



Ute Hehr

Zentrum für Humangenetik und Institut für Humangenetik,
Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

Mikrozephalie

Eine Mikrozephalie gehört zu den am häufigsten erhobenen Befunden in der humangenetischen Sprechstunde. Sie beschreibt zunächst ohne direkten Krankheitsbezug eine Reduktion des Kopfumfangs und damit auch des Hirnvolumens gegenüber altersentsprechenden Kontrollen. Als Grenzwerte werden unterschiedlich die 3. Perzentile oder -2 bzw. -3 Standardabweichungen gesetzt. Mit der KiGGS Kohortenstudie des Robert Koch-Instituts stellen uns *Anja Schienkiewitz und Kollegen* neue Daten zum Kopfumfang der Kinder in Deutschland vor. Sehr spannend belegen diese eine Zunahme des Kopfumfangs gegenüber den bisher verwendeten Prader-Normkurven (Erhebung in den 1950er- bis 1970er-Jahren) etwa ab dem Alter der Einschulung, welche hoffentlich nicht nur eine intensivere Beanspruchung der Neuroplastizität unserer Kinder durch multimediale Freizeitangebote reflektiert.

Eine enge Korrelation zwischen Körperlänge und Kopfumfang ist lange bekannt, wird aber in den Normkurven und auch im klinischen Alltag bisher nicht berücksichtigt. Dabei verdeutlicht gerade unser humangenetischer Blick zum Beispiel auf Patienten mit *Pericentrin*-assoziiertem MOPD II die immense Bedeutung einzelner Schlüsselgene für die gemeinsame Regulation von Schädel- und Körperlängenwachstum. Und er stellt damit ganz grundsätzlich infrage, wie wir unter klinischen Gesichtspunkten Mikrozephalie als Ausgangspunkt für differenzialdiagnostische Überlegungen definieren. *Gökhan Yigit und Kollegen* stellen in ihrem Beitrag zu primären autosomal-rezessiv vererbten Mikrozephalien die Bedeutung der Zentrosomenfunktion und einer gestörten zellulären Antwort auf DNA-Schädigung in deren Pathogenese vor.

Peri- und postnatal ist die neuropädiatrische Beurteilung zentral für die Erhebung relevanter klinischer Befunde, die individuelle Beratung zur Entwicklungsprognose und Fördermöglichkeiten sowie zur Behandlung assoziierter Symptome wie z. B. einer Epilepsie. Wesentliche Aspekte der neuropädiatrischen Befunderhebung und Differenzialdiagnostik werden von *Maja von der Hagen, Angela M. Kaindl und ihren Kollegen* in einem eigenen neuropädiatrischen Artikel im Heft 2/2016 der Zeitschrift *Medizinische Genetik* vorgestellt.

Der Nachweis struktureller Hirnfehlbildungen bei einer Mikrozephalie kann wichtige Impulse für diagnostische Algorithmen liefern (*Herbst und Hehr*). Jedoch sind gerade systematische Kenntnisse zur ihrer Häufigkeit und dem möglichen Spektrum in der Bildgebung als richtungsweisende Befunde für die differenzialdiagnostische Einordnung bei syndromalen Formen der Mikrozephalien bisher kaum vorhanden. So ist z. B. eine Polymikrogyrie oder auch Holoprosenzephalie bei einer Vielzahl syndromaler Erkrankungen gelegentlich erwähnt, aber viel zu selten gibt es bisher hierzu aussagenkräftige Abbildungen der zerebralen Bildgebung. Dies sollten wir in Zukunft als Teil der klinisch-genetischen Untersuchung gemeinsam mit unseren Neuroradiologen vor Ort konsequent erheben und zusammen mit den genetischen und klinischen Befunden in Publikationen zugänglich machen.

Noch mehr fehlen uns diese systematischen Kenntnisse bei der vorgeburtlichen zerebralen Bildgebung, die ohnehin nur einen sehr limitierten Blick auf strukturelle oder quantifizierbare Abweichungen gegenüber altersentsprechenden Feten erlaubt. Mit den stetig besseren technischen Möglichkeiten der Bildgebung werden auch prä-

natale und damit oft schwerere Formen eines reduzierten fetalen Kopfwachstums immer früher und differenzierter erkennbar (*Chaoui und Hehr*). Eine kausale genetische Einordnung als Voraussetzung für eine differenzierte Beratung der Schwangeren zur Langzeitprognose gelingt jedoch bisher nur selten und insbesondere nach dem zweiten betroffenen Kind und/oder bei Konsanguinität des Elternpaares. Mit einer individuellen befundabhängigen Diagnosestrategie kann in Zukunft sicher auch pränatal eine deutlich bessere genetische Diagnoserate erreicht werden.

Gut etabliert ist die Mikrozephalie als Leitbefund bei syndromalen Erkrankungen und Chromosomenstörungen heute in der klinischen Genetik. *Christiane Zweier* hat in ihrem Beitrag diagnostische Algorithmen zur Abklärung bei Entwicklungsverzögerung und mentaler Retardierung am Beispiel der Erlangerer Kohorte erarbeitet. *Dagmar Wiczorek* stellt neue klinische Syndrome mit Mikrozephalie und Diagnosepfade bei Verdacht auf eine syndromale Mikrozephalie vor.

Viele grundsätzliche Fragen zur Mikrozephalie bleiben weiterhin offen und sind bisher kaum oder gar nicht Gegenstand akademischer Begeisterung. Haben heterozygote Anlageträger für manche autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen häufiger einen kleineren Kopfumfang (*Vogel, 1984*)? Wenn ja, welche? Welche häufigen genetischen Varianten beeinflussen unser Kopfwachstum, wie wirken sie zusammen? Und vieles wäre sicherlich auch zu lernen durch genetische Untersuchungen zur familiären oder „benignen“ Mikrozephalie. Mit unseren neuen technischen und bioinformatischen Werkzeugen können und sollten wir als Humangenetiker diese spannenden Fragen heute ganz neu stellen

und in ihren komplexen Zusammenhängen interdisziplinär gemeinsam mit Neuropädiatrie, Pränatalmedizin, Neuro-radiologie und Grundlagenforschung bearbeiten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. U. Hehr

Zentrum für Humangenetik und Institut für
Humangenetik,
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg
ute.hehr@ukr.de

Interessenkonflikt. U. Hehr gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

Vogel F (1984) Clinical consequences of heterozygosity for autosomal-recessive diseases. Clin Genet 25(5):381–415