

Spinale Muskelatrophie

Paradigmenwechsel für das Krankheitsbild SMA

Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) gehört zu einer Gruppe hereditärer neuromuskulärer Erkrankungen, die bei schweren, unbehandelten infantilen Formen eine Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren aufweist [1]. Doch während vor noch nicht einmal fünf Jahren ausschließlich supportive Maßnahmen verfügbar waren, hat mit der Zulassung des ersten verlaufsmodifizierenden Therapieansatzes in 2017 und weiteren Neuentwicklungen in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Erprobung ein Paradigmenwechsel eingesetzt: Für das Krankheitsbild, die Therapieaussichten und -erwartungen zeichnen sich tiefgreifende Veränderungen ab.

Die SMA ist durch den Untergang der Alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks und die konsekutive Entwicklung von Muskelatrophie und Muskelschwäche gekennzeichnet [2]. Mit mehr als 95 % der SMA-Fälle ist die autosomal-rezessive 5q-assoziierte SMA am häufigsten [3]. Sie geht auf homozygote Deletionen und/oder Mutationen im Gen SMN1 auf Chromosom 5q13 zurück, was eine verringerte Bildung des Proteins SMN („survival motor neuron“) zur Folge hat [4]. Das SMN-Protein wird ubiquitär exprimiert und ist an grundlegenden Zellfunktionen beteiligt [5]. Motoneurone scheinen auf

ubiquitär verringerte SMN-Proteinlevel am sensibelsten zu reagieren [6].

Entschlüsselung der SMA-Pathogenese

Die Entdeckung des SMN1-Gens, das die Ausprägung der SMA determiniert, gelang bereits 1995 [4]. Obwohl das Gen in zwei nahezu identischen Kopien vorliegt (SMN1 und SMN2), zeigt sich nur der homozygote Verlust von SMN1 und nicht der von SMN2 mit der Manifestation einer SMA assoziiert. Wie sich herausstellte, führt ein Cytosin-zu-Thyminid-Austausch im sechsten Nukleotid von Exon 7 des SMN2-Gens infolge eines

„alternativen Spleißens“ bei der Mehrheit der SMN2-Transkripte zum Verlust der Exon-7-kodierten Region. Daraus resultiert ein verkürztes Genprodukt mit der Folge, dass ein nur unvollständiges und instabiles SMN-Protein gebildet werden kann – mit einem Anteil von nur etwa 10 % an funktionsfähigem, stabilem Protein (Abb. 1) [7, 8]. Liegen ausreichend viele SMN2-Kopien vor, kann das Fehlen des SMN1-Gens zum Teil kompensiert werden: In der Regel korreliert die Anzahl der SMN2-Kopien daher mit der Krankheitsschwere [9].

Klinisch variabel, aber stets progredient

Unbehandelt entwickeln SMA-Patienten eine progrediente, proximal betonte und für gewöhnlich symmetrische Muskelschwäche und -atrophie [1]. Je nach Schweregrad zeigen die Patienten komplexe und klinisch variable Spontanverläufe, so dass klinische Subgruppen definiert wurden, die sich nach dem Alter der Erstmanifestation, den erreichbaren motorischen Meilensteinen und der Überlebenserwartung richten. Die drei häufigsten SMA-Typen umfassen mit abnehmendem Schweregrad Typ 1–3, wobei die Übergänge zwischen den Verlaufstypen fließend sind [1].

Am frühesten manifestiert sich die SMA Typ 1 mit Krankheitsbeginn innerhalb der ersten sechs Lebensmonate. Unbehandelt erreichen die Säuglinge keinen der motorischen Meilensteine. Die Lebenserwartung beträgt weniger als zwei Jahre, häufigste Todesursache ist das Lungenversagen aufgrund einer Atrophie der Interkostalmuskulatur [1].

Mit abnehmendem Schweregrad erreichen die Patienten höhere motorische Meilensteine. Kinder mit SMA Typ 2 können ohne Hilfsmittel sitzen, sind in der Regel aber auf Unterstützung angewiesen, um in die Sitzposition zu gelangen. Bei diesen Patienten können sich im Krankheitsverlauf orthopädische Komplikationen wie Gelenkkontrakturen, progressive Skoliose und Ankylosen entwickeln [1].

