

Verena Werhammer
Bakkalaureatsarbeit zu Thema
PROGERIE

Bakkalaureatsarbeit

Verena Wernhammer

Mtr.: 0312885

Progerie

Medizinische Universität Graz

Physiologie

Ao. Univ.- Prof. Dr. phil. Gries Anna

Institut für Physiologie

Harrachgasse 21/V

8010 Graz

anna.gries@medunigraz.at

Eingereicht am: 01.04.2010

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre Ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bakkalaureatsarbeits selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die in den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am 04.04.2011


Verena Werhammer
Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	S. 4
2 das Hutchinson-Gilford-Syndrom	S. 5
2.1 Definition	S. 5
2.2 Entdeckung	S. 5
3 Fallbericht	S. 7
3.1 T. Jansen und R. Romiti 2000	S. 7
3.2 J. V. Cooke 1953	S. 8
4 Molekularbiologische Grundlagen	S. 9
4.1 Protein	S. 9
4.2 Gendefekt	S. 11
4.3 die Zelle	S. 13
4.4 Mutation	S. 14
4.4.1 Genomutation	S. 14
4.4.2 Chromosomenmutation	S. 15
4.4.3 Genmutation	S. 15
4.5 CAAX-Prenylprotease zur Prozessierung des Proteins Lamin A	S. 17
4.6 Splicing	S. 18
5 Pathogenese	S. 20
5.1 Gewicht und Wachstum	S. 20
5.2 Haut	S. 21
5.3 Haare und Nägel	S. 21
5.4 Kopf und Gesicht	S. 22
5.5 Zähne	S. 23
5.6 Gliedmaßen	S. 23
5.7 Intelligenz und Persönlichkeit	S. 24
5.8 Zusammenfassung der Symptome	S. 25
5.8.1 immer vorhanden	S. 25

5.8.2 häufig vorhanden	S. 25
5.8.3 Gesichts- und Schädelbefunde	S. 26
5.8.4 Extremitäten	S. 26
6 der Tod	S. 27
6.1 Arteriosklerose	S. 27
6.2 Herzinfarkt	S. 28
6.3 Zerebralsklerose	S. 28
7 Therapie	S. 29
7.1 Symptombehandlung	S. 29
7.2 Physiotherapie	S. 29
7.3 internationale Treffen	S. 29
7.4 Pharmazie	S. 30
8 Forschung	S. 31
8.1 Untersuchungen	S. 31
8.2 Tierversuche	S. 21
9 Epidemiologie	S. 33
10 Zusammenfassung	S. 34
Literaturverzeichnis	S. 36
Onlinequellen	S. 37
Abbildungsverzeichnis	S. 38

1 Einleitung

Altern ist ein irreversibler Prozess bei welchem eine Vielzahl von unterschiedlichen Faktoren eine Rolle spielen wie zum Beispiel die Struktur der Telomere (Enden der Chromosomen), die DNA-Reparaturmechanismen, die Ernährung sowie ein fehlerhafter Proteinabbau und eine fehlerhafte Proteinaggregation, um nur einige zu nennen.

Progerie ist jedoch eine seltene Erkrankung die mit dem Altern wie wir es kennen nur wenig zu tun hat. Bei dieser Erkrankung zeigen sich zwar die selben Symptome wie beim normalen Alterungsprozess, doch sind es in diesem Fall Kinder die diesem Prozess ausgesetzt sind. In meiner Arbeit möchte ich vor allem auf Progerie 1 eingehen welche bereits im Gegensatz zum Typ 2 schon im Kleinkindalter eintritt.

Die Kinder kommen zur Welt altern wie im Zeitraffer und sterben sehr früh an Alterserscheinungen. Dies ist das Schicksal das sich Kinder die am Progerie Syndrom erkrankt sind teilen. Anfangs oft falsch diagnostiziert sehen sich die Patienten durch die auftretenden Symptome alle sehr ähnlich. Darum möchte ich dieses Syndrom zu Beginn auch anhand von zwei Fallbeispielen veranschaulichen um einen Einblick in das Leben eines Patienten zu geben. Danach wird auf Mikrobiologischer wie auf Genetischer Basis erklärt wie es zu dieser Seltenen Erkrankung kommen kann.

Weiters werde ich in meiner Arbeit auch die äußerlichen wie innerlichen Symptome und Merkmale erörtern und die Abnormalitäten die durch diese Krankheit hervorgerufen werden aufzeigen, sowie die Auswirkungen die diese auf die Betroffenen und ihr Umfeld haben.

Als letzten Punkt bevor ich zur Beantwortung meiner Forschungsfrage komme möchte ich auch noch die bislang erforschten Therapiemöglichkeiten aufzeigen und einen Ausblick darauf geben was sich in dieser Hinsicht in der nächsten Zeit noch tun wird.

2. Das Hutchinson-Gilford-Syndrom

2.1 Definition:



Wörtlich übersetzt bedeutet Progerie vorzeitiges Altern und leitet sich von der lateinischen Vorsilbe „pro“ für „vor“ und dem griechischen Wort „geras“ für „Alter“ ab¹.

Abb.1

2.2 Entdeckung:

Dieses Krankheitsbild wurde zunächst vom englischen Chirurgen und Pathologen Jonathan Hutchinson (1886) und später von amerikanischen Allgemeinarzt Hastings Gilford (1897 beziehungsweise 1904) entdeckt und als Mikromegalie bezeichnet².

Progerie, korrekt bezeichnet als segmentales progerisches Syndrom ist eine Erkrankung die mit vorzeitigem Altern einhergeht. Sie weist aber in der Regel nicht das volle Spektrum altersabhängiger Veränderungen auf. Das mit abstand spektakulärste Bild zeigt die Hutchinson-Gilford-Progerie, auch Hutchinson-Gilford-Syndrom (HGPS) genannt³.

1) http://www.onmeda.de/krankheiten/progerie_1-definition-4188-2.html 03.04.2010

2) http://www.onmeda.de/krankheiten/progerie_1-definition-4188-2.html 03.04. 2010

3) http://www.onmeda.de/krankheiten/progerie_1-definition-4188-2.html 03.04.2010

Betroffen könne sowohl Kinder (Progerie 1) als auch Erwachsene (Progerie 2) sein, wobei die Krankheit bei Kindern autosomal-dominant und bei Erwachsenen Autosomal-Rezessiv vererbt wird. Wörtlich übersetzt heißt es auch frühes Altern. Es macht Kinderkörper zu denen eines Greisen und gehört zu den bislang rätselhaftesten Krankheiten. Es zeigen sich bereits im ersten Lebensjahr Symptome die normalerweise erst im hohen Alter das Leben erschweren und ab dem dritten Lebensjahr sind diese auch nicht mehr zu übersehen⁴.

	Progerie I	Progerie II
Lebenserwartung	ca. 13 Jahre, selten bis 20	ca. 49 Jahre
Häufigkeit	sehr selten zwischen 0,1 – 4 Betroffene auf eine Million Geburten	sehr selten die einzigen Zahlen aus Japan: 1 auf 3 Millionen Einwohner
Anzeichen	Wachstumsstörungen schon im ersten Lebensjahr	fehlender Wachstumsschub in der Pubertät
Komplikationen	Knochenschwund der zu Knochenbrüchen führt Arteriosklerose, Hirn- und Herzinfarkt	Herzinfarkt Krebs

Wie Alte Menschen leiden diese Menschen unter Arterienverkalkung, Osteoporose und Rheuma. Sie sind klein, dünn, und haben einen kahlen Kopf, Altersflecken und faltige Haut.. Natürlich gibt es noch eine Menge anderer Symptome auf die ich jedoch erst später in meiner Arbeit eingehen werde⁵.

Da die Krankheit die Kinder sieben mal so schnell altern lässt werden Betroffene selten älter als 14-15 Jahre und sterben dann an den Folgen eines Herzinfarktes oder Hirnschlags⁶.

4) http://www.onmeda.de/krankheiten/progerie_1-definition-4188-2.html 03.04.2010

5) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichtn/lokales/za/yaga.jpg&imgrefurl 30.12.2009

6) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichtn/lokales/za/yaga.jpg&imgrefurl 30.12.2009

3 Fallberichte

3.1 T. Jansen und R. Romiti 2000⁷:

Es handelt sich um ein Mädchen dass mit einem halben Jahr an einer Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust leidet. Sie ist das einzig Kind der nicht blutsverwandten Eltern, aber auch in der Familie sind keine ähnlichen Fälle bekannt.

Die Schwangerschaft wie auch die Geburt verliefen ganz normal, doch schon im Alter von 3 Monaten beginnt der Verlust der Haare am Kopf und der Rücke ist von sklerodermalen Flecken bedeckt. Merkwürdig veraltert die Haut mit der Zeit und die hohe pipsige Stimme verändert sich im Laufe der Jahre nicht. Merkmale des vorzeitigen Alterns mit dem Schwund des Unterhautfettgewebes und der Muskeln zeigen sich bei physikalischen Untersuchungen.

