

## NEUROLOGISCHER BERICHT

### UMKEHR DES TAG-NACHT-RHYTHMUS DES MELATONINS BEIM SMITH-MAGENIS-SYNDROM

Hélène De Leersnyder\*, Marie Christine de Blois\*, Jean Louis Bresson\*\*, Daniel Sidi\*\*\*, Bruno Claustrat\*\*\*\*, Arnold Munnich\*.

\*Abteilung für medizinische Genetik. Krankenhaus Hôpital Necker Enfants-Malades. Paris. \*\*Klinisches Forschungszentrum Hôpital Necker Enfants-Malades. Paris. \*\*\*Abteilung für Kinderkardiologie. Krankenhaus Hôpital Necker Enfants-Malades. Paris. \*\*\*\* Abteilung für Nuklearmedizin, Hôpital Neurologique, Lyon.

#### Einführung

Die erste Beschreibung des Smith-Magenis-Syndroms (SMS) erfolgte 1982 durch Ann Smith (Smith et al. 1982). Es handelt sich um eine genetisch bedingte Krankheit, die auf eine Mikrodeletion (Verkürzung) des 17. Chromosoms (del 17p.11.2) zurückzuführen ist. Es wird geschätzt, dass dieses Syndrom bei einer von 25.000 Geburten auftritt (Smith *et al*, 1986). Diese Anomalie entsteht immer *de novo*, sie wird also nicht von den Eltern vererbt. Die Diagnose beruht auf dem hoch aufgelösten Karyotyp und wird durch die In-Situ-Hybridisierung (FISH) auf dem 17. Chromosom bestätigt (Juyal *et al*, 1996).

Die Krankheit wird oft nicht diagnostiziert, jedoch kann sie anhand einiger medizinischer Symptome erkannt werden. Die körperlichen Fehlbildungen sind gemäßigt, die Hände sind kurz und breit, die Kinder klein. Oft führt die Krankheit Fehlausbildungen von Herz, Nieren und Augen mit sich. Häufig kommt es zu einer Skoliose sowie zu einer peripheren Neuropathie (Greenberg *et al*, 1996).

Die geistige Behinderung ist konstant und schwer (durchschnittlicher IQ: 55) und steht in Verbindung mit einer Sprachbehinderung. Es kommt zu starken Verhaltensstörungen,

Hyperaktivität mit Aufmerksamkeitsdefizit, heftigen Wutausbrüchen und Autoaggressivität. Die Kinder sind wenig schmerzempfindlich (Smith *et al*, 1998 a). Wir haben bei 20 Kindern mit dem Smith-Magenis-Syndrom eine Studie über Schlafstörungen durchgeführt. Die Schlafstörungen sind konstant, sehr schwer (Smith *et al*, 1998b), gehen mit einem verfrühten Einschlafen, ausgedehnten nächtlichen Wachphasen und einem sehr frühen definitiven morgendlichen Aufwachen einher. Diese Symptomatologie deutet auf ein vorverlagertes Schlafphasensyndrom hin. Während des Tages besteht eine exzessive Schläfrigkeit und plötzliches unfreiwilliges Einschlafen. Wir haben bei zehn Kindern den Tag-Nacht-Rhythmus der Melatoninsekretion untersucht und eine Umkehrung des Sekretionsrhythmus dieses Hormons festgestellt (De Leersnyder *et al*, 2001). Die Umkehrung der Melatoninsekretion in Zusammenhang mit den Verhaltensstörungen, die diese Kinder aufweisen, macht das Syndrom zum ersten biologischen Modell für Schlaf- und Verhaltensstörungen bei einer genetischen Krankheit. Eine diese biologische Anomalie berücksichtigende medikamentöse Behandlung mit einer Kombination aus Betablockern und Melatonin verbessert die Verhaltensstörungen und führt zu einer guten Schlafarchitektur (De Leersnyder *et al*, 2001, De Leersnyder *et al*, 2003).

## **METHODEN**

Wir haben die Schlafstörungen bei 20 Kindern und Jugendlichen mit dem Smith-Magenis-Syndrom im Alter von vier bis 18 Jahren anhand von Fragebögen, Befragungen bezüglich der Schlafgewohnheiten, Schlafkalendern und Aktigraphien untersucht.

