

Spinobulbäre Muskelatrophie



A. Sperfeld

Berlin – online – 10.07.2021

Übersicht

1. Einordnung der Krankheit
2. Anatomische Strukturen
 - Klinische Merkmale
3. Begleiterkrankungen
4. Therapie

Klassifikation degenerativer Motoneuron-Erkrankungen

Degeneration 1. Motoneuron

Hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP)
Primäre Lateralsklerose (PLS)

Degeneration 1. und 2. Motoneuron

Amyotrophe Lateralsklerose

Degeneration 2. Motoneuron

Progressive Muskelatrophie (PMA)
Progressive Bulbärparalyse (PBP)
Spinale Muskelatrophie (SMA)
Spinobulbäre Muskelatrophie – Kennedy-Syndrom
Hereditäre motorische Neuropathie (HMN)

Definition – klinisch/anatomisch

- Im Vordergrund: Motoneuronerkrankung

➔ Funktions- und Zellverlust einzelner und /
oder mehrerer umschriebener
Nervenzellverbände [motorisch >> sensibel]

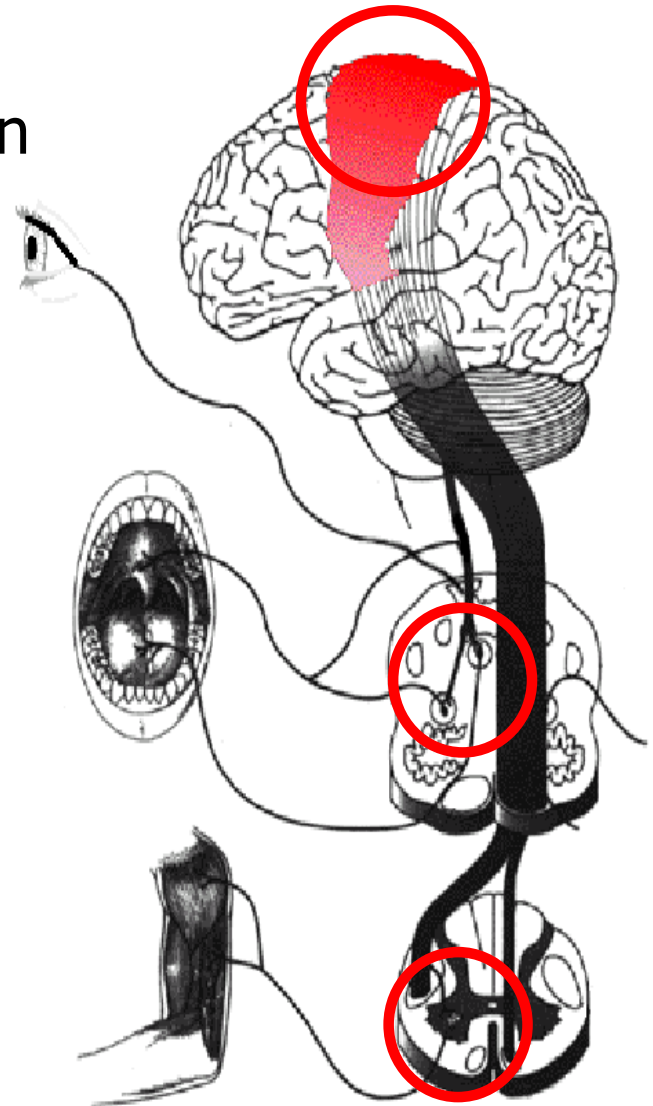
➔ Aber: eigentlich Multisystemerkrankung, weil
sehr viele Zellarten betroffen

