

**FACE
SMA**

Roche

SPINALE MUSKELATROPHIE

Gut zu wissen



LIEBE LESERIN, LIEBER LESER,

mit dieser Broschüre möchten wir Dir und Deinen Angehörigen helfen, die Spinale Muskelatrophie (SMA) besser zu verstehen und den neuen Herausforderungen gut gewappnet gegenüberzutreten. Wir erklären Dir, was bei SMA im Körper passiert, welche verschiedenen Typen es gibt und welche Symptome auftreten können. Du erfährst, was die Ursache von SMA ist und welche Behandlungsmöglichkeiten existieren. Dabei möchten wir Frau Dr. med. Bianca Dräger und Frau Dr. med. Cornelia Köhler für ihre wertvolle fachliche Mitarbeit bei der inhaltlichen Ausgestaltung dieser Broschüre sehr herzlich danken!

Weitere Informationen rund um die Erkrankung und das Leben mit SMA sowie inspirierende



Agenturfoto. Mit Modell gestellt.

Geschichten anderer Betroffener, Tipps für den Alltag mit SMA und Expertenwissen findest Du online unter www.facesma.de. Natürlich können unsere Angebote das Gespräch mit Deinem Arzt nicht ersetzen, trotzdem wird im Austausch mit anderen vieles einfacher.

Bewusst haben wir uns dafür entschieden, „Du“ zu sagen, weil wir Dein Ansprechpartner auf Augenhöhe sein möchten.

**Alles Gute,
Dein Face SMA Team**

SPINALE MUSKELATROPHIE - WAS IST DAS?	5
KRANKHEITSBILD DER SMA	7
Unterschiedliche Typen der SMA	8
SMA ist eine Multiorganerkrankung	10
Diagnose von SMA	14
URSACHE VON SMA	16
Die Rolle des <i>SMN2</i> -Gens bei SMA	18
Vererbung von SMA	20
BEHANDLUNG VON SMA	22
Multidisziplinäres Experten-Team	23
Ziele der Behandlung	24
Behandlungsmöglichkeiten	26
* <i>Nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten</i>	26
* <i>Medikamentöse Therapieansätze</i>	30
GLOSSAR	32
QUELLENVERZEICHNIS	34
IMPRESSUM	39

SPINALE MUSKELATROPHIE

WAS IST DAS?

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) gehört zu den seltenen Erkrankungen. In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind.

Experten schätzen, dass etwa eins von 6.000 bis 10.000 Neugeborenen an SMA erkrankt.^{1,2} Etwa 80 Prozent der seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt, so auch die Spinale Muskelatrophie³. Sie wird **autosomal rezessiv** vererbt, d. h. ein Betroffener erbt das defekte Gen sowohl vom Vater als auch von der Mutter⁴. Menschen, die an SMA erkranken, haben eine fortschreitende Muskelschwäche, welche durch einen Mangel an **SMN**-Protein ausgelöst wird – ein Protein, welches in den motorischen Schaltzentren des Rückenmarks vorhanden sein muss. Dieser Mangel führt zu einer Unterbrechung der Signale vom Rückenmark zum Muskel. Die Motoneurone sterben ab und durch den Muskelschwund können Bewegungen wie Sitzen, Stehen, Laufen, Greifen, Kopfkontrolle, Atmung und Schlucken beeinträchtigt werden.²

Tipp



Für alle **fett markierten Begriffe** findest Du eine Erklärung im Glossar am Ende der Broschüre.

KRANK- HEITSBILD DER SMA

SMA ist nicht gleich SMA – die Erkrankung verläuft bei jedem individuell. In diesem Kapitel erfährst Du mehr über die verschiedenen SMA-Typen und die unterschiedlichen Symptome der SMA.

Tipp



Aufgrund der Ärzte, die diese Krankheit erstmals beschrieben haben, wird SMA Typ 1 auch Werdnig-Hoffmann- und Typ 3 Kugelberg-Welander-Erkrankung genannt.²

UNTERSCHIEDLICHE TYPEN DER SMA

Auch wenn die Ursache der SMA immer im gleichen **Gen** liegt, so kann die Ausprägung und der Schweregrad der Symptome sehr unterschiedlich sein. Daher wurde die SMA von Ärzten in fünf unterschiedliche Typen eingeteilt (s. Tab. 1), deren Übergänge fließend sind. Die Einteilung hängt vom Alter bei Symptombeginn und den bei Diagnose höchsten erreichten motorischen Meilensteinen ab.^{2,5} Die häufigste Form ist SMA Typ 1 (60 Prozent der neu auftretenden Fälle).⁶ Die seltenste Form ist der erst im Erwachsenenalter auftretende Typ 4.^{2,5} Im Einzelfall ist der Verlauf der Erkrankung sehr individuell und eine genaue Vorhersage des Krankheitsverlaufes (**Prognose**) ist nicht möglich.



Agenturfoto. Mit Modell gestellt.

SMA Typ	Alter bei Erkrankungsbeginn	Beste je erreichte Funktion	Lebenserwartung (unbehandelt)	Übliche Anzahl SMN2-Kopien
Typ 0 Neonatale SMA	Noch im Mutterleib	Sitzen niemals möglich	< 6 Monate	1
Typ 1 Akute infantile SMA, Werdnig-Hoffmann	0 bis 6 Monate	Sitzen niemals möglich	< 2 Jahre	2
Typ 2 Chronisch infantile SMA, Intermediäre SMA	6 bis 18 Monate	Stehen niemals möglich	> 2 Jahre	3
Typ 3 Juvenile SMA, Kugelberg-Welander	> 18 Monate Diagnose vor dem 3. Lebensjahr: Typ 3a Diagnose nach dem 3. Lebensjahr: Typ 3b	Stehen und Laufen möglich, Gehfähigkeit kann im Laufe der Erkrankung wieder verloren gehen	Normal	3 – 4
Typ 4* Adulte SMA	> 18 Jahre ¹⁴	Stehen und Laufen möglich	Normal	> 4

*gehört nicht zur 5q assoziierten SMA

Tab. 1: Einteilung der Spinalen Muskelatrophie in 5 Typen⁷⁻¹⁴

SMA IST EINE MULTIORGANERKRANKUNG

Die schwerwiegendsten Symptome der SMA sind die Muskelschwäche und der Muskelschwund an Beinen und Armen. Das fehlende SMN-Protein ist aber nicht nur Bestandteil der motorischen Schaltstellen im Rückenmark, sondern betrifft auch grundlegende Zellvorgänge im menschlichen Körper.¹⁵⁻¹⁷

Auch andere Gewebe und Organe können vom SMN-Mangel in ihrer Funktion betroffen sein.¹⁸ Deswegen können neben Muskelschwäche und Atrophie auch Symptome in anderen Bereichen des Körpers auftreten.

