

# **Abschlussbericht zum Promotionsstipendium der Roland Ernst Stiftung für Gesundheitswesen**

## **1. Allgemeine Angaben**

### **1.1 Studientitel**

Longitudinale Erfassung der Fingerbeugekraft bei Patienten mit Spinaler Muskelatrophie zur Beurteilung der Krankheitsprogression unter genmodifizierender Therapie und zur Charakterisierung von Funktionsparametern

### **1.2 Förderungszeitraum**

01.10.2020 – 30.09.2021

### **1.3 Angaben zur Antragstellerin**

Frau cand. med. Anne Müller

Wartburgstraße 12a

01309 Dresden

Tel.: 0173 8141593

E-Mail: [anne\\_mueller@outlook.com](mailto:anne_mueller@outlook.com)

Die Antragstellerin Frau cand. med. Anne Müller studiert im 9. Fachsemester an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden. Sie hat ihre Promotionsarbeit im Oktober 2019 in der Abteilung Neuropädiatrie an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin und in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden begonnen.

## **2. Wissenschaftliche Zusammenfassung (Abstract)**

### **2.1 Hintergrund**

Innovative RNA-modifizierende- und Gensatz-Therapien verändern aktuell die Behandlung von Patienten mit 5q-assoziiertes Spinaler Muskelatrophie (SMA) grundlegend. Für die Empfehlungen zur Auswahl, Beginn oder Fortführung einer zielgerichteten Therapie werden objektive Funktionsparameter benötigt. Ziel der Studie ist die Evaluation und Charakterisierung der maximalen, isometrischen, willkürlichen Hand- und Fingerbeugekraft als prognostischer und prädiktiver Funktionsparameter im Krankheitsverlauf der SMA.

### **2.2 Methode**

In einem prospektiven, longitudinalen Studiendesign wurden über einen Zeitraum von 12 Monaten n= 39 Patienten mit SMA Typ 2 und 3 (n=16 Kinder, Durchschnittsalter 10 Jahre; n=23 Erwachsene, Durchschnittsalter 38 Jahre) unter standardisierten Bedingungen mit dem Weber Hand- und Fingerdynamometer HFD200 wiederholt untersucht. Zeitgleich mit der Applikation der medikamentösen Therapie (Nusinersen-Erhaltungstherapie) erfolgten neben Messungen der Hand- und Fingerbeugekraft, klinische (u.a. MRC sum score und FVC) sowie motorische Tests (Revised Upper Limb Module for SMA (RULM), Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)) entsprechend dem SMARtCARE Register Protokoll.

### **2.3 Ergebnisse**

Die Hand- und Fingerbeugekraft korrelierte stark positiv mit klinischen und motorischen Tests, dem SMA Typ, der Gehfähigkeit und der Anzahl der SMN2-Kopien der Betroffenen. Longitudinal konnte eine Verbesserung der Fingerbeugekraft der Patienten mit SMA unter Therapie mit Nusinersen nachgewiesen werden.

### **2.4 Schlussfolgerung**

Die Hand- und Fingerbeugekraft korreliert mit dem Schweregrad der spinalen Muskelatrophie. Die standardisierte Kraftmessung mit dem HFD200 kann sensitiv geringe Veränderungen der Hand- und Fingerbeugekraft untersucherunabhängig erfassen und ist daher ein vielversprechender und sensitiver Funktions- und Outcomeparameter.

