Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztliche Direktoren: Prof. Dr. med. J. Weishaupt, Prof. Dr. K. G. Häusler

Parese-Muster bei der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA)

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

vorgelegt von

Zeljko Uzelac

geboren in Split, Kroatien

im Jahr 2025

Amtierender Dekan: Prof. Dr. B. Relja

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. C. Ludolph

2. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Cirak

Tag der Promotion: 27.02.2026

Allen Patienten mit spinaler Muskelatrophie

Teile dieser Dissertation sind erschienen in:

Uzelac Z, Schwäble B, Dorst J, Rosenbohm A, Wollinsky K, Wurster CD, Steinbreier JS, Ludolph AC.

Pattern of pareses in 5q-spinal muscular atrophy.

Ther Adv Neurol Disord. 2024 Aug, doi: 10.1177/17562864241263420. PMID: 39206217; PMCID: PMC11350530. veröffentlicht unter der Lizenz CC BY-NC 4. https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III
1. Einleitung 1
1.1. Die spinale Muskelatrophie (SMA) 1
1.1.1. Typen der SMA und Ätiologie 4
1.1.2. Genetische Ursache 7
1.1.3. Therapie der spinalen Muskelatrophie bei erwachsenen SMA-Patienten 9
1.2. Amyotrophe Lateralsklerose 13
1.2.1. Paresemuster bei ALS 14
1.3. Spinale und bulbäre Muskelatrophie 15
1.3.1. Paresemuster bei der SBMA 16
1.4. Zielsetzung und Forschungsfragen 17
2. Material und Methoden 18
2.1. Studiendesign 18
2.2. Studienkollektiv 19
2.2.1. Einschlusskriterien 19
2.2.2. Ausschlusskriterien 19
2.3. Rekrutierung und Zeitraum 20
2.4. Einverständniserklärung und Ethikkommission 21
2.5. Testverfahren 22
2.5.1. Medical Research Council-Skala 22
2.5.2. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded 23
2.5.3. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) 24
2.5.4. 6-Minuten-Gehstrecke 26
2.6. Statistische Analyse 28
2.6.1. Vergleich zwischen rechter und linker Körperhälfte 28
2.6.2. Unterschiede zwischen verschiedenen Muskelgruppen 28
2.6.3. Vergleich zwischen den verschiedenen SMA-Typen 29
3. Ergebnisse 30
3.1. Demographische Daten und deskriptive Statistik 30
3.2. Muskelkraft und Paresemuster bei SMA 33
3.2.1. Vergleich der Muskelkraft in verschiedenen Muskelgruppen 34
3.3. Vergleich zwischen den verschiedenen SMA-Typen 38
3.3.1. Vergleich zwischen SMA-Typ 1 und Typ 2 38
3.3.2. Vergleich zwischen SMA-Typ 2 und Typ 3 39

4. Diskussion 41
4.1. Vergleich des Paresemusters bei SMA und ALS 41
4.2. Paresemuster bei SBMA 43
4.3. Klinische Relevanz des Paresemusters zur Differenzierung von SMA, ALS und SBMA 44
4.4. Limitationen der Studie 44
4.5. Bedeutung für Therapie, Rehabilitation und zukünftige Forschung 46
4.5.1. Klinische Relevanz für die individualisierte Therapieplanung 46
4.5.2. Konsequenzen für physiotherapeutische und rehabilitative Strategien 47
4.5.3. Ausblick und Fragestellungen für die zukünftige Forschung 48
5. Zusammenfassung 49
6. Literaturverzeichnis 51
Abbildungsverzeichnis 61
Tabellenverzeichnis 62
Danksagung 63
Lebenslauf 65
Pharmakologische Studien 67
Publikationsliste: 67

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose (Amyotrophic Lateral Sclerosis)
ASO	Antisense-Oligonukleotid (Antisense Oligonucleotide)
CHOP INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CM	Corticomotoneuronal
DMT	Disease-Modifying Therapies
FTD	Frontotemporale Demenz
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded
IGHMBP2	Immunoglobulin Mu Binding Protein 2
IQR	Interquartilsabstand
MND-NET	Deutsches Netzwerk für Motoneuronerkrankungen
MRC	Medical Research Council
MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
PMCID	PubMed Central Identifier
PMID	PubMed Identifier
RKU	Rehabilitationskrankenhaus Ulm
SBMA	Spinale Bulbäratrophie (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy)
SMA	Spinale Muskelatrophie (Spinal Muscular Atrophy)
SMN	Survival of Motor Neuron
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TA	Musculus Tibialis Anterior
TP	Musculus Tibialis Posterior
UKU	Universitätsklinikum Ulm
VL	Musculus Vastus Lateralis

1. Einleitung

1.1. Die spinale Muskelatrophie (SMA)

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie ist eine autosomal rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung, die zum Untergang von motorischen Neuronen im Rückenmark und Hirnstamm führt. Diese Erkrankung manifestiert sich durch fortschreitende Muskelschwäche und -atrophie. Die genetische Ursache der häufigsten Form dieser Erkrankung, der 5q-assoziierten Variante, ist eine homozygote Deletion oder Mutation des SMN1-Gens, das für das Protein *Survival of Motor Neuron 1* (SMN1) kodiert und sich im Abschnitt *5q13.2* des Chromosoms 5 befindet [52]. Es gibt daneben noch verschiedene andere seltenere Formen der SMA; diese Arbeit befasst sich ausschließlich mit der 5q-assoziierten Variante.

Beispiele für nicht-5q-assoziierte Formen der spinalen Muskelatrophie sind die spinale Muskelatrophie mit Atemnot Typ 1 (SMARD1), die durch Mutationen im *IGHMBP2*-Gen entsteht, sowie distale spinale Muskelatrophien, die durch Mutationen in Genen wie Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Type 2(*BSCL2)*, Dynein Cytoplasmic 1 Heavy Chain 1 (*DYNC1H1*) und Glycyl-tRNA-Synthetase (*GARS)* bedingt sind [26, 100]. Auch hereditäre motorische Neuropathien, die vor allem zu distalen Schwächen der peripheren Motoneurone mit minimalen sensorischen Einschränkungen führen, gehören zu dieser Gruppe [26].

Der Begriff spinale Muskelatrophie beschreibt in der Regel eine proximale Muskelschwäche, die isoliert (proximale spinale Muskelatrophie) oder kombiniert mit distaler (proximale und distale spinale Muskelatrophie) oder scapuloperonealer Schwäche (scapuloperoneale spinale Muskelatrophie) auftreten kann. Die häufigste Ursache für die spinale Muskelatrophie ist eine homozygote Deletion oder Mutation im *SMN1*-Gen, die in 50-94 % der Fälle festzustellen ist. Bei nicht-5q-assoziierten Formen der spinalen Muskelatrophie sind häufig andere Gene wie Transient Receptor Potential Vanilloid 4(*TRPV4)*, Dynein Cytoplasmic 1 Heavy Chain 1(*DYNC1H1)* oder Bicaudal D Homolog 2(*BICD2)* betroffen, die mit Erkrankungen wie der distalen hereditären motorischen

Neuropathie, der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit Typ 2, der amyotrophen Lateralsklerose und hereditären spastischen Paraplegie überlappen können. Bei etwa 70 % der Patienten mit nicht-5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie kann heute keine molekulare Diagnose gestellt werden [26]

Die 5q-assoziierte SMA ist durch eine Funktionseinschränkung des SMN-Proteins gekennzeichnet. Das SMN-Protein spielt eine essenzielle Rolle bei der Biogenese von *small nuclear ribonucleoproteins* (snRNPs), welche für das Spleißen der prä-Messenger-RNA(mRNA) notwendig sind, und ist daher für die Überlebensfähigkeit motorischer Neuronen entscheidend [8]. Bei einer unzureichenden Expression des SMN-Proteins sterben die motorischen Neurone ab, was zu den charakteristischen Symptomen der Erkrankung führt. Warum diese Störung jedoch selektiv zum Untergang von Motoneuronen führt, ist Gegenstand intensiver Forschung. Eine Hypothese besagt, dass Motoneurone aufgrund ihrer extremen Länge, ihres hohen Energiebedarfs und der Notwendigkeit eines komplexen axonalen Transports besonders anfällig für Spleißdefekte bei bestimmten, für sie kritischen Genen sind. Neben seiner wichtigen Funktion im Zellkern wird dem SMN-Protein auch eine wichtige Rolle im Zytoplasma zugeschrieben, insbesondere beim axonalen Transport von mRNA-Granula zu den neuromuskulären Endplatten [8]. Eine Störung dieses lokalen Transports könnte die Funktion und das Überleben der Synapsen beeinträchtigen und so den degenerativen Prozess von distal nach proximal einleiten. Bei einer unzureichenden Expression des SMN-Proteins kommt es somit zu einer Kaskade zellulärer Dysfunktionen, die letztlich im selektiven Absterben der motorischen Neurone mündet und zu den charakteristischen klinischen Symptomen der Erkrankung führt [8].

Nach der zystischen Fibrose ist die spinale Muskelatrophie die zweithäufigste erbliche Todesursache im Säuglings- und Kindesalter. Mit einer Inzidenz von 1:6.000 bis 1:10.000 Geburten in nicht konsanguinen Teilen der Welt [16] hat sie erhebliche klinische Bedeutung.

Die Erkrankung wurde erstmals 1891 durch den österreichischen Neurologen Guido Werdnig (1844-1919) beschrieben und später durch den Heidelberger Neurologen Johann Hoffmann (1857-1919) detailliert dargestellt [40, 103]. Diese historischen Beschreibungen leisteten einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der klinischen Merkmale der SMA.

Diese historischen Beschreibungen leisteten einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der klinischen Merkmale der SMA. Sie markierten den Beginn einer fast hundertjährigen Phase der rein klinischen Beobachtung, in der Forscher die verschiedenen Verlaufsformen der Krankheit anhand von Symptombeginn und Schweregrad zu differenzieren versuchten. Ein entscheidender wissenschaftlicher Durchbruch gelang jedoch erst im Jahr 1990, als es Forscherteams mittels Kopplungsanalysen gelang, die genetische Ursache für die Mehrheit der SMA-Fälle auf einen spezifischen Bereich auf dem langen Arm von Chromosom 5, genauer gesagt auf die Region 5q11.2-13.3, zu lokalisieren [7].

Diese Entdeckung verlagerte den Fokus von der klinischen Beschreibung auf die molekulargenetische Ursachenforschung. Der Höhepunkt dieser Entwicklung wurde 1995 erreicht, als das Team um Dr. Judith Melki das ursächliche Gen, Survival of Motor Neuron 1 (SMN1), identifizierte. Nahezu gleichzeitig wurde auch das nahezu identische "Backup-Gen" SMN2 beschrieben[53]. Die Erkenntnis, dass eine Deletion oder Mutation im SMN1-Gen zum Funktionsverlust des SMN-Proteins führt, revolutionierte nicht nur die Diagnostik – die nun mittels eines Gentests eindeutig möglich war –, sondern ebnete auch den Weg für die Entwicklung zielgerichteter Therapien [69]. Das Verständnis, dass das SMN2-Gen durch einen Spleißdefekt nur geringe Mengen an funktionsfähigem Protein produziert, schuf das Rationale für therapeutische Ansätze, die genau diesen Defekt korrigieren sollten[9, 53].

Dieser Paradigmenwechsel von der Beobachtung zur Intervention mündete schließlich in der Zulassung der ersten krankheitsmodifizierenden Medikamente. Mit Nusinersen (Spinraza), einem Antisense-Oligonukleotid zur Korrektur des SMN2-Spleißens, wurde 2016 die erste zielgerichtete Therapie verfügbar gemacht [12], gefolgt von der Genersatztherapie Onasemnogen Abeparvovec (Zolgensma) [63]und dem oralen Spleiß-Modifikator Risdiplam [19]. Diese Entwicklung von den ersten Beobachtungen Ende des 19. Jahrhunderts bis hin zu den heutigen Gentherapien stellt einen der bemerkenswertesten Fortschritte in der Geschichte der neuromuskulären Erkrankungen dar.

1.1.1. Typen der SMA und Ätiologie

Die spinale Muskelatrophie (SMA) manifestiert sich klinisch in verschiedenen Typen, die sich in Alter bei Manifestation, Schweregrad und maximal erreichter motorischer Funktion unterscheiden.

Die Klassifikation wurde von Smeriglio et al. aktualisiert [90] und reicht von Typ 0 bis Typ 4. Sie bildet das klinische Spektrum der Erkrankung ab. Eine zentrale Rolle für die Schwere der Erkrankung spielt die Anzahl der SMN2-Genkopien, die invers mit dem Krankheitsverlauf korreliert: Je höher die Kopienzahl, desto milder ist in der Regel die Ausprägung der SMA [10].

SMA Typ 0: Die schwerste Form der Erkrankung zeigt sich bereits pränatal [18]. Betroffene weisen eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie auf und erreichen motorische Meilensteine wie Sitzen, Stehen oder Gehen nicht. Die Lebenserwartung ist stark eingeschränkt und beträgt meist weniger als sechs Monate [22].

SMA Typ 1 (infantile Form, Werdnig-Hoffmann-Erkrankung): Diese Form manifestiert sich bei Geburt oder innerhalb der ersten drei bis sechs Lebensmonate. Sie ist gekennzeichnet durch eine schwere, generalisierte Muskelschwäche und Hypotonie. Motorische Meilensteine wie Sitzen werden nicht erreicht. Ohne Behandlung tritt häufig ein früher Tod aufgrund von respiratorischer Insuffizienz ein, meist innerhalb der ersten zwei Lebensjahre [61, 68]. Etwa 60 % bis 70 % aller SMA-Fälle fallen in diese Kategorie [61].

SMA Typ 2: Die Symptome treten vor dem 18. Lebensmonat auf. Betroffene können frei sitzen, aber nicht eigenständig stehen oder gehen. Diese Gruppe zeigt eine hohe klinische Variabilität und ist oft durch respiratorische Insuffizienz geprägt, was die Prognose beeinflusst. Die Lebenserwartung liegt über zwei Jahren, kann jedoch durch Komplikationen eingeschränkt sein [6].

SMA Typ 3 (Kugelberg-Welander-Krankheit): Diese milde Form beginnt nach dem 18. Lebensmonat. Patienten sind in der Regel gehfähig und haben eine normale Lebenserwartung, auch wenn muskuläre Schwächen bestehen. Eine Unterteilung in Typ IIIa (Beginn vor dem 3. Lebensjahr) und Typ IIIb (Beginn ab dem 3. Lebensjahr) wurde vorgeschlagen [6, 51].

SMA Typ 4: Die mildeste Form beginnt im Erwachsenenalter, typischerweise zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [1, 25]. Symptome entwickeln sich langsam und motorische Meilensteine wie Gehen und Stehen bleiben erhalten. Die Existenz eines eigenständigen Typ 4 wird kontrovers diskutiert, da Symptome möglicherweise bereits im Jugendalter unbemerkt auftreten. Es gibt jedoch klinische Fälle, bei denen Patienten bis zum 30. Lebensjahr wohl keine Einschränkungen zeigten.

Gemeinsame Merkmale aller SMA-Typen: Unabhängig vom SMA-Typ führt die Erkrankung durch den progressiven Verlust der Alpha-Motoneurone zu einer schrittweisen Degeneration der Muskelfunktionen. Dies äußert sich in Muskelschwäche und letztlich Muskelatrophie. Der Verlauf und die Schwere der Erkrankung können auch innerhalb desselben Typs stark variieren, was eine individuelle Behandlungsplanung erforderlich macht.

In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten Merkmale der verschiedenen SMA-Typen zusammengefasst, basierend auf dem Alter bei Manifestation, dem Schweregrad der Erkrankung und den erreichbaren motorischen Meilensteinen. Darüber hinaus werden typische Symptome, die Anzahl der SMN2-Kopien sowie die Lebenserwartung dargestellt.

Tabelle 1: SMA-Typ, definiert durch Alter bei Manifestation und maximal erreichtes Niveau motorischer Funktionen

Typ	Schweregrad	Alter bei Manifestation	Sitzen	Stehen	Gehen	Typische Symptome	Typische SMN2-Kopienzahl	Lebenserwartung
0	Schwer	Pränatal	nein	nein	nein	Schwere muskuläre Hypotonie	1	< 6 Monate
1	Schwer	0–6 Monate	nein	nein	nein	Respiratorisches Versagen	2	< 2 Jahre
2	Intermediär	< 18 Monate	ja	nein	nein	Respiratorische Komplikationen; rollstuhlpflichtig	3	> 2 Jahre
3	Mild	> 18 Monate	ja	Ja	assistiert oder frei	Muskelschwäche	3–4	Normal
4	Mild	> 5 Jahre	ja	Ja	ja	Sehr langsam progrediente Muskelschwäche	> 4	Normal

1.1.2. Genetische Ursache

Die genetische Grundlage der proximalen 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) wurde durch umfassende genetische Analysen entschlüsselt. Eine entscheidende Entdeckung war die Identifikation einer Deletion oder Mutation im Chromosomenabschnitt 5q11.2-13.3, die mit der Erkrankung in Verbindung steht. Diese Erkenntnis wurde durch Kopplungsanalysen gewonnen, die in mehreren Studien dokumentiert sind [62, 79].