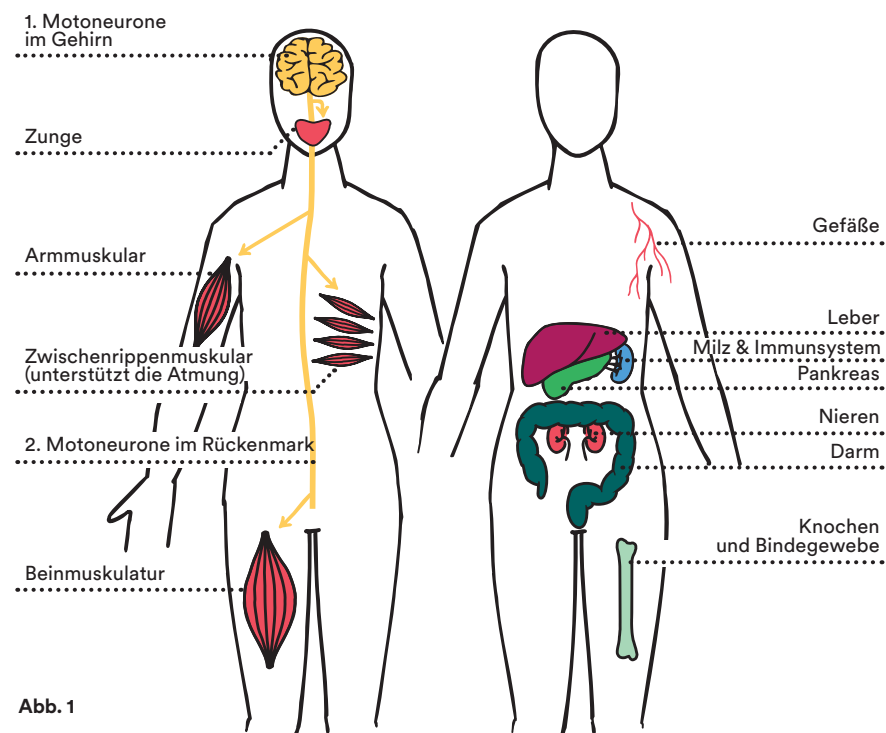


Abb. 1

Bei gesunden Menschen wird das SMN-Protein in allen Körperzellen hergestellt wie beispielsweise im **Zentralnervensystem (ZNS)**, in den Muskeln, in der Bauchspeicheldrüse, in den Bronchien, im Knochenmark und in der Harnblase (s. Abb. 1).¹⁹⁻²² Experten gehen davon aus, dass die verschiedenen Zelltypen unterschiedlich stark auf einen Mangel an SMN-Protein reagieren.^{23, 24}

Bei Menschen mit SMA reagieren die Motoneurone auf diesen Mangel besonders empfindlich, was wiederum bei allen Betroffenen zu neuromuskulären Symptomen mit Lähmungen der Muskulatur führt.²⁵ Allerdings sind nicht alle Muskelgruppen gleich stark beeinträchtigt: Die rumpfnahen Muskeln wie Hüft-, Rücken- und Schultermuskulatur sowie die Beine sind stärker betroffen als die rumpffernen Muskeln oder die Arme. Dabei tritt die Muskelschwäche symmetrisch auf – also auf beiden Körperseiten gleich stark.⁵ Auch die Kau-, Schluck- und Atemmuskulatur können beeinträchtigt sein.^{2,5}

Die Folgen für den Körper

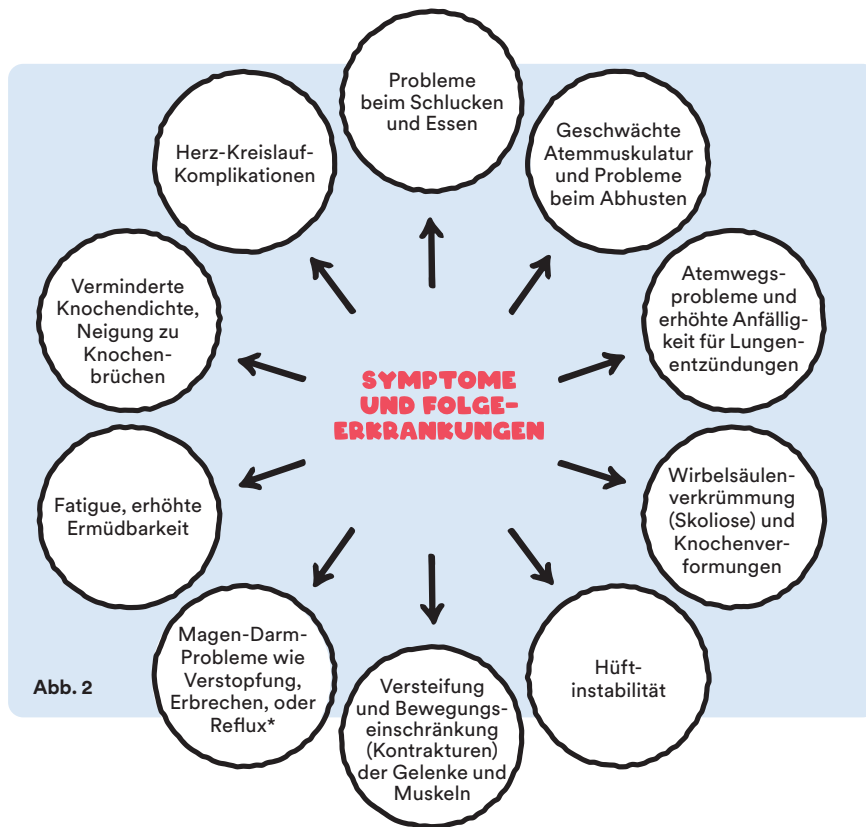
Durch den fortschreitenden Verlust der Motoneurone nimmt die Muskelkraft immer weiter ab. Das kann sowohl schnell – bei schweren Verlaufsformen wie Typ 0, 1 und 2 – oder langsam passieren. Die Geschwindigkeit und Ausprägung sind hier individuell sehr unterschiedlich.² Einige Betroffene erlernen daher bestimmte motorische Fähigkeiten nie, bei anderen gehen bereits erworbene motorische Fähigkeiten wie Laufen

Tipp



Der Muskelschwäche kannst Du mithilfe entsprechender Therapieansätze entgegenwirken. Spezielle Übungen helfen Dir dabei, die Erkrankung zu stabilisieren oder sogar zu verbessern. Mehr dazu erfährst Du ab Seite 26 in dieser Broschüre.

und selbständiges Sitzen im Verlauf der Erkrankung wieder verloren. Bei Patienten mit einem schweren und langjährigen Erkrankungsverlauf können neben der Muskelschwäche auch Beeinträchtigungen in anderen Organsystemen auftreten (s. Abb. 2).^{15,17,18,24,26-34} Die **Kognition** ist im Gegensatz zu vielen anderen Erberkrankungen jedoch nicht beeinträchtigt.



*Rückfluss des säurehaltigen Mageninhalts in die Speiseröhre



DIAGNOSE VON SMA

SMA ist eine seltene und daher eher unbekannte Erkrankung. Je nach Verlaufsform sind die Symptome zunächst nicht immer eindeutig und der Weg zur Diagnose ist häufig lang.

Bei Neugeborenen mit rumpfnaher Muskelschwäche oder Muskelschlaffheit (Hypotonie), Schluckschwierigkeiten und **Zwerchfellatmung** sollte **differenzialdiagnostisch** an eine SMA gedacht werden. Hier kann das Neugeborenen-Screening Abhilfe schaffen.

Die Diagnose wird mithilfe eines Gentests, einer sogenannten **molekulargenetischen Untersuchung** gestellt. (s. Abb. 3). Dafür wird der betroffenen Person Blut abgenommen, welches anschließend in einem humangenetischen Institut untersucht wird. Der Test zeigt, ob das *SMN1*-Gen vorhanden oder mutiert ist oder ob es fehlt. Auch die Anzahl der *SMN2*-Kopien kann bestimmt werden – sie spielt eine Rolle bei der Bestimmung des SMA-Typs und ermöglicht somit eine Aussage über die vermutliche Schwere der Erkrankung.^{35,36}

Tipp



Wird SMA diagnostiziert, können Betroffene und Eltern verschiedene Hilfsangebote in Anspruch nehmen. Beispielsweise gibt es Patientenorganisationen, die Informationen und Unterstützung zur Bewältigung des Alltags anbieten.

