

# Modifikation des Phänotyps der proximalen spinalen Muskelatrophie (SMA) durch die SMN2-Genkopie

Klaus Zerres<sup>1</sup>, Tiemo Grimm<sup>2</sup>, Sabine Rudnik-Schöneborn<sup>1</sup>

1) Institut für Humangenetik, RWTH Aachen

2) Institut für Humangenetik, Universität Würzburg

## Zusammenfassung

Der verantwortliche Gendefekt der autosomal rezessiv erblichen proximalen spinalen Muskelatrophie (SMA) ist durch den Funktionsverlust des SMN1-Gens mit einer in der überwiegenden Zahl der Fälle homozygoten Deletion des SMN1-Gens charakterisiert. Das SMN-Gen liegt auf dem humanen Chromosom 5 in zwei Kopien vor, dem SMN1- und dem SMN2-Gen. Das zu 99% identische SMN2-Gen kodiert jedoch nur einen im Vergleich zum SMN1-Gen sehr kleinen Anteil an vollständigem (full-length) SMN-Protein. Die Analyse der SMN2-Kopienzahl zeigt einen statistischen Zusammenhang zwischen Schweregrad und Anzahl der SMN2-Kopienzahl, die den Mangel an SMN1-Kopien offensichtlich mildern oder sogar ganz kompensieren kann. Es müssen jedoch weitere modifizierende Faktoren für den Phänotyp existieren, da bei der identischen Anzahl an SMN2-Kopien verschiedene SMA-Typen auftreten können. Eine individuelle Vorhersage des Krankheitsverlaufes ist demnach auf der Basis der SMN2-Kopienzahl alleine nicht möglich.

**Schlüsselwörter:** Proximale spinale Muskelatrophie, Schweregrad, Modifikation, SMN2-Kopie

## Modification of the phenotype of proximal spinal muscular atrophy by the SMN2 gene copy number

### Abstract

The gene defect responsible for autosomal recessive infantile spinal muscular atrophy (SMA) is the SMN1 gene which shows homozygous deletions in the majority of patients. The SMN gene is present in two copies on the human chromosome 5, the SMN2 gene being 99% identical with the SMN1 gene. SMN2 expresses only a small amount of full length SMN protein in comparison to the SMN1 copy. The analysis of the SMN2 copy number reveals an inverse correlation between severity and SMN2 copies in patients with SMN1 gene deletions. Protein expression in patients with milder forms of SMA is provided by an increase in SMN2 copy number, most likely as a consequence of gene conversion. Since identical SMN2 copy numbers can be detected in either SMA type, additional modifying factors must exist to modulate the phenotype. An individual prediction of the disease course on the basis of the SMN2 copy number alone is thus not applicable.

**Key words:** Proximal spinal muscular atrophy, severity, modification, SMN2 copy

Das klinische Bild der proximalen spinalen Muskelatrophien ist durch präzise klinische Beschreibungen seit mehr als 100 Jahren gut bekannt, es wurde aber erst mit Identifizierung des verantwortlichen SMN (survival motor neuron)-Gens eine sichere molekulare Diagnosestellung möglich (Lefebvre et al., 1995). Bei mehr als 90% der Fälle liegt eine homozygote Deletion des SMN1-Gens vor. In einem kleinen Teil der Fälle lässt sich eine andere Mutation (z.B. Punktmutation) des SMN1-Gens nachweisen.

