

Klinische Erfahrungen mit Ribonucleinsäuren bei myogenen und neuromuskulären Erkrankungen

R. Beckmann

2066

2066

Zusammenfassung

Die myogenen und neuromuskulären Erkrankungen stellen noch größtenteils erhebliche therapeutische Probleme. Dies gilt u. a. für die erblichen Muskeldystrophien und spinale wie neurale Muskelatrophien. Da es keine kausale Therapie gibt, sind diese bis heute unheilbar, nur symptomatische Maßnahmen sind verfügbar. Angelegentlich bleibt die Verhinderung der Progression oder wenigstens eine Verlangsamung derselben, um die Lebensqualität möglichst lange zu erhalten. Dies in der Erwartung wirksamer, sicherer Behandlungsweisen. Der Abbau von Muskelproteinen hat sowohl bei den Muskeldystrophien als auch den neurospinalen Muskelatrophien wesentliche pathogenetische Bedeutung, Ribonucleinsäuren (RNA) und ihre Syntheseleistung müßten deshalb von aktuellem Interesse sein. Bei den neurospinalen Muskelatrophien kommt es nach einer atrophischen Phase früher oder später, wenngleich sekundär, auch zu myopathischen Veränderungen infolge von Eiweißstoffwechselstörungen. Biochemische Untersuchungen haben bewiesen, daß Reparationsmechanismen des Organismus und der normale Verlauf des Eiweiß-Stoffwechsels RNA-abhängige Syntheseschritte sind. Erfahrungen bzw. Verlaufsbeobachtungen einer Pilotstudie bei Kindern und Erwachsenen mit Muskeldystrophie und -atrophie unter der Medikation von RNA werden mitgeteilt. Die Auswahl der RNA berücksichtigte die ausgesprochene — gegenüber der Artspezifität vorrangige — Organspezifität. Als Basis für die Applikation (i. m.) dienten solche aus Muskulatur bzw. Medulla spinalis mit RNA aus Thymus, Lymphknoten, Hypophyse, Stammganglien und Zwischenhirn. Solange keine kausale Therapie der genannten Krankheiten verfügbar ist, können nach unseren Erfahrungen RNA therapeutisch von Nutzen sein, sie sind frei von Nebenwirkungen und gut verträglich. Es emp-

fehlt sich, die bisherigen Erfahrungen weiter zu belegen, insbesondere durch randomisierte Studien.

Summary

The myogen and neuromuscular diseases still are considerable therapeutic problems, for example the hereditary muscular dystrophies, spinal and neuronal muscular atrophies.

As there is no causal therapy, they are until today incurable and only symptomatic measures are available.

The only therapeutic approach is the prevention or at least retardation of progression, in order to keep up the quality of life as long as possible, expecting effective and sure therapeutic treatments.

RNA and their synthesis should be of great interest since the reduction of muscular proteins is of great pathogenetic significance, either in muscular dystrophies (= md) as in spinal muscular atrophies (= sma). The course of neuro-sma shows also myopathic changes caused by metabolic disorders of proteins, secondary after an atrophic phase. Biochemical examinations have proved that the mechanisms of reparation in the organism and the normal metabolism of proteins are RNA-dependent syntheses.

We will describe experiences and observations of the course of muscular dystrophy and atrophy during a pilot study with RNA-treated children and adults. For the selection of RNA types their organic specificity—rather than their specificity of sort—had to be considered. RNA from thymus, lymphatic nodes, pituitary, basal ganglia and midstem brain on the basis of tissue of muscles and medulla spinalis were applied.

As long as there is no causal therapy of these diseases available, RNA can be therapeutically useful, as our experiences show. RNA have no side effects and are well

tolerated. We recommend to verify these experiences, especially by randomised studies.

Alle Lebewesen sind im molekularen Bereich nach denselben Grundprinzipien aufgebaut und organisiert. Nach dem sog. „zentralen Dogma“ der molekular-genetischen Informationsverarbeitung läuft die biologische Information in der lebenden Zelle immer von der Desoxyribonucleinsäure über die Ribonucleinsäure zum Protein.