Eine frühzeitige Diagnose und ein direkter Therapiebeginn sowie das Einhalten der „International Standards of Care for SMA“ (Standards der Versorgung) haben einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität.^{2,5}

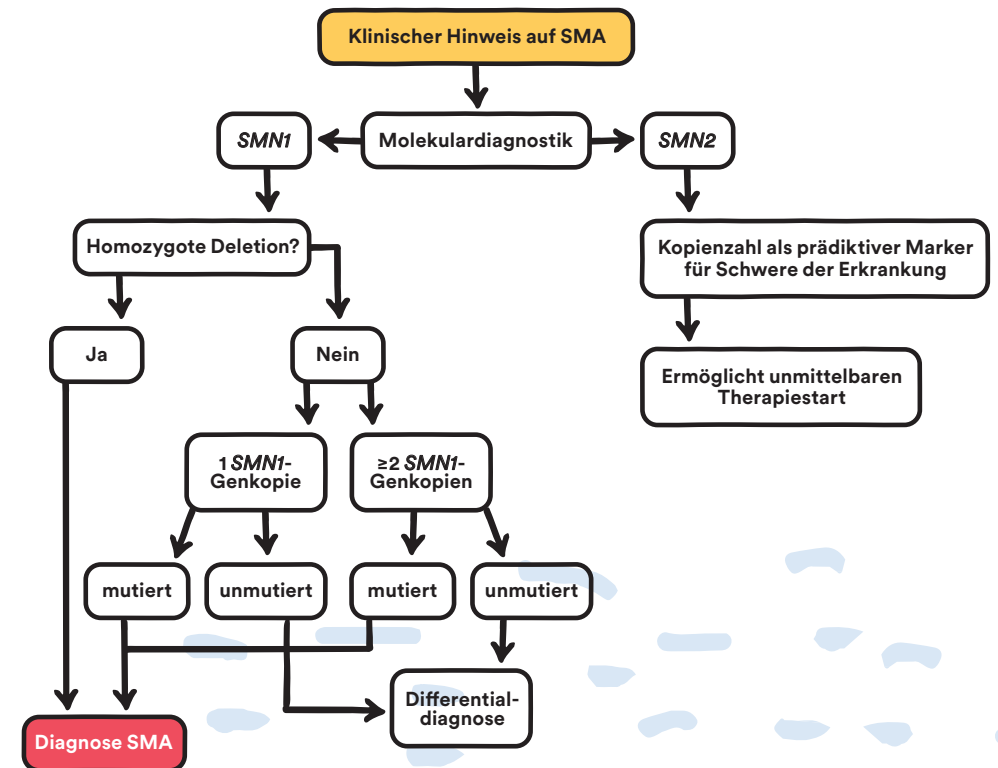


Abb. 3

URSACHE VON SMA

SMA gehört zu den genetischen Erkrankungen. Das betroffene Gen ist das „survival motor neuron Gen“ (SMN1-Gen).

Dieses Gen enthält den Bauplan für ein bestimmtes **Protein**, dem SMN-Protein, welches essentiell für die Entwicklung motorischer Schaltstellen im Rückenmark und Hirnstamm ist. Jeder Mensch hat zwei Kopien des *SMN1*-Gens. Bei Betroffenen mit SMA liegt in beiden Genkopien eine Veränderung vor. Das bedeutet, dass der Bauplan für das SMN-Protein gar nicht mehr (**Deletion**) oder nicht mehr fehlerfrei (**Mutation**) vorhanden ist. Dadurch können Betroffene dieses Protein nicht herstellen und es kommt zu einem SMN-Protein-Mangel im gesamten Körper. Eine intakte Kopie des *SMN1*-Gens reicht aus, um nicht an SMA zu erkranken.³⁷

Tipp



Die häufigste Form ist die **5q-assoziierte SMA**, bei der bei 96 Prozent aller Betroffenen beide Kopien des *SMN1*-Gens fehlen. Bei den verbleibenden vier Prozent ist nur ein *SMN1*-Gen verloren gegangen – das andere ist so verändert, dass es kein funktionsfähiges SMN-Protein herstellen kann.^{37,38}

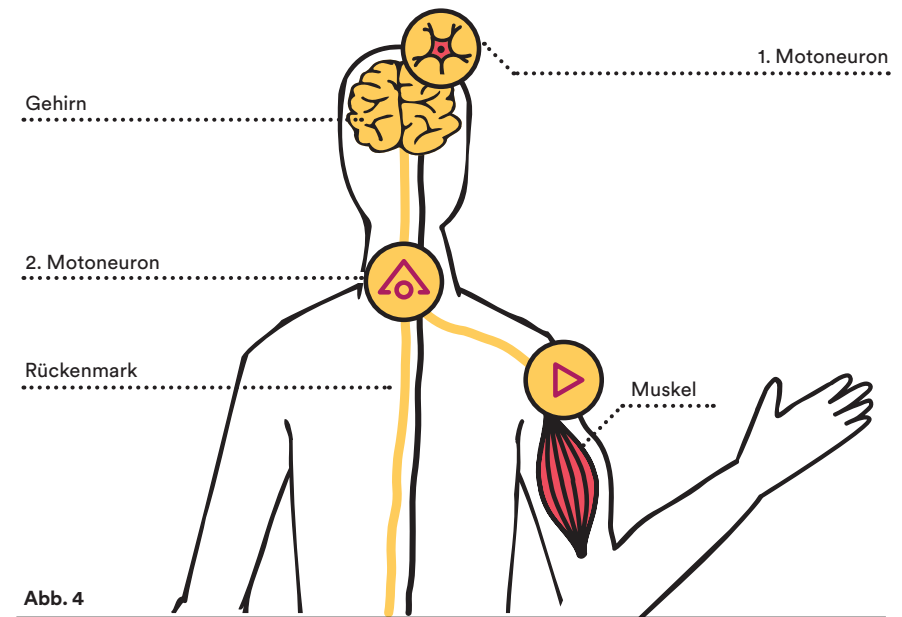


Abb. 4

Ein Mangel an SMN-Protein führt dazu, dass die Motoneurone im Gehirn (1. Motoneurone) und im Rückenmark (2. Motoneurone) absterben und ihre Funktion nicht mehr ausüben können. Motoneurone sind spezielle Nervenzellen, die ihre Nervenfasern zu den Muskeln im ganzen Körper senden und so Befehle vom Gehirn an die Muskeln weiterleiten (s. Abb. 4). Erst wenn der Befehl vom Gehirn über die Nervenzellen bei den Muskeln angekommen ist, kann die gewünschte Bewegung erfolgen.

Sind die Motoneurone jedoch beschädigt und leiten die Signale nicht mehr weiter, erhalten die Muskeln immer weniger Impulse und bilden sich zurück.³⁹⁻⁴² Im Verlauf der Erkrankung entsteht dadurch eine zunehmende Muskelschwäche der rumpfnahen Arm- und Beinmuskulatur, die zu Bewegungseinschränkungen und weiteren Begleiterscheinungen wie Versteifung von Gelenken oder einer Wirbelsäulenverkrümmung (**Skoliose**) führen kann.^{35,43}