Der Krankheitsverlauf der proximalen spinalen Muskelatrophie ist äußerst variabel. Die heute gängige Klassifikation richtet sich nach dem Erkrankungsbeginn und den erreichten Meilensteinen (Tab. 1) Das klinische Bild zeigt auch innerhalb einer Gruppe erhebliche Unterschiede und geht an den jeweiligen Typengrenzen fließend in die andere Gruppe über. Progredienz und Lebenserwartung korrelieren in jeder Gruppe wiederum mit dem Krankheitsbeginn, so dass die Krankheitsverläufe in ihrer Gesamtheit eher einem Kontinuum und weniger definierten Typen entsprechen. Die Zuordnung zu benachbarten Typen kommt im Laufe der motorischen Entwicklung durchaus vor, muss im Einzelfall jedoch nicht für einen sehr unterschiedlichen Verlauf sprechen. Es können im Einzelfall geringe Unterschiede der Muskelkraft darüber entscheiden, ob eine Funktion gerade noch oder gerade nicht mehr erlernt wird. Das Todesalter ist kein sicherer Parameter, da vor allem bei chronischeren Verlaufsformen der Tod z.B.

**Tab 1 Klassifikation und prognostische Parameter der autosomal rezessiven proximalen SMA, Daten nach Kaplan-Meier-Überlebenskurven auf der Basis von 445 Patienten (Zerres und Rudnik-Schöneborn, 1995)**

SMA Typ	Definition	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Erkrankungsbeginn in %				
		2 Jahre	4 Jahre	10 Jahre	20 Jahre	40 Jahre
I	Sitzen nicht möglich	32	18	8	0	0
II	Sitzen erlernt, freies Gehen nicht möglich	100	100	98	77	..

SMA Typ	Definition	Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der Gehfähigkeit nach Erkrankungsbeginn in %				
		2 Jahre	4 Jahre	10 Jahre	20 Jahre	40 Jahre
IIIa	Gehen möglich, Beginn < 3 Jahre	98	95	73	44	34
IIIb	Normale Entwicklung, Beginn 3-30 Jahre	100	100	97	89	67
IV	Beginn > 30 Jahre	(Daten nicht verfügbar)				

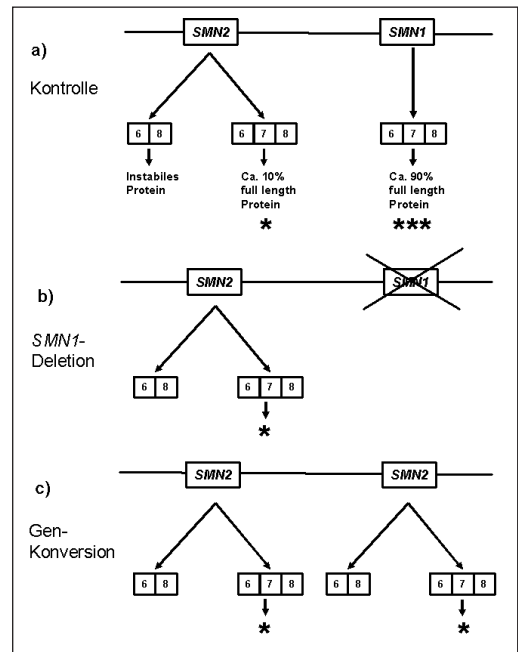
akut durch eine Pneumonie verursacht werden kann, ohne dass dies eine zuverlässige Einflussgröße darstellen würde. Tabelle 1 fasst die Lebenserwartung von Patienten der Typen I und II bzw. den Erhalt der Gehfähigkeit bei Typ III zusammen.

Da der überwiegende Teile aller Fälle unabhängig vom klinischen Verlauf die typische homozygote Deletion des *SMN1*-Gens zeigt, müssen weitere Faktoren den Krankheitsverlauf bestimmen. Die Analyse von Geschwisterfällen erlaubt eine Vorstellung davon, welchen Beitrag erbliche Faktoren am klinischen Verlauf haben können. Zwillingsdaten, die eine Angabe über die Heritabilität erlauben würden, liegen hierzu leider nicht vor. Die Analyse zeigt, dass vor allem bei Geschwistern mit einer SMA I-II sehr ähnliche Verläufe vorliegen, während sich bei der SMA III hinsichtlich des Erkrankungsbeginns und der Schwere häufiger diskordante Geschwisterschaften finden lassen (Rudnik-Schöneborn et al., 1994).

