

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Systemische Manifestationen der Spinalen Muskelatrophie  
unter Nusinersentherapie

Multiorgan manifestations in spinal muscular atrophy  
treated with nusinersen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena-Luise Becker

aus Hannover

Datum der Promotion: 25.11.2022

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Zusammenfassung .....	6
Abstract.....	8
1. Einleitung.....	10
1.1. Spinale Muskelatrophie .....	10
1.2. Anthropometrische Daten.....	11
1.3. Medikamentöse Therapien der SMA.....	12
1.4. Messung des Hirndruckes bei Kindern.....	14
1.5. Ziele und Fragestellung der Studie .....	16
2. Methodik .....	16
2.1. Kohorte.....	17
2.1.1. Teil 1: Anthropometrische und endokrinologische Daten .....	17
2.1.2. Teil 2: Liquoreröffnungsdruck .....	17
2.2. Anthropometrische Daten.....	17
2.3. Motorfunktion.....	18
2.4. Labordiagnostik .....	19
2.5. Lumbaleröffnungsdruck, ophthalmologische Untersuchung und kraniale Bildgebung .....	19
2.6. Statistische Auswertung .....	20
3. Ergebnisse.....	20
3.1. Anthropometrische und endokrinologische Daten.....	20
3.1.1. Kohortenbeschreibung.....	20
3.1.2. Anthropometrische Daten.....	21
3.1.3. Endokrinologische Daten .....	25
3.2. Liquoreröffnungsdruck .....	26
3.2.1. Kohortenbeschreibung.....	26
3.2.2. Ergebnisse Liquoreröffnungsdruck.....	26
3.2.3. Ophthalmologische und kraniale Bildgebungsbefunde .....	29
4. Diskussion.....	31
4.1. Anthropometrische Daten.....	31
4.2. Metabolische Effekte .....	32

4.3. Liquoreröffnungsdruck.....	33
4.4. Limitationen .....	34
4.5. Zusammenfassung.....	35
4.6. Ausblick .....	36
Literaturverzeichnis.....	37
Eidesstattliche Versicherung.....	44
Anteilerklärung .....	45
Journal Summary List .....	46
Publikationen .....	50
Lumbar Puncture Opening Pressure in Patients with Spinal Muscular Atrophy.....	50
Evaluation of Metabolic Effects of Nusinersen in Patients with Spinal Muscular Atrophy .....	55
Lebenslauf .....	61
Publikationsliste .....	63
Danksagung.....	65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapeutische Ansätze bei der SMA.

Abbildung 2: Anthropometrische Daten unter der Therapie mit Nusinersen.

Abbildung 3: BMI-Perzentilen in Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3.

Abbildung 4: Korrelationen der Altersgruppe zwischen 3,1 bis 12 Jahre.

Abbildung 5: Der LD von Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3 unter Therapie mit Nusinersen.

Abbildung 6: LD-Kategorien.

Abbildung 7: Korrelation zwischen LD und SMA-Subtyp, Skoliose und Alter der Patient:innen.

Abbildung 8: Korrelation zwischen einem erhöhten LD und einer Sedierung.

Abbildung 9: MRT-Befunde von P17 und P28 zeigen Erweiterung der inneren und äußeren zerebrospinalen Flüssigkeitsräume und eine Empty Sella.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Natürlicher Verlauf der SMA nach Subtypen.

Tabelle 2: Körpergröße, Körperlänge und BMI in der Literatur in SMA-Subtypen.

Tabelle 3: Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests (Test auf Normalverteilung).

Tabelle 4: Kenngrößen der Kohorte der anthropometrischen und endokrinologischen Daten.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen der BMI-Perzentilen-Differenz und dem Geschlecht, dem Beobachtungszeitraum, der *SMN2*-Kopienanzahl und der Motorik.

Tabelle 6: Körpergröße, Körperlänge und BMI mittels Standardabweichung.

Tabelle 7: Überblick über pathologische Laborwerte.

Tabelle 8: Überblick über die Messwerte des LD.

## Abkürzungsverzeichnis

ASO	Antisense-Oligonukleotid
BMI	Body-Mass-Index
BMI-P-Diff.	BMI-Perzentilen-Differenz
BMI-SD-Diff.	BMI-Standardabweichungsdifferenz
ICP	intrakranieller Druck
i.th.	intrathekal
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
LD	Liquoreröffnungsdruck
LP	Lumbalpunktion
MLPA	Multiplex ligationsabhängige Sondenamplifikation
MRT	Magnetresonanztomographie
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
P	Perzentile
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SMA Typ 1-4	Spinale Muskelatrophie Typ 1-4
SMN1/2	<i>Survival of Motor Neuron 1/2</i>

## Zusammenfassung

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung, die meist durch biallele Deletionen im *Survival of Motor Neuron 1 (SMN1)* Gen verursacht wird (1). Die daraus resultierende Degeneration der  $\alpha$ -Motoneurone im Spinaltrakt führt zu einer progredienten Muskelschwäche, welche unbehandelt im schweren SMA Typ 1 meist innerhalb der ersten 2 Lebensjahre letal verläuft (2). Ein Krankheitsmodifikator stellt das *SMN1*-Homolog *SMN2* dar, das sich in einer Base vom *SMN1*-Gen unterscheidet und dadurch in 80 % zu einem nicht-funktionalen Protein translatiert wird (3). Neue Therapieoptionen mit den Spleißmodifikatoren Nusinersen (seit 2017) und Risdiplam (seit 2021), sowie die Gentherapie Onasemnogene abeparvovec (seit 2020) ermöglichen ein längeres Überleben der Betroffenen bei aktuell limitierten Erfahrungen zu Langzeiteffekten (4-6). Das Ziel dieser Arbeit war es, die systemischen Effekte unter Nusinersen-Behandlung zu evaluieren.

Im ersten Teil wurden mögliche endokrinologische, metabolische und anthropometrische Effekte der Nusinersentherapie und der SMA selber bei 81 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in einer multizentrischen, retrospektiven Studie analysiert (7). Hierbei fand sich ein signifikanter Anstieg der Body-Mass-Index-Perzentilen besonders bei Patient:innen mit SMA Typ 2 sowie zwischen 3,1 und 12 Jahren ohne Korrelation zur *SMN2*-Kopienanzahl oder Motorfunktion (7). Die endokrinologischen Laborparameter waren meist unauffällig, drei Betroffene wiesen aber Zeichen einer diabetogenen Stoffwechsellage auf (7). Diese Daten zeigen einen möglichen positiven Effekt der Therapie auf die sonst erschwerte Gewichtszunahme bei SMA-Erkrankten, wodurch Betroffene unabhängig von einem motorischen Zugewinn profitieren (7).

Auf Grund des Rote-Hand-Briefs von 2017, welcher einen Hydrozephalus unter Nusinersentherapie beschreibt, wurde im zweiten Teil diese potenzielle Nebenwirkung bei 34 Patient:innen in einer monozentrischen, retrospektiven Studie untersucht (8). Der Liquoreröffnungsdruck (LD) war aber bei 70,5 % der Kinder mit  $\geq 21$  cm H<sub>2</sub>O leicht und bei 35,3 % mit  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O deutlich pathologisch erhöht, bei zwei Kindern bereits vor Therapiebeginn (8). Keines der Kinder hatte klinische oder ophthalmologische Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, sodass der erhöhte LD nicht therapiert wurde (8). Unsere Daten deuten auf einen erhöhten LD bei mit Nusinersen-behandelten

Patient:innen hin, welcher bei Nachweis erhöhter Werte bereits vor Therapiebeginn aber auch Teil der Grunderkrankung sein könnte (8).

Zusammenfassend unterstützt diese Arbeit die Hypothese, dass die SMA keine reine  $\alpha$ -Motoneuronen Erkrankung darstellt, sondern systemische und zerebrale Manifestationen vorliegen können (7, 9). Durch das längere Überleben der an SMA Erkrankten wird die Lebensqualität ein zunehmend wichtiger Faktor und damit auch die potenziell negativen Auswirkungen medikamentöser Therapien. In Folgestudien untersuchen wir aktuell die Folgen der Gentherapie bei SMA- Patient:innen (10).

## Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disease caused in the majority by biallelic deletions in the *survival of motor neuron 1 (SMN1)* gene (1). In SMA, the progressive muscular atrophy results from a degeneration of the  $\alpha$ -motor neurons in the spinal tract (2). Without treatment patients with the most severe SMA type 1 die within the first 2 years-of-life (2). The key disease modifier *SMN1*-homolog *survival of motor neuron 2 (SMN2)* gene, which differs from the *SMN1* gene in only one base and is translated in 80% to a non-functional protein (3). New therapeutic options with the splicing modifiers nusinersen (since 2017) and risdiplam (since 2021) and the gene replacement therapy onasemnogene abeparvovec (since 2020) result in an improved survival of patients with SMA (4-6). However, there is currently limited data on long-term systemic effects of these treatments. Therefore, the aim of this study was to analyze these effects in nusinersen-treated patients.

In the first study, potential endocrinologic, metabolic and anthropometric effects of a treatment with nusinersen and of SMA itself were assessed in 81 children, adolescents and adults in a multicentric, retrospective study (7). We found a significant increase in the body-mass-index-centiles especially in patients with SMA type 2 and between 3.1 and 12 years without a correlation to the *SMN2* copy number or motor function (7). The endocrinologic laboratory parameters were normal, except in three patients with signs of a diabetic metabolic state (7). Our data show a possible effect of nusinersen on body weight in some SMA patients, indicating a positive influence independent of motor function improvement (7).

In the second study, we analyzed the lumbar puncture opening pressure (LD) in 34 patients with SMA treated with nusinersen in a monocentric, retrospective study (8). This study was initiated in response to the red-hand letter published in 2017 that warned of the development of a hydrocephalus under nusinersen therapy (8). The LD was mildly elevated  $\geq 21$  cm H<sub>2</sub>O in 70.5% of patients and severely elevated  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O in 35.3%, in two patients LD was elevated already prior to treatment (8). Because none of the patients had clinical or ophthalmological signs of an increased intracranial pressure, we did not treat the increased LD (8). This study indicates a high proportion of patients under nusinersen treatment with an elevated LD, which could also be a so far unknown phenotype element of SMA given the elevated LD values prior to treatment (8).



In conclusion, our work supports the hypothesis, that SMA is not only an  $\alpha$ -motor neuron disease, but systemic and cerebral manifestations can be present (7, 9). Due to the prolonged survival of SMA patients the long-term focus shifts towards quality of life and potential negative effects of the new drug treatments. Following studies will therefore work on the potential side effects of the gene replacement therapy in patients with SMA (10).

# 1. Einleitung

## 1.1. Spinale Muskelatrophie

Die Spinale Muskelatrophie 5q (SMA) ist eine autosomal rezessive neurodegenerative Erkrankung, die mit einer Inzidenz von 1 in 5.000-10.000 Lebendgeburten und einer Heterozygoten-Frequenz von 1:50 die häufigste genetische Ursache für das Versterben von Kindern im Säuglingsalter ist (1, 2). Ursächlich für die Neurodegeneration von  $\alpha$ -Motoneuronen ist zu 96 % eine biallele Deletion im Exon 7 und/oder 8 des *Survival of Motor Neuron 1* (*SMN1*) Gens, das auf dem Chromosom 5q11.2-q13.3 liegt und der SMA den Beinamen 5q gibt (11). Der Mensch hat zusätzlich zum *SMN1*-Gen ein bis vier Kopien des *SMN2*-Gens pro Chromosom, welches sich nur in einem Nukleotid von dem *SMN1*-Gen unterscheiden (11). Durch eine Cytosin-zu-Tyrosin Substitution an Position 840 im *SMN2*-Gen in Exon 7 wird im Splicing-Prozess zu 90 % eine verkürzte Isoform ohne Exon 7 der messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) gebildet, die nicht funktional ist und schnell abgebaut wird (3, 12) (**Abbildung 1**). Sowohl die Menge an noch vorhandenem SMN-Protein (13) als auch die Anzahl an *SMN2*-Genkopien korreliert mit der Schwere der SMA (3, 14). Der Goldstandard in der Diagnostik ist daher eine Kombination der quantitativen Analyse mittels Multiplex ligationsabhängiger Sondenamplifikation (MLPA) oder quantitativer Polymerase-Kettenreaktion des *SMN1*- und *SMN2*-Gens (11).

Durch den Verlust von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks entwickeln Betroffene eine Schwäche und Atrophie der Muskulatur (11). Abhängig vom Alter des Betroffenen bei Erstdiagnose und den bereits erzielten Meilensteinen der motorischen Entwicklung wird die SMA in fünf Typen unterteilt (**Tabelle 1**) (15).

Patient:innen mit SMA Typ 1 (Synonym Werdnig-Hoffmann Krankheit), dem etwa 50 % der Betroffenen zugeordnet werden können, sind am schwersten betroffen, erkranken vor dem sechsten Lebensmonat und erlangen nie eine eigene Kopfkontrolle (1). Bei Patient:innen mit SMA Typ 2 manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem siebten und achtzehnten Lebensmonat. Betroffene können zwar frei sitzen, erlangen aber nie den Meilenstein des eigenständigen Laufens (1). Patient:innen mit SMA Typ 3 (Synonym Kugelberg-Welander Erkrankung) erreichen alle frühkindlichen motorischen Meilensteine, entwickeln jedoch im Laufe der Kindheit eine Muskelschwäche, wodurch ein Teil der Betroffenen im Krankheitsverlauf auf einen Rollstuhl angewiesen ist (1). Zudem bildet sich bei an SMA Erkrankten häufig eine Skoliose, die eine orthopädische

Intervention nötig macht (1). Der SMA Typ 4 hat den mildesten Verlauf und manifestiert sich erst im Erwachsenenalter, wobei es Betroffenen weiterhin möglich ist, eigenständig zu laufen. Abhängig von der Schwere des Verlaufs entwickeln die Patient:innen eine schwere Muskelschwäche, Atemschwäche und Schluckstörungen, wodurch ein erhöhtes Risiko für Aspirationspneumonien entsteht (1).

**Tabelle 1: Natürlicher Verlauf der SMA nach Subtypen (16).**

Typ	Beginn der Symptome/ Manifestationsalter	Erreichte motorische Meilensteine	Besonderheiten	Prognose
0	Pränatal	Keine	Gelenkkontrakturen	Tod innerhalb von 0-2 Monaten
1	< 6 Monate	Keine	Respiratorische Insuffizienz, Schluckstörung	90 % Tod innerhalb der ersten 2 Lebensjahre
2	6-18 Monate	Sitzen	Kein eigenständiges Laufen	70 % werden älter als 25 Lebensjahre
3	> 18 Monate	Unabhängiges Laufen	Zum Teil Verlust der Gehfähigkeit, Fingertremor	Fast normale Lebenserwartung
4	> 30 Jahre	Normal	Milde Muskelschwäche, Fingertremor	Normale Lebenserwartung

Obwohl SMA primär eine Erkrankung der  $\alpha$ -Motoneuronen ist, gibt es in Tiermodellen sowie in Berichten von Patient:innen Hinweise auf Manifestationen in anderen Organsystemen, wie z.B. dem Gehirn, Herz und Pankreas (9, 17, 18), welche sich durch die ubiquitäre Expression des SMN1-Proteins erklären lassen (9). Systemische Manifestationen wurden wenig erforscht, könnten aber nun durch das längere Überleben der Betroffenen durch neue Therapieansätze an Bedeutung zunehmen und erfordern eine zusätzliche Überwachung (19).

