

SMS hat viele Gesichter

Ein Überblick über das Smith-Magenis-Syndrom in Österreich



Das Kürzel „SMS“ ist sicherlich allen bekannt. Die meisten Menschen verbinden damit Personen aller Altersklassen, die mehr oder weniger geschickt an ihren Mobiltelefonen herumdrücken, um kurze oder lange Nachrichten zu versenden. Für einige hat jedoch SMS auch eine andere Bedeutung – als Abkürzung für das „Smith-Magenis-Syndrom“.

Warum schreibt nun also der Biomedizinische Analytiker des Militärsipitals Innsbruck einen Beitrag über ein selte-

nen, das durch das Expertenteam von PRISMS (Parents and Researchers Interested in Smith-Magenis-Syndrome) zusammengestellt wurde.

Diese Empfehlungen lauten kurz zusammengefasst:

1. Eine zytogenetische Untersuchung (G-Banden Färbung mit einer Auflösung von 550 Banden oder höher.

2. Falls die Zytogenetik ein unauffällig bleibt, ist ein FISH-Test (Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung) anzuschließen. Dieser ist mit einer Sonde durchzuführen, die RAI1 oder D17S258 enthält. Dies deswegen, da der für SMS relevante Genabschnitt auf diese Sequenzen eingegrenzt werden konnte; die bislang verwendeten Sonden ohne RAI1 bzw. D17S258 lieferten oftmals falsch negative Ergebnisse, da die wirklich relevanten Genabschnitte nicht erfasst wurden.



Unsere Kinder, Quelle: Alexander Ströher, 2007

nes genetisches Syndrom? Nun, die Erklärung liegt in obigem Absatz: Als Vater eines 11-jährigen Mädchens mit SMS erscheint es mir wichtig, dem Kürzel SMS innerhalb meines Berufsstandes eine neue bzw. andere Bedeutung zu geben.

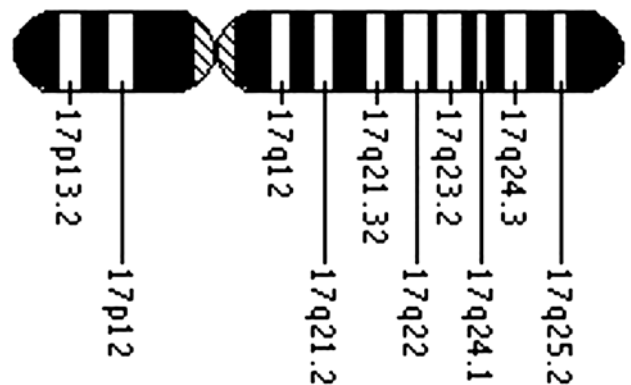
Einleitung

Das Smith-Magenis-Syndrom wurde erstmals 1986 durch Ann C.M. Smith und Ellen Magenis in den USA beschrieben. Es entsteht durch eine interstitielle Mikrodeletion am kurzen Arm des Chromosom 17 (del 17p11.2). Diese Deletion tritt als Spontanmutation auf. Die Häufigkeit der Erkrankung liegt bei 1:25.000 Geburten; neuere Forschungen deuten allerdings auf ein viel höheres Auftreten bis zu 1:15.000 Geburten hin. Die Mikrodeletion kommt weltweit in gleicher Verteilung vor, es sind keine regionalen Unterschiede bekannt. Das SMS ist mittlerweile als wohl definiertes Syndrom bekannt, es gilt allerdings weithin als unter diagnostiziert, das heißt, zu wenig erkannt.

Obwohl das Smith-Magenis-Syndrom als beschriebenes Krankheitsbild ein „Kind der 90er Jahre“ ist, existiert diese Veränderung der Chromosomen schon deutlich länger. So wurde der älteste, uns bekannte lebende Mensch mit SMS im Jahre 1919 geboren, also über 60 Jahre vor der Entdeckung des Smith-Magenis-Syndroms und gute 40 Jahre vor der ersten Beschreibung der chromosomalen Ursache eines Down-Syndroms (Trisomie 21).

