



### WAS IST DAS SMITH-KINGSMORE-SYNDROM?

Das Smith-Kingsmore-Syndrom (SKS) ist eine seltene neurologische Entwicklungsstörung, die im Jahr 2013 identifiziert wurde und durch Veränderungen (krankheitsverursachende Varianten) im *MTOR*-Gen verursacht wird. Personen mit SKS können unterschiedliche genetische Veränderungen haben. Somit können auch die Symptome variieren. Die häufigsten Merkmale von SKS sind:

- Geistige Behinderung
- Entwicklungsstörung
- Große Gehirngröße
- Krampfanfälle
- Schlafstörungen

### WAS IST DAS *MTOR*-GEN?

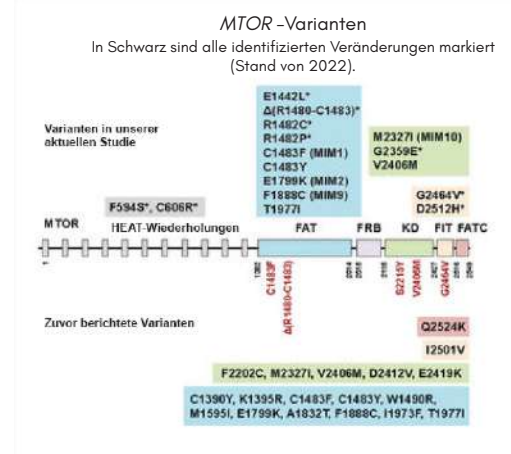
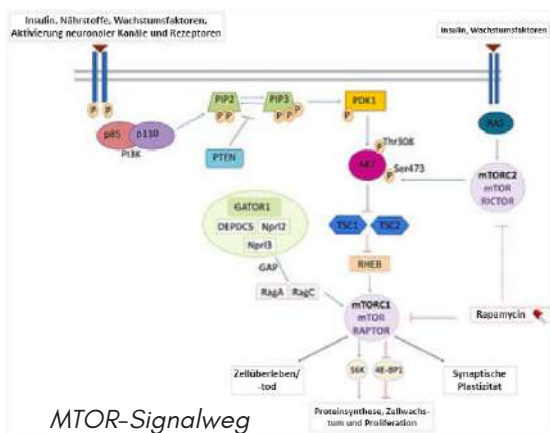
Die Anweisungen für unseren Körper sind in Strukturen organisiert, die als DNA bezeichnet werden. Gene sind DNA-Abschnitte, welche die Anweisungen für eine bestimmte Funktion oder Aufgabe enthalten.

Das *MTOR*-Gen gibt dem Körper Anweisungen für den *MTOR*-Signalweg. Ein Signalweg ermöglicht unseren Körperzellen, miteinander zu kommunizieren (z. B. wann und wie schnell sie wachsen sollen). Das *MTOR*-Gen befindet sich auf Chromosom 1. Die genaue Bezeichnung der Position lautet 1p36.

Veränderungen (auch Varianten oder Mutationen genannt) im *MTOR*-Gen können zu einer Hyperaktivierung (einem Funktionsgewinn) führen. Infolge der Hyperaktivierung des Signalwegs werden betroffene Nervenzellen (Neuronen) ungewöhnlich groß und unförmig, was zu Fehlbildungen im Gehirn, kognitiven Verzögerungen und Epilepsie führt.

Veränderungen im *MTOR*-Gen wurden erstmals im Jahr 2013 als Ursache einer neurologischen Entwicklungsstörung beschrieben. Es müssen noch weitere Studien durchgeführt werden, um die Merkmale, die mit speziellen Varianten des *MTOR*-Gens einhergehen, zu definieren. Gegenwärtig können Veränderungen im *MTOR*-Gen in drei klinische Typen unterteilt werden.

- Die erste Gruppe umfasst Patienten mit einer allgemeinen Zunahme der Hirnsubstanz (Megalenzephalie), geistiger Behinderung, Autismus und Muskelhypotonie (was gemeinhin als SKS bezeichnet wird).
- Die zweite Gruppe umfasst Patienten mit einer diffusen Zunahme der Gehirns substanz, Abnormitäten der Hirnrinde (Polymikrogyrie) und Pigmentstörungen der Haut.
- Die dritte Gruppe umfasst Patienten mit fokalen Veränderungen im Gehirn (fokale kortikale Dysplasie oder Hemimegalenzephalie), die zu einer früh einsetzenden Epilepsie führen.