Innerhalb dieses Chromosomenabschnitts liegen die sogenannten SMN-Gene, die für das *Survival of Motor Neuron* (SMN)-Protein kodieren, welches für das Überleben der Motoneurone essenziell ist. Im menschlichen Genom existieren zwei nahezu identische Kopien dieses Gens: das telomerische SMN1-Gen und das zentromerische SMN2-Gen. Die Unterschiede zwischen dem SMN1- und dem SMN2-Gen betreffen fünf spezifische Nukleotidpositionen [52].

Die Pathologie der 5-q-assoziierten SMA wird entweder durch eine homozygote Deletion der Exons 7 und 8 des SMN1-Gens verursacht oder durch Mutationen in diesem Gen, was zu einem Funktionsverlust des SMN-Proteins führt [77]. Das SMN-Gen umfasst neun Exons mit einem Stopp-Codon am Ende des Exons 7 [9].

Die Unterscheidung zwischen dem SMN1- und dem SMN2-Gen ist für die klinische Diagnostik und Forschung von großer Bedeutung. Ein entscheidendes Merkmal ist ein einzelnes Nukleotid (840C>T) in der kodierenden Sequenz von SMN2. Dieser Unterschied zwischen den beiden Genen beeinflusst zwar nicht die Aminosäuresequenz, hat jedoch einen erheblichen Einfluss auf das Spleißen des Gens [53]. Beim SMN2-Gen wird Exon 7 häufig aus dem reifen mRNA-Transkript herausgeschnitten, was dazu führt, dass nur etwa 10 % des SMN-Proteins aus dem SMN2-Gen in einer funktionalen Form zur Verfügung steht. Der Großteil der SMN2-Transkripte ist aufgrund des fehlenden Exons 7 instabil und wird schnell abgebaut, was zu einer deutlich geringeren Verfügbarkeit von funktionalem SMN-Protein führt [3, 77].

Bei etwa 95 % der SMA-Patienten fehlt das Exon 7 in beiden Kopien des SMN1-Gens. Die restlichen 5 % der Fälle sind Compound-Heterozygote, bei denen eine Deletion von Exon 7

im SMN1-Gen vorliegt, begleitet von zusätzlichen kleinen intragenen Mutationen oder Punktmutationen[77].

Die Anzahl der SMN2-Kopien im Genom eines Individuums beeinflusst den Schweregrad der Erkrankung sowie den Zeitpunkt des Symptombeginns.

Die Unterschiede zwischen SMN1 und SMN2 sind von großer klinischer Bedeutung, da sie die Grundlage für aktuelle therapeutische Ansätze bilden. Zu den Behandlungsstrategien gehören Medikamente wie *Nusinersen* oder *Risdiplam*, die darauf abzielen, den Spleißprozess des SMN2-Gens zu modifizieren. Dies erhöht die Produktion von vollständigem und funktionellem SMN2-Protein, mit dem Ziel die Krankheitsprogression zu verlangsamen oder zu stoppen[72, 88].

1.1.3. Therapie der spinalen Muskelatrophie bei erwachsenen SMA-Patienten

Die therapeutische Landschaft der spinalen Muskelatrophie hat sich seit 2016 dramatisch verändert [69]. Nach Jahrzehnten rein symptomatischer und palliativer Behandlungsmöglichkeiten stehen heute drei hochwirksame, krankheitsmodifizierende Therapien (disease-modifying therapies, DMTs) zur Verfügung, die an der zugrundeliegenden genetischen Ursache der Erkrankung ansetzen [69]. Diese Therapien zielen entweder darauf ab, die Produktion des fehlenden SMN-Proteins über das SMN2-Gen zu steigern (Spleiß-Modifikatoren) oder das defekte SMN1-Gen zu ersetzen (Genersatztherapie). Ihre Anwendung hat zu einer fundamentalen Veränderung des natürlichen Krankheitsverlaufs geführt und die Prognose für Patienten aller SMA-Typen entscheidend verbessert [69].

Nusinersen war das erste Medikament, das weltweit zur Behandlung der 5q-assoziierten SMA zugelassen wurde, und markierte damit einen Wendepunkt in der Therapie dieser Erkrankung [41, 42, 75].

Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), eine synthetisch hergestellte, kurze einzelsträngige Nukleinsäuresequenz [28]. Seine Wirkungsweise basiert auf der gezielten Modifikation des Spleißprozesses der vom SMN2-Gen abgelesenen prä-mRNA [41, 42, 75]. Wie bereits beschrieben, führt eine einzelne Nukleotidvariante im SMN2-Gen dazu, dass das Exon 7 bei der Reifung der mRNA mehrheitlich herausgeschnitten wird, was zu einem instabilen und nicht funktionsfähigen SMN-Protein führt [53]. Nusinersen ist so konzipiert, dass es spezifisch an eine Sequenz namens Intronic Splicing Silencer N1 (ISS-N1) innerhalb des Introns 7 der SMN2-prä-mRNA bindet [12, 101]. Diese Bindung blockiert den Zugang für hemmende Spleißfaktoren (wie hnRNP A1/A2) und verhindert dadurch effektiv, dass Exon 7 als Spleiß-Signal fehlinterpretiert und entfernt wird [88]. Das Ergebnis ist eine deutlich erhöhte Inklusion von Exon 7 in die reife mRNA, was zur Produktion von mehr voll funktionsfähigem SMN-Protein in voller Länge führt [41, 42, 75].

Die Wirksamkeit von Nusinersen wurde in mehreren zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden und scheinkontrollierten Phase-III-Studien nachgewiesen:

ENDEAR-Studie: Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit bei Säuglingen mit SMA Typ 1 (infantile-onset)[48]. Der primäre Endpunkt war das Erreichen motorischer Meilensteine. Die Ergebnisse waren wegweisend: Ein signifikant höherer Anteil der mit Nusinersen behandelten Säuglinge erreichte motorische Meilensteine (z. B. Kopfkontrolle, Rollen, Sitzen) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die eine fortschreitende Verschlechterung zeigte. Zudem war das ereignisfreie Überleben (definiert als Zeit bis zum Tod oder permanenter Beatmung) in der Nusinersen-Gruppe signifikant länger [65].

CHERISH-Studie: Diese Studie konzentrierte sich auf Kinder mit später einsetzender SMA (Typ 2 und 3), die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht gehfähig waren. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Scores auf der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)[65]. Auch hier zeigte sich eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung der motorischen Funktionen in der Behandlungsgruppe, während die Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum eine Verschlechterung erfuhr [101].

Langzeitdaten aus offenen Verlängerungsstudien sowie "Real-World-Data" bestätigen die anhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Nusinersen bei Patienten aller Altersgruppen und SMA-Typen, einschließlich erwachsener Patienten [36].

Da ASOs die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, muss Nusinersen intrathekal, also direkt in den Liquorraum, verabreicht werden [106]. Die Behandlung beginnt mit einer Aufsättigungsphase von vier Dosen (drei Dosen im Abstand von 14 Tagen, die vierte 30 Tage später), gefolgt von lebenslangen Erhaltungsdosen alle vier Monate. Die intrathekale Applikation mittels Lumbalpunktion kann insbesondere bei Patienten mit schweren Skoliosen oder nach Wirbelsäulenversteifungsoperationen eine Herausforderung darstellen[59].

Onasemnogen Abeparvovec ist eine Gentherapie, die darauf abzielt, die genetische Ursache der SMA durch eine einmalige Gabe zu korrigieren [63].

Diese Therapie nutzt einen nicht-replizierenden, adeno-assoziierten viralen Vektor vom Serotyp 9 (AAV9) als Transportmittel [70]. Dieser Vektor wurde ausgewählt, weil er die einzigartige Fähigkeit besitzt, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und Motoneurone effizient zu infizieren[70]. Der Vektor transportiert eine voll funktionsfähige Kopie des menschlichen SMN1-Gens in den Zellkern der Motoneurone und anderer relevanter Zellen.

Dort verbleibt die neue genetische Information als episomale (nicht ins Wirtsgenom integrierte) DNA und dient als Vorlage für die kontinuierliche Produktion des funktionsfähigen SMN-Proteins [5]. Ziel ist es, die Funktion des fehlenden oder defekten SMN1-Gens dauerhaft zu ersetzen und so die fortschreitende Degeneration der Motoneurone zu stoppen.

START-Studie (STR1VE), einer offenen Phase-I/IIa-Studie bei symptomatischen Säuglingen mit SMA Typ 1. Die Ergebnisse waren beeindruckend: Nach einer einmaligen intravenösen Infusion zeigten die behandelten Kinder nicht nur ein signifikant verlängertes Überleben im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf, sondern erreichten auch motorische Meilensteine, die bei unbehandeltem SMA Typ 1 niemals erreicht werden (z. B. freies Sitzen) [63, 67]. Besonders ausgeprägt waren die Effekte bei frühzeitig behandelten Patienten. Die SPR1NT-Studie untermauerte diese Ergebnisse bei präsymptomatisch diagnostizierten Säuglingen, von denen die meisten eine altersgerechte motorische Entwicklung zeigten und so den Ausbruch der schweren Symptome verhinderte [94].

Onasemnogen Abeparvovec wird als einmalige intravenöse Infusion verabreicht. Eine wesentliche Voraussetzung für die Behandlung ist ein negativer Test auf Antikörper gegen den AAV9-Vektor, da vorbestehende Antikörper die Wirksamkeit der Therapie zunichtemachen können [63, 70]. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen die Leber (vorübergehende Erhöhung der Transaminasen) und das hämatologische System (Thrombozytopenie), weshalb eine engmaschige Überwachung und eine begleitende Kortikosteroidtherapie zur Kontrolle der Immunreaktion erforderlich sind [20, 67, 70].

Risdiplam ist die neueste der drei zugelassenen Therapien und bietet als erstes oral verabreichtes Medikament eine systemische Behandlungsmöglichkeit.

Ähnlich wie Nusinersen ist Risdiplam ein Spleiß-Modifikator für das SMN2-Gen, allerdings handelt es sich hierbei um ein niedermolekulares Medikament ("small molecule"), das oral eingenommen werden kann [89]. Nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt verteilt es sich systemisch im gesamten Körper und überwindet auch die Blut-Hirn-Schranke, um das zentrale Nervensystem zu erreichen. Risdiplam wirkt an zwei Schlüsselstellen der SMN2-prä-mRNA: Es bindet sowohl an die 5'-Spleiß-Stelle von Intron 7 als auch an den Exonic Splicing Enhancer 2 (ESE2) von Exon 7 [89]. Diese duale Bindung stabilisiert die Interaktion des Spleißosoms mit dem Exon 7 und fördert dessen Inklusion in die reife mRNA noch

effizienter [19, 78]. Das Ergebnis ist, ähnlich wie bei Nusinersen, eine erhöhte, aber systemisch verteilte Produktion von funktionsfähigem SMN-Protein [89].

Die Wirksamkeit von Risdiplam wurde in zwei zentralen, randomisierten Studien über ein breites Spektrum von SMA-Patienten nachgewiesen :

FIREFISH-Studie: Diese Studie untersuchte die Wirkung bei symptomatischen Säuglingen mit SMA Typ 1. Ähnlich wie in den Studien zu den anderen Medikamenten erreichte ein signifikanter Anteil der behandelten Säuglinge die Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen, und zeigte ein verbessertes Überleben ohne permanente Beatmung [59].

SUNFISH-Studie: Diese Studie schloss eine sehr breite Population von Patienten im Alter von 2 bis 25 Jahren mit SMA Typ 2 und 3 ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Scores auf der Motor Function Measure 32 (MFM-32). Die mit Risdiplam behandelte Gruppe zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der motorischen Funktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe [66].

Risdiplam wird als Lösung oder Pulver zum Auflösen einmal täglich oral eingenommen. Die Dosis wird an das Körpergewicht angepasst. Die orale Gabe vereinfacht die Verabreichung erheblich und ermöglicht eine systemische Behandlung, die nicht nur die Motoneurone im ZNS, sondern potenziell auch periphere Organe erreicht, in denen das SMN-Protein ebenfalls eine Rolle spielt [73]

Die Anwendung dieser krankheitsmodifizierenden Therapien führt zu signifikanten Verbesserungen der Muskelkraft und motorischen Funktion bei SMA-Patienten, wie sowohl klinische Studien als auch "Real-World-Data" belegen [36]. Besonders ausgeprägt sind diese Effekte bei frühzeitig oder präsymptomatisch behandelten Patienten, was zur Einführung des SMA-Neugeborenenscreenings in vielen Ländern geführt hat [98, 99]. Unter dem Einfluss dieser therapeutischen Optionen ist das Auftreten neuer, abgemilderter SMA-Phänotypen zu erwarten; eine Langzeitbeobachtung der behandelten Patienten ist daher unerlässlich, um die langfristigen Auswirkungen, mögliche nachlassende Effekte oder neue Herausforderungen zu verstehen [86].

1.2. Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine degenerative Erkrankung der oberen und unteren Motoneuronen, erstmals 1874 von Charcot beschrieben [83]. Die Schädigung der kortikospinalen Bahnen im Rückenmark führt zu spastischen Paresen bei Schädigung der oberen Motoneuronen sowie zu Muskelatrophien und schlaffen Paresen bei Schädigung der unteren Motoneuronen [83]. Die Ausprägung der Symptome variiert individuell, was unterschiedliche klinische Bilder erzeugt. Neben der klassischen ALS gibt es Unterformen wie die primäre Lateralsklerose oder das Flail-Arm-Syndrom, bei denen spezifische Bereiche des Nervensystems befallen sind [55].

In Süddeutschland beträgt die altersstandardisierte Inzidenzrate etwa 2,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [83]. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, wobei das mittlere Erkrankungsalter im 7. Lebensjahrzehnt liegt [55, 95]. Etwa 90-95% der Fälle treten sporadisch auf, während 5-10% eine Familienanamnese aufweisen [2, 39]. Das C9orf72-Gen ist in Deutschland die häufigste genetische Mutation bei familiärer ALS [43, 80].

Die ALS beginnt meist spinal; in Europa beginnt die Erkrankung bei etwa einem Drittel an der Bulbärmuskulatur [83]. Ein Drittel der Patienten zeigt Dysphagie und Sprechstörungen [83, 95]. Die respiratorische Insuffizienz aufgrund der Schwäche der Atemmuskulatur ist oft die Todesursache [29, 92, 105]. Kognitive Beeinträchtigungen treten bei etwa 50% der Patienten auf, wobei 5% die Kriterien für eine Frontotemporale Demenz (FTD) erfüllen [82]. Die Diagnose der ALS erfolgt anhand des klinischen Bildes, elektrophysiologischer Tests und bildgebender Verfahren [93].

Studien zeigen, dass über die Hälfte der ALS-Patienten einen Hypermetabolismus aufweist, was mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [46]. Auch ein fortgeschrittenes Alter bei Symptombeginn und ein bulbärer Krankheitsbeginn sind prognostisch ungünstg [15]. Hingegen wird eine stabile Dyslipidämie als potenziell schützender Faktor betrachtet[21, 56] .

Die pathophysiologischen Mechanismen umfassen oxidativen Stress, Veränderungen im Glutamatmetabolismus sowie zelluläre Toxizität durch Proteinaggregate [13, 76, 84]. Die

ALS wird zunehmend als Multisystemerkrankung verstanden, da sie nicht nur die Motoneuronen, sondern auch Stoffwechselwege und andere Systembereiche betrifft [87].

1.2.1. Paresemuster bei ALS

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zeigt charakteristische Muster der Muskelschwäche, die eng mit der Physiologie der kortikomotoneuronalen (*cortico-motoneuronal*, CM) Projektionen zu verschiedenen Muskelgruppen verbunden sind[57]. In einer retrospektiven Analyse von 436 ALS-Patienten sowie in zwei prospektiven Kohortenstudien (92 und 54 Patienten) wurden die Muskelgruppen anhand der *Medical Research Council* (MRC)-Skala bewertet. Es zeigte sich, dass bestimmte Muskelgruppen, die eine stärkere CM-Innervation aufweisen, häufiger und früher von Schwäche betroffen sind. Im Detail waren die Daumenabduktoren schwächer als die Ellenbogenextensoren, die Handextensoren schwächer als die Handflexoren und die Ellenbogenflexoren schwächer als die Ellenbogenextensoren. Bei den unteren Extremitäten waren die Kniebeuger schwächer als die -Strecker, und die Plantar-Extensoren zeigten eine deutlichere Schwäche als die Plantar-Flexoren [57].

