

G. Uyanik¹ · U. Hehr²

¹ Institut für Humangenetik, Campus-Forschung, Gebäude 146, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

² Zentrum und Institut für Humangenetik, Universität Regensburg

Angeborene Hirnfehlbildungen und geistige Behinderung

Die Diagnose angeborener Hirnfehlbildungen erfolgt mittels bildgebender Verfahren, inzwischen nicht selten bereits intrauterin.

Die klinische Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung der Fehlbildungen und umfasst häufig bereits im Kleinkindalter auftretende psychomotorische Entwicklungsstörungen sowie epileptische Anfälle.

Jede angeborene Hirnfehlbildung erfordert eine interdisziplinäre Abklärung, welche neben neuropädiatrischen und bildgebenden Untersuchungsverfahren auch eine systematische Suche nach assoziierten Fehlbildungen sowie in Abhängigkeit von den erhobenen Befunden eine individuelle weitere genetische Analyse beinhalten sollte. Diese differenzialdiagnostische Abklärung ist einerseits unter prognostischen Gesichtspunkten und als Voraussetzung für eine optimale Betreuung des einzelnen Kindes unter Berücksichtigung seiner individuellen Möglichkeiten bedeutsam. Andererseits ist ein relevanter Anteil der angeborenen Hirnfehlbildungen genetisch bedingt, und die genetische Einordnung ist die Voraussetzung für eine gezielte Beratung der Familie bezüglich des Wiederholungsrisikos für weitere Angehörige inklusive der Möglichkeiten einer evtl. vorgeburtlichen Diagnostik in einer nachfolgenden Schwangerschaft. Darüber hinaus ermöglicht die Aufklärung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen monogen bedingter Hirnfehlbildungen auch wesentliche neue Einbli-

cke in die genetische Kontrolle der normalen und gestörten Hirnentwicklung.

Holoprosenzephalie

Die klassische Holoprosenzephalie (HPE) ist eine komplexe Hirnfehlbildung infolge einer unvollständigen Teilung des embryonalen Vorderhirns in die beiden Hirnhälften während der ganz frühen Embryonalentwicklung, um den Zeitraum der Gastrulation. Schwere Formen wurden pränatal bereits im ersten Trimester sonographisch nachgewiesen.

HPE wird etwa mit einer Häufigkeit von 1:250 frühen Embryonen beobachtet, jedoch nur bei etwa 1,3/10.000 Geburten bei bekannter hoher intrauteriner Letalität und zunehmender Detektionsrate durch die sonographische Pränataldiagnostik [5].

Bildgebung

Nach klinischem Schweregrad werden 3 verschiedene Formen der klassischen HPE unterschieden [3]:

- Bei der alobären HPE, der häufigsten klassischen Form, findet sich ein singulärer Monoventrikel (Fusion beider Seitenventrikel und des III. Ventrikels). Wesentliche Mittellinienstrukturen wie Balken, Falx, Bulbus und Tractus olfactorius sind nicht angelegt. Bei fehlendem Interhemisphärenspalt erscheinen die Hemisphären auch makroskopisch äußerlich als ein

Kontinuum, die Thalami sind fusioniert.

- Im Gegensatz dazu sind bei der lobären HPE die beiden Hemisphären vollständig separiert. Ein über die Mittellinie hinweg reichender Kortex findet sich lediglich in den frontalen Bereichen. Der III. Ventrikel und beide Vorderhörner sind angelegt. In der Bildgebung richtungsweisend sind ein fehlendes oder hypoplastisches Septum pellucidum und Corpus callosum.
- Patienten mit einem Phänotyp zwischen alobärer und lobärer HPE werden unter dem Begriff der semilobären HPE zusammengefasst. Während die Mittellinienstrukturen und eine interhemisphärische Separation posterior angelegt sind, fehlen sie im anterioren Bereich bei gleichzeitig auch makroskopisch erkennbarer Fusion der beiden Hemisphären unterschiedlicher Ausdehnung über die Mittellinie.

Zusätzlich zu diesen 3 klassischen Formen der HPE wurde die mediane interhemisphärische Fusionsvariante (MIHF) oder Syntelenzephalie definiert. Hier betrifft die unvollständige Separation die Strukturen des posterioren Vorderhirns, die Basalganglien sind dagegen weit separiert, und als weiteres Merkmal wurde eine atypische Sylvii-Fissur beschrieben.

Darüber hinaus werden auch die jeweils für sich distinkten und ätiologisch heterogenen Entitäten Arhinenzephalie,

