



Smith-Magenis-Syndrom

Medikamentöse Behandlungsansätze

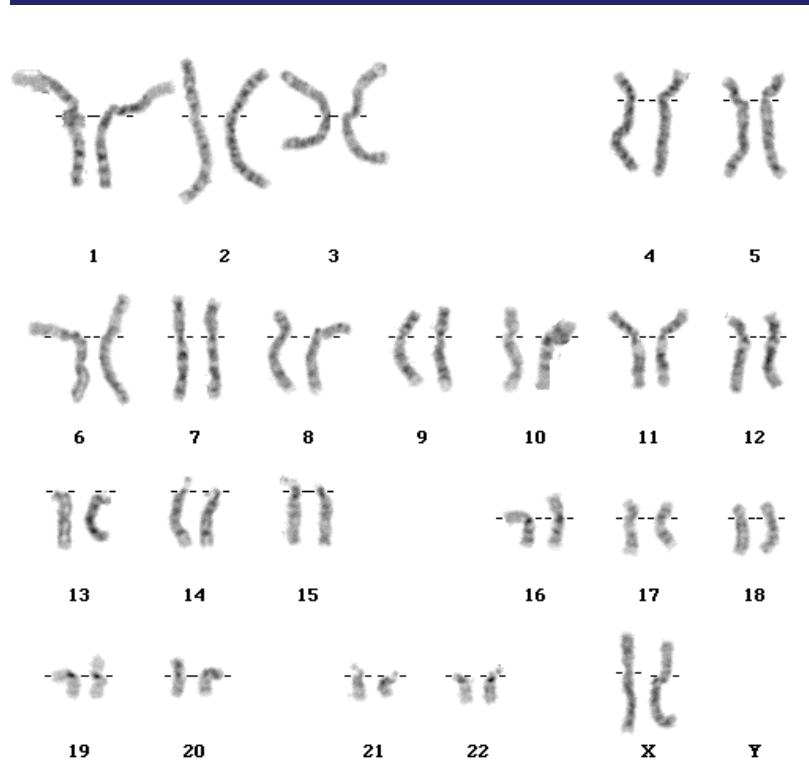
Dr. med. Andreas Janecke
Institut für Medizinische Biologie und
Humangenetik
Universität Innsbruck
Schöpfstr. 41
A-6020 Innsbruck

Vom individuellen Genom über Stoffwechsel und Reizverarbeitung zum Individuum

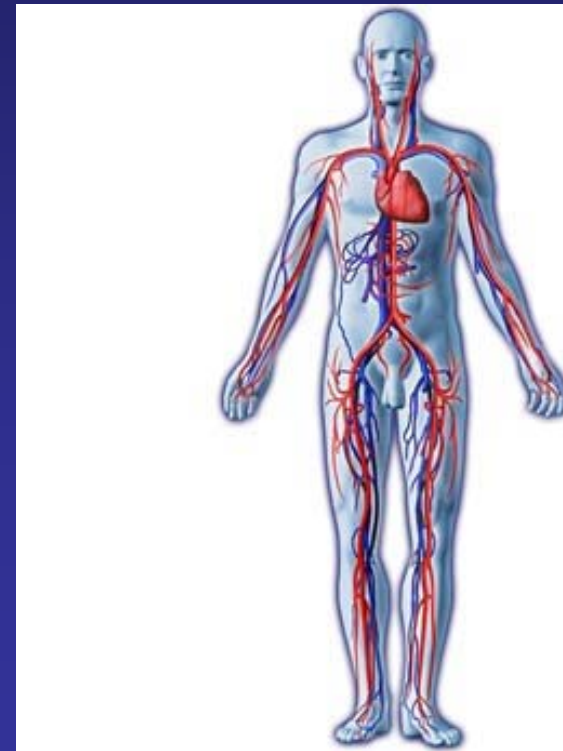
Genotyp

S + R

Phänotyp



?