## 1.2. Anthropometrische Daten

Es gibt aktuell nur begrenzte Daten über die Entwicklung des Körpergewichtes (KG) bei Patient:innen mit SMA im Krankheitsprogress und unter den nun verfügbaren medikamentösen Therapien. Das KG lag bei etwas über der Hälfte (56 %) der unbehandelten Patient:innen mit SMA in publizierten Kohorten unter der 50. Perzentile (P) (20). Besonders beim SMA Typ 1 wird ein hoher Prozentsatz der Betroffenen im Verlauf der Erkrankung untergewichtig (**Tabelle 2**) (21). Diese fehlende Gewichtszunahme wurde bereits in früheren Studien als Marker für den Krankheitsprogress identifiziert (22), sodass ein frühzeitiges Gewichtsmanagement als

essentiell angesehen wird (11). Im Gegensatz dazu besteht bei Patient:innen mit SMA Typ 2 eher eine Tendenz zum Übergewicht (20). Dadurch, dass Patient:innen mit SMA ohne eine medikamentöse Therapie eine erhöhte Fettmasse bei erniedrigter Muskelmasse besitzen und häufig stark untergewichtig sind, ist das Management der Ernährung insbesondere bei Schluck- und Magendarmdysfunktion von besonderer Bedeutung (19, 21).

**Tabelle 2: Körpergröße, Körperlänge und BMI in der Literatur in SMA-Subtypen.** BMI, Body-Mass-Index; KG, Körpergewicht; KL, Körperlänge; P, Perzentile; SD, Standardabweichung.

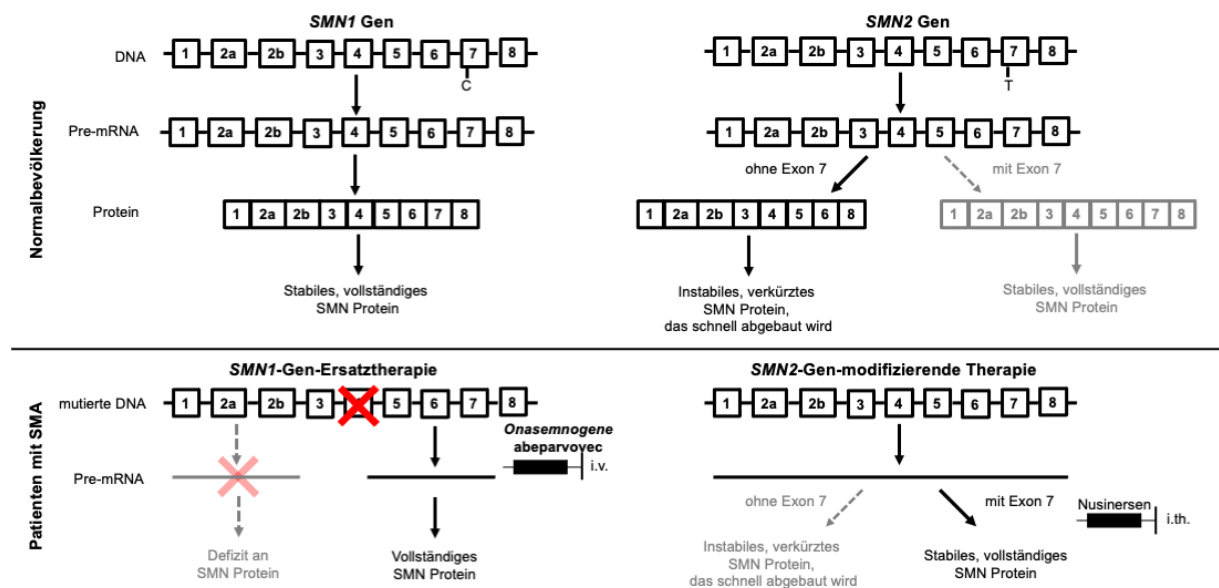
		Publizierte Studien	
		Bertoli et al., 2017 (23)	Baranello et al., 2020 (24)
		Mittelwerte (SD)	P25/ P50/ P75
<b>BMI (z-score)</b>	SMA Typ 1	-6,3 (4,4)	-0,57/ -1,99/ -0,86
	SMA Typ 2	-2,1 (2,3)	-2,52/ -1,72/ -0,52
	SMA Typ 3		
<b>KG (z-score)</b>	SMA Typ 1	-2,7 (1,6)	-1,96/ -1,21 /-0,24
	SMA Typ 2	-1,4 (1,3)	-2,11/ -0,90/ -0,22
	SMA Typ 3		
<b>KL (z-score)</b>	SMA Typ 1	-	-0,12/ 0,76/ 1,57
	SMA Typ 2		-1,41/ -0,13/ 1,04
	SMA Typ 3		

### 1.3. Medikamentöse Therapien der SMA

Die aktuell zugelassenen drei neuen medikamentösen Therapien für SMA zielen durch unterschiedliche Herangehensweisen auf die Erhöhung der Menge an funktionalem SMN-Protein. Im Folgenden werden die drei derzeit zur Verfügung stehenden Therapien beschrieben: (i) Nusinersen, (ii) Risdiplam und (iii) Onasemnogene abeparvovec.

Als erste medikamentöse Therapiemöglichkeit der SMA steht seit 2017 Nusinersen (Spinraza®) zur Verfügung, welches nach einer Aufsättigungsphase lebenslang alle vier Monate als intrathekale Injektion (i.th.) verabreicht werden muss (25). Das Antisense-Oligonukleotid (ASO) Nusinersen bindet an die *SMN2* prä-mRNA und fördert beim Splicing-Prozess die Inklusion des Exon 7, sodass vermehrt *SMN2*-mRNA mit Exon 7 gebildet wird. Dadurch wird die Menge an funktionalem SMN-Protein erhöht (**Abbildung 1**). In bisherigen Studien zur Wirksamkeit von Nusinersen wurden als primäre Fragestellung die Verbesserung der motorischen Funktion als auch die Zeit bis zur permanenten Beatmung bzw. zum Tod der Patient:innen untersucht. Es wurden bei Betroffenen mit SMA der Subtypen 1 bis 3 (6, 26) motorische und klinische Verbesserungen unter Nusinersen-Therapie beschrieben. Nebenwirkungen der Therapie mit Nusinersen umfassen das postpunktionelle Syndrom, Fieber, Thrombozytopenie,

Epistaxis, Atemwegsinfektionen, Hautreaktionen, Hypoglykämie und epileptische Anfälle (25-27).



**Abbildung 1: Therapeutische Ansätze bei der SMA (4, 7).** Die *SMN1*-Gen-Ersatztherapie Onasemnogene abeparvovec führt den Patient:innen eine neue, vollständige Kopie des *SMN1*-Gens zu (links unten). Nusinersen und Risdiplam modifizieren die Spleiß-Stelle des *SMN2*-Gens an Exon 7, wodurch dieses vermehrt eingebaut wird und ein stabiles, funktionales SMN-Protein produziert wird.

Im Juli 2018 wurde von der Firma Biogen in einem Rote-Hand-Brief veröffentlicht, dass unter der Therapie mit Nusinersen bei fünf Patient:innen ein Hydrozephalus communicans aufgetreten war ([https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-spinraza.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-spinraza.pdf?__blob=publicationFile), letzter Zugriff 31.10.2021, 22:00 Uhr). Die fünf Patient:innen (drei männlich, zwei weiblich, 4/5 mit SMA Typ 1) im Alter von vier Monaten bis ins Erwachsenenalter hätten sich nach zwei bis vier Dosen (Aufsättigungsphase) mit Zeichen eines erhöhten Hirndrucks (Zunahme des Kopfumfangs, gespannte Fontanelle, Lethargie, Nystagmus) vorgestellt bzw. erweiterte zerebrospinale Ventrikelräume in der Magnetresonanztomographie (MRT) aufgewiesen. Ein Patient sei primär mit einer externen Ventrikel Drainage, ein Patient und eine Patientin mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt (VPS) therapiert worden. Zudem sei bei einem Patienten die Therapie eingestellt worden. Diese Angaben wurden nicht wissenschaftlich publiziert, und bisher gibt es keine veröffentlichten Daten zum Hirndruck von Patient:innen mit SMA mit oder ohne Therapie mit Nusinersen.

Ein weiteres Medikament, das wie Nusinersen die Menge des funktionellen SMN2 erhöht, ist das oral einzunehmende Risdiplam (Evrysdi®), welches ebenso ein Spleißmodifikator ist (28). Es wurde im August 2020 in den USA und im März 2021 in Europa für Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3 ab einem Alter von zwei Monaten zugelassen (<https://www.dgm.org/aktuelles/meldungen/zulassung-risdiplam-behandlung-spinalen-muskelatrophie-sma>, letzter Zugriff 31.10.2021, 22:00 Uhr) (4). In der Zulassungsstudie wurde eine Verbesserung der Motorfunktion und des Überlebens bei einem milden Nebenwirkungsspektrum (Fieber, Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Hautausschlag) publiziert (4).

Ein drittes Medikament ist Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101, Zolgensma®), das im Mai 2019 in den USA von der US Food and Drug Administration für Patient:innen unter zwei Jahren zugelassen wurde und im Mai 2020 in Deutschland ohne Altersbeschränkung für Patient:innen mit SMA Typ 1 und biallelen *SMN1*-Varianten sowie für alle SMA Typen mit  $\leq 3$  *SMN2*-Kopien (29). Bei Onasemnogene abeparvovec handelt es sich um eine Adeno-assoziierte virale Vektor-basierte Gen-Ersatztherapie des mutierten *SMN1*-Gens, die als Einmal-Injektion intravenös (i.v.) verabreicht wird (30) (**Abbildung 1**). Die aktuell noch wenig umfangreichen Daten auf Grund der geringen Anzahl untersuchter Patient:innen zeigten eine Verlängerung des Überlebens, eine Verbesserung der Motorfunktion, der Meilensteine und bulbären Funktion (31, 32). Mögliche Nebenwirkungen beinhalten Fieber, Übelkeit/Erbrechen, Thrombozytopenie und Leberenzymerrhöhung (10, 32).

#### 1.4. Messung des Hirndruckes bei Kindern

Ein erhöhter intrakranieller Druck (ICP) entsteht, wenn ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion und venösen Resorption der zerebrospinalen Flüssigkeit besteht, sodass der Liquor vom Gehirn reabsorbiert wird (33). Dieser erhöhte ICP kann ohne oder mit einer Erweiterung des Ventrikelsystems einhergehen, wobei letzteres als Hydrozephalus bezeichnet wird und zu einer Zunahme der inneren Liquorräume im Gehirn führt, wodurch Gehirngewebe komprimiert wird (34). Er wird meist in drei verschiedene Formen eingeteilt; in den Hydrozephalus occlusus, wo eine Liquorabflussbehinderung vorliegt, in den Normaldruckhydrozephalus, wo der ICP nur gering erhöht ist und den Hydrozephalus communicans, wo eine Resorptionsstörung oder Überproduktion des Liquors vorliegt (35).

Durch die Vielzahl an Erkrankungen vergesellschaftet mit einem erhöhten ICP ist die Messung des ICPs bei Betroffenen für die klinische Praxis von Bedeutung (33). Aktuelle Methoden umfassen primär invasive Methoden, wobei ein Sensor in verschiedene Bereiche des Gehirns und Ventrikelsystems eingeführt wird und hierdurch eine kontinuierliche ICP Messung möglich ist (33). Eine weitere Methode ist die Messung des Eröffnungsdrucks bei der Lumbalpunktion (LP) (= Liquoreröffnungsdruck; LD). Hierbei wird eine Nadel in den zerebrospinalen Kanal eingeführt und der LD mittels einer Wassersäule gemessen (Einheit: cm H<sub>2</sub>O) (33). Der Patient:in liegt hierbei in einer gebeugten Position und das Manometer wird auf Höhe der Nadel platziert, bevor Liquor für therapeutische oder diagnostische Zwecke entnommen wird. Mehrere Studien konnten die Vergleichbarkeit zwischen LD und Messungen des ICP mittels Hirnsensoren nachweisen (33). Vor allem bei einem Hydrozephalus communicans sowie einem Normaldruckhydrozephalus kann die LP sowohl diagnostisch zur Messung des ICP als auch therapeutisch zur Liquordrainage eingesetzt werden (33).

Die Validität der Messung des ICP mittels LP und deren physiologische Grenzwerte bei Kindern wird seit einigen Jahren diskutiert (36). Der Grenzwert für den LD bei Kindern wird in vielen Büchern und von praktizierenden Neurologen mit 20 cm H<sub>2</sub>O angeführt (36). In einer Studie aus dem Jahr 2010 wurden insgesamt 197 gesunde Kinder untersucht, bei denen ein durchschnittlicher LD von 19,5 cm H<sub>2</sub>O gemessen wurde (10./90. Perzentile: 11,5 bis 28 cm H<sub>2</sub>O) (37). Hier wurde ein LD bei Kindern unter 28 cm H<sub>2</sub>O als normal eingestuft, wobei dies im Kontext des klinischen Bildes der Patient:innen (Hydrozephalus, Stauungspapille) interpretiert und gegebenenfalls angepasst werden sollte (36). Unter einer Sedierung mit Propofol zeigten 15 Betroffene signifikant erhöhte Messwerte des LD, wodurch die Autoren eine mögliche Unzuverlässigkeit dieser Methode begründeten (38). Eine weitere Studie verglich die Messwerte einer intrakraniellen Druckmessung ohne Sedierung mit dem LD bei einer LP unter Sedierung, wobei hier erhöhte Werte des LD auffielen (39). Fraglich ist hier die Vergleichbarkeit der Messungen, da die Messung des LD unter Sedierung erfolgte, einem möglichen Faktor an sich, der zu einer Erhöhung der Messwerte führen kann. Als mögliche Gründe für einen zu hohen LD wurden Hyperkapnie während der Narkose, Medikamente zur Sedierung, Erhöhung des Body-Mass-Index (BMI), Alter oder Liegeposition selber angeführt (36, 38).

Trotz der möglichen Limitationen der Methode den ICP mittels LD zu ermitteln, zählt er zu den essentiellen, einfach zu integrierenden diagnostischen Methoden bei Kindern mit

Verdacht auf erhöhten Hirndruck, sollte aber nicht als einziges Beurteilungskriterium herangezogen werden (36).

### 1.5. Ziele und Fragestellung der Studie

Die aktuellen Studien, die die Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie mit Nusinersen untersuchten, legen ihren Fokus auf die Motorfunktion und Nebenwirkungen durch die Applikation. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, bisher möglicherweise unterdiagnostizierte systemische Manifestationen der SMA sowie weitere Nebenwirkungen der Nusinersentherapie zu identifizieren. Die Studie wurde daher in zwei Aspekte gegliedert: Im ersten Teil wurden endokrinologische Parameter bei Erkrankten vor und während der Therapie mit Nusinersen erfasst, um mögliche systemische Manifestationen der SMA sowie der Therapie zu ermitteln. Ebenso wurde anhand von anthropometrischen Daten vor und während der Therapie analysiert, ob sich eine Therapie positiv auf den meist geringen BMI von Patient:innen mit SMA auswirkt. Im zweiten Teil wurde in Anbetracht des Rote-Hand-Briefs der Firma Biogen mit Warnung vor einem Hydrozephalus der LD von Patient:innen mit SMA unter Therapie mit Nusinersen bewertet, da die Meldung viele Fragen und Besorgnis sowohl unter behandelnden Ärzt:innen als auch betroffenen Familien ausgelöst hatte (40). Ziel der Arbeit war, die nicht ausreichende Datenlage bezüglich Manifestationen der SMA unabhängig von der Motoneuron-Erkrankung zu verbessern sowie neue potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit Nusinersen zu beleuchten, die Klinikern helfen die Betreuung der Betroffenen zu verbessern und auszuweiten.