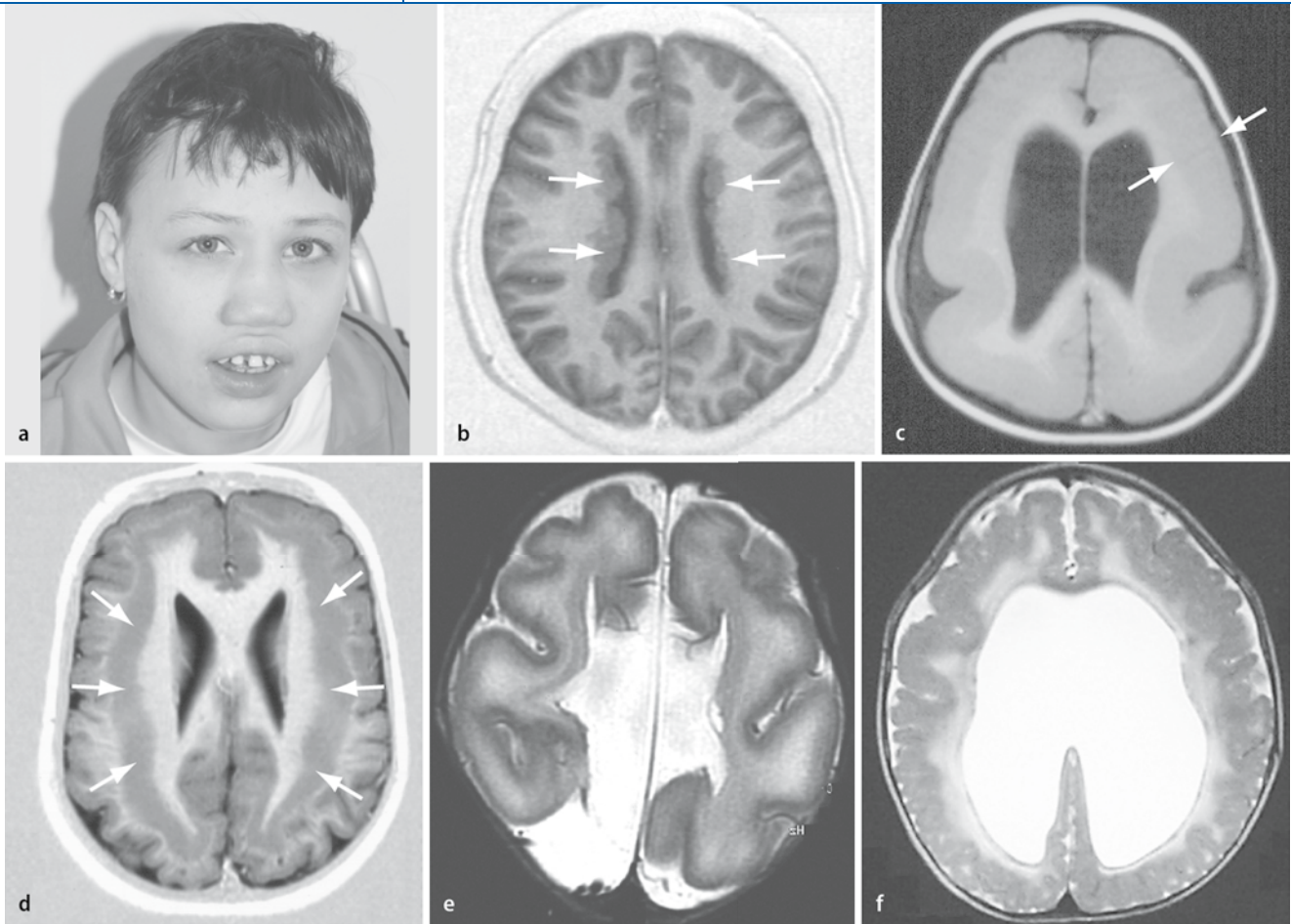


Abb. 1 **a** Patientin mit semilobärer Holoprosenzephalie und typischem kraniofazialem Aspekt (milder Hypotelorismus, flache hypoplastische Nase, Choanalstenose beidseits) bei heterozygoter *SHH*-Mutation p.Ala373Thr (Foto freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch Dr. Dietmar Müller, Chemnitz), **b** periventrikuläre noduläre Heterotopie (PVNH) bei *FLNA*-Mutation, knötchenförmige Ansammlung heterotoper Neuronenverbände entlang der Seitenventrikelwand, **c** Lissenzephalie Typ 1 bei einem männlichen Patienten mit *DCX*-Mutation, fast komplette Agyrie mit deutlicher Verdickung des Kortex, **d** subkortikale Bandheterotopie („double cortex“-Syndrom) bei einer Patientin mit einer *DCX*-Mutation, **e** moderate Verdickung des Kortex mit Pachygyrien bei einem Patienten mit einer X-chromosomalen Lissenzephalie mit abnormen Genitalien (XLAG) bei hemizygoter *ARX*-Mutation, **f** Muscle-Eye-Brain-Erkrankung (MEB) bei *POMGnT1*-Mutation, deutlicher Hydrozephalus und Polymikrogyrien

Agnesie des Corpus callosum, Hypophysenanomalien, septooptische Dysplasie, Neuralrohrdefekte und Schizenzephalie heute als mögliche weitere Manifestationen der HPE-Sequenz diskutiert.

Klinik

Die Schwere der klinischen Symptomatik korreliert mit der Ausprägung der Hirnfehlbildung, wobei eine klassische HPE praktisch immer mit einer psychomotorischen und mentalen Entwicklungsverzögerung einhergeht; bei etwa 50% der Patienten treten epileptische Anfälle auf [8]. Als weitere charakteristische neurologische Symptome werden nicht selten eine Spastik und Dystonie, aber auch mus-

kuläre Hypotonie und ein Hydrozephalus beobachtet. Fast 75% der Patienten entwickeln eine endokrinologische Symptomatik mit Diabetes insipidus, die daneben auch weitere endokrine Achsen mit Wachstumshormondefizit, Nebennierenrindenhypoplasie, Hypogonadismus und Schilddrüsenunterfunktion betreffen kann. Für die Familien besonders belastend sind Ernährungsstörungen, welche für etwa 75% der Patienten mit alobärer oder semilobärer HPE die Implantation einer PEG-Sonde (PEG: perkutane endoskopische Gastrostomie) erfordern. Autonome Dysfunktionen mit einer Instabilität von Temperatur, Herz- und Atemfrequenz tragen im Langzeitverlauf zur deutlich erhöhten Letalität bei. Etwa 50% der

Patienten mit alobärer HPE versterben in den ersten 5 Lebensmonaten, jedoch waren in einer gemischten Kohorte von 104 HPE-Patienten 15% zum Zeitpunkt der Untersuchung 10–19 Jahre alt. Das mittlere Alter der 18 eingeschlossenen Patienten mit alobärer HPE betrug in dieser Kohorte immerhin 24 Monate [8].