### **3. Bericht über die Forschungsarbeit**

#### **3.1 Hintergrund und Stand der Forschung**

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene, lebenslimitierende neurodegenerative Krankheit. Durch Mutationen im *SMN1*-Gen erfolgt eine fortschreitende Degeneration der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark und Hirnstamm, welche zu einer progressiven Muskelatrophie und schlaffen Lähmung der Muskulatur führt. (Kolb & Kissel, 2015) Der klinische Phänotyp und Schweregrad variiert u.a. in Abhängigkeit der Anzahl der Kopien eines paralogen *SMN2*-Gens (eines „Ersatzgens“), welches nur unzureichende Mengen an funktionalen *SMN2*-Gen produziert (Lefebvre et al., 1997; Mailman et al., 2002). Entsprechend des Schweregrades und Erkrankungsbeginns erfolgt die Unterteilung der SMA historisch in vier Typen (Mattle & Mumenthaler, 2013). Bis vor wenigen Jahren existierte nur symptomatische Therapien für diese schwere Erkrankung. Seit 2017 stehen mit dem Splicing-Modifier Nusinersen (Finkel et al., 2017; Mercuri et al., 2018), seit 2019 mit der Gensatztherapie (Gene replacement therapy, GRT) mit Onasemnogene abeparvovec (Day et al., 2021; Mendell et al., 2021) und seit April 2021 mit dem oralen Splicing-Modifier Risdiplam (Baranello, Darras et al., 2021; Baranello, Gorni et al., 2021; Ratni et al., 2018) in Deutschland erstmals kausale Therapien für die SMA zur Verfügung.

Um den Krankheitsverlauf und damit die Wirksamkeit von individualisierten Therapien bei SMA beurteilen zu können, werden objektive Funktions- und Bioparameter benötigt (Günther et al., 2019). Die Mehrheit der etablierten motorischen Scores zur Beurteilung der SMA ist abhängig von den jeweiligen Untersuchern und bewertet schwerpunktmäßig die Kraftentwicklung der proximalen Muskulatur.

Die Kraft der distalen Hand- und Fingermuskulatur ist für die Patienten mit SMA und ihre Familien von entscheidender Bedeutung für die Durchführung alltagsrelevanter Tätigkeiten, z.B. zur Steuerung des elektrischen Rollstuhles und daher mit Lebensqualität assoziiert (McGraw et al., 2017). Durch die standardisierte Ermittlung der Hand- und Fingerbeugekraft (HFK) mit dem isometrischen Weber-Hand- und Fingerdynamometer (HFD200) soll ein objektiver Funktionsparameter zur Beurteilung der Kraftentwicklung unter genmodifizierender Therapie geschaffen werden.

## 3.2 Methoden

### *Studiendesign und Rekrutierung*

In der prospektiven, longitudinalen Studie wurde von Oktober 2019 bis Juni 2020 die HFK mit dem HFD200 bei  $n = 16$  Kindern ( $n = 8$  Mädchen,  $n = 8$  Jungen) und  $n = 23$  Erwachsene ( $n = 12$  Frauen,  $n = 11$  Männer) mit SMA Typ 2 und 3 untersucht. Die Patienten wurden aus der Abteilung Neuropädiatrie, dem SPZ und der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus rekrutiert.

Die Messungen der HFK sowie etablierte klinische und motorische Scores wurden regelmäßig im Rahmen des stationären Aufenthaltes zur Nusinersen-Erhaltungstherapie (Abb. 1) alle 4 Monate durchgeführt (Abb. 2).