Anatomische Strukturen

Motorische Hirnrinde: 1. Motoneuron

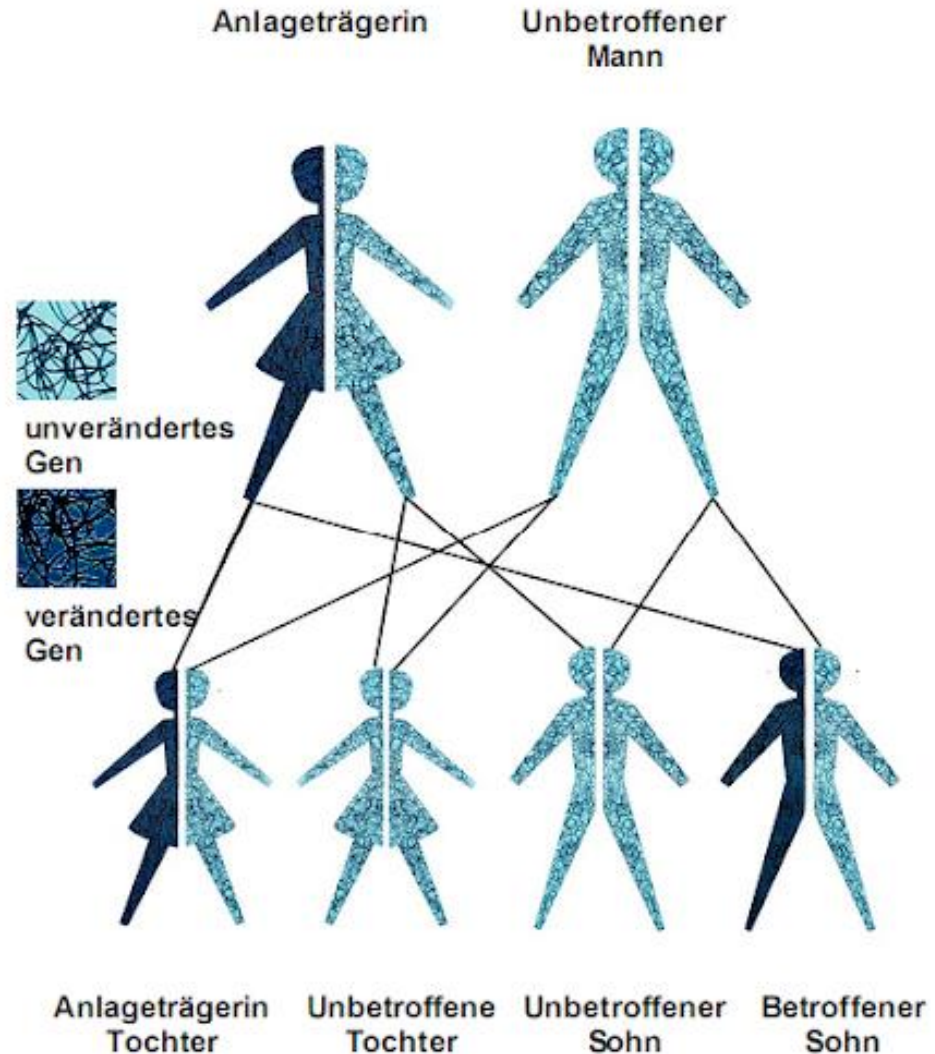
Motorische Hirnnervenkerne:
2. Motoneuron

Rückenmark: 2. Motoneuron
(Vorderhornzellen)



Definition – genetisch / kausal

- X-chromosomal



[Anmerkung: wenn Frauen doppelt X-homozygot (z.B. Heirat in innerhalb Großfamilie: milde Krankheit)]