1.3. Spinale und bulbäre Muskelatrophie

Spinale und bulbäre Muskelatrophie (SBMA), auch bekannt als Kennedy-Krankheit, ist eine seltene, X-chromosomal vererbte Motoneuronerkrankung, die durch eine Verlängerung des CAG-Trinukleotid-Repeats im Androgenrezeptor (AR)-Gen verursacht wird [91]. Diese Erkrankung führt zu einer progressiven Muskelschwäche und -atrophie, da die Toxizität des mutierten Androgenrezeptors sowohl Neuronen als auch Muskelzellen beeinträchtigt [33]. Sie wurde erstmals 1968 von William R. Kennedy beschrieben, der bei elf Patienten aus zwei verschiedenen Familien einen X-chromosomal rezessiven Vererbungsmodus feststellte [47].

Die Progression der SBMA ist in der Regel langsam, und die meisten Patienten behalten ihre Mobilität bis ins späte Stadium der Erkrankung [4]. Die Prävalenz liegt bei etwa 1–2 pro 100.000 Menschen, wobei die Erkrankung in einigen genetisch isolierten Regionen wie Finnland und den Baltenstaaten häufiger vorkommt [34]. Die ersten Symptome manifestieren sich normalerweise zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, wobei eine negative Korrelation zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn und der Anzahl der CAG-Repeats besteht [4]. Zu den typischen Symptomen gehören proximale Muskelschwäche, Tremor, Muskelkrämpfe sowie bulbäre Symptome wie Schluck- und Sprachstörungen [81].

Die SBMA kann zu Beginn mit der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) verwechselt werden, da beide Erkrankungen ähnliche Symptome zeigen [74]. Neben den motorischen Symptomen treten aber bei der SBMA auch endokrine Manifestationen auf, darunter Gynäkomastie, verringerte Fertilität und testikuläre Atrophie, was auf eine beeinträchtigte Androgenrezeptorfunktion zurückzuführen ist [32]. Da Erkrankung X-chromosomal rezessiv vererbt wird, sind hauptsächlich Männer betroffen, während weibliche Trägerinnen oft asymptomatisch sind oder nur milde Symptome wie Muskelkrämpfe zeigen [44].

Die Diagnose von SBMA erfolgt durch genetische Tests, die das Vorhandensein einer Verlängerung des CAG-Repeats im Androgenrezeptor-Gen bestätigen [91]. Typischerweise haben SBMA-Patienten eine erhöhte Kreatinkinase (CK)-Werte, ein Marker für Muskelabbauprozesse [11]. Neuropathologische Untersuchungen zeigen die Degeneration der Vorderhornzellen des Rückenmarks und primäre myopathische Veränderungen in der

Muskulatur [54]. Therapeutische Ansätze konzentrieren sich derzeit auf eine symptomatische Behandlung, da es noch keine spezifische Therapie gibt, die den Verlauf der Krankheit verändert [27]. Die Pathogenese der spinal-bulbären Muskelatrophie (SBMA) beruht auf einer Trinukleotid-CAG-Expansion im Androgenrezeptor-Gen, die zu einer abnormen Polyglutamin-Kette führt. Diese abnormen Proteine sammeln sich in Muskel- und Nervenzellen an und verursachen toxische Effekte, die letztlich zu Muskelschwäche und Motoneuron-Degeneration führen [14].

1.3.1. Paresemuster bei der SBMA

Bei der SBMA zeigen sich spezifische Atrophiemuster, die sowohl die vorderen als auch die hinteren Oberschenkelmuskeln betreffen, während die medialen Oberschenkelmuskeln weniger stark betroffen sind [50]. Besonders stark betroffen sind der Musculus vastus lateralis (VL) im vorderen Oberschenkelbereich und der Musculus semimembranosus (SM) im hinteren Oberschenkelbereich. Im Bereich der Unterschenkel zeigt SBMA eine deutliche Atrophie in den oberflächlichen und tiefen hinteren Muskelkompartimenten, wie dem Musculus gastrocnemius medialis, Musculus soleus und Musculus gastrocnemius lateralis, während der Musculus tibialis anterior (TA) und Musculus tibialis posterior (TP) weniger stark betroffen sind. Zusätzlich zeigt sich bei der SBMA eine deutliche Atrophie der Bulbärmuskeln, darunter der Kaumuskulatur und Schluckmuskulatur [50].

1.4. Zielsetzung und Forschungsfragen

Die Kenntnis spezifischer Paresemuster ist von entscheidender Bedeutung, um therapieassoziierte Veränderungen in den motorischen Funktionen besser klassifizieren und überwachen zu können. Diese kann auch einen bedeutenden Betrag zur Differentialdiagnose von SMA im Vergleich zu anderen Motoneuronkrankheiten wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und der spinalen Bulbäratrophie (SBMA) bei Erwachsenen leisten. Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist daher die Bestimmung des Paresemusters bei SMA und ein Vergleich mit den Paresemustern bei ALS und SBMA, welche bereits detailliert beschrieben wurden [49, 50, 57]. Zudem kann eine detaillierte Kenntnis der entsprechenden Muster zu einem umfassenderen Verständnis der Krankheitsdynamik und der Wirksamkeit der aktuellen Therapieansätze beitragen.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie im Querschnittsdesign, die an der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm (Deutschland) durchgeführt wurde. Die Wahl eines prospektiven Designs wurde getroffen, um eine standardisierte und konsistente Datenerhebung unter vordefinierten Bedingungen sicherzustellen, was die Qualität und Vergleichbarkeit der erhobenen Muskelkraftdaten maximiert.

Das zentrale Ziel der Studie ist es, das Muster und das Ausmaß der Muskelschwäche bei Patienten mit genetisch gesicherter 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (SMA) zu einem definierten Zeitpunkt detailliert zu erfassen und zu analysieren. Die Erhebung der Daten erfolgte in einem festgelegten Rekrutierungszeitraum von sechs Monaten, wobei alle teilnehmenden Patienten zu einem einzelnen Untersuchungszeitpunkt evaluiert wurden. Dieser Querschnittsansatz wurde gewählt, da er ideal geeignet ist, um eine Momentaufnahme der Krankheitsmanifestation über ein breites Spektrum von Patienten (SMA-Typ 1-4) hinweg zu erhalten und somit ein charakteristisches Paresemuster zu identifizieren.

Zur Quantifizierung der Muskelkraft wurde die Medical Research Council (MRC)-Skala eingesetzt, ein international etabliertes und validiertes Instrument zur standardisierten Bewertung der Muskelkraft in verschiedenen Muskelgruppen[45, 97]. Durch diese methodische Herangehensweise ermöglichte die Studie eine präzise Beschreibung der Muskelschwächeverteilung und die Identifizierung spezifischer Muster, um ein tieferes Verständnis für die Pathophysiologie der SMA zu erlangen.

2.2. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv umfasst 66 Patienten mit genetisch bestätigter 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie.

Die Teilnahme an der Studie war unabhängig von der bereits bestehenden Therapie der Patienten. Dies bedeutet, dass sowohl Patienten, die eine krankheitsmodifizierende Therapie (wie *Nusinersen* oder *Risdiplam*) erhielten, als auch unbehandelte Patienten in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Therapeutische Aspekte spielten bei der Einschlussentscheidung keine Rolle.

Die Kohorte umfasste daher eine breite und diverse Patientenpopulation, die die Heterogenität, der innerhalb der Gruppe der Patienten mit SMA widerspiegelt.

2.2.1. Einschlusskriterien

Einschlusskriterium war die genetisch bestätigte Diagnose einer 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA), nachgewiesen durch eine homozygote Deletion der Exons 7 und/oder 8 des SMN1-Gens oder durch compound-heterozygote Mutationen. Eine Teilnahme war sowohl für minderjähriger als auch volljähriger Patienten möglich, ohne Einschränkungen bezüglich Alters oder Geschlechts. Die Aufnahme war unabhängig von der bestehenden Therapieform, und schloss sowohl Patienten unter krankheitsmodifizierender Therapie (z. B. Nusinersen oder Risdiplam) sowie unbehandelte Patienten ein.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Eine Teilnahme war ausgeschlossen beim Fehlen einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch den Patienten oder, bei minderjährigen Patienten, durch die gesetzlichen Vertreter.

2.3. Rekrutierung und Zeitraum

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen der regulären medizinischen Versorgung in der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm, bei der Mehrzahl der Patienten während stationärer Aufenthalte zur Verabreichung von *Nusinersen*. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich über sechs Monate, von Januar 2021 bis Juni 2021. Während dieser Zeit wurden die Patienten entweder im Rahmen ihrer routinemäßigen intrathekalen Medikamentenverabreichung oder während ambulanter Konsultationen angesprochen. Die Patienten kamen alle vier Monate zur Nusinersen-Gabe oder zur Verlaufskontrolle ihrer Therapie auf die neurologische Station oder in die neurologische Ambulanz.

Die Teilnahme an der Studie wurde im Kontext dieser regulären Besuche besprochen und angeboten. Zusätzlich zur routinemäßigen Behandlung wurde bei Interesse eine detaillierte Untersuchung der Muskelkraft durchgeführt. Alle erforderlichen Informationen zur Studie wurden den Patienten oder ihren gesetzlichen Vertretern vor der Teilnahme bereitgestellt, um eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

2.4. Einverständniserklärung und Ethikkommission

Die Studie wurde im Rahmen des Abteilung für Neurologie der Universität Ulm durchgeführt. Diese hat zum Ziel, eine umfassende Datenbank für Patienten mit Motoneuronerkrankungen, einschließlich spinaler Muskelatrophie, aufzubauen. Alle Studienteilnehmer wurden über den Zweck, den Ablauf und die potenziellen Risiken der Studie informiert, und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Teilnehmer oder, im Falle minderjähriger Patienten, von deren gesetzlichen Vertretern eingeholt.

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Ulm (Nr. 19/12) genehmigt. Dabei wurden ethische Standards und Regularien für klinische Studien beachtet, um das Wohl der Studienteilnehmer sicherzustellen. Alle erhobenen Daten wurden vertraulich behandelt und anonymisiert, um die Privatsphäre der Patienten zu schützen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, und den Patienten wurde das Recht eingeräumt, jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme zu beenden.

2.5. Testverfahren

2.5.1. Medical Research Council-Skala

Zur Messung der Muskelkraft wurde die *Medical Research Council* (MRC)-Skala eingesetzt, ein etabliertes und validiertes Standardverfahren zur quantitativen Bewertung der Muskelkraft [97]. Die MRC-Skala ermöglicht eine detaillierte Einstufung der Muskelkraft auf einer Skala von 0 bis 5, wobei 0/5 für das Fehlen jeglicher Muskelkontraktion und 5/5 für volle Muskelkraft steht. Die Verwendung dieser Methode ist in der klinischen Praxis und Forschung aufgrund ihrer Zuverlässigkeit und einfachen Anwendung weit verbreitet [97].

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt acht Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten systematisch untersucht, um ein umfassendes Bild der Muskelschwäche bei Patienten mit SMA zu erhalten. Dazu gehörten die Beuger und Strecker der Ellbogen, Hände und Knie sowie die Fußheber und -beuger[57]. Diese standardisierte und detaillierte Analyse ermöglichte eine präzise Erfassung und Auswertung der spezifischen Schwächemuster in den betroffenen Muskelgruppen der Patienten.

Die Untersuchung erfolgte in einer standardisierten Weise, um eine hohe Interrater-Reliabilität zu gewährleisten. Zur Prüfung der Ellenbogenbeuger wurde der Patient beispielsweise auf der Untersuchungsliege sitzend positioniert, der Oberarm vom Untersucher stabilisiert und der Patient aufgefordert, den Unterarm gegen den Widerstand des Untersuchers zu beugen. Für die Beurteilung der Kniestrecker saß der Patient auf der Kante der Liege mit im 90-Grad-Winkel hängenden Unterschenkeln und wurde angewiesen, das Bein gegen den auf dem distalen Unterschenkel platzierten Widerstand des Untersuchers zu strecken. Bei sehr schwachen Muskeln (MRC-Grad < 3) wurde die Bewegung zusätzlich in einer Position getestet, in der die Schwerkraft eliminiert war, beispielsweise durch eine Lagerung des Beines auf der Liegefläche. Dieses Vorgehen wurde für alle Muskelgruppen auf beiden Körperseiten konsistent angewendet, um eine präzise und reproduzierbare Datenerhebung sicherzustellen

Während der Studie wurden die MRC-Werte für jede Muskelgruppe auf beiden Körperseiten erhoben. Die Untersuchung wurde von geschulten Untersuchern durchgeführt, um eine konsistente und genaue Bewertung sicherzustellen. Die

gewonnenen Daten ermöglichten es, das Ausmaß der Muskelschwäche zu quantifizieren und Unterschiede zwischen den betroffenen Muskelgruppen zu erfassen, was wichtige Hinweise auf die Progression der Erkrankung und die betroffenen Muskelbereiche bei den verschiedenen SMA-Typen lieferte.

2.5.2. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded

Die *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) ist eine erweiterte Version der ursprünglichen *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS) und wurde speziell entwickelt, um die motorischen Fähigkeiten von Patienten mit spinaler Muskelatrophie, insbesondere den Typen 2 und 3, umfassend zu bewerten. Ursprünglich diente die HFMS als Beurteilungsinstrument für Kinder mit neuromuskulären Erkrankungen. Die ursprüngliche Version wurde für die HFMSE erweitert und modifiziert, um eine größere Bandbreite an motorischen Funktionen abdecken zu können [71].

2.5.2.1. Funktionsweise der HFMSE

Die HFMSE besteht aus 33 Items, die verschiedene Aspekte der motorischen Funktion beurteilen, darunter Rumpfstabilität, Sitzbalance, Transfers (wie Aufstehen aus dem Liegen) sowie Stand- und Gehfähigkeit. Jedes Item wird auf einer Skala von 0 bis 2 bewertet: 0 bedeutet, dass die Aufgabe nicht durchgeführt werden kann, 1 zeigt eine Durchführung mit Kompensation oder Anstrengung, und 2 bedeutet, dass die Aufgabe unabhängig und ohne Kompensation durchgeführt werden kann. Die maximale Punktzahl beträgt 66, wobei höhere Punktzahlen eine bessere motorische Funktion anzeigen. Durch diese differenzierte Bewertung ermöglicht die HFMSE die Beurteilung des motorischen Status der Patienten und die Beobachtung von Veränderungen im Verlauf der Erkrankung.

2.5.2.2. Vorteile der HFMSE

Die HFMSE ist sensitiv für Veränderungen in der motorischen Funktion von SMA-Patienten, was sie zu einem wichtigen Instrument für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs macht [58]. Sie ermöglicht eine detaillierte Differenzierung der Funktionsniveaus zwischen Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden von SMA und bietet eine wichtige Grundlage für die klinische Beurteilung sowie für den Einsatz in therapeutischen Studien. Da die Skala sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen der motorischen Fähigkeiten erfassen kann, eignet sie sich hervorragend als Endpunkt für klinische Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von Behandlungen. Darüber hinaus ermöglicht die HFMSE die Beurteilung verschiedener Bewegungsmuster, die bei SMA-Patienten oft unterschiedlich ausgeprägt sind.

2.5.2.3. Nachteile der HFMSE

Obwohl die HFMSE eine breite Anwendung bei moderat bis schwer betroffenen SMA-Patienten findet, gibt es Einschränkungen bei ihrer Nutzung. Zum einen ist die Skala weniger geeignet für Patienten mit SMA-Typ 1 oder für Patienten, die sehr schwer betroffen sind, da die Aufgaben, die bewertet werden, motorische Fähigkeiten erfordern, über die diese Patienten teilweise gar nicht verfügen. Somit kann die HFMSE bei schwer betroffenen Patienten keine detaillierte Einschätzung ihrer Funktionalität liefern (Main et al., 2013). Ein weiterer Nachteil ist, dass die Bewertung Zeit und Erfahrung erfordert, um eine konsistente und genaue Beurteilung sicherzustellen.

2.5.3. Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)

Im Gegensatz zur HFMSE, die hauptsächlich für die Bewertung von SMA-Typ 2 und 3 entwickelt wurde, richtet sich der *Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) speziell an Patienten mit SMA-Typ 1, die häufig im Säuglingsalter diagnostiziert werden und schwerere motorische Einschränkungen

aufweisen [30, 31]. Der CHOP INTEND wurde entwickelt, um die motorische Funktion in frühen Entwicklungsstadien zu messen und ist besonders sensitiv für die Erkennung von motorischen Veränderungen bei Patienten mit schwerer Muskelschwäche.

2.5.3.1. Funktionsweise des CHOP INTEND

Die Skala umfasst 16 Items, die die motorische Funktion hinsichtlich spontaner Bewegungen, Rumpfsymmetrie und dem Erreichen von motorischen Meilensteinen bewerten. Jede der Aufgaben wird auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet, wobei höhere Punktzahlen eine bessere motorische Funktion anzeigen. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 64, was eine differenzierte Beurteilung des motorischen Status ermöglicht. Der CHOP INTEND erfasst grundlegende motorische Fähigkeiten wie Kopfkontrolle, Beinstrecken und Bewegungen der oberen Extremitäten. Diese Art von Bewertung ist besonders relevant für Säuglinge und Kleinkinder, die nicht in der Lage sind, komplexere motorische Aufgaben durchzuführen.

