

Infantile spinale Muskelatrophie: mehr als eine Motoneuronenerkrankung?

Die infantile oder proximale spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einer weltweiten Inzidenz von 1 zu 10.000, d. h. etwa jede 50. Person ist heterozygoter Anlageträger. Das klinische Bild ist durch eine progrediente Lähmung der Skelettmuskeln und – bei schweren Formen – zusätzlich durch eine bulbäre Paralyse gekennzeichnet. Pathoanatomisch zeigt sich im Endstadium eine Degeneration der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark und der motorischen Hirnnervenkerne, während andere Bereiche im Nervensystem oder weitere Organe i. d. R. keine Auffälligkeiten aufweisen.

In diesem Beitrag, der mit allen Referenzen als Originalarbeit im *Journal of Anatomy* publiziert wird [15], sollen neue klinische und morphologische Befunde als Hinweise auf weitere Organmanifestationen bei Patienten und Mausmodellen für die SMA dargestellt werden.

Klinik und Ursache der proximalen spinalen Muskelatrophie

Klinische Verlaufsformen

Nach internationaler Übereinkunft wird die SMA nach klinischen Kriterien (Beginn, motorische Entwicklung, Überlebenszeit) in 4 Typen (SMA I–IV) eingeteilt. Etwa die Hälfte der Patienten zeigt eine schwere Verlaufsform (SMA I, Typ Werdnig-Hoffmann), die i. d. R. innerhalb der ersten 6 Lebensmonate beginnt und rasch zu einer generalisierten Mus-

kelschwäche unter Beteiligung der Interkostalmuskeln führt. Der Tod tritt im Mittel nach einigen Monaten durch eine Ateminsuffizienz in Verbindung mit einer Bulbärparalyse ein, wenngleich sich die Lebenswartung durch künstliche Beatmung deutlich verlängert. Gerade bei den Patienten, die aufgrund ihrer Muskelschwäche das erste Lebensjahr ohne Beatmung nicht überleben würden, haben sich völlig neue klinische Aspekte bei dauerbeatmeten Patienten, die auf diese Weise über viele Jahre medizinisch begleitet werden, ergeben.

Patienten mit einer SMA II haben zwar ebenfalls einen frühen Beginn und lernen nie, frei zu laufen, weisen aber meist einen chronischen Verlauf mit langen stabilen Phasen auf. Für diese Patienten hat sich die Lebenserwartung und -qualität durch unterschiedliche Unterstützung der Lungenfunktion erheblich gebessert. Die SMA III (Typ Kugelberg-Welander) ist dadurch definiert, dass die Patienten zunächst frei gehen können, bevor sich die motorischen Funktionen im Kindes- bzw. Jugend- oder Erwachsenenalter (<30 Jahre) zurückbilden. Patienten mit einer SMA IV (adulte SMA) entwickeln erst nach dem 30. Lebensjahr proximal und beinbetonte Muskelschwächen. Es handelt sich meistens um sporadische Fälle, die nur sehr selten durch *SMN1*-Mutationen verursacht werden. Die Lebenserwartung von Patienten mit SMA III–IV ist praktisch normal.

Molekularbiologische Grundlagen

Das *SMN*-Gen befindet sich in der Region 5q13 und kommt beim Menschen in 2 Kopien vor, *SMN1* und *SMN2*. Nur vom *SMN1*-Gen werden zu 100% vollständige und funktionstüchtige *SMN*-Transkripte gebildet, während vom *SMN2*-Gen aufgrund einer C-zu-T-Transition in Exon 7 vollständiges *SMN* nur in etwa 10% exprimiert wird. Die SMA I–III wird in mehr als 90% der Fälle durch eine homozygote Deletion des *SMN1*-Gens bewirkt; 3–4% der Patienten weisen eine Compound-Heterozygotie für eine kleine Mutation in Verbindung mit einer *SMN1*-Deletion auf, während homozygote Punktmutationen extrem selten sind und sich auf konsanguine Familien beschränken. Es besteht eine Korrelation zwischen der Zahl der *SMN2*-Kopien und dem Schweregrad, da im Falle eines homozygoten *SMN1*-Verlusts die verbleibende Proteinsynthese von den vorhandenen *SMN2*-Kopien abhängt.