## 2. Methodik

In einer retrospektiven Studie wurden Anamnese, klinische Informationen einschließlich anthropometrischer Daten, endokrinologischer Laborparameter, LD, ophthalmologische Befunde und kraniale Bildgebungsbefunde von Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3, die eine standardisierte Therapie mit Nusinersen erhielten, ausgewertet. Die standardisierte Therapie umfasste die Gabe von 12 mg Nusinersen an den Tagen 0, 14, 28, 63 (Aufsättigungsphase), sowie eine sich anschließende Erhaltungsphase mit Injektionen alle 4 Monate (25). Ein Ethikvotum liegt für die Studie vor (Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin: Nr. EA2/061/18; Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie des Carl Gustav Carus Klinikums der



Technischen Universität Dresden: Nr. EK273062019; Klinik für Neurologie des Carl Gustav Carus Klinikums der Technischen Universität Dresden: Nr. EK393122012).

## 2.1. Kohorte

### 2.1.1. Teil 1: Anthropometrische und endokrinologische Daten

Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3, die an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie des Carl Gustav Carus Klinikums der Technischen Universität Dresden, der Klinik für Neurologie des Carl Gustav Carus Klinikums der Technischen Universität Dresden und der Kinderneurologie des DRK Berlin Westend zwischen dem 01.01.2017 und dem 01.05.2019 mit Nusinersen behandelt worden waren, wurden eingeschlossen. Patient:innen, bei denen keine vollständigen anthropometrischen Daten (Körperlänge (KL) und KG) bei der ersten Dosis (d.h. vor Therapiebeginn) vorlagen, wurden ausgeschlossen. Der minimale Beobachtungszeitraum betrug fünf Monate. Die im Folgenden gezeigten Daten wurden in Becker et al., 2021 veröffentlicht (7).

### 2.1.2. Teil 2: Liquoreröffnungsdruck

Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3, die an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin zwischen dem 01.07.2018 und dem 01.07.2019 mit Nusinersen behandelt worden waren, wurden eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patient:innen, bei denen im Verlauf kein LD gemessen wurde. Die im Folgenden gezeigten Daten wurden in Becker et al., 2021 veröffentlicht (40).

## 2.2. Anthropometrische Daten

Aus Evaluationsbögen im Rahmen der motorischen Testungen, Dokumentationsbögen der Sedierung bei der LP und Arztbriefen der Klinikaufenthalte der einzelnen Nusinersengaben wurden von den Erkrankten bei jeder Therapie, soweit vorhanden, KL und KG erhoben. Das KG wurde mittels einer elektronischen Waage ermittelt, die KL mittels eines standardisierten Stadiometers bei Personen, die stehen konnten. Bei Patient:innen, die nicht stehen konnten, wurde die KL indirekt mit einem Maßband durch die Armspannweite ermittelt. Im Anschluss wurde hieraus der BMI errechnet. Zusätzlich wurde von KG, KL und BMI, angepasst an das Geschlecht und Alter der Betroffenen, die Perzentilen (P, %) und Standardabweichungen (SD, z-score) mit Hilfe des online frei

verfügbaren Ped(z)-Rechners (<https://www.pedz.de/de/willkommen.html>, letzter Zugriff 31.10.2021, 22:00 Uhr) auf Basis der Daten des Robert-Koch-Instituts (Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland; KiGSS-Studie (41)) ermittelt (41). Bei Patient:innen über 18 Jahren wurden die Werte mit dem Alter von 18 Jahren errechnet. Eine Differenz der P/SD des BMI/KG/KL der Patient:innen über den untersuchten Behandlungszeitraum wurde ermittelt, indem die Differenz vor der ersten Gabe (Tag 0) und der letzten dokumentierten Gabe berechnet wurde. Die BMI/KG/KL-Perzentilen-Differenz (BMI/KG/KL-P-Diff.) wurde kategorisiert in geringer ( $< -0,9\%$ ), gleich ( $-0,9$  bis  $0,9\%$ ) und höher ( $> 0,9\%$ ).

### 2.3. Motorfunktion

Die Motorfunktion von Patient:innen mit SMA wurde entsprechend des SMARtCARE-Schemas anhand standardisierter Tests erhoben (42). Die Auswahl der Testverfahren richtete sich nach dem Alter der Betroffenen und deren motorischen Entwicklungsstand: Der Children`s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) wurde bei Kindern unter zwei Jahren genutzt, die nicht eigenständig sitzen können und umfasst maximal 64 Punkte in 16 Kategorien (43). Der Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) wurde bei Betroffenen über zwei Jahren genutzt, die eigenständig sitzen können und umfasst 36 Elemente mit einem Punktesystem von 0 bis 1 oder 2 (maximaler Score 69)(44). Um die Motorfunktion der oberen Extremität zu evaluieren, wurde das Revised Upper Limb Module (RULM) genutzt, der 19 Elemente mit einem Punktesystem von 0 bis 2 enthält (maximaler Score 37 Punkte)(45). Die Tests wurden von speziell ausgebildeten Physiotherapeuten durchgeführt. Die Motorfunktion im Verlauf der Therapie wurde nach internationalen Richtlinien in drei Kategorien unterteilt: schlechter (CHOP-INTEND:  $\leq -4$  Punkte, HFSME:  $\leq -3$  Punkte, RULM:  $\leq -3$  Punkte), gleich (CHOP-INTEND:  $-3$  bis  $3$  Punkte, HFSME:  $-2$  bis  $2$  Punkte, RULM:  $-2$  bis  $2$  Punkte) und besser (CHOP-INTEND:  $\geq 4$  Punkte, HFSME:  $\geq 3$  Punkte, RULM:  $\geq 3$  Punkte)(6, 26). Von insgesamt 13 Patient:innen konnten keine Motortestung vor Therapiebeginn gefunden werden; diese wurden von der Analyse ausgeschlossen. Falls bei einem Patient:innen mehr als ein Test durchgeführt wurde, wurde der Test mit dem größeren Punktezuwachs über den Beobachtungszeitraum gewertet.

## 2.4. Labordiagnostik

Endokrinologische Laborwerte wurden zu jeder Gabe bei den Patient:innen der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie des Carl Gustav Carus Klinikums der Technischen Universität Dresden, der Klinik für Neurologie des Carl Gustav Carus Klinikums der Technischen Universität Dresden abgenommen. Diese Werte umfassten den nüchternen Blutzucker (Nüchtern-BZ, Einheit: mg/dl), das Hämoglobin A1c (HbA1c, Einheit: %), das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH, Einheit: mU/l), das freie oder totale Triiodthyronin (fT<sub>3</sub>, T<sub>3</sub>, Einheit: µg/l), das Tetraiodthyronin (T<sub>4</sub>, Einheit: µg/l), den insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1, Einheit: ng/ml), das insulinähnliche Wachstumsfaktor-Bindungsprotein 3 (IGFB3, Einheit: mg/l), Cortisol (Einheit: mmol/l) und Prolaktin (Einheit: µg/l). Die Werte wurden jeweils mit den geschlechts- und altersadaptierten Werten des jeweiligen Labors verglichen und dementsprechend in normal oder pathologisch erniedrigt bzw. erhöht eingestuft (Berlin: [www.laborberlin.com](http://www.laborberlin.com); Dresden: <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/ikl>, letzte Zugriffe 31.10.2021, 22:00 Uhr). Die Werte wurden zusätzlich von einer Professorin für Pädiatrische Endokrinologie interpretiert.

## 2.5. Lumbaleröffnungsdruck, ophthalmologische Untersuchung und kraniale Bildgebung

Nach der Veröffentlichung des Rote-Hand-Briefs wurde bei allen mit Nusinersen behandelten Patient:innen mit SMA im Rahmen der i.th. Injektion eine LD-Messung durchgeführt. Hierfür wurde das Kind auf die Seite gelegt, das Manometer auf Höhe der Nadel platziert und der Druck abgelesen. Ein LD > 20 cm H<sub>2</sub>O wurde als geringfügig erhöht eingestuft, ein LD > 27 cm H<sub>2</sub>O als erheblich erhöht, und im Weiteren durch eine augenärztliche Untersuchung und kraniale Bildgebung ergänzt. Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden durch die Augenärzt:innen der Augenklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt, mit besonderem Fokus auf möglichen Zeichen eines erhöhten ICP wie eine Stauungspapille und Seheinschränkungen. Eine zusätzliche kraniale Bildgebung wurde bei Patient:innen mit einem LD > 27 cm H<sub>2</sub>O durchgeführt, je nach Alter des Kindes mittels Sonographie oder MRT. Die individuelle Variabilität des LD (LDvar; Einheit: Δcm H<sub>2</sub>O) innerhalb der gleichen Person wurde berechnet, indem der

höchste gemessene LD vom niedrigsten LD subtrahiert wurde. Patient:innen mit nur einem LD wurden von der Analyse ausgeschlossen.

## 2.6. Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse der Daten wurde IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) und Graph Pad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla California USA) verwendet. Die Graphen wurden mit Graph Pad Prism 6 erstellt.

Die Daten wurden bezüglich ihres Verhaltens auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft. Die Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung können **Tabelle 3** entnommen werden. Die genutzten statistischen Tests sind im Ergebnisteil aufgezeigt.

**Tabelle 3: Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests (Test auf Normalverteilung).**

Variabel	Statistik	df	Signifikanz	normalverteilt
BMI P vor erster Gabe	0,862	76	< 0,001	nein
BMI P bei letzter Gabe	0,865	76	< 0,001	nein
BMI SD vor erster Gabe	0,585	76	< 0,001	nein
BMI SD bei letzter Gabe	0,546	81	< 0,001	nein
BMI-P-Diff.	0,860	76	< 0,001	nein
BMI-SD-Diff.	0,839	76	< 0,001	nein
KG P vor erster Gabe	0,865	76	< 0,001	nein
KG P bei letzter Gabe	0,867	81	< 0,001	nein
KG SD vor erster Gabe	0,585	76	< 0,001	nein
KG SD bei letzter Gabe	0,547	81	< 0,001	nein
KL P vor erster Gabe	0,893	61	< 0,001	nein
KL P bei letzter Gabe	0,881	61	< 0,001	nein
KL SD vor erster Gabe	0,956	61	0,027	nein
KL SD bei letzter Gabe	0,922	61	0,001	nein
Höchster LD	0,687	34	0,003	nein
LDvar	0,913	30	0,017	nein

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Anthropometrische und endokrinologische Daten

#### 3.1.1. Kohortenbeschreibung

In die Studie wurden 81 adulte und pädiatrische Betroffene mit genetisch gesicherter 5q-SMA eingeschlossen, die eine Therapie mit Nusinersen erhielten (siehe **Tabelle 4**). Die

Kohorte umfasste 40 männliche (49,4 %) und 41 weibliche (50,6 %) Patient:innen mit einem Durchschnittsalter von 14,1 Jahren (0,4 bis 56 Jahre; **Abbildung 2**). 16 Betroffene (19,8 %) hatten einen SMA Typ 1, 37 Betroffene (45,7 %) einen SMA Typ 2 und 28 Betroffene (34,6 %) einen SMA Typ 3 (**Tabelle 4**). Die *SMN2*-Kopienanzahl wurde von 67 Patient:innen bestimmt und ist in **Tabelle 4** nach SMA Typen abgebildet. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 11,4 Monate (min. 5 Monat; max. 2,1 Jahre). Von 68 Patient:innen konnten Testergebnisse der Motorfunktion vor und während der Behandlung ermittelt werden.

**Tabelle 4: Kenngrößen der Kohorte der anthropometrischen und endokrinologischen Daten.** Unb., unbekannt (angepasst und übersetzt aus Tabelle 1 aus (7)).

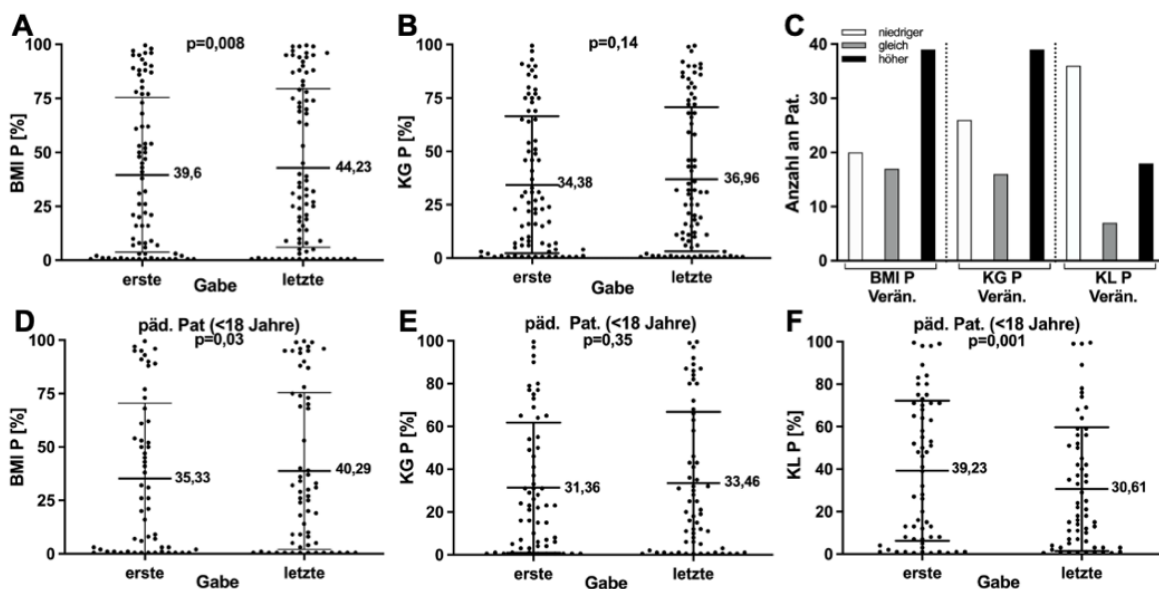
Kategorie		Anzahl						
Geschlecht	männlich	40 (49,4 %)						
	weiblich	41 (50,6 %)						
Alter bei erster Gabe	Mittelwert	14,1 Jahre						
	min.-max.	0,4-56 Jahre						
<i>SMN2</i> -Kopienanzahl		2	3	4	5	6	Unb.	Gesamtanzahl
SMA Typ 1		9	6	1	0	0	0	16 (19,7 %)
SMA Typ 2		4	17	4	3	0	9	37 (45,7 %)
SMA Typ 3		4	6	9	3	1	5	28 (34,6 %)
SMA Typ		1		2		3		Gesamtanzahl
Alter 0-3 Jahre		13		4		0		17 (21,0 %)
Alter 3,1-12 Jahre		3		20		6		29 (35,8 %)
Alter 12,1-17,9 Jahre		0		7		8		15 (18,5 %)
Alter ≥ 18 Jahre		0		6		14		20 (24,7 %)
Beobachtungszeitraum	Mittelwert min.-max.	11,4 Monate 5-25 Monate						