Bei den myogenen und neuromuskulären Erkrankungen hat der Proteinabbau bzw. die Proteindegradation, gleich ob primär oder sekundär, wesentliche pathogenetische Bedeutung. Die Proteindegradation ist mitverantwortlich für den Abbau an Muskelsubstanz und die klinisch daraus resultierende Muskelschwäche, Muskelhypotonie und den zunehmenden Bewegungsverlust bis zur schlaffen Lähmung der Gliedmaßen. Das klinische Bild der genetisch bedingten Muskeldystrophien und der neurogenen, d. h. der spinalen und neuralen Muskelatrophien wird von diesen Symptomen geprägt. Die Ätiologie der genetisch bedingten Muskeldystrophien und Muskelatrophien ist bisher unbekannt, eine kausale Therapie gibt es deshalb nicht, nur symptomatische Maßnahmen sind verfügbar. Zu diesen gehört der probatorische Einsatz von Ribonucleinsäuren.

Muskeldystrophien

Bei den Muskeldystrophien handelt es sich um eine Gruppe chronisch degenerativer, die quergestreifte Muskulatur betreffende Erkrankungen. Nach Vererbungsmodus, Lokalisation, klinischer Manifestation und Progression werden heute mehr als 30 verschiedene Formen der dystrophischen Muskelerkrankungen unterschieden. Am häufigsten ist die Duchenne-Muskeldystrophie, die entsprechend dem X-chromosomalen Vererbungsmodus von den Müttern auf Knaben übertragen wird und deren Vorkommen weltweit mit 1 Knaben auf 3000 bis 4000 Neugeborene beiderlei Geschlechts zu beziffern ist.

Es wird ein genetisch induzierter, biochemischer und/oder struktureller Defekt der Muskelmembran und eine metabolische Anomalie in der Proteindegradation angenommen; beide führen zu einem Efflux von Muskelzellbestandteilen: Aminosäuren, Kreatin, Glykogen, Enzymen, insbesondere die Creatinkinase, Elektrolyten in das Serum. Die Chronizität dieses Prozesses bewirkt eine gesteigerte Enzymsynthese, so daß es zu einer Vermehrung der Ribonucleinsäuren kommt und zu einer verstärkten Proteinsynthese. Die Resynthese und die energieproduzierenden Mechanismen sind jedoch begrenzt, die metabolische Kontrolle über die proteolytischen Enzyme, z. B. Kathepsin B und D, erfährt eine Einbuße, und es kommt zu einer gesteigerten proteolytischen Aktivität, die im dystrophischen Muskel zu einem vermehrten Proteinabbau führt. Im Harn ist die Kreatinin-Ausscheidung, ein Maß für die Muskelmasse, herabgesetzt, das in Leber, Niere, Pankreas gebildete Kreatin ebenso wie 3-Methyl-histidin, ein Maß für den myofibrillären Zerfall, aber erhöht.

Spinale Muskelatrophien

Den spinalen Muskelatrophien liegt eine Degeneration des peripher-motorischen Neurons, und zwar ein Untergang von Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes, zugrunde. Muskelzellläsionen sind nur gering ausgeprägt und sekundär.

Die spinale Muskelatrophie vom Typ *Werdnig-Hoffmann* ist ebenfalls genetisch bedingt, der Vererbungsmodus ist autosomal-rezessiv, sehr selten dominant, und mit 1:10 000 bis 1:20 000 zu beziffern. Blutsverwandtschaft wurde wiederholt beschrieben; sporadische Erkrankungsfälle überwiegen auch im eigenen Krankengut. Ähnlich problematisch in therapeutischer Hinsicht sind wegen der gleichfalls noch ungeklärten Ätiologie die proximalen spinalen Muskelatrophien vom Typ *Kugelberg-Welander*. Die Manifestation dieser neurogenen Erkrankung erfolgt während des 2. bis 10. Lebensjahres, häufiger in der Adoleszenz, seltener nach dem 40. Lebensjahr. Die Gesamtzahl der in unserem Patientenkollektiv erfaßten weiblichen und männlichen Patienten mit spinalen Muskelatrophien ist auf etwa 450 zu beziffern.