An manchen Stellen ist die Haut verdickt und an anderen sehr dünn, durchscheinend und mit prominenten, oberflächlichen Venen, an den Händen und Zehen ist sie jedoch gespannt und faltig. Das Gesicht dieses Mädchens wirkt sehr klein, das Kinn ist fliehend und die Nase ist schmal und spitz. Das wasserkopfähnliche Erscheinungsbild mit prominenten, deutlichen Augen entsteht durch die Wachstumsverzögerung der Gesichtsknochen und die langsame Veränderung der Gesichtsstrukturen. Bei der Geburt hatte das Mädchen eine Zyanose im Mittelgesicht, einen sehr kleinen Mund und schmale Lippen⁸.

Auch die Ohrläppchen sind sehr klein und die Kopfvenen liegen deutlich unter der dünnen Haut. Der Verlust der Kopfhare Augenbrauen und Wimpern ist vollständig. Die Nägel weisen Anomalien auf und auf der Brust bilden sich extensive, sklerodermale Flächen. Die typische Gangart für dieses Syndrom bekommt das Mädchen durch Coxa Valga, Gelenksteifheit der Knie und die dünnen Beine. Die mentale Entwicklung ist zwar ganz normal, doch auch in der Größe und im Gewicht ist sie deutlich unterentwickelt⁹.

7) Jansen, T; Romiti, R (2000): Progeria Infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma - like lesions and acro-osteolysis: a case report and brief review of the literature, *Pediatr Dermatol* 17, S. 282-285

8) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichtn/lokales/za/yaga.jpg&imgrefurl 30.12.2009

9) Jansen, T; Romiti, R (2000): Progeria Infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma - like lesions and acro-osteolysis: a case report and brief review of the literature, *Pediatr Dermatol* 17, S. 282-285

3.2 J.V. Cooke 1953¹⁰:

Hier wird ein weißes Mädchen beschrieben das auf einer Farm in Süd Illinois aufwächst. Die Geburt des Mädchens verlief völlig normal und das erste mal wurde man bei ihr durch starke Wachstumsstörungen auf diese Krankheit 1930 aufmerksam. Bis zum zweiten Lebensjahr wächst das Mädchen ganz normal, doch von dort an nimmt sie kaum noch an Gewicht zu bis sich das Wachstum letzten Endes ganz einstellt.

Weiters fallen den Mädchen die Haare aus und sie hat auch kaum noch Appetit. Mit 6 Jahren wiegt sie bei einer Größe von 96 cm 10,9 kg, wirkt jedoch vom restlichen Verhalten wie ein ganz normales und intelligentes Kind. Auf ihrem Schädel hat sie lediglich einen leichten Flaum und ihre Venen sind deutlich zu erkennen. Die Wasserkopfillusion wird bei dieser Krankheit durch das zu kleine Gesicht und die sehr ausgeprägte Stirn verursacht. Der Umfang liegt jedoch im normalen Bereich. Das Kinn wirkt als hätte das Mädchen ein Doppelkinn und der Unterkiefer ist durch die Zähne überfüllt, diese sind jedoch in einem guten Zustand und die abstehenden Ohren haben keine Ohr läppchen. Die Haut erscheint sehr dünn und durchsichtig und das Unterhautfettgewebe ist mit der Zeit kaum noch vorhanden. Die Nägel sind spröde und zeigen eine anormale Wölbung und auf den Röntgenbildern ist zu erkennen dass die Knochen sehr dünn sind mit deutlichen Strukturen.

Mit 8 Jahren wiegt das Mädchen 12 kg und das bei einer Körpergröße von einem Meter. Vom aussehen her hat sich das Mädchen nicht wesentlich verändert, doch die Muskeln zeichnen sich immer deutlicher ab.

Nach einem Unfall 1936 versteift sich nach einer Verrenkung der Hüfte der Knochen an dieser Stelle und das Mädchen ist bis zu ihrem Tod ans Bett gefesselt. In den letzten Monaten vor ihrem Tod leidet sie an Herzschmerzen und Dyspnoe, doch ihr Geist ist immer noch sehr aktiv. Zum Zeitpunkt ihres Todes ist das Mädchen 1,10 m und wiegt 13,2 kg.

10) Cooke, J,V (1953): The Base of growth in Progeria, with report of 2 cases, *Pediatr*: 42 S. 26-37

4 Molekularbiologische Grundlagen

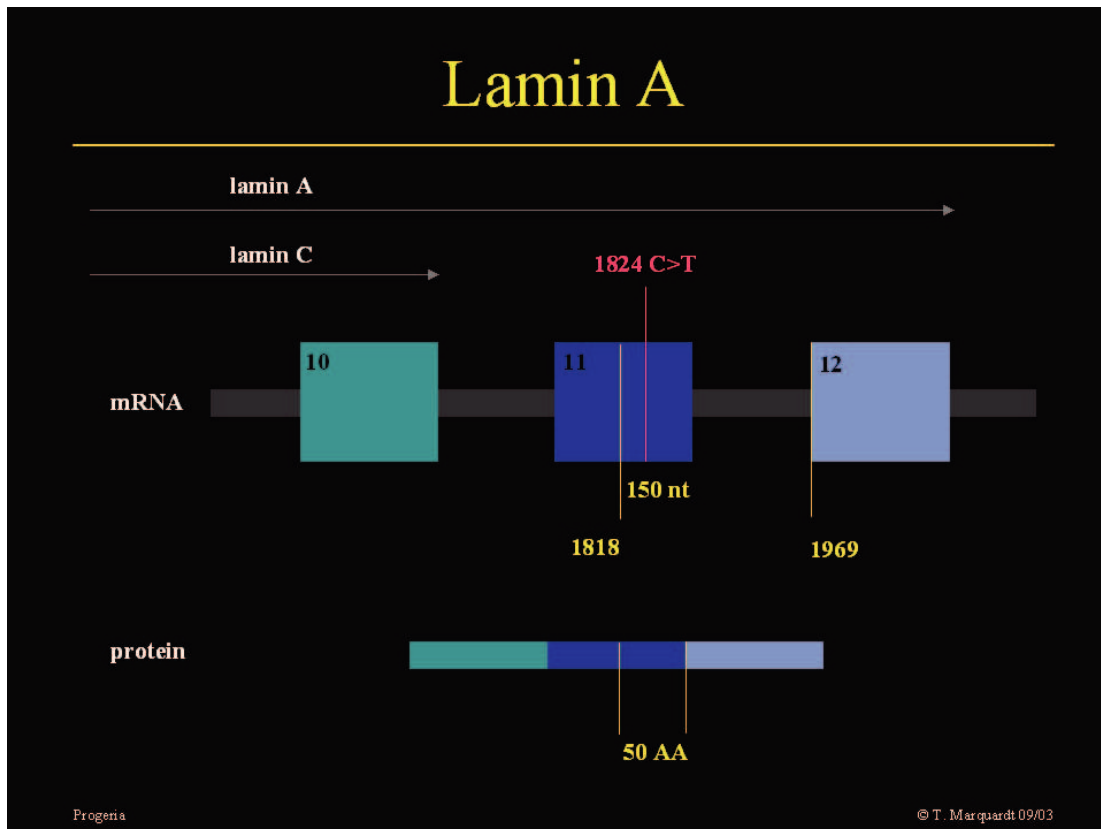


Abb.2

4.1 Proteine:

Proeine oder auch besser bekannt als Eiweiße, erfüllen im Alltag jede menge Aufgaben. Sie dienen als Werkzeug für fast alle Aktivitäten im Organismus. Nachfolgende Tabelle soll einen Überblick über die unterschiedlichen Proteine und deren Funktionen geben¹¹.

11) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 85

<u>Proteintyp</u>	<u>Funktion</u>
Strukturprotein	für Form und Halt der Zelle
Speicherproteine	Speicherung von Aminosäuren
Transportproteine	Transport von Stoffen
Hormonelle Proteine	Koordination der Aktivitäten im Organismus
Rezeptorproteine	Rektion einer Zelle auf chemische Reize
Kontraktile Proteine	Bewegung
Abwehrproteine	Schutz vor Krankheitserregern
Enzymatische Proteine	Selektive Beschleunigung von chemischen Reaktionen

Jeder Mensch besitzt unzählige verschiedene Proteine von denen jedes eine eine bestimmte Struktur und eine spezielle Aufgabe zu erfüllen hat und sie dienen dazu , andere Moleküle spezifisch zu binden¹².

