

## **Zwei Jahrzehnte seit der Entdeckung Ein interdisziplinärer Ansatz zum Verständnis des Smith-Magenis-Syndroms (SMS)**

*Dr. h.c. Ann C.M. Smith, M.A.  
SMS Research Unit, National Human Genome Research Institute  
National Institutes of Health  
Parents and Researchers Interested In Smith-Magenis Syndrome (PRISMS)  
Professional Advisory Board Chair*

### **Historischer Überblick**

Das Smith-Magenis-Syndrom (SMS) ist eine mittlerweile wohldefinierte Chromosomenstörung, die mit einem komplexen Muster aus körperlichen, entwicklungsrelevanten und verhaltenstypischen Merkmalen einher geht (Tabelle 1). Dies war jedoch nicht immer der Fall. Vermutlich hat es SMS schon viele Jahrzehnte vor seiner Entdeckung in den 1980er Jahren gegeben. Seine Entdeckung und nachfolgende klinische Einordnung verdanken wir wissenschaftlicher Neugier und einer kleinen Portion Glück.

Das erstmals im Jahr 1982 von Smith et. al. beschriebene SMS entsteht durch eine interstitielle Deletion des Chromosoms 17p11.2. Seine Entdeckung war also nur möglich, weil wissenschaftliche Fortschritte es den Biologen ermöglicht hatten, menschliche Zellen zu studieren und menschliche Chromosomen unter einem Mikroskop sichtbar zu machen. Wir wissen zum Beispiel, dass der älteste noch lebende Mensch mit SMS im Jahr 1919 geboren wurde, 40 Jahre bevor die erste Beschreibung der chromosomalen Ursachen etwa des Down-Syndroms (Trisomie 21, "Mongolismus") veröffentlicht wurde. Von den 80er bis 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts haben wissenschaftlicher Fortschritt und neue Hilfsmittel in der Genetik eine neue Ära in der molekularen Zytogenetik eröffnet. Daran schloss sich das internationale Bemühen um die Entschlüsselung des menschlichen Genoms an, die es den Forschern ermöglichte, tiefer noch als das Mikroskop zu blicken und einzelne Chromosomen zu betrachten, bis hinunter zur *DNA*, dem Baustein aller Gene. Heute spielen molekulare Erkenntnisse, die aus dem Humangenom-Projekt gewonnen werden, eine wichtige Rolle bei der weiteren Erhellung der Vorgänge rund um das SMS.

Ann Smith und ihre Kollegen aus Denver haben 1982 erstmals zwei Kinder mit der Deletion del 17p11.2 beschrieben. Daran schloss sich eine klinische Serie von 9 Fällen an, die 1986 von Ellen Magenis und Ann Smith veröffentlicht wurden und damit zusammen mit einem etwa zeitgleich erschienen Artikel zu sechs weiteren Patienten (Stratton et al, 1986) die klinische Einordnung des neu erkannten Syndroms mit mehrfachen angeborenen Anomalien und geistiger Retardierung (MCA/MR-Syndrom) ermöglichten, das heute als Smith-Magenis-Syndrom oder kurz SMS bezeichnet wird. Durch umfassende klinische Untersuchungen in den 1990er Jahren konnte das komplexe phänotypische Spektrum des Syndroms und die Variabilität seiner Besonderheiten, die sich in seinen klinischen, entwicklungsmäßigen und verhaltensneurologischen Aspekten niederschlagen, genauer dargelegt werden. SMS hatte es also schon mindestens 72 Jahre vor seiner Entdeckung gegeben. Lediglich unsere Erkenntnis dieses Zustands und seiner auffälligen Merkmale ist erst zwei Jahrzehnte jung.

