

Smith-Magenis-Syndrom (SMS)

Seltene Erkrankung, große Forschungslücke

Das Smith-Magenis-Syndrom (SMS) ist eine seltene genetische Erkrankung mit einer Prävalenz von 1/15.000. Sie wird durch eine Deletion auf Chromosom 17p11.2 oder eine Mutation im *RAI1*-Gen verursacht. Das SMS wurde erstmals Anfang der 1980er-Jahre beschrieben und geht mit kognitiven Beeinträchtigungen, ausgeprägten Verhaltensauffälligkeiten wie Impulsdurchbrüchen und selbstverletzendem Verhalten sowie Sprachentwicklungsverzögerungen, Schlafstörungen und hohem Adipositasrisiko einher. Die Diagnose erfolgt heute mittels molekulargenetischer Analyse, insbesondere durch hochauflösende Mikroarray-Diagnostik oder Sequenzierung des *RAI1*-Gens. Trotz der Schwere und Komplexität der Symptome ist die wissenschaftliche Forschung zum SMS bisher äußerst begrenzt.

Leitsymptome

Neben dem charakteristischen kraniofazialen Erscheinungsbild und dauerhaften Einschränkungen sozio-emotionaler Reifung auf Kleinkindniveau sind zwei Symptome besonders auffällig – und für weitere medizinische Forschung besonders relevant.

Schlafstörungen

Häufig treten schwere Schlafstörungen mit einem invertierten zirkadianen Melatoninprofil auf. Bei den meisten Betroffenen wird Melatonin nicht wie bei gesunden Menschen am Abend, sondern tagsüber ausgeschüttet. Diese lichtunabhängige, gegenphasige Melatoninproduktion führt zu massiven Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus mit weitreichenden Folgen für die Gesundheit, das Verhalten und die Lebensqualität. Frühere Forschungen zeigen, dass der 24-Stunden-Rhythmus der Körpertemperatur nicht invertiert ist, sondern phasenverschoben, entsprechend der vorverlegten Schlafphase des Schlafzyklus bei SMS.

Frühzeitige Adipositas

Betroffene haben ein hohes Risiko für frühzeitige Adipositas – teils verbunden mit Hyperphagie, geringem Sättigungsgefühl und Bewegungsmangel. Hypercholesterinämie kann bereits im Kindesalter auftreten, ihre Auswirkungen im Erwachsenenalter bei SMS ebenso wie die neuroendokrinen Zusammenhänge sind jedoch noch kaum erforscht.

Aktuelle Forschungsprojekte

Studien zum natürlichen Verlauf von SMS und das erste größere SMS-Patientenregister (initiiert von der amerikanischen Selbsthilfe PRISMS) liefern Erkenntnisse über die Bandbreite der körperlichen und neurologischen Entwicklungsaspekte, die das Syndrom charakterisieren. Trotz der eindeutigen pathophysiologischen Anomalien und der Relevanz für häufige Erkrankungen wie Schlafstörungen und Adipositas gibt es jedoch bislang nur wenige gezielte Forschungsansätze zur Behandlung von SMS. Studien entstehen meist nicht aus strukturierten Programmen, sondern auf Initiative von Eltern,

Selbsthilfegruppen oder engagierten Einzelpersonen. Dies ist besonders bedauerlich, da seltene Erkrankungen wie SMS Einblicke in grundlegende biologische Prozesse liefern können, die weit über das einzelne Syndrom hinausgehen.

Ein vielversprechender Impuls geht aktuell von der SMS-Selbsthilfegruppe (Sirius e. V.) aus, die 2025 eine medizinische Doktorarbeit anstoßen konnte – die erste deutsche Studie, die sich systematisch mit dem Melatoninstoffwechsel bei SMS beschäftigt. Ziel ist es, die Ursachen der eingeschränkten Wirksamkeit von Melatonintherapien zu identifizieren und einen evidenzbasierten Schlafbehandlungsplan zu entwickeln. Langfristig sollen die Daten auch zu einem besseren Verständnis der neurobiologischen Signalwege führen, die für die zirkadiane Fehlregulation bei SMS verantwortlich sind.



Junge mit dem Smith-Magenis-Syndrom – eine seltene genetische Erkrankung, die unter anderem Entwicklungsverzögerungen und charakteristische Verhaltensmerkmale verursacht. Bildquelle: privat

Ausblick

Seltene Erkrankungen wie das Smith-Magenis-Syndrom sind keine Einzelfälle – sie sind Fenster zur Systembiologie des Menschen. Die Erforschung der mit SMS verbundenen Störungen kann auch zum Verständnis weitverbreiteter Krankheitsbilder beitragen. Die Tatsache, dass der Anstoß für solche Studien in Deutschland bisher von Selbsthilfegruppen kam, unterstreicht den dringenden Bedarf an struktureller und interdisziplinärer Forschung für seltene Erkrankungen. Labore, Kliniken und Forschungseinrichtungen sind aufgefordert, sich dieser Herausforderung zu stellen!

Ann C. M. Smith, M. A., D. Sc. (Hon)
Genetische Beraterin im Ruhestand
PRISMS Fachbeirat (Vorsitzende im Ruhestand)

Astrid Diederichs
Fachlich-Wissenschaftlicher Beirat (Sirius e. V.)