Alle Patienten leiden am Smith-Magenis-Syndrom. Dieses wurde durch Kriterien diagnostiziert, die auf medizinischen Symptomen (Fehlbildungen, psychomotorische Verzögerung, Verhaltens- und Schlafstörungen) und auf der Diagnose der Deletion durch den

hoch aufgelösten Karyotyp und die In-Situ-Hybridierung unter Verwendung einer ONCOR-Sonde (D17S258) beruhen.

Zehn unter ihnen (sechs Jungen und vier Mädchen im Alter von vier bis 18 Jahren) wurden für eine Studie des Tag-Nacht-Rhythmus des Melatonins ausgewählt und dann in ein Therapieprotokoll aufgenommen, in dem die alleinige Einnahme von Betablockern über sechs Monate und anschließend die kombinierte Einnahme von Betablockern und Melatonin in den darauffolgenden sechs Monaten aufgezeichnet wird. Die Kinder haben sechs Monate lang Acebutolol, einen Antagonisten der beta-1-adrenergen Rezeptoren, in einer einmal täglich morgens einzunehmenden Dosis von 10 mg/kg erhalten. Dann haben die Kinder ein Melatoninpräparat mit verzögerter Freisetzung, Circadin (Neurim Pharmaceutical, Israel), in einer Dosis von 6 mg, einmal täglich abends, unabhängig von Alter und Gewicht des Kindes, eingenommen.

Diese Protokolle wurden vom „*Comité Consultatif de Protection de Patients pour la Recherche Biomédicale de Paris-Necker*“ verabschiedet.

Der Wach-Schlaf-Rhythmus wurde vor und nach der Behandlung untersucht. Die Befragungen erfolgten alle zwei Monate durch dieselbe Person. Die Eltern haben während der gesamten Dauer der Studie Schlafkalender ausgefüllt. Bei acht Patienten wurde ein Langzeit-EEG mit dem Gerät Medilog 9000 durchgeführt. Bei allen behandelten Patienten wurden unter Nutzung von Aktiwatches und Analysesoftware der Cambridge Neurotechnology aktimetrische Messungen durchgeführt.

Dieselben zehn Kinder wurden dreimal für je 48 bis 72 Stunden ins Krankenhaus in eine Kinderstation eingewiesen, und zwar für eine kardiologische Untersuchung (EKG, Langzeit-EKG und Echokardiographie) sowie für die Dosierung von Plasmamelatonin vor und nach der Behandlung mit Betablockern sowie während der Behandlung mit Betablockern und

Melatonin. Vor der Behandlung wurden die Kortisonzyklen, die Zyklen der Wachstumshormone und des Melatonins im Urin gemessen.

Die Patienten wurden alle zwei Stunden über einen Katheter im Unterarm untersucht. Das Melatonin wurde unter Verwendung eines im Handel erhältlichen Dosiersets dosiert (Melatonin direct RAI, IBL Hamburg). 15 für Untersuchungen im Krankenhaus untergebrachte Kinder mit geringer Körpergröße ohne bekannte Ätiologie wurden als Vergleichspersonen für die Melatoningabe, in den entsprechenden Altersklassen, herangezogen und die Dosen an Plasmamelatonin bei Kindern wurden bestätigt (Cavallo, 1992).

## **RESULTATE**

Die Fragebögen, die Befragungen zu den Schlafgewohnheiten und die Schlafkalender haben bei allen 20 von diesem Teil der Studie betroffenen Kindern Schlafstörungen aufgezeigt.

Die Schlafstörungen sind stereotyp und bei Kindern ungewöhnlich. Die Patienten weisen keine Einschlafstörungen auf und gehen, unabhängig vom Alter und Geschlecht des Kindes, auf eigenen Wunsch früh, gegen 20.30 Uhr oder 21.00 Uhr, ins Bett. Die durchschnittliche Schlafdauer beträgt 7,5 Stunden. Die Kinder wachen nachts häufig auf (zwei- bis viermal pro Nacht) und bleiben über längere Zeit wach. Die Kinder wachen morgens extrem früh endgültig auf, d. h. gegen vier bis fünf Uhr, und schlafen dann nicht mehr ein. Aufgrund der geistigen Behinderung und der Hyperaktivität der Kinder sind diese größeren Schlafstörungen der Grund für die Probleme im Familienleben. Sie zwingen die Eltern dazu, pausenlos neue Strategien zu erfinden, um ihren eigenen, stark beeinträchtigten, Schlaf zu verschonen.