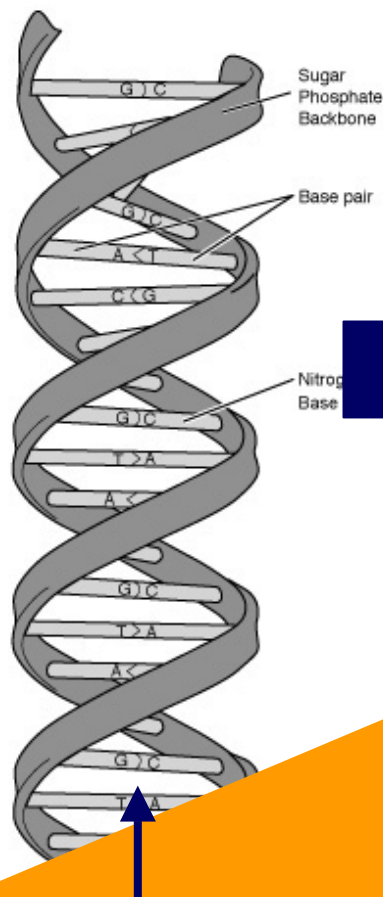


Vom individuellen Genom über Stoffwechsel und Reizverarbeitung zum Individuum

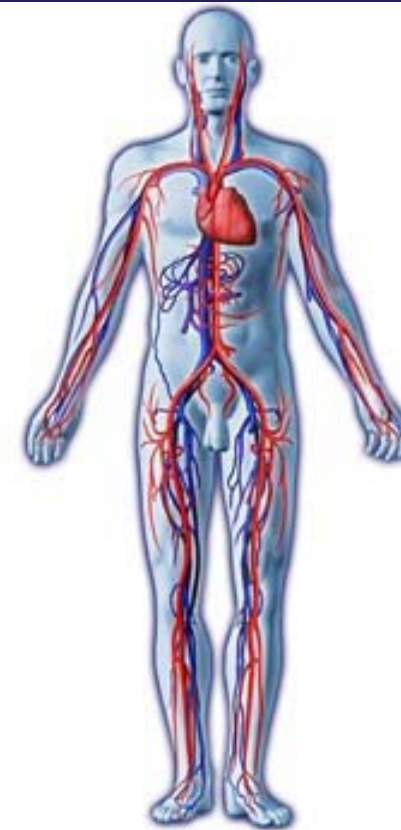
Genotyp

S + R

Phänotyp



**Stoffwechsel
und Reizver-
arbeitung**



Umwelt

Vom individuellen Genom über Stoffwechsel und Reizverarbeitung zum Individuum

Monogene Merkmale / Erkrankungen

1 Gen → Merkmal vorhanden oder nicht

z. B. Mukoviszidose; Blutgruppe ABO

Oligogene Erkrankungen

2-3 Gene → Merkmal (z. B. Pigmentierung)