Das *SMN*-Protein ist 38 kD groß und im Zytoplasma und Zellkern lokalisiert. Es ist ubiquitär exprimiert und hat eine gut definierte Funktion in der Small-nuclear-ribonucleoprotein-particle (snRNP)-Biogenese, während seine Bedeutung für den axonalen RNP-Transport erst sehr viel später in den Fokus gerückt ist. Die Frage, warum ein *SMN*-Mangel in erster Linie einen Vorderhornzellaabbau verursacht, ist bis heute nicht abschließend beantwortet. SMA wird aktuell als eine Folge von Spleißdefekten von Transkripten eingeordnet, die insbesondere in der In-

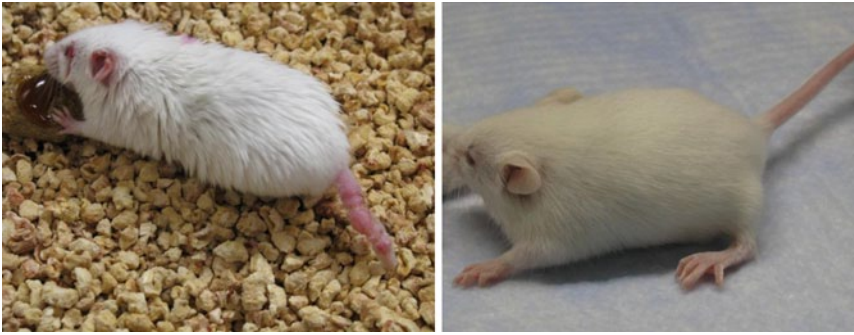


Abb. 1 ▲ Gestörte Durchblutung aus Ausdruck einer Dysfunktion im autonomen Nervensystem. Ohr- und Schwanznekrosen bei der *SMNΔ7*-Maus (*links*) nach adenoviraler Gentherapie mit „self-complementary adeno-associated virus serotype 9 variant“ (scAAV9) und Überlebenszeit von 62 Tagen nach Injektion im Vergleich zur Wildtypmaus (*rechts*). (Mit freundlicher Genehmigung von E. Osman, Department of Veterinary Pathobiology, Life Sciences Center, Columbia, USA)

tegrität und Differenzierung von Motoneuronen eine Rolle spielen. Während die Hypothese, dass Motoneurone generell mehr SMN-Protein brauchen als andere Zellen, nicht sicher belegt ist, zeichnet sich ab, dass die SMN-Funktion für den axonalen Transport und das Aussprossen von Neuriten eine nervenzellspezifische Bedeutung haben könnte. Da SMN außerdem für den Erhalt der neuromuskulären Endplatte mitverantwortlich ist, kann sein Mangel spezifische Denervationsvorgänge der Muskulatur begründen.

Transgene Mausmodelle

Das *SMN*-Gen ist nur bei Primaten in 2 Kopien, *SMN1* und *SMN2*, vorhanden, während alle übrigen Spezies nur über ein *SMN*-Gen verfügen. Es gibt deshalb praktisch kein natürliches Tiermodell für die SMA. Transgene Mausmodelle ohne *Smn* sind nur dann lebensfähig, wenn das murine *Smn*-Gen nur gewebespezifisch ausgeschaltet wird und dann entsprechende Organfunktionsstörungen wie eine Muskeldystrophie oder eine Leberfibrose auslöst, oder wenn humanes *SMN*-Gen anstelle von *Smn* in das Mausgenom eingeschleust wird. In Abhängigkeit davon, wie viel murines SMN-Protein gebildet wird, lassen sich unterschiedliche SMA-Verlaufsformen generieren und für Verlaufs- und Therapiestudien nutzen ([16]). Die bekanntesten und am meisten verwendeten Mausmodelle sind die „*SMN2*“-Maus, die nur 2 humane *SMN2*-Kopien trägt und einer schweren SMA entspricht (*Smn*^{-/-};*SMN2*^{+/+}), und die *SMNΔ7*-Maus mit längerer Überlebenszeit, die ebenfalls