Diese Daten wurden bei acht von 20 Kindern vor der Behandlung durch Aktimetrien und die EEG-Aufzeichnungen bestätigt.

Das EEG ließ die verkürzte Schlafdauer erkennen.

Alle Schlafphasen sind vorhanden, die Schlafphasen drei und vier sind jedoch verkürzt. Der paradoxe Schlaf ist vorhanden, wird jedoch häufig unterbrochen und die Wachphasen sind zahlreich und ausgedehnt. Tagsüber weisen die Kinder auch Anomalien im Wachzustand auf. Sie sind morgens müde und halten altersunabhängig gegen zwölf Uhr zwei Stunden Mittagsschlaf. Am Ende des Tages haben sie Schlafattacken: Sie schlafen plötzlich ein, häufig mitten beim Abendessen, teilweise mit vollem Mund. Man könnte annehmen, dass diese Schlafattacken den Beginn des Nachtschlafs ankündigen. Da die Eltern jedoch Angst haben, dass die Nacht schwierig wird, kämpfen sie gegen das Einschlafen an und wecken ihr Kind auf.

Die Melatoninindosen führten zu einer vollständigen Umkehr der Melatoninsekretion gegenüber den Vergleichspersonen (15 normale Kinder wurden aufgrund ihrer Gedeihstörung für Untersuchungen ins Krankenhaus eingewiesen). (Abbildung 1).