Neurale Muskelatrophien

Die Zahl der erfaßten Patienten mit neuralen Muskelatrophien beträgt etwa 170. Langzeiterfahrungen beziehen sich auf 63 Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechtes. Überwiegend ist der Typ nach *Charcot-Marie-Tooth* bzw. dem Typ HMSN I, d. h. „inherited neuronal degeneration atrophy affect in peripheral motor sensory and autonomic neurons“ nach *Dyke, Thomas, Lambert* und *Bunge*, ferner dem Typ HMSN III, der neuralen hypertrophischen Muskelatrophie vom Typ *Déjérine-Sottas*, auch als chronische in-

terstitielle Neuritis bezeichnet, sowie dem HMSN Typ II, dem neuronalen Typ der peronealen Muskelatrophie mit distal akzentuierter axonaler Degeneration.

Zu den gemeinsamen klinischen Merkmalen gehören ebenfalls Muskelschwäche, Muskelatrophien, Gangstörungen, Sensibilitätsstörungen, Reflexausfälle und gelegentlich Muskelschmerzen und Muskelfaszikulationen, auffällig bei den meisten die Atrophie und Schwäche der Extremitätenmuskulatur, besonders distal, die Fußheberschwäche, die abgeschwächte Plantarflexion. Charakteristisch sind vor allem je nach Form spezifische Veränderungen der peripheren Nerven bei der N.suralis-Biopsie.

Organotherapeutika*) zur „symptomatischen Behandlung“

Die von uns verwendeten RNA-Präparate gehören zur Gruppe der Organotherapeutika, Arzneimittel, die überwiegend aus Extrakten fetaler, zum Teil adulter, tierischer Organe bzw. Organteilen bestehen. Ihr Gehalt an Proteinen, Peptiden, Aminosäuren, Nucleinsäuren, Lipiden, Kohlehydraten, organischen und anorganischen Mineralien ist unterschiedlich. Die in den RNA-Präparaten enthaltenen Ribonucleinsäuren werden aus den jeweils deklarierten Organen von Rinderfeten oder Jungtieren gewonnen. Sie enthalten außerdem RNA aus Hefe. Nach Angaben der Herstellerfirma haben diese Präparate einen hohen Reinheitsgrad und enthalten auch keine Allergene mehr. Tierversuche haben gezeigt, daß die

*) Erfahrungen und Befunde mit REGENERESSEN® der Chem. Pharmazeutischen Fabrik Göppingen Carl Müller und REVIT-ORGAN®-Dilutionen mit MEMBRANOSOME der vitorgan-Arzneimittel GmbH, Stuttgart-Ostfildern.

in den Präparaten enthaltenen RNS eine Organspezifität besitzen, die Vorrang vor der Artspezifität hat. Empirisch hat sich der therapeutische Einsatz bei solchen Krankheiten bewährt, die auf einer Störung der Eiweißbiosynthese oder einem pathologischen Zellabbau beruhen, demnach degenerativen Erkrankungen, Abnutzungserscheinungen, Entwicklungsstörungen, motorischen Retardierungen und anderen mehr.

Bei der Behandlung degenerativer Erkrankungen wie der neurogenen Muskelatrophien und der progressiven Muskeldystrophien handelt es sich immer um eine individuelle Therapie. Die Auswahl der einzelnen RNA-Arten und die Behandlungsdauer richten sich nach dem Krankheitsbild, der Schwere und der Dauer der Erkrankung, den an der Erkrankung beteiligten Organen und der beobachteten Heilungstendenz.

Die RNA-Präparate sollen bei einer Therapie mit Tetracyclinen, Aminoglykosiden Chloramphenicol und anderen Antibiotika, deren Wirkungsmechanismus auf Störungen des Energiestoffwechsels mit der Proteinsynthese der Krankheitserreger zielen, nicht zum Einsatz kommen, weil die therapeutische Wirkung der RNA abgeschwächt werden kann. Nebenwirkungen sind nicht bekannt, lediglich selten soll eine leichte Hautrötung, wie sie auch bei anderen Injektionspräparaten vorkommt, zur Beobachtung kommen. Pharmakologisch-toxikologisch wurde weder eine akute noch chronische Toxizität nachgewiesen.

Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Von unseren Patienten, die lange genug, 3 bis 4 Jahre lang, behandelt, beobachtet und beurteilt werden konnten, hatten 7 eine progressive Muskeldystrophie und 4 eine spinale

Muskelatrophie. Weitere Patienten, auch mit neuralen Muskelatrophien, erlauben wegen der Kürze der Behandlungszeit her keine Bewertung. Von den an Muskeldystrophie erkrankten Patienten waren 3 vom Typ *Duchenne* betroffen, 3 vom Gliedergürteltyp und 1 Patient mit der kongenitalen Muskeldystrophie vom Typ *Batten-Turner*. 3 weitere Patienten zeigten die proximale spinale Muskelatrophie vom Typ *Kugelberg-Welander*, einer die scapulo-humerale spinale Muskelatrophie vom Typ *Vulpian-Bernhardt*.

Beurteilungskriterien und Grenzen der Therapie

Die Auswertung des Behandlungserfolges mußte sich wesentlich auf die Motorik beziehen, die Qualitäten der Motilität wie Muskeltonus, Muskelkraft, aktive wie passive Gliedmaßenbeweglichkeit und die Koordination, schließlich das Gangbild mit dem Aufrichten aus dem Liegen und Sitzen und der Fähigkeit zum Treppensteigen.

Bei den Muskeldystrophien wurde versucht, das Aktivitätsverhalten muskeleigener Enzyme im Serum, insbesondere der muskelspezifischen Kreatinkinase im Serum, mitzubewerten. Die Serum-Enzymaktivitäten, zumal der CK-Aktivität, können mit der Progression und einem vorübergehenden möglichen Stillstand korrelieren und so das poten-

tielle Ansprechen belegen. Allerdings sind von vornherein den therapeutischen Maßnahmen Grenzen gesetzt durch bereits eingetretene, dann irreversible Schäden.

„Muskelschwund“ ohne Lobby

Myogene und neuromuskuläre Erkrankungen, sie werden im Volksmund auch schlechthin als „Muskelschwund“ bezeichnet, haben nur wenig Spektakuläres, sie beginnen im allgemeinen schmerzlos, verlaufen auch schmerzlos und betreffen normal intelligente Kinder jeder Altersstufe und Erwachsene. Schon wegen des schleichenden schmerzlosen Verlaufes haben sie nur einen geringen Bekanntheitsgrad. Ausdrucks- und Erscheinungsformen sind der Öffentlichkeit kaum auffällig, es sei denn, das Leiden ist bei den Patienten, die sich in ihren Bewegungsfunktionen zunächst unauffällig oder normal verhalten konnten, schon deutlich erkennbar fortgeschritten. In unserer modernen Gesellschaft sind sie dann mehr und mehr in nahezu allen Lebensbereichen benachteiligt, insbesondere wegen der Diskrepanz zwischen uneingeschränkter geistiger Leistungsfähigkeit und der chronischen, täglich zunehmenden Behinderung. Muskeldystrophien und Muskelatrophien sind nicht ansteckend und haben in krasssem Gegensatz zu Aids keine Lobby, leider auch bis heute keine offiziellen Für-

Tab. 1: Zur Häufigkeit der Muskeldystrophie (MDM) (Schrifttum bzw. genetische Schätzwerte).

20000 Kranke	Großbritannien
250000 Kranke	USA (1:850 Utah)
55000 Kranke	Italien
4:100000	Fukuoka (Stadt in Japan)
3:20000	Bundesrepublik Deutschland
Davon Schätzwerte für die Bundesrepublik Deutschland:		
Duchenne-MD	5000—6000
Becker-Kiener-MD	1:60000
Autosomal-Rezessive MD	27:1 Mio.
Fazio-Skapulo-Humerale MD	1:20000 bzw. 30000

sprecher, keine Schirmherrin oder Schirmherren, die sich mit Nachdruck für die Erforschung der Ursachen und sicher wirksame Behandlungsmöglichkeiten einsetzen. Die Tab. 1 zeigt ihnen die etwaige Häufigkeitsverteilung in der Bundesrepublik. Dabei gehe ich aus von unserem großen eigenen Krankengut. Dieses erfaßt mit den Heterozygoten, den „Carrier“, etwa 10000 Patienten. Allerdings kann man von unserem Patienten-Kollektiv — die Zahl der Fehldiagnosen ist unbekannt, auch gibt es keine Meldepflicht — und aus dem mir bekannten Schrifttum nur vorsichtig auf die Gesamtzahl schließen. Immerhin dürfte mit einem Mindestvorkommen von 150000 bis