Bei etwa 80% der Patienten mit HPE werden typische assoziierte kraniofaziale Anomalien gefunden, deren Schwere mit der Ausprägung der Hirnfehlbildung grob korreliert (■ **Abb. 1a**). Das phänotypische Spektrum reicht von der Zyklopie als schwerster Ausprägung über mediane Lippen-/Gaumenspalten und eine Nasenhypoplasie bis hin zu den sehr charakteristischen Minormanifestatio-

nen in Form von Choanalstenose, Hypotelorismus, singulärem mittlerem oberem Schneidezahn, Mikrozephalie oder Iriskolobomen [3].

Genetik

Bei etwa 25–50% der HPE-Patienten ist eine ursächliche mikroskopisch sichtbare Chromosomenaberration nachweisbar, neben der Trisomie 13 und 18 v. a. eine Deletion oder Duplikation der bekannten HPE-Regionen (insbesondere 7q36) (■ **Abb. 2**). Für die genetische Beratung besonders bedeutsam ist, dass auch Bruchpunkte mikroskopisch scheinbar balancierter Translokationen außerhalb der kodierenden Regionen von HPE-Genen zum Phänotyp einer HPE führen können. Darüber hinaus wurde HPE auch als Teilsymptom anderer monogener Grunderkrankungen wie Smith-Lemli-Opitz-Syndrom oder von Mikrodeletionssyndromen wie dem velokardiofazialen Syndrom beschrieben [3].

Das ermittelte hohe empirische Wiederholungsrisiko von etwa 13% für Geschwister scheinbar sporadischer HPE-Patienten mit normalen Chromosomen spricht für einen erheblichen Beitrag von Genmutationen für diese heterogene Patientengruppe. Für etwa 28% der lebend geborenen Patienten und etwa 24% der Feten mit HPE und normalen Chromosomen können heute mittels kombinierter Mutationsanalyse inklusive Sequenzierung und MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“) krankheitsrelevante Mutationen in einem der 4 Gene *SHH*, *ZIC2*, *SIX3* und *TGIF* nachgewiesen werden, selten auch Mutationen in weiteren Genen insbesondere im *SHH*-Signalweg [5]. Für diese Mutationen wird eine autosomal-dominante Vererbung mit unvollständiger Penetranz (etwa 80%) und sehr großer klinischer Variabilität angenommen [9]. Bei 4,4% der HPE-Patienten mit normalen Chromosomen wurden darüber hinaus submikroskopische chromosomale Imbalancen der Subtelomerregionen nachgewiesen. Wiederholt wurden auch Patienten mit mehr als einer potenziell klinisch relevanten chromosomalen Imbalance und/oder Mutation beschrieben. In Kombination mit tierexperimentellen Daten wurde

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2009 · 21:217–223 DOI 10.1007/s11825-009-0165-8
© Springer Medizin Verlag 2009

G. Uyanik · U. Hehr

Angeborene Hirnfehlbildungen und geistige Behinderung

Zusammenfassung

Hirnfehlbildungen sind klinisch und genetisch bedeutsame Ursachen für psychomotorische Entwicklungsstörungen und Epilepsien. Die diagnostische Einordnung erfolgt durch bildgebende Verfahren und ist die Grundlage für eine individuelle genetische Abklärung und für zuverlässige prognostische Aussagen. Für einen beträchtlichen Teil der Hirnfehlbildungen sind die molekularen Ursachen bereits bekannt. Mutationen in diesen Genen können mit milden Verlaufsformen assoziiert sein, bis hin zur geistigen Behinderung ohne strukturelle Hirnfehlbildungen. Die Aufklärung der molekulargenetischen Ursachen von Hirnfehlbildungen

trägt zum besseren Verständnis der Gehirnentwicklung bei und eröffnet gleichzeitig neue Einsichten in die Pathophysiologie von geistiger Behinderung und Epilepsie. Darüber hinaus ermöglicht sie die Erkennung und individuelle genetische Beratung von Anlageträgern und ist eine Voraussetzung für die pränatale molekulargenetische Diagnostik in Risikofamilien.

Schlüsselwörter

Hirnfehlbildung · Holoprosenzephalie · Lissenzephalie · Neuronale Migration · Mentale Retardierung

Congenital brain malformations and mental retardation

Abstract

Brain malformations are clinically and genetically important causes of psychomotor retardation and seizures. Their classification is based on cerebral imaging, which also provides important information for prognostic considerations as well as for further genetic workup. For a considerable number of the affected patients, a causal genetic alteration can be identified. Mutations in some of the involved genes are also associated with allelic disorders with milder phenotypes, including mild mental retardation without obvious structural brain malformations. Characterization of the underlying causal genetic alterations not only contributes to our under-

standing of the genetic control of brain development but also permits new insight into the pathophysiology of mental retardation and seizures. Furthermore, identification of the underlying mutations allows individual genetic counseling of the affected families regarding specific recurrence risks and prenatal diagnostic options in a subsequent pregnancy.