2.5.3.2. Vorteile des CHOP INTEND

Der CHOP INTEND ist eine bewährte und leicht anwendbare Skala, die speziell darauf ausgelegt ist, die motorische Funktion bei schwer betroffenen SMA-Patienten frühzeitig zu bewerten. Da die Skala auf einfach durchzuführenden motorischen Aufgaben basiert, kann sie sehr gut zur Verlaufskontrolle bei Säuglingen mit SMA-Typ 1 verwendet werden. Darüber hinaus ist sie sensibel genug, um subtile Veränderungen im motorischen Status zu erkennen, was besonders wichtig ist, wenn es darum geht, den Effekt von Therapien wie *Nusinersen* und *Risdiplam* zu bewerten [28]. Ihre Anwendung bietet eine wertvolle Grundlage für klinische Studien und die Beurteilung des Ansprechens auf Therapie bei den jüngsten Patienten.

2.5.3.3. Nachteile des CHOP INTEND

Der CHOP INTEND hat jedoch seine Einschränkungen: Die Skala ist spezifisch für Säuglinge und Kleinkinder und daher nicht geeignet für ältere Kinder, Jugendliche oder Erwachsene mit SMA. Zudem beschränken sich die Items auf grundlegende motorische Fähigkeiten, wodurch keine differenzierte Bewertung von Patienten möglich ist, die weniger stark betroffen sind oder bereits weiterentwickelte motorische Fähigkeiten besitzen.

2.5.4. 6-Minuten-Gehstrecke

Der 6-Minuten-Gehstreckentest (6MWT) ist ein weitverbreiteter funktioneller Test zur Beurteilung der Gehfähigkeit und Ausdauer bei verschiedenen chronischen und neuromuskulären Erkrankungen, einschließlich der SMA. Ursprünglich wurde der Test zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit entwickelt, hat aber auch bei SMA-Patienten, insbesondere bei Typ 3, Anwendung gefunden [60].

2.5.4.1. Funktionsweise des 6MWT

Beim 6MWT wird die maximale Strecke gemessen, die ein Patient in sechs Minuten auf einer flachen, geraden Strecke zurücklegen kann. Dabei werden Gehgeschwindigkeit, Durchhaltevermögen sowie die Notwendigkeit von Pausen erfasst. Der Test ist so konzipiert, dass er die funktionelle Kapazität im Alltag widerspiegelt und auf einfache Weise die Gehfähigkeit des Patienten objektiv misst.

2.5.4.2. Vorteile des 6MWT

Der 6MWT ist einfach und leicht durchzuführen und benötigt nur minimale Ausstattung. Er ermöglicht die Messung der Ausdauer und Leistungsfähigkeit im Alltag, was insbesondere für SMA-Typ 3 relevant ist, da diese Patienten in der Regel eine gewisse Gehfähigkeit besitzen. Der Test ist zudem sensitiv für Veränderungen Gehfähigkeit, die im Verlauf der

Erkrankung oder unter Therapie auftreten können, und bietet damit eine wichtige Möglichkeit, den Effekt von Behandlungsmaßnahmen zu bewerten.

2.5.4.3. Nachteile des 6MWT

Der Test ist jedoch nur für Patienten geeignet, die zumindest teilweise gehfähig sind. Bei schwerer betroffenen Patienten mit SMA-Typ 1 oder fortgeschrittenem Typ 2, die nicht mehr in der Lage sind, eigenständig zu gehen, ist der Test nicht durchführbar. Zudem kann das Ergebnis des 6MWT durch externe Faktoren wie Motivation, körperliche Tagesform und Umgebungsbedingungen beeinflusst werden, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränken kann.

2.6. Statistische Analyse

Für die Durchführung der statistischen Analysen wurde die Software SPSS, Version 26 (IBM SPSS Statistics, USA) verwendet. Die Erstellung der Graphiken erfolgte mit der Software GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden aufgrund der Verteilung der Daten der Median und der Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Diese Maße bieten eine Zusammenfassung der zentralen Tendenz und der Variabilität der Daten.

Für den Vergleich der Muskelgruppen wurde ein zweistufiges Verfahren angewendet:

2.6.1. Vergleich zwischen rechter und linker Körperhälfte

Zunächst wurde untersucht, ob innerhalb der entsprechenden Muskelgruppen ein Unterschied zwischen der Muskelstärke auf der rechten und linken Körperseite besteht. Hierzu wurde der aufgrund der Datenverteilung der nichtparametrische zweiseitige Vorzeichen-Test (Sign-Test) verwendet. Diese erste Analyse ergab für keine der Muskelgruppen einen signifikanten Unterschied zwischen der rechten und linken Seite. Daher konnten die MRC-Messungen der beiden Körperseiten zusammengefasst und im Folgenden kollektiv analysiert werden.

2.6.2. Unterschiede zwischen verschiedenen Muskelgruppen

Nach Zusammenfassung der Daten der beiden Körperhälften wurde der zweiseitige Vorzeichen-Test erneut angewendet, um mögliche Unterschiede in der Stärke zwischen den verschiedenen Muskelgruppen zu untersuchen. Durch diesen Test können systematische Abweichungen aufgedeckt werden, indem die Richtung und das Ausmaß der Unterschiede zwischen den gemessenen Muskelgruppen erfasst werden. Der zweiseitige Vorzeichen-Test ermöglichte somit eine differenzierte Betrachtung der

Muskelschwächemuster, was zur Identifizierung spezifischer Muster der Muskelschwäche bei Patienten mit SMA beitrug. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt.

2.6.3. Vergleich zwischen den verschiedenen SMA-Typen

Zusätzlich wurde eine umfassende statistische Analyse durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den verschiedenen Typen der Spinalen Muskelatrophie (SMA) – Typ 1, 2 und 3 – über verschiedene Muskelgruppen hinweg zu untersuchen. Hierfür kam der Mann-Whitney U-Test zum Einsatz. Das Signifikanzniveau α wurde auf 0,05 festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten und deskriptive Statistik

Die Studienpopulation umfasste 66 Patienten, wobei alle vier Typen der spinalen Muskelatrophie vertreten waren: SMA-Typ 1 (7 Patienten), SMA-Typ 2 (28 Patienten), SMA-Typ 3 (28 Patienten) und SMA-Typ 4 (3 Patienten).

Die Geschlechterverteilung zeigte eine leichte Überrepräsentation von männlichen Patienten (59,1 %). Die Verteilung innerhalb der einzelnen Gruppen variierte leicht: 42,9 % der SMA-Typ-1-Patienten waren männlich, 57,1 % der SMA-Typ-2-Patienten, 64,3 % der SMA-Typ-3-Patienten und 66,7 % der SMA-Typ-4-Patienten.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 33,6 Jahre (Standardabweichung ±15,2 Jahre). Bei der Betrachtung der einzelnen Subgruppen war das Durchschnittsalter in der SMA-Typ-1-Gruppe mit 17,9 Jahren (±4,5 Jahre) am niedrigsten, gefolgt von den SMA-Typ-2-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 26,4 Jahren (±11,3 Jahre). Die Patienten der SMA-Typ-3-Gruppe waren im Durchschnitt 43,0 Jahre alt (±13,6 Jahre), und die SMA-Typ-4-Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 49,0 Jahren (±9,6 Jahre). Bezüglich der genetischen Merkmale stellte sich die Anzahl der SMN2-Kopien zwischen den Subgruppen wie folgt dar: SMA-Typ-1-Patienten wiesen 2 bis 3 Kopien auf, SMA-Typ-2-Patienten 2 bis 4 Kopien, SMA-Typ-3-Patienten 2 bis 5 Kopien und SMA-Typ-4-Patienten 4 Kopien.

Bezüglich der medikamentösen Behandlung ergab sich Folgendes: 81,8 % der gesamten Studienpopulation wurde mit Nusinersen behandelt. 7,6 % der Studienpopulation waren SMA-Typ-1-Patienten, die Nusinersen erhielten; 30,3 % waren SMA-Typ-2-Patienten mit Nusinersen-Behandlung; 39,4 % auf SMA-Typ-3-Patienten, die Nusinersen erhielten; und 4,6 % SMA-Typ-4-Patienten, die mit Nusinersen behandelt wurden.

18,2 % der Patienten wurden mit Risdiplam behandelt, die wie folgt verteilt waren: 3,0 % der gesamten Studienpopulation waren SMA-Typ-1-Patienten; 12,1 % SMA-Typ-2-Patienten und 3,0 % SMA-Typ-3-Patienten.

Hinsichtlich der funktionellen Messungen zeigten sich folgende Ergebnisse: Der Median der HFMSE-Werte betrug für SMA-Typ-2-Patienten 2 (Bereich 0–19), für SMA-Typ-3-Patienten 13 (Bereich 2–66) und für SMA-Typ-4-Patienten 58 (Bereich 58–62). Für SMA-Typ-1-Patienten wurden keine HFMSE-Werte erhoben, da diese aufgrund ihrer motorischen Einschränkungen nicht in der Lage sind, den Test durchzuführen. Der Median des CHOP INTEND betrug für SMA-Typ-1-Patienten 11 (Bereich 3–25) und für SMA-Typ-2-Patienten 29 (Bereich 1–39). Für die Patienten mit SMA-Typen 3 und 4 wurde der Test nicht durchgeführt.

Der Median der 6-Minuten-Gehstrecke betrug für SMA-Typ 3 Patienten 510 Meter (Bereich 353–690 Meter) und für SMA-Typ-4-Patienten 565 Meter (Bereich 556–648 Meter). Für SMA-Typ 1 und 2 wurde der Test nicht durchgeführt, da diese nicht gehfähig sind.

Die Ergebnisse der diesbezüglichen deskriptiven Statistik sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) dargestellt:

Tabelle 2: Demografische Daten und deskriptive Statistik der funktionellen Messungen, gesamt und nach SMA-Typ

(Modifiziert nach Uzelac et al. [96], veröffentlicht unter der Lizenz CC BY-NC 4.0 https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/, erhoben an SMA-Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2021)

	Gesamt	**SMA 1**	**SMA 2**	**SMA 3**	**SMA 4**
N	66	7	28	28	3
Geschlecht (% männlich)	59.1	42.9	57.1	64.3	66.7
Alter(Jahre, Durchschnitt ± SD)	33,6 (±15,2)	17,9 (±4,5)	26,4 (±11,3)	43,0 (±13,6)	49,0 (±9,6)
Kopien von SMN2		2-3	2-4	2-5	4
Nusinersen (N, %)	54 (81,8%)	5 (7,6%)	20 (30,3%)	26 (39,4%)	3 (4,6%)
Risdiplam (N, %)	12 (18,2%)	2 (3,0%)	8 (12,1%)	2 (3,0%)	0
HFMSE(Median, Bereich)	-	-	2 (0-19)	13 (2-66)	58 (58-62)
CHOP INTEND (Median, Bereich)	-	11 (3-25)	29 (1-39)	-	-
6-Minuten-Gehstrecke in Metern (Median, Bereich)	-	-	-	510 (353-690)	565 (556-648)

3.2. Muskelkraft und Paresemuster bei SMA

Die Muskelkraft der Patienten wurde mit Hilfen der *Medical Research Council* (MRC)-Skala gemessen, um die spezifischen Schwächemuster verschiedener Muskelgruppen zu analysieren. Wie bereits erwähnt wird im Rahmen der MRC-Skala die Muskelkraft auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet, wobei 0 für keine Muskelkontraktion und 5 für volle Muskelkraft steht. Eine detaillierte Analyse der MRC-Werte zeigt, dass es bei den SMA-Patienten deutliche Unterschiede in der Muskelkraft zwischen verschiedenen Muskelgruppen gibt.

Einige Muskelgruppen wiesen bei einer kleineren Gruppe von Patienten volle Kraft auf, definiert als MRC-Grad 5. Die Muskelgruppen, die am häufigsten volle Kraft zeigten, waren die Ellenbogenbeuger, Handbeuger und Handstrecker. Bei 12,1 % der Patienten wurde in mindestens einem Arm in diesen Muskelgruppen volle Stärke gemessen. Dies deutet darauf hin, dass diese Muskelgruppen bei SMA-Patienten tendenziell weniger betroffen sind als andere. Weitere Muskelgruppen, die bei einem kleineren Prozentsatz der Patienten volle Kraft zeigten, waren die Fußbeuger (5,3 %), Fußheber (3,8 %), Kniestrecker (2,3 %), Ellenbogenstrecker (1,5 %) und Kniebeuger (0,8 %).

Die Muskelkraftverteilung über verschiedene Muskelgruppen wird in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Abbildung 1 fasst die Kraftverteilung über die verschiedenen Muskelgruppen zusammen, indem sie den Median der MRC-Werte sowie die Bandbreite (Minimum und Maximum) für jede Muskelgruppe innerhalb der Patientenpopulation zeigt. Die Abbildung 2 veranschaulicht das spezifische Muster der Paresen bei spinaler Muskelatrophie (SMA), amyotropher Lateralsklerose (ALS) und spinobulbärer Muskelatrophie (SBMA), wobei stärker betroffene Muskelgruppen blau markiert sind. Im Vergleich zu ALS sind bei SMA die Strecker der Ellbogen und Knie stärker betroffen, während die Beuger weniger beeinträchtigt sind. In den distalen Muskelgruppen ist das Paresemuster bei beiden Erkrankungen ähnlich. Bei SBMA hingegen sind die Beuger der Oberschenkel- und Wadenmuskulatur stärker betroffen als die Strecker, und alle Armmuskeln sind relativ gleichmäßig beeinträchtigt. Insgesamt bieten die Abbildungen eine klare Darstellung der Variabilität der Muskelkraft und der typischen Paresemuster bei

verschiedenen neurologischen Erkrankungen, was eine differenzierte Betrachtung der Muskelkraftverteilung ermöglicht.

3.2.1. Vergleich der Muskelkraft in verschiedenen Muskelgruppen

In diesem Abschnitt wird der Vergleich der verbleibenden Muskelstärke zwischen verschiedenen Muskelgruppen bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) dargestellt. Untersucht wurden Unterschiede in der Kraft zwischen proximalen und distalen Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten, insbesondere hinsichtlich der relativen Kraftunterschiede zwischen Beugern und Streckern in den jeweiligen Bereichen.

Bei den proximale Muskelgruppen der oberen Extremitäten zeigte sich, dass Ellenbogenbeuger (Medianwert 3,0, Bandbreite 2,0-3,0) signifikant stärker waren als Ellenbogenstrecker (Median 1,0, Bandbreite 0,0-2,0; $p<0,001$). Dies zeigt, dass bei SMA-Patienten die Beuger der Ellenbogen relativ stärker erhalten sind, während die Strecker mehr betroffen sind. Ein entsprechendes Ergebnis zeigte sich hinsichtlich der Handmuskeln: Die Handbeuger erreichten hinsichtlich der Muskelstärke einen Medianwert von 3,0 bei einer Bandbreite von 2,0-3,8, und waren signifikant stärker als die Handstrecker, die einen Medianwert von 3,0 bei einer Bandbreite von 1,0-3,0 aufwiesen ($p=0,004$). Insgesamt waren die Handmuskeln (Median 3,0, Bandbreite 1,5-3,5) deutlich stärker als die Ellenbogenmuskeln (Median 2,0, Bandbreite 1,5-2,7; $p<0,001$).

Bei den Finger- und Daumenmuskeln zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede: Die Fingerbeuger mit einem Medianwert von 3,0 und einer Bandbreite von 2,0-4,0 waren signifikant stärker als die Fingerstrecker mit einem Median von 3,0 und einer Bandbreite von 1,0-3,0 ($p<0,001$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei den Daumenmuskeln, wobei die Daumenbeuger (Median 3,0, Bandbreite 3,0-4,0) stärker waren als die Daumenstrecker (Median 3,0, Bandbreite 1,0-3,0; $p<0,001$). Insgesamt wiesen die Daumenmuskeln eine höhere verbleibende Kraft auf als die Muskeln der anderen Finger (Median 3,0, Bandbreite 2,0-3,5 vs. Median 3,0, Bandbreite 1,5-3,5; $p=0,004$).

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die Kraft der Beuger in den oberen Extremitäten bei SMA-Patienten tendenziell stärker erhalten bleibt als die der Strecker.

Die unteren Extremitäten zeigten ein ähnliches Muster hinsichtlich der Muskelschwäche. Die Kniestrecker wiesen einen Medianwert von 0,0 (Bandbreite 0,0-1,0) auf, während die Kniebeuger im Vergleich dazu stärker waren mit einem Median von 1,0 (Bandbreite 1,0-2,0; $p<0,001$). Ähnliche Unterschiede wurden bei den Fußmuskeln beobachtet, wobei sich bezüglich der Fußheber ein Medianwert von 1,0 (Bandbreite 0,0-1,0) und bezüglich der Fußbeuger ein Medianwert von 2,0 (Bandbreite 2,0-3,0; $p=0,001$) ergab.