Diagnose

Die meist routinemäßig angeordneten Chromosomen-Untersuchungen, wie z.B. das Erstellen eines Karyogramms, also die Zählung und mikroskopische Betrachtung der Chromosomen, reichen zur Diagnosestellung „SMS“ nicht aus. Zur Diagnosesicherung wird folgendes Protokoll empfoh-

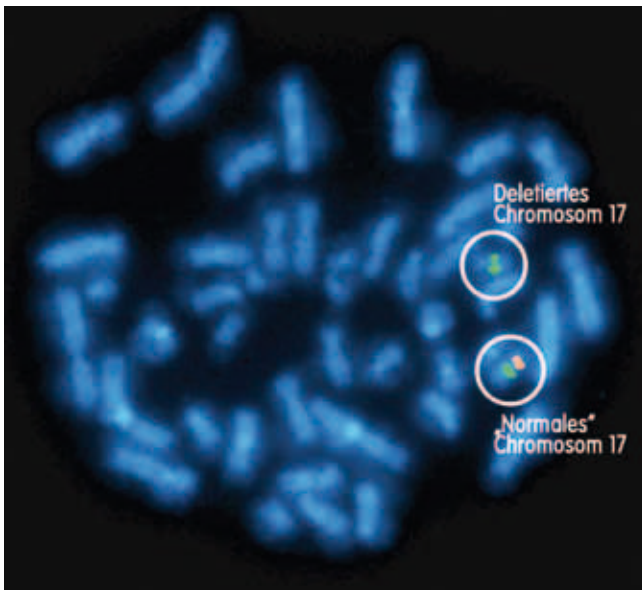


Chromosom 17 schematisch, Quelle: <http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=17#ideogram>, 19.10.2007

3. Falls die vorgenannten Tests kein eindeutiges Ergebnis liefern, sollte eine Sequenzierung des RAI1-Gens durchgeführt werden.

Die Diagnosefindung bei SMS beruht meist auf einem klinischen Verdacht („Blickdiagnose“ – siehe Grafik 1) durch eine/n erfahrene/n ÄrztIn mit der anschließenden Bestätigung der Deletion 17p11.2.

Eine verzögerte Diagnose ist weiterhin eher die Regel als die Ausnahme, meist wird die Diagnose erst zu Beginn des Schulalters gestellt, wenn die äußeren Auffälligkeiten der betroffenen Kinder, wie der typische Gesichtsausdruck, die Verhaltens- und neurologischen Auffälligkeiten und die immer noch anhaltenden kurzen Schlafphasen während des Tages deutlicher ausgeprägt bzw. erkennbar sind. SMS-Kinder werden sehr häufig mit psychiatrischen Diagnosen „versorgt“, wie z.B. Autismus, ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom), Affekt-Störungen oder Zwangsstörungen,

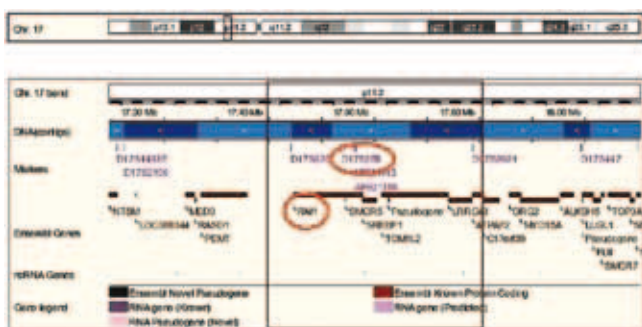


Ein SMS-FISH-Test, Quelle: Alexander Ströher, 2007

auch andere Syndrome werden oft vermutet (Prader-Willi-Syndrom, Angelman-Syndrom, Fragile-X).

Beschreibung des Krankheitsbildes „SMS“

Beim Smith-Magenis-Syndrom handelt es sich genetisch um eine Spontanmutation („de novo“ Mutation) des kurzen Arms des Chromosom 17, bei der bei ca. 75% der Fälle ein Verlust von ca. 4 MB (MegaBasen, d.h. Millionen von Basenpaaren) auftritt; die restlichen ca. 25% weisen größere oder kleinere Deletionen auf. SMS gilt als „Contiguous Gene Syndrome“ (= mehrere aufeinanderfolgende Gene sind für seine Ausprägung verantwortlich), mittlerweile konnte in der Forschung der verantwortliche Bereich auf unter 1 MB eingrenzt werden, wobei das *RAI1*-Gen eine zentrale Rolle spielen soll.



Schematische Darstellung Chromosom 17 mit den typischen Regionen, Quelle: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/contigview?c=17:17677268;w=403284, 19.10.2007

Am auffälligsten bei den Menschen mit SMS ist sicherlich der unregelmäßige Schlaf, der durch eine inverse Melatonin-Ausschüttung der Zirbeldrüse ausgelöst wird; der normale circadiane Rhythmus ist gestört. Auch sind die Verhaltensauffälligkeiten mit einem Muster aus Impulsivität, (Auto-)Aggressionen, plötzliche Stimmungswechsel, häufigen Wut- und Tobsuchtsanfällen und einem Aufmerksamkeitsdefizit mit Hyperaktivität deutlich zu erkennen. Weiters bestehen diese Menschen durch ihr liebevolles und bezauberndes Wesen, sie verblüffen oft durch ihren ausgeprägten Sinn für Humor

und das ausgezeichnete Langzeitgedächtnis, vor allem für Gesichter und Orte.