ABB. 1

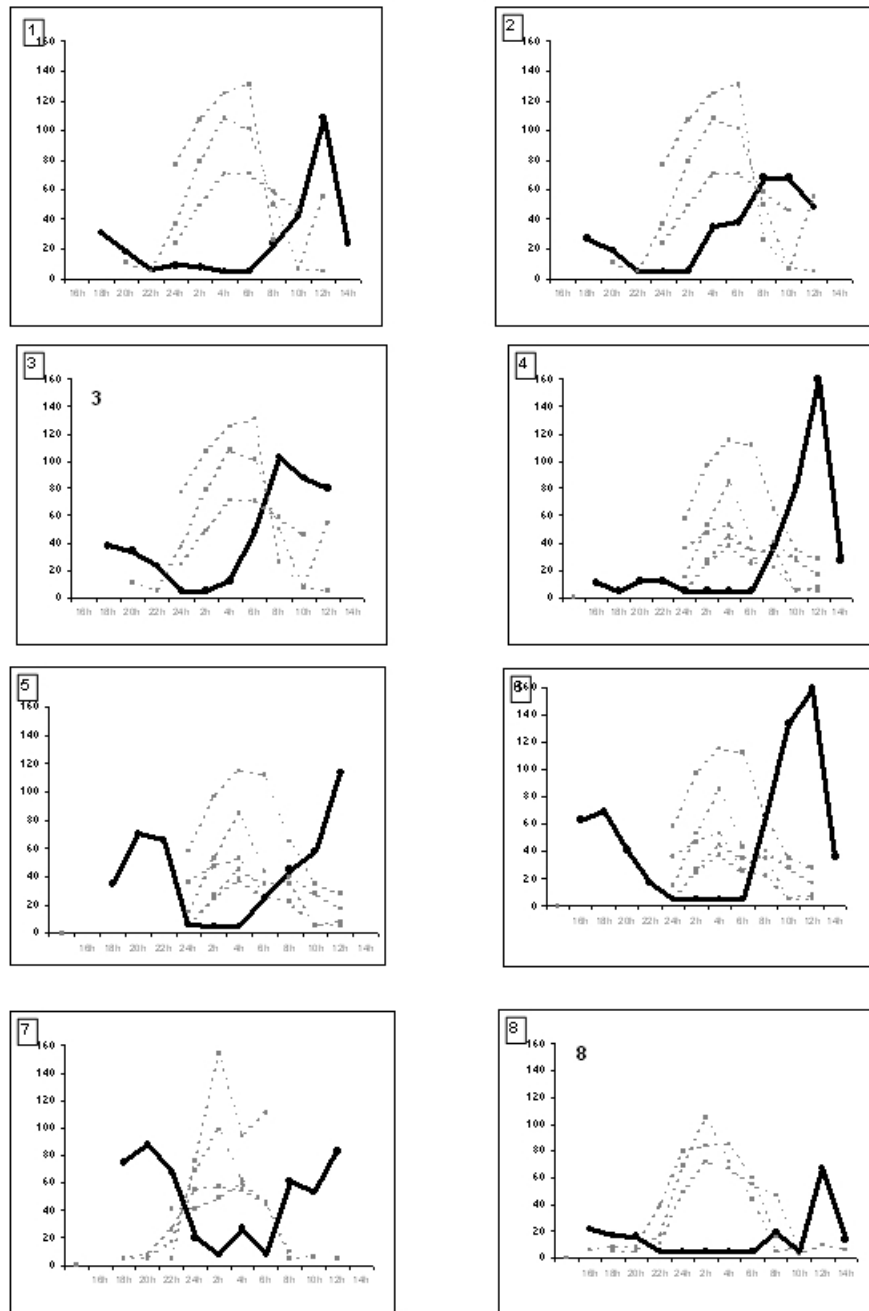


Abbildung 1:

Die Melatoninsekretion beginnt um 6.00 Uhr plus/minus zwei Stunden (Vergleichsgruppe: 21.00 Uhr plus/minus zwei Stunden), der Höhepunkt der Sekretion ist um 12.00 Uhr plus/minus eine Stunde (Vergleichsgruppe: 3.30 Uhr plus/minus eineinhalb Stunden), das Ende der Ausscheidung ist um 20.00 Uhr plus/minus eine Stunde (Vergleichsgruppe: 6.00 Uhr plus/minus eine Stunde). Der Höhepunkt der Sekretion ( $96 \text{ pg/ml} \pm 48$ ) ist mengenmäßig

mit den Vergleichspersonen vergleichbar ( $76 \text{ pg/ml} \pm 4$ ), jedoch ist die Sekretion verzögert. Diese Ergebnisse werden durch die Studie über den Melatoninanteil im Urin tagsüber und nachts und des zugehörigen Metabolits, dem 6-Sulfatoxymelatonin, bestätigt. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der Melatoninsekretion und den Schlafphasen.

Der Tag-Nacht-Rhythmus des Wachstumshormons und des Kortisons wird beibehalten. Diese Anomalie des Tag-Nacht-Rhythmus betrifft daher nur das Melatonin.

Daher wurde ein Therapieprotokoll erstellt. Zehn Kinder, die bereits für die erste Studie über Schlaf und Plasmamelatonin ins Krankenhaus eingewiesen wurden, wurden im ersten Therapieprotokoll aufgenommen. Wir haben das Melatonin in Relation zur Gabe von Acebutolol dosiert und haben die Kinder sechs Monate lang durch Befragungen, Schlafkalender und Aktimetrien begleitet.