Keywords

Brain malformation · Holoprosencephaly · Lissencephaly · Neuronal migration · Mental retardation

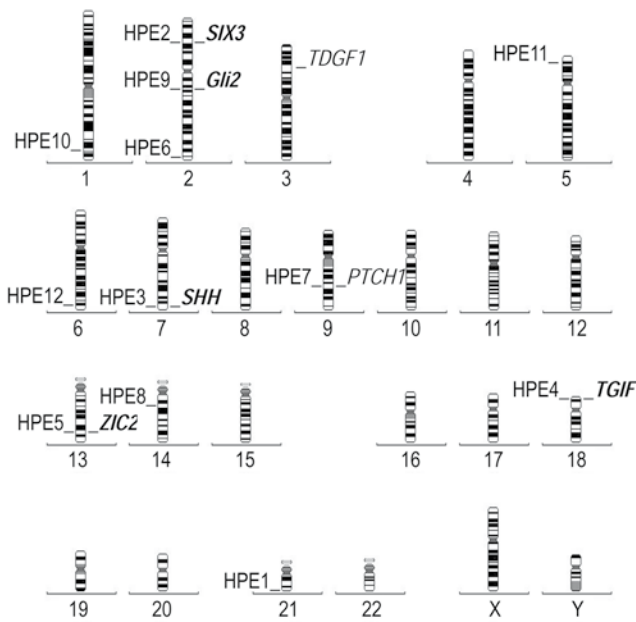


Abb. 2 ◀ Idiogramm des humanen Chromosomensatzes mit Markierung der bisher mit einer Holoprosenzephalie assoziierten chromosomalen Regionen (HPE 1–12) und Gene

deshalb für die Holoprosenzephalie eine „Multi-Hit“-Hypothese postuliert, welche gleichzeitig auch ein gutes Modell für die reduzierte Penetranz und große klinische Variabilität selbst unter Mutationsträgern einer Familie darstellt [5].

Lissenzephalien – neuronale Migrationsstörungen

Lissenzephalien resultieren aus einer gestörten Migration der neuronalen Vorläuferzellen vom Ort ihrer Entstehung zu ihrem Zielort, dem Kortex. Physiologisch erscheinen erste Gyri am fetalen Gehirn erst nach der 20. Schwangerschaftswoche, sodass auch eine gestörte neuronale Migration erst danach mittels pränataler bildgebender Diagnostik erkennbar wird. In älteren Arbeiten wird für Lissenzephalien eine Prävalenz zwischen 1:50.000 und 1:100.000 angegeben.

Nach Art der neuronalen Migrationsstörung werden spezifische kortikale Fehlbildungen unterschieden:

- Eine gestörte Initiierung der Migration resultiert in periventrikulären nodulären Heterotopien.
- Störungen der aktiven Migration führen zum Phänotyp der klassischen Lissenzephalie (Typ 1) oder der subkortikalen Bandheterotopie („double cortex“).
- Eine gestörte Beendigung der Migration ist mit einer „Pflasterstein“-Lissenzephalie (Typ 2) assoziiert [2].

Klinisch manifestieren sich die Lissenzephalie Typ 1 und 2 überwiegend bereits im Kleinkindalter mit einer schweren psychomotorischen und mentalen Entwicklungsverzögerung sowie einem Anfallsleiden [14]. Konduktorinnen für eine X-chromosomal vererbte Migrationsstörung (Mutationen im *DCX*-, *ARX*- oder *FLNA*-Gen) dagegen weisen häufig nur eine sehr milde klinische Manifestation auf, z. B. in Form von Lernproblemen oder einer leichten mentalen Retardierung, teilweise treten im Erwachsenenalter epileptische Anfälle auf. Die zerebrale Bildgebung kann in diesen Fällen unauffällig sein oder nur sehr diskrete Veränderungen ergeben (z. B. Dysgenese des Corpus callosum bei heterozygoter *ARX*-Mutation), sodass die ursächliche Einordnung hier nur unter Berücksichtigung der Eigen- und Familienanamnese erfolgen kann. Darüber hinaus können Mutationen in einem Teil der mit Migrationsstörungen assoziierten Gene auch zu mildereren allelischen Erkrankungen mit mentaler Retardierung ohne kortikale Fehlbildungen führen, z. B. Mutationen im *ARX*- oder *POMT1*-Gen.

Periventrikuläre noduläre Heterotopien (PNH)

Ein gestörter Beginn der Migrationsbewegung resultiert in einem Arrest neuraler Vorläuferzellen an der lateralen Wand beider Seitenventrikel in Form von knöt-

chenförmigen Neuronenansammlungen als häufigste neuronale Migrationsstörung (■ **Abb. 1b**). Die klinische Symptomatik ist variabel, häufigste klinische Manifestation ist eine Epilepsie (80%), welche erst in der 2. oder 3. Lebensdekade auftreten kann, richtungswesend ist außerdem die Assoziation zu einem offenen Ductus arteriosus Botalli. Bezüglich der mentalen Entwicklung wird ein breites Spektrum von normaler kognitiver Funktion über Lernprobleme bis hin zu schwerer mentaler Retardierung beobachtet.