Patienten mit SMA Typ 3 können freies Gehen erlernen. Klinisch kann eine progressive proximal betonte Muskelschwäche (Beine > Arme) auffallen. Im Unterschied zu Patienten mit SMA Typ 2 bleiben ihnen komorbide Skiosen meist erspart [1]. Aufgrund des progredienten Verlaufs ist

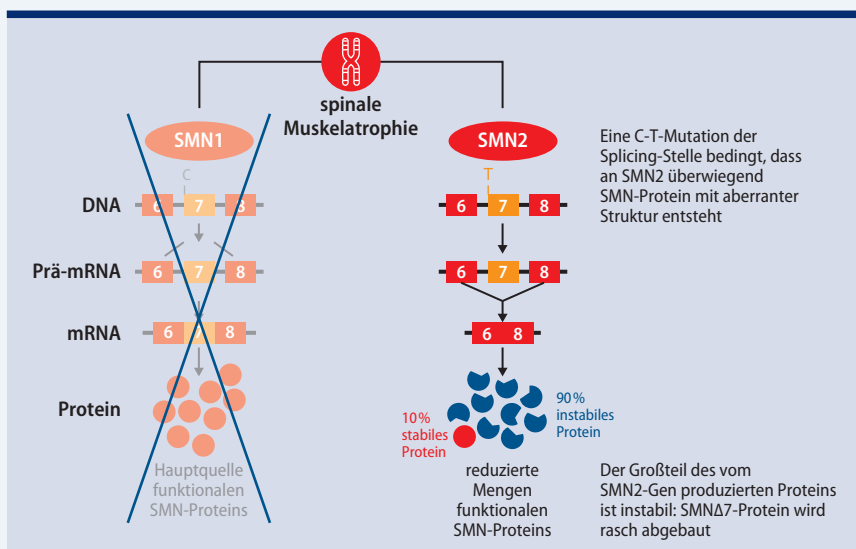


Abb. 1: Deletionen/Mutationen im SMN1-Gen als molekulare Ursache der spinalen Muskelatrophie (SMA) (modifiziert nach [7, 8])

ein Verlust der Gehfähigkeit mit der Zeit möglich [1].

SMA im Wandel begriffen

Seit der Entdeckung der monogenetischen Ursache der SMA und ihrer Modifikatoren vor 25 Jahren wurden enorme Fortschritte erzielt, so dass sich die SMA innerhalb kürzester Zeit zu einer behandelbaren Erkrankung gewandelt hat. Den Anfang machte die Zulassung eines Spleiß-modifikators, gefolgt von einem ersten vektorbasierten Gentherapeutikum. Beide Ansätze wirken einem SMN-Proteinmangel in den Motoneuronen entgegen. Weitere Prüfpräparate befinden sich in der fortgeschrittenen klinischen Testung. Für die behandelnden Ärzte erhöhen sich damit kontinuierlich die Chancen und Optionen, den Krankheitsprozess zu verlangsamen und im günstigsten Fall sogar aufzuhalten.

Ein wichtiger Aspekt, der dabei zunehmend eine Rolle spielt, sind die Auswirkungen eines ubiquitär verringerten SMN-Proteinspiegels auf die Funktionalität peripherer Organe. Denn es mehren sich die Hinweise, dass bei den schweren Formen der SMA auch Organe wie Herz und Gastrointestinaltrakt funktionell beeinträchtigt sein können (**Abb. 2**) [10]. Aus therapeutischer Sicht ist es deshalb sinnvoll, in diesen Fällen auch die reduzierten SMN-Proteinspiegel in der Peripherie hochzuregulieren [10].

Neue Phänotypen erwartet

Die Verfügbarkeit neuer pharmakologischer Therapieansätze weckt auch bei Patienten und ihren Angehörigen neue Erwartungen. Dabei dürften künftig auch SMA-Patienten vorstellig werden, die der bisherigen klassischen Kategorisierung in SMA-Typen phänotypisch nicht entsprechen [11].