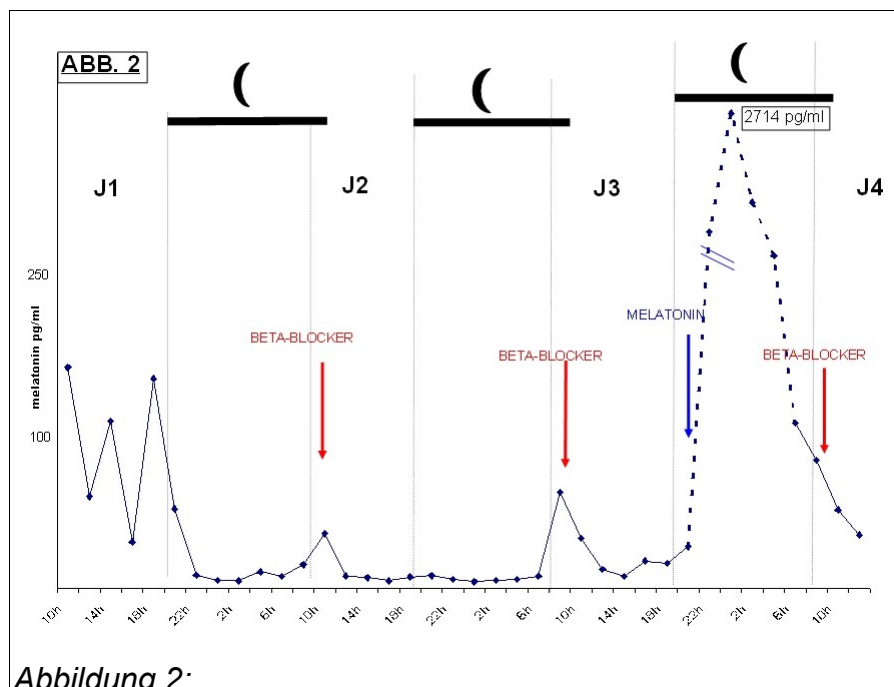
Mit einer einzigen Einnahme von Acebutolol wird die Melatoninsekretion gehemmt und geht durchschnittlich von  $68 \text{ pg/ml}$  auf  $8 \text{ pg/ml}$  hinunter und bleibt 20 Stunden lang auf diesem Niveau. Trotz der kurzen Halbwertszeit des Medikaments gibt es keine Wiederaufnahme der nächtlichen Melatoninsekretion, die Sekretion geht am zweiten Tag gegen sechs Uhr morgens weiter, bevor die erneute Einnahme des Betablockers erfolgt. Diese Resultate waren bei allen behandelten Kindern konstant.

Die klinische Behandlung hat eine deutliche Verbesserung des Verhaltens der Kinder tagsüber ergeben: Der Mittagsschlaf ist verschwunden, die Schlafattacken ebenso, die Wutausbrüche waren viel seltener und leichter zu beruhigen. Das Verhalten der Kinder wurde ruhiger und angenehmer und ihre Konzentrationsfähigkeit stieg für einfache Tätigkeiten (Basteln, Gartenarbeit) von einigen Minuten auf mehrere zehn Minuten an.

Daher haben wir vorgeschlagen, am Abend Melatonin zu geben, um den Schlafrhythmus wieder herzustellen. Wir haben uns für ein Melatonin mit verzögerter Freisetzung entschieden (Circadin, in Frankreich befristet genehmigt durch eine „*autorisation temporaire*

*d'utilisation*“) mit einmaliger Einnahme abends, mit Therapieprotokoll bei denselben zehn Kindern, die morgendliche Einnahme von Betablockern wurde fortgesetzt. Das Melatonin haben wir in Abhängigkeit von der morgendlichen Einnahme von Acebutolol und der abendlichen Einnahme von Melatonin dosiert und wir haben die Kinder sechs Monate lang durch Befragungen, Schlafkalender und Aktimetrien begleitet.

Die Melatoninindosen haben die Blockierung der Melatoninsekretion unter Acebutolol nach sechs Monaten Behandlung bestätigt und haben die Wiederaufnahme eines normalen nächtlichen Melatoninzyklus gezeigt. Bei der Melatoninindosis handelte es sich um exogenes Melatonin (Abbildung 2). Nach einer einmaligen Einnahme von Melatonin ist der



Plasmamelatonin Spiegel von 12,7 pg/ml (SD 10,6) auf 2189 pg/ml (SD 1800) gesunken und dies zwei Stunden nach Einnahme des Medikaments. Der Spiegel blieb zwischen zwei und vier Uhr morgens erhöht und sank dann progressiv.

Der Schlaf hat sich bei allen Kindern schnell verbessert. Die Resultate wurden anhand des Schlafkalenders und der Aktimetrie bestätigt. Je nach der Uhrzeit der Einnahme des Melatonins sind sie später eingeschlafen, die Schlafdauer wurde verlängert, es gab kein nächtliches Aufwachen mehr und das morgendliche Aufwachen verzögerte sich um 60

Minuten. Die Gesamtschlafdauer wurde so um 30 Minuten verlängert. (Abbildung 1). Das Familienleben hat sich verändert.