Weitere klinische Befunde lauten auszugsweise:

- Mittelgesichtshypoplasie
- breites, eher quadratisch geformtes Gesicht
- bogenförmige, „zeltartige“ Oberlippe
- kurze, breite Hände und Füße, kurze Statur
- tiefe, oft heisere Stimme
- kognitive Beeinträchtigung/Entwicklungsverzögerung
- Hypotonus der Muskulatur
- Schlafstörungen (häufige, auch längere Wachphasen in der Nacht, kurze „Schläfchen“ während des Tages)
- Stereotype Verhaltensweisen
- selbstverletzendes Verhalten
- sprachliche Verzögerung
- inverser Tag-Nacht-Rhythmus des Melatonin

Dies sind die am Häufigsten (>75% der SMS-Erkrankten) auftretenden Symptome; es gibt aber noch ein Vielzahl anderer, seltener auftretender Merkmale.

Therapie

Es gibt beim Smith-Magenis-Syndrom keine kausale Therapie, eine Beseitigung der Ursache ist daher nicht möglich. Was behandelt werden kann, sind teilweise die Symptome und Erscheinungen des Syndroms. Aber auch dazu existieren derzeit keine genormten Schemata.

Am vielversprechendsten erscheint derzeit eine Kombination aus morgendlicher Gabe von Betablockern und einer abendlichen Gabe von Melatonin (deLeersnyder et al, 2004). Die Betablocker sind als Blutdruck senkende Medikamente bereits lange bekannt, in diesem Fall blockieren sie aber die Melatoninrezeptoren (Beta-Rezeptoren) im Gehirn und steigern so die Wachheit im Tagesverlauf. Die abendliche Gabe von Melatonin soll die Schlafbereitschaft und vor allem die Schlafdauer und Tiefe positiv beeinflussen, so dass die Kinder länger und besser schlafen, und somit den neuen Tag ausgeruhter beginnen können. Gleichzeitig kann auch die Gabe von Psychopharmaka die Stimmungslage der Betroffenen positiv beeinflussen. Um jedoch die Bandbreite der Wirkung der Medikamentengaben zu verdeutlichen, sei das Beispiel Melatonin angesprochen: Laut einer Empfehlung von Dr. Wallace Duncan beim SMS-Treffen 2006 in Heidelberg liegt die maximale Wirkdosis von Melatonin bei 5 mg, in der anschließenden Diskussion wurde jedoch eine Streubreite von keiner Besserung bei Melatoningabe bis hin zur Verabreichung von 12 mg genannt, um ein akzeptables Ergebnis zu erreichen.

SMS in Österreich

SMS scheint in Österreich noch weitgehend unbekannt zu sein; so sind mir als Autor und betroffenen Vater trotz intensivster Recherche nur zwei gesicherte Fälle in Salzburg und Tirol (meine Tochter) bekannt. Laut oben erwähnter Statistik (zur Erinnerung: 1 SMS-Fall auf 15.000 bis 25.000 Geburten) müssten bei einer jährlichen Geburtenrate von ca. 75.000 Geburten in Österreich jedes Jahr drei bis fünf Neuerkrankungen hinzukommen.

Wir als Eltern würden es uns wünschen, vermehrt Kontakt mit anderen SMS-Familien in Österreich – vielleicht sogar in der direkten Nachbarschaft – zu erhalten, um den gegenseitigen Austausch an Erfahrungen über Therapien, Medikamente, Verhaltensmaßnahmen u. dgl. zu ermöglichen. Die

Eltern jüngerer Kinder können aus Erfahrungsberichten jener mit älteren Kindern viel lernen, auch hilft oft die Begegnung mit anderen Familien, den ersten Schock der Diagnosestellung zu überwinden und neuen Mut zu schöpfen. Nicht zuletzt soll auch die Wissenschaft bzw. Forschung in Österreich auf unser ganz spezielles „Problem“ hingewiesen werden, um eine bessere oder verlässlichere Therapie des Erscheinungsbildes SMS zu ermöglichen.

Dieser Artikel soll daher Sie, die Sie zum Teil in der Untersuchungskette mitarbeiten, etwas aufmerksamer der Krankheit SMS gegenüber machen. Vielleicht begegnen Sie in Ihrer täglichen Arbeit – oder im alltäglichen Leben – jemandem, der dieses besondere Gen in sich trägt und können so die Bekanntheit des Smith-Magenis-Syndrom steigern, indem Sie den vielleicht richtigen Hinweis zur Diagnosefindung geben.