Das Smith-Magenis-Syndrom gilt heute als ein wohldefiniertes, oftmals jedoch unterdiagnostiziertes Syndrom. Dank verbesserter molekular-zytogenetischer Techniken und wachsender Bekanntheit des SMS unter Fachleuten steigt die Zahl der identifizierten SMS-Fälle von Jahr zu Jahr. Die Häufigkeit wird auf 1 Fall pro 25.000 Geburten geschätzt, wobei diese Schätzung wohl eher zu tief gegriffen ist. SMS tritt weltweit in allen ethnischen Gruppen auf. Die Diagnose beruht auf der klinischen Wahrnehmung der sichtbaren Ausprägungen und auf dem Nachweis einer interstitiellen Deletion des Chromosoms 17p11.2. Tabelle 1 enthält einige häufig bei SMS beobachtete Merkmale. Im Kleinkindalter wird die Diagnose aufgrund der relativ schwach ausgeprägten Gesichtsdysmorphologie oftmals übersehen und verzögert sich häufig bis

zum 4. oder 5. Lebensjahr, wenn die kraniofazialen und verhaltensneurologischen Aspekte deutlicher erkennbar sind. Bei allen bisher beschriebenen Fällen liegen eine Entwicklungsverzögerung und kognitive Beeinträchtigungen unterschiedlichen Grades vor. Die bemerkenswerteste, für das Syndrom typische Ausprägung ist gekennzeichnet durch eine chronische Schlafstörung mit inversem Melatoninrhythmus und einem erkennbaren Muster aus unausgeglichene Verhaltensweisen mit Impulsivität, Aggression, plötzlichen Stimmungswechseln, häufigen Wut- und Tobsuchtsanfällen sowie Aufmerksamkeitsdefiziten mit Hyperaktivität. Als Kontrast zu den negativen Verhaltensweisen präsentieren sich Menschen mit SMS aber auch als liebevolle und bezaubernde Persönlichkeiten, mit einem ausgeprägten Sinn für Humor, einem ausgezeichneten Langzeitgedächtnis, insbesondere was Gesichter, Plätze und Ereignisse angeht. Es kommt immer wieder vor, dass sie mit ihrem erstaunlichen Langzeitgedächtnis "die Situation retten"!

**Tabelle 1: Häufige phänotypische Merkmale beim Smith-Magenis-Syndrom (SMS)<sup>1</sup>**

<b>Sehr häufig (über 75% aller Fälle)</b>	<b>Häufig (50% bis 75% aller Fälle)</b>
<b>Kraniofazial/skelettal</b>	Gehörverlust
Brachyzephalie	Skoliose
Mittelgesichtshypoplasie	Leichte Ventrikulomegalie des Gehirns
Relative Progenie (vorstehender Kiefer) mit zunehmendem Alter	Tracheobronchiale Probleme
Breites, quadratisch geformtes Gesicht	VPI (velopharyngeale Insuffizienz)
Bogenförmige, "zeltartige" Oberlippe	Abnormalitäten der Augen (Anomalien der Iris; Mikrokornea)
Sehr tiefe Augen mit kurzem Abstand	Abnormalitäten im REM-Schlaf
Kurze, breite Hände	Hypercholesterinämie
Kurze Statur	
Mittelohranomalien (häufige Mittelohrentzündungen)	<b>Weniger häufig (25% bis 50% aller Fälle)</b>
Laryngeale Anomalien	Abnormalitäten der Immunfunktion
Heisere, tiefe Stimme	Herzfehler
Kurze, breite Hände und Füße	Abnormalitäten der Nieren oder des Harntrakts
	Abnormalitäten der Schilddrüse
<b>Neurologisch/Verhalten</b>	Krampfanfälle
Kognitive Beeinträchtigung/Entwicklungsverzögerung	
Generalisierte Selbstzufriedenheit/Lethargie (Kleinkindalter)	<b>Gelegentlich (bei unter 25% aller Fälle)</b>
Infantile Hypotonie	Abnormales EEG ohne Krampfereignisse
Schlafstörung	Abnormalitäten des Unterarms
Inverser Tag-Nacht-Rhythmus des Melatonins	Lippen-Gaumen-Spalte
Stereotype Verhaltensweisen	Netzhautablösung
Selbstverletzende Verhaltensweisen (nach dem 18. Lebensmonat)	
Sprachliche Verzögerung (Verzögerung bei der frühen expressiven Sprachentwicklung deutlicher als bei der rezeptiven Sprachentwicklung)	
Hyporeflexie	
Zeichen einer peripheren Neuropathie	
Sensorisch-motorische Fehlfunktionen des Mundes in früher Kindheit	