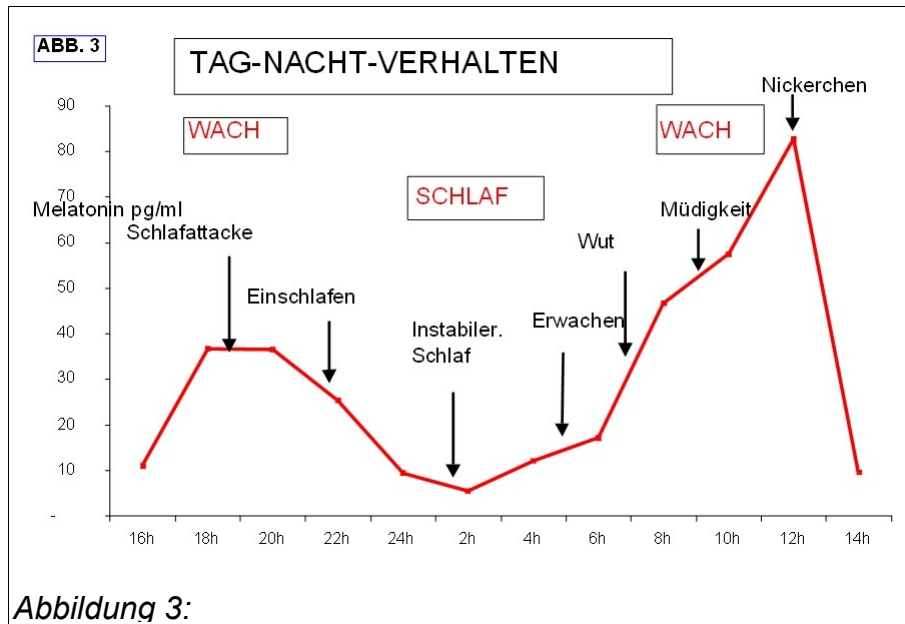
## **DISKUSSION**

Schlafstörungen kommen bei Kindern mit einer geistigen Behinderung oder schweren Verhaltensstörungen häufig vor (Jan *et al*, 1999; De Leersnyder, 1999). Sie sind beim Smith-Magenis-Syndrom konstant und stereotyp, unabhängig vom Alter und Geschlecht des Kindes. Damit verbunden sind Schlafattacken am Ende des Tages, schnelles Einschlafen, häufige und ausgedehnte Wachphasen und ein sehr frühes Aufwachen morgens sowie eine ausgiebige Schläfrigkeit tagsüber. Diese Symptomatik ist bei Kinderschlafstörungen sehr ungewöhnlich und führt zu einer vorverlagerten Schlafphase.

Das vorverlagerte Schlafphasensyndrom ist beim Menschen selten.

Vor kurzem wurde das familiäre vorverlagerte Schlafphasensyndrom durch eine Mutation des Gens *hPer2* erklärt (Toh *et al*, 2001). Ist das Smith-Magenis-Syndrom ein weiteres vorverlagertes Schlafphasensyndrom?

Die Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus des Melatonins kann mit Verhaltensstörungen, die bei den Kindern beobachtet werden, in Verbindung gesetzt werden (Abbildung 3).



Sie kämpfen tagsüber gegen den Schlaf an. Sie sind vormittags müde und haben heftige Wutausbrüche, wenn der Melatoninspiegel ansteigt. Mittags halten sie Mittagsschlaf, wenn die Sekretion ihren Höhepunkt erreicht und haben am Tagesende Schlafattacken, während der Melatoninspiegel noch erhöht ist. Diese Phasenverschiebung könnte auch teilweise für die Hyperaktivität der Kinder verantwortlich sein. Nachts können die Patienten nicht weiter schlafen, die Wachphasen sind ausgedehnt und sie stehen sehr früh auf. Es wurden noch keine Erfahrungen mit einer freien Zeiteinteilung bei diesen Kindern gemacht. Wenn sie könnten, würden sie wahrscheinlich tagsüber schlafen und nachts wach bleiben.