CAG-Repeat-Erkrankung - Androgenrezeptor

= Polyglutamin Erkrankung

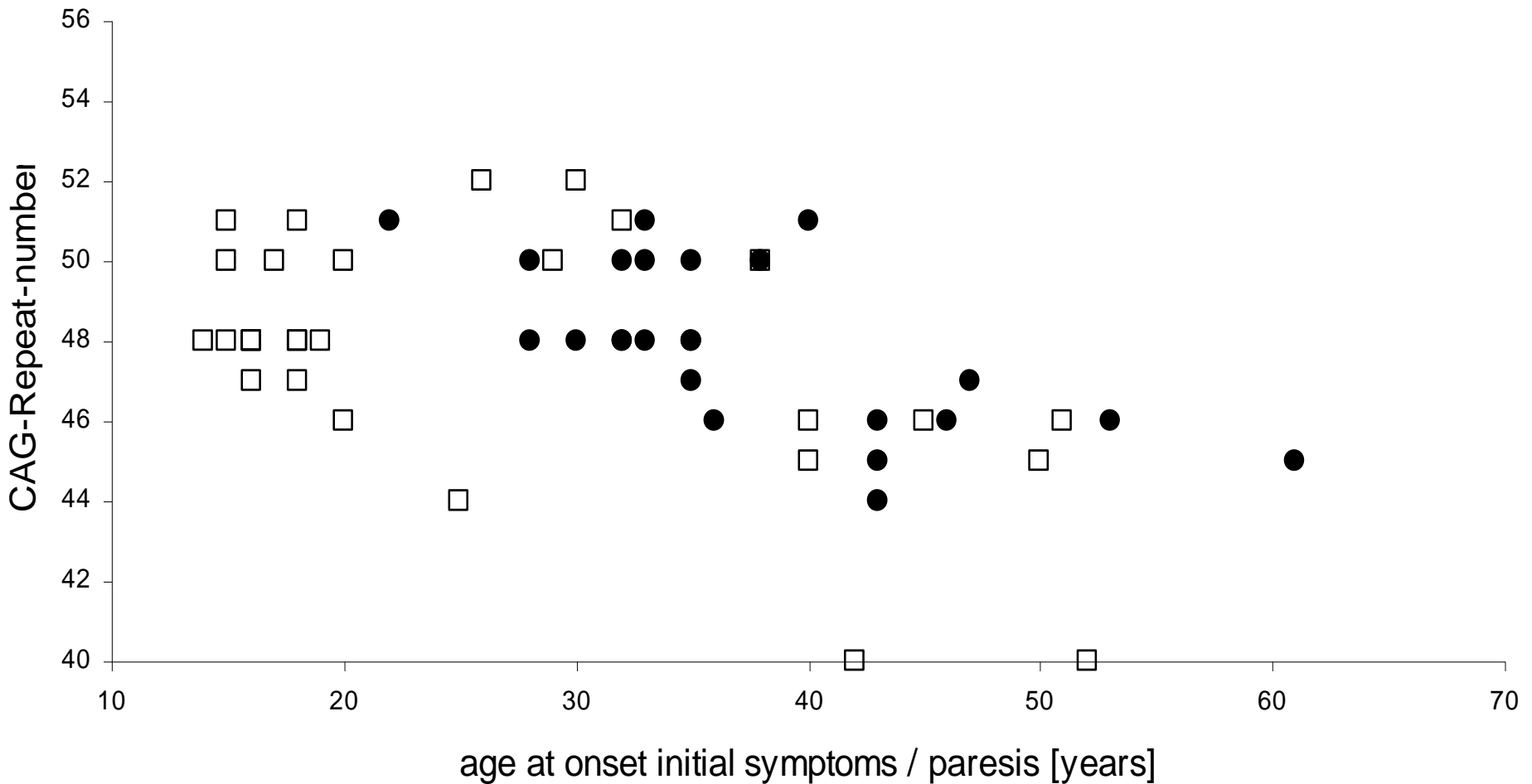


→ Längste bekannte Verlängerung: CAG = 68
(Erkrankungsbeginn mit 18 Jahren)

→ CAG Repeatlänge korreliert mit Alter bei
Krankheitsbeginn, aber nicht mit Krankheitsfortschritt