### 3.1.2. Anthropometrische Daten

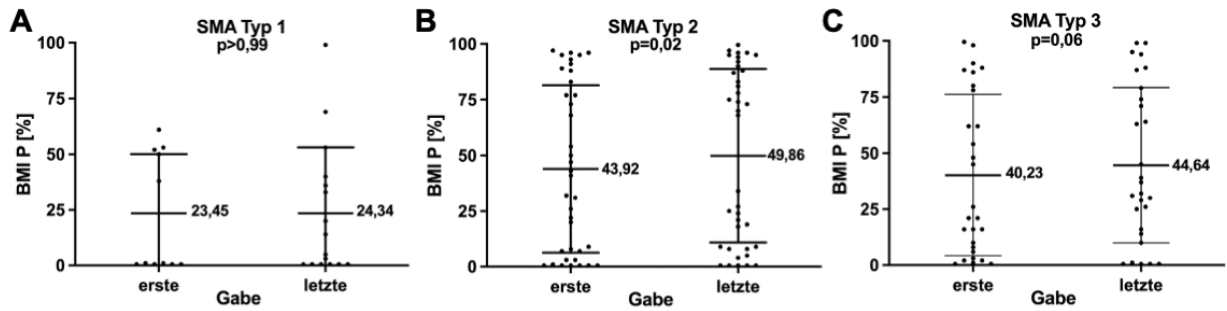
In der gesamten Kohorte erhöhten sich die BMI P unter Therapie signifikant ( $p = 0,0081$  **Abbildung 2A**), die KG P zeigten einen Trend bezüglich einer Erhöhung unter Therapie ( $p = 0,135$ , **Abbildung 2B**). Ferner wurden bei 39 Patient:innen (51,3 %) eine Erhöhung der BMI P, bei 17 Patient:innen (22,4 %) unveränderte BMI P und bei 20 Patient:innen (26,3 %) niedrigere BMI P unter Nusinersentherapie gemessen (**Abbildung 2C**). In der Subkohorte der pädiatrischen Patient:innen < 18 Jahre ( $n = 61$ ), zeigte sich ebenso eine signifikante Erhöhung der BMI P unter Nusinersentherapie ( $p = 0,0282$ , **Abbildung 2D**) aber nicht der KG P ( $p = 0,3473$ , **Abbildung 2E**). Die KL P der pädiatrischen Patient:innen < 18 Jahre reduzierte sich während des Beobachtungszeitraums signifikant ( $p = 0,0014$ , **Abbildung 2F**). In unserer Kohorte erhöhten sich die BMI P signifikant bei Patient:innen mit SMA Typ 2 ( $p = 0,0214$ ) zeigte einen Trend in Richtung einer Erhöhung

der BMI P in Patient:innen mit SMA Typ 3 ( $p = 0,0612$ ), und war gleichbleibend in Patient:innen mit SMA Typ 1 ( $p > 0,999$ , **Abbildung 3A-C**).

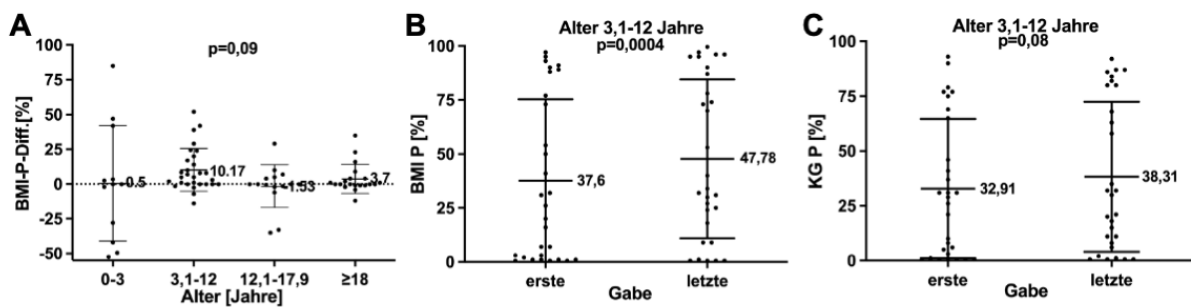
Die Korrelation der BMI-P-Diff. mit den verschiedenen Altersgruppen bei erster Gabe ergab nur einen Trend, wobei sich diese am meisten bei Betroffenen im Alter von 3,1 bis 12 Jahren erhöhte ( $p = 0,0861$ , **Abbildung 4A**), welches die gleiche Altersgruppe ist, in der die meisten Patient:innen eine SMA Typ 2 haben (Chi-Quadrat-Test;  $p < 0,0001$ , **Tabelle 4**). In der Altersgruppe der 3,1 bis 12 Jahre alten Patient:innen erhöhten sich ebenso die BMI P unter Therapie ( $p = 0,0004$ , **Abbildung 4B**) und die KG P zeigten einen Trend in Richtung einer Erhöhung des KG P bei Patient:innen in dieser Altersgruppe unter einer Therapie ( $p = 0,0783$ , **Abbildung 4C**).



**Abbildung 2: Anthropometrische Daten unter der Therapie mit Nusinersen.** **A.** Die BMI Perzentilen (BMI P) erhöhte sich signifikant unter der Therapie ( $n = 76$ ; gepaarter Wilcoxon-Test:  $p = 0,0081$ , erste:  $39,60 \pm 35,86$  %; letzte:  $44,23 \pm 36,98$  %). **B.** Die Körpergewichtsperzentilen (KG P) bei Patient:innen vor und unter Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $n = 81$ ; gepaarter Wilcoxon-Test:  $p = 0,135$ , erste:  $34,38 \pm 32,14$  %; letzte:  $36,98 \pm 33,81$  %). **C.** Die BMI P erhöhten sich bei 39 Patient:innen (51 %), die KG P erhöhten sich bei 39 Patient:innen (51 %) und die Körperlängenperzentilen (KL P) erniedrigten sich bei 36 Patient:innen (59 %). **D.** Auch in der Subkohorte der pädiatrischen Patient:innen zeigte sich eine signifikante BMI P Erhöhung unter der Therapie ( $n = 56$ ; gepaarter Wilcoxon-Test:  $p = 0,0282$ , erste:  $35,33 \pm 35,22$  %; letzte:  $40,29 \pm 37,18$  %) aber nicht **D.** der KG P ( $n = 61$ ; gepaarter Wilcoxon-Test:  $p = 0,3473$ , erste:  $31,36 \pm 30,43$  %; letzte:  $33,46 \pm 33,32$  %). **E.** In der Subkohorte der pädiatrischen Patient:innen zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der KL P unter der Therapie ( $n = 61$ ; gepaarter Wilcoxon-Test:  $p = 0,0014$ , erste:  $39,23 \pm 32,97$  %; letzte:  $30,61 \pm 29,11$  %) (übersetzt aus Abbildung 1 aus (7)).



**Abbildung 3: BMI-Perzentilen in Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3.** **A.** Bei Patient:innen mit SMA Typ 1 waren die BMI Perzentilen (BMI P) stabil während der Beobachtungsdauer (n = 11; gepaarter Wilcoxon-Test: p > 0,999, erste: 23,45 ± 26,70 %; letzte: 24,23 ± 31,86 %), **B.** bei Patient:innen mit SMA Typ 2 nahmen sie signifikant zu (n = 37; gepaarter Wilcoxon-Test: p = 0,0214, erste: 43,92 ± 37,56 %; letzte: 49,86 ± 38,92 %) und **C.** bei Patient:innen mit SMA Typ 3 zeigte sich ein Trend bezüglich einer BMI-Zunahme (n = 28; gepaarter Wilcoxon-Test: p = 0,0612, erste: 40,23 ± 35,98 %; letzte 44,64 ± 34,58 % (übersetzt aus Abbildung 1 aus (7))).



**Abbildung 4: Korrelationen der Altersgruppe zwischen 3,1 bis 12 Jahre.** **A.** Die Differenz zwischen den BMI Perzentilen (BMI P) vor und bei der letzten Gabe (BMI-P-Diff.) ergab einen Trend bezüglich einer Korrelation mit den verschiedenen Altersgruppen (Kruskal-Wallis-Test: p = 0,0861, 0-3 Jahre, n = 12: 0,50 ± 41,53 %; 3,1-12 Jahre, n = 29: 10,17 ± 15,30 %; 12,1-17,9 Jahre, n = 15: -1,53 ± 15,47 %; ≥ 18 Jahre, n = 20: 3,70 ± 10,32 %.) **B.** Die BMI P bei Patient:innen zwischen 3,1-12 Jahre erhöhten sich signifikant während der Therapie (n = 29; gepaarter Wilcoxon-Test: p = 0,0004, erste: 37,60 ± 37,76 %; letzte: 47,78 ± 36,80 %) und **C.** die Körpergewichtszentilen (KG P) bei Patient:innen zwischen 3,1 bis 12 Jahre zeigten einen Trend zu einer KG-Zunahme während der Therapie (n = 11; gepaarter Wilcoxon-Test: p = 0,0783, erste: 32,91 ± 31,78 %; letzte: 38,31 ± 34,27 %) (übersetzt aus Abbildung 1 aus (7)).

Die BMI-P-Diff. korrelierte mit dem Beobachtungszeitraum (p = 0,0007) aber nicht mit dem Geschlecht (p = 0,2996), der *SMN2*-Kopienanzahl (p = 0,7507) oder der Entwicklung der Motorfunktion unter der Therapie (p = 0,7802), auch nicht in der Altersgruppe der 3,1 bis 12 Jahre alten Patient:innen mit dem höchsten BMI Zuwachs (p = 0,6025, **Tabelle 5**). Parallel zu Analysen zu den P wurden die alters- und geschlechtsadaptierten SD des KG,

der KL und des BMI als international häufiger genutzte Variablen berechnet und ausgewertet, die Ergebnisse sind der **Tabelle 6** zu entnehmen.

**Tabelle 5: Zusammenhang zwischen der BMI-Perzentilen-Differenz und dem Geschlecht, dem Beobachtungszeitraum, der SMN2-Kopienanzahl und der Motorik.** Die Daten von den Patient:innen mit je 6 SMN2 Kopien bzw. einer schlechteren Motorfunktion wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da nur ein Wert vorlag. Als einziger untersuchter Parameter zeigte der Beobachtungszeitraum eine Korrelation. Anz., Anzahl; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (Ergebnisse aus (7)).

Kategorie		Anz.	MW (%)	SD (%)	Statistischer Test	p-Wert
Geschlecht	männlich	n = 38	2,09	22,6	Mann-Whitney-Test	0,2996
	weiblich	n = 38	7,17	18,89		
Beobachtungszeitraum (Gaben)	5	n = 16	3,38	10,4	Kruskal-Wallis-Test	0,0007
	6	n = 23	-2,41	19,57		
	7	n = 27	9,91	18,38		
	8	n = 6	-15,67	23,44		
	9	n = 4	45,00	5,715		
SMN2-Kopienanzahl	2	n = 13	3,19	23,07	Kruskal-Wallis-Test	0,7507
	3	n = 28	6,84	16,85		
	4	n = 14	-2,61	22,00		
	5	n = 6	0,50	16,88		
	6	n = 1	-	-		
<b>Motorfunktion:</b>						
Ganze Kohorte	schlechter	n = 1	-	-	Mann-Whitney-Test	0,7802
	gleich	n = 30	4,38	2,71		
	besser	n = 34	16,56	20,00		
In der Altersgruppe 3,1 bis 12 Jahre	schlechter	n = 1	-	-	Mann-Whitney-Test	0,6025
	gleich	n = 8	14,69	15,41		
	besser	n = 14	9,54	17,87		

**Tabelle 6: Körpergröße, Körperlänge und BMI mittels Standardabweichung.** Statistische Berechnungen der Standardabweichung von KG/KL/BMI der Gesamtkohorte, der pädiatrischen Patient:innen sowie der Altersgruppe 3,1 bis 12 Jahre. Anz., Anzahl; KG, Körpergewicht; KL, Körperlänge; BMI, Body-Mass-Index; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung (Ergebnisse aus (7)).

Kategorie		Anz.	MW	SD	Statistischer Test	p-Wert
<b>ganze Kohorte:</b>						
BMI SD (z-score)	erste	n = 76	-1,11	3,50	gepaarter Wilcoxon Test	0,0801
	letzte		-1,03	4,18		
KG SD (z-score)	erste	n = 81	-0,87	1,81	gepaarter Wilcoxon Test	0,3360
	letzte		-1,13	3,58		
<b>pädiatrische Patient:innen (&lt; 18 Jahre):</b>						
BMI SD (z-score)	erste	n = 56	-1,42	3,90	gepaarter Wilcoxon-Test	0,0769
	letzte		-1,30	4,76		
KG SD (z-score)	erste	n = 61	-0,92	1,68	gepaarter Wilcoxon-Test	0,4742
	letzte		-1,27	3,88		
KL SD (z-score)	erste	n = 61	-0,45	1,52	gepaarter Wilcoxon-Test	0,0041
	letzte		-0,72	1,47		
<b>BMI SD (z-score) in SMA Typen:</b>						
SMA Typ 1	erste	n = 11	-1,64	1,69	gepaarter Wilcoxon-Test	0,7646
	letzte		-2,14	3,22		
SMA Typ 2	erste	n = 37	-1,33	4,69	gepaarter Wilcoxon-Test	0,5401
	letzte		-1,06	5,45		
SMA Typ 3	erste	n = 28	-0,61	1,79	gepaarter Wilcoxon-Test	0,3905



	letzte		-0,56	2,12		
<b>Korrelationen der Differenz zwischen dem ersten und letzten BMI SD (z-score) mit:</b>						
Geschlecht	männlich	n = 38	-0,64	1,44	Mann-Whitney-Test	0,2923
	weiblich	n = 38	0,21	1,56		
Alterskategorien (Jahre)	0-3	n = 12	0,01	2,04	Kruskal-Wallis-Test	0,0275
	3,1-12	n = 29	0,48	1,58		
	12,1-17,9	n = 15	-0,47	1,53		
	≥ 18	n = 20	-0,07	0,69		
Beobachtungszeitraum (Dosen)	5	n = 16	0,43	0,89	Kruskal-Wallis-Test	0,0001
	6	n = 23	-0,74	1,81		
	7	n = 27	0,52	1,05		
	8	n = 6	-1,06	1,29		
	9	n = 4	2,00	0,64		
SMN2-Kopienanzahl	2	n = 13	0,63	1,31	Kruskal-Wallis-Test	0,8375
	3	n = 28	0,001	1,96		
	4	n = 14	-0,22	1,09		
	5	n = 6	0,14	0,54		
	6	n = 1	-	-		
Motorfunktion	schlechter	N = 1	-	-	Mann-Whitney-Test	0,9016
	gleich	n = 30	-0,007	1,5		
	besser	n = 34	0,08	1,51		
<b>Altersgruppe 3,1 bis 12 Jahre:</b>						
BMI SD (z-score)	erste	n = 29	-1,04	2,47	gepaarter Wilcoxon-Test	0,0034
	letzte		-0,56	2,69		
KG SD (z-score)	erste	n = 29	-0,94	1,58	gepaarter Wilcoxon-Test	0,0555
	letzte		-0,67	1,52		
BMI SD (z-score) korreliert mit Motorfunktion	schlechter	n = 1	-	-	Mann-Whitney-Test	0,45
	gleich	n = 8	1,01	1,63		
	besser	n = 14	0,26	2,02		

### 3.1.3. Endokrinologische Daten

Die endokrinologischen Laborparameter waren bei den meisten Patient:innen unauffällig (siehe **Tabelle 7**). Zwei erwachsene Patient:innen zeigten jedoch sowohl erhöhte Nüchtern-BZ-Werte als auch HBA1c Werte an mindestens zwei Messpunkten. Bei normalen TSH/(f)T3 Werten wurden die pathologischen fT4 bei 18/61 Patient:innen (29,5 %) als klinisch nicht signifikant gewertet. Cortisol war bei 18/60 (30 %) Patient:innen nur leicht erhöht (<800nmol/l; n = 5) bzw. erniedrigt (>50 nmol/l; n = 10), ohne Zeichen eines Hypo- oder Hypercortisolismus. Hierbei waren die Werte bei 15/18 Patient:innen nur einmal pathologisch, bei zwei Patient:innen waren diese mehrmals leicht erniedrigt (4-mal: n = 2; 2-mal: n = 1) und bei einem Patienten zweimal leicht erhöht. Die leicht erniedrigten Werte können ebenso auf einen gegebenenfalls falschen Abnahmezeitraum außerhalb des vorgegebenen Zeitraumes zwischen 8 und 9 Uhr vormittags zurückzuführen sein, wo die Werte physiologischer Weise erniedrigt sind. Zusammenfassend wurden alle Werte als individuell innerhalb der physiologischen Breite ohne klinische Signifikanz gewertet.