Proteine bestimme also den Aufbau und die Struktur der Zelle und die Proteinsynthese findet beim Menschen im Cytoplasma, genauer gesagt in den Ribosomen statt. Die Räumliche Trennung des Zellkerns vom Cytoplasma erfordert eine Zwischenkopie der genetischen Information und so gelangt die Information vom Zellkern zu den Ribosomen im Cytoplasma. In einem ersten Schritt wird im Zellkern eine Zwischenkopie der DNS hergestellt, wobei sich der Doppelstrang der DNS teilweise aufspaltet. Von diesen beiden Strängen enthält jedoch nur einer die richtige Information zur Herstellung eines bestimmten Proteins. Diesen Strang nennt man codogener Strang und von ihn wird eine Kopie hergestellt, welche Transkription genannt wird. Die Kopie nennt man auch m-RNS. Das hier entstandene Molekül löst sich dann von der DAS ab und wandert als Bote (m-RNS) durch die Poren der Kernmembran ins Zellplasma. Jedes Protein besitzt eine bestimmte Anzahl und Reihenfolge von Aminosäuren, welche die Grundbausteine der Proteine sind. Die m-RNS trägt dann die verschlüsselte Information welche auch m-RNS genannt wird . Der genetische Code besteht aus einer Abfolge von 3 Basen , welche man auch Triplett nennt und dies ist das Codewort oder auch Codon für eine er zwanzig Aminosäuren¹³.

12) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 85

13) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 85

Am Ribosom werden die Tripletts dann von den Überträgermolekülen t-RNS abgelesen und jede von ihnen ist in der Lage eine Aminosäure an sich zu binden. Auch dieser Vorgang geschieht nicht willkürlich, denn jedes Molekül ist in der Lage, mit einer bestimmten Aminosäure einen Komplex zu binden¹⁴.

Das Ribosom gleitet an der t-RNS entlang, wobei immer ein Triplet ablesebereit ist. Es lagert sich dann an der passenden Stelle ab und die mitgebrachte Aminosäure wird ans Ende der bereits vorhandenen Kette angefügt. Dieser Vorgang wiederholt sich so oft, bis die richtige Anzahl der Aminosäuren vorhanden ist. Aus der Kette wird dann ein Protein, welches im Stoffwechsel spezifische Aufgaben übernimmt¹⁵.

4.2 Gendefekt:

Die von Progerie betroffenen Kinder haben die Mutation nur auf einem Allel, das bei den Eltern nicht vorkommt. Das LaminA bildet Dimere, die sich dann zu größeren Fibrillen zusammenlagern. Wahrscheinlich kommt es durch den Einbau des vom defekten Transkript generierten Proteins zu einer Störung des Gesamtkomplexes.

HGPS beruht auf der Mutation eines Gens welches erst vor wenigen Jahren entdeckt wurde. Hierbei wird eine verkürzte Version des Proteins Lamin A gebildet, nämlich das so genannte Progerin auf dem auch der Name Progerie beruht. Durch den Einbau dieses fehlerhaften Lamins wird der Zellkern, sowie auch die Zellkernwand instabil. Wissenschaftler glauben dass es sich hierbei um eine zufällige Veränderung des Erbguts handelt¹⁶.

14) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 86

15) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 86

16) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichten/lokales/za/yaga.jpg&imgreful 03.04.2010

17) <http://www.scienceblog.de/weitergen/2009/02/die-seltsame-krankheit-des-benjamin-button.php&usg> 29.12.2009

Lamine sind wichtige Proteine die vor allem für den Aufbau des Zellkerns und die Organisation des Chromatins verantwortlich sind. Weiters spielen sie aber auch bei der Transkription der von Genen, bei der DNA-Replikation und bei DNA-Reparaturvorgängen eine wichtige Rolle¹⁷.

Durch den Einbau dieses fehlerhaften Lamins wird der Zellkern, sowie auch die Zellkernwand instabil¹⁸.

Lamin A ist ein Strukturprotein der Zellkernmembran welches vor allem in Haut, Knochen und Blutgefäßen exprimiert wird. So kommt es auch phänotypisch zur rapiden Alterung genau dieser Gewebe¹⁹.

Dieses Gen befindet sich im Golgi-Apparat, welcher ein von Membran umschlossener Reaktionsraum der Zelle ist, der Proteine verändert und sortiert. Genau hier liegt auch das Problem. Eines der Proteine welches maßgeblich am Stoffwechselprozess beteiligt ist funktioniert bei den Progerie-Betroffenen nicht²⁰.

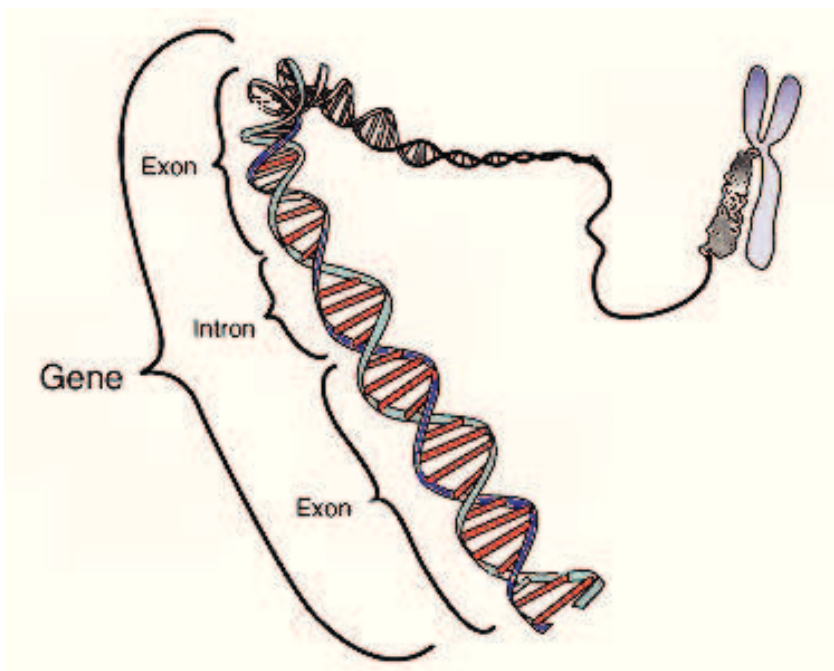


Abb.3 Schematische Darstellung eines Gens auf einem DNA-Strang.

18) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichten/lokales/za/yaga.jpg&imgreful 03.04.2010

19) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichten/lokales/za/yaga.jpg&imgreful 03.04.2010

20) <http://www.scienceblog.de/weitergen/2009/02/die-seltsame-krankheit-des-benjamin-button.php&usg> 29.12.2009

4.3 die Zelle:

Die Zellen dieser Patienten weisen eine stark veränderte Zellkernmorphologie mit Ausbuchtungen der Kernmembran, verdickter Kernlamina, Clusterung der Kernporen und Verlust des peripheren Heterochromatins auf. Bislang ist aber noch unklar wie die Veränderung der Kernlamina und die vermutlich gestörte Anheftung von Telomeren an die Lamina, also die Kernhülleninnenfläche, zur Alterung beitragen²¹.

Mutationen an anderen Stellen des LaminA-Gens können überraschender Weise ganz andere Erkrankungen hervorrufen. Alle anderen genetischen Defekte die mit einer vorzeitigen Alterung einher gehen betreffen mehr oder weniger offensichtlich die Genomintegrität. Bei einer Mehrzahl dieser Alterungserkrankungen treten die Symptome auch erst im Erwachsenenalter auf und viele zeigen auch eine erhöhte Tumorzinzidenz²².



Abb.4

21) Schartl, M; Bocksch, W; Koschyk, D; Voelker, W; Karsch, K; Hausmann, D; Bechmann, S; Gross, M (2001): Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease, Circulation

22) Schartl, M; Bocksch, W; Koschyk, D; Voelker, W; Karsch, K; Hausmann, D; Bechmann, S; Gross, M (2001): Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease, Circulation

4.4 Mutationen:

Normalerweise werden die Chromosomen unverändert von Generation zu Generation weitervererbt, doch Mutationen verändern das genetische Material, sie sind also eine dauerhafte Veränderung des Erbgutes. Zuerst betrifft sie nur das Erbgut einer Zelle, wird aber von dieser einen an alle entstehenden Tochterzellen weitergegeben. Bei mehrzelligen Lebewesen kann man zwischen Keimbahn-Mutationen, die an die Nachkommen weitergegeben werden kann, und somatischen Mutationen, die in anderen Geweben stattfindet und daher nicht an die Nachkommen weitergegeben wird unterscheiden. Ein Organismus mit einer solchen Mutation wird als Mutant oder Mutante bezeichnet²³.

Eine Mutation kann negative, positive oder auch keine Auswirkung, auch stille Mutation genannt, auf die Merkmale des Organismus (Phänotyp) haben. Mutationen können spontan auftreten oder durch äußere Einflüsse verursacht werden, wie beispielsweise Strahlung oder erbgutverändernde Chemikalien, was man dann Mutagene nennt²⁴.

