

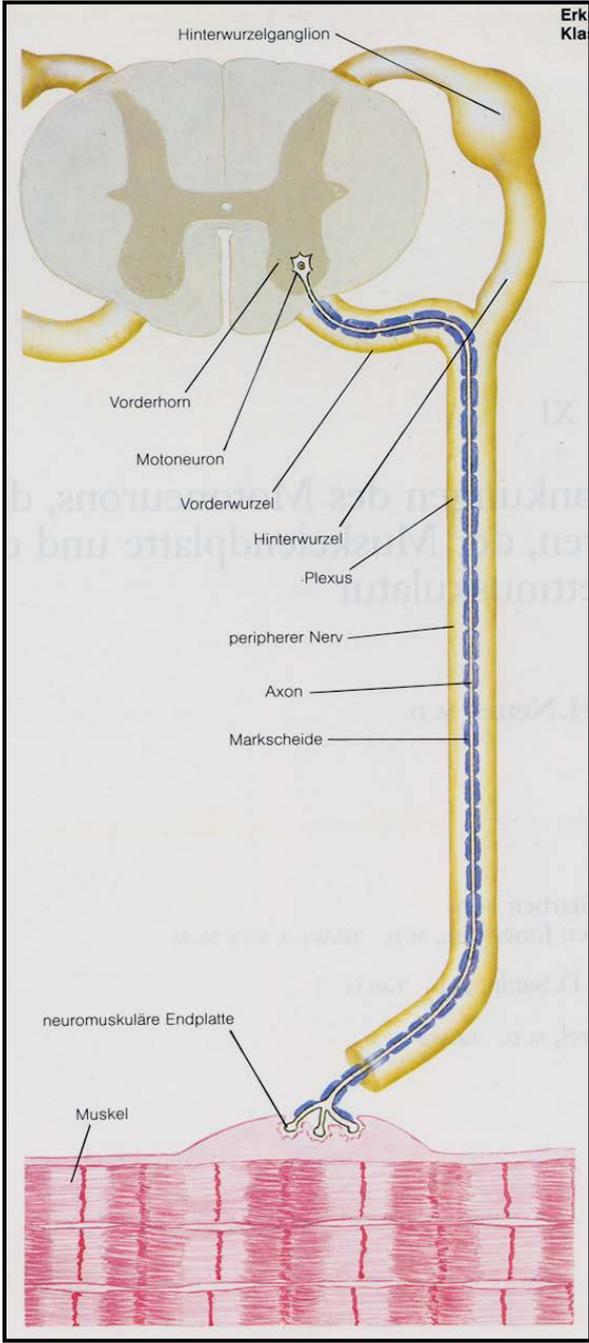
# Spinale Muskelatrophie

## Genetik – Behandlung - Forschung



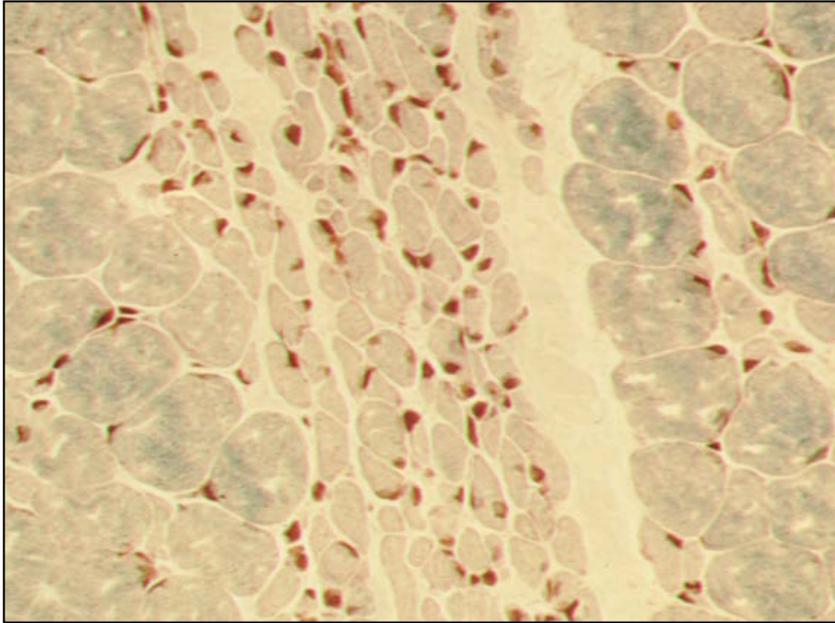
Jan Kirschner

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

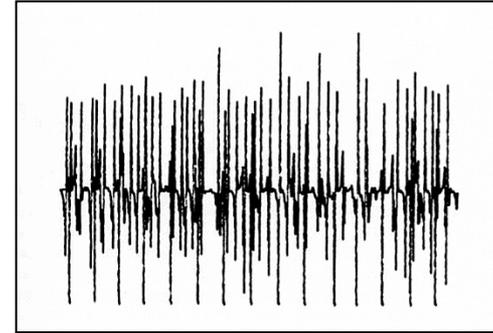


<i>genetisch</i>	<i>erworben</i>
<p>Motoneuron:                      Spinale Muskelatrophien (SMA),                      Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)</p>	<p>Akute Poliomyelitis</p>
<p>Peripherer Nerv:                      Hereditäre Polyneuropathien (Charcot Marie Tooth = CMT)                      - demyelinisierend                      - axonal</p>	<p>Entzündliche und toxische Neuropathien                      - akut: Guillain-Barré Syndrom                      - chronisch</p>
<p>Motorische Endplatte:                      Congenitale myasthene Syndrome</p>	<p>Myasthenia gravis pseudoparalytica</p>
<p>Muskelfaser:                      congen. Myopathien, Muskeldystrophien, metabolische Myop.</p>	<p>Dermatomyositis, Polymyositis, toxische Myopathien</p>

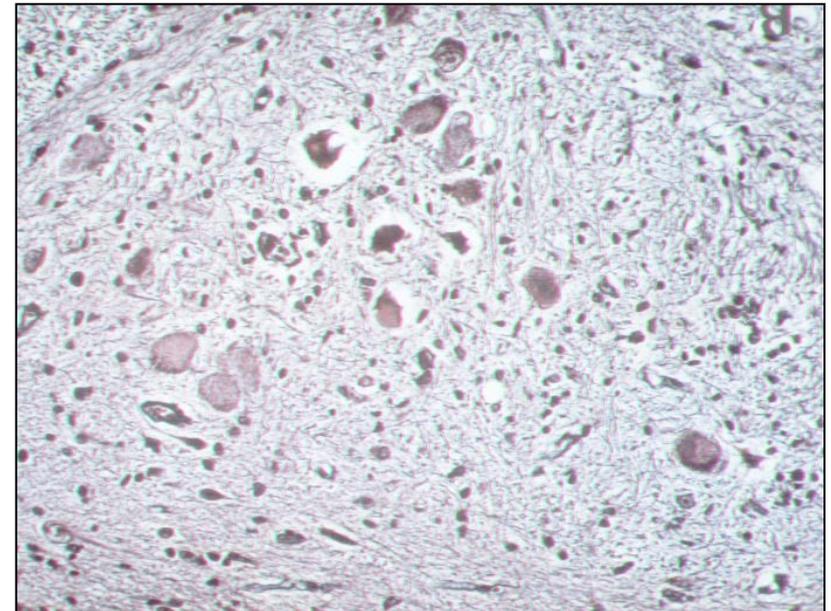
# Erstbeschreibung 1891



Werdnig: neurogene (gruppierte)  
Muskelatrophie



EMG: gelichtetes Interferenzmuster



Hoffmann: Degeneration  
spinaler Motoneurone

# Typen der SMA

## SMA Typ I:

Symptombeginn meist in ersten 6 Monaten

Freies Sitzen wird nicht erlernt

## SMA Typ II:

Freies Sitzen wird erlernt

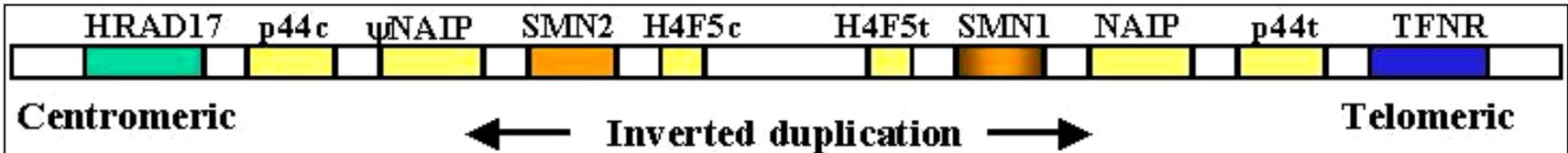
Aber kein freies Gehen

## SMA Typ III:

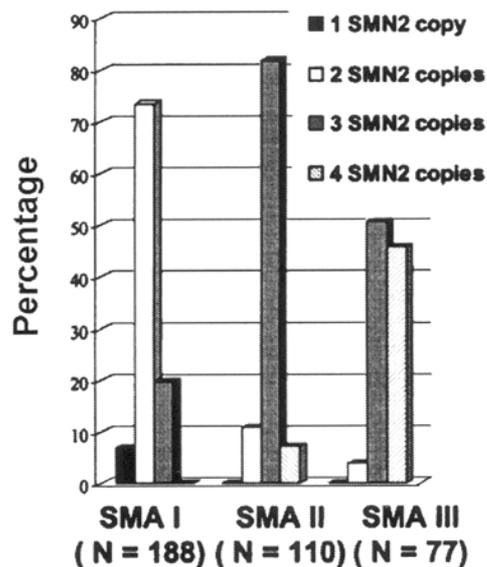
Freies Gehen wird erlernt

Seltener Atemprobleme

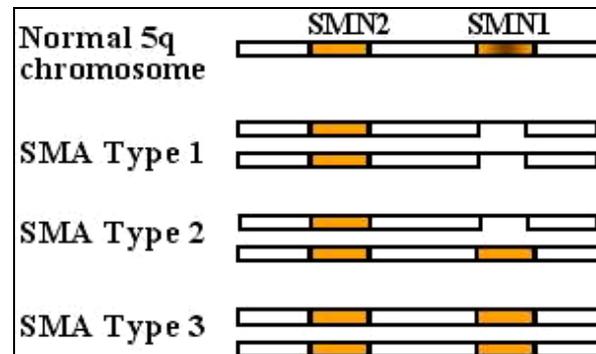
# Genetik der SMA 5q12.2-13



Voraussetzung für die Erkrankung ist eine homozygote Deletion des SMN1-Gens.



Die Zahl der SMN2-Kopien bestimmt die Krankheitsschwere.