**Komplexe (Multifaktorielle) Erkrankungen /
Merkmale**

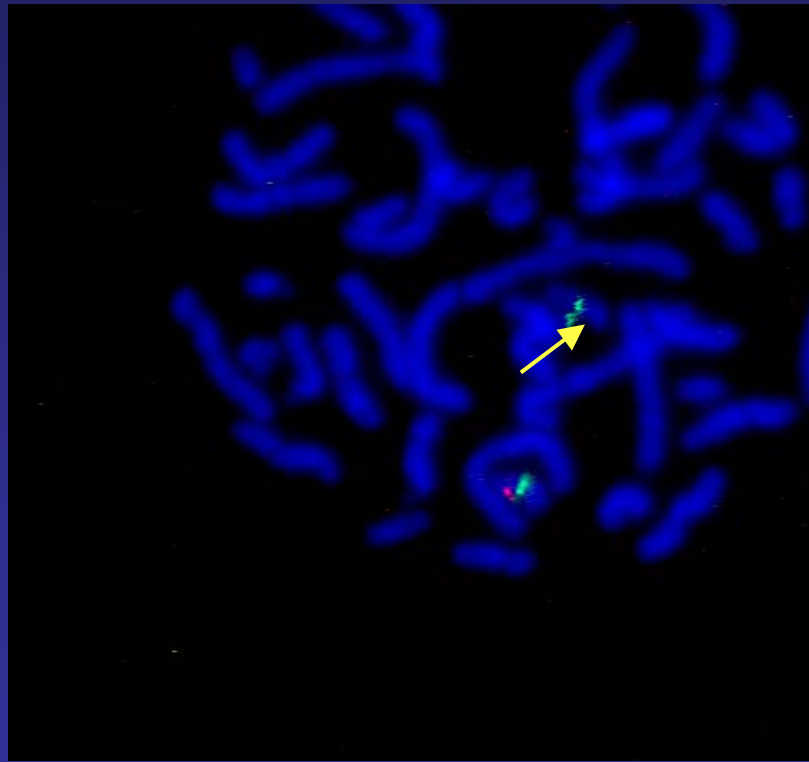
z. B. Bluthochdruck, Altern, SMS

SMS - Phänotyp

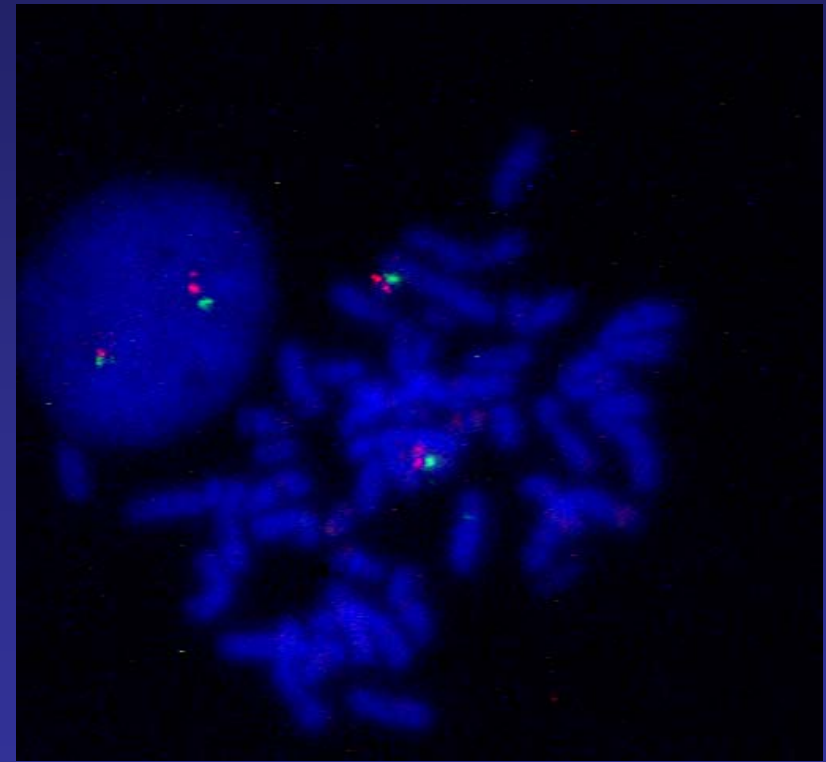
| Symptome | (%, n=27) |
|---|------------------|
| Entwicklungsrückstand/geistige Behinderung | 100 |
| Charakteristisches Gesicht | 100 |
| Sprachverzögerung | 96 |
| Kurzsichtigkeit/Schielen/Irisveränderungen | 85 |
| Brachyzephalie (kurzer Kopf) | 83 |
| Heisere, tiefe Stimme | 82 |
| Kleinwuchs | 78 |
| Schlafstörungen | 75 |
| Störung der peripheren Nervenfunktion | 75 |
| Schwerhörigkeit | 68 |
| Selbstaggressionen | 67 |
| Skoliose | 65 |
| Muskelschwäche im Säuglingsalter | 51 |