Die Abbildung 1 zeigt die MRC-Werte aller bewerteten Muskelgruppen. Signifikante Unterschiede in der Muskelkraft (auf einem Signifikanzniveau von $p<0,01$) sind durch "***" gekennzeichnet.

Zusammenfassend zeigt sich bei SMA ein charakteristisches Paresemuster, bei dem proximale und distale Muskelgruppen unterschiedlich stark betroffen sind. Insbesondere die Beuger der oberen Extremitäten, wie Ellenbogen- und Handbeuger, zeigen in der Regel eine bessere Muskelkraft als die Strecker.

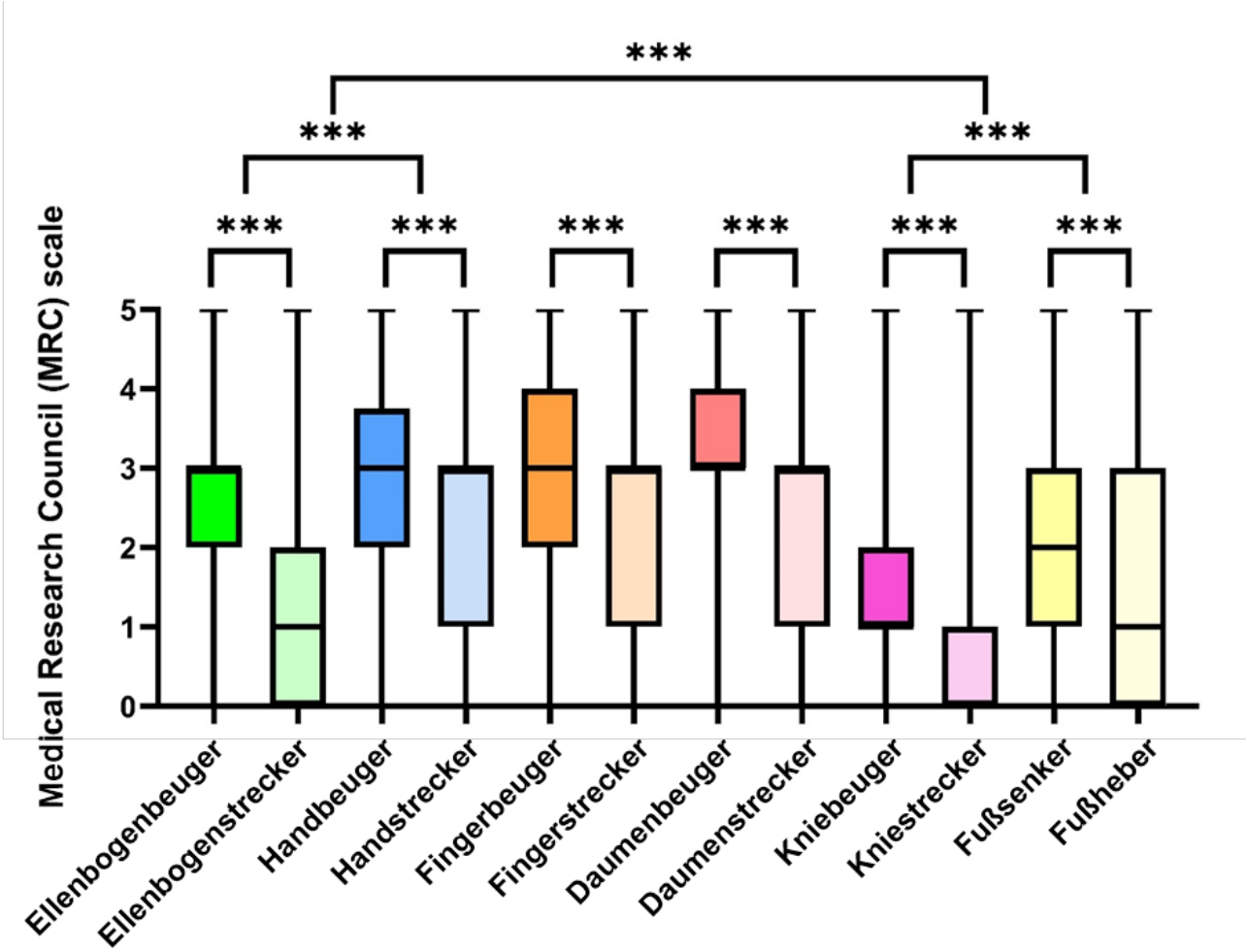


Abbildung 1: MRC-Werte für verschiedene Muskelgruppen (Median, Minimum bis Maximum) und Vergleiche zwischen den Muskelgruppen.

(***: p<0,01) (Modifiziert nach Uzelac et al. [96], veröffentlicht unter der Lizenz CC BY-NC 4.0 https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/, erhoben an SMA-Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2021)

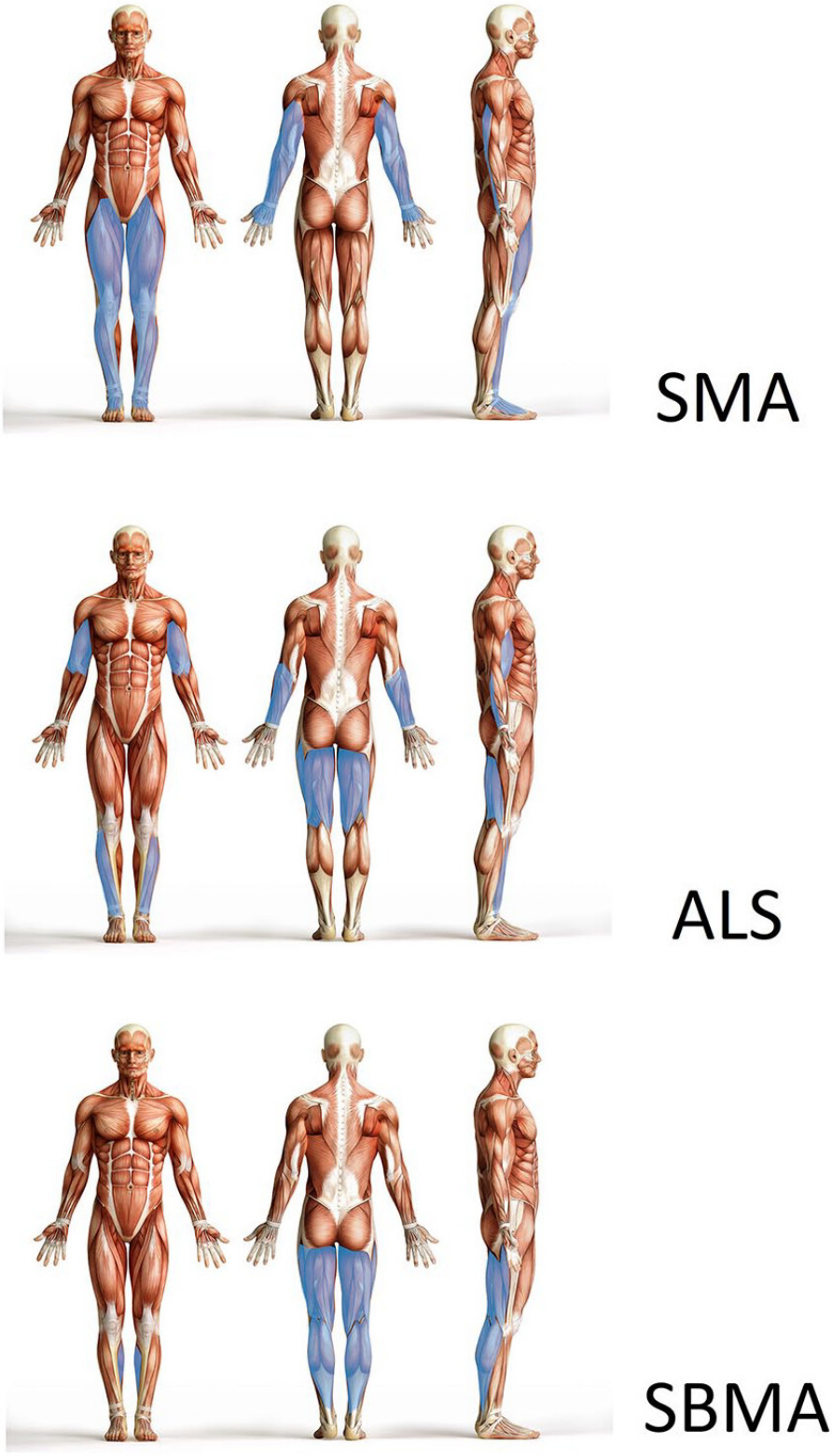


Abbildung 2: Muster der Paresen bei SMA, ALS und SBMA. Besonders stark betroffene Muskelgruppen sind blau markiert.

(Modifiziert nach Uzelac et al. [96], veröffentlicht unter der Lizenz CC BY-NC 4.0 https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/, erhoben an SMA-Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2021)

3.3. Vergleich zwischen den verschiedenen SMA-Typen

Eine detaillierte Analyse der Muskelkraftdaten nach SMA-Typen siehe Tabelle 3 bestätigt nicht nur die klinisch etablierte Abstufung des Schweregrads, sondern zeigt auch, dass das charakteristische Paresemuster in allen untersuchten Gruppen präsent ist. Wie erwartet, spiegeln die Unterschiede in den Kraftniveaus die klinische Klassifikation wider: Patienten mit SMA-Typ 1 wiesen die niedrigste Muskelkraft auf, gefolgt von Typ II und Typ III. Die Daten für SMA-Typ 4 wurden aufgrund der geringen Fallzahl (n=3) nicht in die statistischen Vergleiche einbezogen, zeigten aber deskriptiv in allen Muskelgruppen die höchsten Kraftwerte und entsprachen damit der mildesten Verlaufsform.

3.3.1. Vergleich zwischen SMA-Typ 1 und Typ 2

Der Vergleich zwischen den beiden schwersten Formen der SMA ergab ein differenziertes Bild. Während die Muskelkraft bei Typ-II-Patienten tendenziell höher war, erreichten die Unterschiede nicht in allen Muskelgruppen statistische Signifikanz. Insbesondere bei den am schwersten betroffenen Muskelgruppen wie den Ellenbogenstreckern (Mittelwert 0,5 bei Typ 1 vs. 0,7 bei Typ 2) und den Kniestreckern (0,1 bei Typ 1 vs. 0,3 bei Typ 222) war der Unterschied minimal und statistisch nicht signifikant. Dies deutet auf einen möglichen Bodeneffekt hin, bei dem die Kraft in diesen Muskelgruppen bei beiden Typen bereits so stark reduziert ist, dass kaum noch ein Unterschied messbar ist. Signifikante Unterschiede zeigten sich hingegen in Muskelgruppen mit etwas höherer Restfunktion, wie den Handbeugern (1,3 bei Typ 1 vs. 2,3 bei Typ 2) und den Fußhebern (0,2 bei Typ 1 vs. 1,2 bei Typ 2), was auf eine funktionell relevantere Abgrenzung in den distaleren Muskelpartien hindeutet.

3.3.2. Vergleich zwischen SMA-Typ 2 und Typ 3

Im Gegensatz dazu war der Kraftunterschied zwischen Patienten mit SMA-Typ 2 und Typ 3, die die Grenze zwischen nicht-gehfähig und gehfähig markieren, durchgehend und hochsignifikant. Patienten mit Typ III waren in allen untersuchten Muskelgruppen deutlich stärker als Patienten mit Typ II. Besonders eindrücklich war der Unterschied bei den Handstreckern, wo die mittlere Kraft bei Typ-3-Patienten (MRC 3,6) mehr als doppelt so hoch lag wie bei Typ-II-Patienten (MRC 1,5). Eine ähnlich große Diskrepanz zeigte sich bei den für die Gehfähigkeit entscheidenden Kniebeugern (1,1 bei Typ 2 vs. 2,0 bei Typ 3) und Fußhebern (1,2 bei Typ 2 vs. 2,6 bei Typ 3). Diese quantitativen Daten untermauern eindrücklich die funktionelle Kluft zwischen diesen beiden SMA-Typen.

Tabelle 3: Deskriptive Analyse der Muskelkraftdaten in verschiedenen Muskelgruppen bei Patienten mit SMA Typ 1–4.

(Modifiziert nach Uzelac et al. [96], veröffentlicht unter der Lizenz CC BY-NC 4.0 https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/, erhoben an SMA-Patienten, Universitätsklinikum Ulm 2021)

Muskelgruppe	**SMA-Typ 1**		**SMA-Typ 2**		**SMA-Typ 3**		**SMA-Typ 4**	
N	7		28		28		3	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Ellenbogenstrecker	0.5	0.1	0.7	0.2	2.1	1.4	3.0	0.0
Ellenbogenbeuger	1.4	1.2	2.4	1.0	3.3	1.0	5.0	0.0
Handstrecker	1.2	1.1	1.5	1.2	3.6	1.0	4.3	0.8
Handbeuger	1.3	1.1	2.3	1.2	3.4	1.0	4.5	0.5
Fingerstrecker	1.2	1.1	1.6	1.0	3.3	0.8	3.8	0.8
Fingerbeuger	1.7	1.1	2.4	1.1	3.6	1.0	4.2	0.8
Daumenstrecker	1.0	0.5	2.1	1.1	3.2	0.8	3.5	0.5
Daumenbeuger	1.7	0.9	2.6	0.9	3.8	0.8	4.5	0.8
Kniestrecker	0.1	0	0.3	0.2	1.1	1.0	2.7	0.5
Kniebeuger	1.0	0.6	1.1	0.6	2.0	1.1	3.7	0.5
Fußheber	0.2	0.1	1.2	1.1	2.6	1.6	4.0	0.6
Fußsenker	0.9	0.4	1.5	1.0	2.6	1.2	3.8	0.8

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen die Annahme eines spezifischen Paresemusters bei SMA-Patienten, das durch eine ausgeprägte Muskelschwäche der unteren Extremitäten, insbesondere der proximalen Muskelgruppen, gekennzeichnet ist. Dieses Muster unterscheidet sich deutlich von demjenigen bei der Amyotrophen Lateralsklerose, der häufigsten Motoneuronerkrankung bei Erwachsenen, und anderen vergleichbaren Erkrankungen, und bietet dadurch wichtige diagnostische Anhaltspunkte.

4.1. Vergleich des Paresemusters bei SMA und ALS

Während bei SMA die Muskelschwäche primär die proximalen Muskeln der unteren Extremitäten betrifft, ist bei ALS die Schwäche in den distalen Muskeln der oberen Extremitäten ausgeprägter [57]. Ein diagnostisches Merkmal von ALS ist die Schwäche in Daumenmuskeln, Hand-/Fingerextensoren, Ellenbogenbeugern, Kniebeugern und Fußhebern. Ein charakteristisches Muster bei ALS ist das "Split-Hand"-Syndrom, das durch eine ausgeprägte Schwäche und Atrophie des Musculus abductor pollicis brevis und des ersten dorsalen Interosseus gekennzeichnet ist, bei relativer Schonung des Musculus abductor digiti minimi [102]. Die Beteiligung der intrinsischen Handmuskulatur wird auf den kortikalen Einfluss, insbesondere des monosynaptischen kortikomotoneuronalen (CM) Inputs, zurückführt. Erklärt wird dies dadurch, dass bei ALS die Muskelgruppen, die die stärkste direkte CM-Innervation durch phylogenetisch jüngere monosynaptische Inputs erhalten, am schwersten betroffen sind [23, 24, 57, 64].

Interessanterweise zeigen Patienten mit SMA neben der dominierenden proximalen Muskelschwäche in den Beinen das sogenannte "umgekehrte Split-Hand"-Phänomen, bei dem der erste dorsale Interosseus-Muskel stärker betroffen ist als der Musculus abductor digiti minimi, während der Musculus abductor pollicis brevis relativ gut erhalten bleibt. Diese Erkenntnisse basieren auf elektrophysiologischen Untersuchungen mit dem Motor

Unit Number Index [35]. Das "umgekehrte Split-Hand"-Phänomen kann ebenfalls als spezifisches Muster der Muskelschwäche bei SMA betrachtet werden und zur klinischen Differenzierung von ALS und anderen Motoneuronerkrankungen beitragen [85, 104].

4.2. Paresemuster bei SBMA

Die spinale und bulbäre Muskelatrophie, weist ebenfalls ein charakteristisches Paresemuster auf, das sich von SMA und ALS unterscheidet. Bei SBMA sind die proximalen Beinmuskeln stärker betroffen als die Arm- und Handmuskeln, und die Zungenmuskulatur weist eine Veränderung auf, die sich in der Muskel-MRT mit einem erhöhten Fettanteil darstellt [50]. Obwohl die Zungenatrophie bei SBMA deutlich ausgeprägt ist, ist klinisch keine Dysarthrie festzustellen [17]. Zudem zeigen die unteren Extremitäten bei SBMA eine höhere Fettinfiltration im Vergleich zu ALS [50]. In der Oberschenkelmuskulatur ist eine relative Aussparung der medialen Muskelgruppen (Musculus adductor magnus, Musculus sartorius, Musculus soleus) zu beobachten, während die hinteren Oberschenkelmuskeln und der Musculus quadriceps frühzeitig betroffen sind. In der Unterschenkelmuskulatur sind die tiefen und oberflächlichen Wadenmuskeln (Musculus gastrocnemius, Musculus soleus und Musculus tibialis posterior) besonders betroffen, wobei eine relative Aussparung des Musculus tibialis anterior zu beobachten ist [50]. Diese MRI-Befunde korrelieren gut mit funktionellen Bewertungsskalen wie der ALS Functional Rating Scale - Revised und der SBMA Functional Rating Scale [37, 38].