**Tabelle 7: Überblick über pathologische Laborwerte.** Anz, Anzahl; fT3/T3, freies und totales Triiodothyronin; fT4, freies Thyroxin; IGF-1, insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; IGFB3, insulinähnliches Wachstumsfaktor-Bindungsprotein 3; Nüchtern-BZ, Nüchtern-Blutzucker; Pat. Patient:innen; path., pathologisch; TSH, Thyroid-stimulierendes Hormon (übersetzt aus Tabelle 2 aus (7)).

Laborparameter	Anz. an getesteten Pat.	Anz. an Pat. mit path. Laborwerten	Anz. an Laborwerten aller Pat.			
			total	Anz. an path. Werten		
				total	zu hoch	zu niedrig
<b>Nüchtern-BZ</b>	41	5 (12,2 %)	72	6	6	0
<b>HbA1c</b>	45	3 (6,7 %)	113	5	5	0
<b>TSH</b>	60	2 (3,3 %)	246	12	6	6
<b>T3/fT3</b>	60	2 (3,3 %)	200	2	2	0
<b>fT4</b>	61	18 (29,5 %)	203	24	23	1
<b>IGF-1</b>	61	8 (13,1 %)	194	12	10	2
<b>IGFB3</b>	61	4 (6,6 %)	196	7	1	6
<b>Cortisol</b>	60	18 (30 %)	195	27	7	20
<b>Prolaktin</b>	16	4 (25 %)	71	6	6	0

### 3.2. Liquoreröffnungsdruck

#### 3.2.1. Kohortenbeschreibung

Die untersuchte Kohorte umfasste 34 Kinder mit SMA Typ 1 bis 3, wobei 16 Patientinnen (47,1 %) weiblich und 18 Patienten (52,9 %) männlich waren. Der Altersdurchschnitt betrug 9,2 Jahre (Altersspanne 0,7 bis 20 Jahre). Die SMA-Subtypen waren annähernd gleich verteilt: 10 Patient:innen hatten einen SMA Typ 1 (29,4 %), 11 Patient:innen einen SMA Typ 2 (32,4 %) und 13 Patient:innen einen SMA Typ 3 (38,2 %). Eine Skoliose war bei 16 Patient:innen (47,1 %) vorhanden und 17 Patient:innen (50 %) bekamen bei der LP eine Sedierung.

#### 3.2.2. Ergebnisse Liquoreröffnungsdruck

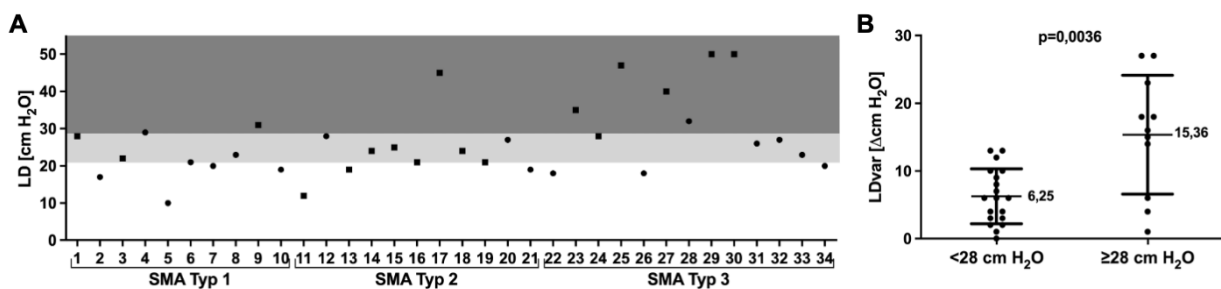
Eine Übersicht der Messwerte der Patient:innen kann **Tabelle 8** entnommen werden. Aus unserer Kohorte berichtete kein Patient:in über Symptome, die einen erhöhten intrakraniellen Druck nahelegten. Ein Patient (P17) hatte nach einer Lumbalpunktion prolongierte selbstlimitierte Kopfschmerzen und zeigte subtile Anzeichen von Atrophie im MRT (siehe 3.2.3.). Der LD war bei 24 Patient:innen (70,5 %)  $\geq 21$  cm H<sub>2</sub>O und von diesen bei 12 Patient:innen (35,5 %)  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O. Bei zwei Patient:innen (P29 und P30) war der LD bereits vor Therapie erhöht (**Tabelle 8**). Der LDvar von Patient:innen mit mindestens einem LD  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O war signifikant höher als jener von Patient:innen mit

allen Werten < 28 cm H<sub>2</sub>O (p = 0,0036, **Abbildung 5B**). Es wurde keine Korrelation zwischen den LD-Kategorien (< 21 cm H<sub>2</sub>O, 21-27 cm H<sub>2</sub>O, ≥ 28 cm H<sub>2</sub>O) und dem SMA-Subtyp (p = 0,329) oder dem Vorhandensein einer Skoliose (p = 0,206) nachgewiesen, aber zu einer Sedierung während der LP (p = 0,037, **Abbildung 6**).

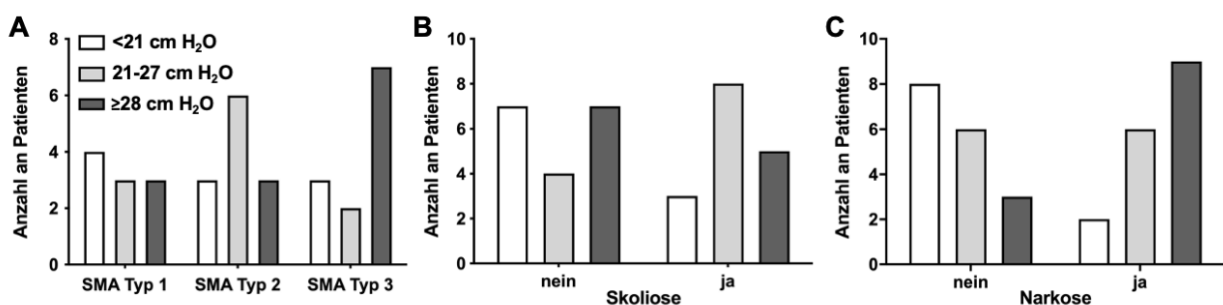
**Tabelle 8: Überblick über die Messwerte des LD.** Der LD bei Nusinersengabe '1' wurde vor Therapiebeginn bestimmt. Sedierungsarten: 1 = Propofol/Esketamin; 2 = Propofol/Remifentanyl; 3 = Midazolam/Esketamin; 4 = Propofol, 5 = Chloralhydrat. Zerebrospinaler Flüssigkeitsraum, CSFS; Pat., Patient:innen; Sed., Sedierung; +, ja; -, nein; x, nicht durchgeführt (übersetzt aus Tabelle 1 aus (40)).

Pat.	SMA Typ	Alter	Skoliose	Sed.	Lumbaleröffnungsdruck zu den einzelnen Nusinersengaben [cm H <sub>2</sub> O]										Ophthalmologische Untersuchung	MRT	
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
					1	1	1	-	3					28			
2	1	6	-	-										17		x	x
3	1	7	+	3										16	22	normal	x
4	1	4	+	-									25	29		normal	x
5	1	1	-	-						10						normal	normal
6	1	2	-	-					21	15	15					normal	normal
7	1	1	-	-						20		16				Blasse Papille	x
8	1	2	-	-	19		23	23	17							x	x
9	1	0,8	-	5		10	8	31		28						normal	normal
10	1	0,7	-	-	17	19	17									x	x
11	2	18	+	1						12	12					x	x
12	2	19	+	-					14	12	28					normal	x
13	2	13	+	2						18	19	19				normal	x
14	2	14	+	2					17	24						normal	normal
15	2	10	+	2						25	20	17				normal	x
16	2	3	-	3									21	18		normal	x
17	2	11	+	1						37	45	27				normal	Weite CSFS
18	2	12	+	1			23	23		24	20					normal	normal
19	2	13	+	2			9	21	15							x	x
20	2	8	+	-							27	14	14			x	normal
21	2	2	-	-	15	9	16	19								normal	x
22	3	12	+	-									18			x	normal
23	3	7	-	3					35	35	21					normal	normal
24	3	9	-	3					27	28						normal	normal
25	3	17	-	4				20	47	40						normal	normal
26	3	15	-	-				17	18	15						normal	x
27	3	11	+	3		40	22	37		30						normal	normal
28	3	20	+	-						26	32	26				normal	Weite CSFS
29	3	14	+	3	33	40	50	32	30	23						Crowded disc	normal
30	3	15	+	1	50	45	45	47	35							normal	normal
31	3	20	+	-				17		26	17	18				normal	normal
32	3	19	+	-						14	27					normal	x
33	3	3	-	-	21	23	21									x	x
34	3	8	-	-	20	18	10	13								x	x

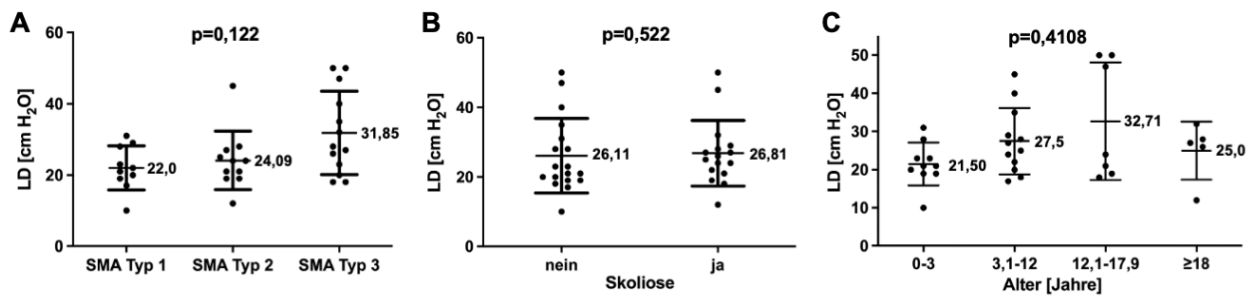
Anschließend wurden die absoluten LD-Werte analysiert. Hier wurde ebenso keine Korrelation zwischen einem erhöhten LD und dem SMA Typ ( $p = 0,112$ ), einer Skoliose ( $p = 0,522$ ), oder dem Alter der Betroffenen gefunden ( $p = 0,4108$ , **Abbildung 7A-C**). Auch hier bestand eine Korrelation zwischen einem erhöhtem LD und einer Sedierung ( $p = 0,0189$ ), wobei der Mittelwert sowohl in der Gruppe mit Sedierung ( $30,7 \pm 11,75$  cm H<sub>2</sub>O) als auch in der Gruppe ohne Sedierung ( $22,0 \pm 5,48$  cm H<sub>2</sub>O) erhöht war (**Abbildung 8A**). Ebenso hatten fünf Kinder in der Gruppe ohne Sedierung einen LD über 26 cm H<sub>2</sub>O. Wir fanden keine Korrelation zwischen der verwendeten Medikation zur Sedierung und einem erhöhten LD, jedoch sahen wir einen Trend, dass der Einsatz von Propofol/Remifentanyl ( $22,25 \pm 2,75$  cm H<sub>2</sub>O) zur Sedierung einen niedrigeren LD-Mittelwert hatte als Midazolam/Esketamin ( $32,00 \pm 10,41$  cm H<sub>2</sub>O,  $p = 0,0965$ , **Abbildung 8B**).



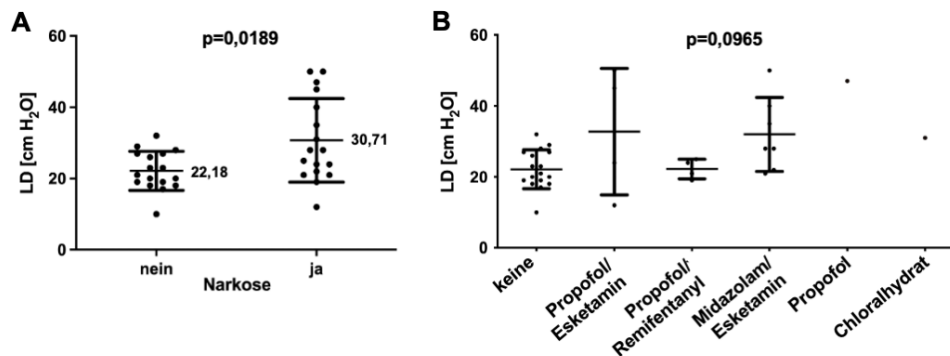
**Abbildung 5: Der LD von Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3 unter Therapie mit Nusinersen. A.** Übersicht über den LD bei 34 Patient:innen mit SMA Typ 1 bis 3. Hellgrau, 21-27 cm H<sub>2</sub>O; Dunkelgrau,  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O. ●, ohne Sedierung; ■, mit Sedierung. **B.** Der LDvar von Patient:innen mit mindestens einem LD  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O war signifikant höher als jener von Patient:innen mit allen Werten  $< 28$  cm H<sub>2</sub>O (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,0036$ ;  $< 28$  cm H<sub>2</sub>O:  $6,26 \pm 4,07$  Δcm H<sub>2</sub>O;  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O:  $15,36 \pm 8,77$  Δcm H<sub>2</sub>O) (übersetzt aus Abbildung 1 aus (40)).



**Abbildung 6: LD-Kategorien. A.** Es besteht keine Korrelation zwischen LD-Kategorien und SMA-Subtypen (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,329$ ), **B.** Skoliose (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,206$ ) aber, **C.** dem Vorhandensein einer Sedierung (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,037$ ) (übersetzt aus Abbildung 1 aus (40)).