4.4.1 Genomutation:

Bei dieser Mutation ist das gesamte Erbgut betroffen und die Auswirkungen sind erheblich. Diese Art gehört zu numerischen Chromosomenabberation. Ein Beispiel hierfür ist die Trisomie 21, welche durch eine Vervielfachung der Chromosomenzahl hervorgerufen wird. Der Grund für diese Veränderung liegt im fehlerhaften Zellteilungsprozess während der Meiose I oder Meiose II wobei die Chromosomen nicht wie üblich getrennt werden. Diese Besonderheit kann sowohl bei den Gonosomen, als auch bei den Autosomen auftreten, wobei die Folgen bei den Autosomen häufig gravierender sind. Aberrationen bei Autosomen findet man selten weil die Geschlechtszelle meistens abstirbt²⁵.

23) Schartl, M; Bocksch, W; Koschyk, D; Voelker, W; Karsch, K; Hausmann, D; Bechmann, S; Gross, M (2001): Unse of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease, Circulation

24) Schartl, M; Bocksch, W; Koschyk, D; Voelker, W; Karsch, K; Hausmann, D; Bechmann, S; Gross, M (2001): Unse of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease, Circulation

25) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 330

4.4.2 Chromosomenmutation:

Bei dieser Mutation unterscheidet man 5 verschiedene Arten. Die Deletion bei der Abschnitte eines Chromosoms verloren gehen, die Insertion wo zusätzlich noch ein DNS Stück an das Chromosom angeheftet wird, die Translokation, bei der Teile des Chromosoms herausgeschnitten und verlagert werden, die Inversion, wo ein Chromosomenabschnitt um 180 Grad verdreht wird und die Insertion wo ein Chromosom zusätzlich noch ein Teilstück eines andern Chromosoms besitzt²⁶.

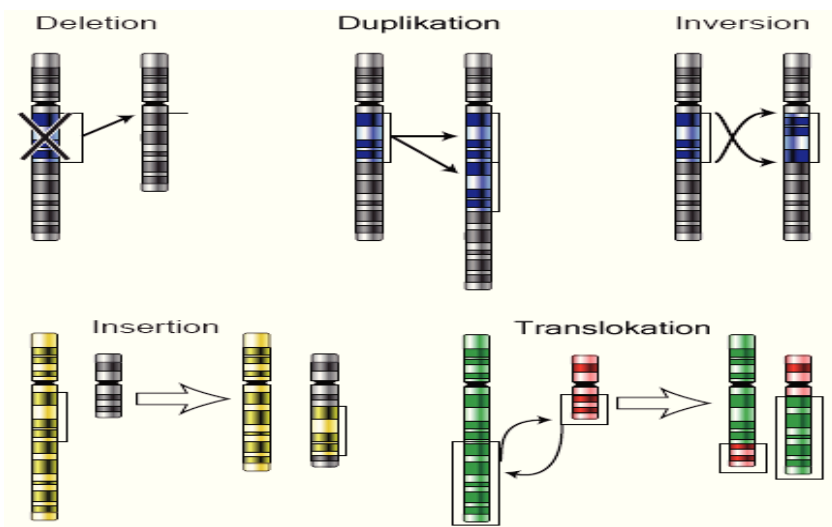


Abb.5 Schema der Chromosomenmutation

4.4.3 Genmutation:

Diese Mutation ist die Ursache für Progerie und betrifft immer nur eine Gen. Wie die nächste Tabelle zeigt gibt es auch hier verschieden Typen²⁷.

26) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 331

27) Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 379

<u>Typ</u>	<u>Entstehung</u>
Missense-Mutation	die Nucleotidase in der DNS wird ausgetauscht, Entstehung einer anderen m-RNS, daher Herstellung einer falschen Aminosäure nach der Translation
Nonsense-Mutation	Nucleotidbase in DNS wird ausgetauscht, entstehung des STOP-Codon UAA, UAG oder UGA in m-RNS, dadurch Verhinderung einer weiteren Translation
Stille-Mutation	Nucleotidbase wird ausgetauscht, anderes Triplet ist entstanden doch selbe Aminosäure, weil verschiedene Triplets die selbe Aminosäure codieren, nicht von Bedeutung
Leseraster-Mutation	Entfernung oder Einfügen von einer oder mehreren Nucleotidbasen , daher falsche Triplet-Reihenfolge und bei Translation Herstellung falscher Aminosäure

4.5 CAAX-Prenylprotease zur Prozessierung des Proteins LaminA:

LaminA ist ein Protein der inneren Zellkernmembran, dessen Mutationen im LaminA-Gen zu acht unterschiedlichen Erkrankungen führt, darunter die Hutchinson-Gillford Progerie (HGPS). LaminA wird zunächst als Vorläuferprotein, das Prälamina, synthetisiert und danach aufwendig prozessiert. Daraus resultiert dann das fertige LaminA Protein, das in die Zellkern-Lamina integriert wird. Die Zink-Metalloprotease 24 führt bei dieser Prozessierung zwei enzymatische Schritte durch. Mutationen in der ZMPSTE24 wurden mittlerweile bei mehreren Patienten mit Varianten der Hutchinson-Gilford-Progerie beschrieben und im Gegensatz zu der typischen HGPS, autosomal rezessiv vererbt²⁸.

Zuerst wird die viertletzte Aminosäure des Prälamina durch das Enzym Farnesyltransferase mit dem Terpen Farnesoldiphosphat prenyliert und das Enzym ZMPSTE24 trennt die letzten drei Aminosäuren des Prälamina ab. Die nun letzte Aminosäure wird durch das Enzym Methyltransferase methyliert und erneut werden die letzten 15 Aminosäuren des Prälamina durch die ZMPSTE24 abgetrennt. Daraus resultiert dann das fertige LaminA Protein (links unten), das in den Zellkern eingebaut wird²⁹.

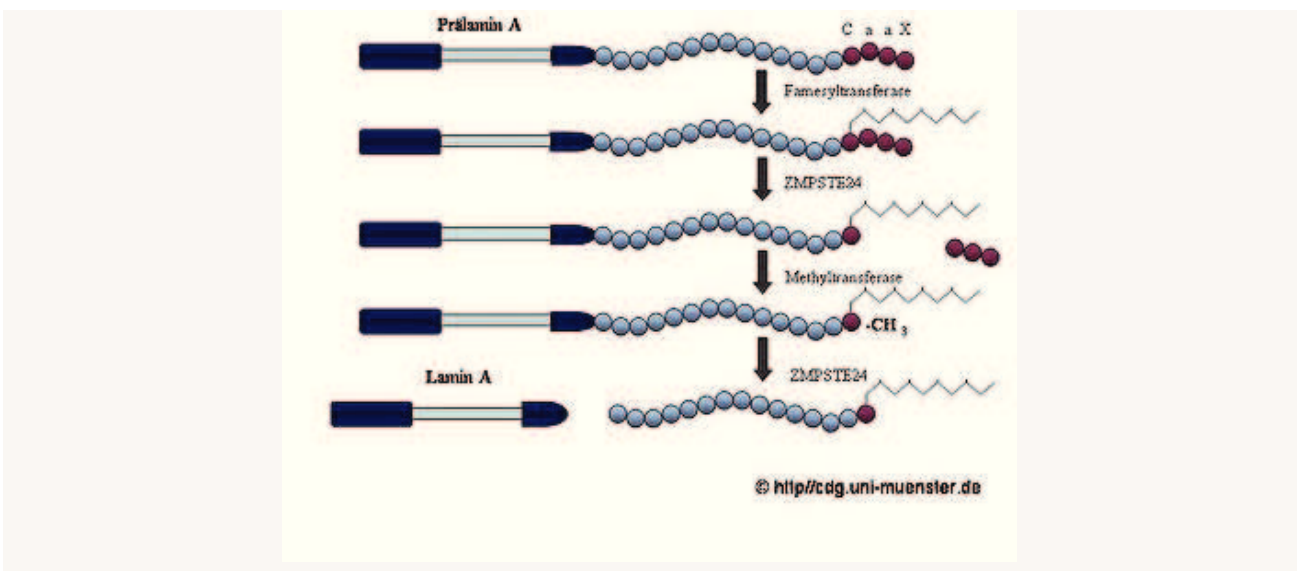


Abb. 6

28) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/6/68/ZMPSTE24_Prozessierung.jpg/400px-ZMPSTE24_Prozessierung.jpg&imgrefurl 05.03.2010

29) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/6/68/ZMPSTE24_Prozessierung.jpg/400px-ZMPSTE24_Prozessierung.jpg&imgrefurl 05.03.2010

4.6 Splicing:

Als Spleißen beziehungsweise Splicing kommt vom englischen splice "miteinander verbinden" oder "zusammenkleben" und wird als ein wichtiger Schritt der Weiterverarbeitung (Prozessierung) der Ribonukleinsäure (RNA) bezeichnet, der im Zellkern von Eukaryoten stattfindet und bei dem aus der prä-mRNA die reife mRNA entsteht. Die zunächst in der Transkription gebildete prä-mRNA enthält noch Introns und Exons, doch durch das Splicing werden die Introns entfernt und die angrenzenden Exons miteinander zur fertigen mRNA verknüpft³⁰.