In Bezug auf das Paresemuster der Arme zeigt sich bei der SBMA eine diversere Beteiligung, bei der Fingerstrecker und Ellenbogenbeuger am häufigsten betroffen sind. Die Schwäche betrifft sowohl distale als auch proximale Armmuskeln, wobei keine klare Präferenz für Flexoren oder Extensoren zu erkennen ist [38]. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu ALS ist die zusätzliche unmittelbare Beteiligung der Muskulatur bei SBMA, was auf eine unterschiedliche Pathogenese hinweist [50]. Während bei ALS vor allem die Degeneration der Motoneuronen im Vordergrund steht, spielt bei SBMA die myogene Komponente eine bedeutende Rolle, was möglicherweise das spezifische Muster der Muskelschwäche und die Anfälligkeit bestimmter Muskelgruppen erklärt [54].

4.3. Klinische Relevanz des Paresemusters zur Differenzierung von SMA, ALS und SBMA

Das spezifische Paresemuster in proximalen und distalen Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten kann dazu genutzt werden, zwischen den verschiedenen Motoneuronerkrankungen zu unterscheiden [57]. Allgemein zeigen distale Muskelgruppen bei SMA und ALS ähnliche Muster der Muskelschwäche, wobei insbesondere Finger- und Handstrecker sowie Fußheber betroffen sind. Der Hauptunterschied liegt jedoch in den proximalen Muskelgruppen: Während bei SMA die Ellenbogen- und Kniestrecker deutlich schwächer sind, zeigen ALS-Patienten eine ausgeprägtere Schwäche der Ellenbogen- und Kniebeuger. Bei SBMA sind die hinteren Beinbeuger (Oberschenkel- und Wadenmuskulatur) besonders betroffen, während in den weniger betroffenen Armen kein eindeutiges Muster hinsichtlich Flexoren und Extensoren feststellbar ist.

4.4. Limitationen der Studie

Die vorliegenden Ergebnisse müssen im Kontext einiger methodischer Limitationen interpretiert werden. Ein wesentlicher Punkt ist das prospektive Querschnittsdesign der Studie. Dieses erlaubt zwar eine detaillierte Momentaufnahme des Paresemusters, lässt jedoch keine Rückschlüsse auf die longitudinale Entwicklung oder Progression der Muskelschwäche im Zeitverlauf zu. Es bleibt unklar, ob das beobachtete Muster bereits früh im Krankheitsverlauf etabliert wird oder sich über Jahre entwickelt.

Eine weitere Limitation stellt die Heterogenität des Studienkollektivs dar. Die Patienten befanden sich in unterschiedlichen Krankheitsstadien (SMA-Typ 1–4) und ein Großteil erhielt bereits krankheitsmodifizierende Therapien wie Nusinersen oder Risdiplam. Obwohl dies die klinische Realität widerspiegelt, kann der Einfluss der Therapie auf das Paresemuster nicht von der natürlichen Krankheitsprogression getrennt werden. Die hier dargestellten Ergebnisse beschreiben somit das Paresemuster in einer bereits behandelten Population.

Schließlich basiert die Erfassung der Muskelkraft auf der Medical Research Council (MRC)-Skala. Obwohl diese Skala klinisch etabliert ist, handelt es sich um eine ordinale Skala mit bekannten Nachteilen. Insbesondere ist sie im oberen Kraftbereich (Grad 4 bis 5) wenig sensitiv für feine Unterschiede und die Stufen sind nicht linear. Quantitative Messmethoden wie die Dynamometrie könnten zukünftig ein differenzierteres Bild liefern. Zudem war die Fallzahl für Patienten mit SMA-Typ 4 mit n=3 sehr klein, weshalb die Ergebnisse für diese Subgruppe nur deskriptiven Charakter haben und nicht verallgemeinert werden können.

4.5. Bedeutung für Therapie, Rehabilitation und zukünftige Forschung

Die detaillierte Charakterisierung des Paresemusters bei SMA hat weitreichende Implikationen, die über die reine Differentialdiagnostik hinausgehen. Sie bietet eine wertvolle Grundlage für die Optimierung therapeutischer Strategien, die gezielte Planung rehabilitativer Maßnahmen und die Formulierung präziser Fragestellungen für zukünftige Forschungsvorhaben.

4.5.1. Klinische Relevanz für die individualisierte Therapieplanung

Da es sich um eine Beobachtungsstudie in einer bereits heterogen behandelten Kohorte handelt, konnte der Einfluss spezifischer SMA-Therapien auf das Paresemuster nicht direkt analysiert werden. Dennoch liefern die Ergebnisse wichtige Hinweise für die klinische Praxis und zukünftige Langzeitstudien. Bei der Bewertung von Therapieeffekten ist es sinnvoll, einen Fokus auf Muskelgruppen mit moderater Restfunktion (MRC-Kraftgrad 3-4) zu legen, da diese am ehesten eine messbare funktionelle Reaktion auf die Behandlung zeigen könnten. Unsere Daten zeigen, dass hierzu bei vielen Patienten insbesondere die Ellenbogen- und Handbeuger gehören. Diese Muskelgruppen könnten als Indikatoren für eine frühe therapeutische Wirksamkeit dienen. Umgekehrt könnten Muskelgruppen mit sehr ausgeprägter Schwäche (MRC-Kraftgrad 0-2), wie die Kniestrecker, weniger empfindlich auf therapeutische Verbesserungen reagieren, was bei der Festlegung realistischer Therapieziele berücksichtigt werden muss.

4.5.2. Konsequenzen für physiotherapeutische und rehabilitative Strategien

Die Erkenntnis eines spezifischen Musters der Muskelschwäche – insbesondere die Beobachtung, dass Streckermuskeln an Knie und Ellenbogen signifikant schwächer sind als ihre beugenden Gegenspieler – hat direkte Konsequenzen für die Physiotherapie.

Gezieltes Training: Physiotherapeutische Ansätze sollten sich gezielt auf die Kräftigung der schwächeren Extensoren konzentrieren, um muskulären Dysbalancen und der Entwicklung von Kontrakturen entgegenzuwirken. Ein Fokus auf die Knie- und Hüftstreckung ist essentiell, um die Rumpfstabilität und, falls vorhanden, die Steh- und Gehfähigkeit zu erhalten oder zu verbessern.

Hilfsmittelversorgung: Das Wissen um die Schwäche spezifischer Muskelgruppen ermöglicht eine proaktivere und gezieltere Hilfsmittelversorgung. Eine nachgewiesene Schwäche der Kniestrecker (M. quadriceps femoris) kann beispielsweise die frühzeitige Verordnung von Knie-Orthesen (z.B. KAFO) rechtfertigen, um die Gelenkstabilität zu sichern und ein sicheres Stehen zu ermöglichen. Analog kann eine Schwäche der Hand- und Fingerextensoren durch Handgelenkschienen kompensiert werden, um die Greiffunktion im Alltag zu verbessern.

Eine individuelle Analyse der betroffenen Muskelgruppen kann somit eine genauere klinische Beurteilung ermöglichen und einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung personalisierter, an die spezifischen motorischen Defizite des Patienten angepasster Therapie- und Rehabilitationsansätze leisten.

4.5.3. Ausblick und Fragestellungen für die zukünftige Forschung

Mit der Einführung krankheitsmodifizierender Therapien ist das Auftreten neuer, abgemilderter Phänotypen der SMA zu erwarten. Dies wirft die zentrale Frage auf, ob diese Therapien das hier beschriebene, charakteristische Paresemuster grundlegend verändern oder ob sie vorwiegend quantitative Effekte auf die Muskelkraft haben, ohne das Muster der relativen Muskelbeteteiligung wesentlich zu beeinflussen. Um diese und weitere Fragen zu beantworten, sind zukünftige, prospektive Studien unerlässlich. Konkrete Forschungsfragen könnten sein:

Veränderung des Paresemusters im Längsschnitt: Eine zukünftige prospektive Längsschnittstudie sollte mittels quantitativer Methoden (z. B. Dynamometrie) und bildgebender Verfahren (z. B. quantitative Muskel-MRT zur Erfassung der Fettinfiltration und des Muskelvolumens) untersuchen, ob die neuen Therapien das hier beschriebene Paresemuster im Krankheitsverlauf verändern oder lediglich die Progression innerhalb dieses Musters verlangsamen.

Korrelation mit Funktion und Biomarkern: Inwieweit korreliert die quantitative Veränderung des Paresemusters direkt mit etablierten funktionellen Endpunkten wie dem HFMSE-Score oder der 6-Minuten-Gehstrecke. Können serologische oder elektrophysiologische Biomarker (z.B. Neurofilament-Leichtketten, MUNIX) Veränderungen im Paresemuster vorhersagen oder parallel dazu abbilden?

Einfluss des Behandlungszeitpunkts: Zeigen präsymptomatisch oder sehr früh behandelte Patienten eine fundamental andere, "physiologischere" Verteilung der Muskelkraft im Vergleich zu später behandelten Patienten? Dies würde darauf hindeuten, dass das Paresemuster eine Folge der fortschreitenden Pathophysiologie ist und durch frühzeitige Intervention verhindert werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen daher die Notwendigkeit, Muskelschwäche nicht nur in Bezug auf die Schwere, sondern auch auf das spezifische Muster zu bewerten, um die Krankheitsprogression besser zu verstehen und die Wirksamkeit neuer Therapieansätze genauer beurteilen zu können.

5. Zusammenfassung

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung, die durch den fortschreitenden Verlust von Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm gekennzeichnet ist. Während die klinischen Verlaufsformen und die genetische Ursache – eine Deletion oder Mutation im SMN1-Gen – gut beschrieben sind, fehlte bislang eine systematische Charakterisierung des spezifischen Musters der Muskelschwäche (Paresemuster). Diese Kenntnis ist jedoch von entscheidender Bedeutung, insbesondere bei erwachsenen Patienten, bei denen die SMA klinisch von anderen Motoneuronerkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und der spinalen und bulbären Muskelatrophie (SBMA) abgegrenzt werden muss. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, das Paresemuster bei Patienten mit 5q-assoziierter SMA detailliert zu untersuchen und es mit den bekannten Mustern bei ALS und SBMA zu vergleichen.

Zu diesem Zweck wurde eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie im Querschnittsdesign an der Neurologischen Universitätsklinik Ulm durchgeführt. In die Studie wurden 66 Patienten mit genetisch bestätigter 5q-assoziierter SMA eingeschlossen, die das gesamte klinische Spektrum der Erkrankung von Typ 1 bis Typ 4 abdeckten. Die Muskelkraft wurde für acht definierte Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten beidseitig anhand der etablierten Medical Research Council (MRC)-Skala (0-5) systematisch erfasst. Die statistische Analyse erfolgte mittels nicht-parametrischer Tests, um Unterschiede in der Muskelkraft zwischen antagonistischen Muskelgruppen sowie zwischen den verschiedenen SMA-Typen zu untersuchen.

Die Ergebnisse der Studie stützen die Annahme eines charakteristischen und konsistenten Paresemusters bei der SMA. Das auffälligste Merkmal war eine signifikante Dysbalance zwischen Beugern und Streckern. Sowohl in den oberen als auch in den unteren Extremitäten waren die Beugemuskeln signifikant stärker als die dazugehörigen Streckmuskeln. Konkret zeigten sich die Ellenbogenbeuger signifikant stärker als die Ellenbogenstrecker ($p<0,001$) und die Kniebeuger stärker als die Kniestrecker ($p<0,001$). Generell waren die distalen Muskeln der oberen Extremität (Handmuskeln) besser erhalten als die proximalen (Ellenbogenmuskeln). Dieses Muster unterscheidet sich fundamental

von dem bei ALS, wo typischerweise eine stärkere Schwäche der Ellenbogen- und Kniebeuger zu beobachten ist, während bei SMA die Ellenbogen- und Kniestrecker deutlich stärker betroffen sind. Auch zum SBMA-Muster, das vorrangig die posteriore Oberschenkel- und Wadenmuskulatur betrifft, ergibt sich eine klare Abgrenzung. Trotz der generellen Muskelschwäche blieb bei einigen Patienten in bestimmten Muskelgruppen, insbesondere den Ellenbogen- und Handbeugern, die volle Muskelkraft (MRC 5/5) erhalten.

Der Vergleich zwischen den SMA-Typen bestätigte die klinisch bekannte Abstufung des Schweregrads. Die Muskelkraft nahm erwartungsgemäß von Typ 1 (schwerste Form) über Typ 2 zu Typ 3 (mildeste der verglichenen Formen) signifikant zu. Der Kraftunterschied zwischen Typ 2 und Typ 3 war in nahezu allen Muskelgruppen hochsignifikant, was die funktionelle Kluft zwischen nicht-gehfähigen und gehfähigen Patienten widerspiegelt. Zwischen Typ 1 und 2 hingegen waren die Unterschiede bei den am schwersten betroffenen Muskeln (z.B. Kniestrecker) nicht signifikant, was auf einen möglichen Bodeneffekt in diesen Gruppen hindeutet.

Zusammenfassend liefert diese Arbeit die erste systematische Beschreibung eines charakteristischen Paresemusters für die 5q-assoziierte SMA. Dieses Muster, geprägt durch eine ausgeprägte Schwäche der Streckermuskulatur, kann als wertvolles klinisches Instrument zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von anderen Motoneuronerkrankungen bei Erwachsenen dienen. Darüber hinaus ermöglicht die detaillierte Analyse der muskulären Defizite eine präzisere klinische Beurteilung und kann als Grundlage für die Entwicklung personalisierter Therapie- und Rehabilitationsansätze dienen, die beispielsweise gezielt auf die Stärkung der besonders vulnerablen Extensoren abzielen.

Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine wichtige Baseline-Untersuchung in einer bereits teilweise mit modernen Medikamenten behandelten Kohorte dar. Zukünftige Längsschnittstudien sind nun dringend erforderlich, um zu klären, wie die krankheitsmodifizierenden Therapien dieses Paresemuster im Zeitverlauf beeinflussen. Es bleibt die zentrale Frage, ob die Therapien das Muster grundlegend verändern oder die Progression innerhalb des Musters lediglich verlangsamen. Hierfür bietet die vorliegende Arbeit eine essentielle Grundlage.