SMS-Genotyp / Ursache

**Deletion eines
Chromosoms 17p11.2**

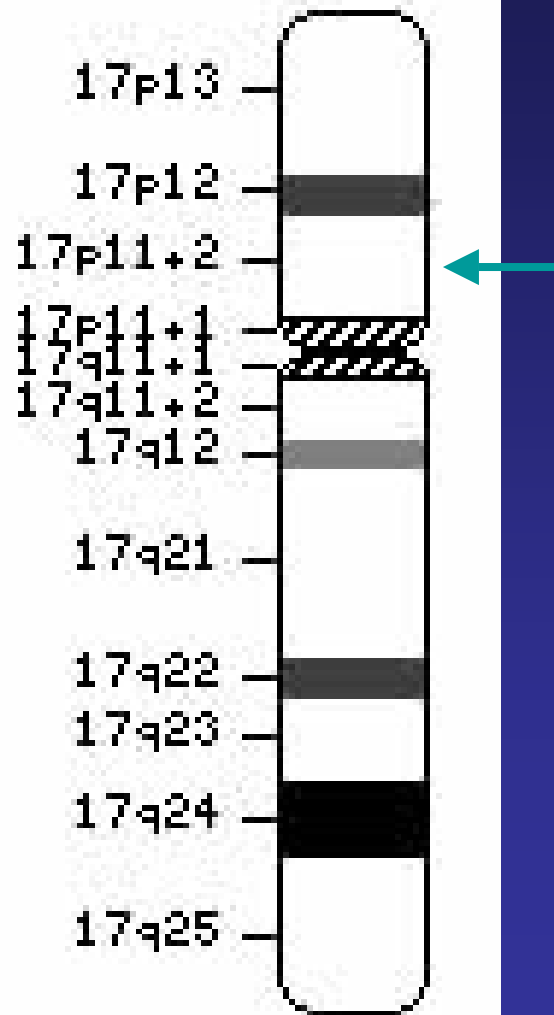


Kontrolle

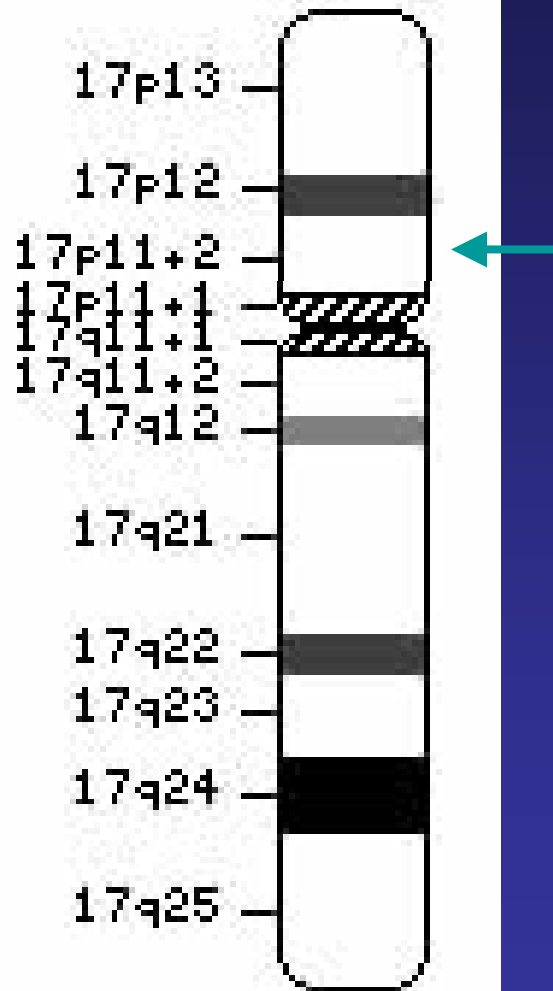


SMS-Genotyp - Unterschiede

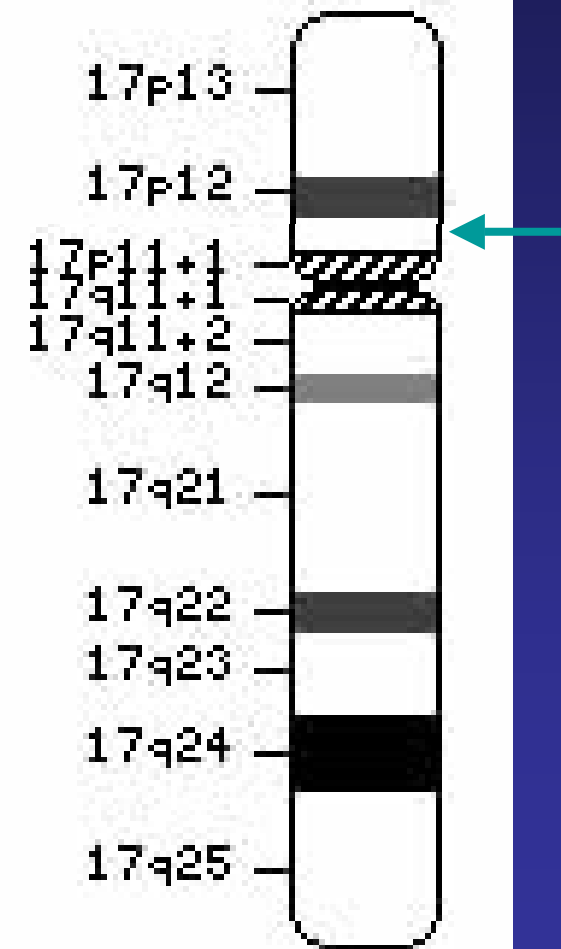
normal



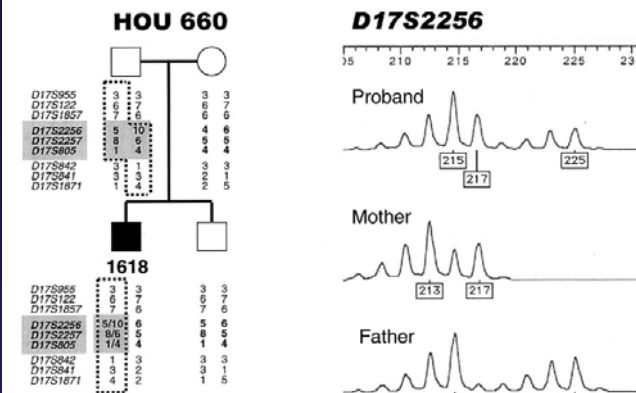
Del 1



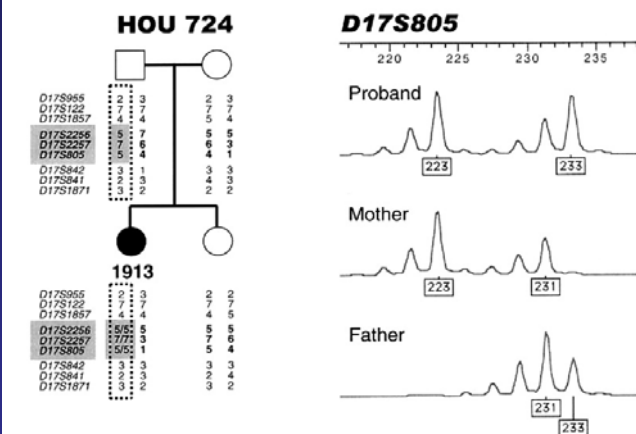
Del 2



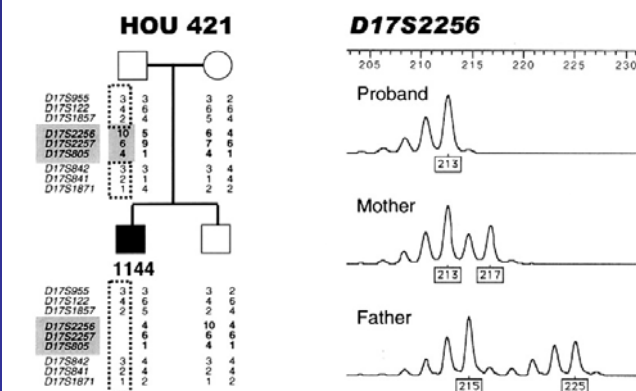
A Interchromosomal recombination



B Intrachromosomal recombination



C Intrachromosomal recombination



Mit molekulargenetischen Methoden lässt sich der verlorengegangene (oder dazugewonnene) Chromosomenabschnitt charakterisieren (eingrenzen).

Allen SMS-Patienten ist ein gemeinsames Stück von Chromosom 17p11.2 verlorengegangen

Ca. 2 Millionen DNA-Bausteine (Basenpaare) / 12-30 Gene (funktionelle Einheiten)

Vom SMS-Genotyp

über ??????????

zum SMS-Phänotyp

Die SMS-Chromosom 17-Deletion (Genotyp) tritt in der Regel bei einem Betroffenen neu auf - kann nicht beeinflußt/behandelt werden.

Kann der bei SMS veränderte Stoffwechsel bzw. die Reizverarbeitung beeinflußt werden

?