<sup>1</sup>Quelle: Smith ACM, Allanson J, Allen AJ, Dykens E, Elsea S, Finucane B, Lupski JR, Magenis E, Potocki L, Solomon B. Smith-Magenis Syndrome (Oktober 2001) In: GeneReviews at GeneTests-GeneClinics: Medical Genetics Information Resource [Online-Datenbank]. Copyright, University of Washington, Seattle.

### Diagnose:

Die Diagnose von SMS wird zytogenetisch durch die Dokumentation einer interstitiellen Deletion von 17p11.2 und/oder durch einen FISH-Test mit DNA-spezifischen Sonden für die SMS-kritische Region gesichert. Die Deletion tritt, von wenigen Ausnahmen abgesehen, sporadisch (*de novo*) auf, so dass von einem geringen Rekurrenzzisiko auszugehen ist. In molekularen Untersuchungen ist bei 75% aller Fälle ein gemeinsames Deletionsintervall erkennbar, das sich über ca. 4 Mb (Megabase, d. h. Millionen von Basenpaaren) erstreckt; bei den restlichen Fällen liegen kleinere oder größere Deletionen vor. Da SMS als "Contiguous Gene Syndrome" (= mehrere aufeinander folgende Gene sind für seine Ausprägung verantwortlich - Anm. d. Übs.) gilt, versuchen Forscher, die kritische SMS-Region (SMSCR) auf 17p11.2 immer weiter einzugrenzen, um dadurch das oder die Gene identifizieren zu können, die für die Entstehung von SMS verantwortlich sind. Bei ihrer Suche nach dem oder den für die Entstehung des seltenen Syndroms maßgeblichen Gen(en) haben die Forscher die kritische Region bis auf weniger als 1 Mb eingegrenzt, eine Region, die vermutlich 25 bis 30 Gene enthält. Im Jahr 2003 haben Forscher an der Michigan State

University bei drei Erwachsenen, bei denen ein SMS-Verdacht vorlag, die Deletion auf 17p11.2 mittels der üblichen molekular-zytogenetischen Methoden bzw. per FISH-Analyse jedoch nicht nachgewiesen werden konnte, verschiedene Mutationen im Gen *RAI1* entdeckt. Möglicherweise ist das Gen *RAI1* für die zentralen Eigenschaften des Syndroms verantwortlich. Es ist weitere Forschung notwendig, um verstehen zu können, welche Rolle *RAI1* bei SMS spielt. Ein von Forschern am Baylor College of Medicine an Mäusen entwickeltes SMS-Modell stellt ein neues und wichtiges Hilfsmittel bei der Erforschung der unterschiedlichen Aspekte des SMS-Phänotypus dar.

Durch die zunehmende Bekanntheit der SMS-Ausprägungen werden Frühdiagnosen sowie eine optimale Versorgung und Intervention möglich. Was den Aspekt der Versorgung betrifft, so bringt die einzigartige Konstellation aus Verhaltensauffälligkeiten und Schlafstörungen ganz erhebliche Konsequenzen für Eltern, Geschwister und Verwandte von Personen mit SMS, aber auch für die mit ihrer Betreuung beauftragten Fachleute mit sich. Selbsthilfegruppen für Familien mit SMS wie z. B. die *Smith-Magenis Syndrome Foundation in Großbritannien*, *PRISMS in den USA* oder *SIRIUS in Deutschland/Österreich* versorgen betroffene Familien mit aktuellen Informationen, leisten Zuspruch und sorgen für gegenseitige Unterstützung, die eine bessere Versorgung des Kindes ermöglicht.