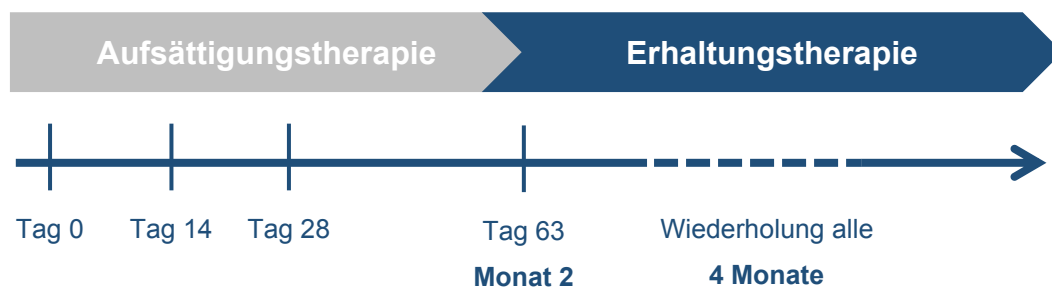


Abbildung 1: Applikationsschema von Nusinersen

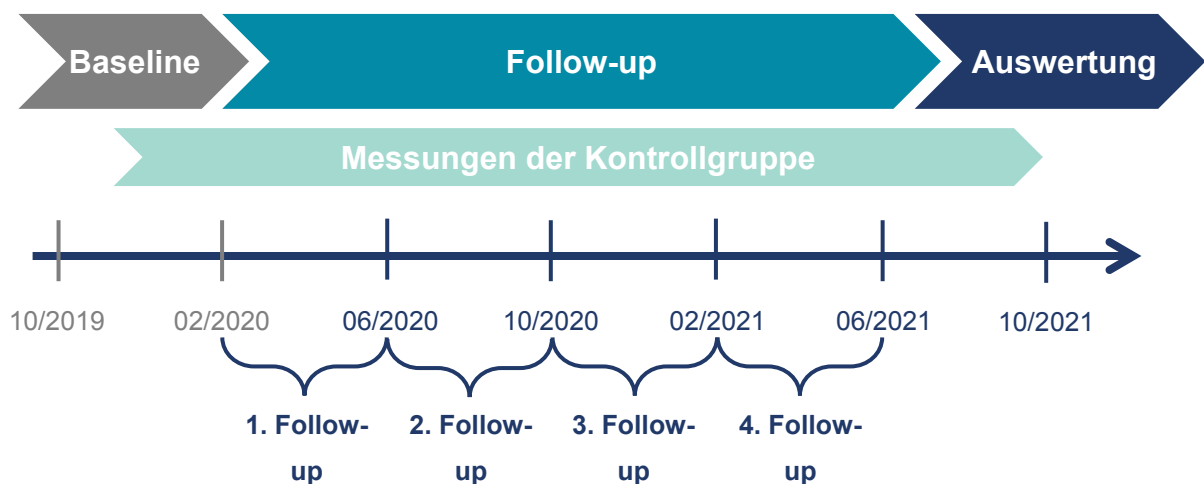


Abbildung 2: Arbeitsplan für den Förderzeitraum des Promotionsstipendiums

Parallel wurde die Fingerbeugekraft einer erwachsenen alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe ( $n = 60$ ) untersucht. Die gesunden Studienteilnehmer wurden im privaten und beruflichen Umfeld der Stipendiatin rekrutiert. Die Messung der HFK der Kontrollgruppe erfolgte parallel zu den Untersuchungen der Patienten mit SMA (Abb. 2). Etwa 35 Testpersonen aus der

Kontrollgruppe wurden nach einem Jahr wiederholt einbestellt, um, wie bei den erkrankten Studienteilnehmern, eine longitudinale Untersuchung der HFK zu ermöglichen.

Bei 43 % (n = 7) der pädiatrischen sowie jedem erwachsenen Patienten und Kontrollprobanden erfolgten zwei HFK-Messungen im Abstand von etwa einer Stunde zur Ermittlung der Intrarater-Variabilität. Bei den sehr jungen Patienten im Alter von 5 - 6 Jahren konnte die Wiederholungsmessung aufgrund der geringen Konzentrationsfähigkeit nicht durchgeführt werden.

### Statistische Analyse

Die HFK-Werte wurden zunächst deskriptiv untersucht. Danach erfolgte die Korrelation der Kraftwerte mit klinischen (u.a. Medical Research Council (MRC) sum score (Hughes et al., 1978; Kleyweg et al., 1991; Merlini et al., 2002; van Koningsveld et al., 2007; Wel et al., 2021), forcierte Vitalkapazität (FVC)) und motorischen Tests (Hammersmith Functional Motor Scale Extended (HFMSSE) (O'Hagen et al., 2007; Pera et al., 2017) und Revised Upper Limb Module (RULM) (Mazzone et al., 2017)). Anschließend erfolgte eine Subgruppenanalyse bezüglich SMA Typ, Gehfähigkeit und Anzahl der *SMN2*-Kopien.

### 3.3 Aktuelle Ergebnisse

Die HFK-Werte der Patienten mit SMA korrelierten mäßig bis sehr stark positiv mit etablierten klinischen und motorischen Tests (Abb. 3). Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit, milderen SMA Typen sowie mehr *SMN2*-Kopien zeigten signifikant höhere Kraftwerte (Abb. 4). Zwischen Oktober 2019 und Februar 2020 konnte ein Anstieg der Fingerbeugekraft unter Erhaltungstherapie mit Nusinersen nachgewiesen werden (Abb. 5 und 6).