**Molekulare Basis der SMA**

Die molekulare Basis der SMA ist komplexer, als zunächst zu erwarten war. Das *SMN*-Gen liegt in zwei Kopien (*SMN1* und *SMN2*) vor, die eine Übereinstimmung von mehr als 99% aufweisen. Von besonderer Bedeutung ist die C-T-Transition in Exon 7 des *SMN2*-Gens, die zur Inaktivierung eines „exonic splice enhancers“ und zum alternativen Splicen von Exon 7 (und Exon 3 und 5) in der mRNA führt. Die mRNA ohne Exon 7 wird nicht translatiert, sie ist instabil (Abb. 1).

Während bei SMA I-Patienten meist eine Deletion des *SMN1*-Gens vorliegt, kommt es bei der Mehrzahl der SMA II und III-Patienten zu einer Genkonversion von einer *SMN1*-Kopie zu einer *SMN2*-Kopie. Demnach weisen SMA-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung eine erhöhte *SMN2*-Kopienzahl auf. Da die Anzahl der *SMN2*-Kopien variabel ist und das *SMN2*-Gen in einem kleinen Anteil (full-length)-Protein liefert, liegt die Annahme nahe, dass die Kopienzahl den Schweregrad der Erkrankung beeinflusst. Mit der Möglichkeit des Nachweises der *SMN2*-Kopienzahl konnte der Zusammenhang zwischen Schwere der SMA und *SMN2*-Kopienzahl untersucht werden. In Tabelle 2 sind die verfügbaren Daten zu den *SMN2*-Kopienzahlen in der Normalbevölkerung gelistet, während Tabelle 3 die Ergebnisse der Patienten-Studien zusammenfasst. Abbildung 2 erlaubt einen Vergleich der Befunde bei Patienten und Kontrollen und macht einen Zusammenhang zwischen SMA-Typ und *SMN2*-Kopienzahl deutlich. Sie belegt aber gleichzeitig, dass die *SMN2*-Kopienzahl keine individuelle Vorhersage des Krankheitsverlaufes ermöglicht. Nur bei dem Nachweis von 4 *SMN2*-Kopien kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine milde SMA vorhergesagt werden, während 2 oder 3 Kopien sowohl bei SMA I als auch bei SMA III vorliegen können.



**Abb 1 Schematische Darstellung der SMN-Proteinsynthese in Abhängigkeit vom Vorhandensein der SMN1- bzw. SMN2-Kopien.**

Es ist jeweils nur ein Allel dargestellt, verschiedene Compound-situationen sind möglich.  
 a) Normalallele  
 b) SMA-Allel bei *SMN1*-Deletion (typisch für SMA I)  
 c) SMA-Allel mit Genkonversion (typisch für SMA III)

\* Geringer Anteil an vollständigem (full-length)-Protein  
 \*\*\* Hoher Anteil an vollständigem (full-length)-Protein

**Weitere Evidenzen für den Einfluss der SMN2-Kopienzahl auf das klinische Bild**

Es existieren Beschreibungen einzelner unter dem Bild einer axonalen Neuropathie imponierender Patienten mit einer homozygoten *SMN1*-Deletion, die lediglich eine einzige *SMN2*-Kopie aufweisen (Korinthenberg et al., 1997). Andere schwer betroffene SMA I-Patienten mit nur einer *SMN2*-Kopie entsprechen der „early lethal SMA“ oder „congenital SMA“ mit postnataler Ateminsuffizienz und häufig kongenitalen Gelenkkontrakturen (MacLeod et al., 1999; Devrient et al., 1996; Garcia-Cabezas et al., 2004). Nach derzeitigem Kenntnisstand wird davon ausgegangen, dass Menschen ohne eine *SMN*-Genkopie nicht lebensfähig sind.

Umgekehrt zeigen Befunde von Menschen mit sehr hohen Kopienzahlen des *SMN2*-Gens, dass diese das klinische Bild abschwächen bzw. gänzlich verhindern können. Die Mehrzahl der Patienten mit einer SMA Typ III haben 3 bis 4 *SMN2*-Kopien, selten sind noch höhere Kopienzahlen (bis zu 8) bei milden Verläufen mit einem Beginn nach dem 20. Lebensjahr

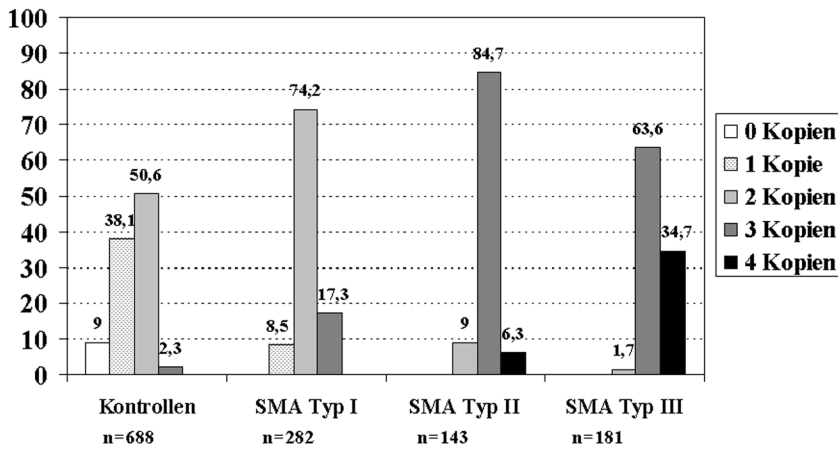


Abb 2 Prozentuale Verteilung der SMN2-Kopien bei Kontrollen und SMA-Patienten der Typen I-III.

Daten aus den in Tabelle 2 und 3 genannten Studien.

Tab 2 SMN2-Kopienzahl bei Kontrollpersonen aus der Normalbevölkerung

Autor/Jahr	SMN2-Kopienzahl					n
	0	1	2	3	4	
McAndrew et al., 1997	4	25	23	2	0	54
Gerard et al., 2000	8	37	43	2	0	90
Mailman et al., 2002	14	32	50	1	0	97
Corcia et al., 2002	15	58	91	3	0	167
Anhuf et al., 2003	9	38	48	5	0	100
Ogino et al., 2003	12	72	93	3	0	180
<b>Summe</b>	<b>62</b> (9,0 %)	<b>262</b> (38,1%)	<b>348</b> (50,6%)	<b>16</b> (2,3%)	<b>0</b> (0%)	<b>688</b>

nachgewiesen worden (Vitali et al., 1999). Ein Teil der nicht-betroffenen Anverwandten von SMA-Patienten, die ebenfalls homozygote *SMN1*-Deletionen tragen, haben hohe *SMN2*-Kopienzahlen, die damit eine Ausprägung der Erkrankung weitgehend unterdrücken können (Prior et al. 2004). Prior et al. (2004) beschreiben ferner eine Geschwisterschaft, bei der die Indexpatientin eine SMA I mit zwei *SMN2*-Kopien aufweist und bei dem Bruder fünf *SMN2*-Kopien vorliegen. Der Bruder wurde pränatal getestet und zeigte im Alter von 6 Monaten keine Anzeichen einer Muskelschwäche.

Im Tierreich gibt es kein natürliches Modell für die SMA, da Lebewesen bis zu den Primaten nur über eine *SMN*-Kopie verfügen. Bei Mäusen ist das Ausschalten dieses Gens letal (Schrank et al., 1997), das Einführen des humanen *SMN2*-Gens in transgene Mäuse kompensiert diesen Mangel jedoch und führt zu unterschiedlichen

klinischen Bildern, die einer SMA entsprechen (Monani et al., 2000; Hsieh-Li et al., 2000; Jablonka et al., 2000).