6. Literaturverzeichnis

1. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, Rodríguez-Alvarez FJ, Martín Y, Aller E, Grau E, Peciña A, Antiñolo G, Galán E, Rosa AL, Fernández-Burriel M, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Baiget M, Tizzano EF (2009) Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. Hum Genet 125:29–39. doi: 10.1007/s00439-008-0598-1

2. Andersen PM, Al-Chalabi A (2011) Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? Nat Rev Neurol 7:603–615. doi: 10.1038/NRNEUROL.2011.150

3. Aslesh T, Yokota T (2022) Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Cells 11. doi: 10.3390/CELLS11030417

4. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, Sobue G (2006) Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. Brain 129:1446–1455. doi: 10.1093/BRAIN/AWL096

5. Blair HA (2022) Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. CNS Drugs 36:995–1005. doi: 10.1007/S40263-022-00941-1

6. Borg K, Joélius B (2004) Lisa Welander and Eric Kugelberg--two Swedish myologists in the footsteps of Edward Meryon. The Edward Meryon lecture, the Meryon Society, Oxford 2003. Neuromuscul Disord 14:383–386. doi: 10.1016/j.nmd.2004.03.003

7. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, Penchaszadeh GK, Wilhelmsen KC, Daniels R, Davies KE, Leppert M, Ziter F, Wood D, Dubowitz V, Zerres K, Hausmanowa-Petrusewicz I, Ott J, Munsat TL, Gilliam TC (1990) Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q1 1.2-13.3. Nature 344:540–541. doi: 10.1038/344540a0

8. Burghes AHM, Beattie CE (2009) Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? Nat Rev Neurosci 10:597–609. doi: 10.1038/NRN2670

9. Bürglen L, Lefebvre S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Cruaud C, Munnich A, Melki J (1996) Structure and organization of the human survival motor neurone (SMN) gene. Genomics 32:479–482. doi: 10.1006/geno.1996.0147

10. Butchbach ME (2016) Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. Front Mol Biosci 3. doi: 10.3389/FMOLB.2016.00007

11. Chahin N, Sorenson EJ (2009) Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 40:126–129. doi: 10.1002/MUS.21310

12. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, Norris DA, Bennett CF, Bishop KM (2016) Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy. Neurology. doi: 10.1212/WNL.0000000000002445

13. Cookson MR, Shaw PJ (1999) Oxidative stress and motor neurone disease. Brain Pathol 9:165–186. doi: 10.1111/J.1750-3639.1999.TB00217.X

14. Cortes CJ, Ling SC, Guo LT, Hung G, Tsunemi T, Ly L, Tokunaga S, Lopez E, Sopher BL, Bennett CF, Shelton GD, Cleveland DW, La Spada AR (2014) Muscle expression of mutant androgen receptor accounts for systemic and motor neuron disease phenotypes in spinal and bulbar muscular atrophy. Neuron 82:295–307. doi: 10.1016/J.NEURON.2014.03.001

15. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B (2016) Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. Rev Neurol (Paris) 172:37–45. doi: 10.1016/J.NEUROL.2015.11.002

16. Czeizel A, Hamula J (1989) A Hungarian study on Werdnig-Hoffmann disease. J Med Genet 26:761–763. doi: 10.1136/jmg.26.12.761

17. Dahlqvist JR, Oestergaard ST, Poulsen NS, Thomsen C, Vissing J (2019) Refining the spinobulbar muscular atrophy phenotype by quantitative MRI and clinical assessments. Neurology 92:e548–e559. doi: 10.1212/WNL.0000000000006887

18. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E (2011) Spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011 6:1 6:1–10. doi: 10.1186/1750-1172-6-71

19. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Vlodavets D, Wang Y, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Fontoura P, Servais L (2021) Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. N Engl J Med 385:427–435. doi: 10.1056/NEJMoa2102047

20. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Peña LDM, Shieh PB, Smith EC, Kwon JM, Zaidman CM, Schultz M, Feltner DE, Tauscher-Wisniewski S, Ouyang H, Chand DH, Sproule DM, Macek TA, Mendell JR (2021) Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol 20:284–293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6

21. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC (2011) Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 258:613–617. doi: 10.1007/S00415-010-5805-Z

22. Dubowitz (1999) Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): An expanding clinical phenotype. European Journal of Paediatric Neurology 3:49–51. doi: 10.1016/S1090-3798(99)80012-9

23. Eisen A, Braak H, Del Tredici K, Lemon R, Ludolph AC, Kiernan MC (2017) Cortical influences drive amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 88:917–924. doi: 10.1136/jnnp-2017-315573

24. Eisen A, Weber M (2001) The motor cortex and amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 24:564–573

25. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B (2002) Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightcycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing

and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet 70:358–368. doi: 10.1086/338627

26. Fernández-Eulate G, Theuriet J, Record CJ, Querin G, Masingue M, Leonard-Louis S, Behin A, Le Forestier N, Pegat A, Michaud M, Chanson J-B, Nadaj-Pakleza A, Tard C, Bedat-Millet A-L, Sole G, Spinazzi M, Salort-Campana E, Echaniz-Laguna A, Poinsignon V, Latour P, Reilly MM, Bouhour F, Stojkovic T (2023) Phenotype Presentation and Molecular Diagnostic Yield in Non-5q Spinal Muscular Atrophy. Neurol Genet 9:e200087. doi: 10.1212/NXG.0000000000200087

27. Fernández-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ, Watts CA, Auh S, Jeffries NO, Shrader JA, Lehky TJ, Li L, Ryder JE, Levy EW, Solomon BI, Harris-Love MO, La Pean A, Schindler AB, Chen CJ, Di Prospero NA, Fischbeck KH (2011) Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 10:140–147. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70321-5

28. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC (2017) Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine 377:1723–1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752

29. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, Desnuelle C, Guy N, Camdessanche JP, Cintas P, Carluer L, Pittion S, Nicolas G, Corcia P, Fleury MC, Maugras C, Besson G, Le Masson G, Couratier P (2008) Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. Eur J Neurol 15:1245–1251. doi: 10.1111/J.1468-1331.2008.02307.X

30. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, Scott C, Pane M, Messina S, Bertini E, Mercuri E, Finkel RS (2010) The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. Neuromuscular Disorders 20:155–161. doi: 10.1016/j.nmd.2009.11.014

31. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, Quigley J, Dunaway S, O'Hagen J, Deng L, Chung WK, Tawil R, Darras BT, Yang M, Sproule D, De Vivo DC, Kaufmann P, Finkel RS (2011) Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther 23:322–326. doi: 10.1097/PEP.0B013E3182351F04

32. Grunseich C, Fischbeck KH (2015) Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. Neurol Clin 33:847–854. doi: 10.1016/J.NCL.2015.07.002

33. Grunseich C, Rinaldi C, Fischbeck K (2014) Spinal and bulbar muscular atrophy: pathogenesis and clinical management. Oral Dis 20:6. doi: 10.1111/ODI.12121

34. Guidetti D, Sabadini R, Ferlini A, Torrente I (2001) Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. Eur J Epidemiol 17:587–591. doi: 10.1023/A:1014580219761

35. Günther R, Neuwirth C, Koch JC, Lingor P, Braun N, Untucht R, Petzold D, Weber M, Hermann A (2019) Motor Unit Number Index (MUNIX) of hand muscles is a disease biomarker for adult spinal muscular atrophy. Clinical Neurophysiology 130:315–319. doi: 10.1016/j.clinph.2018.11.009

36. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC, Schneider I, Wunderlich G, Schloss N, Lehmann HC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Kamm C, Stolte B, Pietruck L, Totzeck A, Kizina K, Mönninghoff C, von Velsen O, Ose C, Reichmann H, Forsting M, Pechmann A, Kirschner J, Ludolph AC, Hermann A, Kleinschnitz C (2020) Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol 19:317–325. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5

37. Hashizume A, Banno H, Katsuno M, Hijikata Y, Yamada S, Inagaki T, Suzuki K, Sobue G (2017) Quantitative assessment of swallowing dysfunction in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. Internal Medicine 56:3159–3165. doi: 10.2169/internalmedicine.8799-16

38. Hashizume A, Fischbeck KH, Pennuto M, Fratta P, Katsuno M (2020) Disease mechanism, biomarker and therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). J Neurol Neurosurg Psychiatry 91:1085–1091. doi: 10.1136/JNNP-2020-322949

39. Heje K, Andersen G, Buch A, Andersen H, Vissing J (2019) High-intensity training in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. J Neurol 266:1693–1697. doi: 10.1007/s00415-019-09316-x

40. Hoffmann J (1900) Über die hereditäre progressive spinale Muskelatrophie im Kindesalter. Münchener Medizinische Wochenschrift 47, 1649-1651

41. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, Krainer AR (2010) Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. Genes Dev 24:1634–1644. doi: 10.1101/gad.1941310

42. Hua Y, Vickers TA, Okunola HL, Bennett CF, Krainer AR (2008) Antisense Masking of an hnRNP A1/A2 Intronic Splicing Silencer Corrects SMN2 Splicing in Transgenic Mice. Am J Hum Genet 82:834–848. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.01.014

43. Hübers A, Weishaupt JH, Ludolph AC (2013) [Genetics of amyotrophic lateral sclerosis]. Nervenarzt 84:1213–1219. doi: 10.1007/S00115-013-3898-1

44. Ishihara H, Kanda F, Nishio H, Sumino K, Chihara K (2001) Clinical features and skewed X-chromosome inactivation in female carriers of X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. J Neurol 248:856–860. doi: 10.1007/S004150170069

45. James MA (2007) Use of the Medical Research Council Muscle Strength Grading System in the Upper Extremity. Journal of Hand Surgery 32:154–156. doi: 10.1016/j.jhsa.2006.11.008

46. Jésus P, Fayemendy P, Nicol M, Lautrette G, Sourisseau H, Preux PM, Desport JC, Marin B, Couratier P (2018) Hypermetabolism is a deleterious prognostic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 25:97–104. doi: 10.1111/ENE.13468

47. Kennedy WR, Alter M, Sung JH (1968) Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. Neurology 18:671–680. doi: 10.1212/WNL.18.7.671

48. Kessler T, Latzer P, Schmid D, Warnken U, Saffari A, Ziegler A, Kollmer J, Möhlenbruch M, Herweh C, Wildemann B, Wick W, Weiler M (2020) Cerebrospinal fluid proteomic profiling in nusinersen-treated patients with spinal muscular atrophy. J Neurochem 153:650–661. doi: 10.1111/jnc.14953

49. Kim H, Seo I, Kang M, Park JM, Seok HY, Kim S, Park JS (2024) Whole-Body Muscle Magnetic Resonance Imaging in 81 Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A Prospective Study. Ann Neurol 95:596–606. doi: 10.1002/ana.26846

50. Klickovic U, Zampedri L, Sinclair CDJ, Wastling SJ, Trimmel K, Howard RS, Malaspina A, Sharma N, Sidle K, Emira A, Shah S, Yousry TA, Hanna MG, Greensmith L, Morrow JM, Thornton JS, Fratta P (2019) Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. Neurology 93:E895–E907. doi: 10.1212/WNL.0000000000008009

51. Kugelberg E, Welander L (1956) Heredofamilial Juvenile muscular Atrophy Simulating muscular Dystrophy. Arch Neurol Psychiatry 75:500–509. doi: 10.1001/archneurpsyc.1956.02330230050005

52. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, Le Paslier D, Frézal J, Cohen D, Weissenbach J, Munnich A, Melki J (1995) Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 80:155–165. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3

53. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrandy S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J (1997) Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet 16:265–269. doi: 10.1038/ng0797-265

54. Li M, Miwa S, Kobayashi Y, Merry DE, Yamamoto M, Tanaka F, Doyu M, Hashizume Y, Fischbeck KH, Sobue G (1998) Nuclear inclusions of the androgen receptor protein in spinal and bulbar muscular atrophy. Ann Neurol 44:249–254. doi: 10.1002/ANA.410440216

55. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chió A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E (2010) Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81:385–390. doi: 10.1136/JNNP.2009.183525

56. Ludolph A, Dupuis L, Kasarskis E, Steyn F, Ngo S, McDermott C (2023) Nutritional and metabolic factors in amyotrophic lateral sclerosis. Nature Reviews Neurology 2023 19:9 19:511–524. doi: 10.1038/s41582-023-00845-8

57. Ludolph AC, Emilian S, Dreyhaupt J, Rosenbohm A, Kraskov A, Lemon RN, Del Tredici K, Braak H (2020) Pattern of paresis in ALS is consistent with the physiology of the corticomotoneuronal projections to different muscle groups. J Neurol Neurosurg Psychiatry 91:991–998. doi: 10.1136/JNNP-2020-323331

58. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F (2003) The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: A scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. European Journal of Paediatric Neurology 7:155–159. doi: 10.1016/S1090-3798(03)00060-6

59. Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Day JW, Deconinck N, Klein A, Mercuri E, Vlodavets D, Wang Y, Dodman A, El-Khairi M, Gorni K, Jaber B, Kletzl H, Gaki E, Fontoura P, Darras BT, Volpe JJ, Posner J, Kellner U, Quinlivan R, Gerber M, Khwaja O, Scalco RS, Seabrook T, Koch A, Balikova I, Joniau I, Accou G, Tahon V, Wittevrongel S, De Vos E, de Holanda Mendonça R, Matsui C, Fornazieri Darcie AL, Machado C, Kiyoko Oyamada M, Martini J, Polido G, Rodrigues Iannicelli J, Caires de Oliveira Achili Ferreira J, Hu C, Zhu X, Qian C, Shen L, Li H, Shi Y, Zhou S, Xiao Y, Zhou Z, Wang S, Sang T, Wei C, Dong H, Cao Y, Wen J, Li W, Qin L, Barisic N, Celovec I, Galiot Delic

M, Ivkic PK, Vukojevic N, Kern I, Najdanovic B, Skugor M, Tomas J, Boespflug-Tanguy O, De Lucia S, Seferian A, Barreau E, Mnafek N, Peche H, Grange A, Trang Nguyen D, Milascevic D, Tachibana S, Pagliano E, Bianchi Marzoli S, Santarsiero D, Garcia Sierra M, Tremolada G, Arnoldi MT, Vigano M, Dosi C, Zanin R, Schembri V, Brolatti N, Rao G, Tassara E, Morando S, Tacchetti P, Pedemonte M, Priolo E, Sposetti L, Comi G Pietro, Govoni A, Osnaghi SG, Minorini V, Abbati F, Fassini F, Foa M, Lopopolo A, Pane M, Palermo C, Pera MC, Amorelli GM, Barresi C, D'Amico G, Orazi L, Coratti G, Leone D, Laura A, De Sanctis R, Berti B, Kimura N, Takeshima Y, Shimomura H, Lee T, Gomi F, Morimatsu T, Furukawa T, Stodolska-Koberda U, Waskowska A, Kolendo J, Sobierajska-Rek A, Modrzejewska S, Lemska A, Melnik E, Artemyeva S, Leppenen N, Yupatova N, Monakhova A, Papina Y, Shidlovsckaia O, Litvinova E, Enzmann C, Galiart E, Gugleta K, Wondrusch Haschke C, Topaloglu H, Oncel I, Ertugrul NE, Konuskan B, Eldem B, Kadayifçilar S, Alemdaroglu I, Sari S, Bilgin N, Karaduman AA, Sarikaya FGY, Graham RJ, Ghosh P, Casavant D, Levine A, Titus R, Engelbrekt A, Ambrosio L, Fulton A, Baglieri AM, Dias C, Maczek E, Pasternak A, Beres S, Duong T, Gee R, Young S (2022) Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. Lancet Neurol 21:1110–1119. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8

60. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, Atkinson L, Reha A, Hirawat S, Miller LL (2010) The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve 41:500–510. doi: 10.1002/MUS.21544

61. Meldrum C, Scott C, Swoboda KJ (2007) Spinal muscular atrophy genetic counseling access and genetic knowledge: Parents' perspectives. J Child Neurol 22:1019–1026. doi: 10.1177/0883073807305672

62. Melki J, Sheth P, Abdelhak S, Burlet P, Bachelot MF, Frézal J, Munnich A, Lathrop MG (1990) Mapping of acute (type I) spinal muscular atrophy to chromosome 5q12-q14. The Lancet 336:271–273. doi: 10.1016/0140-6736(90)91803-I

63. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, Reash NF, Iammarino MA, Church KR, Kleyn A, Meriggioli MN, Shell R (2021) Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. JAMA Neurol 78:834–841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272

64. Menon P, Kiernan MC, Vucic S (2014) ALS pathophysiology: insights from the split-hand phenomenon. Clin Neurophysiol 125:186–193. doi: 10.1016/j.clinph.2013.07.022

65. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS (2018) Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine 378:625–635. doi: 10.1056/nejmoa1710504

66. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW (2022) Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 21:42–52. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7

67. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, Daron A, Deconinck N, Servais L, Straub V, Ouyang H, Chand D, Tauscher-Wisniewski S, Mendonca N, Lavrov A, Seferian A, De Lucia S, Tachibana S, Jollet A, Mouffak S, Pedemonte M, Brolatti N, Morando S, Vanlander A, De Vos E, Tahon V, Govoni A, Magri F, Comi G, Foa M, Parente V, Buscemi L, Dal Farra F, Schneider O, Jonas A, Defeldre AC, Pagliano E, Zanin R, Arnoldi MT, Schembri V, Del Sole M, Mandelli A, Pera MC, Antonaci L, Coratti G, de Sanctis R, Pane M, Scoto M, Groves K, Edel L, Abel F, Van Ruiten H, Lofra RM, Thompson E (2021) Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol 20:832–841. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9

68. Munsat, Davies (1992) International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscul Disord 2:423–428. doi: 10.1016/S0960-8966(06)80015-5

69. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H (2023) Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci 24:11939. doi: 10.3390/IJMS241511939

70. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, Hutchinson S, Lewis M, Ojilere S, Carvalho V, Kelly I (2023) Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). Cureus 15:e36197. doi: 10.7759/cureus.36197

71. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, Riley S, Sanborn E, Irvine C, Martens WB, Annis C, Tawil R, Oskoui M, Darras BT, Finkel RS, De Vivo DC (2007) An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. Neuromuscular Disorders 17:693–697. doi: 10.1016/j.nmd.2007.05.009

72. Ottesen EW (2017) ISS-N1 makes the First FDA-approved Drug for Spinal Muscular Atrophy. Transl Neurosci 8:1–6. doi: 10.1515/TNSCI-2017-0001

73. Paik J (2022) Risdiplam: A Review in Spinal Muscular Atrophy. CNS Drugs 36:401–410. doi: 10.1007/s40263-022-00910-8

74. Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, Meininger V, Azad NA, Newman DS, Rouleau GA (1997) Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. Neurology 49:568–572. doi: 10.1212/WNL.49.2.568

75. Passini MA, Bu J, Richards AM, Kinnecom C, Sardi SP, Stanek LM, Hua Y, Rigo F, Matson J, Hung G, Kaye EM, Shihabuddin LS, Krainer AR, Bennett CF, Cheng SH (2011) Antisense Oligonucleotides Delivered to the Mouse CNS Ameliorate Symptoms of Severe Spinal Muscular Atrophy. Sci Transl Med 3:72ra18-72ra18. doi: 10.1126/scitranslmed.3001777