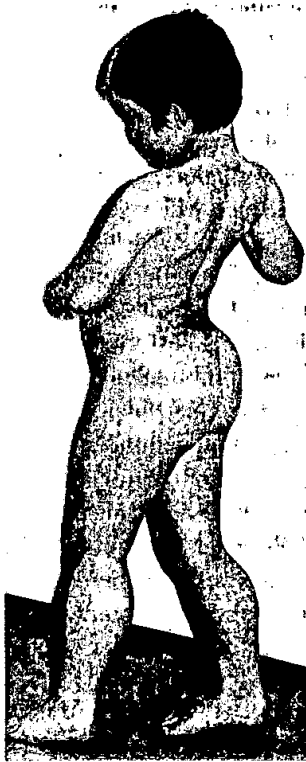


Abb. 1: Duchenne-Muskeldystrophie. Der 7jährige Junge zeigt eine ausgesprochen deutliche Pseudohypertrophie, insbesondere der Wadenmuskeln (sog. „Gnomengewaden“), eine Lordose bei kompensatorisch vorgewölbtem Leib, Prominenz der Schulterblätter (noch keine „losen Schultern“), beginnende Verschmächigung der Oberarme.

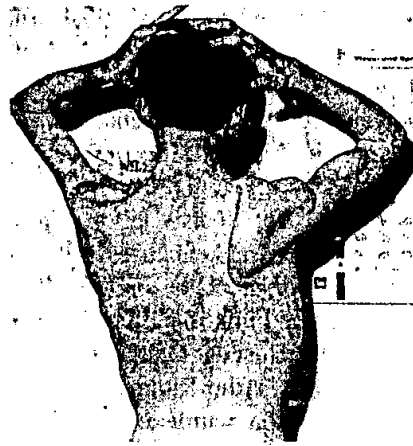


Abb. 2: 23jähriger Mann mit scapulo-humeraler Muskeldystrophie: seitendifferente Muskelschwächigungen der Oberarme, links mit kaum noch vorhandenem M. biceps, ausgeprägter dystrophischer Schwund der Muskeln in und um die rechte Scapula, die extrem heraussteht, sowie im linken hinteren Thorax (Mm. intercostales) und im Bereich der Schultern (Grübchenbildung).

200000 Patienten mit myogenen und neuromuskulären Erkrankungen bei Kindern wie Erwachsenen in der BRD zu rechnen sein.

Einige Abbildungen zeigen das klinische Bild besonders häufiger wichtiger myogener und neuromuskulärer Erkrankungen. Unter den ihnen gezeigten Patienten mit charakteristischen Merkmalen sind keine der erfaßten Patienten. Bei dem ersten Patienten, der mit Ribonucleinsäuren behandelt wurde, handelt es sich um einen heute 14 Jahre alten Bub mit Duchenne-Muskeldystrophie, der im 5. Lebensjahr erste Symptome und dann eine rasche Progression zeigte, im Alter von 10 Jahren gerade noch gehen konnte. Seit dieser Zeit erhält der Bub 2mal wöchentlich 1 Ampulle Ribonucleinsäuren aus Skelettmuskulatur jeweils kombiniert mit Ribonucleinsäuren aus Thymus, Hypophyse, Medulla spinalis, Zwischenhirn und Lymphknoten. Der Patient kann mit leichter Unterstützung noch einige Schritte gehen, im Schulter-

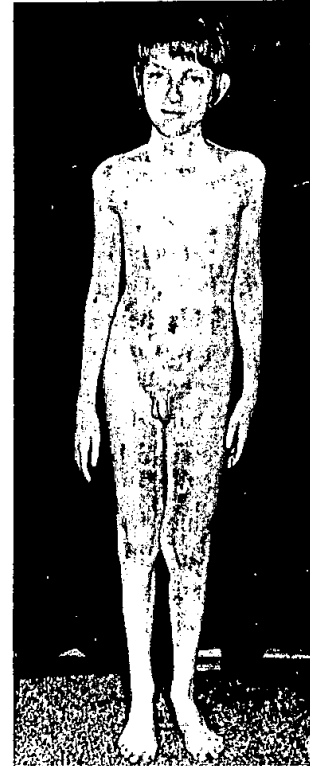


Abb. 3: 13 Jahre alter Junge mit neuraler Muskelatrophie, besonders im Bereich der Unterarme und Unterschenkel (sog. „Vogel- oder Storchenbeine“), bei allgemeiner Muskelschwächigung. Angedeutet erkennbar sind an den Vorderfüßen Atrophien der Mm. interossei.