# Genetik SMA

## SMN1

Slfkhsstartderstopsdflijstartmuskelstopiiw  
Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

## SMN1 bei SMA Patienten

Slfkhsstartder

jstostartstarkstopsdfkj

# Genetik SMA

## SMN1

Slfkhsstartderstopsdflijstartmuskelstopiiw  
Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

## SMN2

Slfkhsstartderstopsdflijstortmuskelstopiiw  
kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

# Genetik SMA

## SMN1

Slfkhsstartderstopsdflijstartmuskelstopiiw

Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

## SMN2

Slfkhsstartderstopsdflijstortmuskelstopiiw

Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

# Genetik SMA

## SMN1

Slfkhsstartderstopsdflijstartmuskelstopiiw

Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

## SMN2

Slfkhsstartderstopsdflijstortmuskelstopiiw

Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

# Genetik SMA

## SMN1

Slfkhsstartderstopsdflijstartmuskelstopiiw

Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

## SMN2

Slfkhsstartderstopsdflijstortmuskelstopiiw

Kflstartiststoplsdfkjstostartstarkstopsdfkj

# Gang der Diagnostik bei Verdacht auf SMA

1. Analyse der Anamnese und des klinischen Befundes
2. Serum-CK, bei weniger typischer Klinik evtl. Laktat, NH<sub>3</sub>, Stoffwechselscreening, MRT
3. Genetik: Deletionssuche Exon 7,8 des SMN-Gens
4. Nur falls 3. negativ: Muskelbiopsie mit vollständiger histologischer, histochemischer und immunhistologischer Aufarbeitung

# Behandlungskonzepte bei SMA

- Physiotherapie
- Orthopädische Behandlung von Kontrakturen und Skoliose
- Orthesen und Hilfsmittel
- nicht-invasive Heimbeatmung
- Medikamentöse Therapie / Gentherapie?

# Ziele der Physiotherapie bei Muskelerkrankungen

- Steigerung von maximaler Kraft, Ausdauer, Koordination und Schnelligkeit
- Förderung der Muskeldurchblutung
- Kontrakturprophylaxe und -behandlung
- Atemtherapie, Verbesserung der Lungenbelüftung
- Aufrechterhaltung eines guten kardiovaskulären Trainingszustandes

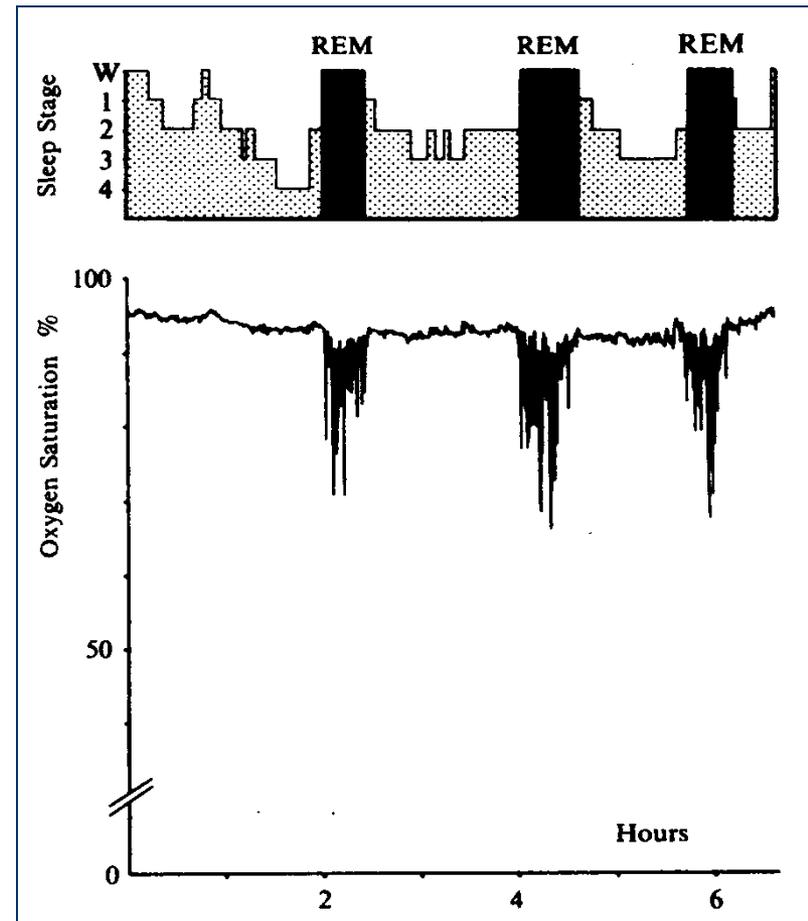
# Symptome und Befunde der respiratorischen Insuffizienz bei Muskelerkrankungen

Klinisch:

Tagesmüdigkeit,  
Kopfschmerz,  
Schwindel,  
Depressivität

Labor:

periodische  
SaO<sub>2</sub>-Abfälle im  
Schlaf, pCO<sub>2</sub>  
>45 mmHg



# Wozu Patientenregister?

## Vorteile für registrierte Patienten

- Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien
- Feedback hinsichtlich “Standards of Care” und neuen Entwicklungen in der Forschung
- Gefühl zu einer „größeren Gemeinschaft“ zu gehören

## Vorteile für Industriepartner

- Klares Konzept der Zielgruppe hinsichtlich Durchführbarkeit und Planung klinischer Studien
- Rekrutierung von Patienten für klinische Studien

## Vorteile für die Wissenschaft

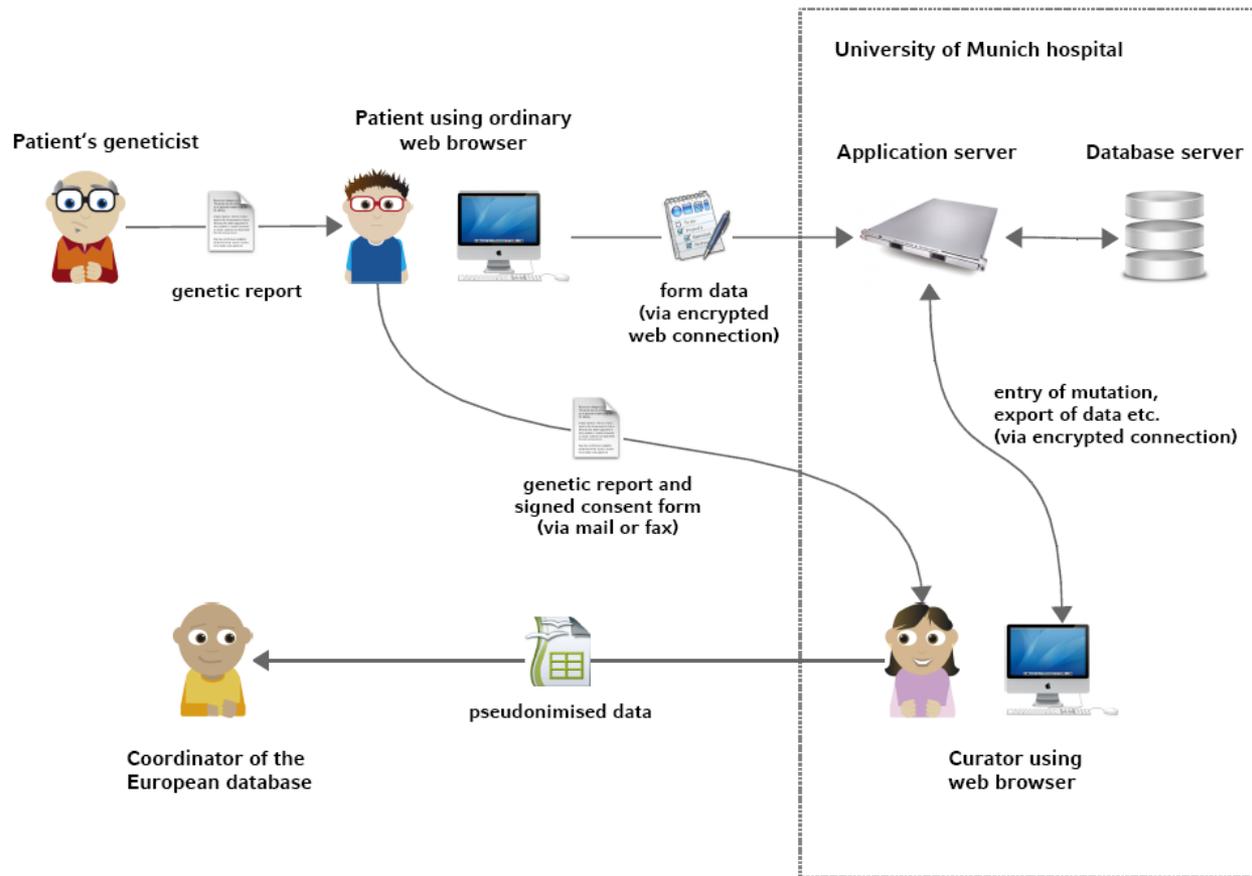
- Informationen zu Natural History, Epidemiologie und medizinischer Versorgung
- Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp zum besseren Verständnis genetischer Erkrankungen

# Die TREAT-NMD Patientenregister

- Start des EU Netzwerks TREAT-NMD am 01.01.2007
- Ursprünglicher Plan: 5 nationale Register für Muskeldystrophie Duchenne und Spinale Muskelatrophie
- Stand Dezember 2010: 41 nationale Register für DMD, 36 nationale Register für SMA, eine globale Datenbank mit anonymisierten Daten
- Einigung auf eine „Charter“ mit Festlegung ethisch-rechtlicher Rahmenbedingungen
- **Ziel:** Planung und Rekrutierung für internationale multizentrische klinische Studien, Informationen über Prävalenz / Krankheitsverlauf, Behandlungsstandards



# Deutsch-österreichisches DMD/BMD- und SMA-Register: Online Selbstregistrierung



DMD-, BMD- und SMA-Patientenregister - TREAT-NMD - Windows Internet Explorer

https://www.treat-nmd.de/register/index.html

Startseite

Allgemeines

Registrierung

Anmeldung

Hilfe

Kontakt aufnehmen

## TREAT-NMD Neuromuscular Network

### TREAT-NMD Patientenregister

Dieses Register ist für Patienten in Deutschland und Österreich mit **Spinaler Muskelatrophie**, Muskeldystrophie **Duchenne** oder Muskeldystrophie **Becker-Kiener**.

- Lernen Sie mehr über das Patientenregister, die Vorteile für Sie und den Ablauf der Registrierung.
- Starten Sie die Registrierung und tragen Sie Ihre Daten ein.
- Wenn Sie bereits registriert sind, melden Sie sich an, um Ihre Daten einzusehen und bei Bedarf zu aktualisieren.

Derzeit sind in diesem Register 1201 Patienten registriert (davon 388 mit SMA und 813 mit DMD oder BMD, einschließlich Merkmalsträgerinnen).

Auf der deutschen TREAT-NMD-Homepage können Sie weitere Statistiken und Diagramme einsehen.