Bei weiblichen Patienten mit bilateraler symmetrischer PNH und positiver Familienanamnese finden sich fast immer „loss of function“-Mutationen im X-chromosomal lokalisierten *FLNA*-Gen, seltener auch bei sporadischen weiblichen und männlichen Patienten mit PNH. Aufgrund der hohen intrauterinen und perinatalen Letalität hemizygoter Träger einer *FLNA*-Mutation sind die genetische Diagnostik und Beratung für die betroffenen Familien von besonderer Bedeutung. Spezifische „gain of function“-Mutationen im *FLNA*-Gen verursachen darüber hinaus auch ein breites Spektrum von Skeletterkrankungen einschließlich des oto-palato-digitalen Syndroms 1 (OPD1: OMIM 311300) und 2 (OPD2: OMIM 304120), der frontometaphysären Dysplasie (FMD; OMIM 305620) sowie des Melnick-Needles-Syndroms (MNS; OMIM 309350) [13]. Darüber hinaus wurden spezifische *FLNA*-Mutationen auch bei Patienten mit einer Form der X-chromosomal vererbten Herzklappendystrophie [12] sowie bei Patienten mit intestinaler Pseudoobstruktion und ZNS-Beteiligung (ZNS: zentrales Nervensystem) nachgewiesen [6, 10].

Klassische Lissenzephalie (Lissenzephalie Typ 1)

Sie ist durch eine reduzierte (Pachygyrie) oder fehlende (Agyrie) Gyrierung der Hirnrinde charakterisiert, die zusätzlich extrem verdickt ist (10–20 mm, normale Dicke etwa 3–4 mm; ■ **Abb. 1c**). Histologisch lässt sich ein gestörter laminärer Aufbau des Kortex nachweisen, statt der 6er Schichtung findet sich eine grobe 3er oder 4er Schichtung. Wenn die Störung nur einen Teil der migrierenden neuronalen Vorläuferzellen betrifft, kommt es zu ei-

ner Akkumulation von heterotopen Neuronen innerhalb der weißen Substanz, der so genannten subkortikalen Bandheterotopie (auch „double cortex“). Deshalb werden die klassischen Lissenzephalien auch häufig unter dem Begriff des Agyr-Pachygyrie-Bandspektrums zusammengefasst. Klinisch imponieren schwere, frühmanifeste, häufig therapierefraktäre epileptische Anfälle und eine schwere psychomotorische und mentale Retardierung bei Patienten mit einer klassischen Lissenzephalie Typ 1 [15] und ein deutlich milderer Phänotyp bei subkortikalen Bandheterotopien bei guter Korrelation zur Breite und Ausdehnung des fehlgelegten Neuronenbandes.

Bisher wurden insbesondere die 4 Gene *LIS1*, *DCX*, *ARX* und *TUBA1A* mit klassischen Lissenzephalien assoziiert, die diagnostische Abklärung erfolgt in Abhängigkeit von der Bildgebung (Schwere, Lokalisation und Betonung der Migrationsstörung sowie weitere Besonderheiten) und der Familienanamnese (Erbgang) [7]. Während heterozygote Mutationen des *LIS1*-Gens (auch *PAFAH1B1*) in beiden Geschlechtern zu mehr okzipital betonten Lissenzephalien führen (etwa 50–60% der isolierten Lissenzephalien), resultieren hemizygoten Mutationen im X-chromosomal lokalisierten *DCX*-Gen in einer frontal betonten Lissenzephalie (etwa 10–20% der isolierten Lissenzephalien). Dagegen führen *DCX*-Mutationen bei heterozygoten weiblichen Trägerinnen zu einer subkortikalen Bandheterotopie (■ **Abb. 1d**) mit großer klinischer Variabilität: Häufig tritt eine Epilepsie auf, die mentale Entwicklung reicht von normal bis hin zu einer schweren Retardierung. Hemizygoten Mutationen des *ARX*-Gens resultieren in Abhängigkeit von ihrer Art und Lokalisation in einem breiten klinischen Spektrum, als schwerste klinische Manifestation wurde die X-chromosomale Lissenzephalie mit abnormen Genitalien (XLAG-Syndrom) beschrieben (■ **Abb. 1e**), ein sowohl klinisch als auch bildgebend gut zu diagnostizierendes Krankheitsbild mit infauster Prognose. Die Patienten entwickeln bereits neonatal schwere, therapierefraktäre Anfälle und neigen zu Hypothermien und schwer beherrschbaren chronischen Durchfällen. Im MRT zeigt sich neben einer Lissenzephalie eine ob-