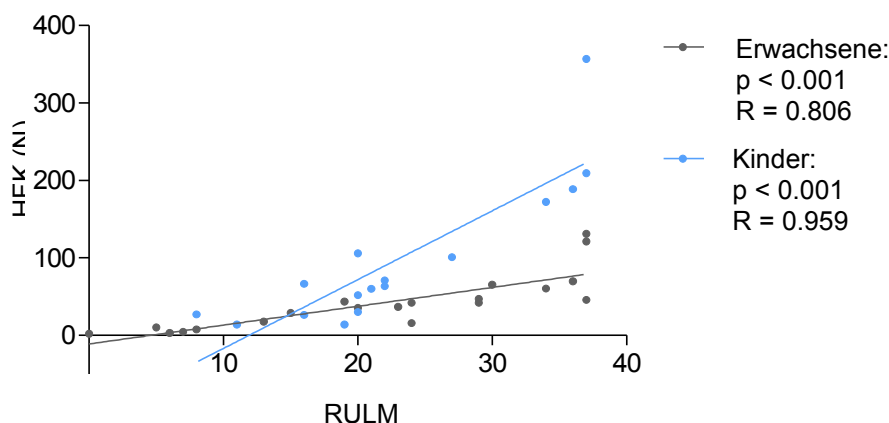


Abbildung 4: Partielle Korrelation (korrigiert nach Größe und Gewicht) RULM x Handbeugekraft (N)

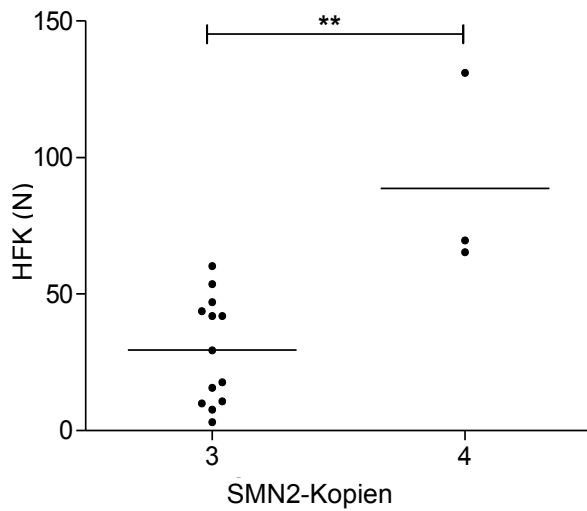


Abbildung 5: ANCOVAs (korrigiert nach Größe und Gewicht; \*\* $p < 0.01$ ) SMN2-Kopien x Fingerbeugekraft der Kinder (N)

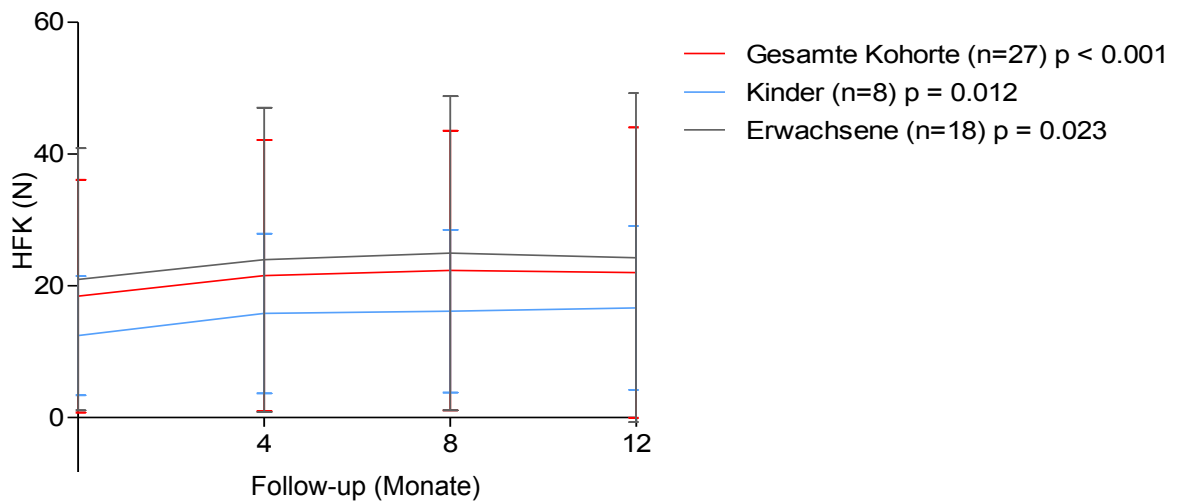


Abbildung 6: Verlauf der Fingerbeugekraft über 12 Monate (Friedman-Test)