Unterstützt von:





[Kontakt aufnehmen](#) | [Impressum](#)

[www.treat-nmd.de](http://www.treat-nmd.de)

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

[www.dmd-register.de](http://www.dmd-register.de)

Internet 100%

Registrierung - Patientenregister - TREAT-NMD - Windows Internet Explorer

https://www.treat-nmd.de/register/enrolment/index.html

Startseite  
Allgemeines  
Registrierung  
Anmeldung  
Hilfe  
Kontakt aufnehmen

## TREAT-NMD

Neuromuscular Network

### Registrierung

Bitte füllen Sie dieses Formular aus und klicken Sie anschließend auf den Knopf „Fortfahren“, um ein Benutzerkonto für das Patientenregister zu erstellen. Mit einem einzigen Benutzerkonto können Sie eine oder auch mehrere Personen, über deren Sorgerecht Sie verfügen, als Patienten in das Register aufnehmen - also beispielsweise sich selbst oder Ihre Kinder. Ausführliche Information hierzu finden Sie unter [Ablauf der Registrierung](#).

Falls Sie bereits über ein Benutzerkonto verfügen und beispielsweise einen weiteren Patienten eintragen möchten, sollten Sie dieses Formular nicht noch einmal ausfüllen, sondern sich lediglich über das [Anmeldeformular](#) mit Ihrem bereits gewählten Benutzernamen identifizieren.

#### Personliche Daten

Bitte geben Sie hier in jedem Fall Ihre eigenen Daten ein, auch wenn Sie gar nicht sich selbst, sondern beispielsweise Ihr Kind als Patienten eintragen möchten. In einem späteren Schritt werden Sie nach dessen Namen gefragt. Beachten Sie aber, dass Sie über das Sorgerecht des Patienten verfügen müssen.

**Vorname**  **Nachname**

**Geburtsdatum** Beispiel: 19.3.1967

**Geschlecht**

männlich  
 weiblich

#### Benutzerkonto

Mit dem Benutzernamen und dem Passwort, das Sie hier frei wählen dürfen, können Sie sich später anmelden um Ihre Daten einzusehen und zu bearbeiten. Damit Ihre persönlichen Informationen vor unberechtigtem Zugriff geschützt sind, wählen Sie bitte ein Passwort, das schwer zu erraten ist und notieren Sie es an einem sicheren Ort.

**Benutzername** Beispiel: hanns\_mueller

**Passwort**

**Passwort wiederholen**

Internet 100%

Neuen Patienten hinzufügen - Patientenregister - TREAT-NMD - Windows Internet Explorer

https://www.treat-nmd.de/register/new\_patient/index.html?cid=13490

Datei Bearbeiten Ansicht Favoriten Extras ?

Favoriten

Neuen Patienten hinzufügen - Patientenregister - TRE...

Seite Sicherheit Extras



**Startseite**

**Kontaktdaten**

**Patientendaten**

**Benutzerkonto**

**Allgemeines**

**Hilfe**

**Kontakt aufnehmen**

Sie sind unter dem Benutzernamen johanna\_musterfrau angemeldet.

[Abmelden](#)

Ihre Eingaben wurden gespeichert.

### Neuen Patienten hinzufügen

Bitte geben Sie an, wer als Patient in das Register aufgenommen werden soll. Falls Sie selbst die Patientin sind, werden Ihr Name, Geburtsdatum und Geschlecht aus der Registrierung übernommen. Andernfalls werden Sie im nächsten Schritt nach diesen Daten gefragt.

**Beziehung zur Patientin/zum Patienten**

- Ich bin selbst die Patientin
- Die Patientin/der Patient ist mein leibliches Kind
- Die Patientin/der Patient ist nicht mein leibliches Kind, aber ich bin ihre/seine gesetzliche Vertreterin

**Register, in das die Patientin/der Patient aufgenommen werden soll**

- Duchenne- und Becker-Muskeldystrophie
- Spinale Muskelatrophie

[Fortfahren](#) [Abbrechen](#)

[Kontakt aufnehmen](#) | [Impressum](#)

Fertig

Internet 100%

Einverständniserklärung - Patientenregister - TREAT-NMD - Windows Internet Explorer

https://www.treat-nmd.de/register/patient/consent.html?patientId=1365&cid=13490

Datei Bearbeiten Ansicht Favoriten Extras ?

Favoriten

Einverständniserklärung - Patientenregister - TREAT-...

Seite Sicherheit Extras



Startseite
Kontaktdaten
Patientendaten
Benutzerkonto
Allgemeines
Hilfe
Kontakt aufnehmen

Sie sind unter dem Benutzernamen johanna\_musterfrau angemeldet.  
[Abmelden](#)

### Einverständniserklärung

Über den unten stehenden Link können Sie die Einverständniserklärung als PDF-Datei abrufen. Bitte **drucken Sie sie aus, lesen sie sorgfältig durch und schicken sie unterschrieben per Post an uns**. Unsere Adresse steht auf der ersten Seite des Dokuments.

Im nächsten Schritt werden Sie nach dem genetischen Befund gefragt; diesen können Sie selbstverständlich auch zusammen mit der Einverständniserklärung an uns senden.

Wir empfehlen Ihnen, einen zweiten Ausdruck der Einverständniserklärung zu Ihren Unterlagen zu nehmen, Sie können sie aber auch später jederzeit hier noch einmal abrufen. Falls Sie die Datei auf Ihrem Computer speichern möchten, klicken Sie mit der rechten Maustaste auf den Link und wählen Sie „Ziel speichern unter“.

 [Einverständniserklärung](#) (PDF, 69 KIB, öffnet in einem neuen Fenster)

Diese PDF-Datei können Sie z.B. mit dem Programm „Adobe Reader“ öffnen, das auf den meisten Computern bereits vorhanden ist und automatisch gestartet wird. Bei Bedarf können Sie das Programm über die [Website von Adobe](#) kostenlos herunterladen.

Sie können mit der Registrierung gleich fortfahren, auch wenn Ihre Einverständniserklärung noch nicht bei uns eingetroffen ist. Allerdings werden Ihre Daten erst dann weiterverarbeitet, wenn uns das unterschriebene Dokument vorliegt.

[→ Fortfahren](#) [✗ Abbrechen](#)

[Kontakt aufnehmen](#) | [Impressum](#)

Internet 100%

Genetischer Befund - Patientenregister - TREAT-NMD - Windows Internet Explorer

https://www.treat-nmd.de/register/patient/genetic\_report.html?patientId=1365

Datei Bearbeiten Ansicht Favoriten Extras ?

Favoriten

Genetischer Befund - Patientenregister - TREAT-NMD

Seite Sicherheit Extras

# TREAT-NMD

Neuromuscular Network

- Startseite
- Kontaktdaten
- Patientendaten
- Benutzerkonto
- Allgemeines
- Hilfe
- Kontakt aufnehmen

Sie sind unter dem Benutzernamen johanna\_musterfrau angemeldet.

[Abmelden](#)

## Genetischer Befund

Die genaue Kenntnis der Mutation (der Veränderung im Erbgut) eines Patienten ist sehr wichtig für eine mögliche Behandlung und für das Verständnis der Spinalen Muskelatrophie. Wir bitten Sie daher, **uns eine Kopie Ihres genetischen Befunds per Post oder Fax zu schicken**. Dann können wir für Sie die benötigte Information in das Register eintragen.

Bitte schicken Sie den Befund nach Möglichkeit **zusammen mit dem Deckblatt**, das Sie über den unten stehenden Link als PDF-Datei abrufen können. Selbstverständlich können Sie den genetischen Befund auch zusammen mit der Einverständniserklärung schicken, in diesem Fall ist das Deckblatt nicht nötig.

Wenn Ihnen der genetische Befund **noch nicht vorliegt**, können Sie diesen auch zu einem späteren Zeitpunkt an uns schicken und zunächst die anderen Fragen beantworten. Allerdings können Ihre Daten erst dann in das europäische Register übernommen werden, wenn auch der genetische Befund vorliegt. Falls noch kein Gentest durchgeführt wurde, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, da diese Untersuchung oft auch für eine gute Behandlung notwendig ist.

 [Deckblatt mit Anschrift und Faxnummer](#) (PDF, 46 KiB, öffnet in einem neuen Fenster)

### Status des genetischen Befunds

Ich habe den genetischen Befund geschickt oder werde das in Kürze tun bzw. veranlassen

Ich habe den genetischen Befund noch nicht vorliegen oder es wurde noch keine genetische Untersuchung durchgeführt

[Fortfahren](#) [Abbrechen](#)

[Kontakt aufnehmen](#) | [Impressum](#)

Internet 100%

Fragebogen (Teil 1) - Patientenregister - TREAT-NMD - Windows Internet Explorer

https://www.treat-nmd.de/register/patient/questions\_1.html?patientId=1365

Datei Bearbeiten Ansicht Favoriten Extras ?

Favoriten

Fragebogen (Teil 1) - Patientenregister - TREAT-NMD

Seite Sicherheit Extras



**Startseite**

**Kontaktdaten**

**Patientendaten**

**Benutzerkonto**

**Allgemeines**

**Hilfe**

**Kontakt aufnehmen**

Sie sind unter dem Benutzernamen johanna\_musterrfrau angemeldet.

[Abmelden](#)

### Fragebogen (Teil 1)

Diese Seite enthält den ersten Teil der Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand. **Bitte beantworten Sie alle Fragen auf dieser Seite**, da alle Angaben notwendig sind, um Ihre Daten in das europäische Register einzutragen. Wenn Sie jedoch eine Information momentan nicht parat haben, belassen Sie die Antwort zunächst auf „Keine Angabe“ und fahren Sie mit den anderen Fragen fort; die fehlende Antwort können Sie dann später nachtragen.

Sie können jeweils nur eine der möglichen Antwort auswählen. Falls keine der angegebenen Möglichkeiten genau zutrifft, wählen Sie einfach die Antwort aus, die am Ehesten passt.

Wenn Sie fertig sind, klicken Sie unten auf den Knopf „Speichern“.

#### Was ist Ihre Diagnose laut Ihres behandelnden Arztes?

- Spinale Muskelatrophie (SMA)
- Andere Erkrankung
- Keine Angabe

#### Was ist die beste motorische Leistung, die Sie derzeit erbringen können?

Die motorische Leistung beschreibt die Fähigkeit einer Person, den eigenen Körper zu bewegen oder zu halten. Frei sitzen bedeutet hier, dass der Betroffene für einige Minuten ohne die Hilfe einer anderen Person oder einer Sitzhilfe (etwa einer Stuhllehne, eines Korsetts oder einer Schiene) sitzen kann.