2 *SMN2*-Kopien hat und darüber hinaus über zusätzliche *SMN*-cDNA-Kopien ohne Exon 7 verfügt (*Smn*^{-/-};*SMNΔ7*^{+/+};*SMN2*^{+/+}). Weitere transgene Mäuse tragen *SMN1*-Kopien mit zusätzlichen Mutationen oder Knock-in-Allele, die die Funktion von *Smn* herabsetzen. Bei der *Smn*^{2B/-}-Maus wird z. B. in Exon 7 eines *Smn*-Allels eine 3-Basen-Substitution eingebracht, die ähnlich wie eine *SMN2*-Kopie wirkt und einen mittelschweren SMA-Phänotyp verursacht [4].

Zusätzliche Organbeteiligungen bei Patienten und in Mausmodellen

Zentrales und peripheres Nervensystem

Kognitive Funktionsstörungen sind im natürlichen Verlauf keine Merkmale der SMA. Bei SMA I und II wird im Gegenteil häufig eine frühzeitige Sprachentwicklung beobachtet, wenngleich es hierzu keine wissenschaftlichen Studien gibt. Formale Intelligenzmessungen sind erst nach dem 5. Lebensjahr standardisiert möglich und haben in einer deutschen Studie für Patienten im Alter von 6–18 Jahren im Vergleich zu Kontrollen normale Werte ergeben [18]. Bei schwer betroffenen SMA-Mäusen lassen sich erhebliche Strukturveränderungen im Hippocampus darstellen [19], klinische Auswirkungen sind jedoch nicht bekannt.

Bei einem Teil der Patienten mit SMA I lassen sich elektroneurographisch und histologisch axonale Degenerationen der sensiblen Neurone nachweisen, die sich

klinisch bei den hochgradig gelähmten Kindern jedoch nicht bemerkbar machen [10]. Die Bedeutung des SMN-Proteins für die Entwicklung und den Erhalt der dorsalen Nervenwurzeln und des spinalen Hinterhorns ist seit langem bekannt, jedoch ist noch unklar, inwieweit sich Veränderungen des sensibel-motorischen Regelkreises auf die Gesamtsituation der Patienten auswirken. Ausfälle im sensiblen System sind bei SMA-Mäusen vielfach beschrieben. Außerdem wurde bei einer Erhöhung der SMN-Spiegel in Motoneuronen von SMA-Mäusen eine verbesserte Funktion sowohl der neuromuskulären Endplatte als auch der Synapsen an sensiblen Neuronen erreicht.

Autonomes Nervensystem

Mit zunehmender Überlebensdauer durch künstliche Beatmung sind bei der SMA I neue klinische Merkmale hinzugegetreten, die auf eine autonome Dysfunktion hindeuten. Bei 15 von 63 langzeitbeatmeten Patienten trat eine schwere behandlungsbedürftige Bradykardie auf [2], während bei SMA II und III keine Herzrhythmusstörungen bekannt sind. Eine gezielte Überprüfung des autonomen Nervensystems bei Patienten mit SMA I zeigte eine sympathikovagale Imbalance, Blutdruckschwankungen und auffällige Hautreaktionen bei Temperaturreizung [7]. In seltenen Fällen sind Nekrosen an Fingern und Füßen bei Patienten mit SMA I beschrieben worden, die auf eine Durchblutungsstörung zurückgeführt wurden [1, 12].

Bei SMA-Mäusen ist eine kardi-ale Funktionsstörung aufgrund einer verminderten Sympathikusaktivität klinisch ein bedeutsamer Befund und äußert sich in einer Bradykardie und vermindertem Schlagvolumen [3]. Am Herzmuskel finden sich zusätzlich Gefäßveränderungen mit einer verminderten Wanddicke und reduzierter Kapillardichte. Bei Mausmodellen mit gemäßigt Verlauf und solchen, die erfolgreich behandelt wurden und eine längere Lebensdauer aufwiesen, entwickelten sich außerdem teilweise Nekrosen am Schwanz und an den Ohrspitzen, die – ähnlich wie bei Patienten – als Folge einer gestörten Vaskularisation eingeordnet werden (■ **Abb. 1**).