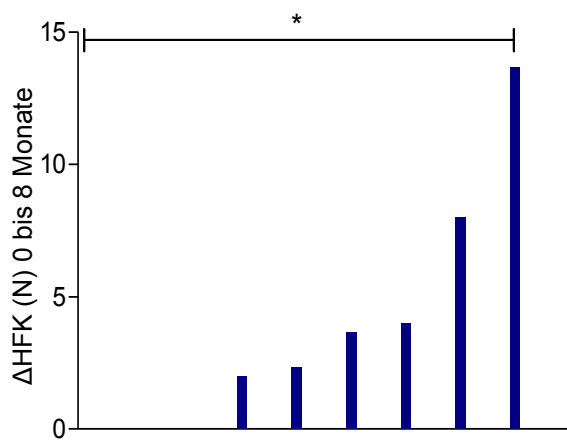


Abbildung 7: Absolute Änderung der Fingerbeugekraft von Baseline bis zum 12-monatigen Follow-up bei Kindern mit SMA (\* $p < 0.05$  Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)

Im Folgenden (Tabelle 1) werden die Ergebnisse während der einzelnen Förderperioden tabellarisch dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse der ersten und zweiten Förderperiode

Erste Förderperiode (Oktober 2019 – März 2021)	Zweite Förderperiode (April 2021 – Oktober 2021)
<p><b>Zwei neue pädiatrische Patienten</b> wurden in die Kohorte aufgenommen.</p>	<p>Im <b>Sommersemester 2021</b> ließ sich die Stipendiatin <b>zur Arbeit an der Promotion und Publikation vom Studium freistellen.</b></p>
<p>Das <b>3. Follow-up der HFK-Messungen der Patienten</b> wurde fertiggestellt, das und <b>4. Follow-up wurde begonnen.</b></p>	<p>Das <b>4. und letzte Follow-up der HFK-Messungen der Patienten</b> wurde fertiggestellt.</p>
<p>Ab Oktober 2020 Beginn der Arbeit an der <b>wissenschaftlichen Publikation</b> (Literaturrecherche, die Vorbereitung und statistische Auswertung der Kraftdaten).</p>	<p>In der zweiten Förderperiode erfolgten die <b>Text-, Tabellen- und Grafikerstellung für die wissenschaftliche Publikation.</b></p>
<p>Die HFK-Messungen der gesunden Kontrollgruppe aufgrund der Einschränkungen im Rahmen der COVID-19-Pandemie <b>4 Monate</b> ausgesetzt werden.</p>	<p>Die <b>HFK-Messungen der gesunden Kohorte (n=60)</b> konnten <b>weitergeführt</b> werden. Nach 1 Jahr wurden 58% (n=35) der Patienten wiedereinbestellt.</p> <p>Im <b>November 2021</b> werden die ersten Ergebnisse der Studie auf dem <b>Kongress der Gesellschaft für Neuropädiatrie 2021 in Salzburg</b> vorgestellt (Müller et al.). Die <b>Erstellung des Posters</b> ist bereits erfolgt.</p>

#### **4. Schlussfolgerung**

Der Einsatz von neuen, zielgerichteten Therapien bei neuromuskulären Erkrankungen erfordert die Charakterisierung von objektiven Funktionsparametern, die bei Verlust der Gehfähigkeit eingesetzt und bei seltenen Erkrankungen erhoben werden können. Durch die standardisierten, repetitiven Untersuchungen der HFK mit dem HFD200 konnten sensitiv bereits geringe Änderungen der distalen Muskelkraft dargestellt werden. Die Messung der HFK kann den Schweregrad der SMA untersucherunabhängig erfassen und den positiven Einfluss der Nusinersen-Erhaltungstherapie auf die Muskelkraft darstellen. HFK ist daher ein vielversprechender und sensitiver Funktionsparameter für die Evaluation der SMA.