Da das Splicing während der Transkription stattfindet, zusammen mit dem Capping des 5. Endes und der Polyadenylierung (Tailing) des 3. Endes spricht man von einer cotranskriptionellen RNA-Prozessierung und einer "RNA-Fabrik"³¹.

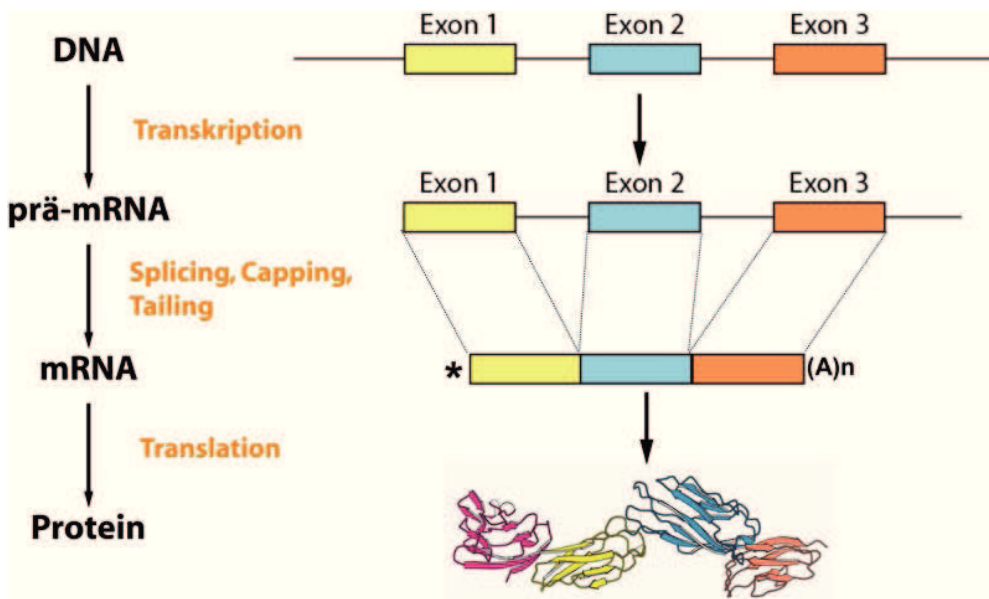


Abb.7 Übersicht über die Prozesse der eukaryotischen Genexpression auf dem Weg vom Gen

30) http://images.google.at/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/6/68/ZMPSTE24_Prozessierung.jpg/400px-ZMPSTE24_Prozessierung.jpg&imgrefurl 03.03.2010

31) http://images.google.at/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/6/68/ZMPSTE24_Prozessierung.jpg/400px-ZMPSTE24_Prozessierung.jpg&imgrefurl 03.03.2010

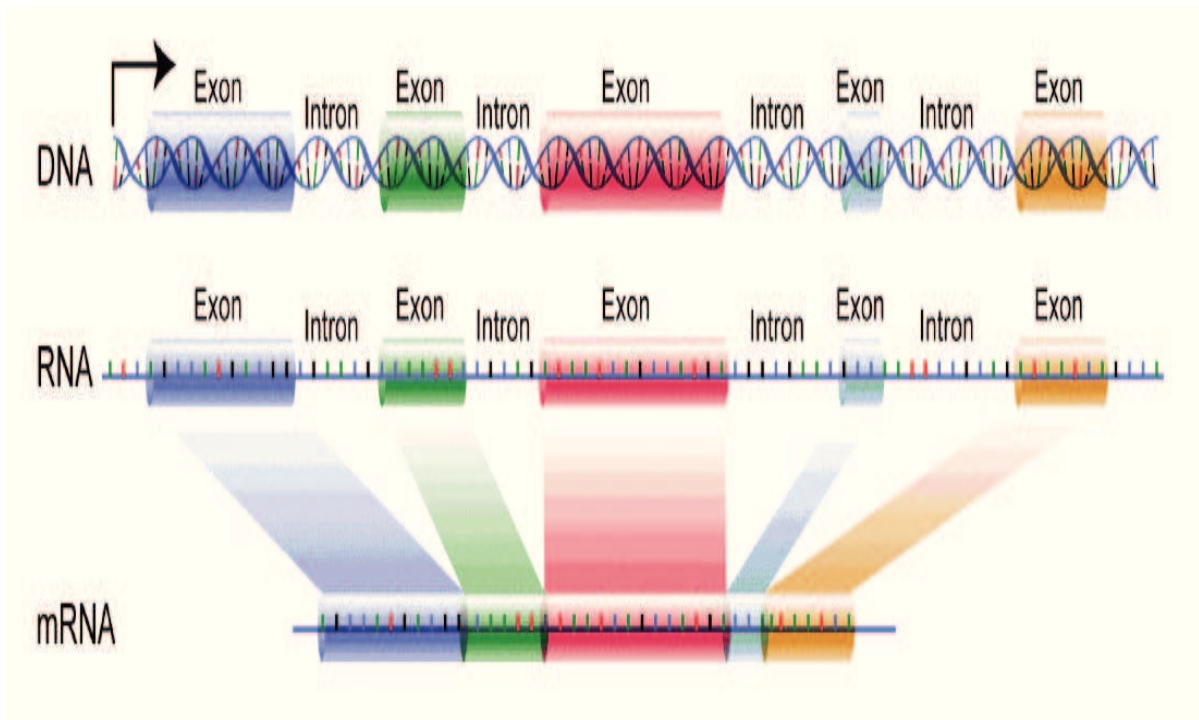


Abb.8 Die schematische Darstellung des Splicing

5 Pathogenese:

Breits ab der 34. Schwangerschaftswoche beginnt die Mutation dieses Gens und bricht dann auch sechs bis zwölf Wochen nach der Geburt aus. Bis dahin entwickeln sich die Kinder ganz normal.

Die ersten Anzeichen zu dieser Zeit sind trockene, ledrige und rote Haut, wie man dies von alten Menschen kennt³².

Die nachfolgenden Anzeichen sind jedoch so prägnant dass der Verdacht sofort auf Progerie fällt.

Die Diagnose wird dann mit einem genetischen Test durch den Arzt gesichert³³.

5.1 Gewicht und Wachstum:

Neugeborene die an Progerie leiden neigen bereits bei der Geburt zu Untergewicht. Dies ist jedoch kein eindeutiges Anzeichen für Progerie und variiert in den einzelnen Fällen.

Kinder die unter dieser Krankheit leiden haben bei der Geburt normale Maße und wachsen bis zum 2ten Lebensjahr auch so. Die ersten Anzeichen diesbezüglich zeigen sich am ende des erste Lebensjahres. Von da an beträgt das Wachstum nur noch die hälfte eines „normalen“ Kindes und dabei bleibt es auch. Diese Kinder werden kaum größer als einen Meter³⁴.

32)<http://www.welt.de/wissenschaft/medizin/article3826165/Das-erschreckend-kurze-Leben-der-Greisen-Kinder.html&usg> 03.04.2010

33) http://www.onmeda.de/krankheiten/progerie_1-definition-4188-2.html 03.04.2010

34) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

5.2 Haut:

Die Haut der Betroffenen erscheint in vielen Bereichen sehr alt, dünn, warm, trocken und wenig behaart. Einerseits ist sie durchscheinend und gespannt und andererseits faltig und locker, vor allem bei den Fingern und Zehen. Es gibt aber auch Patienten die Bereiche von verdickter und unelastischer Haut haben, vor allem über dem Unterleib, den Flanken, den Oberschenkeln und dem Gesäßbereich³⁵.

Die Haut weist schon bei der Geburt sklerodermale Veränderungen auf, was eines der ersten Anzeichen auf diese Krankheit ist. Hierbei weist die Haut grüße, braune Flecken mit einer irregulären Pigmentation auf, welche einige Zentimeter groß werden können. Da die Haut durch das fehlende Unterhautfettgewebe sehr dünn ist, wirken die oberflächlichen Venen sehr prominent. Die Patienten schwitzen auch am ganzen Körper nur sehr schwach, hingegen am Kopf sehr stark³⁶.

5.3 Haare und Nägel:

Bei Kindern die mit dieser Krankheit geboren werden beginnt der Haarausfall in den ersten beiden Lebensjahren, bei der Geburt hingegen ist der Haarwuchs noch ganz normal. Es kommt zur völligen Haarlosigkeit, bis auf vereinzelte weiße Büschel. Die Haare sind sehr trocken und brechen leicht, was den Haarausfall unumgänglich macht³⁷.