Erwachsenenform: SBMA Kennedy

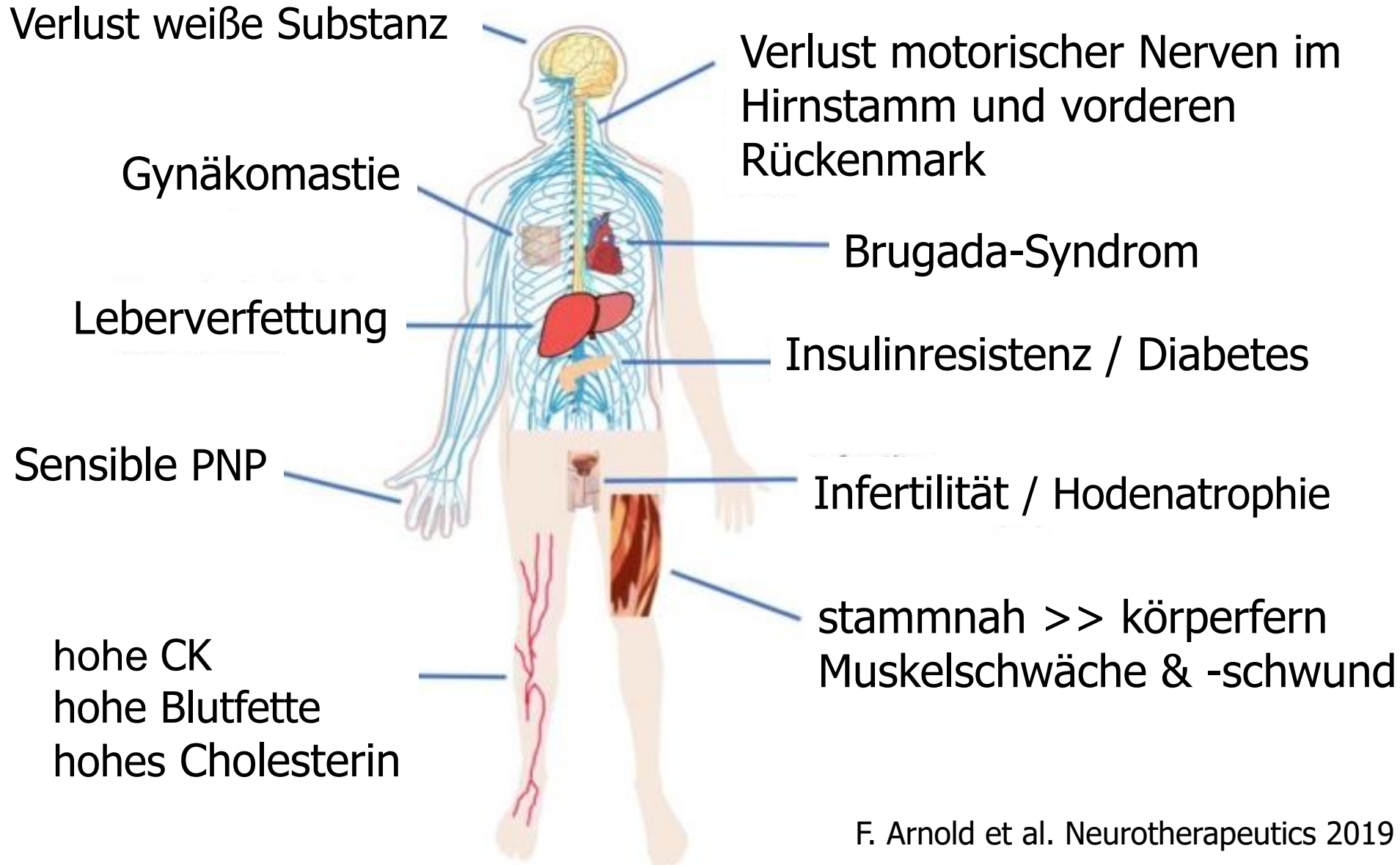
- Häufigkeit: 1 : 50.000



Erwachsenenform: SBMA Kennedy

Symptoms	Initial clinical findings (n = 25)	Actual clinical findings (n = 34)
Tremor	26	83.3
Gynecomastia	52,2	100
Fasciculations	0	100
Unspecific symptoms	43,5	100
Premature exhaustion	61.8	87.5
Muscle cramps	38.2	54.2
Muscle pain	23.5	41.7
Other	26.5	20.8
Bulbar involvement	4	100
Sensory involvement	0	50
Pareses	4	97