## **5. Ausblick**

Im Wintersemester 2021/22 ließ sich die Stipendiatin erneut vom Medizinstudium freistellen, um die Promotionsarbeit in Form einer Monografie fertigzustellen.

Die Messungen der gesunden Kontrollgruppe werden voraussichtlich im November 2021 fertiggestellt.

Die Veröffentlichung der wissenschaftlichen Publikation ist für Winter 2021 in einem neurologischen oder neuropädiatrischen peer reviewed Journal vorgesehen.

Eine Vorstellung der ersten Ergebnisse erfolgt auf der 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) in Salzburg (Müller et al.). Es ist eine Posterpräsentation in Präsenz auf der Tagung durch die Stipendiatin vorgesehen. Die Kosten für die Tagung werden durch das Stipendium der Roland Ernst Stiftung für Gesundheitswesen gedeckt.

## **6. Danksagung**

Die Förderung durch die Roland Ernst Stiftung für Gesundheitswesen ermöglichte der Stipendiatin die Durchführung der Studie während ihres Medizinstudiums. Insbesondere durch die Freistellung vom Studium im Sommersemester 2021 konnten große Fortschritte bei der Fertigstellung der wissenschaftlichen Publikation, eines Kongressbeitrages und dem Beginn der Promotionsschrift erzielt werden. Außerdem konnten die Kosten für die Teilnahme an der 46. Tagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Salzburg durch das Stipendium gedeckt werden. Die finanzielle Förderung durch das Promotionsstipendium der Roland Ernst Stiftung für Gesundheitswesen trug maßgeblich zur zeitgerechten Durchführung des gesamten Vorhabens bei.

## 7. Literaturverzeichnis

- Baranello, G., Darras, B. T., Day, J. W., Deconinck, N., Klein, A., Masson, R., Mercuri, E., Rose, K., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Khwaja, O., Kletzl, H., Scalco, R. S., Seabrook, T., Fontoura, P. & Servais, L. (2021). Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*, 384(10), 915–923. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2009965>
- Baranello, G., Gorni, K., Daigl, M., Kotzeva, A., Evans, R., Hawkins, N., Scott, D. A., Mahajan, A., Muntoni, F. & Servais, L. (2021). Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1002/cpt.2247>
- Day, J. W., Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Connolly, A. M., Crawford, T. O., Darras, B. T., Iannaccone, S. T., Kuntz, N. L., Peña, L. D. M., Shieh, P. B., Smith, E. C., Kwon, J. M., Zaidman, C. M., Schultz, M., Feltner, D. E., Tauscher-Wisniewski, S., Ouyang, H., Chand, D. H., Sproule, D. M., . . . Mendell, J. R. (2021). Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 20(4), 284–293. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00001-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00001-6)
- Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., Chiriboga, C. A., Saito, K., Servais, L., Tizzano, E., Topaloglu, H., Tulinius, M., Montes, J., Glanzman, A. M., Bishop, K., Zhong, Z. J., Gheuens, S., Bennett, C. F., Schneider, E., . . . Vivo, D. C. de (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine*, 377(18), 1723–1732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
- Günther, R., Neuwirth, C., Koch, J. C., Lingor, P., Braun, N., Untucht, R., Petzold, D., Weber, M. & Hermann, A. (2019). Motor Unit Number Index (MUNIX) of hand muscles is a disease biomarker for adult spinal muscular atrophy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(2), 315–319. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.11.009>