Das Melatonin wird von der Zirbeldrüse ausgeschieden (Brzezinski, 1997). Die Lichtinformation wird über polysynaptische Verschaltungen an die Zirbeldrüse übertragen. Die Melatoninsynthese wird durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht gehemmt. Die Lichtinformation wird über den retinohypothalamischen Trakt zu den suprachiasmatischen Kernen des vorderen Hypothalamus geleitet. Die suprachiasmatischen Kerne sind der Sitz des zirkadianischen Rhythmus, der grundlegenden biologischen Uhr bei Säugetieren und Menschen. Die Information wird über das obere Halsganglion übertragen und erreicht die Zirbeldrüse über das sympathische Nervensystem (Moore, 1997).

Derzeit haben wir keine Erklärung für diese Umkehrung der Melatoninsekretion, da wir nicht wissen, weshalb die Zirbeldrüse trotz Lichtstimulierung weiterhin Melatonin aussondert und eine Rhythmik beibehält, da es keinen freien Verlauf der Sekretion gibt. Diese Anomalie ist die erste Beschreibung einer Tag-Nacht-Anomalie bei einem genetisch bestimmten Syndrom. Man kann sich also die Frage stellen, ob die von der Deletion des 17p11.2 betroffenen Gene zu der Umkehrung der Uhr im Smith-Magenis-Syndrom führen. Man nimmt an, dass etwa 40 Gene von der Deletion im Smith-Magenis-Syndrom betroffen sind, diese sind noch nicht alle identifiziert und ihre Funktion ist nicht bekannt. Eine Anomalie in der Regulierung der Melatoninsynthese oder ein Leitfehler auf Ebene der Netzhaut sind ebenfalls möglich.

Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass ein Unterdrücken der Melatoninsekretion zu einer Verbesserung des Verhaltens der Kinder führt. In dem Wissen, dass die Zirbeldrüse vom sympathischen System innerviert wird und gemäß den Studien, die bei mit Betablockern behandelten Erwachsenen durchgeführt wurden (Stoschitzky *et al*, 1999), könnte eine Hemmung der beta-1-adrenergen Rezeptoren die Melatoninsekretion durch die Zirbeldrüse im Smith-Magenis-Syndrom bremsen. Wir haben für die Kinder eine Acebutolol-Behandlung mit einer einmal täglichen morgendlichen Gabe von 10 mg/kg vorgeschlagen und haben so die Hemmung der Melatoninausscheidung durch die Betablocker bestätigt. Das Tagesverhalten der Kinder hat sich verbessert. Da Melatonin in der Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern verwendet wird (Jan *et al*, 1999; De Leersnyder *et al*, 2001b), wurde abends zusätzlich Melatonin verabreicht. Auf diese Weise haben wir den physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus wieder hergestellt und den Schlaf der Kinder mit Smith-Magenis-Syndrom verbessert, indem wir die nächtlichen Wachphasen unterdrückt und das morgendliche Aufwachen hinausgezögert haben.

Derzeit werden in Frankreich 25 Kinder mit Betablockern behandelt und etwa 15 wurden mit der Kombination aus Betablockern und Melatonin behandelt. Die Behandlungsdauer beträgt

bei den Betablockern drei Jahre und beim Melatonin 18 Monate. Wir haben keine Nebenwirkungen festgestellt, die Verbesserung der Schlafstörungen und des Verhaltens ist konstant und dauerhaft, es gibt keine Gewöhnung an die Behandlung.

Daraus folgt, dass das Smith-Magenis-Syndrom mit einer genetischen Anomalie zusammenhängt, die Grund für eine Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus des Melatonins ist, das tagsüber anormal abgeschieden wird. Das ist das erste biologische Modell von Verhaltens- und Schlafstörungen bei einer genetischen Krankheit. Die Anomalien im Schlafverhalten und in der Melatoninsekretion könnten bedeuten, dass das Smith-Magenis-Syndrom ein vorverlagertes Schlafphasensyndrom ist. Eine therapeutische Herangehensweise zusammen mit der Gabe von Betablockern morgens und dem Melatonin abends hat es ermöglicht, wieder einen normalen Rhythmus des exogenen Melatonins im Plasma herzustellen, die Verhaltensstörungen zu verbessern und die Schlafstörungen zu beheben.