- Ich kann derzeit laufen (mit oder ohne Hilfe)
- Ich kann derzeit nicht laufen, aber frei, also ohne Hilfe, sitzen
- Ich kann derzeit weder laufen noch frei sitzen
- Keine Angabe

#### Was war die beste motorische Leistung, die Sie jemals erbringen konnten?

In dieser Frage geht es nicht um die momentane Situation, sondern um den Zeitraum, in dem Sie sich am Besten bewegen konnten. Was war damals Ihre beste motorische Leistung? Bitte geben Sie ggf. auch das Alter an, in dem Sie laufen bzw. sitzen konnten.

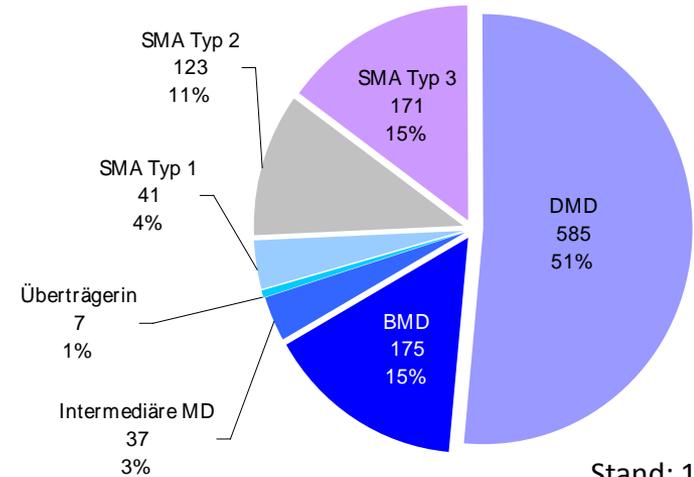
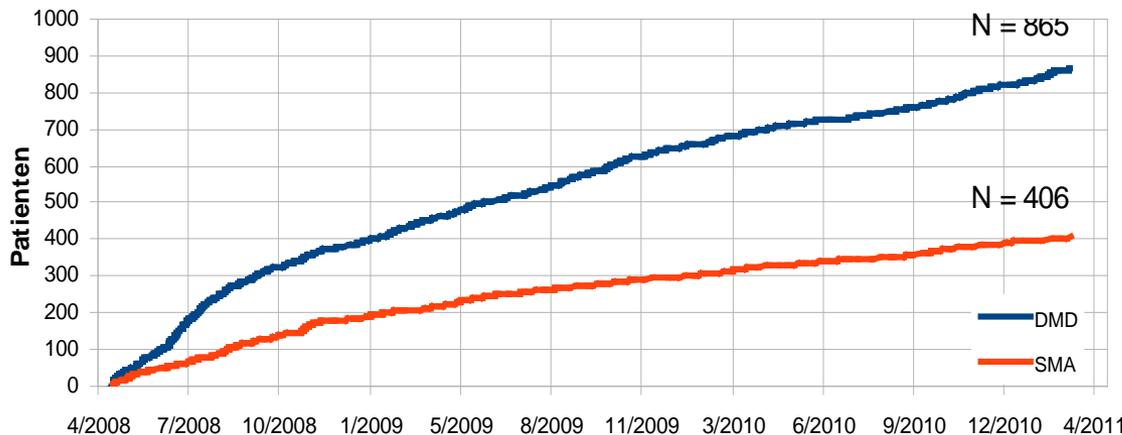
- Ich konnte laufen (mit oder ohne Hilfe)
- Ich konnte nie laufen, aber frei, also ohne Hilfe, sitzen
- Ich konnte nie laufen und auch nie frei sitzen
- Keine Angabe

Dies war möglich ab dem Alter von  Jahren und  Monaten bis zum Alter von  Jahren und  Monaten (lassen Sie die letzten beiden Felder leer, falls dies derzeit immer noch der Fall ist).

Internet 100%

# Deutsch-österreichische Patientenregister für DMD/BMD und SMA

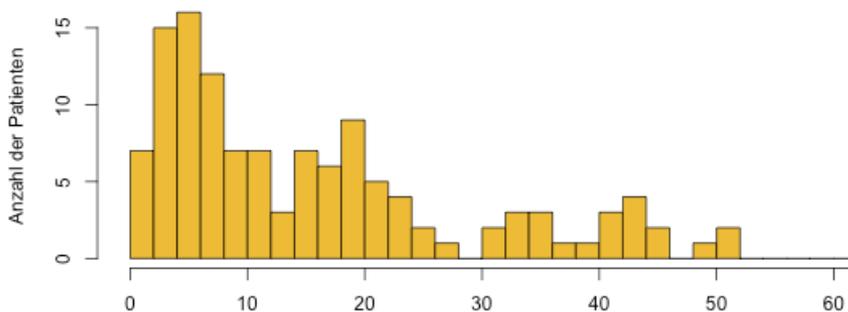
Anzahl der registrierten Patienten



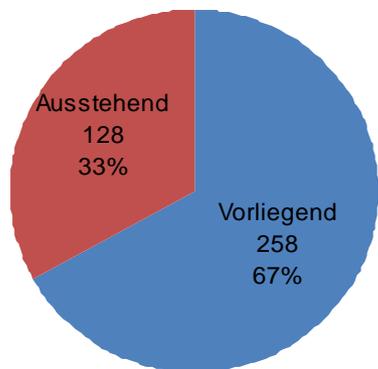
Stand: 10.03.2011

# SMA-Register

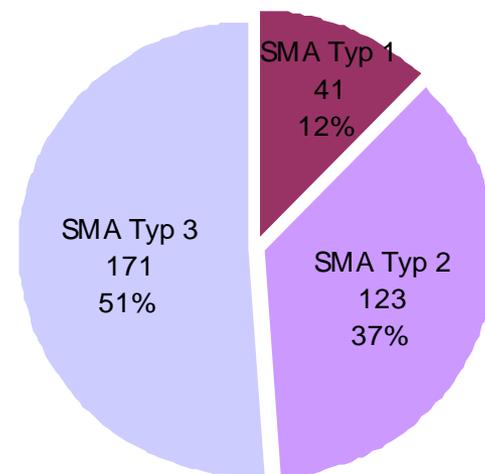
Alter der Patienten mit SMA Typ 2 oder 3

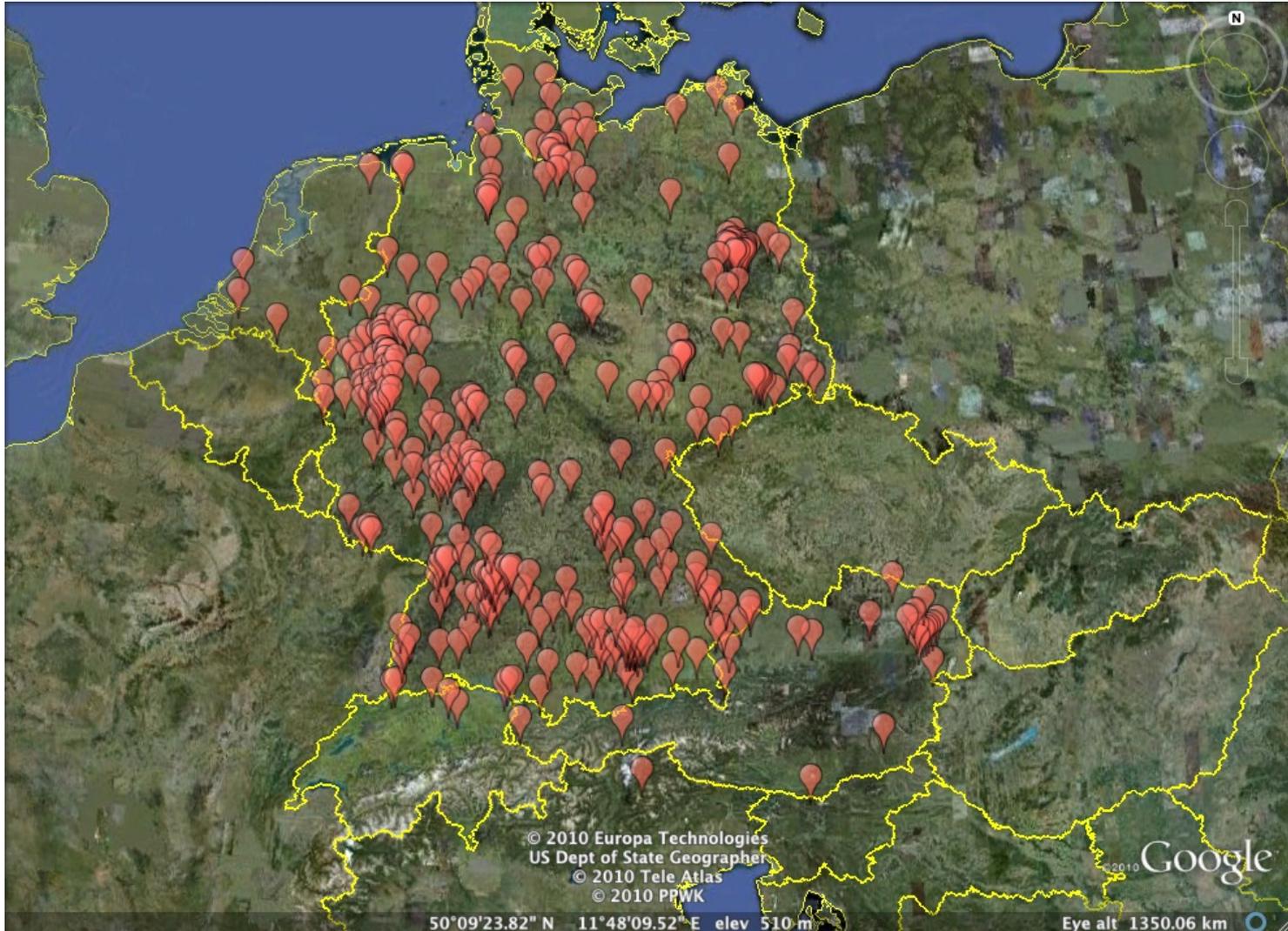


Genetischer Befund registrierter SMA-Patienten, n = 386



SMA Subtypen innerhalb registrierter Patienten





© 2010 Europa Technologies  
US Dept of State Geographer  
© 2010 Tele Atlas  
© 2010 PPWK