SMS-Phänotyp - Probleme

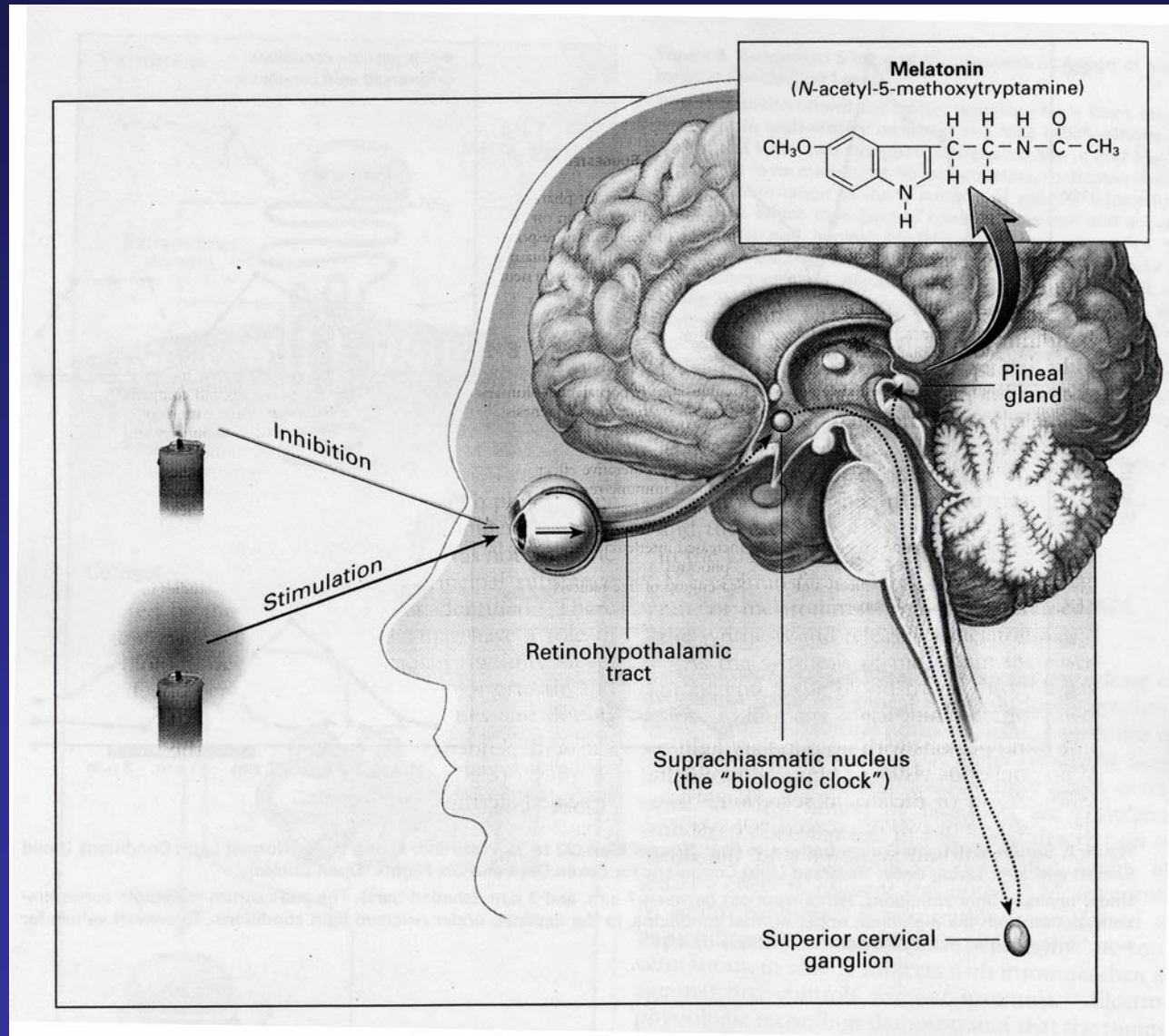
- **Muskel- und Trinkschwäche im Säuglingsalter**
- **Charakteristisches Gesicht im Kleinkindalter: prominente Stirn, breite Nasenwurzel, nach unten gerichtete Mundwinkel**
- **Geringe Empfindlichkeit gegenüber Schmerz- und Temperaturreizen**
- **Kognitives Defizit (besonders Sprache), IQ 20-78**
- **Defizit betreffend Handlungsabläufe /Beobachtungen; schlechtes Kurzzeitgedächtnis**
- **Aggression, Auto-Aggression, Impulsivität**
- **Aufmerksamkeitsdefizit, Hyperaktivität**
- **Neigung zu stereotypem Verhalten**
- **Schlafstörungen und ihre Folgen**

SMS-Phänotyp - Schlafstörungen

Invertierter/ verschobener Rhythmus der Melatonin-Sekretion

- **Verschiebung der Schlafphase nach vorne**
- **Schlafattacken am Tag / besonders am frühen Abend**
- **Reduzierte Schlafdauer**
- **Reduzierter REM-Schlaf / selten erhöhter REM-Schlaf**
- **Häufiges nächtliches Erwachen**
- **Frühes Ende der nächtlichen Schlafphase**
- **Schlafstörungen führen in einen Teufelskreis**

SMS-Phänotyp - Schlafstörungen und Melatonin



SMS-Phänotyp und Melatonin

- **Melatonin - Hormon der Epiphyse (pineal gland)**
- **Aus Aminosäure Tryptophan hergestellt, zu Serotonin abgebaut**
- **Melatonin-Produktion durch Licht gehemmt**
- **Melatonin-Produktion durch Norepinehrin (Beta₁-Rezeptor-Agonist) ausgelöst**
- **Melatonin-Produktion altersabhängig (max. Alter 1-3 J.)**
- **Invertierter/ verschobener Rhythmus der Melatonin-Sekretion bei SMS (normal: Anstieg am Abend, Höhepunkt 2-4 Uhr)**
- **Funktion: (Weiter-) Vermittlung des biologischen Rhythmus, Antioxidationsmittel, Erhöhung der Immunabwehr (?)**