**Abbildung 7: Korrelation zwischen LD und SMA-Subtyp, Skoliose und Alter der Patient:innen.** **A.** In unserer Kohorte bestand keine Korrelation zwischen erhöhtem LD und dem SMA Typ (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,112$ , SMA Typ 1:  $22,0 \pm 6,24$  cm H<sub>2</sub>O, SMA Typ 2:  $24,09 \pm 8,24$  cm H<sub>2</sub>O, SMA Typ 3:  $31,85 \pm 11,69$  cm H<sub>2</sub>O), **B.** einer Skoliose (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,522$ , nein:  $26,11 \pm 10,75$  cm H<sub>2</sub>O, ja:  $26,81 \pm 9,44$  cm H<sub>2</sub>O) oder **C.** dem Alter der Patient:innen (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,4108$ , 0-3 Jahre:  $21,5 \pm 5,622$  cm H<sub>2</sub>O, 3,1-12 Jahre:  $27,5 \pm 8,67$  cm H<sub>2</sub>O, 12,1-17,9 Jahre:  $32,71 \pm 15,38$  cm H<sub>2</sub>O,  $\geq 18$  Jahre:  $25,00 \pm 7,62$  cm H<sub>2</sub>O) (übersetzt aus Abbildung 1 aus (40)).

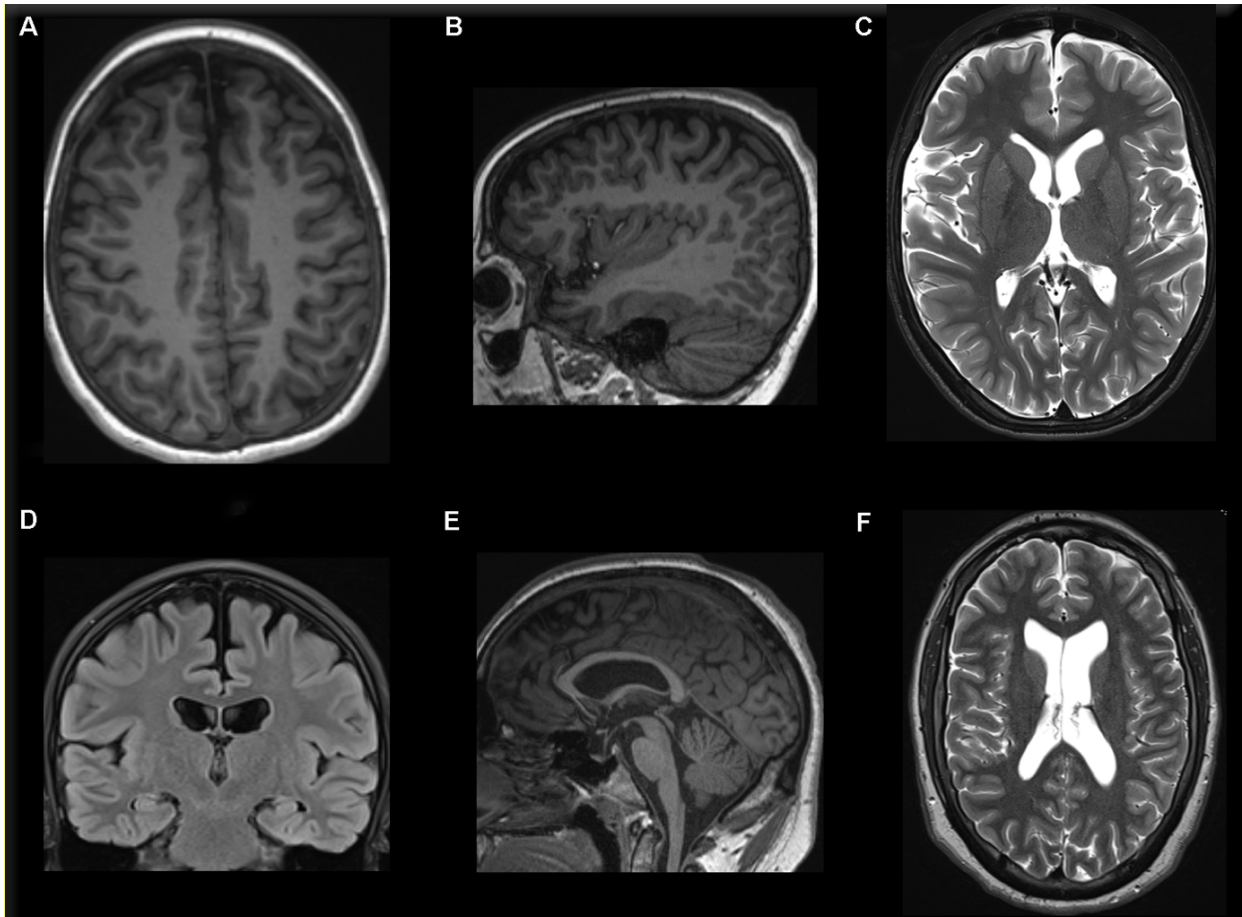


**Abbildung 8: Korrelation zwischen einem erhöhten LD und einer Sedierung.** **A.** Es bestand eine Korrelation zwischen einem erhöhten LD und eine Sedierung bei LP (Mann-Whitney-Test,  $p = 0,0189$ , nein:  $22,18 \pm 5,48$  cm H<sub>2</sub>O, ja:  $30,71 \pm 11,75$  cm H<sub>2</sub>O), **B.** die Art des genutzten Medikamentes zur Sedierung hatte keinen Einfluss ( $n = 32$ , Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,0965$ ) (übersetzt aus Abbildung 1 und Zusatzabbildung 1 aus (40)).

### 3.2.3. Ophthalmologische und kraniale Bildgebungsbefunde

Die ophthalmologische Beurteilung von 25 Patient:innen zeigte bei keinem Anzeichen eines erhöhten ICP (**Tabelle 4**). Als einzige auffällige Befunde, die nicht assoziiert sind mit einem erhöhten ICP, hatte P7 eine blasse Papille wie es zum Beispiel bei einer Optikusatrophie zu finden ist und P29 eine *Crowded Disk*. MRT oder Ultraschalluntersuchungen des Kopfs wurden bei 27 Patient:innen durchgeführt. Hierbei ergaben sich unauffällige Befunde ohne Hinweise auf einen Hydrozephalus oder erhöhten ICP bei allen Patient:innen außer P17 und P28 (**Abbildung 9**). Auf dem MRT von P17 waren erweiterte äußere und innere Liquorräume ohne Hinweise auf eine

Abflussbehinderung zu sehen. Das MRT von P28 ergab erweiterte laterale Ventrikel und eine partielle Empty Sella als mögliches Zeichen für einen erhöhten Hirndruck. Zusammenfassend hatte P28 keine klinische Symptomatik, konstant hohe LD-Werte (26, 32 und 26 cm H<sub>2</sub>O) und Zeichen für einen erhöhten ICP im MRT. Der Fall wurde mit den Kinderneurochirurgen im Haus besprochen und auf Grund fehlender klinischer Symptomatik von einer Shuntversorgung zur Druckentlastung abgesehen.



**Abbildung 9: MRT-Befunde von P17 und P28 zeigen Erweiterung der inneren und äußeren zerebrospinalen Flüssigkeitsräume und eine Empty Sella. A.** Axiale und **B.** parasagittale T1-gewichtete Bilder von P17 zeigen prominente fronto-parietale Sulci. **C.** Das axiale T2-gewichtete Bild von P17 zeigt eine Erweiterung der sylvischen Fissur. **D.** Die Seitenventrikel sind leicht vergrößert in der koronalen T2FLAIR von P17. **E.** Auf dem parasagittalen T1-gewichteten Bild von P28 ist eine partiell leere Sella turcica (Empty Sella) zu sehen. **F.** Das T2-gewichtete Bild von P28 zeigt erweiterte Seitenventrikel (Abbildung aus Zusatzabbildung 2 aus (40)).

## 4. Diskussion

### 4.1. Anthropometrische Daten

Übereinstimmend mit bisher publizierten Daten hatten in unserer Kohorte die Hälfte (56 %) der Patient:innen einen BMI kleiner der 50. P (12). Weiterführend konnten wir eine Erhöhung der BMI P, besonders bei Betroffenen mit SMA Typ 2 und in der Altersgruppe zwischen 3,1 bis 12 Jahre, bei gleichbleibenden KG P aber signifikant reduzierten KL P über den Beobachtungszeitraum ermitteln (7). In der Gruppe der SMA Typ 1 Patient:innen waren die KG und BMI P über den Beobachtungszeitraum stabil, sodass hier im Gegensatz zu früheren, natürlichen Verläufen, die eine Gewichtsabnahme im Krankheitsprozess zeigten, ein positiver Effekt der Nusinersentherapie zu vermuten ist (21).

Bisher gibt es nur wenige Daten zur Gewichtsentwicklung von medikamentös behandelten SMA- Patient:innen. Darras et al. zeigte eine Gewichtszunahme der KG P Mittelwerte von 0,1 % bei mit Nusinersen behandelten Säuglingen mit SMA im Vergleich zu 20,7 % bei der unbehandelten Kontrollgruppe (46). Das KG ohne Alters- und Geschlechtsadaption war in beiden Gruppen bei älteren Patient:innen konstant (46). Trotz der fehlenden Kontrollgruppe in unserer Studie fällt auf, dass in unserer Kohorte im Gegensatz zu den Daten von Darras et al. die BMI P besonders bei älteren Patient:innen (SMA Typ 2, 3,1 bis 12 Jahre) unter der Therapie mit Nusinersen zunahm (7). Ein Gewichtszuwachs besonders in der Gruppe der älteren Patient:innen in unserer Arbeit deckt sich mit früheren Daten zu unbehandelten SMA-Patient:innen, wo sich ein höherer Prozentsatz an Übergewicht bei Patient:innen mit SMA Typ 2 zeigte (20). In Übereinstimmung mit der Studie von Darras et al., in welcher die KL P in der unbehandelten Kontrollgruppe um 18,6 % zunahm und in den mit Nusinersen behandelten um 16,1 % abnahm (46), konnten auch wir eine signifikante Reduktion der KL P nachweisen. Eine mögliche endokrinologische Ursache im Sinne einer verminderten Produktion von Schilddrüsenhormonen, Wachstumshormonen oder Kortisol konnten wir nicht nachweisen (7). Möglicherweise nahm in unserer Kohorte der Anteil an Kontrakturen sowie einer Skoliose zu, wobei wir diese Variablen nicht analysiert haben (7). Einen möglichen Einfluss einer Erhöhung der Muskelmasse als Ausdruck der Erhöhung der BMI P konnten wir nicht bestätigen, auf Grund der fehlenden Korrelation mit einer gleichzeitigen Verbesserung der Motorfunktion und den BMI P vor und während der Therapie (7).

## 4.2. Metabolische Effekte

Mögliche metabolische Störungen bei Patient:innen mit SMA sind seit vielen Jahren sporadisch berichtet worden. Bereits 1995 wurden zwei Patient:innen mit SMA Typ 2 und erheblich verminderter Muskelmasse beschrieben, bei denen wiederholte Episoden von Hypoglykämie während Fastenversuchen aufgefallen waren (47). Ebenso zeigte eine Studie mit 45 SMA Typ 1- Patient:innen, dass im Fastenversuch besonders jene mit einem niedrigen BMI ein höheres Risiko hatten eine Hypoglykämie zu erleiden (48). Im Gegensatz dazu konnten wir in unserer Kohorte kein Hypoglykämie-Risiko nachweisen, sondern es zeigten sich erhöhte Nüchtern-BZ und HBA1c Werte. Bei zwei erwachsenen Patient:innen waren beide Parameter erhöht, was auf eine mögliche diabetogene Stoffwechsellage bei einigen SMA- Patient:innen hindeutet (7).

Weitere Studien beschrieben bei einer mutanten Maus (*Smn*<sup>2B/-</sup>) sowohl vor als auch nach Manifestation des neuromuskulären Phänotyps eine Erhöhung der Glukagon-produzierenden  $\alpha$ -Zellen bei verminderten Insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen (17). Zudem zeigte sich bei diesen Mäusen Hyperglykämien im Fastenversuch, eine generelle Hyperglukagonämie sowie eine Glukoseresistenz (17). Die Autoren beschrieben bei SMA Typ 1- Patient:innen eine reduzierte Anzahl an Insulin-produzierenden  $\beta$ -Zellen im Vergleich zur Kontrollkohorte ohne SMA (17). Um zu unterscheiden, ob die beobachteten Störungen unabhängig vom SMA-Phänotyp auftreten, untersuchte die Forschungsgruppe eine heterozygote *SMN*<sup>+/-</sup> Mauslinie bei der keine neuromuskulären Auffälligkeiten auftraten (18). Hier konnten sie altersabhängig Störungen des Glukosemetabolismus in Form von Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und eine nicht altersabhängige Glukoseintoleranz unter einer fettreichen Diät (metabolischem Stress), sowie ein erhöhtes KG nachweisen (18). Diese Studien weisen bereits auf metabolische Auffälligkeiten bei SMA hin, welche die Prognose von SMA- Patient:innen zusätzlich zur Motoneuron-Degeneration beeinflussen könnte (17, 18). Zusammen legen diese und frühere Studien eine mögliche gestörte Homöostase des Zuckerstoffwechsels als Teil der SMA nahe, welche möglicherweise durch das bisher frühe Versterben der schwer betroffenen SMA Typ 1- Patient:innen nicht manifest und deshalb nicht diagnostiziert wurde.



### 4.3. Liquoreröffnungsdruck

Im zweiten Teil dieser Studie haben wir Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks bei mit Nusinersen behandelten Patient:innen analysiert angesichts des 2017 veröffentlichten Rote-Hand-Briefs (40). In diesem wurde über fünf Patient:innen berichtet, die unter der Therapie mit Nusinersen einen Hydrozephalus als Zeichen eines erhöhten ICP entwickelt hatten (Rote-Hand-Brief vom 30.07.2018). Bereits bei unbehandelten, schwer betroffenen SMA Typ 0- und 1- Patient:innen wurde über einen Hydrozephalus berichtet, welcher bei einem Patienten mit einem VPShunt behandelt wurde und sich unter weiteren Nusinersengaben nicht verschlechterte (49).

Zusammenfassend konnten wir in einem Drittel der Patient:innen in unserer Kohorte einen erhöhten LD  $\geq 28$  cm H<sub>2</sub>O mindestens einmal im Verlauf des Beobachtungszeitraums messen ohne klinische, radiologische sowie ophthalmologische Befunde eines erhöhten ICP (40). Bei zwei Patienten war der LD bereits vor Therapiebeginn erhöht, wobei die Messwerte vor der ersten Gabe nur bei 7 Patient:innen (20,5 %) vorlagen. Zusätzlich ist zu beachten, dass es eine hohe Variabilität des LD innerhalb eines Individuums (LDvar) gibt, welches ebenso in Studien bei erwachsenen Patient:innen beobachtet wurde (50). Mögliche Erklärungen für die hohe beobachtete LDvar in unserer Kohorte könnte die natürliche Variabilität in Kindern sein, oder ein ventrikuläres System bei Patient:innen mit SMA, welches anfälliger für Volumenveränderungen ist (40).

