

Kontrakturutveckling hos barn med cerebral pares – en aktiv process driven av myofibroblaster?

Ferdinand von Walden

Bakgrund: Barn med cerebral pares utvecklar med tiden korta och svårstyrda muskler, så kallade kontrakturer. I dagsläget finns det ingen effektiv behandling mot denna förödande förkortning av muskulaturen som slutligen ger svårt böjda leder. Vi tror att den regleras av tillväxsfaktorn TGF-beta som driver en omvandling av vanliga bindvävsceller i muskel och sena till en celltyp kallad myofibroblast med förmågan att kontrahera och producera kraft, alltså dra ihop sig. Fler myofibroblaster skulle således kunna ge upphov till en inskränkt rörlighet. Dagens behandlingar leder sällan till förbättrad rörlighet utan endast en förbättring av ledens position. Om man istället genom ökad mekanistisk förståelse för kontrakturutvecklingens förlopp medicinskt kan hämma denna förödande process finns mycket att vinna för barnen i form av bibehållen rörlighet, större möjlighet till funktionell träning, minskad smärta och genom detta sannolikt förbättrad livskvalitet och minskat beroende av annan.

Syftet med projektet är att undersöka muskeltjocklek och styvhet i muskulatur med kontrakturer hos barn med CP och jämfört det med typiskt utvecklade barn. Vi har även som mål att korrelera våra fynd ovan med mängden kollagen, fett och myofibroblastinfiltration i muskeln.

Metod: Barn med cerebral pares har rekryterats från patienter planerade för kirurgisk behandling av armen. Barnen har genomgått ultraljud och mätning av muskelns styvhet. Små muskelbitar har tagits under operation för mikroskopisk och biokemisk analys.

Resultat: Sedan ansökningstillfället har underarmsmuskulaturen (flexorer) hos n=15 normalutvecklade barn (medelålder 12 år, mellan 8 - 18 år) och n=9 barn med cerebral pares (11±3 år, mellan 7 - 15 år) undersökts med avseende på aktiv styrka (Gripit) och passiv styvhet (Neuroflexor). Muskelns storlek samt komposition har även bedömts med ultraljud. Som förväntat visar våra data att muskelns tvärsnittsarea korrelerar till både ålder och kroppsvikt hos normalutvecklade barn. Ingen sådan korrelation sågs hos barn med cerebral pares, vilket vi tolkar som att muskeltillväxten hos barn med cerebral pares är hämmad. Vi såg även att barn med cerebral pares hade signifikant mindre (tvärsnittsarea) och svagare muskler än normalutvecklade barn. Underarmsflexorer är samtidigt styvare än hos normalutvecklade barn. Vi har även analyserat ekogeniciteten i ultraljudsbilderna hos barn med CP som ett mått på hur mycket icke-kontraktill vävnad som muskeln innehåller (tex bindväv). Vi har även kvantifierat mängden kollagen i muskulatur hos barn med CP-skada och typiskt utvecklade kontroller. Våra fynd tyder på att barn med CP har mer kollagen intramuskulärt jämfört med jämnåriga typiskt utvecklade barn. Vidare har de färre stamceller (satelitceller). Detta bidrar med all sannolikhet till den hämmade muskeltillväxt som kan ses hos barn med CP. Vi har även börjat definiera ett TGF-beta kontrollerat gennätverk i muskel hos barn med CP.

Resultaten från detta projekt har nu genererat nya forskningsidéer och vi arbetar vidare med liknande projekt. Specifikt arbetar vi nu med att undersöka om myofibroblaster hos barn med CP inte bara skiljer sig åt till antalet från typiskt utvecklade barn utan även funktionellt.

Konklusion/betydelse: Våra resultat tyder på att muskulaturen hos barn med CP blir sämre och sämre med stigande ålder och att mängden icke-kontraktill vävnad (tex bindväv) ökar kontinuerligt under uppväxten. Det gennätverk som vi har beskrivit skulle kunna förklara både en ökad mängd kollagen och färre stamceller.

Hur har resultaten redovisats

A. Vetenskapliga publikationer

Resultat från ultraljudsundersökning och mätning av styvhet har sammanställts i ett manuskript och har publicerats i tidskriften *Frontiers in computational neuroscience*, där manuskriptet ingår en tematisk utlysning kallad “Neuromechanics and Control of Physical Behavior: from Experimental and Computational Formulations to Bio-inspired Technologies”.

Von Walden F, Jalaleddini K, Evertsson B, Friberg J, Valero-Cuevas F. J, Pontén E. Forearm flexor muscles in children with cerebral palsy are weak, thin and stiff. *Front Comput Neurosci*. 2017 Apr 25;11:30. doi: 10.3389/fncom.2017.00030.

Våra molekylära fynd kring ökad mängd bindväv och TGF-beta uttryck ingår i en större publikation i *Muscle and nerve*.

von Walden F, Gantelius S, Liu C, Borgström H, Björk L, Gremark O, Stål P, Nader GA and Pontén

E. Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis. March 2018, *Muscle & Nerve*. DOI: 10.1002/mus.26130

Sistnämnda publikation ingår även i Dr. Stefan Gantelius avhandling som försvarades 2018-11-30 vid Karolinska Institutet.

“Muscle composition, reach, physical activity and botulinum toxin treatment in children with cerebral palsy”

B. Abstracts

European Academy of Childhood Disability 2016, Stockholm, Sweden.
Skeletal muscle gene expression in children with cerebral palsy favors collagen Production and net muscle loss

Svensk handkirurgisk Förenings årsmöte 2016, Sigtuna, Sweden
Molecular mechanisms involved in the development of skeletal muscle contractures in children with cerebral palsy