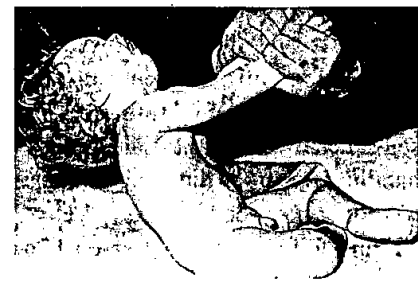


Abb. 4: Spinale infantile Muskelatrophie vom Typ Wernig-Hoffmann bei einem 14 Monate alten Kinde: generalisierte Muskelschlaffheit, Bewegungsschwäche bis Bewegungslosigkeit („floppy infant-Syndrom“), Kopfehe- und Kopfhaltesschwäche (sog. „Kopffallphänomen“). Einziehungen im Brustbeinbereich. Keine Reflexe. Intakte Sensibilität. Geistige Lebendigkeit. Nicht erkennbar sind das Zungenmuskelfaszikulieren, der feinschlägige Tremor oder die Zitterigkeit der Finger und die paradoxe Atmung.

gürtel-Oberarmbereich hat die Muskulatur an Masse zugenommen, die Kraft und Beweglichkeit ist besser geworden, die CK-Aktivitäten im Serum befinden sich bei nur geringen Schwankungen jetzt schon 4 Jahre lang im etwa gleichen Bereich, sind also konstant geblieben.

Ein weiterer Patient mit Duchenne-Muskeldystrophie, heute 17 Jahre alt und in gleicher Weise und gleichlang seit dem 12. Lebensjahr mit Ribonucleinsäuren behandelt, erfuhr zunächst eine gewisse Besserung der Funktionen, auch deren Stabilisierung für die Dauer von annähernd 3 Jahren. Eine unfallbedingte Oberschenkelfraktur mit den unvermeidlichen Immobilisierungen ist verantwortlich für den endgültigen Gehverlust im Alter von 15 Jahren.

Der dritte Patient mit Duchenne-Muskeldystrophie war bei Therapiebeginn 10 Jahre alt, zeigte eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule, erschwertes Aufrichten aus dem Liegen und Sitzen, einen watschelnden Gang, Gnomengewaden und Zeichen einer mimischen Modulationsschwäche mit Hyperplasie des Zungenmuskels. Positive Auswirkungen der Ribonucleinsäuren-Medikation waren nicht festzustellen, es kam zusätzlich durch einen Sturz aus dem Rollstuhl zu Oberschenkel-Frakturen beiderseits. Nach insgesamt 4jähriger Behandlung wurde die Injektionsbehandlung abgesetzt.

Bei unserem vierten Patienten handelt es sich um einen heute 42jährigen Patienten mit Gliedergürtelmuskeldystrophie. Diese war im Alter von 26 Jahren aufgetreten und langsam progredient. Der Patient war bei der Einleitung der Ribonucleinsäurebehandlung 38 Jahre alt. Bereits nach 6 Monaten wurde eine allgemein gebesserte Körperkraft, auch im Schultergürtel-Oberarmbereich mit korrelierender Besserung der Möglichkeit, die Arme zu strecken, in die