Wir haben nun auch in Österreich eine Selbsthilfegruppe zum Smith-Magenis-Syndrom gegründet, um betroffenen

Familien eine Kontaktadresse im eigenen Land bieten zu können; die Kontaktdetails lauten: **SHG SIRIUS Österreich**, Alexander Ströher, Kajetan-Swethstr. 10, 6020 Innsbruck, Tel.: +43 650 9348381, E: webmaster@smith-magenis.de, U: <http://smith-magenis.de>



Alexander Ströher

Biomedizinischer Analytiker

Diplomierung 1998 an der medizinisch-technischen Akademie für den Laboratoriumsdienst in Innsbruck, seit 1993 im Labor des Militärspitals 2 in Innsbruck

Links/Verwendete Literatur:

<http://www.prisms.org> – Parents and Researchers Interested in Smith-Magenis-Syndrome; die amerikanische Gesellschaft rund um SMS, zuletzt besucht 19.10.2007

<http://smith-magenis.de> – die Webseite des deutschen Vereins SIRIUS (Selbsthilfe, Information und Rat im Umgang mit dem Smith-Magenis-Syndrom) bzw. der österreichischen Selbsthilfegruppe, zuletzt besucht 19.10.2007

http://en.wikipedia.org/wiki/Smith-Magenis_syndrome – die englischsprachige Information rund um SMS, zuletzt besucht 19.10.2007

<http://de.wikipedia.org/wiki/Smith-Magenis-Syndrom> – der entsprechende deutsche Wikipedia-Eintrag, zuletzt besucht 19.10.2007

<http://www.geneclinics.org/profiles/sms> – Eine Zusammenfassung der bisherigen Kenntnisse über das Smith-Magenis-Syndrom, zuletzt besucht 19.10.2007

https://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/022899.html – Geburtenstatistik Österreichs der vergangenen Jahre, zuletzt besucht 18.10.2007

Ann C. M. Smith, R. Ellen Magenis, and Sarah H. Elsea; „Overview of Smith-Magenis Syndrome“, *The Journal of the Association of Genetic Technologists* 31 (4) 2005

Ann C.M. Smith, „Zwei Jahrzehnte seit der Entdeckung – Ein interdisziplinärer Ansatz zum Verständnis des Smith-Magenis-Syndroms (SMS)“, Vortrag beim SMS-Treffen 2006, Heidelberg

Andrea L. Gropman, Wallace C. Duncan, Ann C. M. Smith, „Neurologic and Developmental Features of the Smith-Magenis Syndrome (del 17p11.2)“, *Pediatric Neurology* Vol. 34 No. 5

Andrea L. Gropman, Sarah Elsea, Wallace C. Duncan Jr, Ann C.M. Smith, „New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2)“, *Current Opinion in Neurology* 2007, 20:125–134

Hélène De Leersnyder, Marie Christine de Blois, Jean Louis Besson, Daniel Sidi, Bruno Claustrat, Arnold Munnich; Inversion du rythme circadien de la mélatonine dans le syndrome de Smith-Magenis, *Revue neurologique*, 2003, Vol 159, Part 11, Seiten 6521-6526

Kolonkarzinom und zelluläre zirkadiane Rhythmik

Neue Untersuchungsergebnisse aus der Diplomarbeit von Anita Brandstetter, FH für Biomedizinische Analytik, Wiener Neustadt



wissenschaft
& praxis

Ein kleiner Exkurs in die österreichische Krebsstatistik soll uns die Wichtigkeit der Erforschung des Kolonkarzinoms verdeutlichen.

Inzidenz für kolorektale Karzinome in Österreich

In Österreich treten jährlich mehr als 4.700 kolorektale Karzinome auf. Im Jahr 2002 waren es 4.724 (2.520 bei Män-

nern und 2.204 bei Frauen). Das ist im Vergleich zum Jahr 2001 (4.772 Neuerkrankungen) ein Rückgang von 1 %. 1992 waren es noch 1,1 % weniger (4.673 Neuerkrankungen).

Krebsmortalität in Österreich

Die Sterblichkeit an kolorektalen Karzinomen ist in den letzten Jahren leicht zurückgegangen. Im Jahr 2002 starben 2.483 Menschen (1.301 Männer und 1.182 Frauen) an Darmkrebs.

Das sind um 1,4 % mehr als im Jahr davor (2001: 2.448 Sterbefälle). Im Vergleich zum Jahr 1992 (1.757 Sterbefälle) ist die Mortalität 2002 um 9,9 % zurückgegangen.

Betrachtet man die Statistik aller Krebsfälle in Österreich so ergibt sich weder für Frauen noch für Männer eine nennenswerte Zunahme des Krebsrisikos (Daten im Detail in der Diplomarbeit nachzulesen). Betrachtet man aber den langfristigen Trend, unter Berücksichtigung der Änderung der Altersstruktur, so ergibt sich für Männer eine leichte Zunahme