Strukturelle Herzfehler

Da angeborene Herzfehler relativ häufig sind, ist das Zusammentreffen von Herzfehlern mit einer SMA über viele Jahre als zufällig interpretiert worden. Zahlreiche Fallberichte über kongenital betroffene SMA-I-Patienten mit Septumdefekten, hypoplastischem Linksherz und weiteren Anomalien und eine systematische Analyse einer großen Zahl von Patienten mit SMA I ließen jedoch inzwischen den Schluss zu, dass bei einem schweren SMN-Mangel angeborene Herzfehler, v. a. atrioventrikuläre Septumdefekte, als Teil der SMA zu verstehen sind [11]. Diese sind besonders bei Patienten beschrieben, die nur über eine *SMN2*-Kopie verfügen und meist eine neonatal letale Verlaufsform zeigen. Demgegenüber treten bei Patienten mit einer SMA II und III gegenüber der Normalbevölkerung keine gehäuften strukturellen oder funktionellen Herzerkrankungen auf.

Bei SMA-Mäusen sind keine Herzfehler bekannt, jedoch lassen sich vielfach Strukturveränderungen des Myokards nachweisen, die in erster Linie das interventrikuläre Septum und die Ventrikel betreffen und zu einer dilatativen Kardiomyopathie noch vor Eintritt der Motoneurondegeneration führen [14].

Leber

Bei Patienten mit einer schweren SMA I sind autoptisch Leberverfettungen dargestellt worden, deren klinische Bedeutung zum heutigen Zeitpunkt noch unklar ist [5]. In diesem Zusammenhang gibt es Hinweise für eine Fettstoffwechselstörung bei SMA I und II, die als Folge einer metabolischen Fettsäureoxidationsstörung im Muskel eingeordnet wird, wenngleich die Zahl der systematisch untersuchten Patienten bisher sehr klein ist. Diese Befunde müssen noch in größeren Serien bestätigt werden, bevor sich hieraus Konsequenzen für die Ernährung und medikamentöse Therapie ergeben.

Die Bedeutung des *Smn*-Gens für den Leberstoffwechsel der Maus ist lange bekannt, nachdem eine selektive Ausschaltung des *Smn*-Gens in der Leber zu einem Leberversagen führt [17]. Bei Therapiestudien mit transgenen Mäusen mit

medgen 2013 · 25:347–351 DOI 10.1007/s11825-013-0398-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Rudnik-Schöneborn · C.L. Lorson · M. Shababi

Infantile spinale Muskelatrophie: mehr als eine Motoneuronerkrankung?

Zusammenfassung

Die infantile spinale Muskelatrophie (SMA) – bedingt durch homozygote Mutationen im *Survival-motor-neuron-1 (SMN1)*-Gen – ist durch eine Degeneration von motorischen Neuronen im Vorderhorn des Rückenmarks und im Hirnstamm charakterisiert. Die Folge eines SMN-Proteinmangels ist eine progrediente Muskelatrophie mit proximal betonten Lähmungen der Willkürmuskulatur und motorischen Hirnnervenausfällen. In den letzten Jahren mehren sich klinische Beobachtungen und Berichte von Tiermodellen, dass eine SMN-Proteinreduktion zusätzlich zu unterschiedlichen Funktionsstörungen anderer Organsysteme führt. Diese betreffen insbesondere das periphere, zentrale und autonome Nervensystem, die Entwicklung des Herzes, die Funktion des Verdauungstrakts und

metabolische Veränderungen. Um sinnvolle und effiziente Therapiestrategien zu entwickeln und um weiteren Komplikationen begegnen zu können, die sich z. B. bei einer längeren Überlebensdauer v. a. von schwer betroffenen Patienten ergeben können, ist es erforderlich, dass jede mögliche Organpathologie systematisch untersucht wird. Der Vergleich mit SMA-Mausmodellen ist hierfür außerordentlich hilfreich, wenn auch die phänotypischen Auswirkungen nicht vollständig auf den Menschen übertragbar sind.

Schlüsselwörter

Angeborene genetische Erkrankung · *Survival-motor-neuron-1*-Protein · Krankheitsmodelle, Tiere · Pathologie · Klinische Studie

Infantile spinal muscular atrophy: more than a motor neuron disease?