Waagrechte und in die Vertikale zu bringen, festgestellt. Der Patient konnte auch ausdauernder und sicherer gehen. Ein schweres Schädelhirntrauma durch einen Sturz führte zur Notfall-Operation und Nachversorgung auf der Intensivstation eines auswärtigen Krankenhauses mit erheblicher Verschlechterung fast aller motorischen Funktionen, insbesondere zum Verlust der Gehfähigkeit. 6 Monate später, die Ribonucleinsäuren-Medikation wurde etwa 3 Wochen nach dem Schädelhirntrauma wieder aufgenommen, der Patient erhielt außerdem zusätzlich zytoplasmatische Substanzen in Form von Dilutionen aus Muskulatur, Thymus und Rückenmark, war der Patient wieder mit leichter Unterstützung und bald danach auch allein gehfähig und ist es bis heute geblieben. Allerdings benötigt der Patient Hilfe, um in den Stand zu kommen. Treppensteigen ist nicht mehr möglich. Eine nach dem Sturz bzw. Schädelhirntrauma bei der neurochirurgischen Versorgung entnommene Parietalbeinschuppe war nach gut 2 Jahren erfolgreich reimplantiert worden. Mit großer Wahrscheinlichkeit dürfte bei diesem Patienten die Therapie mit Ribonucleinsäuren und den anderen Organotherapeutika, die übrigens auch als „biological response modifiers“ bezeichnet werden, entscheidend zu diesem Ergebnis beigetragen haben; so wurde dem Patienten die Möglichkeit wiedergegeben, seinen Betrieb verantwortlich weiterzuführen.

Bisher zum Teil eindrucksvolle therapeutische Ergebnisse

Eindrucksvoll ist ebenso der Behandlungserfolg bei einem heute 33jährigen Patienten mit kongenitaler Muskeldystrophie, die im Alter von 4 Jahren diagnostiziert wurde. Der Patient erhält seit 4 Jahren Ribonucleinsäu-

ren und zusätzlich zytoplasmatische Substanzen in Form von Dilutionen aus Muskulatur, Medulla spinalis, Thymus in Liposomen. Nur bei konsequenter regelmäßiger Versorgung mit diesen Substanzen ist der Mann berufs- und leistungsfähig. Ein Absetzen der Medikation von nur 3 Wochen führt zu solchem Kräfteverlust und Bewegungsbehinderungen, daß der Beruf — er ist in der Verwaltung tätig — nicht mehr ausgeübt werden kann. Aus hier nicht diskutablen Gründen mußte der Patient diese Zustände mehrfach erleben, jedesmal ist es geglückt, die Ausgangslage wieder herzustellen, was zum Teil allerdings mehrere Wochen beanspruchte.

Bei spinalen Muskelatrophien konnten mit Ribonucleinsäuren Stabilisierungen der bisweilen nur sehr geringfügigen progressiven motorischen Behinderungen beobachtet werden. Hier geben wir 2mal wöchentlich Medulla spinalis, jeweils kombiniert mit RNS aus Muskulatur, Thymus, Hypophyse, Zwischenhirn und Lymphknoten. Bei einem heute 47jährigen Patienten, Manager eines Großbetriebes, erfuhren Kraft und Bewegungsfunktionen eine gewisse Stabilisierung, nachdem bereits nach 4wöchiger Behandlung mit Ribonucleinsäuren und zytoplasmatischen Substanzen in Liposomen die Berufsfähigkeit unverändert erhalten blieb. Bemerkenswert war unter der anfänglichen alleinigen Ribonucleinsäure-Gabe eine Zunahme der Muskelumfänge an Unterarmen und Oberschenkeln, jedoch ohne eine Besserung der Muskelkraft, verständlich bzw. erklärbar mit dem unbeeinflussten Mangel an Transmittersubstanzen, z. B. Acetylcholin.

Erfolge und Befunde bei den übrigen Patienten dürften kaum für Ribonucleinsäure-Wirkungen sprechen, die Medikation wurde auch als lästig empfunden und nach 3 Jahren einge-

stellt. Von einer eindeutigen Verschlechterung der Bewegungsfunktionen bzw. des muskulären Funktionsstatus kann bei den von uns erfaßten Patienten, deren Zahl allerdings noch klein ist, bisher nicht gesprochen werden. Unsere Erfahrungen sind aber so eindrucksvoll positiv bei den genannten Erkrankungen, deren Verlauf überschaubar und dessen Prognose leider prognostisch ungünstig ist, ohne Spontanremissionen, daß der erzielte Effekt eindeutig und auch mit gewissen Einschränkungen meßbar ist, vor allem eine ausreichende Reproduzierbarkeit des Erfolges beobachtet werden kann. Deshalb sollten vorerst, solange ein statistischer Wirkungsnachweis nicht möglich erscheint, Ribonucleinsäuren therapeutisch eingesetzt werden.