## Wie ist das passiert?

Alle Individuen haben zwei Kopien jedes Gens, eine Kopie von der Mutter und eine Kopie vom Vater. SKS ist in der Regel eine sogenannte autosomal dominante Erkrankung. Dies bedeutet, dass 1 Kopie des veränderten *MTOR*-Gens in jeder Zelle ausreicht, um die Erkrankung hervorzurufen.

Veränderungen im *MTOR*-Gen sind üblicherweise zufällige Ereignisse (sporadisch oder de novo), die vor der Empfängnis in der Eizelle oder im Spermium neu auftreten und nicht schon durch die Eltern vererbt wurden. Diese Art der Veränderung ist in allen Zellen des betroffenen Individuums vorhanden und wird als Keimbahnvariante bezeichnet.

Es gibt auch einige SKS-Patienten, die in einigen, aber nicht in allen Zellen ein verändertes *MTOR*-Gen aufweisen. Dies wird als somatischer Mosaizismus bezeichnet. Diese Art der Veränderung ist ebenfalls eine de-novo-Veränderung (sprich wurde nicht vererbt) und passiert irgendwann im Verlauf der Schwangerschaft während der Entwicklung eines Babys. Mutationen im *MTOR*-Gen bei diesen SKS-Patienten können nur in Proben des betroffenen Gewebes und möglicherweise nicht in einer Blut- oder Speichelprobe nachgewiesen werden.

Selten erben Menschen mit SKS das veränderte Gen von einem nicht-betroffenen Elternteil, der eine Mutation im *MTOR*-Gen nur in seinen Spermien bzw. Eizellen (Keimbahngewebe) hat. Dies wird als Keimbahnmosaizismus bezeichnet. Dieses Phänomen ist selten, wurde aber bei SKS häufiger beobachtet als bei anderen Krankheiten.

## Wie hoch ist das Risiko, dass dies bei zukünftigen Schwangerschaften passiert?

Das Risiko, dass eine genetische Veränderung bei mehr als 1 Person in einer Familie auftritt, wird als Wiederholungsrisiko bezeichnet.

Personen mit SKS haben eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 50 %, ein betroffenes Kind zu bekommen. Die Berechnung des genauen Risikos ist allerdings schwierig. Es macht einen wichtigen Unterschied, ob die Person mit SKS die Veränderung in jeder Zelle ihres Körpers oder nur in einigen Zellen aufweist.

## Wie wird bei einer betroffenen Person SKS diagnostiziert?

Wenn ein Kind die üblichen Merkmale von SKS aufweist, sollten Gentests empfohlen werden. Eine SKS-Diagnose wird auf molekularer Ebene bestätigt (Gentest, bei dem nach Veränderungen im *MTOR*-Gen gesucht wird). Die Gentests werden normalerweise mit einer Blut- oder Speichelprobe durchgeführt.

Bei Verdacht auf Mosaizismus (nicht alle Zellen weisen eine genetische Veränderung auf), kann der Gentest mit einer anderen Probe durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, dass Sie mit Genetikern sprechen, um die Art des Tests zu bestimmen, der für Ihr Kind am besten geeignet ist.





# Klinische Merkmale oder Manifestationen

Die häufigen Merkmale von SKS variieren. Eine vollständige Liste finden Sie [hier](#).



## Verhaltensbezogen

- Autismus/autistische Merkmale/sensorische Verarbeitungsstörung
- ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)
- Nonverbale Kommunikation/Probleme beim Sprechen – verzögertes oder fehlendes Sprechen, verzerrte Artikulation
- Selbstverletzendes Verhalten

## Neurologisch

- Allgemeine Entwicklungsverzögerungen/Geistige Beeinträchtigung
- Makrozephalie/Megalenzephalie/Ventrikulomegalie/Polymikrogyrie/andere Auffälligkeiten im Hirn-MRT/schnelles Kopfwachstum in den ersten 6 Monaten
- Niedriger Muskeltonus (Hypotonie)
- Krampfanfälle (einschließlich nächtlicher fokaler Epilepsie)
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit, nächtliches Aufwachen, Schlafapnoe)
- Gehörschädigung
- Auffälligkeiten in der Sehrinde (visueller Cortex)



## Körperlich

- Lockiges/gewelltes Haar
- Abnorme Gesichtszüge
  - Vorgewölbte Stirn, Erscheinungsbild mit offenem Mund, prominentes und langes Philtrum, kurze Nase mit flachem Nasenrücken, Makrostomie, Hypertelorismus
- Makrosomie bei der Geburt (groß für das Gestationsalter)
- Hautpigmentierung/Blaschko-Linien/Hypomelanose/Hypomelanosis Ito/Milchkaffeeflecken
- Verminderte Transpiration/Hitzeintoleranz
- Beschleunigtes Wachstum in den ersten 18 Monaten bis 2 Jahren
- Verzögertes Knochenalter (die Aufnahmen eines 2-jährigen Kindes ähneln denen eines Neugeborenen)/oder leicht fortgeschrittenes Knochenalter
- Defizite bei den motorischen Fähigkeiten