Meist beginnt der Haarausfall am Hinterkopf, wobei die Achsel- und Schambehaarung in den meisten Fällen total fehlt. In Vielen Fällen fehlen auch die Augenbrauen und Augenwimpern, diese können aber auch ganz normal vorkommen³⁸.

35) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

36) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

37) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

38) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

Veränderungen an den Finger- und Zehennägeln sind sehr variabel, werden aber in den meisten Fällen als anormal beschrieben. Meist sind diese sehr klein, schmal, spröde und löffelartig geformt oder verschwinden ganz. Auch die Farbe der Nägel kann sich verändern und durch die Änderung der Wachstumsrichtung können diese Krallenartig werden³⁹.



Abb. 9

5.4 Kopf und Gesicht:

Der Kopf erscheint bei Progerie erkrankten im Vergleich zum Körper sehr groß. Auch die Stirn wirkt hervortretend obwohl der Kopfumfang für das Alter ganz normal ist. Die frontale Fontanelle ist bei Progerie Kindern sehr groß und ist auch noch offen. Da die Gesichtsknochen bei diesen Kindern sehr langsam wachsen wirken die Augen sehr groß, doch diese sind ganz normal entwickelt ohne Alterserscheinungen. Der Kopf bekommt eine Wasserkopffähnliche Form durch die Unterentwicklung des Gesichtsschädels⁴⁰.

39) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Journal of Pediatrics*, 80, 697

40) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Journal of Pediatrics*, 80, 697

Die Nase ist schmal, dünn und schnabelartig und die nasalen Knorpel schimmern konturenhaft unter der dünnen Haut hervor. Der Mund ist sehr klein, die Lippen dünn und das Kiefer ist sehr schmal. Sehr auffällig sind auch die abstehenden Ohren welche meist keine Ohrläppchen haben, was den Gehörsinn jedoch nicht beeinträchtigt⁴¹.

Die Nase ist schmal, dünn und schnabelartig und die nasalen Knorpel schimmern konturenhaft unter der dünnen Haut hervor. Der Mund ist sehr klein, die Lippen dünn und das Kiefer ist sehr schmal. Sehr auffällig sind auch die abstehenden Ohren welche meist keine Ohrläppchen haben, was den Gehörsinn jedoch nicht beeinträchtigt⁴¹.

5.5 Zähne:

Ein konstantes Merkmal ist auch der Unterkiefer mit seinen gedrängte und gedrehte Zähne welche in den ersten sechs bis acht Monaten nach der Geburt als Milchzähne auftreten. Diese Gebiss ist ab dem zweiten Lebensjahr vollständig wird dann aber ab dem sechsten Lebensjahr durch ein bleibendes Gebiss ersetzt⁴².

Bei Progerie Patienten ist der Ausbruch der ersten Zähne oftmals bis zu 3 Jahren verzögert und auch die Zweiten kommen viel zu spät und sind meist nicht vollständig. Da der Unterkiefer unterentwickelt ist haben die Zähne nicht genügend Platz, wodurch der Kiefer überfüllt wirkt. Die Zähne sind deplatziert, verfärbt und riechen sehr stark, wodurch auch sehr häufig Karies entsteht⁴³.

5.6 Gliedmaßen:

Die Extremitäten haben eine normale Länge, erscheinen jedoch sehr dünn und die Gelenke sind verdickt. Dies trifft vor allem auf die Knie, Ellenbogen und Fingerknöchel zu. Diese werden auch steif und verlieren an Beweglichkeit und die Kinder leiden auch unter einer extremen Steilstellung

41) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

42) Rossi, J (1997): Therapeutic applications of catalytic antisense RNAs (ribozymes), CIBA Found, S.195

43) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

des Schenkelhalses. Durch diese Fehlstellung entsteht auch der schlurfende Gang und die Patienten haben große Schmerzen in der Hüfte. Dies wird auch als Reiter-Haltung bezeichnet⁴⁴.

Auch die Knochen weisen eine Veränderung auf. Die Röhrenknochen weisen eine dünne Corticalis und zu schwach gezeichnete Bälkchenknochen auf, was auch das grazile Aussehen bewirkt⁴⁵.



Abb.10

5.7 Intelligenz und Persönlichkeit:

Wenn man Kinder mit diesem Syndrom das erste mal sieht, mögen sie mit ihrer pispigen Stimme und dem außergewöhnlichen Aussehen auf viele vielleicht nicht sehr Intelligente wirken, doch in diesem Fall ist genau das Gegenteil der Fall.

Die Mehrzahl der HPGS Patienten ist überdurchschnittlich intelligent und nur in seltenen Fällen liegt der IQ unter 80. Sie sind sich ihrem ungewöhnlichen Aussehen durchaus bewusst und wirken daher zu Beginn oftmals etwas Schüchtern, doch bei näherer Betrachtung stellt man schnell fest dass sie sehr lebhaft, freundlich und Geistreich sind⁴⁶.

44) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

45) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

46) De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, Journal of Pediatrics, 80, 697

5.8 Zusammenfassung der Symptome:

5.8.1 Immer vorhanden:

- kleine Statur, Minderwuchs
- zu geringes Körpergewicht für die Größe
- fehlende sexuelle Reifung
- Verminderung des Unterhautfettgewebes
- Gesichtsdisproportion
- Mikrognathie
- prominente Schädeldene, prominente Augen
- Zahnung ist verzögert, abnormal
- kleiner Brustkorb
- kurze, dystrophe Schlüsselbeine
- „Reiter“-Haltung, Coxa Valga
- schlurfender und ausladender Gang
- dünne Extremitäten
- hervorspringende Gelenke, Steifheit
- Herzgefäßerkrankungen

5.8.2 Häufig vorhanden:

- Hautveränderungen
 - durchscheinend
 - straff
 - trocken
 - faltig
 - braunfleckig
 - sklerodermie
 - hervortretende oberflächliche Venen
 - vermindertes schwitzen

- Haarveränderungen
 - generalisierte Hypotrichose
 - Alopezie
 - fehlende Augenbrauen und Wimpern
 - seltene Schambehaarung

5.8.3 Gesichts- und Schädelbefunde:

- fordere Fontanelle tastbar
- spitze schmale Nase
- Mittelgesichtszyanose
- schmale Lippen
- abstehende Ohren und keine Ohrläppchen
- fliehendes Kinn

5.8.4 Extremitäten:

- dünne, brüchige und dystrophe Nägel
- Atrophie der Endphalangen

6 der Tod

Im Durchschnitt sterben die Patienten im Alter von 13 Jahren durch die Erkrankung an Arteriosklerose und dadurch entstehenden Herz- und Gefäßerkrankungen. Dazu möchte ich nun noch die folgenden Ursachen näher beschreiben.

6.1 Arteriosklerose:

Darunter versteht man die Verhärtung der Arterien. Die Gefäßwand, welche elastisch sein sollte, verengt und verhärtet sich zunehmend. Zuerst lagern sich Fette, Eiweiße und Wasser an der Gefäßinnenwand ab, wodurch in weiterer Folge ein Verschluss der Gefäßlichtung entsteht. Dies kann sich in allen Schlagaderbereichen abspielen⁴⁷.

Die Entstehung dieser Gefäßerkrankung ist im Fall von Progerie noch ungeklärt.