### Verhaltensneurologische Eigenschaften

In klinischen Berichten wird immer wieder auf die Verhaltensprobleme sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit SMS hingewiesen (Tabelle 2). Generell haben Kinder mit SMS erhebliche Schwierigkeiten damit, ihr Aktivitätsniveau, ihre Emotionen, ihre Aufmerksamkeit und ihre Körperfunktionen (Schlaf und Toilettengang) innerhalb gewisser Grenzen zu halten. Am ehesten treten nachteilige Verhaltensweisen beim Vorliegen der Schlafstörung auf. Die Schlafstörung bei SMS ist chronisch und tritt unabhängig vom Alter auf. Das Schlafmuster ist durch eine verminderte Gesamtschlafdauer mit frühem Erwachen (ca. 4:30 - 6:00 Uhr), häufigem Erwachen in der Nacht und erhöhter Schläfrigkeit am Tag gekennzeichnet. Häufig berichten Eltern von Schlafattacken am späten Nachmittag und/oder um die Abendessenszeit herum. Bei Personen mit SMS liegt ein inverser Tag-Nacht-Rhythmus des Melatonins vor, wobei die höchsten Spiegel am Tage und die niedrigsten Spiegel nachts erreicht wird. Die Melatoninausschüttung bei Tage wird durch Licht offenbar nicht unterdrückt. Bisweilen wird von verbessertem Schlafverhalten bei Gabe von frei verkäuflichem Melatonin berichtet. Um die Wirksamkeit von Arzneimitteln und/oder anderen Therapien zur Regulierung des Schlafes beurteilen und validieren zu können, sind kontrollierte Studien zu entsprechenden Behandlungsformen erforderlich. Die Schlafstörung bei SMS bedeutet sowohl für das von SMS betroffene Kind als auch für seine Familie eine erhebliche Belastung.

**Tabelle 2: Häufigkeit unausgeglichener Verhaltensweisen bei SMS**

Die Daten stammen aus einer Gruppe von 35 Kindern und Heranwachsenden mit SMS<sup>1</sup>.

<u>Allgemeine Verhaltensweisen</u>		<u>Stereotypien</u>	<b>100%</b>
Hyperaktivität	Über 94%	Hände im Mund	69%
Zornausbrüche	Über 94%	Gegenstände in den Mund nehmen	54%
Aufmerksamkeit suchen	Über 94%	Zähneknirschen	54%
Wutausbrüche/Tobsuchtsanfälle	Über 94%	Umblättern mit Anfeuchten des Daumens	51%
Schlafstörung	Über 94%	Selbstumarmung/krampfartiges Drücken des Oberkörpers	46%
Labilität	89%	Schaukeln mit dem Körper	43%
Impulsivität	86%	Kreiseln, Umherwirbeln von Objekten	40%
Bettnässen	80%	<b><u>Selbstverletzende Verhaltensweisen</u></b>	<b>92%</b>
Argumentativ	80%	Sich beißen	77%
Körperliche Aggression	57%	Sich schlagen	71%
Einnässen oder Einkoten bei Tage	54%	Mit dem Körper gegen eine Fläche schlagen	71%
		Sich reiben oder kratzen	29%
		Finger- oder Zehnnägel herausziehen	29%
		Einführen von Fremdkörpern	25%

<sup>1</sup> Quelle: Aus Dykens E und ACM Smith (1998). Distinctiveness and correlates of maladaptive behavior in children and adolescents with Smith-Magenis syndrome. *Journal of Intellectual and Disability Research* 42 (6): 481-489.

### **Genetische Beratung / Risiko eines Wiederauftretens**





- Es ist lediglich ein Fall bekannt, bei dem die Deletion nicht sporadisch (*de novo*) aufgetreten ist, so dass für weitere Schwangerschaften von einem geringen Risiko eines Wiederauftretens ausgegangen werden kann.
- Die Eltern sollten sich einer Chromosomenanalyse unterziehen, um eine strukturelle Abnormalität (Insertion) auszuschließen.
- Kein Hinweis auf Imprinting bei 15 SMS-Familien mit parentaler Herkunft der Deletion (9 paternal/6 maternal).