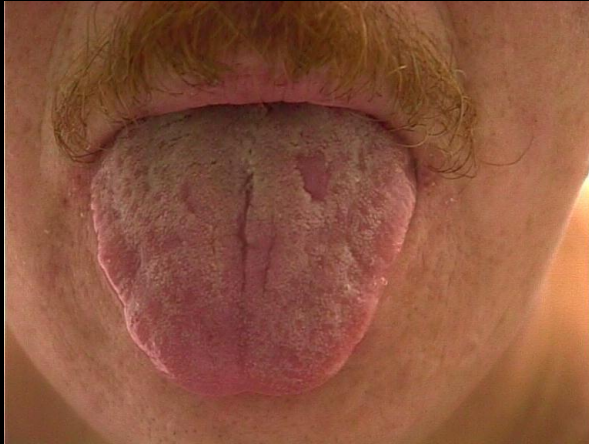
Welche Organe sind betroffen?



Neuromuskuläre Symptome

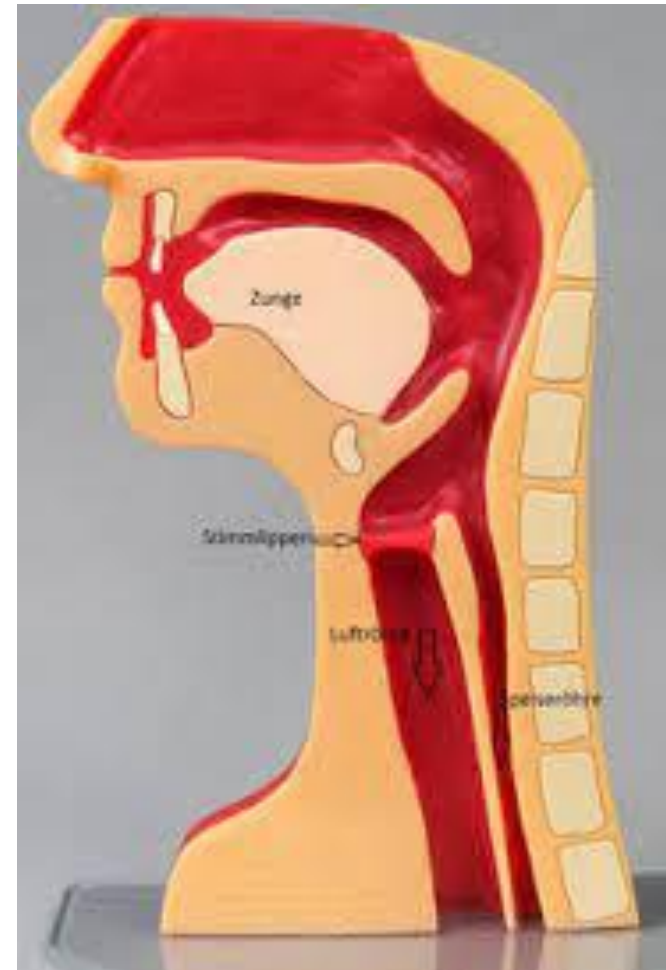
- Auftreten zwischen 30. & 50. Lebensjahr
- langsam fortschreitender Kraftverlust und Muskelschwund (Atrophie)
 - ca. 2% Abfall / Jahr
- Muskelkrämpfe, verzögerte Erschlaffung (Myotonie)
- Muskelzuckungen (Faszikulationen)
 - Gesicht, Skelettmuskel
- verwaschene Sprache (Dysarthrie)
- Schluckstörung (Dysphagie)

Erwachsenenform: SBMA Kennedy



Dysarthrie /Dysphagie

- undeutliche Sprache – oft nasal klingend
- Hauptproblem: Verschlucken
 - Nicht nur Flüssigkeit / Essen, auch Speichel!
 - Vorsicht! Lungenentzündung
 - führende Todesursache



Laryngospasmen (Schlundkrämpfe)

- **23/49 Patienten (47%)** im Vergl. 3/147 ALS (2%)
- kein Zusammenhang zu krankheitsassoziierten bzw. externen Faktoren
- ausgenommen: „Aufstossen“
[gastroösophagealer Reflux]
→ Antirefluxtherapie