Abstract

Infantile spinal muscular atrophy (SMA) is characterized by loss of motor neurons in the ventral horn of the spinal cord leading to weakness and muscle atrophy and occurs as a result of homozygous deletions or mutations in the *survival motor neuron (SMN 1)* gene. Loss of *SMN 1* leads to a dramatic reduction in survival motor neuron (SMN) protein in the motor neurons of the spinal cord and of the brain stem. The SMA disease severity ranges from extremely severe to a relatively mild adult onset form of proximal muscle atrophy. More recently, clinical case reports in patients and studies in animal models provided evidence that severe SMN protein deficiency not only results in loss of motor neurons but also to additional organ manifestations. These include the peripheral, cen-

tral and autonomic nervous system, development and function of the heart and the digestive tract and metabolic deficiencies. Therefore, to develop the most efficient therapeutic approach and also prevent further complications in patients that may arise with extended survival following therapeutic interventions, it is necessary to investigate in detail the specific damage to every system independently. The comparison of the defects in SMA mouse models will provide valuable insights; however, phenotypic differences between mice and men still remain.

Keywords

Genetic diseases, inborn · *Survival of motor neuron 1 protein* · Disease models, animal · Pathology · Clinical trial

einer SMN-Proteinerhöhung in der Leber konnte eine deutlich bessere Überlebensrate erreicht werden, wodurch der Leberfunktion eine entscheidende Bedeutung zugemessen wurde.

Pankreas

Während die Daten zum Glukosemetabolismus bei SMA-Patienten im klinischen Kontext nur spärlich sind, gibt es inzwi-

schon einige Berichte über Pankreasfunktionsstörungen bei dauerbeatmeten Patienten mit SMA I [2]. Diese schließen Fälle mit akuter Pankreatitis und morphologische Auffälligkeiten bei Autopsien ein. Sollten sich diese Befunde in größeren Serien bestätigen lassen, ist besondere Vorsicht geboten, wenn Medikamente zum Einsatz kommen, die ein erhöhtes Risiko für Pankreasschädigungen bergen, z. B. Valproinsäure.

Tab. 1 Vergleich der verschiedenen Organmanifestationen von SMN-Mangel bei Patienten und im Mausmodell. (Modifiziert nach [15])

Organ	SMA-Patienten	SMA-Mäuse („SMN2“, SMNΔ7, Snn ^{2B/-})
Motorische Nerven	Programmierter Zelltod, axonaler Reifungsdefekt, retrograde Degeneration	Neuronale Degeneration im Spätstadium
Muskel	Muskelfaseratrophie, in schweren Verläufen gestörte Reifung von Myotuben, atypische neuromuskuläre Endplatten	Nur z. T. muskuläre Pathologie (Muskelatrophie), im Verlauf neuromuskuläre Endplattendefekte
Zentrales Nervensystem	Bisher keine konkreten klinischen Hinweise	Hippocampuspathologie (keine klinischen Symptome bekannt)
Sensible Nerven	Degeneration sensibler Neurone, axonale Degeneration (in schweren Fällen)	Degeneration sensibler Neurone und sensibler Synapsen
Autonomes Nervensystem	Bradykardie, Blutdruckschwankungen, akrale Nekrosen (selten), Verdauungsstörungen	Bradykardie, vermindertes Herzvolumen, distale Nekrosen (Schwanz, Ohr)
Herz	Atrioventrikuläre Septumdefekte und andere angeborene Herzfehler (bei SMA I mit einer SMN2-Kopie)	Herzwandausdünnung, dilatative Kardiomyopathie, abnorme Gefäßstruktur
Leber	Fettleber, Fettsäureoxidationsstörung	Nicht ausreichend untersucht
Pankreas	Glukoseintoleranz, gehäufte Pankreatitis	Verminderung der Inselzellen, Hyperglykämie
Darm	Außer gestörter Peristaltik nicht bekannt	Gas- und Flüssigkeitsansammlung, Stenosen, Zottenverminderung
Lunge	Bisher nicht bekannt	Atelektasen, Infarkte, Emphysem

SMA spinale Muskelatrophie, SMN, „survival motor neuron“.

