

# Muskelentwicklung bei Kindern mit Cerebralparese

Focus CP - R&D Tag 2023 „Was heißt früh...?“ am 06.10.2023

**Dr. Alexandra Sitzberger**

**iSPZ Zentrum für komplex chronisch kranke Kinder**

**Abteilung für Pädiatrische Neurologie | Dr. von Haunersches Kinderspital |**

**LMU Klinikum**

# Muskel

## Anatomie und Entwicklung

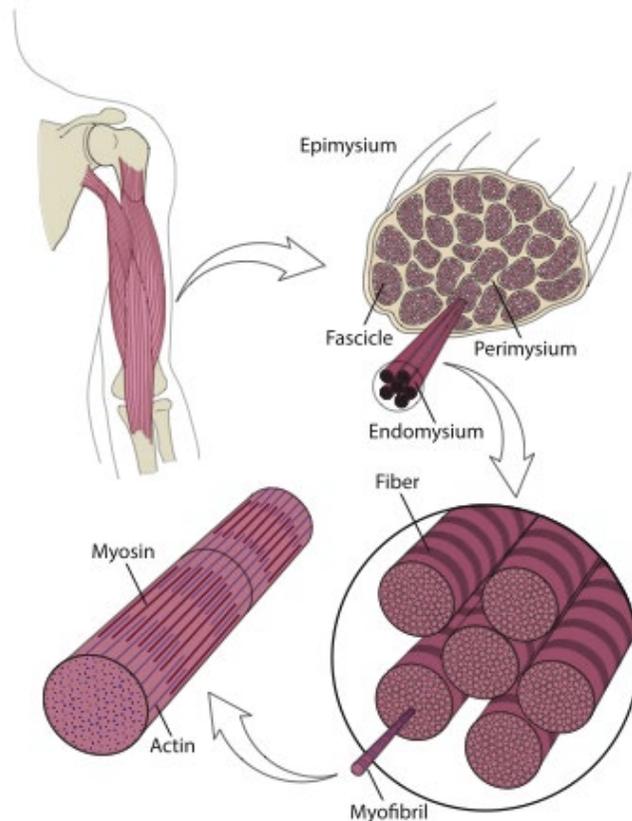


Abb. 1: Struktureller Aufbau und Hierarchie der quergestreiften Skelettmuskulatur

### Aufbau des quergestreiften Muskels

Muskelstruktur	Bindegewebe
Muskel	Epimysium
Muskelfaszikel	Perimysium
Muskelzelle (vielkernig)	Endomysium

### Aufbau der Muskelzelle

Fasern/vielkernige Muskelzelle
Fibrillen
Sarkomer

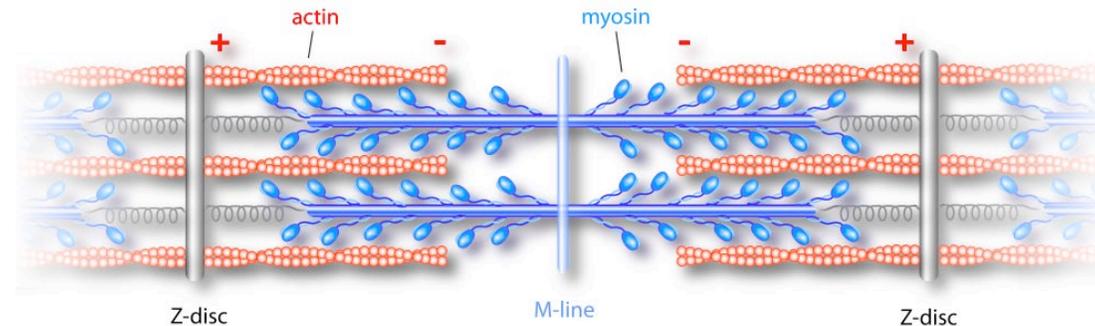
### Muskelfasern umgeben von Basallamina

Unterhalb der Basallamina Großteil der Stammzellen, die sog. Satellitenzellen (Regenerationsfähigkeit)

Mathewson MA, Lieber RL. Pathophysiology of muscle contractures in cerebral palsy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2015;26(1):57-67.  
Welsch U. Lehrbuch Histologie. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2006. 676 p.

# Muskel-Anatomie

## Sarkomer – kleinste funktionelle Einheit der Muskelfibrillen



**Dünne Filamente (ca. 2000/Sarkomer): Aktin**

**Dicke Filamente (ca. 1000/Sarkomer): Myosin**

Verschiedene Myosin-Isoformen: Typ I (langsame) oder Typ II (schnelle) Muskelfaser

Kontraktion: Aktin und Myosin gleiten aneinander vorbei

Kontraktile Elemente eingebettet in bindegewebigem Rahmen (z.B. Titin und Nebulin)  
(u.a. Halt und Unterstützung bei Kraftübertragung)

Costamere (intracelluläre Proteine): Kraftübertragung von Sarkomeren auf extrazelluläre Matrix

Gough M, Shortland AP. Could muscle deformity in children with spastic cerebral palsy be related to an impairment of muscle growth and altered adaption? Dev Med Child Neurol. 2012; 54 (6): 495-9

Gunther S, Kruse K. Spontaneous waves in muscle fibers. New Journal of Physics. 2007;9:14.

Welsch U. Lehrbuch Histologie. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2006. 676p

# Muskel

## Entstehung Muskelinnervation

### Entstehung Muskelinnervation

Embryonale Muskelfasern:

Innervation (polyneural) durch Motoneurone aus Vorderhornzellen des Rückenmarks, welche durch Netzwerke auf spinaler Ebene aktiviert werden

Initial /Embryonal: viele sensorische Afferenzen bilden Verbindungen zu intraspinalen Netzwerken und alpha Motoneuronen)

Axone des corticospinalen Traktes (CST) erreichen Rückenmark zwischen 17.-29. SSW  
Innervation dieser Axone zwischen 31.-35. SSW  
Einwachsen des CST fördert die Entwicklung von spinalen Netzwerkverbindungen (Verlust und Wachstum von Verbindungen)  
Entwicklung effizienter Netzwerke bis 24 LM

Adulte Muskelfaser:

Innervation durch **EIN** alpha Motoneuron  
Reduktion der Anzahl sensorischer Fasern

# Muskel

## Muskelwachstum bei Gesunden

### Muskelwachstum

Zunahme des Muskelwachstums vor allem gegen Ende der SSW (ab 35. SSW)

Zunahme des Durchmessers der Muskelfasern bewirkt Größenzunahme des Muskels

Muskelwachstum abhängig von Wachstums- und Ernährungsfaktoren postpartal

### Balance zwischen kontraktile Elementen und extrazellulärer Matrix

Parakrine Faktoren und Wachstumsfaktoren  
(Myostatin: hemmt Muskelwachstum, fördert aber Wachstum nicht kontraktile Elemente  
IGF-1: fördert Proteinsynthese der Muskulatur)

Ernährungsfaktoren (z.B: Leucin fördert Proteinsynthese)

Mechanische Faktoren

Neuronale Innervation

Gough M, Shortland AP. Could muscle deformity in children with spastic cerebral palsy be related to an impairment of muscle growth and altered adaptation? Dev Med Child Neurol. 2012; 54 (6): 495-9

Moore MJ, Rebeiz JJ, Holden M, Adams RD. Biometric analyses of normal skeletal muscle. Acta Neuropath 1971; 19: 51-69

Schloon H, Schlottmann J, Lenard HG, Goebel HH. The development of skeletal muscles in premature infants I: fibre size and histochemical differentiation. Eur J Pediatr 1979; 131: 49-60.

# Muskel

## Besonderheiten bei CP

### Morphologische und strukturelle Veränderungen des Muskels bei spastischer CP

Konsistent in allen Studien:

Reduzierte Muskelgröße: reduziertes Volumen | Durchmesser | **Dichte (?) -THICKNESS**  
unterschiedliche Angaben:

Muskelfaserlänge und Dominanz bestimmter Muskelfasertypen

Barrett RS, Lichtwark GA. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 794–804.

Zunahme Länge der Sarkomere und vermehrte Steifigkeit der Muskelfasern,  
Assoziation von Sarkomerlänge zu Funktion, vermehrter BG und Fett-Anteil

Smith, L.R., Lee, K.S., Ward, S.R., Chambers, H.G., Lieber, R.L., 2011. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer ECM and increased in vivo sarcomere length. J. Physiol. 589, 2625–2639.

Muskelkraft ist reduziert aufgrund von eingeschränkter Muskelaktivierung,  
Kokontraktionen und verlängerte Aktivierungs- und Relaxationszeiten

Stackhouse SK, Binder-Macleod SA, Lee SCK. Voluntary muscle activation, contractile properties, and fatigability in children with and without cerebral palsy. Muscle Nerve 2005; 31: 594–601

Downing AL, Ganley KJ, Fay DR, Abbas JJ. Temporal characteristics of lower extremity moment generation in children with cerebral palsy. Muscle Nerve 2009; 39: 800–9

Gough M, Shortland AP. Could muscle deformity in children with spastic cerebral palsy be related to an impairment of muscle growth and altered adaption? Dev Med Child Neurol. 2012; 54 (6): 495-9

# Muskel

## Besonderheiten bei CP

### Veränderungen des Muskels bei spastischer CP auf zellulärer Ebene

Untersuchung des Transkriptionsprofil:

Upregulation von Myostation (hemmt Muskelwachstum)

Downregulation von oxidativen metabolischer Gentranskription

Downregulation von Fettsäuremetabolismus (als Energiequelle) und Transport

Vermehrtes embryonales Myosin (schnelle Fasern), Dystrophin und Kollagen (Typ1)

Smith LR, Ponte E, Hedstrom Y, et al. Novel transcriptional profile in wrist muscles from cerebral palsy patients. BMC Med Genomics 2009; 2: 44

**Vermeehrt langsame Myosinketten bei milder betroffenen CP-Kindern, schnelle bei stark betroffenen CP-Kindern**

Ponten E, Lindstrom M, Kadi F. Higher amount of MyHC IIX in a wrist flexor in tetraplegic compared to hemiplegic cerebral palsy. J Neurol Sci 2008; 266: 51-6

**Reduktion von Satellitenzellen (Wachstum Myofibrillen, Regeneration Muskel)  
bis zu 60%**

Smith LR, Chambers HG, Lieber RL. Reduced satellite cell population may lead to contractures in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2013; 55: 264-70.

**Veränderungen im Titinmolekül (Stabilisator im Sarkomer) – assoziiert mit vermehrter Myofibrillen –  
Elastizität**

9. Leonard TR, Howard JJ, Larkin-Kaiser K, Joumaa V, Logan K, Orlik B, et al. Stiffness of hip adductor myofibrils is decreased in children with spastic cerebral palsy. J Biomech 2019; 87: 100-6.

Gough M, Shortland AP. Could muscle deformity in children with spastic cerebral palsy be related to an impairment of muscle growth and altered adaption? Dev Med Child Neurol. 2012; 54 (6): 495-9

Howard JJ, Graham K, Shortland AP. Understanding skeletal Muscle in cerebral palsy: a path to personalized medicine? Dev Med Child Neurol. 2022 Mar;64(3):289-295.

# Muskel

## Muskelentwicklung bei CP– ein Erklärungsansatz

### Veränderungen des Muskels bei spastischer CP

Reduzierter corticospinaler Input führt zu weniger spinalen Netzwerken und damit:

- Beeinträchtigung der Entwicklung des motorischen Systems
- Persistenter polyneuraler Innervation, Ausbildung von weniger alpha-Motoneuronen und weniger neuromuskuläre Endplatten
  - Persistierendem „exzessivem“ afferentem Netzwerk und fehlenden inhibitorischen Neurone (Spastik)
- Beeinträchtigung von Ausbildung langsamer Muskelfasern (slow fibre phenotype), führt zu Beeinträchtigung Haltung und Bewegung

Metabolische Aktivität:

geringere Muskelinnervation führt zu weniger Aktivierung von Transkriptionsfaktoren

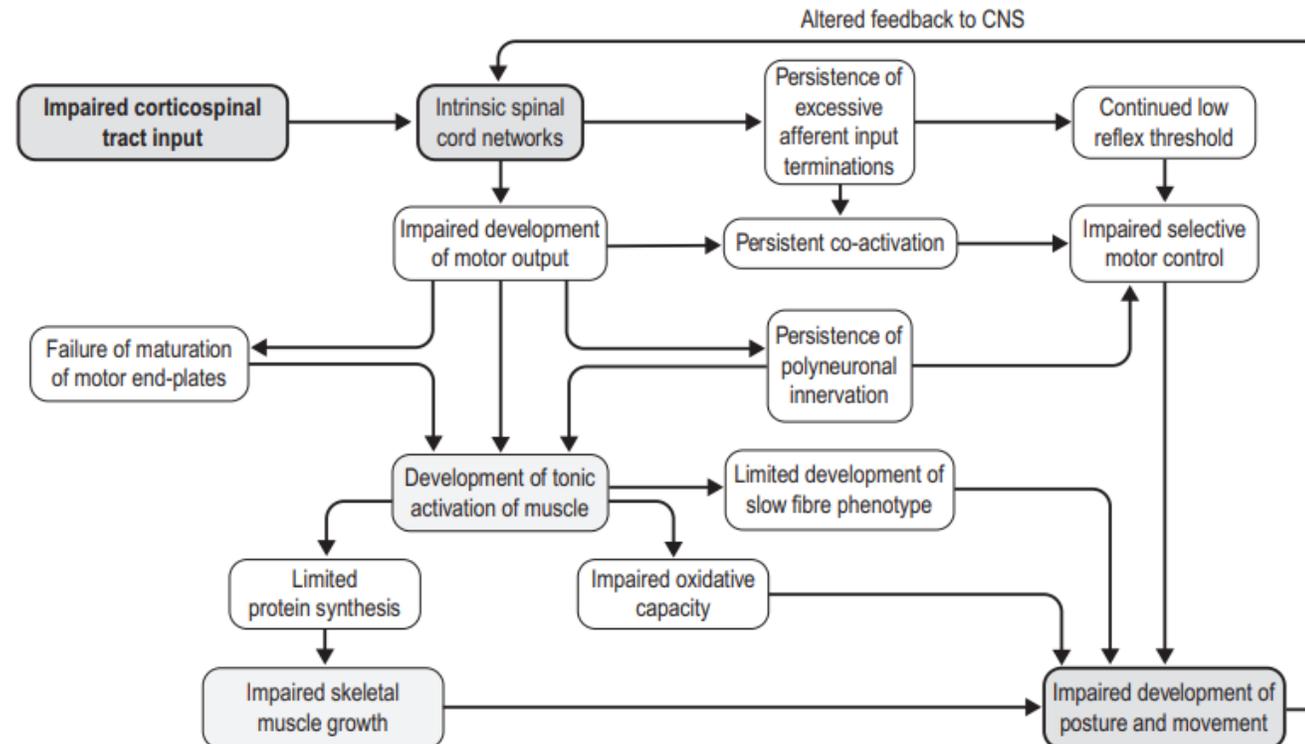
- reduzierter oxidativer Kapazität
- Weniger Bereitstellung von Fett als Energiequelle

Gough M. Shortland AP. Could muscle deformity in children with spastic cerebral palsy be related to an impairment of muscle growth and altered adaptation? Dev Med Child Neurol. 2012; 54 (6): 495-

Gough & Shortland 2014: Early Muscle development in children with cerebral palsy. In Cerebral Palsy in Infancy. Edited by Roberta B. Shepherd

# Muskel

## Muskelentwicklung bei CP – ein Erklärungsansatz



**Figure 7.4** • Possible mechanisms involved in the early impairment of muscle growth and function in children with CP.

Gough & Shortland 2014: Early Muscle development in children with cerebral palsy. In Cerebral Palsy in Infancy. Edited by Roberta B. Shepherd

# Muskel bei CP

## „Neuere“ Überlegungen

DEVELOPMENTAL MEDICINE &amp; CHILD NEUROLOGY

INVITED REVIEW

### Understanding skeletal muscle in cerebral palsy: a path to personalized medicine?

JASON J HOWARD<sup>1</sup>  | KERR GRAHAM<sup>2,3</sup>  | ADAM P SHORTLAND<sup>4</sup> 

#### Personalisierte Medizin?

Wenig Korrelation zwischen Veränderungen auf (sub)zellulärer Ebene und muskuloskeletalen Veränderungen bei CP

Heterogenität der CP hat prinzipiell das Potential eines personalisierten Therapieansatzes

DNA-Methylierung - als wichtiger epigenetischer Faktor – scheint eine wichtige Rolle zu spielen bei Kindern mit CP bzgl. Schwere der Erkrankung

Howard J, Graham R, Shortland A, Understanding skeletal muscle in cerebral palsy: a path to personalized medicine? Dev Med Child Neurol 2022 Mar;64(3):289-295. doi: 10.1111/dmcn.15018. Epub 2021 Sep 9.

**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**

..... Und ich übergebe an Sebastian Schröder .....