In den MRT-Untersuchungen von 27 Patient:innen mit erhöhtem LD wurden nur bei zwei Patienten Auffälligkeiten gefunden. Bei einem Patienten (P28) wurden leicht vergrößerte Seitenventrikel sowie eine Empty Sella als mögliche Zeichen eines erhöhten ICP nachgewiesen. Bei klinischer und ophthalmologischer Symptombefreiheit ist dieser Patient aktuell in engmaschiger Überwachung, um eine mögliche chirurgische Intervention zu evaluieren. Bei einem weiteren Patienten (P17) wurden Zeichen einer Hirnatrophie bei leicht erweiterten Ventrikelräumen im Vergleich zur Alterskohorte nachgewiesen.

Frühere Publikationen haben bereits bei *Smn*<sup>-/-</sup> Mäusen eine generelle Hirn-, sowie Hippocampusatrophie gezeigt (51). Bei Patient:innen mit SMA Typ 3 und 4 wurde zudem eine Atrophie der Vorderhornzellen, sowie eine möglicherweise kompensatorische Erhöhung der Dichte der grauen Substanz des präzentralen Gyrus nachgewiesen, welcher funktionell für die Motorik verantwortlich ist, (52).

Der einzige identifizierbare Einfluss auf einen erhöhten LD in unserer Kohorte war die Durchführung der LP unter einer Sedierung. Dieser Anstieg des LD unter

Allgemeinanästhesie bzw. Sedierung ist bereits in der Literatur beschrieben und wird auf eine transiente Hyperkapnie zurückgeführt (36, 38), sodass dieser Einfluss auch in unserer Kohorte wahrscheinlich ist. Jedoch gab es in unserer Kohorte sowohl in der Gruppe mit als auch ohne Sedierung mehrere Patient:innen mit LD-Erhöhungen über 27 cm H<sub>2</sub>O. Des Weiteren scheint die Wahl des Medikaments für die Sedierung einen Einfluss auf den LD zu haben, hier war die Anzahl der Patient:innen in den jeweiligen Medikamentengruppen jedoch zu niedrig für eine fundierte Aussage und um mögliche Zusammenhänge zu erschließen. Einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten LD und dem Alter, einer Skoliose oder dem SMA Typ gab es in unserer Kohorte nicht. Trotz der möglichen Limitationen der Methode den ICP mittels LD zu ermitteln, ist dieser methodisch ohne zeitlichen Aufwand und Risiken für den Patient:innen in die Routine-LP bei der Administration von Nusinersen integrierbar und somit als diagnostische Methode bei Kindern mit SMA mit Verdacht auf erhöhten Hirndruck einsetzbar.

Übereinstimmend mit bereits vorhandener Literatur sollte der LD nicht als einziges Kriterium für eine mögliche medikamentöse Therapie oder chirurgische Intervention genutzt werden (36). Weitere essenzielle Teile des diagnostischen Prozesses sind eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung sowie eine augenärztliche Untersuchung und ggf. bildgebende Diagnostik mit besonderem Augenmerk auf mögliche klinische Zeichen eines erhöhten ICP (36).

Weitere Studien mit einem größeren Kohorten und einem prospektiven Design müssen evaluieren, ob der bei uns beobachtete erhöhte LD bei Patient:innen mit SMA vor und während der Therapie mit Nusinersen Teil der Erkrankung selber ist oder durch die Medikation zusätzlich erhöht wird (40). Diese Erkenntnisse sind wichtig, um zu evaluieren, ob die LD-Erhöhungen negative Auswirkungen auf den Krankheitsprozess und die Prognose der Patient:innen haben und eine separate Therapie und Überwachung erfordern.

#### 4.4. Limitationen

Durch den retrospektiven Studiencharakter und die daraus resultierenden fehlenden Daten einzelner Patient:innen ist die Aussagekraft eingeschränkt. Besonders zu erwähnen sind in Teil 1 die fehlenden Daten zur Körperzusammensetzung mittels eines DEXA-Scans, welcher auf Grund der Strahlenbelastung besonders im Kindesalter nur vereinzelt Einsatz findet. Hierdurch könnte jedoch eine Aussage über eine Veränderung der Muskel- und Fettmassezusammensetzung unter den nun verfügbaren

Therapien analysiert werden. Des Weiteren fehlen Daten zur Art der Ernährung, hochkalorischen Diäten sowie Dysphagie, welche nicht erhoben wurden. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Patient:innen wäre zudem eine einheitliche, längere Beobachtungszeit als in dieser Studie hilfreich (7).

In dem zweiten Teil stellen besonders die fehlenden Messpunkte vor sowie während der Therapie eine Limitation dar. Eine Aussage, ob die erhöhten LD Teil der SMA sind oder durch die i.th. Nusinersengaben verstärkt werden, bleibt daher offen. Ebenso war die Kohorte mit 34 Patient:innen relativ klein (40).

Ein Studiendesign mit einer unbehandelten Kontrollgruppe ist durch die aktuell zugelassenen Therapien ethisch nicht vertretbar, sodass man bei späteren prospektiven Studien ebenso wie wir auf die bereits publizierten Daten der natürlichen Verläufe zurückgreifen sollte oder Patient:innen mit verschiedenen Therapieformen vergleichen sollte.

#### 4.5. Zusammenfassung

Die bisher veröffentlichten Studien zu Nusinersen ergaben ein Nebenwirkungsspektrum, welches insgesamt als gut verträglich bewertet wird (26, 27, 53, 54). In unserer Studie konnten wir weder metabolische oder endokrinologische Nebenwirkungen nachweisen noch ein Auftreten eines Hydrozephalus unter der Therapie feststellen. Unsere Studie gibt jedoch Hinweise auf einen möglichen positiven oder stabilisierenden Effekt auf das häufig vorliegende Untergewicht sowie eine bisher ungeklärte Erhöhung des LD in SMA-Patient:innen (7, 40).

Bisherige Studien zu SMA fokussierten sich meist auf die Motorfunktion und die bulbäre Funktion als Ausdruck der im Vordergrund stehenden Degeneration der  $\alpha$ -Motoneuronen. Einige Studien zeigten bereits, dass die SMA ebenso andere Organsysteme wie das Pankreas, das Herz und andere Gehirnareale beeinflusst und somit von einer Multiorganerkrankung auszugehen ist (55, 56). In der zukünftigen Behandlung der SMA mit aktuell stetig wachsenden Therapieoptionen ist daher eine enge Überwachung dieser möglichen bisher wenig untersuchten Manifestationen und eine kontinuierliche internationale Überarbeitung von Richtlinien unabdingbar (6)

#### 4.6. Ausblick

Ein erstes Pilotprojekt in Bayern und Nordrhein-Westfalen (Deutschland) zeigte, dass durch die Aufnahme der SMA ins Neugeborenen-Screening Patient:innen bereits präsymptomatisch therapiert werden können und die klinische Prognose der Patient:innen verbessert werden konnte (57). Auf Grund der heute vorhandenen lebensverlängernden Therapieoptionen der SMA hat der gemeinsame Bundesausschuss entschieden, das Neugeborenen-Screenings um die 5q-assoziierte SMA zu erweitern (<https://www.g-ba.de/beschluesse/4617/>, letzter Zugriff 31.10.2021, 22:00 Uhr), um bereits vor der Neurodegeneration und dem Beginn der Symptome mit einer Therapie anfangen zu können (58).

Im Gegensatz zur gut verträglichen Therapie mit Nusinersen stellt das Nebenwirkungsspektrum bei Onasemnogene abeparvovec mit einer häufig auftretenden Leberenzym erhöhungen bis zum Leberversagen und langer notwendiger Immunsuppression mit Steroiden Kliniker vor eine Herausforderung (10, 59). Auf Grund der Hinweise auf eine metabolische Dyshomeostase als Teil der SMA-Erkrankung wären diese systemischen Manifestationen während der Steroidtherapie zusätzlich zu überwachen. Der Fokus von weiteren Forschungsfragen sollte daher besonders auch Langzeitfolgen dieser neuen Therapien und mögliche Manifestationen unabhängig von den  $\alpha$ -Motoneuronen beleuchten, die sich gegebenenfalls erst im späteren Verlauf der SMA-Erkrankung manifestieren.

## Literaturverzeichnis

1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.
2. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy - insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):706-15.
3. Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, McPherson JD. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet*. 1999;8(7):1177-83.
4. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020;80(17):1853-8.
5. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:38-43.
6. 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, Group ES. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-32.
7. Becker LL, Weiss C, Günther R, Hermann A, Theophil M, Hübner A, Smitka M, von der Hagen M, Kaindl AM. Evaluation of Metabolic Effects of Nusinersen in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Neurol*. 2021(EFirst).
8. Becker LL, Weiss C, Tietze A, Martiny V, Kaindl AM. Lumbar Puncture Opening Pressure in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics*. 2021;52(3):219-23.
9. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013;19(1):40-50.
10. Weiß C, Ziegler A, Becker L-L, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, Flotats-Bastardas M, Stoltenburg C, Hartmann H, Illsinger S, Denecke J, Pechmann A, Müller-Felber WW, Vill K, Blaschek A, Smitka M, Stam Lvd, Weiss K, Winter B, Goldhahn K, Plecko B, Horber V, Bernert G, Husain R, Rauscher C, Trollmann R, Garbade S, Hahn A, Hagen Mvd, Kaindl A. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021.

11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T, Group SMAC. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-15.
12. Parente V, Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285618754501.
13. Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet*. 1997;16(3):265-9.
14. Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Vencesla A, Rodriguez-Alvarez FJ, Aller E, Fernandez RM, Borrego S, Millan JM, Hernandez-Chico C, Cusco I, Fuentes-Prior P, Tizzano EF. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):208-15.
15. Aksu F. *Neuropädiatrie*. 4. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2011. 319 p.
16. Aksu F. *Neuropädiatrie*. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2011. 845 p.
17. Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, Murphy K, Woulfe J, Screatton RA, Scott FW, Kothary R. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2012;72(2):256-68.
18. Bowerman M, Michalski JP, Beauvais A, Murray LM, DeRepentigny Y, Kothary R. Defects in pancreatic development and glucose metabolism in SMN-depleted mice independent of canonical spinal muscular atrophy neuromuscular pathology. *Hum Mol Genet*. 2014;23(13):3432-44.
19. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T, group SMAC. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207.
20. Sproule DM, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, Shen W, Punyanitya M, De Vivo DC, Kaufmann P. Increased fat mass and high incidence of

overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(6):391-6.

21. Poruk KE, Davis RH, Smart AL, Chisum BS, Lasalle BA, Chan GM, Gill G, Reyna SP, Swoboda KJ. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with spinal muscular atrophy type I. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(11):966-73.
22. Manna MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009;10(3):85-9.
23. Bertoli S, De Amicis R, Mastella C, Pieri G, Giaquinto E, Battezzati A, Leone A, Baranello G. Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure? *Clin Nutr.* 2017;36(6):1674-80.
24. Baranello G, De Amicis R, Arnoldi MT, Zanin R, Mastella C, Masson R, Leone A, Alberti K, Foppiani A, Battezzati A, Bertoli S. Evaluation of body composition as a potential biomarker in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2020.
25. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, Kolbel H, Schwartz O, Hahn A, Giese K, Johannsen J, Denecke J, Weiss C, Theophil M, Kirschner J. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):135-43.
26. 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, Group CS. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-35.
27. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, Norris DA, Bennett CF, Bishop KM. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2016;86(10):890-7.
28. 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 SV, Pinard E, Poirier A, Reutlinger M, Weetall M, Zeller A, Zhao X, Mueller L. 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.* 2018;61(15):6501-17.

29. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guerin A, Pivneva I, Wu EQ, Arjunji R, Feltner D, Sproule DM. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther.* 2019;36(5):1164-76.
30. Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(11):1255-62.
31. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Pena 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. 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.* 2021;20(4):284-93.
32. Chand D, Finkel RS, Mercuri E, Masson R, et al. Intravenous Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: Integrated Safety Report. CureSMA congress. June 2020.
33. Zhang X, Medow JE, Iskandar BJ, Wang F, Shokouejinejad M, Koueik J, Webster JG. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiol Meas.* 2017;38(8):R143-R82.
34. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Jr., Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet.* 2016;387(10020):788-99.
35. Reith W. [Hydrocephalus]. *Radiologe.* 2012;52(9):805-6.
36. Avery RA. Reference range of cerebrospinal fluid opening pressure in children: historical overview and current data. *Neuropediatrics.* 2014;45(4):206-11.
37. Avery RA, Shah SS, Licht DJ, Seiden JA, Huh JW, Boswinkel J, Ruppe MD, Chew A, Mistry RD, Liu GT. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med.* 2010;363(9):891-3.
38. Eidlitz-Markus T, Stiebel-Kalish H, Rubin Y, Shuper A. CSF pressure measurement during anesthesia: an unreliable technique. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(12):1078-82.
39. Cartwright C, Igbaseimokumo U. Lumbar puncture opening pressure is not a reliable measure of intracranial pressure in children. *J Child Neurol.* 2015;30(2):170-3.
40. Becker LL, Weiss C, Tietze A, Martiny V, Kaindl AM. Lumbar Puncture Opening Pressure in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics.* 2021.



41. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut. 2013(2. erweiterte Auflage).
42. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, Schwersenz I, Stein S, Tassoni A, Vogt S, Walter MC, Lochmüller H, Kirschner J. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):18.
43. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, Scott C, Pane M, Messina S, Bertini E, Mercuri E, Finkel RS. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-61.
44. Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, Pasternak A, Mayhew A, Messina S, Sframeli M, Main M, Lofra RM, Duong T, Ramsey D, Dunaway S, Salazar R, Fanelli L, Civitello M, de Sanctis R, Antonaci L, Lapenta L, Lucibello S, Pane M, Day J, Darras BT, De Vivo DC, Muntoni F, Finkel R, Mercuri E. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.* 2017;17(1):39.
45. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, Salazar R, De Sanctis R, Pasternak A, Glanzman A, Coratti G, Civitello M, Forcina N, Gee R, Duong T, Pane M, Scoto M, Pera MC, Messina S, Tennekoon G, Day JW, Darras BT, De Vivo DC, Finkel R, Muntoni F, Mercuri E. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):869-74.
46. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, Bhan I, Farwell W, Gheuens S. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs.* 2019;33(9):919-32.
47. Bruce AK, Jacobsen E, Dossing H, Kondrup J. Hypoglycaemia in spinal muscular atrophy. *Lancet.* 1995;346(8975):609-10.
48. Berti B, Onesimo R, Leone D, Palermo C, Giorgio V, Buonsenso D, Pane M, Mercuri E. Hypoglycaemia in patients with type 1 SMA: an underdiagnosed problem? *Arch Dis Child.* 2020;105(7):707.
49. Tozawa T, Kasai T, Tatebe H, Shiomi K, Nishio H, Tokuda T, Chiyonobu T. Intrathecal nusinersen treatment after ventriculo-peritoneal shunt placement: A case

report focusing on the neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *Brain Dev.* 2020;42(3):311-4.

50. Kilgore KP, Bhatti MT, Cutsforth-Gregory JK, Hodge DO, Chen JJ. Variability of Consecutive Lumbar Puncture Opening Pressures. *J Neuroophthalmol.* 2019.

51. Wishart TM, Huang JP, Murray LM, Lamont DJ, Mutsaers CA, Ross J, Geldsetzer P, Ansorge O, Talbot K, Parson SH, Gillingwater TH. SMN deficiency disrupts brain development in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2010;19(21):4216-28.