ligate Balkenagenesie. Als Genitalanomalien finden sich u. a. ein Kryptorchismus und/oder Mikropenis. Konduktorinnen einer solchen *ARX*-Mutation können eine milde Symptomatik mit epileptischen Anfällen sowie leichter mentaler Retardierung aufweisen, nicht selten sind die posterioren Balkenanteile nicht angelegt. Darüber hinaus resultieren spezielle *ARX*-Mutationen (z. B. Polyalanin-Repeat-Verlängerungen) in einem breiten Spektrum milderer Phänotypen ohne offensichtliche Hirnfehlbildung, aber mit mentaler Retardierung. So wurden *ARX*-Mutationen mit verschiedenen Formen der X-chromosomalen mentalen Retardierung (s. auch OMIM 300419) und einer Form des X-chromosomalen West-Syndroms (OMIM 308350) assoziiert (s. Beitrag von Tzschach in diesem Heft). Für Patienten mit einer heterozygoten *TUBA1A*-Mutation wurden neben einer klassischen Lissenzephalie (Typ 1) zusätzlich eine Dysgenese des Balkens und eine Hypoplasie des Kleinhirns (wurm)s beschrieben, sodass diese Patienten auch in die Subgruppe der Lissenzephalien mit Kleinhirnhypoplasie (LCH) eingeordnet werden. Weitere Gene, die seltener mit einer autosomal-rezessiven LCH assoziiert sein können, sind das Reelin- und das *VLDLR*-Gen. Die Betroffenen weisen neben einer ataktischen Bewegungsstörung auch eine moderate bis schwere mentale Retardierung auf.

Im Rahmen eines „contiguous gene“-Syndroms resultiert eine heterozygote Deletion des gesamten *LIS1*-Gens und variabler weiterer benachbarter Bereiche im charakteristischen Miller-Dieker-Syndrom (MDS): Die Patienten weisen neben einer okzipital betonten Lissenzephalie Typ 1 auch eine schwere Entwicklungsverzögerung sowie typische kraniofaziale Dysmorphien (wie prominente Stirn, Einbuchtung der Schläfen, kurze Nase mit antevierten Nasenlöchern und schmale Oberlippen) auf.

„Pflasterstein“-Lissenzephalie (Lissenzephalie Typ 2)

Sie ist durch eine höckerige Gehirnoberfläche charakterisiert, die neben Arealen mit Polymikrogyrie auch Bereiche mit Pachygyrie aufweisen kann (■ **Abb. 1f**),

und resultiert aus einer gestörten Beendigung der neuronalen Migration („Übermigration“). Zusätzlich finden sich häufig assoziierte zerebrale und zerebelläre Anomalien wie Hydrozephalus, Balkenagenesie, Hirnstamm- und Kleinhirnhypoplasie oder subkortikale Kleinhirnzysten [14]. Häufig tritt die „Pflasterstein“-Lissenzephalie syndromal in Verbindung mit einer Muskeldystrophie und Augenfehlbildungen auf. Als klassische autosomal-rezessiv vererbte Syndrome wurden das Walker-Warburg-Syndrom (WWS), die Muscle-Eye-Brain-Erkrankung (MEB) [11] und die Fukuyama-kongenitale Muskeldystrophie (FCMD) beschrieben. Dabei ist die Muskeldystrophie immer angeboren und geht meist mit sehr hohen CK-Werten (Kreatinkinasewerten) (>1000 U/l) einher. In der Muskelbiopsie findet sich infolge einer gestörten O-Glykosylierung eine reduzierte Anfärbbarkeit des glykosylierten α -Dystroglykans im Dystrophin-Dystroglykan-Komplex, sodass auch von Dystroglykanopathien gesprochen wird. Die Augenfehlbildungen sind sehr variabel (z. B. Mikrophthalmie oder Buphthalmus, Anomalien der Vorderkammer, Kolobome der Iris und Retina, kongenitale Katarakte, Hypoplasien des N. opticus). Mittlerweile wurden auch mildere allelische Phänotypen von Dystroglykanopathien ohne offensichtliche zerebrale Fehlbildungen beschrieben, die aber mit einer milden bis moderaten mentalen Retardierung assoziiert sein können (z. B. Gliedergürtelmuskeldystrophie LGMD2K) [1]. Bisher wurden 6 Gene (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*) mit einer gestörten O-Glykosylierung von α -Dystroglykan assoziiert. Daraus resultierende Phänotypen reichen von einer autosomal-rezessiven Gliedergürtelmuskeldystrophie (LGMD2) mit milder mentaler Retardierung über FCMD und MEB bis hin zum WWS bei teilweise klaren Hinweisen auf eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation (z. B. *POMT1*-Mutationen), welche sich dagegen z. B. für *POMGnT1*-Mutationen nicht finden [11].

Polymikrogyrien

Die isolierten Polymikrogyrien wurden in der bisherigen Klassifizierung als postmigratorische Störungen in die Gruppe