### **Danksagung**

Wir bedanken uns bei den Eltern, den Kindern und dem Verein ASM 17 für die Teilnahme an der Studie und bei J.C. Souberbielle, Pierre Frotte, M.C. Nolen und Marie Noelle Rossillol für ihre Mitarbeit. Diese Studie wurde unterstützt vom Institut de Recherches Internationales Servier, Paris, Frankreich und von Neurim pharmaceutical, Israel.

### **Literaturhinweise**

Brzezinski A. (1997) Melatonin in humans *N Engl J Med*;336:186-95.

Cavallo A.(1992) Plasma melatonin rhythm in normal puberty: interactions of age and pubertal stages. *Neuroendocrinology*. 55:372-9.

De Leersnyder H., de Blois MC, Claustrat B *et al.* (2001 a) Inversion of the circadian rhythm of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J. Pediatr* ; 139 :111-6.

- De Leersnyder H, de Blois M.C, Vekemans M, Sidi D, Villain E, Kindermans C, Munnich A. (2001b)  $\gamma$ -adrenergic antagonists improve sleep and behavioral disturbances in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome. *J. Med. Genet* 38 ; :586-590.
- De Leersnyder H., Bresson J.L., de blois M.C *et al.* (2003) Beta1 adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome . » *Journal of Medical Genetics (J. Med. Genet)*; 40:74-78
- De Leersnyder H., Munnich A. ( 2000) Mélatonine chez l'enfant, mise au point et approches thérapeutiques. *Mt péd*; 4,1 :67-71.
- De Leersnyder H. ( 1999) Troubles du sommeil dans les maladies graves. *Med Enf* : 19, 6, 311-314.
- Greenberg F, Lewis RA, Potocki L *et al.* (1996) Multi disciplinary clinical study of Smith-Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet*; 62:247-54.
- Jan J.E., Freeman R.D., Fast D.K. (1999) Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev. Med. Child.Neurol.* 41, 491-500
- Jan J.E., O'Donnell M.E. (1996) Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J. Pineal Res.* 21 , 193-199.
- Juyal RC, Figuera LE, Hauge X *et al.* (1996) Molecular analysis of 17p11.2 deletion in 62 Smith-Magenis syndrome patients. *Am J Med Genet*; 58:998-1007.
- Moore RY. (1997) Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu. Rev. Med.*; 48:253-266.
- Piazza C.C, Fisher W.W, Kahng S.W. (1996) Sleep patterns in children and young adults with mental retardation and severe behavior disorders. *Developmental medicine and child neurology*; 38:335-344.
- Potocki L, Glaze D, Tan DX *et al.* (2000) Circadian rhythm abnormalities of melatonin in Smith-Magenis syndrome. *J Med Genet*;37: 428-435.
- Smith ACM, Dykens E, Greenberg F.(1998) Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet*;81:179-185
- Smith ACM, Dykens E, Greenberg F.(1998b) Sleep disturbance in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet* 81:186-91.
- Smith ACM, McGavran L, Robinson J, Waldstein G, Macfarlane J, Zonona J, Reiss J.(1986) Interstitial deletion of 17p11.2 in nine patients. *Am J Med Genet* 24:393-414.

Stoschitzky K ; Sakotnik A ; Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, Lindner W. (1999) Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J. Clin. Pharmacol.*; 55 : 111-115.

Toh K.L, Jones C.R., He Y *et al.* (2001) An hper2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 291:1040-43.

## **Beschreibung der Abbildungen**

**Abbildung 1:** Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus des Melatonins bei acht Kindern mit dem Smith-Magenis-Syndrom (durchgezogene Linien) im Alter von vier bis sieben Jahren (1,2,3), acht bis elf Jahren (4,5,6), 14 Jahren (7), 17 Jahren (8), gegenüber Vergleichspersonen des gleichen Alters (gepunktete Linien).

**Abbildung 2:** Dosierung des Plasmamelatonins vor der Behandlung (Tag 1), während der Behandlung mit Betablockern (Einnahme morgens am Tag 2 und Tag 3) und während der Behandlung mit exogenem Melatonin (Einnahme abends am Tag 3).

**Abbildung 3:** Zusammenhang zwischen den Verhaltens- und Schlafstörungen und dem umgekehrten Rhythmus der Melatoninsekretion im Smith-Magenis-Syndrom.