- Hughes, R., Newsom-Davis, J. M., Perkin, G. D. & Pierce, J. M. (1978). CONTROLLED TRIAL OF PREDNISOLONE IN ACUTE POLYNEUROPATHY. *Lancet (London, England)*, 312(8093), 750–753. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92644-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92644-2)
- Kleyweg, R. P., van der Meché, F. G. & Schmitz, P. I. (1991). Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle & nerve*, 14(11), 1103–1109. <https://doi.org/10.1002/mus.880141111>
- Kolb, S. J. & Kissel, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic clinics*, 33(4), 831–846. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Lefebvre, S., Burlet, P., Liu, Q., Bertrand, S., Clermont, O., Munnich, A., Dreyfuss, G. & Melki, J. (1997). Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nature genetics*, 16(3), 265–269. <https://doi.org/10.1038/ng0797-265>
- Mailman, M. D., Heinz, J. W., Papp, A. C., Snyder, P. J., Sedra, M. S., Wirth, B., Burghes, A. H. M. & Prior, T. W. (2002). Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 4(1), 20–26. <https://doi.org/10.1097/00125817-200201000-00004>
- Mattle, H. & Mumenthaler, M. (2013). *Neurologie* (13. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG. <http://ebooks.thieme.de/9783133800136>
- Mazzone, E. S [Elena S.], Mayhew, A., Montes, J., Ramsey, D., Fanelli, L., Young, S. D., Salazar, R., Sanctis, R. de, Pasternak, A., Glanzman, A., Coratti, G., Civitello, M., Forcina, N., Gee, R., Duong, T., Pane, M., Scoto, M., Pera, M. C [Maria Carmela], Messina, S., . . . Mercuri, E. (2017). Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & Nerve*, 55(6), 869–874. <https://doi.org/10.1002/mus.25430>
- McGraw, S., Qian, Y., Henne, J., Jarecki, J., Hobby, K. & Yeh, W.-S. (2017). A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC neurology*, 17(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0853-y>
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S. A., Lehman, K. J., McColly, M., Lowes, L. P., Alfano, L. N., Reash, N. F., Iammarino, M. A., Church, K. R., Kleyn, A., Meriggioli, M. N. &

- Shell, R. (2021). Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurology*, 78(7), 834–841. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1272>
- Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E. S [Elena S.], Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R. H., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J., Kirschner, J., Iannaccone, S. T., Crawford, T. O., . . . Sejersen, T. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders : NMD*, 28(2), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
- Merlini, L., Mazzone, E. S [Elena Stacy], Solari, A. & Morandi, L. (2002). Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy. *Muscle & nerve*, 26(1), 64–70. <https://doi.org/10.1002/mus.10166>
- Müller, A., Weber, C., Claus, N., Lehnert, I., Freigang, M., Drebes, J., Günther, R. & Hagen, M. von der. P5.35 „Handlesen“ – Hand- und Fingerbeugekraft als sensitiver Funktionsparameter für Patienten mit 5q-assoziiierter Spinaler Muskelatrophie. In *Neuropädiatrie für Klinik und Praxis 2021*.
- O'Hagen, J. M., Glanzman, A. M., McDermott, M. P., Ryan, P. A., Flickinger, J., Quigley, J., Riley, S., Sanborn, E., Irvine, C., Martens, W. B., Annis, C., Tawil, R., Oskoui, M., Darras, B. T., Finkel, R. S. & Vivo, D. C. de (2007). An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular disorders : NMD*, 17(9-10), 693–697. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.05.009>
- Pera, M. C [Maria C.], Coratti, G., Forcina, N., Mazzone, E. S [Elena S.], Scoto, M., Montes, J., Pasternak, A., Mayhew, A., Messina, S., Sframeli, M., Main, M., Lofra, R. M., Duong, T., Ramsey, D., Dunaway, S., Salazar, R., Fanelli, L., Civitello, M., Sanctis, R. de, . . . Mercuri, E. (2017). Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC neurology*, 17(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0790-9>
- Ratni, H., Ebeling, M., Baird, J., Bendels, S., Bylund, J., Chen, K. S., Denk, N., Feng, Z., Green, L., Guerard, M., Jablonski, P., Jacobsen, B., Khwaja, O., Kletzl, H., Ko, C.-P., Kustermann, S., Marquet, A., Metzger, F., Mueller, B., . . . Mueller, L. (2018). Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor

Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Journal of medicinal chemistry*, 61(15), 6501–6517. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00741>

van Koningsveld, R., Steyerberg, E. W., Hughes, R. A. C., Swan, A. V., van Doorn, P. A. & Jacobs, B. C. (2007). A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *The Lancet Neurology*, 6(7), 589–594. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70130-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70130-8)

Wel, B. de, Goosens, V., Sobota, A., van Camp, E., Geukens, E., van Kerschaver, G., Jagut, M., Claes, K. & Claeys, K. G. (2021). Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *Journal of neurology*, 268(3), 923–935. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10223-9>