Zeichen der respiratorischen Insuffizienz

- Alveoläre Hypoventilation
- sekundäre Hyperventilation (evtl. „Luftnot“)
- beginnende CO₂ Narkose
- Klinische Symptome:
 - Ein- und Durchschlafstörungen
 - morgendliche Kopfschmerzen
 - Unruhe
 - Tagesmüdigkeit
 - abnehmende kognitive Leistungsfähigkeit (Konzentrationsstörungen)



Störung der Sensibilität

- Taubheitsgefühle der Beine
 - Strumpfförmig
 - manchmal Missempfinden (Kribbeln, Brennen ...)
- Lagesinn – „Wie ist eigene Körperposition?“
 - Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest) –
 - Gleichgewichtsstörung (Fahrrad, Treppe, unebener Boden)
- Beschwerden nicht im Vordergrund, aber Summation, wenn noch Muskelschwäche dazu



Androgeninsensivität - Folgen

- Gynäkomastie
- Verkleinerung der Hoden
- Eingeschränkte Zeugungsfähigkeit (Infertilität)
- Schwierigkeiten beim Urinieren (niedriger Androgenspiegel führt zur Blasenentleerungsstörung (nicht alle!))

Wichtig: die neurologischen Auffälligkeiten sind keine Resultate der Androgeninsensivität, da sie bei der Krankheit „Androgeninsensivität“ nicht auftreten

Unwillkürliches Muskelzittern - Tremor

- Posturaler Tremor
- oft früh (Pubertät)
- nicht immer störend
- etwas beeinflussbar

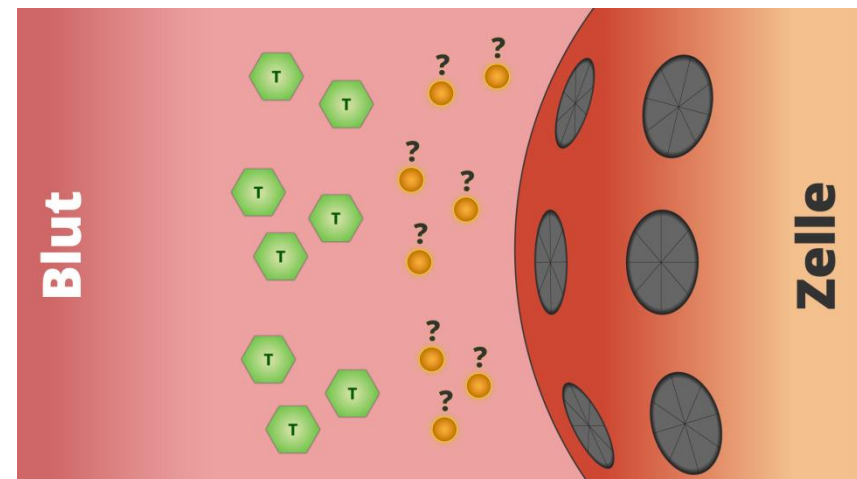
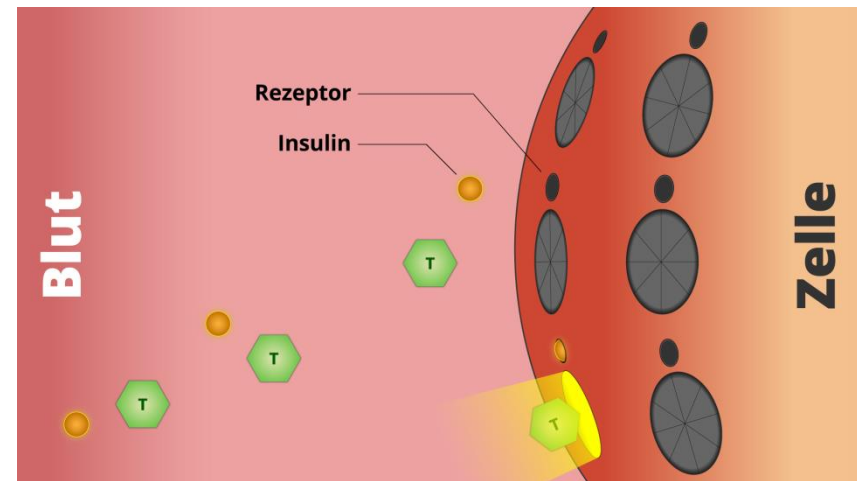
Laborchemische Auffälligkeiten