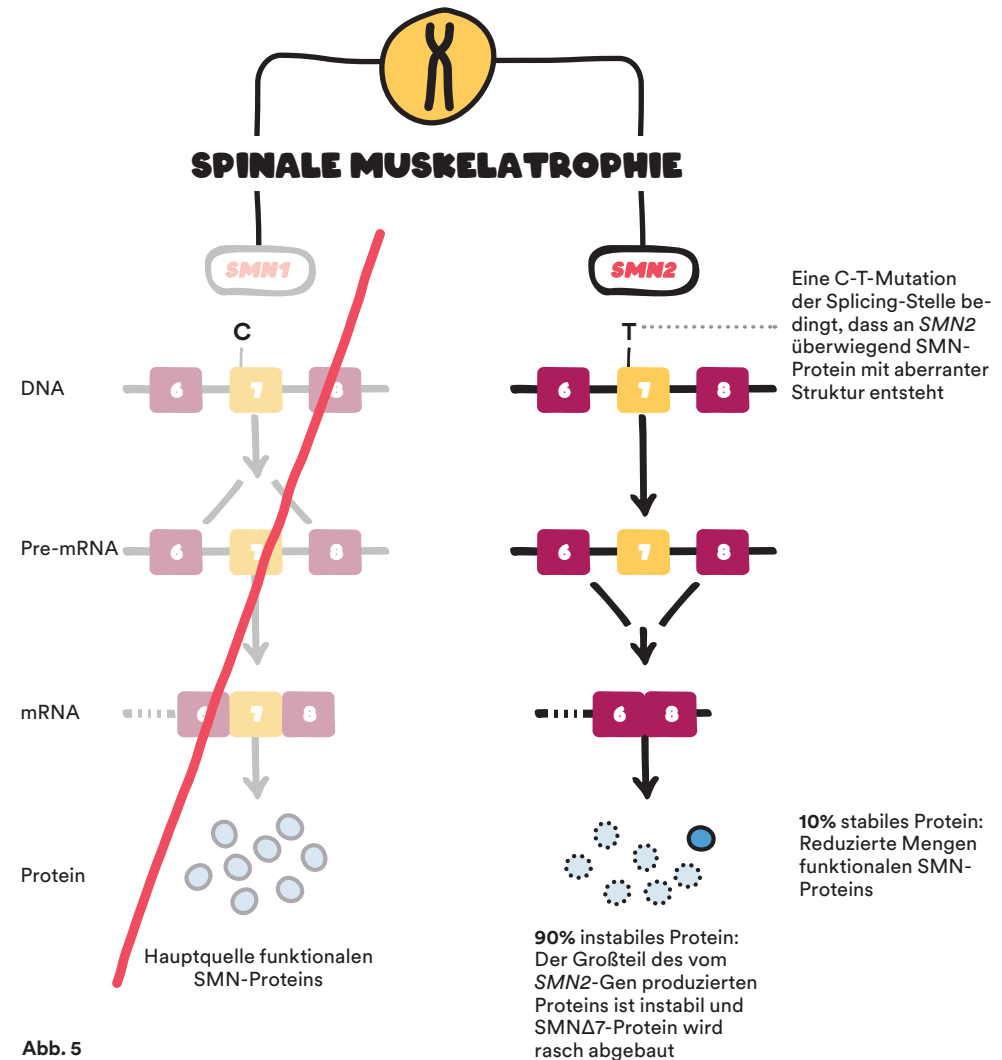


Agenturfoto. Mit Modell gestellt.

DIE ROLLE DES SMN2-GENS BEI SMA

Für die Produktion eines funktionstüchtigen SMN-Proteins ist beim Menschen insbesondere das *SMN1*-Gen verantwortlich. Neben dem *SMN1*-Gen haben Menschen jedoch noch ein zweites Gen, welches ebenfalls die Informationen für das SMN-Protein enthält: das *SMN2*-Gen.^{35,37} Fehlt das *SMN1*-Gen oder ist es verändert, wird das SMN-Protein nur anhand des *SMN2*-Gens hergestellt. Dieses kann jedoch nur etwa zehn Prozent der normalen Menge an funktionsfähigen SMN-Proteinen bilden (s. Abb. 5).^{24,44,45}

Beim Menschen können zwischen einer und acht Kopien des *SMN2*-Gens vorliegen – im Gegensatz zum *SMN1*-Gen.³⁵ Hierbei gilt: Je mehr *SMN2*-Kopien vorhanden sind, desto mehr intaktes Protein entsteht und desto weniger schwer sind die Beeinträchtigungen durch SMA.^{8,10,46}



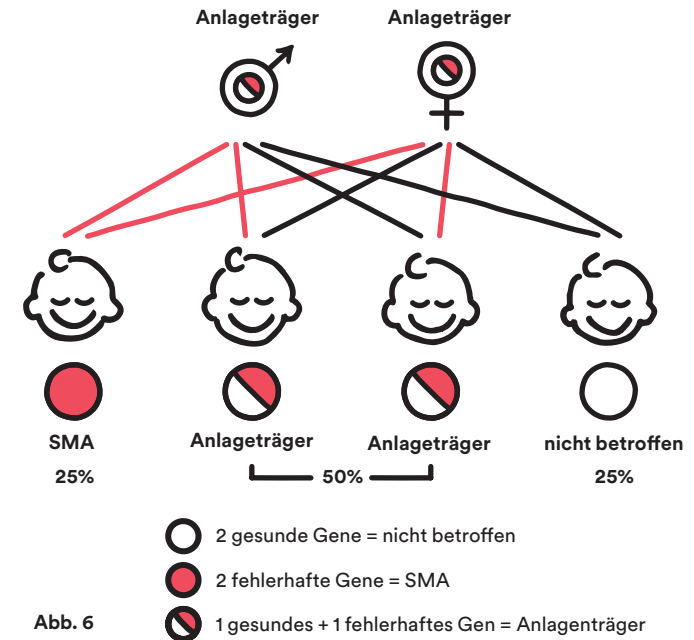
Der Schweregrad der Erkrankung verhält sich demnach also umgekehrt zur Anzahl der *SMN2*-Kopien: Betroffene mit SMA Typ 1 haben häufig nur eine oder zwei *SMN2*-Kopien, Betroffene mit SMA Typ 2 zwei oder drei *SMN2*-Kopien und Betroffene mit SMA Typ 3 drei oder vier *SMN2*-Kopien.

VERERBUNG VON SMA

Mütter und Väter geben ihre Gene an ihre Kinder weiter – jedes Kind hat also zur Hälfte die Erbinformation von seiner Mutter und die andere Hälfte von seinem Vater. Das bedeutet, jedes Gen liegt in zwei Kopien vor: eine von der Mutter und eine vom Vater. Das gilt auch für das *SMN1*-Gen. Die Vererbung lässt sich leicht anhand eines Schemas erklären (s. Abb. 6):

Beide Eltern haben eine fehlende oder beschädigte Kopie des *SMN1*-Gens und eine intakte, sie sind also Träger für SMA, sind aber selber nicht betroffen. Bekommen sie Kinder, besteht eine 50-prozentige Chance, dass das Kind auch ein Träger für SMA wird, und eine jeweils 25-prozentige Chance dafür, dass ein Kind entweder zwei intakte *SMN1*-Kopien (gesund) oder zwei fehlerhafte Kopien bekommt. Im letzten Fall ist das Kind an SMA erkrankt – statistisch gesehen besteht also eine 25-prozentige Chance, ein erkranktes Kind zu bekommen.

Betroffene haben also von jedem Elternteil ein fehlendes oder defektes *SMN1*-Gen vererbt bekommen. Das bedeutet, dass SMA „**autosomal rezessiv**“ vererbt wird.⁴



Ist nur ein Elternteil Träger, werden 50 Prozent der Kinder ebenfalls Träger sein. Ist ein Elternteil an SMA erkrankt, werden alle Kinder Träger sein. Ist ein Elternteil Träger und der andere betroffen, besteht eine 50-prozentige Chance, dass die Kinder entweder selbst erkrankt oder Träger sind. Sind hingegen beide Elternteile an SMA erkrankt, sind auch alle Kinder von der Erkrankung betroffen.

Tipp



In Europa ist etwa eine von 50 Personen Träger des defekten *SMN1*-Gens und kann es somit an ihre Kinder weitergeben.⁶ Die meisten wissen davon jedoch nichts.

Tipp

Möchten Eltern, die bereits ein Kind mit SMA haben, ein weiteres Kind bekommen, können sie eine **human-genetische** Beratung in Anspruch nehmen. Dort werden sie über die Möglichkeiten (z. B. **Pränataldiagnostik**) und eventuelle Risiken informiert.

BEHANDLUNG VON SMA

Die Behandlung der Spinalen Muskelatrophie setzt sich aus mehreren Bausteinen zusammen und erfolgt idealerweise interdisziplinär.

Waren bis vor kurzem insbesondere eine optimale Hilfsmittelversorgung und symptomatische Therapieansätze wie Physio-, Ergo- und Logopädie im Fokus, so ist es mittlerweile gelungen, auch ursächliche Behandlungsansätze zu entwickeln. In diesem Kapitel erhältst Du die wichtigsten Informationen sowohl über die nicht-medikamentösen als auch die medikamentösen Therapieoptionen.



Agenturfoto. Mit Modell gestellt.

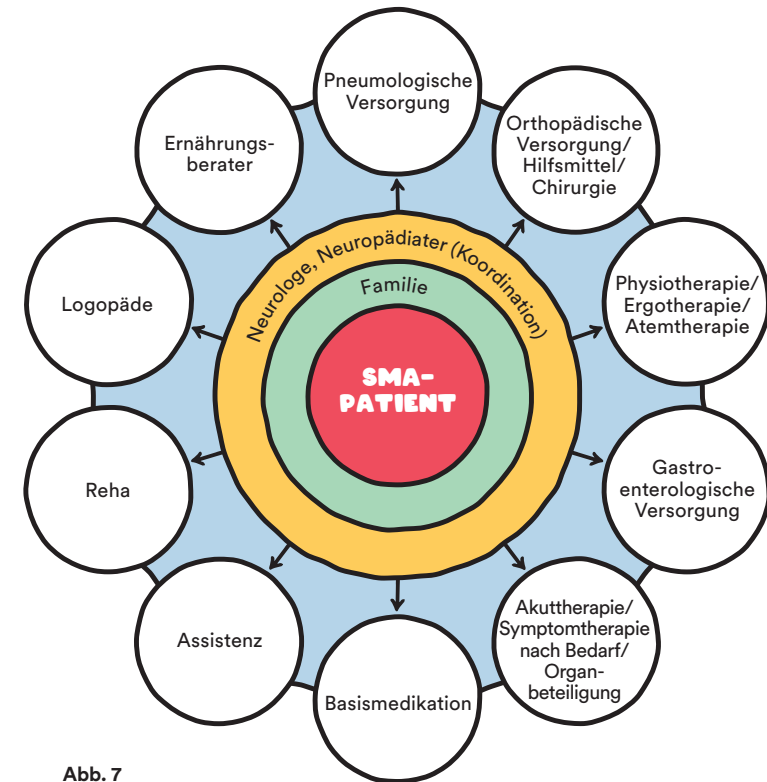


Abb. 7

MULTIDISZIPLINÄRES EXPERTEN-TEAM

Aufgrund der vielfältigen SMA-bedingten Symptome und Herausforderungen, folgt die Behandlung der SMA einem **multidisziplinären Ansatz**.³⁵ Das Behandlungsteam besteht aus Ärzten verschiedener Fachrichtungen, Therapeuten und sozialen Berufen (s. Abb. 7).⁴⁷ Optimal ist es, wenn alle Fäden beim **Neurologen** oder **Neuropädiater** zusammenlaufen.^{5,35} Die Behandlung erfolgt am besten in speziellen Behandlungszentren und wird für jeden Patienten individuell zugeschnitten, da sie sich nach der Schwere der SMA und den persönlichen Bedürfnissen richtet.

ZIELE DER BEHANDLUNG

Die Behandlung der SMA ist genauso individuell wie die Patienten selbst. Sie richtet sich immer nach dem Schweregrad der Erkrankung, dem Alter des Betroffenen und den persönlichen Bedürfnissen. Ziel der Behandlung ist es, die individuell vorhandenen motorischen Fähigkeiten zu stabilisieren oder sogar zu verbessern.

Weitere Behandlungsziele sind: ^{34,35}

- ★ Die Ernährungssituation zu verbessern, einem Verlust der Knochendichte vorzubeugen sowie die **gastrointestinalen** Beschwerden zu lindern
- ★ Die neuromuskulären und muskuloskelettalen Beschwerden regelmäßig zu beurteilen und zu beeinflussen
- ★ Rehabilitation und orthopädische Maßnahmen zu ermöglichen
- ★ Die Atmung zu optimieren und zu unterstützen sowie Infekten vorzubeugen
- ★ Akutversorgungspläne für Patienten im häuslichen Umfeld zu entwickeln

Zusammenfassend sollte eine Behandlung das Ziel verfolgen, Funktionen zu erhalten, Funktionseinschränkungen auszugleichen, Folgeschäden entgegenzuwirken und den Betroffenen eine gute Teilhabe am Leben zu ermöglichen.

Agenturfoto. Mit Modell gestellt.



So vielfältig wie die Erkrankung selbst sollte auch das Behandlungsteam sein



BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

Nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Die nicht-medikamentöse Behandlung besteht je nach Funktionseinschränkungen aus Physio-, Psycho- und Ergotherapie, Atemphysiotherapie und Beatmung, Logopädie, Hilfsmitteln sowie Komplementärmedizin.

Physiotherapie: Sie ist ein essenzieller Bestandteil bei der Behandlung von SMA und verfolgt mehrere Ziele (s. Abb. 8).^{35,48} Das Hauptziel ist die größtmögliche Selbstständigkeit und Beweglichkeit im Alltag.

Ergotherapie: Die alltagsnahe Behandlung fördert die Handlungskompetenz und soll vorhandene Fähigkeiten möglichst lange erhalten, im täglichen Leben unterstützen und ein selbstständiges Leben ermöglichen – bspw. durch Beratung und Anpassung der Umgebung (Wohnumfeld, Schulplatz, Arbeitsplatz) und Hilfsmittel an individuelle Bedürfnisse.⁴⁹ Therapeut und SMA-Betroffener legen diese Maßnahmen gemeinsam fest und auch Angehörige können mit in die Behandlung einbezogen werden.

Atemphysiotherapie: Sie aktiviert die Atmungsmuskulatur und vertieft die Atmung, verbessert das Durchblutungs- sowie Belüftungsverhältnis, mobilisiert Sekrete sowie deren Transport und bringt Betroffenen Hustentechniken bei. Durch die beeinträchtigte Atemmuskulatur sind SMA-Patienten anfälliger für Lungenentzündungen. Die erlernten Atem- und Hustentechniken helfen, der Beeinträchtigung entgegenzuwirken. Besonders für Betroffene mit SMA Typ 1 und 2 und/oder Skoliose ist das sehr wichtig.⁴⁸

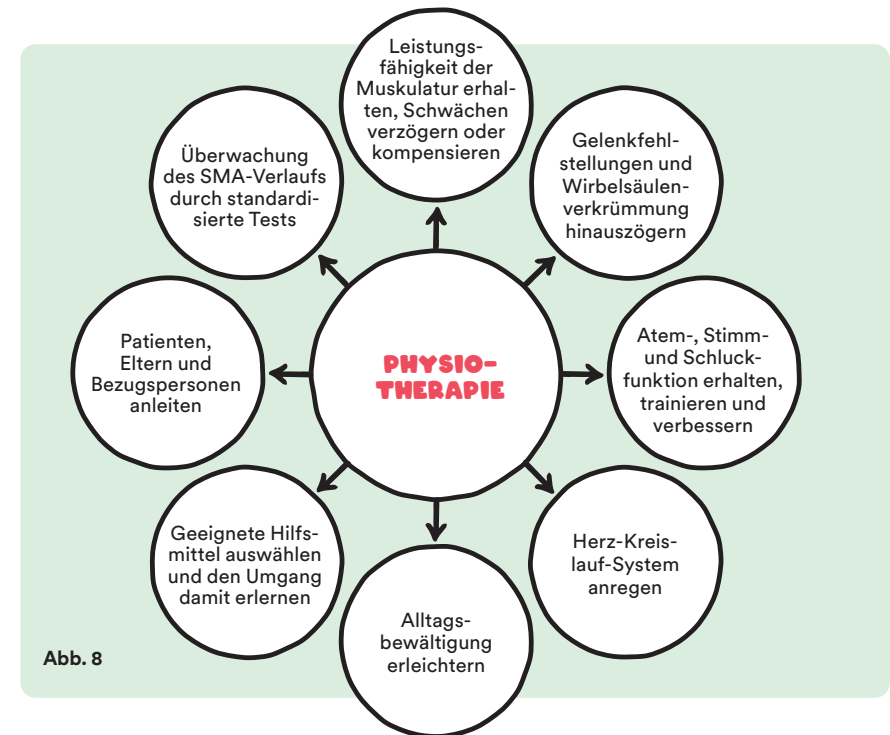


Abb. 8

Atemunterstützung/Beatmung: Von der Muskelschwäche ist bei vielen Betroffenen im Laufe der Zeit auch die Atemhilfsmuskulatur betroffen, was zu Atemaussetzern mit verminderter Sauerstoffversorgung des Blutes oder einer zu flachen Atmung führen kann. Dadurch wird bereits verbrauchte Luft erneut eingeatmet und es kommt zu Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit und ungewolltem Einschlafen. Mithilfe einer häuslichen Atemunterstützung kann einem erhöhten Kohlendioxidgehalt im Blut bei zu flacher Atmung sowie einer Sauerstoffunterversorgung im Falle von Atemaussetzern entgegengewirkt werden.⁴⁸

Logopädie: Sie kann bei Saug-, Kau- und Schluckstörungen sowie bei Sprech- und Stimmstörungen hilfreich sein. Ziel ist es, die Beweglichkeit der Zunge und der Kiefergelenke zu verbessern sowie die Gaumensegelschwäche zu reduzieren und Infekten der Lunge durch Verschlucken vorzubeugen. Dadurch werden u. a. das Essen und Trinken für Betroffene sicherer und angenehmer.⁴⁸

Psychotherapie: Sie ist eine unterstützende Maßnahme für Betroffene und Angehörige. Im besten Fall hat der Psychologe bereits Erfahrungen mit chronischen Erkrankungen und ist den Umgang mit Kindern gewohnt.

Hilfsmittel: Sie erleichtern den Alltag und ersetzen (teilweise) bzw. unterstützen bestimmte Körperfunktionen. Beispiele hierfür sind Griffe und Aufstehhilfen, Gehhilfen und Rollstühle, **Orthesen**, Korsetts (bei Skoliose), Kommunikationshilfen sowie Hilfsmittel für Haushalt, Küche und Bad oder auch Assistenzhunde.⁴⁹ Bei der Beratung und individuellen Anpassung hilft der Ergotherapeut.

Komplementärmedizin: Sie ergänzt die Schulmedizin (im Gegensatz zur Alternativmedizin, die eine Alternative zur Schulmedizin darstellen soll). So können z. B. Entspannungstechniken die Gelassenheit und das Wohlbefinden fördern. Allerdings sollten Betroffene immer ihren behandelnden Arzt darüber informieren, da (negative) Wechselwirkungen zwischen der ärztlichen Behandlung und den ergänzenden Maßnahmen entstehen können.

Tip



Den Impfstatus im Blick behalten:

Impfungen gegen häufige Erreger können Atemwegsinfektionen vorbeugen.





Agenturfoto. Mit Modell gestellt.

Medikamentöse Therapieansätze

Mittlerweile sind medikamentöse Therapien für die 5q-assoziierte SMA in Deutschland verfügbar und weitere Therapieansätze befinden sich in der Entwicklung. Für alle Therapieansätze gilt: je früher die Behandlung beginnt, desto besser.

Zurzeit gibt es zwei unterschiedliche Therapieansätze: Gentherapie und **Spleißmodifikatoren**. Beide haben das Ziel, die Menge an funktionsfähigem SMN-Protein im Körper zu erhöhen (s. Abb. 9):

1. Die Gentherapie funktioniert über das *SMN1*-Gen:

Ein verändertes Virus bringt ein fehlerfreies *SMN1*-Gen in menschliche Zellen ein. Diese intakte Kopie ersetzt das defekte *SMN1*-Gen und es kann ausreichend SMN-Protein hergestellt werden.⁵⁰

2. Spleißmodifikatoren gehen über das *SMN2*-Gen:

Die Medikamente erhöhen durch verändertes **Spleißen** der prä-mRNA des *SMN2*-Gens die Menge an hergestelltem funktionsfähigem SMN-Protein.⁵¹

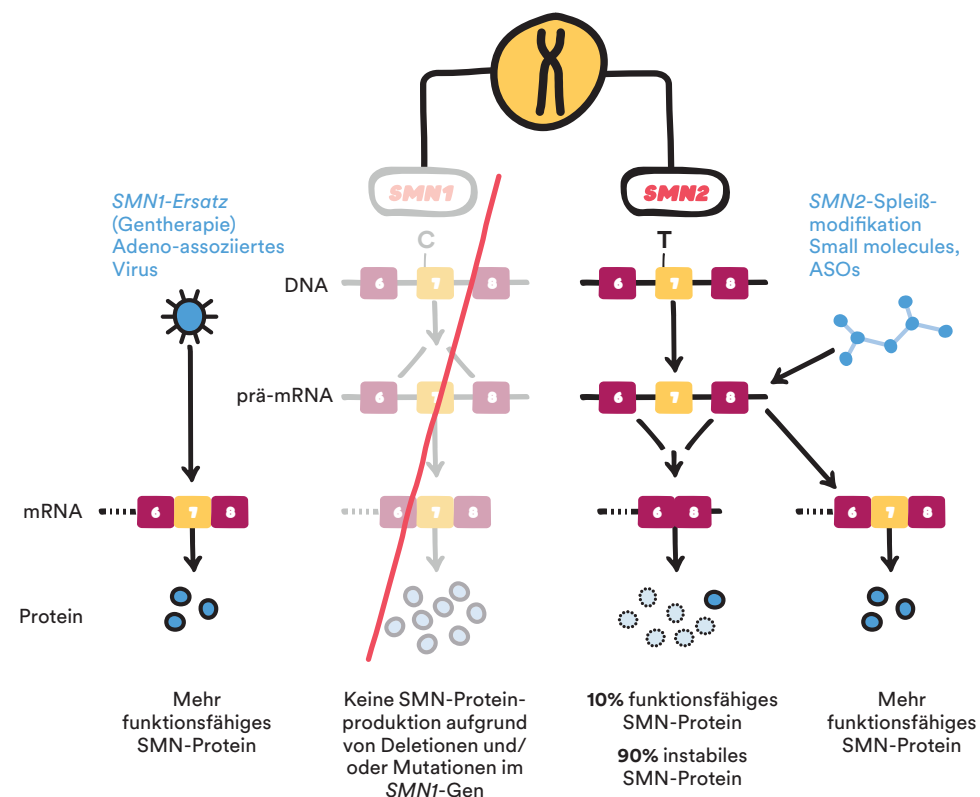


Abb. 9

GLOSSAR

5q-assoziiert: Chromosomen bestehen aus einem kurzen (p) und einem langen (q) Arm. 5q-assoziiert bedeutet also, dass die Veränderung im Erbgut auf dem langen Arm des Chromosoms Nummer 5 liegt.

Autosomal: Menschen haben in der Regel 46 Chromosomen. Zwei davon sind die sogenannten Geschlechtschromosomen. Die anderen 44 werden Autosomen genannt. Liegt ein Gen auf einem dieser Autosomen, dann wird es autosomal an die Nachkommen vererbt.

Deletion: Bei einer Deletion (Verlust) geht ein Teil der Erbinformation verloren.

Differenzialdiagnostik: Mehrere Erkrankungen haben ähnliche Krankheitsbilder und sollten bei bestimmten Symptomen alle berücksichtigt werden. Durch genauere Untersuchungen und abgrenzende Gegenüberstellungen können immer mehr Erkrankungen ausgeschlossen werden, bis nur noch eine Erkrankung übrigbleibt.

Exon: Der DNA-Abschnitt eines Gens besteht aus Exons und Introns. Exons enthalten die wichtigen Informationen für die Herstellung von Proteinen.

Gastroenterologie: Die Gastroenterologie (altgriechisch: gaster = Magen und énteron = Darm) ist ein Teilgebiet der Inneren Medizin. Sie befasst sich mit der Diagnostik, Therapie und Prävention von Erkrankungen rund um den Magen-Darm-Trakt und der damit verbundenen Organe Bauchspeicheldrüse, Leber und Gallenblase.

Gen: Ein Gen ist ein Abschnitt auf dem DNA-Strang, der die Erbinformation für ein Protein bzw. bestimmtes Merkmal (z. B. die Augenfarbe) enthält.

Humangenetik: Die Humangenetik ist ein Teil der Genetik und beschäftigt sich mit dem Erb-

gut des Menschen. Sie setzt sich sowohl mit Erbkrankheiten als auch mit der generellen menschlichen Vererbung auseinander.

Kognition: Kognition ist ein zusammenfassender Begriff für Prozesse, die Informationen verarbeiten, wie z. B. Wahrnehmung, Gedächtnis, Erkennen und Lernen.

Molekulargenetische Untersuchung: Mit einer molekulargenetischen Untersuchung wird das Erbgut untersucht und so festgestellt, ob z. B. eine Mutation vorliegt.

Multidisziplinärer Ansatz: Bei einer multidisziplinären Versorgung arbeiten verschiedene medizinische Fachrichtungen (Disziplinen) zusammen, um ein möglichst gutes Ergebnis zu erzielen.

Mutation: Eine Mutation ist eine spontane oder künstlich erzeugte Veränderung im Erbgut.

Neurologie: Die Neurologie (altgriechisch: neuron = Nerv) ist die Wissenschaft und Lehre vom Nervensystem und den es betreffenden Erkrankungen sowie medizinischen Behandlungsmöglichkeiten.

Neuropädiatrie: Sie wird auch Kinderneurologie genannt und beschäftigt sich mit den Nervenerkrankungen bei Kindern.

Orthese: Orthesen sind medizinische Hilfsmittel, die den Rumpf oder die Gliedmaßen stützen, entlasten, stabilisieren, korrigieren oder mobilisieren.

Pneumologie: Die Pneumologie (griechisch: pneumon = Atem) oder Pulmologie (lateinisch: pulmo = Lunge) ist ein Teilgebiet der Inneren Medizin. Sie befasst sich mit Lungenerkrankungen und umfasst die Diagnostik, Therapie und Prävention von Erkrankungen der Lunge, des Mediastinums (Mittelfell) und der Pleura (Brustfell).

prä-mRNA: Damit das SMN-Protein hergestellt werden kann, wird zunächst eine komplementäre Kopie des *SMN1*- bzw. *SMN2*-Gens erstellt. Das ist die prä-mRNA. Durch das Spleißen entsteht aus ihr die RNA, anhand derer dann das SMN-Protein hergestellt werden kann.

Pränataldiagnostik: Bei der Pränataldiagnostik (lateinisch prae = vor und natal = geburtlich) werden Untersuchungen am ungeborenen Kind und der Mutter vorgenommen (z. B. Ultraschall).

Prognose: Eine Prognose ist in der Medizin eine Voraussage, wie eine Krankheit wahrscheinlich ablaufen wird.

Protein: Proteine werden umgangssprachlich auch Eiweiße genannt. Wie ein Protein aussieht, ist durch die Information auf einem Gen festgelegt. Das Gen wird von einer Polymerase abgelesen und in RNA umgeschrieben. Anhand der RNA entsteht mithilfe von Ribosomen das Protein. Proteine haben viele verschiedene Aufgaben: Baustoffe, Regulation von Stoffwechselreaktionen, Transport von Nährstoffen und Sauerstoff, Abwehr von Infektionen etc. – so auch das SMN-Protein. Es ist unter anderem für die ordentliche Funktion und das Überleben der Motoneurone zuständig.

Rezessiv: Merkmale (wie z. B. die Augenfarbe) können rezessiv oder dominant vererbt werden. Ist ein Merkmal rezessiv, werden zwei identische Genkopien benötigt, damit es auftritt. Beispielsweise sind blaue Augen rezessiv gegenüber braunen Augen. Nur wenn beide Genkopien die Erbinformation für blaue Augen enthalten, setzt sich das Merkmal „blaue Augen“ durch.

Skoliose: Die Skoliose (altgriechisch: skoliosis = Krümmung) ist eine Verkrümmung der Wirbelsäule. Dabei kann die Wirbelsäule sowohl von der Längsachse abweichen als auch eine Verdrehung der Wirbelkörper aufweisen, was auch zu

Verformungen der Wirbelkörper führen kann. Oft bildet die Wirbelsäule dabei eine S-Form, damit das Gleichgewicht gehalten werden kann. Durch Stärkung der Muskulatur, eine Orthese oder durch eine Operation kann eine Skoliose behandelt werden.

SMN: SMN steht für „Survival of Motor Neuron“ (deutsch: Überleben von Motoneuronen). Die *SMN1*- und *SMN2*-Gene enthalten den Bauplan für das SMN-Protein, welches für die Funktion und das Überleben der Motoneurone essentiell ist.

Spleißen: Das Spleißen ist ein Vorgang während der Herstellung von Proteinen. Hierbei werden die Introns aus der RNA entfernt und nur die Exons bleiben über.

Spleißmodifikator: Ein Spleißmodifikator kann den Vorgang des Spleißens beeinflussen. So wird beispielsweise beim *SMN2*-Gen normalerweise das Exon 7 herausgeschnitten, weswegen kaum funktionsfähiges SMN-Protein entsteht. Durch einen Spleißmodifikator wird das Herausschneiden jedoch verhindert, sodass mehr funktionsfähiges SMN-Protein entsteht.

Zentrales Nervensystem (ZNS): Das ZNS umfasst das Gehirn und das Rückenmark. Es wird mit Denken, Emotionen sowie Erinnerungen in Verbindung gebracht und ist durch die Blut-Hirn-Schranke geschützt. Aber auch für die Steuerung der Bewegungsabläufe ist das ZNS von hoher Relevanz, da die Befehle zum Anspannen und Entspannen an die Muskeln aus dem Gehirn kommen.

Zwerchfellatmung: Bei der Zwerchfellatmung, auch Bauchatmung genannt, wird das unterhalb der Lunge liegende Zwerchfell angespannt, wodurch sich der Brustraum vergrößert. Dadurch dehnen sich die Lungenflügel weiter aus, sodass Luft von außen in die Lunge strömt.

QUELLEN- VERZEICHNIS

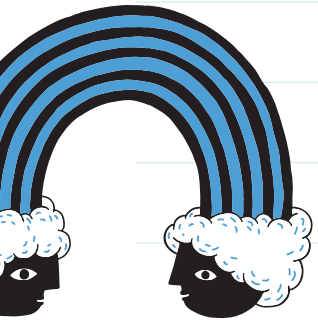
1. Bundesgesundheitsministerium, seltene Erkrankungen (abgerufen am 29.06.2020)
2. Spinale Muskelatrophie. Broschüre der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (Stand: 11/2018) (abgerufen am 08.07.2020).
3. Field MJ and Boat TF. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Washington (DC): National Academies Press (US) 2010.
4. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 1978; 15(6): 409-413.
5. Spinale Muskelatrophie – Diagnosestellung und Behandlung bei SMA Patienten. Treat NMD Neuromuscular Network (abgerufen am 06.07.2020).
6. Verhaart IEC *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:124.
7. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3:49-51.
8. Butchbach ME. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci* 2016; 3:7.
9. Prior TW. Perspectives and diagnostic considerations in spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2010; 12:145-152.
10. Crawford TO *et al.* Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One* 2012; 7:e33572.
11. Munsat TL. International SMA collaboration. *Neuromuscular Disorders* 1991; 1:81.
12. Munsat TL and Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992; 2:423-428.
13. Bladen CL *et al.* Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014; 261:152-163.
14. D'Amico A *et al.* Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:71.
15. Chaytow H *et al.* The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75:3877-3894.
16. Singh RN *et al.* Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2017; 1860:299-315.
17. Lauria F *et al.* SMN-primed ribosomes modulate the translation of transcripts related to Spinal Muscular Atrophy. 2020.
18. Hamilton G and Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med* 2013; 19:40-50.
19. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000172062-SMN1/tissue> (letzter Zugriff: 23. März 2020).
20. Novelli G *et al.* Expression study of survival motor neuron gene in human fetal tissues. *Biochem Mol Med* 1997; 61:102-106.
21. Coovert DD *et al.* The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1205-1214.
22. Ramos DM *et al.* Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest* 2019; 129:4817-4831.
23. Wirth B *et al.* Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020; 21:231-261.
24. Nash LA *et al.* Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Curr Mol Med* 2016; 16:779-792.
25. Monani UR. Spinal muscular atrophy: a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease. *Neuron* 2005; 48:885-896.
26. Martinez TL *et al.* Survival Motor Neuron Protein in Motor Neurons Determines Synaptic Integrity in Spinal Muscular Atrophy. *J Neurosci* 2012; 32(25):8703-8715.
27. Murray LM *et al.* Selective vulnerability of motor neurons and dissociation of pre- and post-synaptic pathology at the neuromuscular junction in mouse models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2008; 17:949-962.
28. Sumner CJ and Crawford TO. Two breakthrough gene-targeted treatments for spinal muscular atrophy: challenges remain. *J Clin Invest* 2018; 128:3219-3227.
29. Sleigh JN *et al.* The contribution of mouse models to understanding the pathogenesis of spinal muscular atrophy. *Dis Model Mech* 2011; 4:457-467.
30. Kitaoka H *et al.* Case of spinal muscular atrophy type 0 with mild prognosis. *Pediatr Int* 2020; 62:106-107.
31. Rudnik-Schoneborn S *et al.* Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2010; 42:144-147.
32. Lipnick SL *et al.* Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One* 2019; 14:e0213680.
33. Rudnik-Schoneborn S *et al.* Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 2008; 45:635-638.
34. Yeo CJJ and Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol* 2020; 109:12-19.
35. Mercuri E *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disord* 2018; 28:103-115.

NOTIZEN

36. Tizzano EF and Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22:944-950.
37. Wirth B *et al.* An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (*SMN1*) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000; 15(3):228-37.
38. Darras BT. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. *Neurology* 2011; 77:312-314.
39. Boyer JG *et al.* Early onset muscle weakness and disruption of muscle proteins in mouse models of spinal muscular atrophy. *Skeletal Muscle* 2013; 3(24).
40. Arnold WD *et al.* Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; 51(2):157-67.
41. Ling KKY *et al.* Severe neuromuscular denervation of clinically relevant muscles in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2012; 21(1):185-95.
42. Swoboda KJ *et al.* Natural history of denervation in SMA: relation to age, *SMN2* copy number, and function. *Ann Neurol* 2005; 57(5):704-12.
43. Kolb SJ *et al.* Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015; 33(4):831-846.
44. Lorson CL *et al.* A single nucleotide in the *SMN* gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *PNAS* 1999; 96:6307-6311.
45. Lefebvre S *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995; 80:155-165.
46. Feldkotter M *et al.* 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* 2001; 70: 358-368.
47. Mazzone E *et al.* Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscular Disorders* 2014; 24:347-352.
48. Physiotherapie bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA). Broschüre der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (Stand 12/2017) (abgerufen am 08.07.2020).
49. Ergotherapie für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Broschüre der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (Stand 08/2019) (abgerufen am 08.07.2020).
50. Ramdas S. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of current available data, *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21:307-215.
51. Ottesen EW. ISS-N1 makes the First FDA-approved Drug for Spinal Muscular Atrophy. *Transl Neurosci* 2017; 8:1-6.



NOTIZEN



IMPRESSUM

Herausgeber

Roche Pharma AG
Patient Partnership Neurodegenerative &
Seltene Erkrankungen
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland

www.roche.de

© 2023

Konzept und Gestaltung

art tempi communications gmbh

Produktion

Uehlin Druck- und Medienhaus

Bildnachweise

Titel Letizia Haessig Photography/
westend61

Seite 2 Kelly Knox/Stocksy

Seite 4 Hispanolistic/iStockphoto

Seite 6, 22 Maria Manco/Stocksy

Seite 9 Cara Dolan/Stocksy

Seite 13 Tara Romasanta Photography/Stocksy

Seite 18 Javier Pardina/Stocksy

Seite 25 Marija Anicic/Stocksy

Seite 28 Jamie Grill Atlas/Stocksy

Seite 30 Victor Torres/Stocksy

Seite 40 Laura Stolfi/Stocksy

Illustrationen Joni Majer/wildfoxrunning

Weiterführende Informationen zu den Standards der Versorgung von SMA-Patienten

International Standards of Care for SMA:
Speziell für erwachsene Patienten und
Familien aufbereitet ([https://smauk.org.uk/
international-standards-of-care-for-sma](https://smauk.org.uk/international-standards-of-care-for-sma))

**2017 Standards of Care for Spinal Muscular
Atrophy (SMA):** Die Standards der Versor-
gung im Original (für Fachkräfte) ([https://treat-
nmd.org/care-overview/2017-standards-of-
care-for-spinal-muscular-atrophy-sma/](https://treatnmd.org/care-overview/2017-standards-of-care-for-spinal-muscular-atrophy-sma/))

**Leitfaden zu den Internationalen Therapie-
standards für Spinale Muskelatrophie:**
Deutsche Übersetzung der erwachsenen-
und familienfreundlichen Aufbereitung
([https://www.initiative-sma.de/wp-content/
uploads/2020/03/Leitfaden-Therapiestandards-
SMA_2020.pdf](https://www.initiative-sma.de/wp-content/uploads/2020/03/Leitfaden-Therapiestandards-SMA_2020.pdf))



Du möchtest mehr über SMA erfahren?

Wenn Du umfangreiche Informationen rund um das Leben mit SMA, hilfreiche Angebote für den Alltag, authentische und inspirierende Geschichten aus der Community sowie Neues aus der Forschung entdecken möchtest, dann ist die Face SMA Webseite genau das Richtige für Dich. Face SMA ist eine Plattform von und für Menschen mit SMA, ihre Familien und Angehörigen und alle, die sich mit der Erkrankung auseinandersetzen möchten. Face SMA steht für die Gesichter der SMA – und all diejenigen, die der Erkrankung aktiv die Stirn bieten wollen.

Erfahre mehr auf

www.facesma.de

  @lebenmitsma

Roche Pharma AG
Patient Partnership Neurodegenerative &
Seltene Erkrankungen
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland

www.roche.de

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

© 2023

Weitere Informationen rund um SMA findest Du zudem bei der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (www.dgm.org), bei der Initiative SMA (www.initiative-sma.de) und bei der Deutschen Muskelstiftung (www.deutsche-muskelstiftung.de).