## Verdauung/Magen-Darm-Trakt

- Verdauungsprobleme (Bauchschmerzen, Verstopfung)
- Hyperphagie – pathologisch übermäßige Nahrungsaufnahme

## Gibt es eine Heilung oder Behandlung für SKS?

Derzeit gibt es keine Heilung für das Smith-Kingsmore-Syndrom und keine von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Behandlungen. Die Behandlung basiert auf den spezifischen Symptomen eines Kindes.

## In der Erprobung befindliche Therapien

Einigen Patienten mit SKS wurde Sirolimus (Rapamycin) oder Everolimus zur Behandlung von therapierefraktären Krampfanfällen (Anfälle, die durch andere Medikamente nicht vollständig kontrolliert werden können) verschrieben. Derzeit gibt es keine veröffentlichten Daten zu deren Wirksamkeit. Diese Medikamente sind derzeit auch nicht von der FDA zur Behandlung von SKS zugelassen. Studien zur Bestimmung der Langzeitwirkungen von Rapamycin auf die neurokognitive Entwicklung bei Menschen mit SKS stehen noch aus. Zudem müssen zur Abklärung einer potenziellen Wirksamkeit von Rapamycin noch klinische Studien durchgeführt werden.



## Medizinische Bedenken

### Wachstum

Personen mit SKS sind bei der Geburt häufig viel zu groß (Makrosomie). Bei einigen wird bereits pränatal Makrozephalie (großer Kopf), Megalenzephalie (großes Gehirn) und/oder Ventrikulomegalie diagnostiziert.

### Muskeltonus

Personen mit SKS leiden häufig an Muskelhypotonie (niedriger Muskeltonus), was zu verzögerten Entwicklungsmeilensteinen, wie Umdrehen, Sitzen, Krabbeln und Gehen, führen kann.

### Krampfanfälle

Ungefähr 30–40 % der Personen mit SKS hatten einen Krampfanfall. Viele benötigen Antiepileptika für das Management von SKS.

### Schlaf

Viele Familien berichten von Schlafproblemen bei ihrem Kind mit SKS. Ein Besuch im Schlaflabor kann helfen, die Probleme zu identifizieren. Schlafspezialisten oder Kinderärzte empfehlen möglicherweise Maßnahmen für das medizinische Management dieser Probleme.

### Hören und Sehen

Es wurden Fälle von Problemen mit der Sehrinde (dem visuellen Cortex) berichtet, bei denen das Sehvermögen infolge der Art der Verarbeitung von Gesehenem im Gehirn beeinträchtigt ist. Dies ist möglicherweise eher auf Abnormitäten im Gehirn als auf Abnormitäten in den Augen zurückzuführen. Es wurden auch Fälle von Hörverlust aufgrund einer Schädigung des Innenohrs oder der Nervenbahnen vom Innenohr zum Gehirn berichtet. Es gibt einige Personen mit SKS, die von Cochleaimplantaten profitiert haben.

### Magen-Darm-Trakt

Viele Personen mit SKS haben gastrointestinale Probleme wie Verstopfung, Motilitätsprobleme und gastroösophagealen Reflux. Ungefähr 30 % der Personen leiden an Hyperphagie (ungewöhnlich großer Appetit).

## Bedenken in Bezug auf Entwicklung und Verhalten

### Grobmotorik:

Bei den meisten Personen mit SKS ist die Entwicklung grobmotorischer Fähigkeiten verzögert, was auf den niedrigen Muskeltonus zurückzuführen ist. Diese Personen profitieren von einer frühzeitigen Physiotherapie. Während die meisten Personen mit SKS selbstständig gehen können, gibt es einige Betroffene unter 8 Jahren, die an diesem Meilenstein arbeiten und Mobilitätshilfen benötigen.

### Feinmotorik:

Bei den meisten Personen mit SKS ist die Entwicklung feinmotorischer Fähigkeiten, einschließlich Zangengriff, Selbstverpflegung und Schreiben, verzögert. Diese motorischen Verzögerungen hängen mit dem niedrigen Muskeltonus zusammen.