2010 Google

50°09'23.82" N 11°48'09.52" E elev 510 m

Eye alt 1350.06 km

Stand: 12/2010

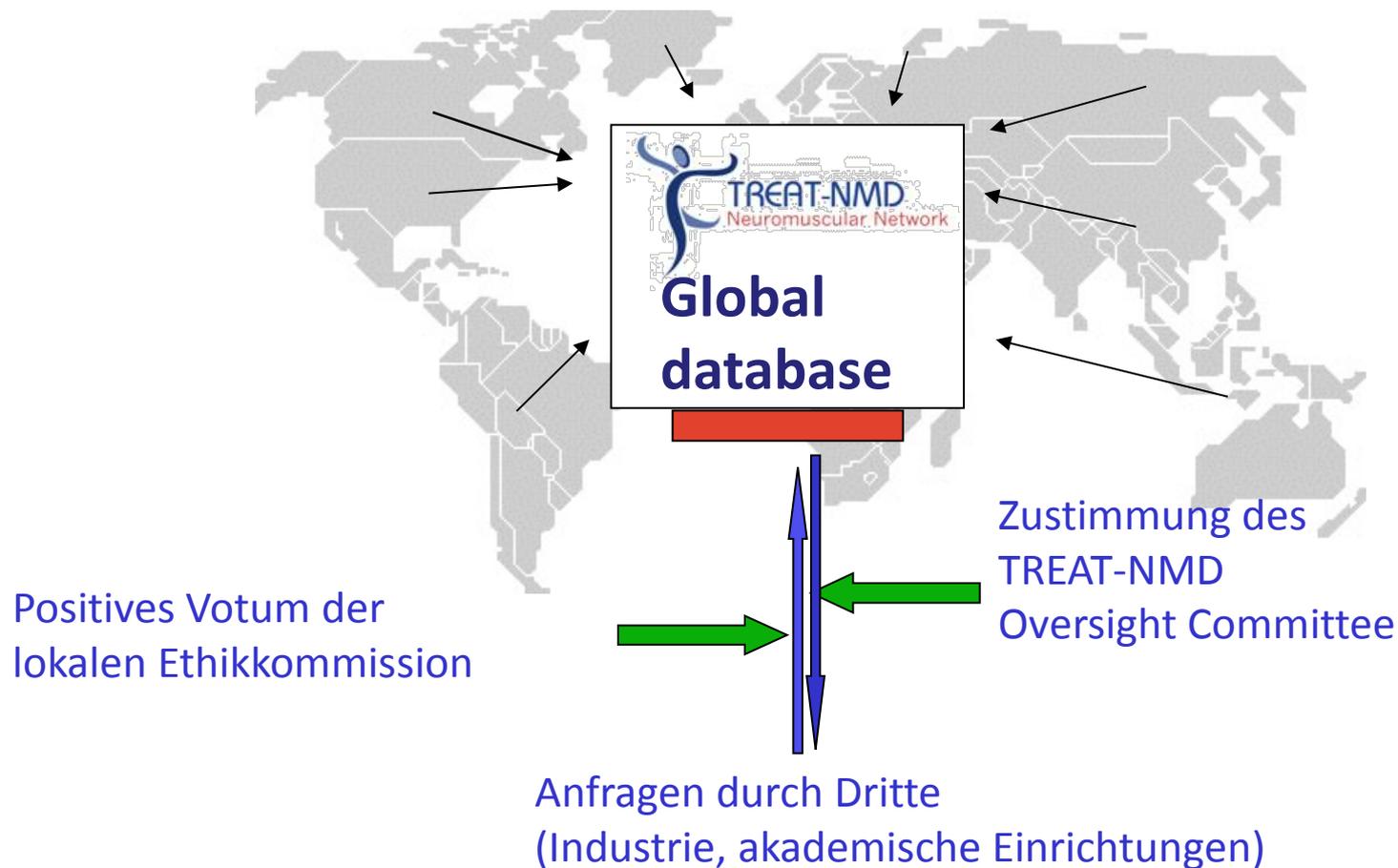
# Umgang mit Anfragen an die deutsch-österreichischen Patientenregister

- Rekrutierung von Patienten für [nationale Studien](#) können [direkt](#) an das deutsch-österreichische Register gerichtet werden
- Nach Prüfung und Zustimmung durch das [Oversight Committee des deutsch-österreichischen Patientenregisters](#) können die geeigneten Patienten per email über eine mögliche Studienteilnahme informiert werden
- Zusätzliche Information zu aktuell über das Register rekrutierende Studien über das Internet unter [www.treat-nmd.de/klinische\\_studien/](http://www.treat-nmd.de/klinische_studien/) und [www.md-net.de](http://www.md-net.de)

# Nationale Studienanfragen 2010

- Nationale Anfragen an das SMA-Register: **3**
  - TROPHOS-Studie: Multizentrische, randomisierte, adaptive, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Olesoxime bei Patienten im Alter von 3 – 25 Jahren
  - Pilotstudie zum Galileo<sup>®</sup>-Training (Freiburg und Köln)
  - Europäische Studie zur Natural History bei SMA Typ II/III

# Globales Patientenregister: Nutzung der Daten durch Dritte



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



## Das Patientenregister

---

**Eine Chance für Patienten  
mit Spinaler Muskelatrophie**



Im August 2007 wurde im Journal of Child Neurology von einer internationalen Expertengruppe, dem „International Standard of Care Committee for SMA“ (ICC), ein Artikel zu Behandlungsstandards bei Spinaler Muskelatrophie veröffentlicht

Im Rahmen von TREAT-NMD wurden mit Experten eine allgemein verständliche Version dieses wichtigen Artikels verfasst.

Praktische Leitlinien zur Behandlung der SMA:

- Diagnose/ Neue Interventionen
- Behandlung von Lungenerkrankungen
- Gastrointestinale Probleme/ Ernährung
- Orthopädie/ Rehabilitation und palliative Versorgung



# Forschungsansätze

## Steigerung der Produktion von SMN

- SMN2 Promotor aktivieren

- Korrektur von Exon7 skipping

- Stabilisierung von SMN

## Neuroprotektive und Anabole Substanzen

## Stammzelltransplantation

## Gentherapie

# TROPHOS auf einem Blick



- Gegründet im Jahr 2000: Univ Aix-Marseille Spinout
- Heute: Biopharmazeutisches Unternehmen
- Innovative Therapien in der Neurologie und Kardiologie am MoA auf neuartige niedermolekulare Wirkstoffe basieren
- 25 Mitarbeiter + ein umfangreiches Netzwerk von wissenschaftlichen Mitarbeitern

Luminy, Marseille, France

# Entwicklung von Prüfsubstanzen

## **Seit dem Jahr 2000 in Partnerschaft mit AFM:**

Der SMN2 Ansatz:

- Erhöhung der Expression von SMN2-Promotors
- Einrichten eines Screeningverfahrens: Zur Prüfung von Substanzen, die das Überleben der Motorneuronen fördern
- Auswählen von charakterisierten und qualifizierten Prüfsubstanzen für klinische Studien für SMA und ALS
- Entwicklung eines neuen SMA Mausmodellen; imitiert Humangenetik

# SMA und potentielle Therapeutika

- SMA: Ergebnisse von Mutationen / Deletionen in 5q SMN1-Gen
- Schwere der Erkrankung variiert durch die Anzahl der SMN2 Kopien
- Warum ein Mangel an SMN-Protein eine Degeneration der motorischen Nervenzellen verursacht, ist unbekannt. Was macht das SMN-Protein?

## Therapeutische Ansätze

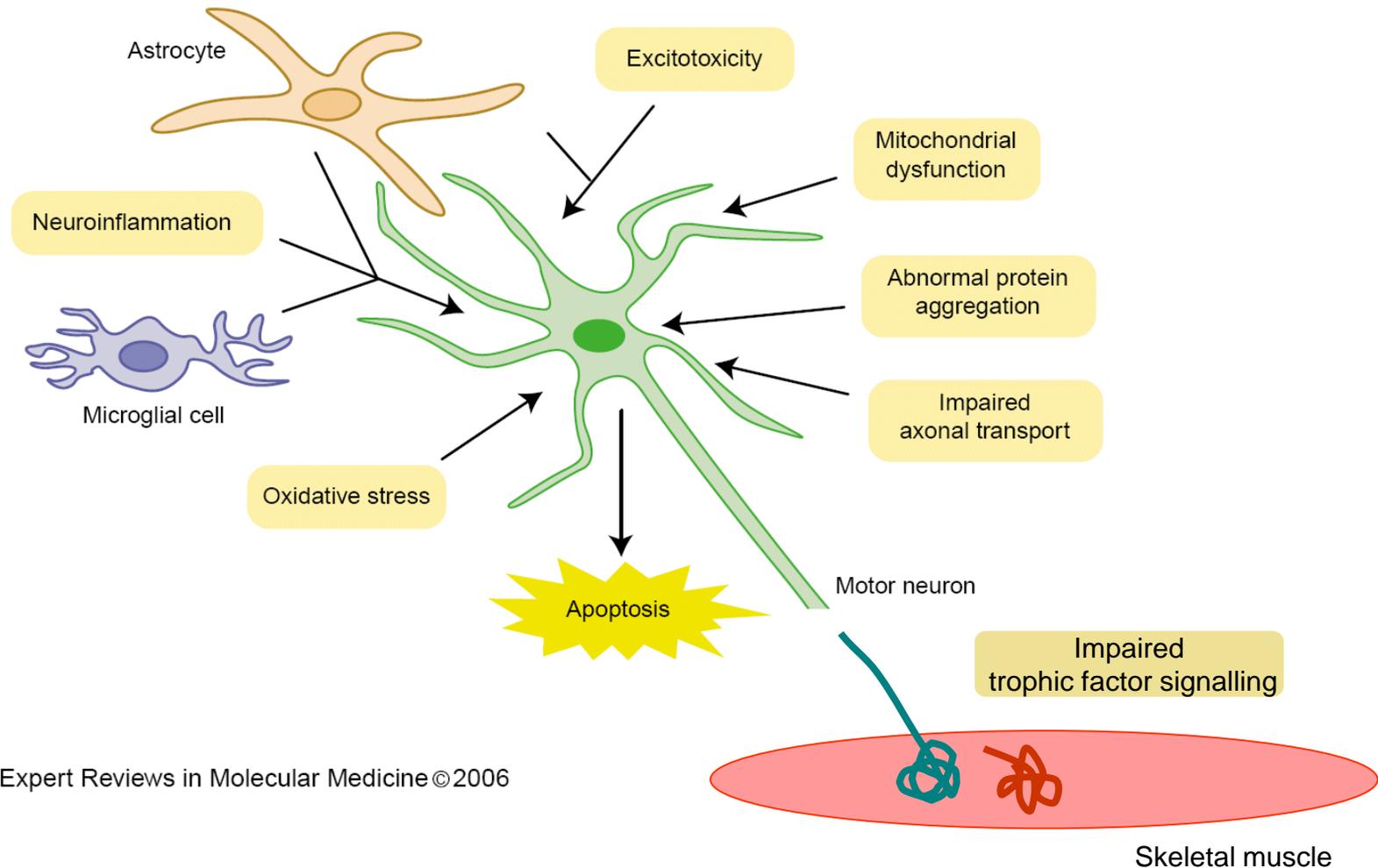
- „Der SMN2 Ansatz“: Erhöhung SMN-Protein von SMN2
- Erhöhen Exon 7 einschließlich der in SMN2-Transkripte stimmt so noch nicht

Kompensieren des smn -Mangels / Kombinationstherapien wird wahrscheinlich notwendig sein

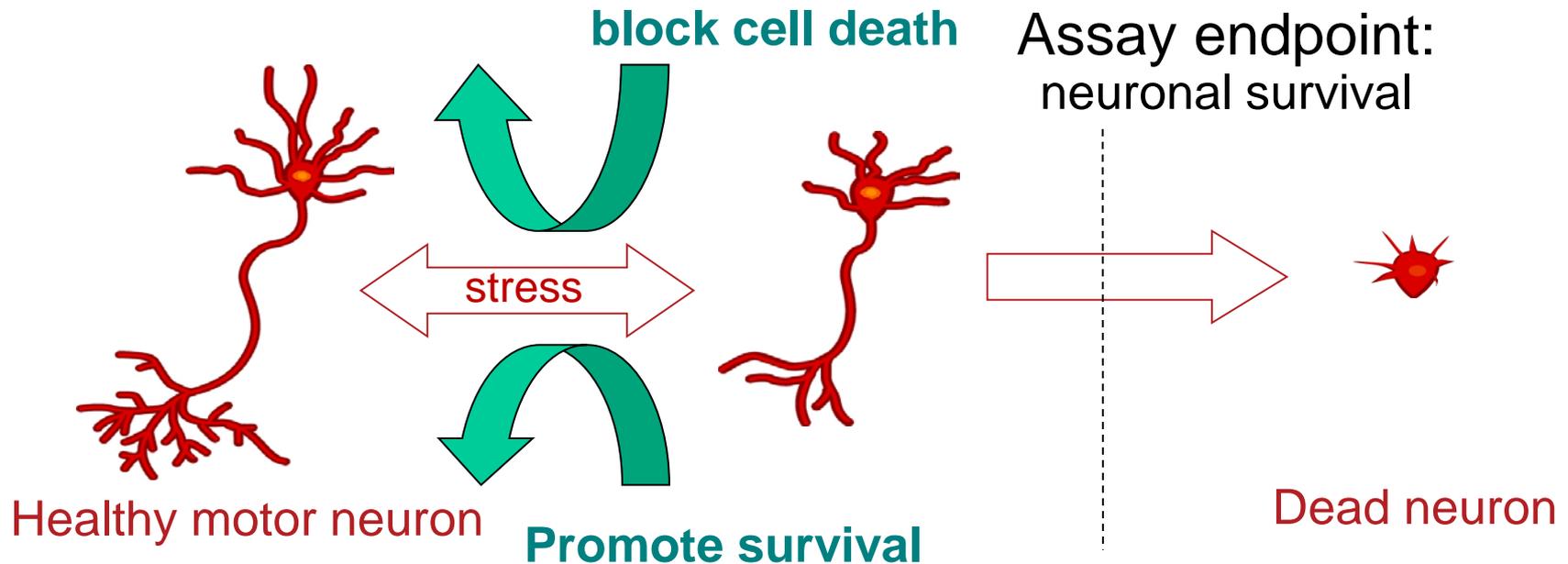
# SMA Behandlungsansätze

Mechanism	Example
<b>Increasing SMN protein</b>	
Include exon 7	Hydroxyurea, tetracyclines, anti-sense oligonucleotides
Increase SMN 2 expression	HDAC inhibitors: valproic Acid, phenylbutyrate, vorinostat, romidepsin;
Stabilize SMN mRNA	Quinazolines
Stabilize SMN2 protein: stop codon readthrough	Aminoglycosides
Gene therapy	AAV SMN1 delivery
<b>Compensating for SMN deficiency</b>	
Supporting energy metabolism	Creatine, carnitine
Neuroprotection	IGF1, riluzole, olesoxime

# Motor neuron diseases are multifactorial



# Identifizierung von Substanzen, die Motoneuron überleben bewirken



## KEY FEATURES:

- Non-targeted phenotypic screen (ALS, SMA, other MND)
- First high-throughput screening on primary motor neurons (C. Henderson)

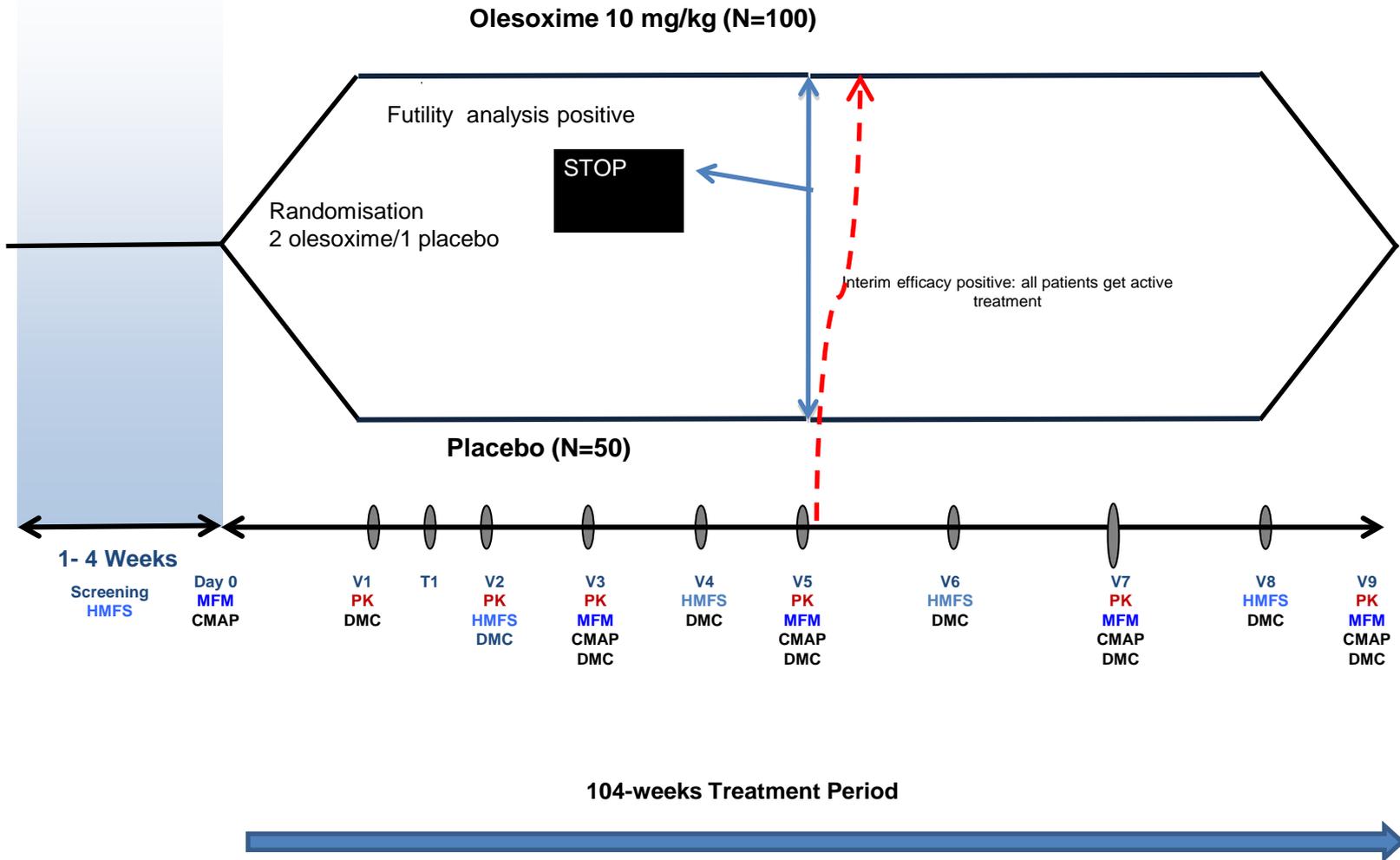
# Studienmedikament: Olesoxime

Der Stand in der EU und USA

- EU-Entwicklungspolitik durch AFM unterstützt
- Phase-Ib-PK-Studie bei Kindern und Erwachsenen SMA-Patienten abgeschlossen:
- PK ähnlich zwischen erwachsenen Probanden und SMA-Patienten; PK bei Kindern und Erwachsenen mit SMA ähnlich, wenn für die Dosis angepasst werden
- **Flüssige Medikation** entwickelt, um den Einschluss von kleinen Kindern zu ermöglichen (auch für Erwachsene)
- Doppel-blind, placebo-kontrollierte, 24-monatigen Studie mit nicht gehfähigen SMA-Patienten, Alter von 3-25 Jahre
- Die Wirksamkeitskriterien: MFM, Veränderung im Hammersmith Score CMAP / MUNE
- Zwischenberichte durch Wirksamkeitsüberprüfung nach 1 Jahr

- Elektromyographie (CMAP / MUNE)
  - Ziel, quantitative und reproduzierbare Potentialaufzeichnungen
  - Mögliche Schwierigkeit: Zusammenarbeit mit kleinen Kindern
- Lungenfunktion
  - Forcierte Vitalkapazität möglich in kooperativen Kindern (> 3-5 Jahre)
  - Sehr gute Reproduzierbarkeit in SMA-Patienten
- Quality of Life-PedsQL
  - Neuromuskuläres Modul validiert

# Study Design



- Multi-zentrische, internationale Studie mit 150 Patienten in Frankreich, Deutschland, Belgien, Niederlande, UK, Polen, Italien: Insgesamt 22 Prüfzentren
- Double-blind, placebo-kontrollierte, 2:1 aktive versus Placebo
- Aktueller Stand: Rekrutierung Ende August abgeschlossen

# Erfahrungen mit Galileo® Vibrationstraining bei Menschen mit Muskelkrankheiten



# clinical trial – Galileo training in children with nmd

- bicentric pilot study carried out at the University Hospitals of Cologne (Prof. Schönau, Dr. Semler) and Freiburg (Dr. Kirschner, Dr. Vry)
- whole-body-vibration training as a therapeutic option for children with neuromuscular diseases?
- aim of this trial: Verification of safety and efficacy of Galileo ® vibration training for children with neuromuscular diseases
- 20 children with either Duchenne muscular dystrophy (DMD) or spinal muscular atrophy type III (SMA)
- short training period of 2 months
- recruitment: TREAT-NMD patient registries and own patients
- start: November 2010; 5 patients have finished the study to this day

# Clinical trial - In- and Exclusion criteria

## **Inclusion criteria:**

- boy with proved DMD or boy/girl with genetically proved SMA type III
- age between 5 and 18 years
- ability to walk 10 meters
- ability to stand on the Galileo ® -platform
- ability of cooperation of the patient during the trial
- signed consent form

## **Key exclusion criteria:**

- contraindications to Galileo ® training
- contractures that make the training impossible
- changing of therapy in the last 3 months or during the trial

# Galileo ® training protocol

- Training performed at home for 2 months
  - 5 days of training per week
  - 2 units of Galileo® training per day
    - one unit = 3 exercises
    - each exercise = 3 minutes
    - between each exercise break of 3 minutes
- 2x15 minutes training