Tab. 1 Häufigste angeborene Hirnfehlbildungen mit genetischen Ursachen

Erkrankung	Gen (OMIM)	Locus	Erkrankung (OMIM)	Besonderheiten
Holoprosenzephalie	<i>SHH</i> (600725)	7q36	HPE (236100)	Reduzierte Penetranz und große klinische Variabilität Etwa 80% mit assoziierten kraniofazialen Fehlbildungen „face predicts the brain“ Eher schwere HPE mit normalem Gesicht
	<i>SIX3</i> (603714)	2p21		
	<i>TGIF</i> (602630)	18p11.3		
	<i>ZIC2</i> (603073)	13q32		
Periventrikuläre Heterotopien	<i>FLNA</i> (300017)	Xq28	PVNH (300049)	Heterozygotie: normale Intelligenz bis schwere MR; Neigung zu Aborten Hemizygotie: intrauterin oder perinatal letal
	<i>ARFGEF2</i> (605371)	20q13.12	Autosomal-rezessive periventrikuläre Heterotopie mit Mikrozephalie (autosomal-rezessive PVNH) (608097)	Pulmonale Infekte, bisher nur 2 Familien
Klassische Lissenzephalien	<i>LIS1/PAFAH1B1</i> (601545)	17p13.3	ILS/SBH (607432)	SBH sehr selten
	<i>DCX</i> (300121)	Xq22.3–q23	ILS/SBH (300067)	mentale Retardierung korreliert mit der Dicke der SBH
	<i>TUBA1A</i> (602529)	12q13.12	ILS/SBH (611603)	Kleinhirnhypoplasie, Balkendysgenese
	<i>ARX</i> (300382)	Xp22.1	X-chromosomale mentale Retardierung (300419) XLAG (300215)	Anlagetragenden für XLAG-Mutationen: Teilagenese des Balkens, normal–milde MR
„Pflasterstein“-Lissenzephalien	<i>POMT1</i> (607423)	9q34.13	LGMD mit MR (LGMD2K) (609308) bis WWS (236670)	Kontinuum von LGMD mit milder MR über CMD mit MR bis zu WWS
	<i>POMT2</i> (607439)	14q24.3	LGMD mit MR (LGMD2N) bis WWS (236670)	Kontinuum von LGMD mit milder MR über CMD mit MR bis zu WWS
	<i>POMGnT1</i> (606822)	1q34.1	LGMD mit MR bis MEB (253288)	Kontinuum von LGMD ohne MR über CMD mit MR bis zu WWS
	<i>FKTN</i> (607440)	9q31.2	LGMD mit MR (LGMD2M) (611588) bis FCMD (253800)	Kontinuum von LGMD ohne MR über CMD mit MR bis zu WWS
	<i>FKRP</i> (606596)	19q13.3	LGMD mit MR (LGMD2I) (607155)	Kontinuum von LGMD ohne MR über CMD mit MR bis zu WWS
	<i>LARGE</i> (603590)	22q12.3	Kongenitale Muskeldystrophie mit zerebellärer Beteiligung (CMD+CRB) bis WWS	Bisher jeweils 1 Fall für CMD+CRB und WWS bekannt

CMD kongenitale Muskeldystrophie („congenital muscular dystrophy“, CRB Zerebellum („cerebellum“), FCMD Fukuyama-kongenitale Muskeldystrophie, HPE Holoprosenzephalie, ILS isolierte Lissenzephalie, LGMD Gliedergürtelmuskeldystrophie („limb girdle muscular dystrophy“), MEB Muscle-Eye-Brain-Erkrankung, MR mentale Retardierung, PVNH periventrikuläre noduläre Heterotopie, SBH subkortikale Bandheterotopie, WWS Walker-Warburg-Syndrom, XLAG X-chromosomale Lissenzephalie mit abnormen Genitalien

der kortikalen Organisationsstörungen eingeordnet. Allerdings ist die Abgrenzung gegenüber den Migrationsstörungen nicht sehr scharf, und es gibt sowohl bildgebend als auch pathophysiologisch Überschneidungen insbesondere mit den „Pflasterstein“-Lissenzephalien. Polymikrogyrien (PMG) kommen nicht selten auch kombiniert mit weiteren Hirnfehlbildungen wie periventrikuläre noduläre Heterotopie (PVNH), Kleinhirnhypoplasie, Balkendysgenesien und auch Mikrozephalien sowie bei verschiedenen Syndromen (z. B. Mikrodeletion 22q11.2) vor,

sodass sie eine heterogene Gruppe darstellen. Bei den bilateralen Formen werden je nach Ausdehnung der kortikalen Fehlbildung unterschieden:

- die bilateralen frontalen PMG (BFP),
- die bilateralen frontoparietalen PMG (BFPP),
- die bilateralen perisylvischen PMG (BPP),
- die bilateralen parasagittal parietookzipitalen PMG (BPOP) sowie
- die bilateralen generalisierten PMG (BGP).

Die klinische Symptomatik ist sehr variabel und reicht von normaler mentaler Entwicklung bis zur schwersten mentalen Retardierung und enzephalopathischem Bild. Neben exogenen Faktoren (z. B. intrauterine Infektionen) wurden auch familiäre Formen mit autosomal-dominanter, autosomal-rezessiver und auch X-chromosomaler Vererbung beschrieben. Klinisch relevant sind heute insbesondere Mutationen des *GPR56*-Gens als Ursache der autosomal-rezessiv vererbten bilateralen frontoparietalen Polymikrogyrien (BFPP1), die von manchen Autoren

auch als eine reine „Pflasterstein“-Lissenzephalie ohne Muskel- und Augenveränderungen („cobblestone lissencephaly only“) eingeordnet werden. Patienten mit BFPP1 weisen neben einem Strabismus und epileptischen Anfällen auch eine moderate bis schwere mentale und psychomotorische Retardierung auf.

Daneben wurden weitere Subgruppen mit Mutationen in weiteren Genen assoziiert: So sind jeweils bei wenigen Patienten Mutationen des *SRPX2*-Gens (Xq21.33–q23; OMIM 300642) bei BPP, Rolando-Epilepsie und Sprechapraxie; Mutationen des *TBR2*-Gens (3p21.3–p21.2; OMIM 604615) bei BGP, Balkenagenesie und Mikrozephalie und Mutationen des *PAX6*-Gens (11p13; OMIM 607108) bei variablen PMG, Aniridie und Katarakten berichtet worden. Zusätzlich scheinen submikroskopische Deletionen z. B. der DiGeorge-Region 22q11.2 und weiterer chromosomaler Loci ebenfalls insbesondere mit bilateralen oder syndromal auftretenden Polymikrogyrien assoziiert zu sein, sodass zur Abklärung einer PMG zusätzlich auch eine Array-CGH-Analyse erwogen werden sollte [4].