#### Andere modifizierende Faktoren

Die Beobachtung seltener Familien mit SMA Typ II bzw. III mit Geschwistern ohne klinische Symptomatik, die neben der homozygoten *SMN1*-Deletion die gleichen molekularen Veränderungen aufweisen, sind Beleg für die Existenz weiterer modifizierender Faktoren, die bisher nicht bekannt sind (Helmken et al., 2003). In diesen Familien lag die *SMN2*-Kopienzahl bei Betroffenen und gesunden Anverwandten zwischen 2 und 4 und entsprach damit dem, was man bei den jeweiligen SMA-Typen erwarten würde. Das Gleiche gilt auch für diskordant verlaufende Geschwisterschaften, die sich im Hinblick auf die *SMN*-Kopienzahl keineswegs unterscheiden müssen (Helmken et al., 2003; Prior et al., 2004).

Der pathogenetische Beitrag weiterer Gene, die in der *SMN*-Region lokalisiert (*NAIP*, *BTF2p44*, *H4F5*) und in Abhängigkeit von der Deletionsgröße mitbeteiligt sind, ist noch nicht vollständig geklärt, nach heutigem Kenntnisstand jedoch eher von untergeordneter Bedeutung. Das Vorhandensein oder Fehlen des *NAIP*-Gens korreliert mit der Zahl der *SMN2*-Kopien und hat wahrscheinlich keine eigenständige Wirkung, zumal homozygote *NAIP*-Deletionen allein nicht zu einer Symptomatik führen.

#### Der Einfluss des SMN-Gens auf den Verlauf anderer Motoneuronerkrankungen

Es lag nahe, den Zusammenhang zwischen *SMN2*-Kopienzahl und Prognose bei anderen Motoneuronerkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ebenfalls zu untersuchen. In verschiedenen Studien, die von Veldink et al. (2001) zusammengefasst wurden, zeigte sich, dass der Anteil der sporadischen ALS-Patienten mit einer homozygoten *SMN2*-Deletion gegenüber Kontrollen signifikant erhöht war (6,2%-16% gegenüber normalen Kontrollen mit 4-5%). Die Patienten der niederländischen Untersuchung wiesen darüber hinaus im Vergleich zu den nicht-deletierten ALS-Patienten einen früheren Erkrankungsbeginn und eine kürzere Überlebenszeit auf (Veldink et al., 2001). In der französischen ALS-Forscherguppe (Corcia et al., 2002) wurde bei Patienten eine statistisch signifikant höhere Zahl an heterozygoten *SMN1*-Deletionen gefunden, während sich für die *SMN2*-Kopienzahl gegenüber

Tab 3 SMN2-Kopienzahl bei SMA-Patienten der Typen I-III

Autor/Jahr	SMN2-Kopienzahl					
	Typ	1	2	3	4	n
Vitali et al., 1999	I	0	3	2	0	5
	II	0	0	7	0	7
	III	0	0	1	4	5
Gerard et al., 2000	I	0	5	5	0	10
	II	0	0	4	0	4
	III	0	0	1	2	3
Feldkötter et al., 2002	I	13	138	37	0	188
	II	0	12	90	8	110
	III	0	3	39	35	77
Harada et al., 2002	I	1	7	3	0	11
	II	0	0	14	0	14
	III	0	0	1	1	2
Mailman et al., 2002	I	7	43	2	0	52
	II	-	-	-	-	-
	III	0	0	70	20	90
Ogino et al., 2003	I	3	13	0	0	16
	II	0	1	6	1	8
	III	0	0	3	1	4

Kontrollen kein Unterschied zeigte. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen durchaus für einen Einfluss der SMN-Expression auf die Stabilität und Funktion von Motoneuronen, erlauben im Einzelfall jedoch keine prognostische Hilfestellung. Es ist bislang unklar, wie man sich eine mögliche Interaktion vorzustellen hat, da bei Patienten mit zwei *SMN1*-Kopien oder auch nur einer intakten *SMN1*-Kopie so viel SMN-Protein gebildet wird, dass eine *SMN2*-Deletion biochemisch nicht ins Gewicht fallen kann.