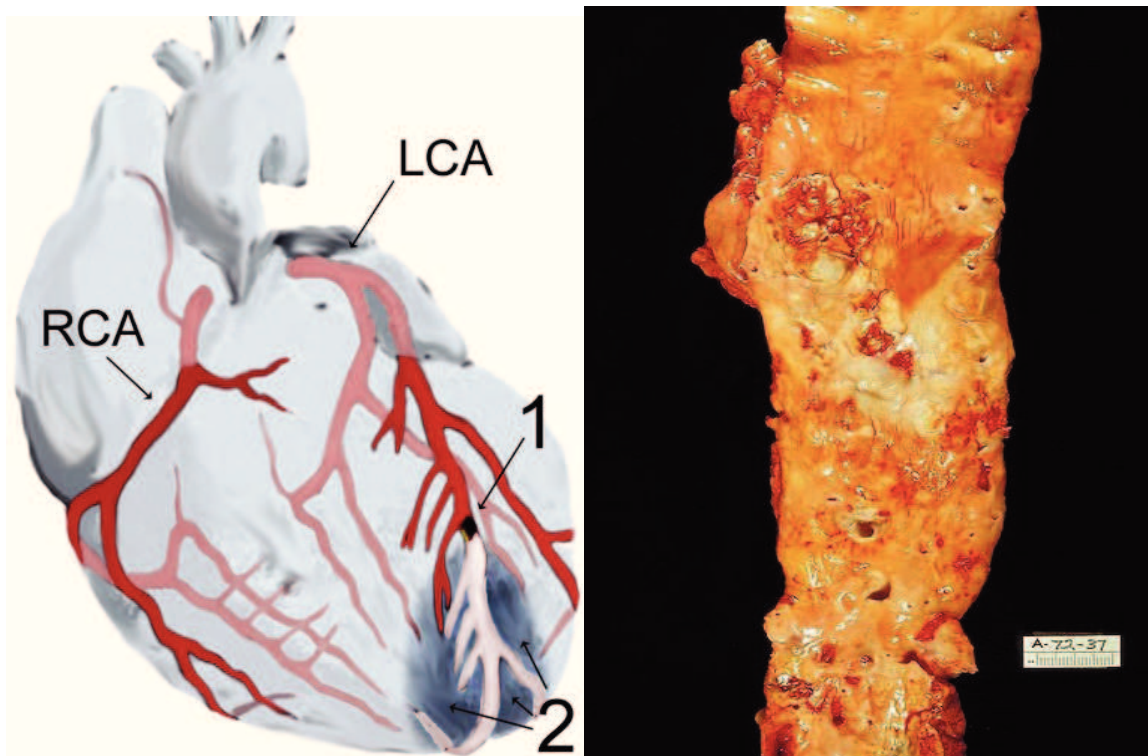


Abb.11

47) www.bluthochdruck.patienten.de , Url.7

6.2 Herzinfarkt:

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Krankheitsfolge der Arteriosklerose, welche zu einer verminderten Durchblutung des Herzmuskels führt. Eines der ersten Anzeichen ist die Angina Pectoris (Brustenge). Hier klangen die Betroffenen über ein Druckgefühl hinter dem Brustbein, mit Ausstrahlung in den linken Arm, sowie Schmerzen im Oberbauch und im Rücken. Aber auch Atemnot ist ein Hinweis auf KHK⁴⁸.

6.3 Zerebralsklerose:

Arteriosklerose im Bereich der Gehirngefäße führt zum Untergang von Gehirnzellen, welche nicht mehr nachgebildet werden können. Die schwierigste dieser Formen ist der Schlaganfall, wobei durch Druckanstieg schlagartige Blutungen entstehen die große Teile des Gehirns zerstören. Dies führt zur Lähmung der Atem- und Kreislaufzentren und dadurch auch zum Tod⁴⁹.

48) <http://www.netdokter.de/Krankheiten/Herzinfarkt/>

49) <http://www.enzyklo.de/Begriff/Zerebralsklerose> 05.04.2010

7 Therapie:

7.1 Symptombehandlung:

Eine ursächliche Behandlung der Krankheit ist derzeit noch nicht möglich. Die Therapie beschränkt sich auf eine optimale symptomatische Behandlung der Beschwerden und Komplikationen mit dem Ziel, den Kindern so lange wie möglich eine hohe Lebensqualität zu erhalten. Wichtig ist es frühzeitig Kontakt zu einem qualifizierten Therapeuten aufzunehmen⁵⁰.

7.2 Physiotherapie:

Sie soll die Muskulatur stärken, die Durchblutung fördern und den steifen Gelenken vorbeugen. Ein zusätzlicher Badezusatz, sowie eine Lotion sollen helfen die empfindliche Haut zu schützen⁵¹.

7.3 Internationale Treffen:

Eine wichtige Erfahrung ist für die erkrankten Kinder, wie auch für die Eltern das Treffen mit anderen Leidensgenossen um emotionale Unterstützung, wichtige Informationen und Hilfe zu bekommen. Internationale Treffen die von Organisationen wie dem Progeria Family Circle, der Sunshine Foundation oder der Profaci organisiert werden, tragen nach Aussagen der Eltern mehr zur Lebensqualität bei als alles andere und werden auch von der Europäischen Stiftung für Kinder mit Progerie empfohlen⁵².

50) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichten/lokales/za/yaga.jpg&imgreful 03.04.2010

51) http://www.onmeda.de/krankheiten/progerie_1-definition-4188-2.html 03.04.2010

52) http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichten/lokales/za/yaga.jpg&imgreful 03.04.2010

7.4 Pharmazie:

Aufgrund der geringen Patientenzahlen haben Pharmaunternehmen kaum eine Chance, die für die Entwicklung eines neuen Arzneimittels nötigen hohen Forschungs- und Zulassungskosten aufzubringen, doch mittlerweile gibt es in Europa als auch in den USA besondere Zulassungserleichterungen für so genannte Orphan Drugs⁵³.

14 % der Zulassungen mit Orphan-Drug-Status betreffen nach Angaben des Verband forschender Arzneimittelhersteller VFA Medikamente nur für Kinder und 52 % sind für Erwachsene und für Kinder geeignet. Leider fehlt jedoch noch für eine Vielzahl der Menschen welche an einer solchen seltenen Krankheit leiden eine entsprechende Therapiemöglichkeit⁵⁴.

Maßnahmen	erhoffte Wirkung
Frühzeitige Verabreichung von homöopathischen oder biochemischen Arzneien und Bachblüten	Verzögert die Auswirkungen der Arteriosklerose, helfen bei Schmerzen und angespannten seelischen Zuständen
Frühzeitigen Kontakt mit anderen Familien die das selbe Schicksal teilen, so wie der Kontakt zu Therapeuten	Familie, wie auch Kinder werden emotional unterstützt und erhalten wichtige Informationen und Tipps
Krankengymnastik und viel Bewegung	Gene eine frühzeitige Gelenksversteifung, Muskeln werden gestärkt und Durchblutung wird gefördert
Gute Zahnhygiene und regelmäßige Besuche beim Zahnarzt. Vorsichtige Dosierung der Medikamente.	Oft erfolgt kein Zahnwechsel, Vorbeugung von Karies durch Fehlstellung
Medizinische Badezusätze und Körperlotionen	Juckreiz so wie trockener Haut vorbeugen
Anschaffung von Hilfsmitteln	Erleichterung des Alltages

53) <http://aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/article/501601/engaement-orphan-disease-waechst.html&usg>

54) <http://aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/article/501601/engaement-orphan-disease-waechst.html&usg>

8 Forschung:

8.1 Untersuchungen:

2003 wurde die Splicevariante von LaminA als Auslöser für Progerie identifiziert, worauf in den folgenden Jahren die Auswirkungen dieser Mutation genau untersucht wurden. Es wurde erkannt dass das Hutchinson-Gilfort-Syndrom als Modell für die Alterung des Menschen gelten kann, was nun nicht mehr nur 40 Menschen weltweit betrifft. Es wurden zum ersten mal Indizien gefunden dass auch ältere Zellen gesunder Menschen sporadisch erhöhte Mengen der verkürzten LaminA-Variante exprimieren, wenn auch nur in einer sehr geringen Menge im Vergleich zu Progeriepatienten⁵⁵.

Auf molekularer Ebene könnten sich Progerie und die reguläre Zellalterung also ähneln und auch das fehlerhafte Splicing könnte mit dem Altern in Verbindung gebracht werden. Die nächsten Schritte werden nun Untersuchungen der Genexpression und histologische Vergleichsstudien mit Zellen von alten und jungen Menschen sein, um sicher zu gehen dass der beobachtete Effekt auch in vivo auftritt⁵⁶.

8.2 Tierversuche:

An spezifischen Therapien für Progerie wird derzeit noch geforscht, doch Tierversuche haben bereits gezeigt dass Farnesyltransferaseinhibitoren (FTI) den Einbau von fehlerhaften Progerinmolekülen in die Kernmembran blockieren können. Die meisten Mäuse zeigten nach einer Behandlung eine deutliche Verbesserung in Körpergewicht und Knochenstabilität⁵⁷.

55) <http://www.scienceblogs.de/weitergen/2009/02/die-seltsame-krankheit-des-benjamin-button.php&usg>

56) <http://www.scienceblogs.de/weitergen/2009/02/die-seltsame-krankheit-des-benjamin-button.php&usg>

57) <http://www.clinicum.at/dynasite.cfm?dssid=4171&dsmid=97252&dspaid=759372>

In einer neueren Studie von 2009 hat sich gezeigt, dass FTI auch das Auftreten beziehungsweise die Progression kardivaskulärer Symptome von Progerie verhindern kann. Diese Studie soll über 2 Jahre laufen und es sollen 45 Kinder mit Progerie einbezogen werden. Erste Ergebnisse zeigen aber jetzt schon dass die kleinen Patienten das Medikament gut vertragen⁵⁸.

Einen ganz anderen Ansatz verfolgt ein spanisch-französisches Forscherteam. Mit einer Kombinationstherapie aus einem Statin, zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einem Aminobisphosphonat, das bei Knochenschwund verschrieben wird, konnten sie es schaffen die Lebenserwartung der Mäuse zu erhöhen. Nebenwirkungen sind bislang nicht aufgetreten doch es können derzeit auch noch keine genauen Angaben über die Wirksamkeit gemacht werden⁵⁹.