Nach unseren Beobachtungen kann offenbar die Kombination von Ribonucleinsäuren mit den genannten Organotherapeutika, zumal wenn diese mit Liposomen verabfolgt werden, die Lebensqualität bei einem Teil der von myogenen und neuromuskulären Erkrankungen Betroffenen stabilisieren, ohne Zweifel ein Gebot im Hinblick auf die Erwartung erfolgreicher, weltweiter Anstrengungen um eine sicher wirksame, sicher erfolgreiche Therapie.

Literatur

- Axmann, G.*: Untersuchungen zur organotropen Wirkung von zellulären Extrakten auf die Proteinsynthese in vivo. Institut für Therapeutische Biochemie Univers. Frankfurt. Diplomarbeit vom März 1973 als Referat von Dr. Curtze. In: Die Heilkunst 4 (1983).
- Beckmann, R.*: Dystrophische Myopathien. In: *Flügel, K.* (Hrsg.): Neurologische und psychiatrische Therapie. perimed-Verlag, Erlangen 1987, S. 15–32.
- Beckmann, R.*: Klinik und Therapie der Muskeldystrophien. Der Internist 13 (1972) 108–117.
- Beckmann, R.*: Neuere klinische Erkenntnisse mit zytoplasmatischen Substanzen bei myogenen und neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne. Wien. klin. Wochenschrift 96 (1984) 509–611.
- Beckmann, R., Osten, von V.*: Therapeutische Möglichkeiten bei progressiver Muskeldystrophie. Dt. med. Wochenschrift 91 (1966) 108–116.
- Beckmann, R., Löhr, G., Pernice, W., Zeuner, D.*: Zur Frage der Immunpathogenese bei Duchenne Muskeldystrophie. Sonderdruck aus II. Freiburger-Expertengespräch. In: Thymostimulin: Möglichkeiten der Behandlung sekundärer Immundefizienzen. *Löhr, G.* und *Musil, J.* (Hrsg.): (1984) 88–98.
- Bretscher, M. S.*: Die Moleküle der Zellmembran. Spektrum der Wissenschaft 12 (1985) 90–99.
- Brooke, M. H.* et al.: Clinical investigation in Duchenne dystrophy. II. Determination of the "power" of therapeutic trial based on the natural history. Muscle Nerve 6 (1983) 91–103.
- Darnell, J. E. jr.*: RNA-Spektrum der Wissenschaft 12 (1985) 64–78.
- Hausmanova-Petrusewicz, J.* et al.: Spinal muscular atrophy: infantile and juvenile type. US Depot of Commerce, Springfield Va USA 1987.
- Ionasescu, V., Zellweger, H., Conway, T. W.*: Ribosomal protein synthesis in Duchenne muscular dystrophy. Arch. Biochem. Biophys. 144 (1971) 51–58.
- Karlson, P.*: Nucleinsäuren und Proteinbiosynthese. Biochemie, Thieme Verlag, Stuttgart 1980, S. 102–134.
- Lin, W.-C., Godbont, R., Joy, E., Yy, K.-K., Krause, M. O.*: Tissue and species-specific effects of small molecular weight nuclear RNA's on transcription in isolated mammalian nuclei. Can. J. Biochem. Vol. 59 (1981) 343–352.
- Lustig, A. J., Lin, R.-J., Abelson, J.*: The yeast RNA gene products are essential for mRNA splicing in vitro. Cell. Vol. 47 (1986) 953–963.
- Pace, N. R., Marsh, T. L.*: RNA catalysis and the origin of life. Origin of the Life 16 (1985) 97–116.
- Rapaport, S. M.*: Die Nucleinsäuren. Med. Biochemie, 108, 8. Aufl., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1983, S. 461–470.
- Swash, M., Schwartz, M. S.*: Neuromuscular Diseases, Springer Verlag 1988, S. 85–86 und S. 92–96.
- Wreschner, D. H.*: the role of ribosomal RNA in protein synthesis Inhibition of translation by reticulocyte 5 s ribosomal RNA. Vol. 94, number 1 (1978) 139–144.

(Anschritt des Verfassers: Prof. Dr. med. R. Beckmann, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität, Abt. Pädiatrische Muskelerkrankungen, Kaschnitzweg 11, 7800 Freiburg)