Resümee

Hirnfehlbildungen sind eine klinisch und genetisch bedeutsame Ursache der mentalen Retardierung (■ Tab. 1). Die bildgebende Diagnostik ermöglicht die genauere Einordnung der strukturellen Hirnfehlbildung und bildet neben der Klinik eine weitere wichtige Voraussetzung für eine gezielte genetische Diagnostik. Die Carter Centers of Brain Research in Holoprosencephaly and related Malformations (www.stanford.edu/group/hpe/) berichteten kürzlich, dass bei kritischer Reevaluierung der zerebralen Bildgebung für bis zu 19% der Patienten die initiale Diagnose einer Holoprosenzephalie nicht bestätigt werden kann. Dies entspricht auch der persönlichen Erfahrung der Autoren für zugewiesene MR-Aufnahmen von Patienten mit Holoprosenzephalie und auch Lissenzephalie. Dies würde auf der Basis einer falschen Verdachtsdiagnose ggf. eine nicht zielführende aufwändige genetische Abklärung nach sich ziehen und unterstreicht nochmals die Bedeutung einer Mitbeurteilung der zerebralen Bildgebung

durch Kollegen mit ausreichender Erfahrung auf dem Gebiet angeborener Hirnfehlbildungen.

Eine kausale Therapie steht für Patienten mit Hirnfehlbildungen nicht zur Verfügung. Die Behandlung erfolgt vorrangig symptomatisch, wobei die antikonvulsive Einstellung der Epilepsie bei neuronalen Migrationsstörungen nicht selten erhebliche therapeutische Probleme bereitet. Mit den heute zur Verfügung stehenden humangenetischen Untersuchungsverfahren kann insgesamt für etwa 1/3 der Patienten mit Holoprosenzephalie und Lissenzephalie und normalem Chromosomensatz eine ursächliche Genveränderung nachgewiesen werden, was eine individuelle genetische Beratung bezüglich des Wiederholungsrisikos und der Möglichkeiten einer molekular-genetischen Pränataldiagnostik ermöglicht. Darüber hinaus tragen weiterführende Untersuchungen zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation nicht nur zur Aufklärung der Pathophysiologie von mentaler Retardierung und Epilepsie bei, sondern eröffnen auch neue Einblicke in die genetische Kontrolle der normalen Hirnentwicklung.

Korrespondenzadresse

Dr. G. Uyanik

Institut für Humangenetik, Campus-Forschung, Gebäude 146, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
g.uyanik@uke.de

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

Literatur

1. Balci B, Uyanik G, Dincer P et al (2005) An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the *POMT1* gene. *Neuromuscul Disord* 15:271–275
2. Barkovich AJ (2002) Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev* 24:2–12
3. Cohen MM (2006) Holoprosencephaly: clinical, anatomic and molecular dimensions. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol* 76:658–673
4. Dobyns WB, Mirzaa G, Christian SL et al (2008) Consistent chromosome abnormalities identify novel polymicrogyria loci in 1p36.3, 2p16.1–p23.1, 4q21.21–q22.1, 6q26–q27 and 21q2. *Am J Med Genet* 146:1637–1654

5. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L et al (2007) Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis* 2:8
6. Gargiulo A, Auricchio R, Barone MV et al (2007) Filamin A is mutated in X-linked chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction with central nervous system involvement. *Am J Hum Genet* 80:751–758
7. Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ (2008) Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. *Trends Neurosci* 31:154–162
8. Hahn JS, Plawner LL (2004) Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr Neurol* 31:79–88
9. Hehr U, Gross C, Diebold U et al (2004) Wide phenotypic variability in families with holoprosencephaly and a sonic hedgehog mutation. *Eur J Pediatr* 163:347–352
10. Hehr U, Hehr A, Uyanik G et al (2006) A filamin A splice mutation resulting in a syndrome of facial dysmorphism, periventricular nodular heterotopia and severe constipation reminiscent of cerebro-fronto-facial syndrome. *J Med Genet* 43:541–544
11. Hehr U, Uyanik G, Groß C et al (2007) Novel *POM-GnT1* mutations define broader phenotypic spectrum of muscle-eye-brain disease. *Neurogenetics* 8:279–288
12. Kyndt F, Gueffet JP, Probst V et al (2007) Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation* 115:40–49
13. Robertson SP (2007) Otopalatodigital syndrome spectrum disorders: otopalatodigital syndrome types 1 and 2 frontometaphyseal dysplasia and Melnick-Needles syndrome. *Eur J Hum Genet* 15:3–9
14. Uyanik G, Hehr U, Winkler J (2008) Genetik von neuronalen Migrationsstörungen. *Neuropädiatr Klin Prax* 7:87–95
15. Uyanik G, Morris-Rosendahl DJ, Stiegler J et al (2007) Location and type of mutation in the *LIS1* gene do not predict phenotypic severity. *Neurology* 69:442–447