- CK (Creatinkinase) 3-4fach erhöht bei fast allen Patienten
 - höher als bei anderen neurogenen Erkrankungen
- hohes Cholesterin und niedriges HDL-Cholesterin ("das gute")
- Blutfetterhöhung

- seltener: Leberwerte

Stoffwechselprobleme - Zucker

- Zuckerhaushalt nicht im Gleichgewicht
(z.B. nach Essenspause hoch)
- Ursache: zunehmende Insulinresistenz
aktuell: je höher die Insulinresistenz, desto schlechter die neuromuskuläre Symptomatik
[Nakatsuji H et al. J Neurol. 2017]
- Ursache der Insulinresistenz ist nicht bekannt



Begleiterkrankungen

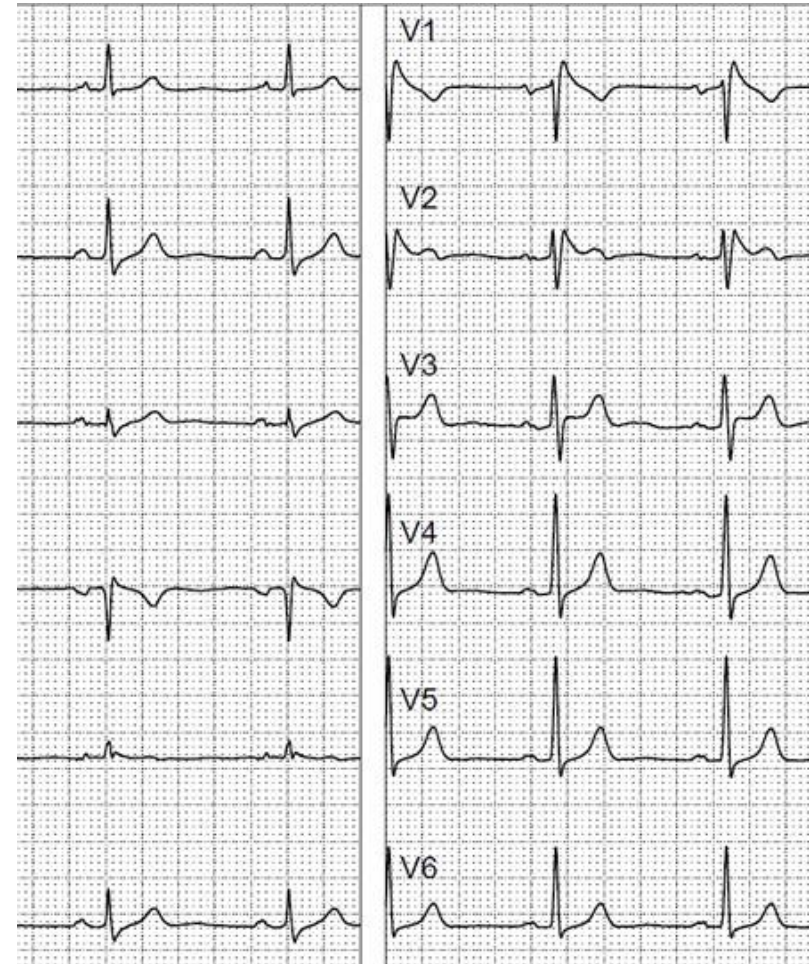
- Diabetes mellitus
- Niedrige Knochendichte (Osteoporose)
- Bluthochdruck
- Fettleber (*Beobachtung: Mausmodell mit fehlendem Androgenrezeptor in der Leber bekommt auch Insulinresistenz*)
- Reduzierte Schlafqualität
 - Muskuläre Erschöpfung der Atemmuskeln!! Ist möglich (vorallem bei Zwerchfellpareesen und Bauchmuskelschwäche)

Milde Störungen des Gedächtnis

- Arbeitsgedächtnis, Selbstkontrolle, Flexibilität
- Schwierigkeiten Wünsche, Gedanken und Überzeugungen anderer Menschen sowie ihre eigenen besser zu verstehen – faux pas Risiko!!