### **Die Rolle der medizinischen Fachleute / Sonderpädagogen**

Medizinische Fachleute und Sonderpädagogen spielen für Familien von Kindern mit SMS eine wichtige Rolle und können diese in den verschiedensten Bereichen unterstützen:

- Verdachtserhärtung durch Frühdiagnose und Überweisung zur genetischen Auswertung und zytogenetischen Untersuchung
- Zusammenarbeit mit einem multidisziplinären Ärzteteam zur Ausarbeitung und Implementierung eines Versorgungsplans
- Unterstützung der Familie bei der Umsetzung entwicklungsabhängiger Förderprogramme/Schulmodelle (in den USA: "Individualized Educational Plan", IEP)
- Fortlaufende Aufklärung und emotionale Unterstützung der Familie
- Anleitung bei der Optimierung der therapeutischen Bewältigung der Verhaltensprobleme und der Schlafstörung
- emotionale Unterstützung der Eltern und der anderen Familienmitglieder
- Identifizierung örtlich verfügbarer Ressourcen für Kurzzeitunterbringung und Haushaltshilfe; und
- Stärkung der Rolle der Eltern als Fürsprecher für ihr Kind.

Tabelle 3: Das Smith-Magenis-Syndrom in verschiedenen Lebensabschnitten<sup>3</sup>

	Säugling/Kleinkind	Frühe Kindheit	Schulalter	Jugend bis Erwachsenenalter
				
<b>Klini- sche Merk- male</b>	<p>Brachycephalie Leichte Gesichtsdysmorphie Breites, quadratisch geformtes Gesicht Schräg nach oben verlaufende Lidfalten "Engelhaftes" Aussehen "Down-ähnliches" Aussehen Mittelgesichtshypoplasie Bogenförmiger Mund mit zeltartiger Oberlippe Oft geöffneter Mund Augenprobleme: Schielen; Mikrokornea; Pigmentflecken auf der Iris Kurze, breite Hände und Füße ZNS: leicht vergrößerte Ventrikel</p>	<p>Typisches Gesicht mit Mittelgesichtshypoplasie; rosige Wangen; Häufig/chronische Mittelohrentzündung Gehörverlust (meist im Sinne einer Schallleitungsstörung) Gestörtes Sehvermögen (Myopie) Haar und Teint heller als in der Familie vorherrschend Kurze Statur Heisere Stimme Ungewöhnlicher Gang, Gehen auf Zehenspitzen Hoher Cholesterinspiegel</p>	<p>Charakteristische Gesichtsausprägung mit persistierender Mittelgesichtshypoplasie, relativer Progenie, dichten, nach außen verlängerten Augenbrauen; Heisere Stimme Progressive Myopie Gehörverlust (Schallleitungs- oder Schallempfindungsstörung) Kurze Statur Skoliose Breitbasiger, flatternder Gang</p>	<p>Größere Gesichtsausprägung mit tiefliegenden Augen, relativer Progenie, dichten und zusammengewachsenen Augenbrauen (Synophrys) Progressive Myopie Gehörverlust (Schallleitungs- und/oder Schallempfindungsstörung) Frauen: vorzeitige Adrenarche; unregelmäßige Menses; Hygieneprobleme Neigung zur Fettleibigkeit Heisere Stimme Kurze Statur (5-10%) Skoliose Breitbasiger, flatternder Gang</p>
<b>Verhal- tens- neuro- logisch</b>	<p>Schwierigkeiten beim Essen (schwere orale sensorisch-motorische Dysfunktion) Gedeihstörung Generalisierte Hypotonie Wach und reaktionsfähig Hypotonie (schwacher Muskeltonus) Hyporeflexie</p>	<p>Entwicklungsverzögerung, Verzögerung der Grob-/Feinmotorik Deutliche Sprachverzögerung (expressiv stärker betroffen als rezeptiv) Vermindertes Schmerzempfinden Pes planus (Plattfuß) oder Pes cavus (Hohlfuß) Verzögerte</p>	<p>Kognitive Verzögerung <u>Schwächen:</u> sequenzielle Verarbeitung und Kurzzeitgedächtnis <u>Stärken:</u> Langzeitgedächtnis und Ergänzungsfähigkeit ("perceptual closure") Lernen durch Sehen Pes planus (Plattfuß) oder Pes</p>	<p>Kognitive Verzögerung Ausgezeichnetes Langzeitgedächtnis Von Belastungsunverträglichkeit wird berichtet Schlechte Anpassungsfähigkeit</p>

