dar. Zumeist werden sie von den Krankenkassen nicht bewilligt – es besteht aber Anlass zur Hoffnung, dass sich dieser Umstand in absehbarer Zeit ändert.

## Selbsthilfegruppen wozu?

Informationsaustausch

Erfahrungsaustausch



Der Informationsnachmittag diente nicht nur zur Vermittlung von Informationen und zur Beantwortung von Fragen, sondern auch dazu, dass sich die Angehörigen von Kindern und Jugendlichen mit neuromuskulären Erkrankungen kennen lernen können. Gerade bei seltenen Erkrankungen ist es schwierig, andere Betroffene kennen zu lernen. Man fühlt sich alleine, obwohl es viele Familien gibt, die das gleiche oder ein ähnliches Schicksal teilen. Damit sich die betroffenen Personen finden können, gibt es Selbsthilfe-Gruppen. Hier können Informationen und Erfahrungen ausgetauscht werden und vielleicht auch Freundschaften geknüpft werden...

## Einige Internet-Adressen

[www.verein-marathon.at](http://www.verein-marathon.at)

[www.muskelforschung.at](http://www.muskelforschung.at)

[www.oegm.at](http://www.oegm.at)

[www.muskelkrank.at](http://www.muskelkrank.at)

[www.muskelkranke-stmk.at](http://www.muskelkranke-stmk.at)

[www.dgm.org](http://www.dgm.org)

[www.initiative-sma.de](http://www.initiative-sma.de)

[www.parentdmd.org](http://www.parentdmd.org)

[www.benniundco.de](http://www.benniundco.de)

Abschließend wurden einige Internet-Adressen angeführt. Die Auswahl erfolgte willkürlich, ohne Ordnung und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es kann sein, dass wichtige Internet-Adressen nicht angeführt sind. Unter den Internet-Adressen kann man Kontakt zu Selbsthilfe-Gruppen aufnehmen, oder interessante Informationen beziehen. Zumeist verfügen die Internet-Seiten über die Möglichkeit, zu anderen einschlägigen – ebenso interessanten – Internetseiten zu gelangen.

Zuletzt wird angekündigt, dass in großen, aber regelmäßigen Abständen Informationsveranstaltungen geplant werden. Zusätzlich werden auch gerne Themenvorschläge für gezielte Informationsveranstaltungen angenommen.

Kontaktmöglichkeit:

Dr. Simone Weiss  
G.v. Preyer'sches Kinderpital  
Schrankenberggasse 31  
1100 Wien  
Tel.: 01/ 60113-72728

Prim. Univ. Doz. Dr. Günther Bernert  
G.v. Preyer'sches Kinderpital  
Schrankenberggasse 31  
1100 Wien  
Tel.: 01/ 60113-72608