Herzbeteiligung

- **Brugada** Syndrom = Reizleitungsstörung im Herz ohne erkennbare Herzerkrankung.
 - eine Ursache lebensgefährlicher Rhythmusstörungen der Herzkammern
- EKG-Veränderungen, die eine Beteiligung des Herzmuskels annehmen lassen und möglicherweise für plötzliche Herztode unter SBMA Patienten verantwortlich sind.



Empfehlung

- Hausarzt:
 - EKG
 - CK, Leberwerte, Langzeitzucker/Blutzucker, Blutfette und Cholesterin
- Urologe: Störung Wasserlassen, Potenz
- Gynäkologe: Brustdrüsenkrebs??
- Neurologe

Therapie

- Krankheitsspezifisch – kausal ???
- Symptomorientiert:
 - Physiotherapie, Ergo, Logo
 - Hilfsmittelversorgung
 - Medikamentös (z.B. Schmerzen)
 - Ernährungs- und / oder Beatmungstherapie
- Allgemein / sozialmedizinisch

Leuprorelin

- Reduktion der Akkumulation der Androgenrezeptoren in Zellen, milderer Krankheitsverlauf und weiteres Leben ohne Besonderheiten
- aber: keine placebo- Langzeitstudie,
- wahrscheinlich bei frühem Einsatz sinnvoll (<10 Jahre Krankheitsmanifestation)

Dutasteride

- Blockade der Aktivierung und Überführung des veränderten Androgenrezeptors in die Zelle
- Blockade der Umwandlung des Testosterons in das noch stärkere Androgen Dihydrotestosteron (*DHT*)
- Kein Effekt bei SBMA

Kreatinmonoydrat

- Kreatinmonohydrat 8 Wochen; Handkrafttest, Schluckfunktion, Skelettmuskelmasse

[Hijikata Y et al. JMIR Res Protoc. 2018]

- bislang keine Ergebnisse

Therapie - Sport

- erhöht Menge des zirkulierenden insulin-like growth factor 1 (IGF-1), im SBMA-Tiermodell positiv [Schwarz AJ et al. J Clin Endocrinol Metab 1996; Rinaldi C et al. Mol Med. 2012]
- Klinische Studie 50 SBMA-Patienten 12 Wochen – keine Verbesserung der Kraft, Ausdauer
- Aber: Untergruppe (weniger schwer betroffene Patienten) zeigten deutlichen Kraftzuwachs. [Dahlqvist JR et al. J Mol Neurosci. 2016]
- ähnlich bei ALS/MND und PNP, deswegen frühzeitig und regelmäßig
- derzeit Studie, ob intensiviertes Training bei SBMA Patienten einen Effekt auf die Progression / Krankheitsverlauf zeigt (clinicaltrials.gov—NCT02156141)

Therapie - Ausblick

- IGF-1: positiven Einfluss auf Abbau des Androgenrezeptors und "Muskelvergiftung"
- Studie an SBMA Patienten mussten wegen bislang nicht verstandener Nebenwirkungen (Immunsystem) gestoppt werden.
- aber: dennoch vielversprechender Therapieansatz – abwarten !!! [Grunseich C et. al Lancet Neurol. 2018]



Offene Fragen

- Androgene sind "notwendig" um Krankheit zu entwickeln
- aber auch heterozygote Frauen können milden Phänotyp zeigen
- aber Reduktion des Testosteron hat nur wenig Effekt auf Krankheitsverlauf.
- aber ...

Beobachtung

- Mann zu Frau -Transgender SBMA Patient entwickelte Erkrankung 15 Jahre nach Start anti-androgener Therapie (kein Androgennachweis im Blut). Nur Gynäkomastie und 6 Jahre lang keine neuromusk. Problematik [Lanman TA et al. J Neuromuscul Dis. 2016].
- im Vergleich zum Bruder: identische Krankheitsentwicklung
- Grundsätzliche Idee: möglichst präsymptomatische bzw frühzeitige Therapie!!