Bei SMA-Mäusen lassen sich pathologische Veränderungen im Pankreas (verminderte insulinproduzierende β -Zellen) nachweisen, die sich klinisch in Form einer diabetischen Stoffwechsellage äußern und noch vor einer Muskelschwäche auftreten [4].

Darm

Bei nichtgehfähigen SMA-Patienten sind Verdauungsstörungen im klinischen Alltag gut bekannt, werden im Allgemeinen jedoch auf die Muskelschwäche zurückgeführt und damit als sekundär gedeutet. Inzwischen gibt es histologische Hinweise für eine gestörte autonome Innervation des Darmes bei einzelnen Patienten mit SMA I, die eine verminderte Peristaltik erklären kann [6]. Auch hierzu sind weitere Studien erforderlich, bevor endgültige Schlussfolgerungen möglich sind.

Länger überlebende SMA-Mäuse zeigen eine erheblich größere Pathologie im Darm, die zu Gas- und Flüssigkeitsansammlungen und schweren Durchfällen führt. Histologische Merkmale sind Lumenverengungen, verminderte Zottenzahlen, intrazytoplasmatische Vakuolen in den Zotten und ein intramurales Ödem [13].

Lunge

Bei SMA-Patienten entwickelt sich durch die Schwäche der Interkostalmuskeln eine restriktive Ventilationsstörung mit Infektionsneigung, die aber nicht auf eine primäre Lungenpathologie hindeutet. Ob Lungenatelektasen, die bei einigen Patienten beschrieben sind, ein unabhängiges Merkmal darstellen, ist noch nicht geklärt.

SMA-Mäuse zeigen genau dies: Strukturdefekte der Lunge mit Atelektasen, pulmonalen Infarkten und Emphysem [13].

Diskussion und Ausblick

Die Erkenntnis, dass bei einer SMA weitere Manifestationen über eine Muskelatrophie hinaus bestehen, hat sich zum Teil erst dadurch ergeben, dass nach entsprechenden Hinweisen sowohl bei Patienten als auch im Tiermodell gezielt gesucht wurde. Wie in **Tab. 1** ersichtlich, zeigen sich erstaunliche Parallelen der verschiedenen Organpathologien bei Mensch und Maus, wenngleich die klinische Bedeutung bei der kurzen Lebensdauer der Patienten mit SMA I und der meisten Mausmodelle noch nicht abschließend beurteilt werden kann.

Nachdem experimentelle Daten dafür sprechen, dass eine kausale Therapie der SMA in greifbare Nähe rückt [8], stellt

sich umso mehr die Frage, ob eine längere Überlebensdauer nicht weitere Organfunktionsstörungen als Folge eines SMN-Mangels mehr in den Vordergrund treten lässt, die sich aufgrund der natürlichen Verlaufs ursprünglich wenig bemerkbar machen.

Während medikamentöse Therapiestudien bisher insgesamt keinen überzeugenden Effekt bei Patienten und Tiermodellen erbracht haben, konzentriert sich die Therapieforschung u. a. auf Antisenseoligonukleotide (ASO), die zu einer erhöhten SMN-Expression führen. Hierbei scheint die Art der Applikation der ASO, subkutan, intravenös oder intrathekal, einen Einfluss auf die Lebensdauer der behandelten SMA-Mäuse zu haben, auch wenn die Ergebnisse nicht einheitlich sind [15].

Therapieversuche bei Mäusen haben gezeigt, dass eine Wiederherstellung der SMN-Produktion im Rückenmark nicht nachhaltig zu einem Überleben der Tiere führt, sondern dass dies erst dann teilweise gelingt, wenn bereits pränatal eine SMN-Induktion erfolgt, die dann in allen Geweben eine SMN-Erhöhung bewirkt [9]. Auch in diesen Experimenten hat nur die Hälfte der Mäuse überlebt. Für die Todesfälle wurden Herzerkrankungen verantwortlich gemacht, die offenbar auf die Therapie nicht ansprechen.

Den zunehmenden Hinweisen, dass andere Organmanifestationen bei schwerem SMN-Mangel auftreten, sollte im Rahmen größerer klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen Rechnung getragen und bei Therapiestudien wesentlich mehr als bisher Bedeutung eingeräumt werden.