Zukünftige Studien werden sich auch vermehrt mit posttranskriptionellen bzw. epigenetischen Einflüssen auf Motoneuronerkrankungen auseinandersetzen müssen. Klinisch wird z.B. schon lange ein Geschlechtseinfluss bei der SMA beobachtet, in der Form, dass bei der SMA III ab der Pubertät deutlich weniger Frauen erkranken und bei diskordanten Geschwistern das klinische Bild im weiblichen Geschlecht oft milder ist oder sogar subklinisch verläuft (Hausmanowa-Petrusewicz et al., 1979; Zerres und Rudnik-Schöneborn, 1995; Hahnen et al., 1995). Dies spricht möglicherweise für einen protektiven Effekt weiblicher Geschlechtshormone bei der milden SMA. Analog erkranken bis zu einem Alter von ca. 60 Jahren auch bei der ALS erheblich mehr Männer als Frauen (Haverkamp et al., 1995). Bei ei-

nem transgenen Tiermodell für die ALS wurde ein späterer Beginn und ein günstigerer Verlauf bei weiblichen Mäusen mit humanem *SOD1*-Gen festgestellt und dies mit höheren Östrogenspiegeln in Verbindung gebracht (Veldink et al., 2003). Zusammenfassend gibt es durchaus einen klinisch bedeutsamen Zusammenhang zwischen *SMN2*-Kopienzahl und Schweregrad der proximalen SMA, der à priori jedoch keine individuelle Vorhersage des Verlaufes erlaubt, da die *SMN2*-Kopien funktionell nicht als equivalent anzusehen sind. Der genetische Hintergrund und andere Faktoren, die den Splicemechanismus oder die Expression des SMN-Proteins beeinflussen, spielen für den Vorderhornzelluntergang bei der SMA und möglicherweise auch bei anderen Motoneuronerkrankungen eine wichtige Rolle. Weitere Untersuchungen werden dazu beitragen, unser Verständnis für die Pathogenese und Ansätze für eine mögliche therapeutische Beeinflussung der SMA zu verbessern.

**Literatur**

Anhuf D, Eggemann T, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K (2003) Determination of *SMN1* and *SMN2* copy number using TaqMan™ technology. Hum Mutat 22:74-78.

Corcia P, Mayeux-Portas v, Khoris J et al. (2002) Abnormal *SMN1* gene copy number is a susceptibility factor for amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 51:243-246.

Cusin V, Clermont O, Gérard B, Chantreau D, Elion J (2003) Prevalence of *SMN1* deletion and duplication in carrier and normal populations: implication for genetic counselling. J Med Genet 40:E39.

Devriendt K, Lammens M, Schollen E et al. (1996) Clinical and molecular genetic features of congenital spinal muscular atrophy. Ann Neurol 40:731-738.

Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B (2002) Quantitative analyses of *SMN1* and *SMN2* based on real-time light-cycler PCR: a fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet 70:358-368.

Garcia-Cabezas MA, Garcia-Alix A, Martin Y et al. (2004) Neonatal spinal muscular atrophy with multiple contractures, bone fractures, respiratory insufficiency and 5q13 deletion. Acta Neuropathol (Berl) 107:475-478.

Gérard B, Ginet N, Matthijs G et al. (2000) Genotype determination at the survival motor neuron locus in a normal population and SMA carriers using competitive PCR and primer extension. Hum Mutat 16:253-263.

Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH (1995) Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. Brain 118:707-719.

Hahnen E, Forkert R, Marke C et al. (1995) Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the *SMN* gene in unaffected individuals. Hum Mol Genet 4:1927-1933.

Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH et al. (2002) Correlation between *SMN2* copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three *SMN2* copies fail to rescue some patients from the disease severity. J Neurol 249:1211-1219.

Hausmanowa-Petrusewicz I, Zaremba J, Borkowska J (1979) Chronic form of childhood spinal muscular atrophy: are the problems really solved? J Neurol Sci 43:313-327.



Helmken C, Hofmann Y, Schoenen F et al. (2003) Evidence for a modifying pathway in SMA discordant families: reduced *SMN* level decreases the amount of its interacting partners and *Htra2*-beta1. *Hum Genet* 114:11-21.

Hsieh-Li H, Chang J-G, Jong Y-J et al. (2000) A mouse model for spinal muscular atrophy. *Nature genetics* 24:66-70.

Jablonka S, Schrank B, Kralewski M et al. (2000) Reduced survival motor neuron (*smn*) dose in mice leads to motor neuron degeneration: an animal model for spinal muscular atrophy type III. *Hum Mol Genet* 9:341-346.

Korinthenberg R, Sauer M, Ketelsen UP et al. (1997) Congenital axonal neuropathy caused by deletions in the spinal muscular atrophy region. *Ann Neurol* 42:364-368.

Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S et al. (1995) Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 80:155-165.

MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA (1999) Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 3:65-72.

Mailman MD, Heinz JW, Papp AC et al. (2002) Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification the phenotype by *SMN2*. *Genet Med* 4:20-26.

McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR et al. (1997) Identification of proximal spinal muscular atrophy carriers and patients by analyses of *SMN1* and *SMN2* copy number. *Am J Hum Genet* 60:1411-1422.

Monani UR, Sendtner M, Coover DD et al. (2000) The human centromeric survival motor neuron gene (*SMN2*) rescues embryonic lethality in *Smn*<sup>-/-</sup> mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 9:333-339.

Ogino S, Gao S, Leonard DGB, Paessler M, Wilson RB (2003) Inverse correlation between *SMN1* and *SMN2* copy numbers: evidence for gene conversion from *SMN2* to *SMN1*. *Eur J Hum Genet* 11:275-277.

Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ (2004) Homozygous *SMN1* deletions in unaffected members and modification of the phenotype by *SMN2*. *Am J Med Genet* 130A:307-310.

Rudnik-Schöneborn S, Morgan G, Röhrig D, Wirth B, Zerres K (1994) Autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy in 101 sibs out of 48 families: clinical picture, influence of gender and genetic implications. *Am J Med Genet* 51:70-76.

Schrank B, Götz R, Gunnensen JM, Ure JM, Toyka KV, Smith AG, Sendtner M (1997) Inactivation of the survival motor neuron gene, a candidate gene for human spinal muscular atrophy, leads to massive cell death in early mouse embryos. *PNAS USA* 94:9920-9925.

Veldink JH, van den Berg LH, Cobben JM et al. (2001) Homozygous deletion of the survival motor neuron 2 gene is a prognostic factor in sporadic ALS. *Neurology* 56:753-757.

Veldink JH, Bär PR, Joosten EAJ, Otten M, Wokke JHJ, van den Berg LH (2003) Sexual differences in onset of disease and response to exercise in a transgenic model of ALS. *Neuromusc Disord* 13:737-743.

Vitali T, Sossi V, Tiziano F et al. (1999) Detection of the survival motor neuron (*SMN*) genes by FISH: further evidence for a role for *SMN2* in the modulation of disease severity in SMA patients. *Hum Mol Genet* 8:2525-2532.

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S (1995) Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 52:518-523.

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. Klaus Zerres  
 Institut für Humangenetik  
 Universitätsklinikum  
 RWTH Aachen  
 Pauwelsstr. 30  
 52074 Aachen  
 Tel. 49-241-8080178  
 Fax 49-241-8082580  
 kzerres@ukaachen.de