Dennoch werden aufgrund der Komplexität der Erkrankung auch SMA-Patienten mit neuen Phänotypen meist auf eine umfassende, multidisziplinäre Versorgung angewiesen sein, die den Patienten neben der fachübergreifenden Diagnostik und

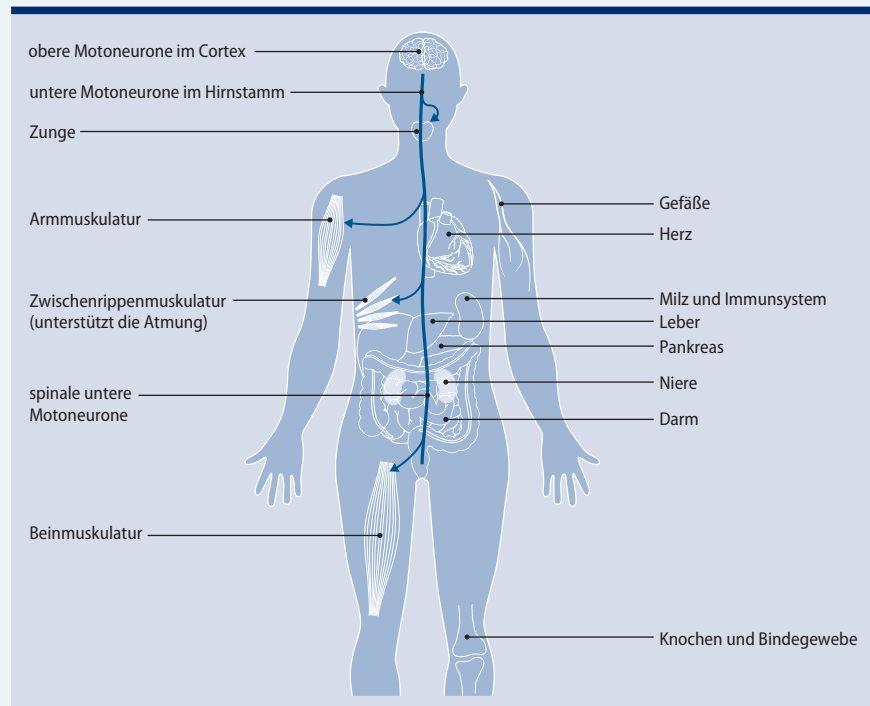


Abb. 2: Durch SMA funktionell beeinträchtigte Organe (modifiziert nach [1, 2, 10])

medikamentösen Behandlung auch Rehabilitationsmaßnahmen einschließlich Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung ermöglicht [12]. In Deutschland bieten spezialisierte Neuromuskuläre Zentren die erforderlichen Strukturen, so dass sich die Anbindung an ein SMA-Zentrum – vor allem bei schweren Formen der SMA – dringend empfiehlt [13].

Fazit für die Praxis

Die SMA ist eine seltene hereditäre Erkrankung, die unbehandelt progredient verläuft. Gegenwärtig befindet sich die Therapielandschaft der SMA in einem grundlegenden Wandel, da innovative Therapieansätze mit dem Potenzial verfügbar werden, die Progredienz der Erkrankung aufzuhalten. Patienten mit SMA bedürfen einer umfassenden multidisziplinären Versorgung und sollten an ein spezialisiertes SMA-Zentrum angebunden werden.

Literatur

1. Kolb SJ, Kissel JT, *Neurol Clin* 2015, 33:831–846
2. Wirth B et al., *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020, 21:231–261
3. Verhaart IEC et al., *Orphanet J Rare Dis* 2017, 12:124
4. Lefebvre S et al., *Cell* 1995, 80:155–165
5. Chaytow H et al., *Cell Mol Life Sci* 2018, 75:3877–3894
6. Sleight JN et al., *Dis Model Mech* 2011, 4:457–467
7. Lorson CL et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:6306–6311
8. Lorson CL, Adorphy EJ, *Nat Genet* 1998, 19:63–66
9. Butchbach MER, *Front Mol Biosci* 2016, 3:7
10. Yeo CJ et al., *Pediatr Neurol* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003>
11. Gusset N et al., *EUPESMA 2019: SMA European Survey on disease impact on general well-being and therapeutic expectations*
12. Mercuri E et al., *Neuromuscul Disord* 2018, 28:103–115
13. www.dgm.org/muskelerkrankungen/spinale-muskelatrophie (letzter Zugriff: 2.9.2020); die DGM (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.) ergänzt fortlaufend die Liste der behandelnden Kliniken