76. Perry TL, Hansen S, Jones K (1987) Brain glutamate deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 37:1845–1848. doi: 10.1212/WNL.37.12.1845

77. Prior TW (2010) Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. Genetics in Medicine 12:145–152

78. Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, Denk N, Feng Z, Green L, Guerard M, Jablonski P, Jacobsen B, Khwaja O, Kletzl H, Ko CP, Kustermann S, Marquet A, Metzger F, Mueller B, Naryshkin NA, Paushkin S V., Pinard E, Poirier A, Reutlinger M, Weetall M, Zeller A, Zhao X, Mueller L (2018) Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor

Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). J Med Chem 61:6501–6517. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741

79. Reith ME a, Zhen J, Chen N (2006) The importance of company: Na+ and Cl- influence substrate interaction with SLC6 transporters and other proteins. Handb Exp Pharmacol 75–93

80. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wuu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ (2011) A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron 72:257–268. doi: 10.1016/J.NEURON.2011.09.010

81. Rhodes LE, Freeman BK, Auh S, Kokkinis AD, La Pean A, Chen C, Lehky TJ, Shrader JA, Levy EW, Harris-Love M, Di Prospero NA, Fischbeck KH (2009) Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. Brain 132:3242–3251. doi: 10.1093/BRAIN/AWP258

82. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE (2005) Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. Neurology 65:586–590. doi: 10.1212/01.WNL.0000172911.39167.B6

83. Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S, Lulé D, Rothenbacher D, Ludolph AC, Nagel G, The ALS Registry Study Group, Andres F, Arnold G, Asshauer I, Baezner H, Baier H, Beattie J, Becker T, Behne F, Bengel D, Boertlein A, Bracknies V, Broer R, Burkhard A, Connemann B, Dempewolf S, Dettmers C, Dieterich M, Etzersdorfer E, Freund W, Gersner T, Gold HJ, Hacke W, Hamann G, Hecht M, Heimbach B, Hemmer B, Hendrich C, Herting B, Huber R, Huber-Hartmann K, Hülser PJ, Jüttler E, Kammerer-Ciernioch J, Kaspar A, Kern R, Kimmig H, Klebe S, Kloetzsch C, Klopstock T, Kohler A, Kuethmann A, Lewis D, Lichy C, Lindner A, Mäurer M, Maier-Janson W, Metrikat J, Meudt O, Meyer A, Müller vom Hagen J, Naegele A, Naumann M, Neher KD, Neuhaus O, Neusch C, Niehaus L, Opherk C, Raape J, Ratzka P, Rettenmayr C, Riepe MW, Rothmeier J, Sabolek M, Schabet M, Schell C, Schlipf T, Schmauss M, Schoels L, Schuetz K, Schweigert B, Sommer N, Sperber W, Steber C, Steber R, Stroick M, Synofzik M, Trottenberg T, Tumani H, Wahl C, Weber F, Weiler M, Weiller C, Wessig C, Winkler A (2017) Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. J Neurol. doi: 10.1007/s00415-017-8413-3

84. Ross CA, Poirier MA (2004) Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nat Med 10 Suppl:S10. doi: 10.1038/NM1066

85. Schelhaas HJ, van de Warrenburg BPC, Kremer HPH, Zwarts MJ (2003) The “split hand” phenomenon: evidence of a spinal origin. Neurology 61:1619–1620. doi: 10.1212/01.wnl.0000096009.50213.6c

86. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J (2020) Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. J. Neuromuscul. Dis. 7:1–13

87. Silani V, Ludolph A, Fornai F (2017) The emerging picture of ALS: a multisystem, not only a "motor neuron disease." Arch Ital Biol 155:153–158. doi: 10.12871/00039829201741

88. Singh NN, Howell MD, Androphy EJ, Singh RN (2017) How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. Gene Ther 24:520. doi: 10.1038/GT.2017.34

89. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, Huber S, Meier S, Augustin A, Heckel T, Meistermann H, Hug MN, Birrer P, Moursy A, Khawaja S, Schmucki R, Berntenis N, Giroud N, Golling S, Tzouros M, Banfai B, Duran-Pacheco G, Lamerz J, Hsiu Liu Y, Luebbers T, Ratni H, Ebeling M, Cléry A, Paushkin S, Krainer AR, Allain FH-T, Metzger F (2017) Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. Nature Communications 2017 8:1 8:1–13. doi: 10.1038/s41467-017-01559-4

90. Smeriglio P, Langard P, Querin G, Biferi MG (2020) The identification of novel biomarkers is required to improve adult SMA patient stratification, diagnosis and treatment. J. Pers. Med. 10:1–23

91. Spada ARL, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH (1991) Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature 352:77–79. doi: 10.1038/352077A0

92. Spataro R, Lo Re M, Piccoli T, Piccoli F, La Bella V (2010) Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 122:217–223. doi: 10.1111/J.1600-0404.2009.01290.X

93. Steinacker P, Huss A, Mayer B, Grehl T, Grosskreutz J, Borck G, Kuhle J, Lulé D, Meyer T, Oeckl P, Petri S, Weishaupt J, Ludolph AC, Otto M (2017) Diagnostic and prognostic significance of neurofilament light chain NF-L, but not progranulin and S100B, in the course of amyotrophic lateral sclerosis: Data from the German MND-net. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 18:112–119. doi: 10.1080/21678421.2016.1241279

94. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, McMillan HJ, Finkel RS, Swoboda KJ, Kwon JM, Zaidman CM, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Krueger JM, Parsons JA, Shieh PB, Kavanagh S, Wigderson M, Tauscher-Wisniewski S, McGill BE, Macek TA (2022) Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med 28:1390–1397. doi: 10.1038/s41591-022-01867-3

95. Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A, Rothenbacher D, Nagel G, Adam T, Arnold G, Baier H, Bäzner H, Beattie J, Behne F, Bengel D, Bluthardt M, Börtlein A, Dettmers C, Eppinger B, Gold HJ, Hecht M, Heimbach B, Hendrich C, Herting B, Huber R, Hülser PJ, Kaendler S, Kaspar A, Kimmig H, Klötzsch C, Kühne J, Lewis D, Lichy C, Lindner A, Lorenzl S, Lutz-Schuhbauer S, Mäurer M, Meinck HM, Meudt O, Müller Vom Hagen J, Nägele A, Naumann M, Neher KD, Neuhaus O, Neusch C, Niehaus L, Patzner M, Peters J, Poerschke Y, Raape J, Ratzka P, Reeh A, Rettenmayr C, Rothmeier J, Sabolek M, Schabet M, Schäff-Vogelsang M, Schöls L, Schweigert B, Sommer N, Sperber W, Stroick M, Trottenberg T, Weber F, Wessig C, Will HG, Winkler A, Kraft-Oberbeck I, Lämmle N, Wirth K, Berry G (2014) Incidence and geographical variation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in

Southern Germany--completeness of the ALS registry Swabia. PLoS One 9. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0093932

96. Uzelac Z, Schwäble B, Dorst J, Rosenbohm A, Wollinsky K, Wurster CD, Steinbreier JS, Ludolph AC (2024) Pattern of pareses in 5q-spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord 17. doi: 10.1177/17562864241263420

97. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Jacobs BC, van Doorn PA, van Koningsveld R, Cornblath DR, van der Kooi AJ, Cats EA, van den Berg LH, Notermans NC, van der Pol WL, Hermans MCE, van der Beek NAME, Gorson KC, Eurelings M, Engelsman J, Boot H, Meijer RJ, Lauria G, Tennant A, Merkies ISJ (2012) Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. Brain 135:1639–1649. doi: 10.1093/brain/awr318

98. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, Burggraf S, Röschinger W, Durner J, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Schara U, Jensen B, Becker M, Hohenfellner K, Müller-Felber W (2019) One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. J Neuromuscul Dis 6:503–515. doi: 10.3233/JND-190428

99. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Burggraf S, Röschinger W, Becker M, Czibere L, Durner J, Eggermann K, Olgemöller B, Harms E, Schara U, Kölbel H, Müller-Felber W (2021) Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. Orphanet J Rare Dis 16:153. doi: 10.1186/s13023-021-01783-8

100. de Visser M, Franssen H (2004) Other forms of spinal muscular atrophies. Handbook of Clinical Neurophysiology 4:369–386. doi: 10.1016/S1567-4231(04)04021-3

101. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B (2019) Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. J Neuromuscul Dis 6:453–465. doi: 10.3233/JND-190416

102. Weber M, Eisen A, Stewart H, Hirota N (2000) The split hand in ALS has a cortical basis. J Neurol Sci 180:66–70. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00430-5

103. Werdnig DG (1971) Die frühhinfantile progressive spinale Amyotrophie. Arch Neurol 26:706–744. doi: 10.1001/archneur.1971.00490030102014

104. Wilbourn AJ (2000) The “split hand syndrome”. Muscle Nerve 23:138

105. Wolf J, Safer A, Wöhrle JC, Palm F, Nix WA, Maschke M, Grau AJ (2017) [Causes of death in amyotrophic lateral sclerosis : Results from the Rhineland-Palatinate ALS registry]. Nervenarzt 88:911–918. doi: 10.1007/S00115-017-0293-3

106. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S, Schocke M, Schneider R, Kocak T (2019) Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. J Neurol 266:183–194. doi: 10.1007/s00415-018-9124-0

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MRC-Werte für verschiedene Muskelgruppen (Median, Minimum bis Maximum) und Vergleiche zwischen den Muskelgruppen. 36
Abbildung 2: Muster der Paresen bei SMA, ALS und SBMA. Besonders stark betroffene Muskelgruppen sind blau markiert..... 37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SMA-Typ, definiert durch Alter bei Manifestation und maximal erreichtes Niveau motorischer Funktionen 6
Tabelle 2: Demografische Daten und deskriptive Statistik der funktionellen Messungen, gesamt und nach SMA-Typ 32
Tabelle 3: Deskriptive Analyse der Muskelkraftdaten in verschiedenen Muskelgruppen bei Patienten mit SMA Typ 1–4. 40

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Pharmakologische Studien

Seit November 2023: Subinvestigator, ASCEND-Studie (EUDRACT-Nummer: 2021-001294-23, ClinicalTrials.gov ID: NCT05067790)

Seit März 2022: Subinvestigator, CNIO752A02101-Studie (EUDRACT-Nummer: 2019-004398 398 26, ClinicalTrials.gov ID: NCT04539041)

Seit Mai 2020: Subinvestigator, INFRONT-3-Studie (EUDRACT-Nummer: 2019-004066-18, ClinicalTrials.gov ID: NCT04374136)

Juni 2019 - Mai 2020: Subinvestigator Alector AL001-2-Studie

Mai 2017 - 2020: Subinvestigator ADAMANT-Studie, Universitätsklinikum Ulm

Mai 2017 - 2019: Subinvestigator AADvac1 nfvPPA Phase I-Studie

November 2011 - Juli 2012: Subinvestigator (EISAI-Studie 332), Universitätsklinikum Gießen und Marburg

November 2011 - Juli 2012: Subinvestigator ARTEMIS-1-Studie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg.

Publikationsliste:

1. Uzelac Z, Schwäble B, Dorst J, Rosenbohm A, Wollinsky K, Wurster CD, Steinbreier JS, Ludolph AC. “Pattern of pareses in 5q-spinal muscular atrophy.” Ther Adv Neurol Disord. 2024 Aug 27;17:17562864241263420. doi: 10.1177/17562864241263420. PMID: 39206217; PMCID: PMC11350530.
2. Wurster CD, Uzelac Z, Dreyhaupt J, Schuster J, Dorst J, Ludolph AC, Wollinsky K. “Respiratory function in adult patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen - a monocenter observational study.” Front Neurol. 2024 Apr

3;15:1372674. doi: 10.3389/fneur.2024.1372674. PMID: 38633535; PMCID: PMC11021633.

3. Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, Uzelac Z, et al. “Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study.” Lancet Reg Health Eur. 2024 Feb 6;39:100862. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100862. PMID: 38361750; PMCID: PMC10864329.
4. Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, Elmas Z, Parlak Ö, Uzelac Z, et al. “Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a ‘real-world’ setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program.” EClinicalMedicine. 2024 Feb 15;69:102495. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102495. PMID: 38384337; PMCID: PMC10878861.
5. Schwartz O, Vill K, Pfaffenlehner M, Behrens M, Weiß C, Johannsen J, et al. “Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: A Nonrandomized Controlled Trial.” JAMA Pediatr. 2024 Jun 1;178(6):540-547. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.0492. PMID: 38587854; PMCID: PMC11002769.
6. Flotats-Bastardas M, Bitzan L, Grell C, Martakis K, Winter B, Zemlin M, Wurster CD, Uzelac Z, et al. “Paradoxical increase of neurofilaments in SMA patients treated with onasemnogene abeparvovec-xioi.” Front Neurol. 2023 Dec 13;14:1269406. doi: 10.3389/fneur.2023.1269406. PMID: 38162454; PMCID: PMC10756901.
7. Wohnrade C, Velling AK, Mix L, Wurster CD, Cordts I, Stolte B, Zeller D, Uzelac Z, et al. “Health-Related Quality of Life in Spinal Muscular Atrophy Patients and Their Caregivers-A Prospective, Cross-Sectional, Multi-Center Analysis.” Brain Sci. 2023 Jan 7;13(1):110. doi: 10.3390/brainsci13010110. PMID: 36672091; PMCID: PMC9857112.
8. Beuchat I, Novy J, Rosenow F, Kellinghaus C, Rüegg S, Tilz C, Trinka E, Unterberger I, Uzelac Z, et al. “Staged treatment response in status epilepticus: Lessons from the SENSE registry.” Epilepsia. 2023 Nov 1. doi: 10.1111/epi.17817. Epub ahead of print. PMID: 37914525.

9. Beuchat I, Rosenow F, Kellinghaus C, Trinka E, Unterberger I, Rüegg S, Sutter R, Tilz C, Uzelac Z, Rossetti AO, Strzelczyk A. “Refractory Status Epilepticus: Risk Factors and Analysis of Intubation in the Multicenter SENSE Registry.” Neurology. 2022 Oct 18;99(16):e1824-e1834. doi: 10.1212/WNL.0000000000201099. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35948449.

10. Osmanovic A, Freigang M, Uzelac Z, et al. “Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Serotype 9 Antibodies in Adult Patients with Spinal Muscular Atrophy.” Hum Gene Ther. 2022 Sep;33(17-18):968-976. doi: 10.1089/hum.2022.054. Epub 2022 Sep 7. PMID: 35943879.

11. Binz C, Osmanovic A, Thomas NH, Stolte B, Freigang M, Cordts I, Griep R, Uzelac Z, et al. “Validity and reliability of the German multidimensional fatigue inventory in spinal muscular atrophy.” Ann Clin Transl Neurol. 2022 Mar;9(3):351-362. doi: 10.1002/acn3.51520. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35191616.

12. Meyer T, Maier A, Uzelac Z, et al. “Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen.” Eur J Neurol. 2021 Aug;28(8):2582-2595. doi: 10.1111/ene.14902. Epub 2021 Jun 16. PMID: 33960080.

13. Mix L, Winter B, Wurster CD, Platen S, Witzel S, Uzelac Z, Graf H, Ludolph AC, Lulé D. “Quality of Life in SMA Patients Under Treatment With Nusinersen.” Front Neurol. 2021 Mar 29;12:626787. doi: 10.3389/fneur.2021.626787. PMID: 33854472; PMCID: PMC8039289.

14. Mix L, Schreiber-Katz O, Wurster CD, Uzelac Z, et al. “Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult Spinal Muscular Atrophy (SMA).” Orphanet J Rare Dis. 2021 Jan 6;16(1):10. doi: 10.1186/s13023-020-01661-9. PMID: 33407722; PMCID: PMC7789267.

15. Wurster CD, Koch JC, Cordts I, Dreyhaupt J, Otto M, Uzelac Z, et al. “Routine Cerebrospinal Fluid (CSF) Parameters in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated With Nusinersen.” Front Neurol. 2019;10:1179. doi: 10.3389/fneur.2019.01179.

16. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, Rüegg S, Sutter R, Strzelczyk A, Tilz C, Uzelac Z, Rosenow F. “Sustained Effort Network for

treatment of Status Epilepticus (SENSE).” Epilepsy Behav. 2019;101(Pt B):106553. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106553.

17. Wurster CD, Steinacker P, Günther R, Koch JC, Lingor P, Uzelac Z, et al. “Neurofilament light chain in serum of adolescent and adult SMA patients under treatment with nusinersen.” J Neurol. 2020;267(1):36-44. doi: 10.1007/s00415-019-09547-y.
18. Wurster CD, Günther R, Steinacker P, Dreyhaupt J, Wollinsky K, Uzelac Z, et al. “Neurochemical markers in CSF of adolescent and adult SMA patients undergoing nusinersen treatment.” Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419846058. doi: 10.1177/1756286419846058.
19. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, Rüegg S, Tilz C, Uzelac Z, Rosenow F. “Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice.” Ann Neurol. 2019;85(3):421-432. doi: 10.1002/ana.25416.
20. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, et al. “Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients.” J Neurol. 2019;266(1):183-194