58) <http://www.clinicum.at/dynasite.cfm?dssid=4171&dsmid=97252&dspaid=759372>

59) <http://www.clinicum.at/dynasite.cfm?dssid=4171&dsmid=97252&dspaid=759372> 03.04.2010

9 Epidemiologie:

Es werden etwa 6000 Erkrankungen als selten eingestuft und dazu gehört auch Progerie, womit es zu den so genannten Orphan Disease zählt. Das sind Krankheiten von denen weniger als 2000 EU-Bürger betroffen sind⁶⁰.

Weltweit sind nach Angaben der Europäischen Stiftung für Progerie seit der erstmaligen Beschreibung im Jahre 1886 rund 150 Fälle dieser Krankheit bekannt. 2008 lebten 40 Kinder mit diagnostizierter Progerie überall auf der Welt und sechs davon in Deutschland⁶¹.

Schätzungen zufolge kommt auf vier Millionen Geburten ein Kind mit dieser Mutation zur Welt, die in den Geschlechtszellen der Eltern stattfindet. Vermutet wird dass unter den 30 Millionen Samenzellen des Vaters immer einige mit mutierten Genen vorkommen, doch beim einzigen Fall weltweit bei dem beide Kinder in einer Familie davon betroffen sind, waren die Eizellen der Mutter daran schuld, da mit ihnen etwas nicht in Ordnung war⁶².

Die Krankheit ist nicht von der Rasse abhängig, jedoch ist auffällig, dass überwiegend Knaben an dieser Erkrankung leiden. Das Verhältnis der Betroffene liegt bei 1:1,5 von weiblichen und männlichen Betroffenen⁶³.

60)<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/article/501601/engagement-orphan-desease-waechst.html&usg>
05.04.2010

61)<http://www.welt.de/wissenschaft/medizin/article3826165/Das-erschreckend-kurze-Leben-der-Greisen-Kinder.html&usg> 05.04.2010

62)<http://www.welt.de/wissenschaft/medizin/article3826165/Das-erschreckend-kurze-Leben-der-Greisen-Kinder.html&usg> 05.04.2010

63) <http://cdg.klinikum.uni-muenster.de> 23.12.09

10 Zusammenfassung:

Es gibt 2 verschiedene Formen dieser Erkrankung, zum einen Progerie 1 auch Hutchinson-Gilford-Syndrom welchem ich mich in meiner Arbeit gewidmet habe, das bereits Kleinkinder zu Greisen werden lässt und andererseits Progerie 2 auch Werner-Syndrom genannt welches erst in der Lebensmitte auftritt und auch einen anderen Gendefekt zur Ursache hat auf welchen ich jedoch nicht näher eingegangen bin.

Eine Vielzahl an verschiedenen Symptomen wie schütteres Haar, durchsichtige Haut, schmaler Unterkiefer, gelbliche verformte Nägel und brüchige Knochen um nur einige zu Nennen, die im Normalfall nur bei alten Menschen auftreten, erschweren den Kindern mit diesem Syndrom das Leben erheblich und lässt sie auch früh sterben.

Der Tod erfolgt wie dies bei alten Menschen meist der Fall ist durch Arteriosklerose, Zerebrosklerose oder Herzinfarkt. Beim der Hutchinson-Gilford-Progerie sterben die Patienten jedoch schon im Alter von ca. 13 Jahren an diesen Folgen.

Bei der Geburt sind noch keinerlei Anzeichen auf eine Erkrankung zu erkennen, weil sich das Syndrom erst im Laufe der ersten Lebensjahre entwickelt. Dies führt zu Beginn aber auch meist zu einer falschen Diagnose weil viele Ärzte gar nicht mit diesem Syndrom vertraut sind und es auch nur sehr selten auftritt. Nach Angaben der europäischen Stiftung für Progerie sind seit 1886 lediglich 150 Fälle bekannt. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund warum sie bislang noch nicht vollständig erforscht ist.

Daher ist es zur Zeit auch nur möglich den kleinen Patienten durch verschiedene Therapien eine Linderung ihrer Beschwerden zu verschaffen und den Angehörigen den Umgang mit dieser seltenen Erkrankung zu erleichtern. Eltern müssen dabei zusehen wie ihre Kinder vergreisen und an Altersschwäche sterben während sie selbst wahrscheinlich noch nicht einmal Anzeichen davon

kennen. Daher ist es auch sehr wichtig dass es Stiftungen und internationale Treffen für Kinder mit dieser Erkrankung und deren Eltern gibt. Dort sind die Kinder unter ihres gleichen und werden auch nicht schief angeschaut und ihre Eltern können Kontakt zu anderen Menschen in ihrer Situation aufnehmen und sich über Erfahrungen austauschen.

Für alle Betroffenen, sowie auch für die Angehörigen wäre es jedoch sehr wichtig weiterhin intensiv an der genauen Ursache zu Forschen damit man die Mutation vielleicht eines Tages schon von vornherein erkennen und dann auch adäquat behandeln oder ihr Auftreten vielleicht sogar verhindern kann.

Literaturverzeichnis:

Campbell, N; Reece, J (2006): Biologie, 6. Auflage, Pearson Education Ince. Australia S. 85

Cooke, J,V (1953): The Base of growth in Progeria, with report of 2 cases, *Pediatr*: 42 S. 26-37

De Busk, F (1972): The Hutchinson-Gilford progeria syndrome, *Journal of Pediatrics*

Jansen, T; Romiti, R (2000): Progeria Infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated with scleroderma - like lesions and acro-osteolysis: a case report and brief review of the literature, *Pediatr Dermatol* 17, S. 282-285

Rossi, J (1997): Therapeutic applications of catalytic antisense RNAs (ribozymes), *CIBA Found*

Schartl, M; Bocksch, W; Koschyk, D; Voelker, W; Karsch, K; Hausmann, D; Bechmann, S; Gross, M (2001): Unse of intravascular ultrasoundto compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease, *Circulation*

Onlinequellen:

http://www.onmeda.de/krankheiten/progerie_1-definition-4188-2.html

http://media.schwarzwaelder-bote.de/cms_images/swol/nachrichtn/lokales/za/yaga.jpg&imgrefurl

<http://www.scienceblog.de/weitergen/2009/02/die-seltsame-krankheit-des-benjamin-button.php&usg>

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/6/68/ZMPSTE24_Prozessierung.jpg/400px-ZMPSTE24_Prozessierung.jpg&imgrefurl

http://images.google.at/imgres?imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/6/68/ZMPSTE24_Prozessierung.jpg/400px-ZMPSTE24_Prozessierung.jpg&imgrefurl

<http://www.welt.de/wissenschaft/medizin/article3826165/Das-erschreckend-kurze-Leben-der-Greisen-Kinder.html&usg> 03.04.2010

www.bluthochdruck.patienten.de , Url.7

<http://www.netdokter.de/Krankheiten/Herzinfarkt/>

<http://www.enzyklo.de/Begriff/Zerebralsklerose>

<http://aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/article/501601/engaement-orphan-disease-waechst.html&usg>

<http://www.clinicum.at/dynasite.cfm?dssid=4171&dsmid=97252&dspaid=759372>

<http://www.clinicum.at/dynasite.cfm?dssid=4171&dsmid=97252&dspaid=759372>

<http://cdg.klinikum.uni-muenster.de>

Abbildungsverzeichnis:

Abb.1 www.segapro.net/tag-cloud/kinder/

Abb.2 <http://images.google.at/imgres?imgurl=http://cdg.klinikum.uni-muenster.de/images/Lamin2.jpg&imgrefurl=http://cdg.klinikum.uni-muenster.de/Progeria.html&usg>

Abb.3 <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/07/Gene.png/300px-Gene.png>

Abb.4 http://images.google.at/imgres?imgurl=http://www.koeln-nachrichten.de/assets/images/Bildung/2009/April/12042009_Progeria_gr.jpg&imgrefurl=http://www.koeln-nachrichten.de/bildung/studien/koeln_cecad_alterung_forschung.html&usgw

Abb.5 <http://lexikon.freenet.de/images/de/thumb/9/9a/Chromosomenmutationen.png/250px-Chromosomenmutationen.png>

Abb.6 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/6/68/ZMPSTE24_Prozessierung.jpg/400px-ZMPSTE24_Prozessierung.jpg

Abb.7 http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Eukariotische_Genexpression.png&filetimestamp=20100615181226

Abb.8 http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:DNA_exons_introns.gif&filetimestamp=20070520133807

Abb.9 http://1.bp.blogspot.com/_wXdJA7A6Njo/Sn7kVMacFBI/AAAAAAAAACK0/IwI09h9DCUk/s320/450progeriaXX_closeup.jpg

Abb.10 <http://jmg.bmj.com/content/41/8/609/F2.large.jpg>

Abb.11 http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:Atherosclerosis,_aorta,_gross_pathology_P_HIL_846_lores.jpg&filetimestamp=20060531090721

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.