Fazit für die Praxis

- Ein schwerer SMA-Mangel kann neben der Degeneration von motorischen Neuronen im Vorderhorn des Rückenmarks zu weiteren Organbeteiligungen führen. Diese betreffen insbesondere das periphere, zentrale und autonome Nervensystem, die Entwicklung des Herzes, die Funktion des Verdauungstrakts und metabolische Veränderungen.
- In verschiedenen SMA-Mausmodellen treten solche Organveränderungen z. T. ebenfalls wesentlich früher und stärker in Erscheinung.
- Aufgrund des natürlichen Verlaufs waren zusätzliche Organbeteiligungen möglicherweise bei schwer betroffenen Patienten bisher wenig bemerkbar. Sie können jedoch mit der Entwicklung von kausalen Therapien eine zunehmende Bedeutung gewinnen und sollten bei der Planung von Therapiestudien berücksichtigt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn
Institut für Humangenetik
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
rudnik-schoeneborn@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Rudnik-Schöneborn, C.L. Lorton, und M. Shababi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Araujo Ade Q, Araujo M, Swoboda KJ (2009) Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 155:292–294
2. Bach JR (2007) Medical considerations of long-term survival of Werdnig-Hoffmann disease. *Am J Phys Med Rehabil* 86:349–355
3. Bevan AK, Hutchinson KR, Foust KD et al (2010) Early heart failure in the SMNΔ7 model of spinal muscular atrophy and correction by postnatal scAAV9-SMN delivery. *Hum Mol Genet* 19:3895–3905
4. Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP et al (2012) Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 72:256–268
5. Crawford TO, Sladky JT, Hurko O et al (1999) Abnormal fatty acid metabolism in childhood spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 45:337–343
6. Galvis DA, Ang SM, Wells TR et al (1992) Microdissection study of the myenteric plexus in acardia, ataxia-telangiectasia, cystic fibrosis, extrahepatic biliary atresia, pediatric AIDS and Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatr Pathol* 12:385–395
7. Hachiya Y, Arai H, Hayashi M et al (2005) Autonomic dysfunction in cases of spinal muscular atrophy type 1 with long survival. *Brain Dev* 27:574–578
8. Lewelt A, Newcomb TM, Swoboda KJ (2012) New therapeutic approaches to spinal muscular atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12:42–53
9. Lutz CM, Kariya S, Patruni S et al (2011) Postsymptomatic restoration of SMN rescues the disease phenotype in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 121:3029–3041
10. Rudnik-Schöneborn S, Goebel HH, Schlote W et al (2003) Classical infantile spinal muscular atrophy with SMN deficiency causes sensory neuronopathy. *Neurology* 60:983–987
11. Rudnik-Schöneborn S, Heller R, Berg C et al (2008) Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 45:635–638
12. Rudnik-Schöneborn S, Vogelgesang S, Armbrust S et al (2010) Digital necroses and vascular thrombosis in severe spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 42:144–147
13. Schreml J, Riessland M, Paterno M et al (2012) Severe SMA mice show organ impairment that cannot be rescued by therapy with the HDACi JNJ-26481585. *Eur J Hum Genet* 6:643–652
14. Shababi M, Habibi J, Yang HT et al (2010) Cardiac defects contribute to the pathology of spinal muscular atrophy models. *Hum Mol Genet* 19:4059–4071
15. Shababi M, Lorson C, Rudnik-Schöneborn S (2013) Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or multi-organ disease? *J Anat Epub ahead of print*
16. Sleigh JN, Gillingwater TH, Talbot K (2011) The contribution of mouse models to understanding the pathogenesis of spinal muscular atrophy. *Dis Model Mech* 4:457–467
17. Vitte JM, Davoult B, Roblot N et al (2004) Deletion of murine Smn exon 7 directed to liver leads to severe defect of liver development associated with iron overload. *Am J Pathol* 165:1731–1741
18. Gontard A von, Zerres K, Backes M et al (2002) Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 12:130–136
19. Wishart TM, Huang JP, Murray LM et al (2010) SMN deficiency disrupts brain development in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 19:4216–4228