Baseline / Visit 1 an 2



4 weeks of Galileo ® training 15-18 Hz



Visit 3 (per telephone after the first week)

Visit 4



4 weeks of Galileo ® training whobble modus 18-24 Hz



Visit 5



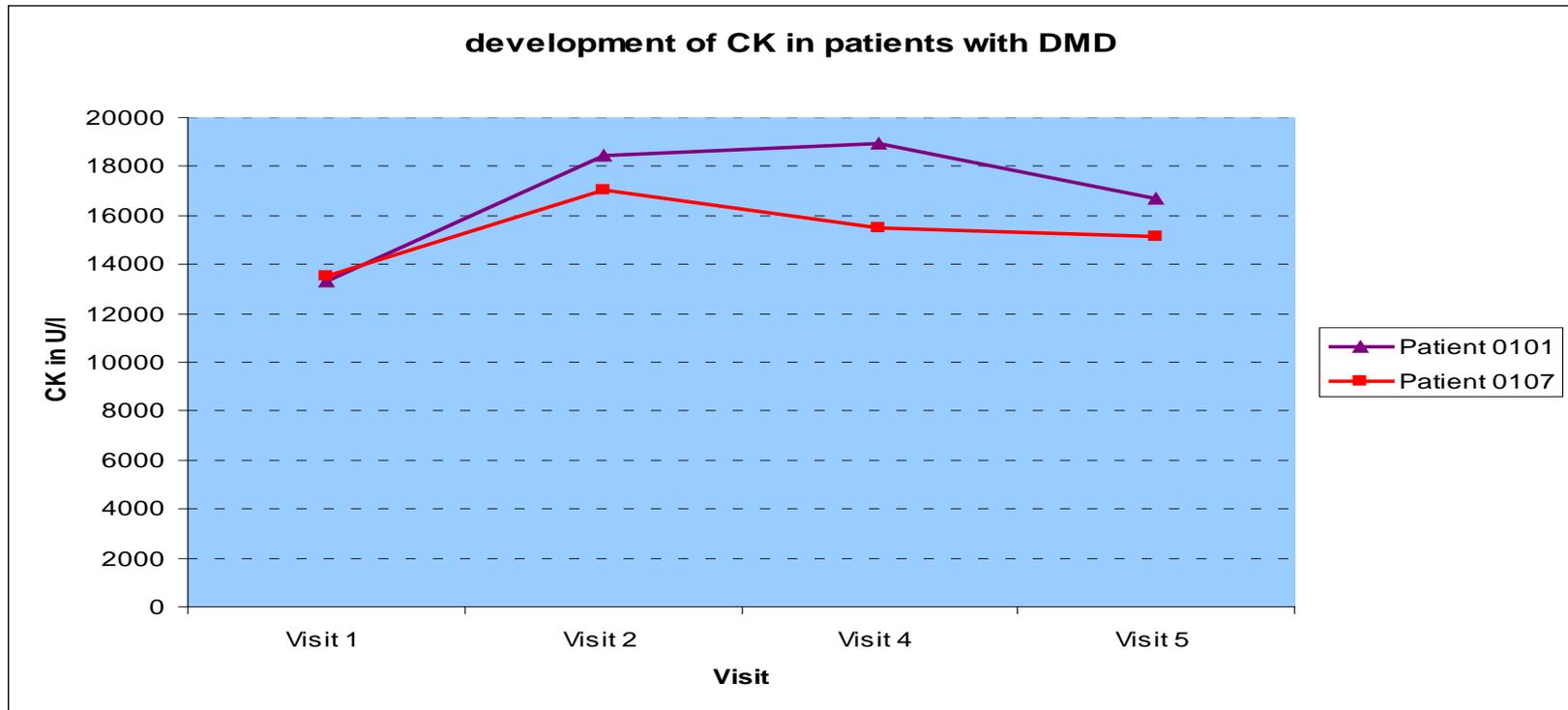
4 weeks without training



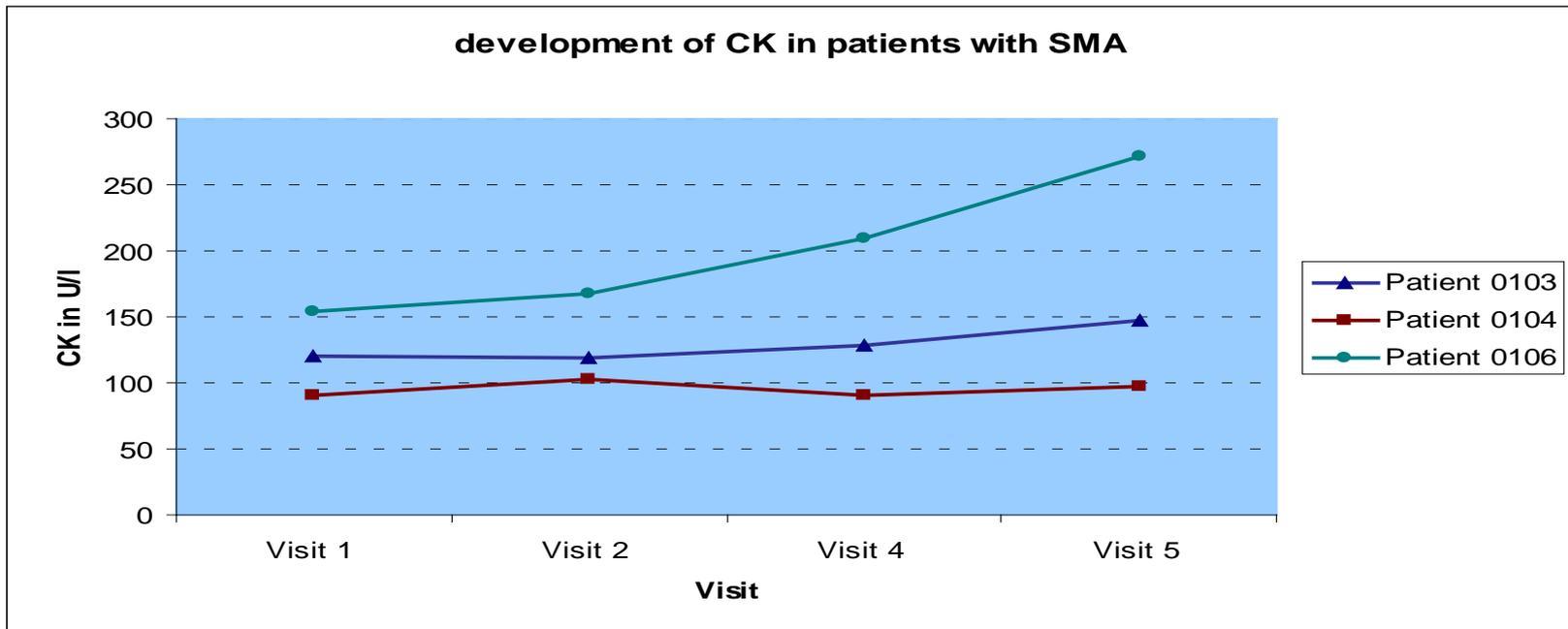
Visit 6 (Follow-up)

- primary outcome criterion: *safety*
  - laboratory:
    - CK
    - myoglobin
    - LDH
  - clinically
    - Signs of muscle damage: cramps, muscle pain, weakness
- secondary outcome criterion: *efficacy*
  - strength (MRC-scale, myometry)
  - 6-minute-walking-test
  - time to walk 10 meters
  - ability and time to stand up from the floor (Gower's score)
  - range of motion of joints of upper and lower extremities
  - various tests on a ground-reaction-force plate