### Sprechen:

Bei fast allen Personen mit SKS kommt es zu Verzögerungen der Kommunikationsfähigkeit. Dies betrifft sowohl die Ausdrucksfähigkeit als auch das Sprachverständnis. Manche fangen oft spät an zu sprechen und haben möglicherweise einen begrenzten Wortschatz, während andere nie sprechen lernen. Einige Personen können von alternativen Kommunikationsformen, wie Gebärdensprache, technischen Hilfsmitteln usw., profitieren.

### Lernen:

Die Lernschwierigkeiten variieren von leicht bis schwer. Kinder profitieren von frühkindlicher und interventioneller Unterstützung. Einige Personen werden in der Regelschule unterrichtet, während andere von einem speziellen Unterricht profitieren, der ihren Bedürfnissen entspricht. Das Ausmaß der benötigten Unterstützung variiert je nach Lernstand und/oder kognitiver Beeinträchtigung des Kindes. Eine kontinuierliche Unterstützung und Überwachung sind in der Regel bis ins Erwachsenenalter erforderlich.

### Verhalten:

Bei vielen Personen mit SKS wurde eine geistige Beeinträchtigung und/oder Autismus diagnostiziert, oder sie weisen autismusähnliche Merkmale auf. Es gibt dokumentierte Fälle von Angstzuständen, ADHS und Zwangsstörungen. Auch wenn viele Personen freundlich und glücklich sind, ist selbstverletzendes Verhalten weit verbreitet.



# Das Management von SKS

## Pädiatrie:

- Jährliche Besuche zur Überwachung von Wachstum und Entwicklung
- Oft ist ein medizinisches Management der Verstopfung erforderlich.
- Überwachung auf Krankheiten, die auf eine abnorme Funktion der Immunzellen zurückzuführen sind.

## Entwicklungs Pädiatrie:

- Untersuchungen im Bereich Entwicklung und Verhalten, um Probleme zu beurteilen und Behandlungsempfehlungen zu geben.
- Untersuchung auf geeignete Therapien, einschließlich Physiotherapie, Ergotherapie, Sprech- und Ernährungstherapie, Verhaltenstherapie und Sehtherapie
- Leitfaden für individuelle Bildungspläne

## Genetik und genetische Beratung:

- Überprüfung der Gentests und deren Ergebnisse
- Bereitstellung von Informationen zum Wiederholungsrisiko
- Unterstützung bei der Koordination der Versorgung

## Neurologie:

- Bei Verdacht auf Krampfanfällen wird ein EEG (Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns) empfohlen.
- Für die Identifizierung von Fehlbildungen im Gehirn sollte ein Hirn-MRT erwogen werden.

## Augenheilkunde/Neuroophthalmologie:

- Screening auf Abnormalitäten in der Sehrinde (im visuellen Kortex)

## Audiologie:

- Routinemäßiges Hörscreening (direkt nach der Geburt und dann jährlich)

## Endokrinologie:

- Es sollte erwogen werden, den Patienten an einen Spezialisten zu überweisen, wenn sich eine Hypoglykämie entwickelt oder der Verdacht auf eine vorzeitige Pubertät besteht.

## Orthopädie/Körperliche Rehabilitation:

- Beurteilung des Bedarfs an Hilfsmitteln aufgrund von Muskelhypotonie, motorischen Defiziten und/oder Knochenanomalien

## Neuropsychologie:

- Für Kinder im schulpflichtigen Alter kann diese Bewertung dazu beitragen, die am besten geeignete Bildungsförderung und Schulausbildung zu identifizieren.

Eine routinemäßige zahnärztliche und/oder kieferorthopädische Behandlung wird ebenso empfohlen wie Sprech- und Sprachtherapie, Physio- und Ergotherapie sowie Verhaltenstherapie/psychologische Beratung.

## Forschung

Patienten können sich kostenlos im weltweiten CoRDS-Register für SKS-Patienten eintragen und bei zukünftigen Forschungsvorhaben zu SKS mitmachen.

Unsere Website wird stets mit weiteren Forschungsvorhaben aktualisiert.

<https://smithkingsmore.org/patient-registry/>



## Wenn Sie Hilfe brauchen, können Sie uns gerne kontaktieren.

Die Smith-Kingsmore Syndrome Foundation ist eine gemeinnützige Organisation gemäß 501 (c) (3), die sich der Unterstützung der internationalen SKS-Community verschrieben hat. Unsere Mission ist es, die Lebensqualität von Patienten mit SKS zu verbessern, indem wir Spitzenforschung und die Zusammenarbeit zwischen Medizinern unterstützen.

Folge uns auf den sozialen Netzwerken:

