

# Mikrozephaliesyndrome und geistige Behinderung

Die Mikrozephalie (griechisch: mikros „klein“; kephale „Kopf“) ist definiert als ein Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile bzw. einer, der mehr als 2 Standardabweichungen (SD) unterhalb des Mittelwerts für den Kopfumfang unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht liegt. Manche Autoren definieren eine Mikrozephalie als Kopfumfang, der mehr als 3 SD unterhalb des Mittelwerts liegt.

## Diagnose

Zur optimalen Messung des Kopfumfangs sollte das Zentimetermaß um die breiteste Stelle der Stirn und die prominenteste Stelle des Hinterkopfs gelegt werden. Mehrfachmessungen sind erforderlich, um eine Mikrozephalie zu bestätigen. In jedem Fall sollte auch der Kopfumfang bei beiden Eltern gemessen werden, um festzustellen, ob es sich um eine familiäre Mikrozephalie handelt.

Die Werte werden in Perzentilenkurven eingetragen. Für Neugeborene sollten die Perzentilenkurven aus dem Neugeborenenkollektiv der Bundesrepublik Deutschland [7] herangezogen werden. Nach der Neugeborenenperiode können die Kopfumfangskurven nach Nellhaus [5] zugrunde gelegt werden. Für einige syndromale Krankheitsbilder, z. B. Williams-Beuren-Syndrom, gibt es syndromspezifische Perzentilen.

Das Ausmaß der Entwicklungsverzögerung/mentalen Retardierung kann durch eine Entwicklungsdiagnostik bzw. eine IQ(Intelligenzquotient)-Testung genau bestimmt werden. Sollte diese kognitive Testung nicht möglich sein, kann eine Abschätzung der Schwere der Entwicklungsverzögerung/mentalen Retardie-

rung z. B. anhand der Klassifikationskriterien von Zhang et al. [9] erfolgen. Diese Kriterien beinhalten unterschiedliche Stufen der mentalen Retardierung (0–7), die durch einen entsprechenden motorischen oder sprachlichen Phänotyp gekennzeichnet sind und in einer Tabelle individuell abgelesen werden können.

## Inzidenz

Legt man 3 SD unterhalb des Mittelwerts als Grenzwert für die Mikrozephalie zugrunde, wird die Inzidenz mit 1/1360–1/10.000, bei –2 SD mit 2/100 (2%) angegeben.

Die mentale Retardierung tritt ebenfalls mit einer Inzidenz von 2% (–3%) auf.

Eine Inzidenz für Mikrozephaliesyndrome mit mentaler Retardierung ist nicht bekannt.

## Klassifikation

Wenn als einzige Auffälligkeit eine Mikrozephalie vorliegt, spricht man von einer isolierten Mikrozephalie. Wenn sie mit anderen klinischen Auffälligkeiten einhergeht, wird sie als syndromale Mikrozephalie bezeichnet. Man unterscheidet eine konnatale Mikrozephalie, wenn der Kopfumfang bereits bei der Geburt klein ist, von einer postnatalen Mikrozephalie, wenn der Kopfumfang bei der Geburt noch normal war und sich die Mikrozephalie erst entwickelt hat. Die Körpergröße findet keine Berücksichtigung bei den Perzentilenkurven des Kopfumfangs. Es ist daher mit Angabe der Perzentile allein nicht möglich, festzustellen, ob der Kopfumfang proportioniert zur Körpergröße verändert ist.

Die mentale Retardierung kann in grenzwertig (IQ 70–85), mild (50–70), moderat (35–50) und schwer (IQ<35) unterschieden werden.

## Pathogenese

Für Mikrozephaliesyndrome mit Entwicklungsverzögerung/mentaler Retardierung ist sie heterogen. **Tab. 1** zeigt eine Übersicht über exogene und häufige genetische Ursachen der Mikrozephalie.

Nur die genetisch bedingten Krankheitsbilder mit Mikrozephalie und mentaler Retardierung werden im Folgenden dargestellt. Allerdings können aufgrund der großen Anzahl nur einzelne Syndrome im Detail besprochen werden. Andere Krankheitsbilder mit Mikrozephalie und mentaler Retardierung werden in den Kapiteln dieses Schwerpunktthefts von Gabriele Gillissen-Kaesbach, Andreas Tzschach, Anita Rauch und Andre Reis dargestellt.

## Isolierte Mikrozephalien

### Autosomal-rezessive Mikrozephalien

Sie werden auch autosomal-rezessive primäre Mikrozephalien (MCPH, MIM #251200) genannt. Sie sind kongenital. Das Gehirn hat in der Regel eine normale Struktur, ist aber deutlich zu klein.

Die Inzidenz schwankt abhängig von der Rate konsanguiner Paare zwischen 1/1.000.000 und 1/10.000 bzw. 4–40/Mio. Lebendgeborene in westlichen Ländern.

Für diese Formen der Mikrozephalie wurden bisher 6 Genorte beschrieben. Für 4 dieser Loci wurden die Gene bereits

identifiziert: das Mikrozephaligen (MIM \*607117) für MCPH1, das *CDK5RAP2*-Gen (MIM \*608201) für MCPH3, das *ASPM*-Gen (MIM \*605481) für MCPH5, und das *CENPJ*-Gen (MIM \*609279) für MCPH6. Für MCPH2 (MIM%604317) und MCPH4 (MIM%604321) wurden Loci in 19q13 bzw. 15q15–q21 beschrieben. Die assoziierte mentale Retardierung ist in der Regel mild, andere neurologische Anomalien liegen meist nicht vor. Eine detaillierte Übersicht wurde hierzu von Woods et al. [8] 2005 veröffentlicht.

### Prämature Chromosomenkondensation mit Mikrozephalie und mentaler Retardierung (PCC-Syndrom, MIM #606858)

Dieses Krankheitsbild wurde bisher nur bei wenigen Patienten beschrieben [5]. Betroffene weisen einen variablen Ausprägungsgrad der Mikrozephalie von –6 bis etwa –2 SD auf, sie können im Vergleich zu den Patienten mit den allelischen *MCPH1*-Mutationen (MIM #251200) eine mildere Ausbildung der Mikrozephalie zeigen. Bei der mentalen Retardierung besteht ebenfalls eine große Variabilität. Neurologische Zeichen, wie Epilepsien, werden nur selten berichtet.

Der Gehirnschädel ist klein, das Gesicht hat eine normale Größe. Charakteristischerweise haben die Patienten keine deutlichen fazialen Dysmorphien (■ **Abb. 1a,b**) und keine assoziierten Fehlbildungen. Sie können aber kleinwüchsig sein. Auffällig ist, dass ein ausreichender Bandenstatus (■ **Abb. 1d**) bei der Karyotypisierung nicht gelingt. Dies ist mit einer aberranten Chromosomenkondensation zu erklären. Außerdem finden sich als zelluläre Komponente auch prophaseähnliche Zellen (■ **Abb. 1c**) in einem höheren Prozentsatz (4–10%) als bei Normalkontrollen (~1%).

Mutationen im *MCPH1*-Gen wurden als ursächlich für diesen Phänotyp beschrieben. Mikrozephalin wird im sich entwickelnden zerebralen Kortex exprimiert. Mutationen in diesem Gen führen zu einer verringerten Gehirngröße, ohne dass Fehlbildungen oder schwere Gyrierungsstörungen vorliegen. Ferner spielt dieses Gen bei der Erhaltung der inhibitorischen *CDK1*-Phosphorylierung eine

**Tab. 1 Exogene und genetische Ursachen für eine Mikrozephalie. (Nach [1])**

Exogene Ursachen	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	
	Disruptive Einflüsse (z. B. intrauteriner Fruchttod eines Zwillings, vaskuläre Ereignisse)	
	Intrauterine Infektionen	
	Teratogene	Alkohol
		Hydantoin
		Strahlung
	Materne Phenylketonurie	
	Schlecht eingestellter materner Diabetes mellitus	
Genetische Ursachen	Isolierte Mikrozephalien	Autosomal-rezessive Mikrozephalie
		Autosomal-dominante Mikrozephalie
		X-chromosomal vererbte Mikrozephalie
		Chromosomal (kleine Chromosomenaberrationen)
	Mikrozephaliesyndrome (Mikrozephalie mit angeborenen Fehlbildungen)	
	Numerische Chromosomenaberrationen	Trisomie 21
		Trisomie 13
		Trisomie 18...
	Mikrodeletionssyndrome mit Mikrozephalie	Wolf-Hirschhorn-Syndrom
		Williams-Beuren-Syndrom
		Mikrodeletion 1p36
		Mikrodeletion 22q11.2
	Terminale Deletion 15q...	
Mikrozephaliesyndrome mit autosomal-dominanter Vererbung	Cornelia de Lange-Syndrom (selten auch X-chromosomal)	
	Rubinstein-Taybi-Syndrom	
	Feingold-Syndrom	
	Mowat-Wilson-Syndrom...	
Mikrozephaliesyndrome mit autosomal-rezessiver Vererbung	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	
	Cohen-Syndrom	
	Aicardi-Goutieres-Syndrom	
	Nijmegen-Breakage-Syndrom	
	Cockayne-Syndrom...	
Mikrozephaliesyndrome mit X-chromosomaler Vererbung	ATRX („alpha thalassemia X-linked mental retardation syndrome“)	
	Mutationen im <i>ARX</i> -Gen	
	Mutationen im <i>PQBP1</i> -Gen	
	Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom	
	Rett-Syndrom...	
Mikrozephaliesyndrom mit komplexer Vererbung	Angelman-Syndrom...	

Einträge zu Mikrozephalie in OMIM ([www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim)): 543

Einträge zu Mikrozephalie und mentale Retardierung in LMD: 558

Rolle, welche vor dem prämaturnen Eintritt in die Mitose schützt.

### Autosomal-dominante Mikrozephalie (MIM%156580)

Es gibt zahlreiche Beschreibungen von Familien mit autosomal-dominant vererbter, isolierter Mikrozephalie in Kombina-

tion mit einer mentalen Retardierung, die häufig milder ausgeprägt ist als bei den autosomal-rezessiven Formen. Über einen Kleinwuchs wurde nur bei wenigen Patienten berichtet. In einigen Familien liegt eine isolierte Mikrozephalie ohne assoziierte Entwicklungsverzögerung/mentale Retardierung vor. Solche Familien werden häufig in der genetischen Sprech-

medgen 2009 · 21:224–230  
DOI 10.1007/s11825-009-0158-7  
© Springer Medizin Verlag 2009

D. Wieczorek

### Mikrozephaliesyndrome und geistige Behinderung

#### Zusammenfassung

Die Ursachenabklärung der mentalen Retardierung, die mit einer Prävalenz von 2–3% in der Bevölkerung vorliegt, ist eine häufige Fragestellung in der klinisch-genetischen Sprechstunde. Ausgehend vom Leitsymptom Mikrozephalie, die ebenfalls mit einer Prävalenz von 2–3% angegeben wird, soll anhand der zugrunde liegenden Erbgänge ein Überblick über verschiedene Krankheitsbilder mit Mikrozephalie und Entwicklungsverzögerung/mentaler Retardierung gegeben werden. Die Winter-Baraitser-Dysmorphology-Database führt in der aktuellen Version 558 Krankheitsbilder mit diesen beiden klinischen Zeichen auf. Dies macht deutlich, dass die nachfolgende Übersicht nur einen Ausschnitt dieses umfassenden Gebiets der klinischen Genetik/Dysmorphologie wiedergeben kann.

#### Schlüsselwörter

Mikrozephalie · Entwicklungsverzögerung · Mentale Retardierung · Mikrozephaliesyndrome · Genetik

### Microcephaly and mental retardation

#### Abstract

Clarification of the cause of mental retardation, which has a prevalence of 2–3%, is a common reason for genetic consultation. On the basis of the cardinal sign of microcephaly, which also has a prevalence of 2–3%, an overview on different conditions with developmental delay/mental retardation is given according to the mode of inheritance. The current version of the Winter–Baraitser Dysmorphology Database lists 558 conditions with the combination of microcephaly and developmental delay/mental retardation. This makes clear that the following overview gives only a limited look at the comprehensive field of clinical genetics/dysmorphology.

#### Keywords

Microcephaly · Developmental delay · Mental retardation · Microcephaly syndromes · Genetics

stunde gesehen (■ **Abb. 1e**). Ein ursächliches Gen wurde bisher noch nicht identifiziert.

### X-chromosomal vererbte Mikrozephalie (MIM #309500)

Als wichtigstes Gen dieser Krankheitsgruppe ist das *PQBP1*-Gen zu nennen. Mutationen in ihm sind ursächlich für nichtsyndromale und syndromale Formen der mentalen Retardierung mit Mikrozephalie, z. B. für das Renpenning-Syndrom. Dieses ist charakterisiert durch das Vorliegen einer Mikrozephalie, einer mentalen Retardierung mit einem mittleren IQ von 30, fazialen Dysmorphien, einen Kleinwuchs und kleine Hoden. Zu nennen ist auch das Golabi-Ito-Hall-Syndrom, für das das zusätzliche Vorliegen eines ausgeprägten Kleinwuchses und faziale Dysmorphien typisch sind. Mutationen im *PQBP1*-Gen wurden aber auch bei Patienten mit syndromaler X-chromosomaler Mikrozephalie mit mentaler Retardierung beschrieben. Für Details sei auf den Beitrag von Andreas Tzschach in diesem Heft verwiesen.

### Mikrozephaliesyndrome

#### Numerische Chromosomenaberrationen

Die bekanntesten Syndrome in dieser Kategorie sind das Down-, das Edwards- und das Patau-Syndrom. Aufgrund des limitierten Umfangs dieses Artikels wird auf eine detaillierte Darstellung dieser bekannten Krankheitsbilder verzichtet.

#### Mikrodeletionssyndrome mit Mikrozephalie und mentaler Retardierung

Es sind zurzeit mehr als 30 Mikrodeletionssyndrome bekannt, die neben anderen klinischen Zeichen durch eine Mikrozephalie und eine Entwicklungsverzögerung/mentale Retardierung gekennzeichnet sind. Zu den Bekanntesten gehören:

- das DiGeorge-/Shprintzen-Syndrom (22q11.2; MIM #188400, MIM #192430),
- die Mikrodeletion 1p36 (MIM #607872),

- das Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p16; MIM #194190),
- das ATR-16-Syndrom (16p13; MIM #141750),
- das Williams-Beuren-Syndrom (7q11; MIM #194050) und
- die terminale Deletion 15q (MIM \*147370).

Durch die genomweite Analyse genetischer Kopienzahlveränderungen mit Hilfe von Arrays, deren Auflösungsvermögen weiterhin zunimmt, werden fortlaufend neue Mikrodeletionssyndrome beschrieben.

#### Terminale Deletion 15q

Einige Patienten mit einer isolierten terminalen Deletion 15q (15q26-qter) wurden beschrieben, daneben weitere Patienten mit Ringchromosom 15, die eine Deletion der Regionen 15q26.3, 15q26.2 oder 15q26.1 aufweisen.

Die charakteristischen klinischen Befunde der terminalen Deletion 15q sind neben der Mikrozephalie (–3 SD–6 SD) und der milden Entwicklungsverzögerung ein deutlicher prä- und postnataler Kleinwuchs (Längenmaß bei Geburt –3 SD–5 SD, Körpergröße postnatal –5 SD–7 SD), ein dreieckiges Gesicht, ein Hypertelorismus, ein hoher Gaumen, eine Mikrognathie, eine Ohrmuscheldysplasie und eine Klinodaktylie (■ **Abb. 2**). Daneben wurden aber auch Herzfehler [ASD (Atriumseptumdefekt), VSD (Vorhofseptumdefekt)], Anomalien der Rippen, eine Lungenhypoplasie, Klumpfüße und Krampfanfälle beschrieben. Der klinische Phänotyp zeigt eine Überlappung zum Russell-Silver-Syndrom, bei manchen Patienten aber auch zum Wolf-Hirschhorn-Syndrom [2].

In der 15qter-Region liegen neben Anderen das *IGF1R*-Gen („insulin-like growth factor receptor“, MIM\*147370), dessen Deletion für den Kleinwuchs ursächlich zu sein scheint, und das *MEF2A*-Gen („mads bos transcription enhancer factor 2“), welches als Kandidatengen für die Herzfehler gilt.

Auf eine weitere Darstellung von Mikrodeletionssyndromen wird hier verzichtet und auf den Beitrag von Anita Rauch und Andre Reis in diesem Schwerpunkt-heft verwiesen.



**Abb. 1** ▲ **a,b** 5-jährige Patientin mit milder mentaler Retardierung, Mikrozephalie [Kopfumfang: 42,5 cm (–6 SD)] und Mutationen im Mikrozephalingen, **c,d** charakteristische prophaseähnliche Zelle und eine Metaphase nach prämaturner Chromosomenkondensation, **e** Mutter und Tochter mit benigner, autosomal-dominanter Mikrozephalie, **a,b** Patientin von Diana Mitter, Beate Albrecht, Essen, **e** Patienten von Knut Brockmann, Göttingen

### Autosomal-dominante Mikrozephaliesynndrome mit mentaler Retardierung

Zahlreiche Syndrome dieser Gruppe, die z. T. sehr selten sind, wurden bereits beschrieben. Darunter sind als gut bekannte Krankheitsbilder das Cornelia-de-Lange-Syndrom (MIM #122470, #610759), das Feingold-Syndrom (MIM #164280) und das Mowat-Wilson-Syndrom (MIM #235730) zu nennen.

#### Mowat-Wilson-Syndrom (MWS, MIM #235730)

Charakterisiert ist das MWS durch einen charakteristischen kraniofazialen Phänotyp mit einer Mikrozephalie, einem Hypertelorismus, tief liegenden Augen, breiten und medial verbreiterten Augenbrauen, einer prominenten Kolumella, einem breiten und prominenten Kinn und nach vorne angehobenen Ohrfläppchen (■ **Abb. 3**). Ferner findet man einen Kleinwuchs, einen Morbus Hirschsprung oder eine schwere Obstipation, angeborene Herzfehler (besonders Auffälligkeiten der Pulmonalarterien und Herzklappen), Anomalien der Genitalien (Hypospadie

beim männlichen Geschlecht), eine Hypo-/Agenesie des Corpus callosum, Anomalien der Augen (z. B. Mikrophthalmie, Axenfeld-Anomalie), eine moderate bis schwere mentale Retardierung mit einer deutlichen Sprachentwicklungsverzögerung und zerebrale Krampfanfälle.

Bisher wurden etwa 150 Patienten mit MWS beschrieben, Angaben zur Inzidenz finden sich in der Literatur bislang nicht.

Bei der Geburt sind die Maße für Länge und Gewicht normal. Der Kopfumfang kann normal sein, es kann aber auch bereits bei der Geburt eine Mikrozephalie vorliegen. 83% der Patienten mit MWS entwickeln im Laufe der Kindheit eine Mikrozephalie.

Ein Morbus Hirschsprung ist nur bei 57% nachweisbar, über die Häufigkeit der chronischen Obstipation bei MWS liegen keine Daten vor.

Mutationen und Deletionen des *ZEB2*-Gens („zinc finger E-box-binding homeobox 2 gene“, auch *ZFHx1B*- oder *SIP-1*-Gen genannt) verursachen das MWS. Das *ZEB2*-Gen spielt nicht nur bei der Musterbildung der Neuralleistenzellen und des ZNS (zentrales Nervensystem) eine Rolle, sondern auch bei der Ent-

wicklung der Mittellinienstrukturen des Menschen.

Durch eine Mutationsanalyse können Mutationen bei ungefähr 80% der Patienten mit MWS detektiert werden. 15% haben große Deletionen des *ZEB2*-Gens, 4% kleine Deletionen, die mittels MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“) nachweisbar sind. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert nicht. Es ist lediglich bekannt, dass Patienten mit großen Deletionen schwerer betroffen sind als Patienten mit anderen Veränderungen des *ZEB2*-Gens.

Als Differenzialdiagnose zum MWS müssen aufgrund der z. T. überlappenden fazialen Dysmorphien das Angelman-, das Rubinstein-Taybi- und das Pitt-Hopkins-Syndrom diskutiert werden.

### Autosomal-rezessive Mikrozephaliesynndrome mit mentaler Retardierung

Neben vielen anderen sehr seltenen syndromalen Krankheitsbildern dieser Gruppe sind als häufigere und bekanntere Mitglieder zu nennen:



**Abb. 2** ▲ Patientin mit terminaler Deletion 15q im Alter von 12 Monaten (b), von 2 (c) und von 6 Jahren (a,d)

- das Aicardi-Goutières-Syndrom (MIM #225750, #610181, #610329, #610333),
- das Cohen-Syndrom (MIM #216550),
- das Nijmegen-Breakage-Syndrom (MIM #251260),
- das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (MIM #270400) und
- das Cockayne-Syndrom (MIM #216400, #133540).

### Cockayne-Syndrom (CS, MIM #216400)

Ihm liegt ein DNA-Reparatur-Defekt zugrunde. Die Prävalenz des CS wird mit 1/100.000 angegeben. Es werden 4 verschiedene Formen unterschieden:

- Typ I: das klassische Cockayne-Syndrom,
- Typ II: das angeborene Cockayne-Syndrom,

- Typ III: die spät manifeste Form des Cockayne-Syndroms mit normaler Entwicklung,
- Typ IV: Cockayne-Syndrom mit Überlappung zur Xeroderma pigmentosa.

Das CS Typ I ist gekennzeichnet durch einen ausgeprägten und progressiven postnatalen Kleinwuchs, eine mentale Retardierung als Folge der neurologischen Dysfunktion, eine Leukodystrophie und intrazerebrale Verkalkungen. Charakteristisch und Diagnose weisend ist die Photosensitivität der Haut, die bei 75% der Patienten beobachtet werden kann. Typische Anomalien der Augen sind die Pigmentretinopathie (Salz- und Pfeffer-Fundus), Katarakte und die Optikusatrophie. Perikapillare Verkalkungen des Kortex und der Basalganglien sind ebenfalls charakteristisch. Ferner bestehen häufig eine Schallempfindungsschwerhörigkeit, eine ausgeprägte Karies und eine Kachexie. Der fazielle Phänotyp entwickelt sich erst zwischen dem 2. und dem 4. Lebensjahr. Das subkutane Fettgewebe der Augenregion nimmt ab, und der Aspekt der vorzeitigen Alterung entsteht. Die Lebenserwartung ist auf die 1.–2. Lebensdekade begrenzt, die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt 12 Jahre.

Das CS Typ II (auch zerebro-okulo-faziales Syndrom, Pena-Shokeir-Syndrom Typ II) ist charakterisiert durch angeborene Katarakte, niedrige Geburtsmaße, ein geringes postnatales Wachstum (das Gewicht übersteigt nie 8 kg, der Kopfumfang nie 38 cm), fehlende psychomotorischen Fortschritte und frühen Beginn der Kachexie. Daneben finden sich häufig eine Arthrogrypose, eine Kyphose und eine Skoliose. Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt 7 Jahre.

Als krankheitsverursachende Gene wurden das *ERCC6*-Gen, das bei Patienten mit der Komplementationsgruppe B (wird bestimmt durch das Protein, das den DNA-Reparatur-Defekt korrigiert) mutiert ist, und das *ERCC8*-Gen, das bei Patienten mit Komplementationsgruppe A mutiert ist, beschrieben. Während beim *ERCC6*-Gen überwiegend Punktmutationen beschrieben wurden, wurden beim *ERCC8*-Gen neben Punktmutationen auch große Deletionen gefunden. Eine



**Abb. 3** ▲ 14 Monate alte Patientin mit Mowat-Wilson-Syndrom mit Mikrozephalie, mentaler Retardierung, Mikrophthalmie, gebogener Nase mit über die Nasenflügel hinabreichender Kolumella und nach vorne angehobenen Ohrläppchen

eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert nicht ([www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)).

### X-chromosomale Mikrozephaliesyndrome mit mentaler Retardierung

Es gibt einige X-chromosomal-rezessiv vererbte, gut bekannte syndromale Krankheitsbilder. Dazu gehören das ATRX-Syndrom („alpha thalassemia/mental retardation syndrome, non-deletion type“, MIM #301040) mit Mutationen im gleichnamigen Gen, bei dem die Patienten einen wiedererkennbaren fazialen Phänotyp, eine mentale Retardierung, genitale Anomalien und eine milde Form der  $\alpha$ -Thalassämie zeigen.

Darüber hinaus gibt es klinisch variable Krankheitsbilder, die durch Mutationen im ARX-Gen verursacht werden, z. B. XLAG („lissencephaly, X-linked, with ambiguous genitalia“, OMIM #300215) und das Proud-Syndrom (Agenesie des Corpus callosum mit Genitalanomalien, OMIM #300004). Zu nennen ist an dieser Stelle aber auch das Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom (OMIM #301900), das neben der Mikrozephalie und der mentalen Retardierung durch einen charakteristischen fazialen Phänotyp gekennzeichnet ist.

Als Mikrozephalie/mentale Retardierungskrankheitsbilder mit X-chromosomal-dominantem Erbgang sind das Rett-Syndrom (RS, MIM #312750) und die fokale dermale Hypoplasie (Goltz-Syndrom, MIM #305600) zu nennen.

### Rett-Syndrom (RS, MIM 312750)

Seine Prävalenz wird im Alter von 15 Jahren mit 1/8000 angegeben.

Charakterisiert ist das klassische RS durch eine nahezu normale Entwicklung in den ersten 6–18 Lebensmonaten. Es schließt sich eine kurze Phase mit Stagnation der Entwicklung an. Als nächstes folgt eine Phase der raschen Regression von Sprache und motorischen Fähigkeiten. Diagnoseweisend sind der Verlust der sinnvollen Handfunktion zwischen dem 6. und dem 30. Lebensmonat und der Ersatz durch repetitive, stereotype Handbewegungen. Einen wiedererkennbaren fazialen Phänotyp gibt es nicht. Zusätzliche Befunde sind autistische Züge, Panikattacken, eine Apnoe oder Hyperpnoe und eine Gangataxie. Nach der Phase des raschen Verlusts von Fähigkeiten folgt dann eine relativ stabile Phase. Während dieser treten Dystonien auf, und es entwickeln sich Hand- und Fußdeformitäten, wenn die Patienten älter werden. Krampfanfälle werden häufig erstmalig in der stabilen Phase der Erkrankung gesehen. Der Kopfumfang ist bei der Geburt normal. Eine postnatale Mikrozephalie entwickeln die meisten Patienten mit RS, ebenso einen Kleinwuchs. Blasenfunktionsstörungen, eine Obstipation, ein funktionelles Megakolon und eine Skoliose sind häufig, ebenso eine Osteoporose mit einem erhöhten Risiko für Frakturen.

Die Mutationsdetektionsrate beträgt 80% mittels direkter Sequenzierung des *MECP2*-Gens, bei 36% der Betroffenen findet man größere Deletionen. Die meisten Patienten mit RS sind sporadische Fäl-

le. Entweder ist die Mutation neu entstanden oder einer der Eltern hat ein Keimbahnmosaik. Eine Mutter, die Mutations-trägerin ist, kann aufgrund der verschobenen X-Inaktivierung gesund sein oder nur milde Auffälligkeiten zeigen. Es gibt keine konsistenten Daten zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

Wichtige Differenzialdiagnose zum RS stellen Patienten mit Mutationen im *CDKL5*-Gen (MIM \*300203) und *FOXG1*-Gen (MIM +164874) dar. Die wenigen Patienten mit Mutation im *CDKL5*-Gen haben einen RS-ähnlichen Phänotyp, wobei bisher alle beschriebenen Patienten bereits sehr früh Krampfanfälle entwickelt haben. Mutationen im *FOXG1*-Gen wurden bei Patienten beschrieben, die den Phänotyp eines angeborenen Rett-Syndroms zeigten.

### Mikrozephaliesyndrome mit mentaler Retardierung und komplexer Vererbung

#### Angelman-Syndrom (AS, MIM #105830)

Die Prävalenz des AS wird mit 1/12.000–1/20.000 angegeben. Charakterisiert ist es durch eine deutliche Entwicklungsverzögerung, eine in der Regel fehlende Sprachentwicklung, eine Gangataxie und ein sehr freundliches Wesen mit Lachepisodes. In den ersten Lebensmonaten ist die klinische Diagnose schwierig, da sich der charakteristische Phänotyp erst innerhalb der ersten Lebensjahre entwickelt.

Nach bei der Geburt zunächst normalem Kopfumfang entwickelt sich bei den meisten Patienten eine Mikrozephalie. Zerebrale Krampfanfälle treten erstmals innerhalb der ersten 3 Lebensjahre auf. Bei den meisten Patienten finden sich in diesem Alter auch charakteristische Veränderungen im EEG (Elektroenzephalogramm, großamplitudige „slow-waves“ und „spike-wave“-Muster mit hohen Amplituden). Häufig findet man einen großen Mund mit weit auseinander stehenden Zähnen und einem prominenten Kinn. Die motorische Entwicklung verläuft deutlich verzögert, die Arme werden beim Laufen hoch und leicht angewinkelt gehalten. Charakteristisch sind auch ausgeprägte Schlafstörungen.

Das AS wird durch den Funktionsverlust des *UBE3A*-Gens auf Chromosom 15 verursacht. Das Gen unterliegt dem genomischen Imprinting und wird zumindest im Gehirn nur vom mütterlichen Allel exprimiert. Es kodiert für ein Enzym, das am gerichteten Proteinabbau beteiligt ist.

Mit einer Methylierungsanalyse [methylierungsspezifische PCR (Polymerasekettenreaktion)- oder MLPA-Analyse des *SNRPN*-Locus] werden ungefähr 80% der Patienten mit AS molekulargenetisch erfasst. Eine Hypomethylierung des *SNRPN*-Gens bestätigt die klinische Diagnose bei den Patienten mit AS, die eine De novo-Deletion der chromosomalen Region 15q11q13 auf dem mütterlichen Chromosom 15 (70%), eine paternale uniparentale Disomie 15 [upd(15)pat] (2–4%) oder einen Imprintingdefekt (3%) haben können. Bei einem Imprintingdefekt trägt das mütterliche Chromosom 15 eine väterliche Prägung. Etwa 10% dieser Patienten zeigen eine Mikrodeletion des proximalen Elements des Chromosom-15-Imprinting-Centers, die mittels Dosis- und Sequenzanalysen diagnostiziert werden kann. Eine solche Mikrodeletion, nicht zu verwechseln mit der 3–4-Mb-Deletion der gesamten Region, verhindert die Etablierung der mütterlichen Prägung während der Eizelentwicklung. Bei väterlicher Vererbung wirkt sich diese Deletion nicht aus.

Weniger als die Hälfte der Patienten, die keine Auffälligkeit im Methylierungstest zeigen, weisen eine Mutation im *UBE3A*-Gen (<10%) auf. Dessen Untersuchung sollte sich bei negativem

Methylierungstest und Verdacht auf AS anschließen. Patienten mit einer *UBE3A*-Mutation oder einer Deletion 15q11–q13 sind häufiger mikrozephal als Patienten mit einer uniparentalen Disomie oder einem Imprintingfehler.

Bei etwa 10% der Patienten mit AS lässt sich die klinische Verdachtsdiagnose bislang molekulargenetisch nicht bestätigen.

Mutationen im *SLC9A6*-Gen (MRXS Christianson type, MIM #300243) wurden genauso bei Patienten mit einem AS-ähnlichen Phänotyp beschrieben wie Mikrodeletionen der Region 2q23.1 [3] und sind bei unauffälligem Methylierungstest und normaler Sequenz des *UBE3A*-Gens differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

## Fazit

**Die dargestellte Übersicht über Mikrozephaliesyndrome mit mentaler Retardierung stellt nur einen kleinen Ausschnitt aus einem weiten Feld der klinischen Genetik/Dysmorphologie dar. Es wird deutlich, dass unterschiedliche klinische Auffälligkeiten Diagnose weisend sein können: beim PCC-Syndrom der zelluläre Phänotyp, beim Mowat-Wilson-Syndrom der wiedererkennbare faziale Phänotyp, beim Cockayne- und beim Rett-Syndrom der sich entwickelnde neurologische Phänotyp sowie beim Angelman-Syndrom die charakteristischen EEG-Veränderungen bzw. der Verhaltensphänotyp. Dies dokumentiert den großen Stellenwert der klinisch-genetischen Untersuchung, an die sich spezifische weitergehende Untersuchungen anschließen.**

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. D. Wiczorek**  
Institut für Humangenetik,  
Universitätsklinikum Essen,  
Universität Duisburg-Essen  
Hufelandstraße 55, 45122 Essen  
dagmar.wiczorek@uni-due.de

**Danksagung.** Ich bedanke mich bei A. Kuchler und B. Horsthemke für das Korrekturlesen des Manuskripts.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Internetlinks

- [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omin](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omin): Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
- [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)

## Literatur

1. Abuelo D (2007) Microcephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol* 14:118–127
2. Davidsson J, Collin A, Björkholm G, Soller M (2008) Array based characterization of a terminal deletion involving chromosome subband 15q26.3: an emerging syndrome associated with growth retardation, cardiac defects and developmental delay. *BMC Med Genet* 14(9):2
3. Jaillard S, Dubourg C, Gérard-Blanluet M et al (2008) 2q23.1 microdeletion identified by array-CGH: an emerging phenotype with Angelman-like features? *J Med Genet* Sep 23. [Epub ahead of print]
4. LMD (2008) London Medical Databases, Version 1.0.13. London Medical Databases Ltd, London
6. Trimborn M, Richter R, Sternberg N et al (2005) The first missense alteration in the *MCPH1* gene causes autosomal recessive microcephaly with an extremely mild cellular and clinical phenotype. *Hum Mutat* 26:496–502
7. Voigt M, Fusch C, Olbertz D et al (2006) Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66:956–970
8. Woods CG, Bond J, Enard W (2005) Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular and evolutionary findings. *Am J Hum Genet* 76:717–728
9. Zhang X, Snijders A, Segraves R et al (2005) High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 76:312–326