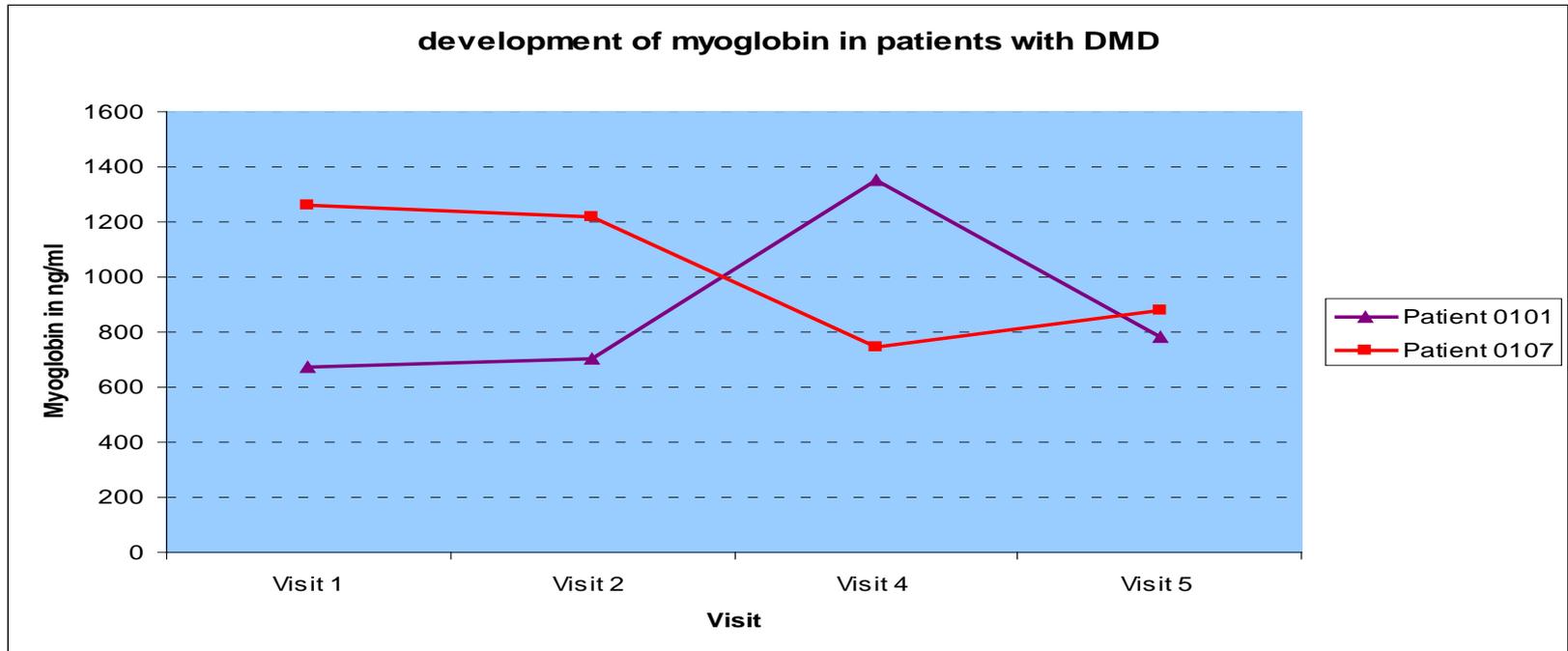
# safety- laboratory findings



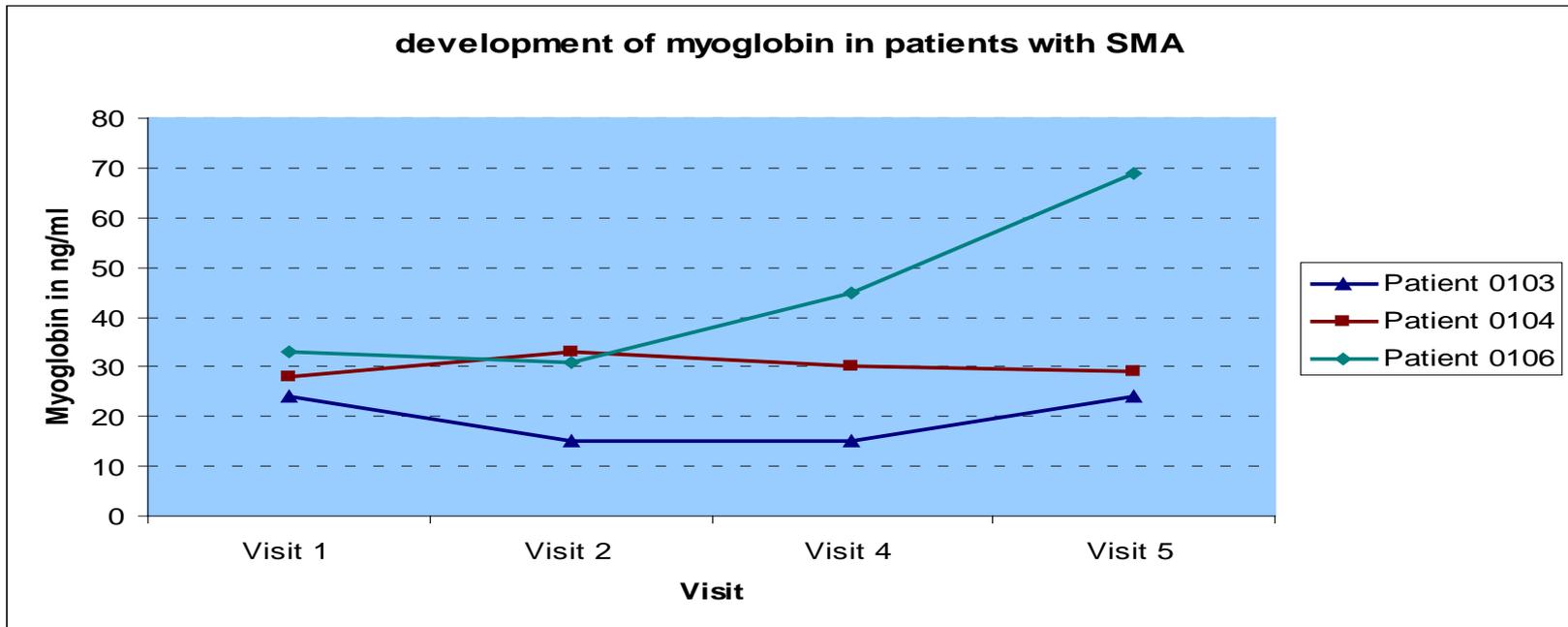
# safety- laboratory findings



# safety- myoglobin



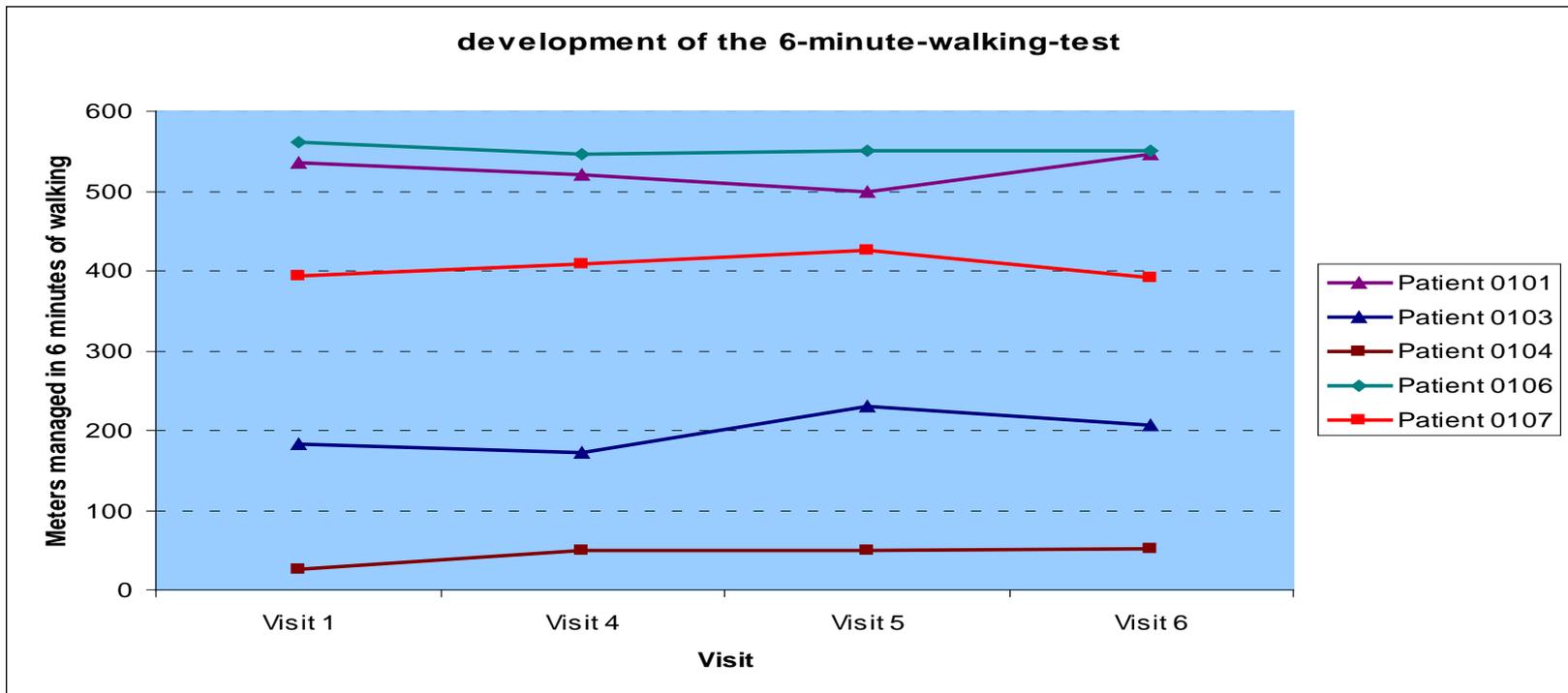
# safety- myoglobin



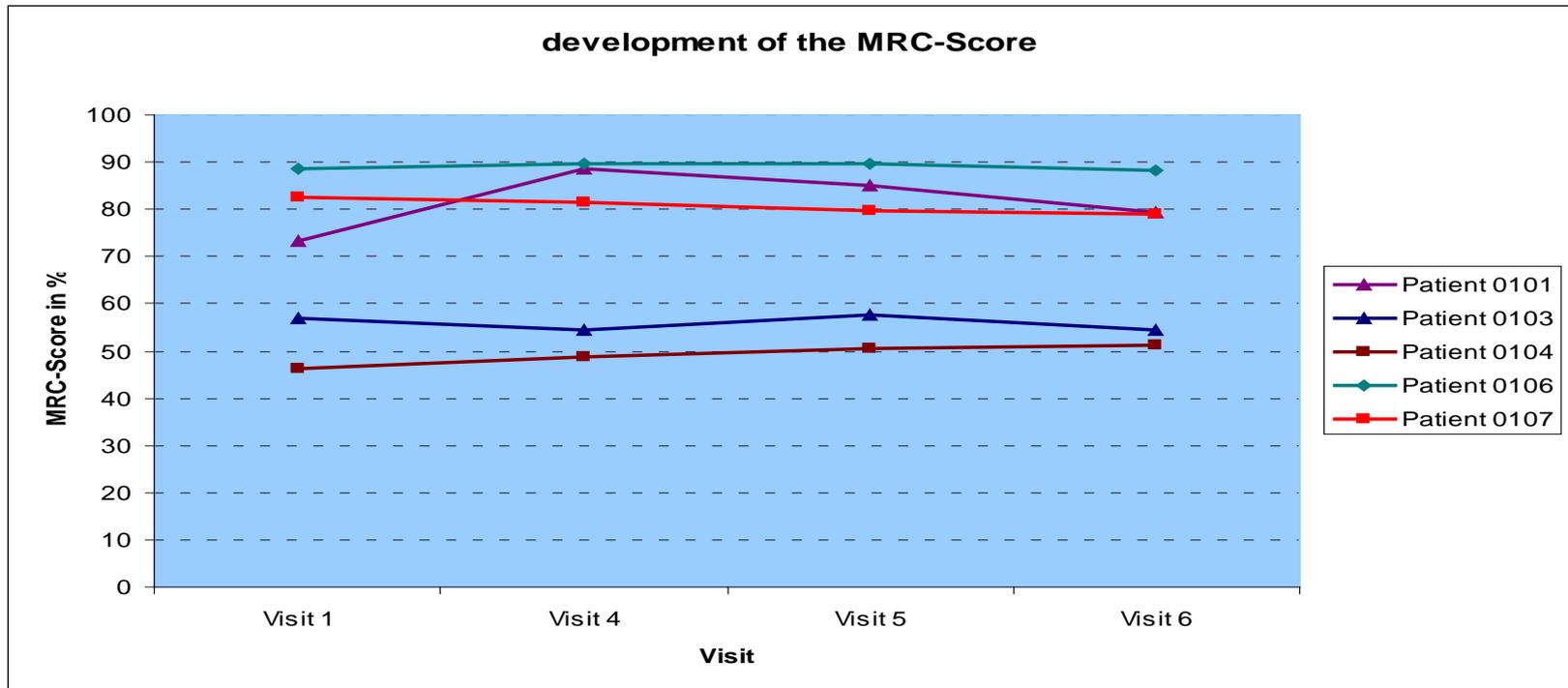
# adverse events

- muscle pain 4/5
- muscle weakness 3/5
- muscle cramp 2/5
- redness/itchiness 2/5
- headache 1/5
- Increase of CK > 100% 2 boys with DMD
- no serious adverse events

# efficacy- 6-minute-walking-test



# efficacy- MRC-score



# Conclusion

- good integration to the daily routine; easy transport of the Galileo® vibration trainer by car
- good feasibility of the exercises
- good clinical toleration of the training
- CK diskutieren
- final results at the end of 2011