52. Querin G, El Mendili MM, Lenglet T, Behin A, Stojkovic T, Salachas F, Devos D, Le Forestier N, Del Mar Amador M, Debs R, Lacomblez L, Meininger V, Bruneteau G, Cohen-Adad J, Lehericy S, Laforet P, Blancho S, Benali H, Catala M, Li M, Marchand-Pauvert V, Hogrel JY, Bede P, Pradat PF. The spinal and cerebral profile of adult spinal-muscular atrophy: A multimodal imaging study. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101618.

53. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S, Schocke M, Schneider R, Kocak T. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurol.* 2019;266(1):183-94.

54. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, Armstrong MJ. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;91(20):923-33.

55. Lipnick SL, Agniel DM, Aggarwal R, Makhortova NR, Finlayson SG, Brocato A, Palmer N, Darras BT, Kohane I, Rubin LL. Systemic nature of spinal muscular atrophy revealed by studying insurance claims. *PLoS One.* 2019;14(3):e0213680.

56. Harding BN, Kariya S, Monani UR, Chung WK, Benton M, Yum SW, Tennekoon G, Finkel RS. Spectrum of neuropathophysiology in spinal muscular atrophy type I. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(1):15-24.

57. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemoller B, Harms E, Burggraf S, Roschinger W, Durner J, Glaser D, Nennstiel U, Wirth B, Schara U, Jensen B, Becker M, Hohenfellner K, Muller-Felber W. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-15.

58. Saffari A, Kolker S, Hoffmann GF, Weiler M, Ziegler A. Novel challenges in spinal muscular atrophy - How to screen and whom to treat? *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(1):197-205.

59. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A. Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy onasemnogene abeparvovec-AVXS-101: Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM). *Nervenarzt*. 2020;91(6):518-29.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena-Luise Becker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Systemische Manifestationen der Spinalen Muskelatrophie unter Nusinersentherapie- Multiorgan manifestations in spinal muscular atrophy treated with nusinersen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung

Lena-Luise Becker hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Becker LL, Weiß C, Tietze A, Martiny V, Kaindl AM. Lumbar Puncture Opening Pressure in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics*. 2021.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung, Datenanalyse des gesamten Datensatzes inkl. Inhalt und Erstellung aller Abbildungen sowie Tabellen, erstellen der ersten Manuskriptversion und weiterer Korrekturprozess des Manuskriptes.

Publikation 2: Becker LL, Weiss C, Günther R, Hermann A, Theophil M, Hübner A, Smitka M, von der Hagen M, Kaindl AM. Evaluation of Metabolic Effects of Nusinersen in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Pediatric Neurology*. 2021.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung, Datenanalyse des gesamten Datensatzes inkl. Inhalt und Erstellung aller Abbildungen sowie Tabellen, erstellen der ersten Manuskriptversion und weiterer Korrekturprozess des Manuskriptes.

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

## Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"PEDIATRICS"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 123 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	8,016	12.004	0.044320
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,942	6.391	0.019370
3	PEDIATRICS	80,070	5.401	0.109340
4	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	4,360	4.654	0.006520
5	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	15,535	3.957	0.029260
6	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	2,428	3.846	0.004670
7	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	4,193	3.776	0.008410
8	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,186	3.740	0.009270
9	JOURNAL OF PEDIATRICS	32,002	3.739	0.045030
10	Pediatric Obesity	1,944	3.713	0.005650
11	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	12,256	3.532	0.013840
12	PEDIATRIC DIABETES	4,182	3.347	0.008070
13	PEDIATRIC DENTISTRY	3,000	3.312	0.001950
14	Maternal and Child Nutrition	2,829	3.305	0.006390
15	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	16,646	3.158	0.014630
16	JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION	12,812	3.015	0.016910
17	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,334	2.883	0.005240
18	PEDIATRIC RESEARCH	13,760	2.880	0.014760
19	PEDIATRIC NEPHROLOGY	8,796	2.816	0.010470
20	PEDIATRIC PULMONOLOGY	6,746	2.801	0.010550

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,468	2.798	0.003890
21	Pediatric Critical Care Medicine	6,375	2.798	0.011150
23	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,240	2.681	0.004580
24	Pediatric Rheumatology	1,290	2.673	0.003320
25	Paediatric Respiratory Reviews	1,575	2.615	0.002780
26	Neonatology	2,539	2.554	0.005840
27	Academic Pediatrics	2,405	2.537	0.008410
28	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,764	2.496	0.005830
29	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	10,879	2.486	0.024130
30	International Breastfeeding Journal	855	2.475	0.001230
31	Seminars in Pediatric Surgery	1,604	2.462	0.002680
32	Childhood Obesity	1,233	2.426	0.004060
33	Frontiers in Pediatrics	1,692	2.349	0.006430
33	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,031	2.349	0.002870
35	CURRENT OPINION IN PEDIATRICS	3,328	2.333	0.005680
35	Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care	686	2.333	0.001420
37	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,398	2.326	0.009570
38	Hormone Research in Paediatrics	1,892	2.324	0.005050
39	PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL	11,681	2.317	0.019500
40	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,119	2.298	0.004360
41	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	942	2.269	0.004450
42	PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	3,413	2.266	0.004830

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	ACTA PAEDIATRICA	12,973	2.265	0.014210
44	JOURNAL OF DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS	4,062	2.256	0.005320
45	EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS	7,604	2.188	0.008900
46	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	4,167	2.170	0.007920
47	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,719	2.160	0.004100
48	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,346	2.129	0.002130
49	JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY	6,113	2.092	0.008940
49	JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	17,032	2.092	0.015610
51	International Journal of Paediatric Dentistry	2,205	2.057	0.002010
52	JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPAEDICS	7,447	2.046	0.007000
52	Journal of Perinatology	6,276	2.046	0.011170
54	PEDIATRIC ANESTHESIA	4,828	2.037	0.005220
55	PEDIATRIC RADIOLOGY	6,212	2.022	0.007040
56	BMC Pediatrics	5,314	1.983	0.013840
57	CHILD CARE HEALTH AND DEVELOPMENT	3,675	1.918	0.004890
58	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	6,167	1.853	0.007990
59	PEDIATRIC DRUGS	1,118	1.760	0.001860
60	Journal of Pediatric Urology	2,807	1.736	0.005590
61	Italian Journal of Pediatrics	1,466	1.726	0.003000
62	PEDIATRIC EXERCISE SCIENCE	1,874	1.707	0.002020
63	Jornal de Pediatria	1,878	1.689	0.003010
64	JOURNAL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH	4,374	1.688	0.006630



Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
65	NEUROPEDIATRICS	1,674	1.654	0.002050
66	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health	1,112	1.642	0.002120
67	AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY	3,370	1.581	0.007310
68	Journal of Pediatric Nursing- Nursing Care of Children & Families	2,256	1.563	0.003080
69	PHYSICAL & OCCUPATIONAL THERAPY IN PEDIATRICS	785	1.536	0.001000
70	Breastfeeding Medicine	1,590	1.521	0.003060
71	Seminars in Pediatric Neurology	1,143	1.506	0.001320
72	Journal of Child Health Care	731	1.505	0.001170
73	Pediatrics and Neonatology	1,090	1.497	0.002540
74	Archives of Disease in Childhood-Education and Practice Edition	457	1.487	0.001170
75	Child and Adolescent Mental Health	874	1.439	0.001220
76	PEDIATRIC CARDIOLOGY	4,245	1.413	0.007420
77	PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL	3,884	1.397	0.004830
78	CLINICAL PEDIATRICS	3,531	1.383	0.005680
79	Paediatrics and International Child Health	479	1.362	0.001400
80	JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE	2,581	1.361	0.002990
81	CHILDS NERVOUS SYSTEM	5,817	1.327	0.006110
82	PEDIATRIC TRANSPLANTATION	3,080	1.326	0.004390
83	Journal of Childrens Orthopaedics	1,116	1.296	0.002580
84	JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS	1,784	1.289	0.002130
85	Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology	866	1.285	0.001930
86	Developmental Neurorehabilitation	835	1.239	0.001590

## Publikationen

### Lumbar Puncture Opening Pressure in Patients with Spinal Muscular Atrophy

**Becker LL**, Weiß C, Tietze A, Martiny V, Kaindl AM. Lumbar Puncture Opening Pressure in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics*. 2021 Feb 12. doi: 10.1055/s-0040-1722687. Epub ahead of print. PMID: 33578442. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722687>









## Evaluation of Metabolic Effects of Nusinersen in Patients with Spinal Muscular Atrophy

**Becker LL**, Weiss C, Günther R, Hermann A, Theophil M, Hübner A, Smitka M, von der Hagen M, Kaindl AM. Evaluation of Metabolic Effects of Nusinersen in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Neurol.* 2021 June 03. doi:10.1055/s-0041-1731395. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731395>













## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## Publikationsliste

1. Zaqout S, Blaesius K, Wu YJ, Ott S, Kraemer N, **Becker LL**, Rosário M, Rosenmund C, Strauss U, Kaindl AM. Altered inhibition and excitation in neocortical circuits in congenital microcephaly. *Neurobiol Dis.* 2019 Sep;129:130-143. doi:10.1016/j.nbd.2019.05.008. Epub 2019 May 15. PubMed PMID: 31102767. Impact Factor: 5,996.
2. von der Hagen M, **Becker LL**, Wienker TF, Smitka M, Musante L, Ropers HH, Huebner A, Hu H, Kaindl AM. Just Expect It: Compound Heterozygous Variants of POMT1 in a Consanguineous Family-The Role of Next Generation Sequencing in Neuromuscular Disorders. *Neuropediatrics.* 2019 Oct 18. doi:10.1055/s-0039-1695787. PubMed PMID: 31627234. Impact Factor: 1,947.
3. **Becker LL\***, Dafsari HS\*, Schallner J, Abdin D, Seifert M, Petit F, Smol T, Bok L, Rodan L, Krapels I, Spranger S, Weschke B, Johnson K, Straub V, Kaindl AM, Di Donato N, von der Hagen M, Cirak S. The clinical-phenotype continuum in DYNC1H1-related disorders-genomic profiling and proposal for a novel classification. *J Hum Genet.* 2020 Nov;65(11):1003-1017. doi: 10.1038/s10038-020-0803-1. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32788638; PMCID: PMC7719554. Impact Factor: 3,172.
4. Zaqout S, **Becker LL**, Kaindl AM. Immunofluorescence Staining of Paraffin Sections Step by Step. *Front Neuroanat.* 2020 Nov 9;14:582218. doi: 10.3389/fnana.2020.582218. PMID: 33240048; PMCID: PMC7680859. Impact Factor: 3,267.
5. Dafsari HS, **Becker LL**, von der Hagen M, Cirak S. Genomic profiling in neuronal dyneinopathies and updated classifications. *Am J Med Genet A.* 2021 May 15. doi: 10.1002/ajmg.a.62243. Epub ahead of print. PMID: 33991169. Impact Factor: 2,802.
6. **Becker LL**, Weiß C, Tietze A, Martiny V, Kaindl AM. Lumbar Puncture Opening Pressure in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics.* 2021 Feb 12. doi: 10.1055/s-0040-1722687. Epub ahead of print. PMID: 33578442. Impact Factor: 1,947.
7. Ravindran E, Jühlen R, Vieira-Vieira CH, Ha T, Salzberg Y, Fichtman B, **Becker LL**, Martins N, Picker-Minh S, Bessa P, Arts P, Jackson MR, Taranath A, Kamien B, Barnett C, Li N, Tarabykin V, Stoltenburg-Didinger G, Harel A, Selbach M, Dickmanns A, Fahrenkrog B, Hu H, Scott H, Kaindl AM. Expanding the phenotype of *NUP85* mutations beyond nephrotic syndrome to primary autosomal recessive microcephaly

and Seckel syndrome spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 2021 Jun 25. doi: 10.1093/hmg/ddab160. PMID: 34170319. Impact Factor: 6,150.

8. **Becker LL**, Weiss C, Günther R, Hermann A, Theophil M, Hübner A, Smitka M, von der Hagen M, Kaindl AM. Evaluation of Metabolic Effects of Nusinersen in Patients with Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Neurol.* 2021 June 03. doi: 10.1055/s-0041-1731395. Epub ahead of print. Impact Factor:-, Impact Score: 0,21.

9. Weiß C\*, Ziegler A\*, **Becker LL\***, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, Flotats-Bastardas M, Stoltenburg C, Hartmann H, Illsinger S, Denecke J, Pechmann A, Wolfgang Müller-Felber W, Vill K, Blaschek A, Smitka M, van der Stam L, Weiss K, Winter B, Goldhahn K, Plecko B, Horber V, Bernert G, Husain RA, Rauscher C, Trollmann R, Garbade SF, Hahn A, von der Hagen M, Kaindl AM Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2021 October 28. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00287-X. Epub ahead of print. Impact Factor: 11,288.

\* gleichwertiger Beitrag



## Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei all den bemerkenswerten Wissenschaftlern und Klinikern bedanken, die ich in meiner noch jungen Karriere bereits betroffen habe, die mich inspiriert haben selber neue Aspekte der Medizin zu erforschen und gefördert haben meine Ziele umzusetzen.

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei meiner Betreuerin und Mentorin Prof. Dr. Angela M. Kaindl bedanken, für ihre außergewöhnliche Förderung und Betreuung bezüglich meines wissenschaftlichen und klinischen Werdeganges während des Studiums und nun meines Berufs. Vielen herzlichen Dank, dass meine Ziele so umfassend gehört und berücksichtigt wurden und ich jeden Tag aufs Neue meine Leidenschaft zur medizinischen Forschung leben kann.

Ebenso möchte ich mich herzlichst bei Dr. med. Claudia Weiß für die außerordentlich Unterstützung und Integration in Forschungsfragen und die Gewissheit in meinen Wünschen allzeit gehört zu werden und durch die konstruktiven Ratschläge weiter wachse.

Ich möchte mich für die herzliche Zusammenarbeit bedanken bei den Kolleginnen und Kollegen der Uniklinik Dresden insbesondere bei Prof. Dr. Maja von der Hagen und Dr. med. Martin Smitka, Prof. Dr. Angela Hübner, Prof. Dr. Christoph Hübner, Prof. Dr. Andreas Herrmann sowie Dr. med. René Günther, sowie den Kollegen des DRK Westends insbesondere Dr. med. Manuela Theophil.

Ich danke den herausragenden Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen meiner Arbeitsgruppe der Zell- und Neurobiologie, mit besonderem Dank an Ethiraj Ravindran, Bianca Hartmann, Nadine Kramer und Sami Zaqout für ihre wissenschaftlichen Unterstützung und Einarbeitung und die vielen spannenden und persönlichen Gespräche im Labor. Ebenso geht mein Dank an unsere MTA Jessica Fassbender für die vielen methodischen Hilfestellungen.

Mein Dank geht zudem an Dr. med. Anna Tietze für die vielseitige Hilfe bei der neuroradiologischen Interpretation und ihre Faszination für die neuroradiologische Bildgebung, wodurch ich selber immer mehr über dieses Fach lernen möchte.

Mein außerordentlicher Dank geht zudem an die Patientinnen und Patienten und ihre Familien, die mir durch ihr Einverständnis diese Arbeit ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich all den Menschen in meinem Umfeld für die Unterstützung danken, die ich während der letzten Jahre erhalten habe, die mich in komplizierten Phasen

aufbauten und mir zusprachen, hierzu zählen insbesondere meine wunderbaren Eltern, Paten und mein unglaublicher Freundeskreis.