SMS-Behandlung

- 1. Strukturierung der Umwelt (Smith et al. 1998, Greenberg et al. 1996): konstante (dauerhafte, strukturierte) Umweltbedingungen, konsistente Reaktionen auf Aktionen (der Betroffenen)**
- 2. Behandlung von organischen Störungen wie z. B. häufigen Mittelohrentzündungen, Augenerkrankungen**
- 3. Medikamentöse Beeinflussung der Verhaltensauffälligkeiten durch**
 - A. Melatonin**
 - B. Beta-Rezeptoren-Blocker**
 - C. Andere (Stimulantien, Neuroleptika, Antidepressiva)**

SMS-Phänotyp - Schlafstörungen und Melatonin

SMS-Behandlung- A: Melatonin

- rasches Einschlafen, Erhöhung der REM-Schlafphasen, Verlängerung der Schlafdauer
- Anwendung (Erwachsene): Jet-lag, altersbedingte Schlaflosigkeit
- Bisher keine toxischen Wirkungen einer Melatonin-Einnahme beim Menschen beschrieben
- Studienprotokoll von Dr. De Leersnyder (Genetik und Kinderklinik Paris): Behandlung von 14 SMS-Pat. über mehrere Jahre erfolgreich: Melatonin (6 mg/Abends) + Beta₁-Rezeptorenblocker (Acebutolol 10 mg/Morgens)

SMS-Behandlung- B.: Beta₁- Rezeptorenblocker (de Leersnyder 2002)

Melatonin-Herstellung und -ausschüttung werden vom sympathischen Nervensystem angeregt bzw. kontrolliert bzw. gesteuert

Morgendliche Hemmung der Stimulation der Melatonin-Herstellung und abendliche zusätzliche Gabe von Melatonin scheinen den Melatonin-Rhythmus zu normalisieren

Vor und während einer Beta₁-Rezeptorenblocker-Behandlung sollten fachärztliche Untersuchungen (Herzfunktion, Nierenfunktion) durchgeführt werden.

Beta₁-Rezeptorenblocker sind gut verträglich

SMS-Behandlung- C.: Andere Medikamente

Methylphenidat (Stimulans, z. B. Ritalin): nicht hilfreich; einzelne Erfahrungen (Smith et al. 1998, de Leersnyder 2002)

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Verbesserung der Schlafsituation, Abschwächung von Erregungsanfällen in 3 Fällen (Smith et al. 1998)

Carbamazepin (Antiepileptikum): transiente Verbesserung (Smith et al. 1998)

Vom SMS-Genotyp

über ??????????

zum SMS-Betroffenen

Die Aufklärung der normalen Funktion der verloren gegangenen Gene beim SMS schreitet voran!

Genetische Untersuchung bei 62 SMS-Patienten: Unterschiede in der Größe der Deletion - keine Zuordnung zur Schwere der Symptomatik

Vom SMS-Genotyp

über ??????????

zum SMS-Betroffenen

**Direkte Untersuchungen des
Hormonhaushaltes (veränderter Stoffwechsel
bzw. Reizverarbeitung) können jetzt zu einer
symptomatischen Behandlung von SMS
genutzt werden!**

SMS-Behandlung

Zusammenfassung und Empfehlungen

- 1. Informationsbedarf: Austausch in der Selbsthilfegruppe, Austausch mit der französischen (60 Familien, email: famille-bomme@wanadoo.fr) und amerikanischen Selbsthilfegruppe (www.smithmagenis.org)**
- 2. Planung von Behandlungs-Studien**

SMS-Behandlung

Zusammenfassung und Empfehlungen

- 1. Humangenetische Untersuchung und Diagnosesicherung**
- 2. Vor Behandlungsbeginn mit Medikamenten: Schlaf- und Verhaltensprotokolle erstellen**
- 3. Beginn einer Behandlung mit Melatonin (6 mg/Abends) + Beta₁-Rezeptorenblocker (Acebutolol 10 mg/Morgens)**
- 4. Kinderärztliche Begleitung einer Therapie**