	Sozialkompetenz - altersgemäß Verzögerte Grob-/Feinmotorik	Sauberkeitsentwicklung Störung der Wahrnehmungsverarbeitung	cavus (Hohlfuß) Bettnässen Störung der Wahrnehmungsverarbeitung	
<b>Tabelle 3 (Forts.)</b>	<b>Säugling/Kleinkind</b>	<b>Frühe Kindheit</b>	<b>Schulalter</b>	<b>Jugend bis Erwachsenenalter</b>
<b>Verhalten</b>	Lautbildung und Schreien seltener "Ruhige, liebe Babys" Selbstzufrieden Eltern sprechen von "gutem Schlaf"; Verminderte Gesamtschlafzeit, am Alter gemessen Lethargisch	Stereotype Verhaltensweisen: <i>Selbstumarmung</i> <i>Anfeuchten des Fingers zum Umblättern</i> Selbstverletzende Verhaltensweisen <i>Mit dem Kopf z. B. an die Wand schlagen; sich selbst schlagen</i> <i>Beißen in die Handgelenke;</i> <i>Abpicken der Haut</i> Schlafstörung: <i>kurzer Schlafzyklus;</i> <i>frühes Erwachen (5:30 - 6:30 Uhr); häufiges Erwachen in der Nacht</i> <i>und Schläfchen tagsüber</i> Gewinnende Persönlichkeit  Vorliebe für elektronisches Spielzeug, Tasten usw.	Aufmerksamkeit suchende Verhaltensweisen Auf Erwachsene fixiert Häufige Zornausbrüche/Tobsucht sanfälle Plötzliche Stimmungswechsel Ja/Nein-Spiel Impulsivität/Aggression Hyperaktivität Aufmerksamkeitsdefizite Chronische Schlafstörung: <i>kurzer Schlafzyklus;</i> <i>frühes Erwachen (4:30 - 6:30 Uhr); häufiges Erwachen in der Nacht und Schläfrigkeit bei Tage</i> stereotypische Verhaltensweisen, selbstverletzende Verhaltensweisen: Sich selbst schlagen, Nägel kauen oder Herausziehen; Einführung von Gegenständen (ältere Kinder) Sehr kommunikativ Ausgezeichnetes Langzeitgedächtnis Vorliebe für Computer und/oder elektronische Geräte	Chronische Schlafstörung; <i>verminderte Gesamtschlafdauer nachts; tagsüber mit zunehmendem Alter mehr Nickerchen* (von Eltern berichtet)</i> Größere Wutattacken und/oder Tobsuchtsanfälle, Aggressive/explosive Zornausbrüche Stimmungswechsel (schnell) ohne größere Provokation Aufmerksamkeitsdefizite Argumentativ Nicht richtig eingeschätzte körperliche Kraft Selbstverletzende Verhaltensweisen (sich selbst oder Gegenstände schlagen; Herausreißen von Nägeln; Einführung von Gegenständen)  Sehr kommunikativ  Ausgezeichnetes Langzeitgedächtnis  Vorliebe für Computer und elektronische Geräte

<sup>3</sup> ACM Smith & WC Duncan, im Druck, 2004