



Christiane Zweier

Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Mikrozephalie bei psychomotorischen Entwicklungsstörungen und geistiger Behinderung

Hintergrund

Sowohl psychomotorische Entwicklungsstörungen/geistige Behinderung als auch Mikrozephalie treten jeweils mit einer Häufigkeit von etwa 2–3 % in der Bevölkerung westlicher Länder auf. Geistige Behinderung ist als eine signifikante Einschränkung der Intelligenz ($IQ < 70$) und des adaptiven Verhaltens vor dem 18. Lebensjahr definiert [15]. Sie kann primär durch verzögerte Meilensteine der Entwicklung im Sinne einer psychomotorischen Entwicklungsstörung auffallen. Sie kann sich jedoch auch im Rahmen komplexer Erkrankungen durch fehlende Entwicklungsfortschritte oder sogar durch eine Regression äußern. Außerdem kann eine kognitive Einschränkung isoliert ohne weitere Auffälligkeiten oder im Rahmen eines übergeordneten syndromalen Krankheitsbildes mit zusätzlichen Fehlbildungen oder Anomalien auftreten.

Eine Mikrozephalie liegt vor, wenn der Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile bzw. in Bezug auf Alter und Geschlecht mehr als 2 Standardabweichungen (σ) unterhalb des Mittelwerts für den Kopfumfang liegt. Zum Teil wird erst ein Kopfumfang, der mehr als 3σ unter dem Mittelwert liegt, als Mikrozephalie bezeichnet [13, 24]. Eine Mikrozephalie kann entweder bereits bei Geburt als sogenannte kongenitale oder primäre Mikrozephalie vorliegen oder sich im Lauf der ersten Lebensjahre im Sinne einer sekundären oder postnatalen Mikrozephalie entwickeln. Auch kann sie disproportioniert

mit sonst unauffälligen Körpermaßen oder proportioniert mit Kleinwuchs einhergehen.

Insgesamt ist die klinische und genetische Heterogenität sowohl der geistigen Behinderung als auch der Mikrozephalie sehr groß, wobei beide überdurchschnittlich häufig zusammen auftreten.

Mikrozephalie bei geistiger Behinderung durch chromosomale Aberrationen

Chromosomale Aberrationen können bei etwa 20–30 % der Patienten mit psychomotorischer Entwicklungsstörung und geistiger Behinderung nachgewiesen werden [21]. Auch wenn es bisher kaum systematische Studien zur Häufigkeit einer Mikrozephalie bei durch chromosomale Aberrationen verursachter geistiger Behinderung gibt, so ist sie doch als Merkmal bei vielen Krankheitsbildern aufgeführt. Neben den relativ häufigen Trisomien 21, 13 oder 18 sind zahlreiche chromosomale Deletionen und Duplikationen als ursächlich für eine geistige Behinderung mit Mikrozephalie bekannt. Die London-Dysmorphology-Datenbank (Winter-Baraitser Dysmorphology Database, version 1.0.28) zum Beispiel enthält 707 Krankheitsbilder mit einer Symptomkombination aus geistiger Behinderung und Mikrozephalie, wovon 116 durch chromosomale Deletionen und Duplikationen verursacht sind. Darunter befinden sich viele der häufigeren, bekannten

Mikrodeletions- oder Mikroduplikationssyndrome wie z. B. das Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p16.3, MIM#194190), die Monosomie 1p36 (MIM#607872) oder das DiGeorge-Syndrom (22q11.2, MIM#188400). Bei den mithilfe der Mikroarray-Technologien in den letzten Jahren neu identifizierten, rekurrenten Mikroaberrationssyndromen sind insbesondere die Mikrodeletion 1q21.1 (MIM#612474), die Mikrodeletion 16p12.2 (MIM#613604) oder die Mikroduplikation 16p11.2 (MIM#614671) hervorzuheben. Interessanterweise scheinen die reziproken Deletionen und Duplikationen der Regionen 1q21.1 und 16p11.2 jeweils gegensätzlich zu Makro- bzw. Mikrozephalie zu führen [4, 11]. Offenbar liegen in diesen Regionen dosissensitive Gene, die das Kopfwachstum beeinflussen.

Mikrozephalie bei monogenen psychomotorischen Entwicklungsstörungen

Bei einem Großteil der nicht chromosomal bedingten, psychomotorischen Entwicklungsstörungen wird von einer monogenen Ursache ausgegangen, d. h. spezifischen Genmutationen, die allen mendelschen Erbgängen folgen können. Bei sporadischer, schwerer geistiger Behinderung scheinen autosomal-dominante Neumutationen die häufigste Ursache darzustellen [5, 14]. Nach Stand Januar 2015 waren mindestens 706 Gene bekannt, die zuverlässig mit psychomotorischen Entwicklungsstörungen bzw.

Tab. 1 Mikrozephalie bei 706 bekannten, mit geistiger Behinderung assoziierten Genen (Stand Anfang 2015)

Phänotyp	Zahl der Gene	Prozent
Geistige Behinderung mit Mikrozephalie	162	23
Davon Erbgänge:		
Autosomal-rezessiv	108	67
X-gebunden	22	13,5
Autosomal-dominant	32	19,8
Und Komorbiditäten:		
Mit Krampfanfällen	75	46
Mit Kleinwuchs	73	45
Mit Fehlbildungen	46	28
Mit Hirnfehlbildungen	29	18
Mit metabolischen/mitochondrialen Anomalien	24	15

einer geistigen Behinderung assoziiert sind. Diese haben wir zusammen mit ihren assoziierten Krankheitsbildern und hierfür typischen klinischen Merkmalen katalogisiert (Kochinke K, Zweier C, et. al., Manuskript eingereicht). Mutationen in 162 der 706 mit geistiger Behinderung assoziierten Gene (23 %) sind gleichzeitig auch mit einer Mikrozephalie assoziiert. Interessanterweise folgt die große Mehrzahl dieser 162 Gene einem autosomal-rezessiven Erbgang (108; 67 %), während nur 22 der Gene (13,5 %) einem X-gebundenen und 32 Gene (19,8 %) einem autosomal-dominanten Erbgang folgen (■ Tab. 1). Bei Letzteren handelt es sich in der Regel um Neumutationen. Diese Zahlen könnten auf einen hohen Anteil autosomal-rezessiver Ursachen für psychomotorische Entwicklungsstörungen mit Mikrozephalie hindeuten. Allerdings ist die Häufigkeit der autosomal-rezessiven Erbgänge bei allen 706 mit geistiger Behinderung assoziierten Genen mit 61 % ähnlich hoch. Diese Zahlen sind daher wahrscheinlich noch ein Ausdruck dessen, dass lange Zeit die Identifizierung autosomal-rezessiver Krankheitsgene durch Kopplungsanalysen und aufgrund charakteristischer biochemischer Marker bei Stoffwechselerkrankungen begünstigt war. Es ist deshalb zu erwarten, dass mit breiterer Anwendung der „Next Generation“-Sequenzierungstechnologien sich dieses Verhältnis zugunsten der autosomal-

dominanten Formen sowohl bei geistiger Behinderung als auch bei Mikrozephalie verschieben wird.

■ Tab. 1 enthält auch eine Übersicht über andere, häufige Komorbiditäten, wie z. B. Fehlbildungen oder Kleinwuchs. Veränderungen in der Mehrzahl der mit geistiger Behinderung mit Mikrozephalie assoziierten Gene (114, 70 %) gehen mit syndromalen Krankheitsbildern ohne Fehlbildungen einher. Bei diesen sind andere charakteristische Symptome nachweisbar, z. B. faziale Dysmorphien wie beim Pitt-Hopkins-Syndrom (*TCF4*, MIM#610954), neurologische Auffälligkeiten wie beim Angelman-Syndrom (*UBE3A*, MIM#105830), charakteristische biochemische Auffälligkeiten wie beim CDG-Syndrom (Übersicht MIM#212065) oder MRT-Auffälligkeiten wie beim Aicardi-Goutieres-Syndrom (Übersicht, MIM#225750). Solche spezifischen Merkmale können ggf. eine gezielte Verdachtsdiagnose und Abklärung ermöglichen.

Insgesamt sind nur sehr wenige (acht) der mit geistiger Behinderung mit Mikrozephalie assoziierten Gene mit keinen weiteren charakteristischen phänotypischen Auffälligkeiten assoziiert. Dies spricht dafür, dass die meisten genetischen Ursachen für eine geistige Behinderung mit Mikrozephalie pleiotrope Effekte haben und neben dem Gehirn- und Kopfwachstum in der Regel weitere Organsysteme oder allgemeine Wachstumsprozesse betreffen.

Pathomechanismen geistiger Behinderung mit Mikrozephalie

Eine große Heterogenität besteht auch bezüglich der funktionellen Pathomechanismen psychomotorischer Entwicklungsstörungen, die bisher nur partiell verstanden sind. Auch wenn z. B. für viele Stoffwechselstörungen der zugrunde liegende biologische Defekt aufgeklärt ist, bleibt es jedoch derzeit häufig noch unklar, wie hierdurch das Nervensystem und seine Funktion beeinträchtigt werden [7]. Kognitive Einschränkungen können insbesondere durch eine gestörte Neurogenese, neuronale Proliferation oder Zelltodprozesse bedingt sein, wobei hier häufig die Zentrosomenfunktion

und DNA-Reparaturmechanismen betroffen sind. Auch neuronale Migrationsstörungen, die zu Hirnfehlbildungen führen, spielen bei geistiger Behinderung eine Rolle [17]. Da Bildung, Funktion und Plastizität von Synapsen fundamental für Lern- und Gedächtnisprozesse sind, können Störungen in präsynaptischen Signalwegen, postsynaptischen Komplexen oder im dendritischen Zytoskelett zu variablen kognitiven Erkrankungen führen [8, 17]. Prozesse, die an der transkriptionellen Regulierung und an der Chromatinorganisation beteiligt sind, gewinnen zunehmend an Bedeutung [18]. Auch Defekte bestimmter Strukturen, wie z. B. Zilien oder Ionenkanäle können mit einer kognitiven Einschränkung einhergehen [12, 25].

Primäre bzw. angeborene Mikrozephalien sind durch eine bereits pränatal beginnende Gehirnvolumenminderung aufgrund einer verminderten Produktion oder einer Reduktion von Neuronen oder Gliazellen bedingt [13, 24]. Ursachen können u. a. genetische Aberrationen, disruptive (exogene) Faktoren oder selten auch sehr früh einsetzende degenerative Prozesse sein [24]. Bei sekundären Mikrozephalien hingegen wird als Ursache eine erst postnatal einsetzende Gehirnvolumenminderung aufgrund einer Störung der normalen Gehirnentwicklung und -funktion angenommen [24]. Dies kann z. B. eine verminderte Zahl von Dendriten oder synaptischen Verschaltungen beinhalten [23], aber auch Störungen der neuronalen Migration oder einen verstärkten Zelltod [13]. Sobald durch einen der oben genannten pathogenetischen Prozesse für eine geistige Behinderung direkt oder indirekt auch die Produktion von Neuronen bzw. anderer Zellen beeinträchtigt wird, kann zusätzlich eine primäre Mikrozephalie vorkommen. Eine sekundäre Mikrozephalie hingegen tritt dann im Rahmen einer Entwicklungsstörung auf, wenn direkt oder indirekt auch Prozesse der neuronalen Migration, des Zellabbaus oder der Dendriten- und Synapsenbildung gestört sind und es hierdurch zu einer postnatalen Hirnvolumenminderung kommt (■ Abb. 1).

Koinzidenz von Mikrozephalie und geistiger Behinderung

Trotz dieser Hinweise auf gemeinsame Pathomechanismen gibt es bisher kaum systematische Untersuchungen zur Häufigkeit einer Mikrozephalie bei Patienten mit psychomotorischen Entwicklungsstörungen oder geistiger Behinderung. Eine israelische Studie berichtete, dass von 1393 Kindern, die wegen Entwicklungsauffälligkeiten in den ersten fünf Lebensjahren neuropädiatrisch untersucht wurden, 15,4 % eine Mikrozephalie hatten. Allerdings wurde nur bei etwa der Hälfte der mikrozephalen Kinder auch eine Intelligenzminderung nachgewiesen [20]. Ähnliche Zahlen finden sich aus Kohorten mikrozephaler Patienten, bei denen ebenfalls nur etwa 50–65 % der Patienten kognitive Einschränkungen aufwiesen [2, 19]. Dies könnte darauf hindeuten, dass oft bereits eine Mikrozephalie alleine der Vorstellungsgrund in einer neuropädiatrischen Sprechstunde sein könnte.

In einer belgischen Studie wurde gezeigt, dass ein Kopfumfang bei Geburt von $< -2\sigma$ bei 10 % der Kinder und $< -3\sigma$ bei 51 % der Kinder mit einer Intelligenzminderung im Alter von sieben Jahren einherging [6]. Diese Befunde wurden auch in anderen Untersuchungen bestätigt [2]. Die Schwere der Mikrozephalie scheint daher mit der Häufigkeit und Schwere einer kognitiven Einschränkung zu korrelieren.

Erfahrungen aus dem Humangenetischen Institut Erlangen

In der genetischen Sprechstunde des Humangenetischen Institutes in Erlangen wurden im Rahmen von Studien im Zeitraum 2005–2015 insgesamt 710 Patienten (Stand Mai 2015) mit psychomotorischer Entwicklungsstörung ungeklärter, aber vermutlich genetischer Ursache gesehen. Neben einer Einwilligung durch die Eltern bzw. Sorgeberechtigten bestanden sonst keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien. Bei den meisten Patienten waren zuvor eine konventionelle Chromosomenanalyse sowie eine Abklärung bezüglich des Fragilen-X-

medgen 2015 · 27:362–368 DOI 10.1007/s11825-015-0072-0
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Zweier

Mikrozephalie bei psychomotorischen Entwicklungsstörungen und geistiger Behinderung

Zusammenfassung

Eine geistige Behinderung kommt bei ca. 2–3 % der Bevölkerung vor. Sowohl die klinischen Erscheinungsbilder als auch die genetischen Ursachen sind extrem heterogen. Es können sowohl chromosomale als auch monogene Veränderungen ursächlich sein. Eine Mikrozephalie ist ein häufiges Symptom bei psychomotorischen Entwicklungsstörungen und geistiger Behinderung, was auf überlappende Pathomechanismen hindeutet. Etwa 23 % der bekannten, mit geistiger Behinderung assoziierten Gene sind auch mit Mikrozephalie assoziiert. Weitere häufige Komorbiditäten sind Krampfanfälle, Kleinwuchs oder Fehlbildungen. In einer Kohorte von über 700 Patienten mit psychomotorischer Entwicklungsstörung, die in der genetischen Sprechstunde des Human-

genetischen Instituts in Erlangen gesehen wurden, waren 22,5 % auch mikrozephal. Dabei korrelierte die Schwere der Mikrozephalie mit der Schwere der kognitiven Einschränkung und dem Auftreten von Krampfanfällen.

In dieser Übersichtsarbeit werden genetische Ursachen für psychomotorische Entwicklungsstörungen mit Mikrozephalie sowie die Häufigkeit einer Mikrozephalie in einer Kohorte von Patienten mit ungeklärter Entwicklungsstörung und ihre Bedeutung bei der Diagnosefindung bei geistiger Behinderung diskutiert.

Schlüsselwörter

Geistige Behinderung · Psychomotorische Entwicklungsstörung · Mikrozephalie · Syndrome · Genetik

Microcephaly and intellectual disability disorders

Abstract

Intellectual disability (ID) occurs in about 2–3 % of the general population and is clinically and genetically heterogeneous. Genetic causes include chromosomal and monogenic aberrations. Microcephaly is frequently present in patients with developmental disorders, which suggests overlapping pathomechanisms. About 23 % of ID genes are also associated with microcephaly. Further frequent comorbidities include seizures, short stature and malformations. In a cohort of more than 700 patients referred to the Institute of Human Genetics in Erlangen due to developmental delay 22.5 % had microcephaly. The

degree of microcephaly correlated both with the severity of cognitive impairment and with the occurrence of seizures.

In this review we discuss genetic causes of intellectual disability with associated microcephaly, the frequency of microcephaly within a cohort of patients with unsolved ID and the role of microcephaly in diagnostics of developmental disorders.

Keywords

Intellectual disability · Developmental delay · Microcephaly · Syndromes · Genetics

Syndroms und ggf. spezifischer anderer Verdachtsdiagnosen unauffällig gewesen. Die folgenden Zahlen spiegeln daher nicht Häufigkeiten bei Entwicklungsstörungen oder geistiger Behinderung generell wider, sondern innerhalb dieser Studien-Gruppe, in die z. B. Patienten mit größeren chromosomalen Veränderungen, einem Fragilen-X-Syndrom oder im Vorfeld gezielt bestätigten Verdachtsdiagnosen nicht eingeschlossen wurden. Detaillierte klinische Informationen teilnehmender Patienten wurden standardisiert erhoben und in einer Datenbank erfasst.

Diese beinhalteten u. a. Alter, Geburts- und Körpermaße bei der letzten Untersuchung, Fehlbildungen oder organische Anomalien, äußerliche Auffälligkeiten, Dysmorphien und neurologische Symptome sowie einen, falls vorhanden, getesteten oder anhand der klinischen Informationen geschätzten IQ-Wert. Wie zu erwarten, war das Geschlechterverhältnis etwas zugunsten männlicher Betroffener verschoben (60 zu 40 %).

Von diesen 710 Patienten wiesen 160 (22,5 %) eine Mikrozephalie auf (Abb. 2). Bei 84 dieser Patienten (52,5 %)

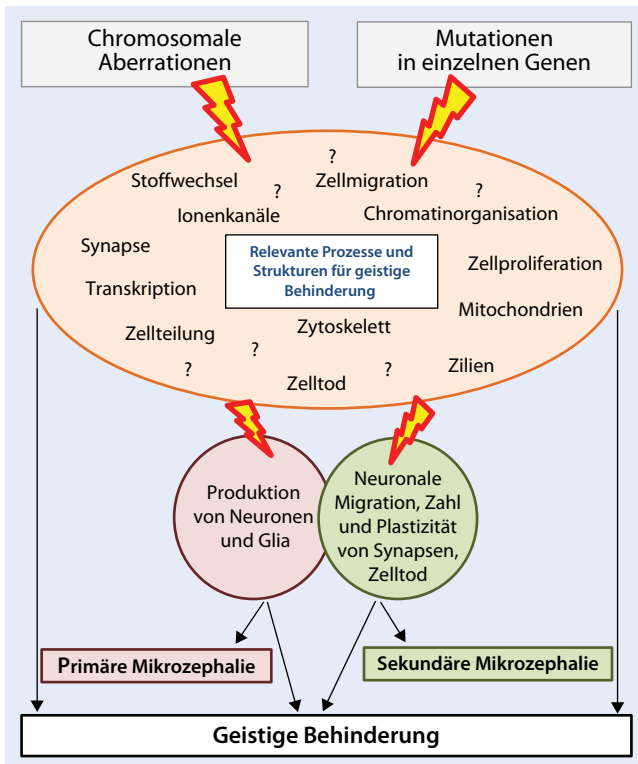


Abb. 1 ◀ Überblick über die häufigsten genetischen Pathomechanismen der geistigen Behinderung und Mikrozephalie. (? = weitere, noch nicht bekannte Prozesse und Strukturen)

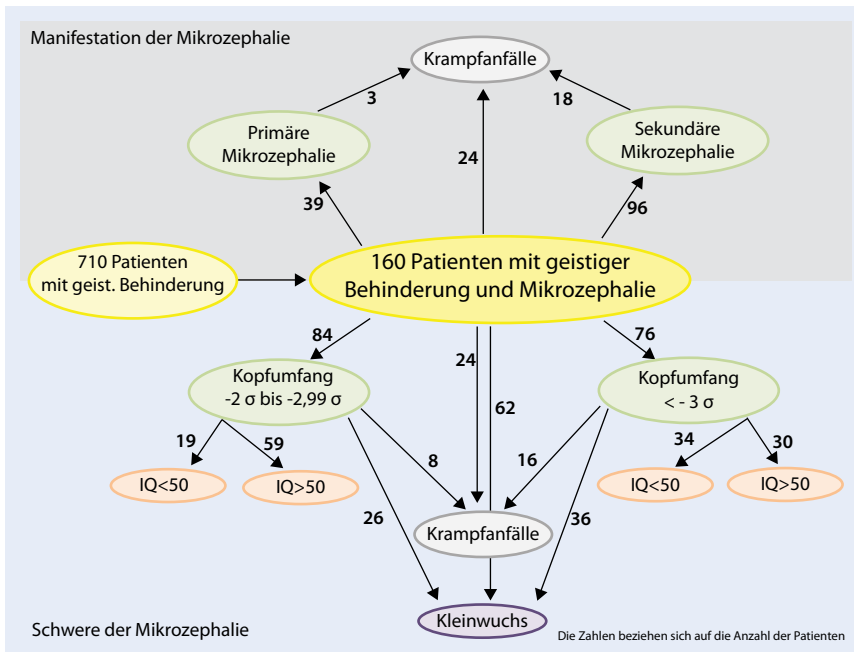


Abb. 2 ▲ Überblick über die Häufigkeit von Mikrozephalie in einer Gruppe von Patienten mit psychomotorischer Entwicklungsstörung bzw. geistiger Behinderung aus der Sprechstunde des Human-genetischen Instituts Erlangen/Nürnberg. (IQ-Wert und Kopfumfang bei Geburt nicht bei allen Patienten angegeben, daher Summe < 100%)

lag der Kopfumfang zum Zeitpunkt der Untersuchung im Bereich zwischen -2 und $-2,99 \sigma$, bei 76 (47,5%) bestand eine schwere Mikrozephalie mit einem Kopfumfang $< -3 \sigma$. Bei der Gruppe

der Mikrozephalie mit einem Kopfumfang zwischen -2 und $-2,99 \sigma$ gab es einen starken Überschuss an männlichen Patienten mit einem Geschlechterverhältnis von 58 männlichen zu 26 weiblichen

Patienten. In der Gruppe mit schwerer Mikrozephalie war dieses Verhältnis mit 42 männlichen und 34 weiblichen Patienten ausgeglichener. In unserem Kollektiv war eine Konsanguinität der Eltern selten. Nur bei zwei Patienten in der milden und bei sieben in der schweren Gruppe waren die Eltern blutsverwandt. Dass eine Konsanguinität richtungsweisend für die Diagnosefindung bei einer autosomal-rezessiven Erkrankung sein kann, zeigte sich bei drei dieser Familien, in denen zwischenzeitlich im Rahmen von Studien mittels Exom-Sequenzierung und Homozygotiekartierung jeweils eine homozygote Mutation in *CLPI* [16] (pontocerebelläre Hypoplasie, MIM#615803) bzw. zwei homozygote Mutationen in *UBE3B* [3] (Kaufman Okulozerebrofaziales Syndrom MIM#244450) oder eine homozygote Mutation in *WDR62* (MCPH2, MIM#604317) identifiziert wurden.

Auch in unserer Kohorte fanden wir eine signifikante Korrelation bezüglich der Schwere der Mikrozephalie und der Schwere der kognitiven Einschränkung (Fisher-Exact Test P -Wert = 0,0005). In der Gruppe mit einem Kopfumfang zwischen -2 und $-2,99 \sigma$ hatten 23% (19/84) der Patienten einen IQ-Wert von unter 50 und 70% (59/84) der Patienten einen IQ-Wert zwischen 50 und 85. In der Gruppe mit einem Kopfumfang von $< -3 \sigma$ hatten dagegen 45% (34/76) der Patienten einen IQ von < 50 und 40% (30/76) einen IQ zwischen 50 und 85. Für die jeweils verbleibenden Patienten (7 bzw. 15%) war kein IQ-Wert angegeben, u. a. aufgrund eines noch zu jungen Alters. Auch korrelierte die Schwere der Mikrozephalie und der kognitiven Einschränkung mit dem Auftreten einer Epilepsie, da in der Gruppe mit einem Kopfumfang $< 3 \sigma$ das Auftreten von Krampfanfällen mit 21% (16 von 76 Patienten) doppelt so häufig war wie in der Gruppe mit einem Kopfumfang zwischen -2 und $-2,99 \sigma$ mit 9,5% (8 von 84 Patienten). Bei einem der mikrozephalen Patienten mit Krampfanfällen wurde zwischenzeitlich eine De-novo-Veränderung im *SMARCA2*-Gen (Nicolaidis-Baraitser-Syndrom, MIM#601358) nachgewiesen [22].

Das Auftreten von Krampfanfällen korrelierte jedoch nicht nur mit der Schwere der Mikrozephalie, sondern auch mit einer postnatalen Manifestation im Sinne einer sekundären Mikrozephalie: 18,8 % (18/96) der Patienten mit postnataler Mikrozephalie hatten Krampfanfälle, während diese nur bei 7,6 % (3/39) der Patienten mit primärer Mikrozephalie auftraten. Eine ähnliche Beobachtung war auch in einer anderen Studie gemacht worden [1]. Als Erklärung hierfür könnten eventuell die unterschiedlichen Pathomechanismen bei geistiger Behinderung mit primärer oder postnataler Mikrozephalie diskutiert werden. So könnten Veränderungen, die die Entwicklung und Plastizität von Synapsen oder die neuronale Migration beeinträchtigen, eher begünstigend für Krampfanfälle sein als Störungen in der Neurogenese.

Insgesamt war auch in unserer Kohorte eine sekundäre/postnatale Mikrozephalie deutlich häufiger als eine primäre/angeborene. Von allen 160 Patienten mit psychomotorischer Entwicklungsstörung und Mikrozephalie war nur bei 39 (24 %) der Kopfumfang bereits bei Geburt kleiner als -2σ . Dies könnte daran liegen, dass sekundäre Mikrozephalien häufiger mit einer Intelligenzminderung einhergehen als primäre [19] und unsere Kohorte ausschließlich Patienten mit kognitiven Einschränkungen enthielt.

Insgesamt hatten 38,8 % (62 von 160) der mikrozephalen Patienten in unserer Kohorte auch einen Kleinwuchs mit einer Körperhöhe von $< -2\sigma$. Auch hier war ein Zusammenhang mit der Schwere der Mikrozephalie festzustellen. In der Gruppe der Patienten mit einem Kopfumfang $< -3\sigma$ war fast die Hälfte der Patienten (36 von 76) kleinwüchsig. Im Gegensatz dazu betraf dies nur 31 % der Patienten mit einem Kopfumfang zwischen -2 und $-2,99\sigma$ (26 von 84). Diagnosen, die zwischenzeitlich bei Patienten mit proportionierter Mikrozephalie gestellt wurden, umfassen z. B. chromosomale Veränderungen wie eine De-novo-Duplikation in 15q11.2-q13 oder eine 800 kb De-novo-Duplikation in 17q25.3, aber auch Punktmutationen in relativ neu identifizierten Genen wie *ARID1B* [10] (Coffin-Siris-Syndrom bzw. autosomal-dominante mentale Retardierung, MIM#614562)

oder *CTCF* [9] (autosomal-dominante mentale Retardierung, MIM#615502) sowie in den bereits oben genannten Genen *SMARCA2*, *CLPI* oder *UBE3B*. Die Gesamthäufigkeit des Kleinwuchses in unserer Patientengruppe ist niedriger als in einer Studie aus zwei deutschen Zentren, in der bei 74 % der Kinder mit kognitiver Beeinträchtigung eine proportionierte Mikrozephalie vorlag [19] und mag deshalb standortspezifisch sein. Ob und inwieweit ein dysproportioniertes Verhältnis zwischen Kopfumfang und Körperlänge mit dem Grad der kognitiven Einschränkung korreliert, ist bisher nicht klar [6, 19].

Konsequenzen für die genetische Diagnostik von psychomotorischen Entwicklungsstörungen

Die genetische Abklärung von psychomotorischen Entwicklungsstörungen richtet sich zunächst danach, ob klinisch eine bestimmte Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Diese wird dann gezielt weiterverfolgt. Bei unspezifischen Entwicklungsstörungen wird in der Regel eine Standarddiagnostik mit Array-Diagnostik und Analyse des CGG-Repeats im *FMRI*-Gen zur Abklärung eines Fragilen-X-Syndroms durchgeführt. Letzteres dürfte beim Vorliegen einer Mikrozephalie eher unwahrscheinlich sein, sodass bei Entwicklungsstörungen mit Mikrozephalie, aber ohne sonstige spezifische Auffälligkeiten, eine Array-Diagnostik den ersten Untersuchungsschritt darstellen sollte.

Auch wenn das Vorliegen einer Mikrozephalie alleine in der Regel nicht zu einer gezielten Verdachtsdiagnose bei psychomotorischen Entwicklungsstörungen/geistiger Behinderung führt, kann diese doch die Differenzialdiagnosen etwas einschränken. Je nach Manifestation (primär/sekundär), Schwere und Komorbiditäten können Hinweise auf bestimmte zugrunde liegende Pathomechanismen oder übergeordnete Krankheitsgruppen gewonnen werden (■ **Abb. 1** und ■ **Abb. 2**). Auch ein gemeinsames Auftreten einer Mikrozephalie mit Fehlbildungen oder anderen Auffälligkeiten kann eine spezifische klinische Verdachtsdiagnose und damit gezielte Diagnostik ermöglichen.

Eine kongenitale Mikrozephalie mit Intelligenzminderung ohne weitere wesentliche Fehlbildungen in einer Familie mit Konsanguinität oder mehreren betroffenen Geschwistern würde u. a. an eine der autosomal-rezessiven primären Mikrozephalien (MCPH1 MIM#251200, MCPH2 MIM#604317, MCPH3 MIM#604804, MCPH4 MIM#604321, MCPH5 MIM#608716, MCPH6 MIM#608393, MCPH7 MIM#612703, MCPH8 MIM#614673, MCPH9 MIM#614852 und weitere) denken lassen (siehe auch Beitrag B. Wollnik in diesem Heft).

Bei einer Kombination von geistiger Behinderung, Mikrozephalie und Kleinwuchs kommt differenzialdiagnostisch u. a. das autosomal-rezessive Seckel-Syndrom (SCKL1 MIM#210600, SCKL2 MIM#606744; SCKL4 MIM#613676, SCKL5 MIM#613823 und weitere) in Betracht. Auch das X-gebunden rezessive Renpenning- (MIM#309500) und das ATRX-Syndrom (MIM#301040) sowie das Nicolaides-Baraitser-Syndrom (MIM#601358) gehen neben einer geistigen Behinderung oft mit Mikrozephalie und Kleinwuchs einher. Diese Krankheitsbilder können, so wie das autosomal-rezessive Cohen-Syndrom (MIM#216550), auch faziale Charakteristika oder weitere Auffälligkeiten einschließen.

Auch MRT-Anomalien können im Zusammenhang mit einer geistigen Behinderung und Mikrozephalie zur Diagnosefindung beitragen. Dies trifft eher unspezifisch für einige Stoffwechselerkrankungen wie z. B. mehrere Unterformen des CDG-Syndroms (congenital disorder of glycosylation, Überblick MIM#212065) zu oder spezifischer z. B. für das ebenfalls genetisch heterogene Aicardi-Goutieres-Syndrom (Überblick MIM#225750). Insbesondere auch Hirnfehlbildungen wie Lissenzephalien oder Holoprosenzephalien können diagnostisch richtungsweisend sein (siehe auch Beitrag U. Hehr in diesem Heft).

Das autosomal-dominante Mowat-Wilson-Syndrom (MIM#235730) ist neben einer schweren geistigen Behinderung und einer Mikrozephalie häufig durch kardiale und urogenitale Fehlbildungen sowie durch typische

faziale Dismorphien gekennzeichnet. Auch beim autosomal-rezessiven Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (MIM#270400) treten verschiedene Organfehlbildungen sowie Poly- und Syndaktylien auf. Das sowohl durch autosomal-dominante Neumutationen als auch X-gebunden rezessive Veränderungen bedingte Cornelia-de-Lange-Syndrom (CDLS1 MIM#122470, CDLS2 MIM#300590, CDLS3 MIM#610759, CDLS4 MIM#614701, CDLS5 MIM#300882) schließt variable Organfehlbildungen und charakteristische faziale Merkmale ein.

Eine sekundäre Mikrozephalie mit Krampfanfällen, Ataxie, ausgeprägter expressiver Sprachentwicklungsstörung und fröhlichem Charakter kann richtungsweisend für ein Angelman-Syndrom sein (autosomal; MIM#105830), während beim Rett-Syndrom (X-gebunden; MIM#312750) charakteristischerweise neben der sekundären Mikrozephalie eine Entwicklungsregression auffällt. Das Pitt-Hopkins-Syndrom (autosomal-dominant; MIM#610954) ist durch episodische Hyperventilationen und ein typisches faziales Erscheinungsbild gekennzeichnet (siehe Beitrag D. Wiczorek in diesem Heft für weitere und detaillierte Krankheitsbilder).

Eine gezielte molekulargenetische Abklärung über die Array-Diagnostik hinaus ist insbesondere bei einer eher unspezifischen Kombination aus geistiger Behinderung und Mikrozephalie ohne weitere richtungsweisende Befunde derzeit schwierig. Auch schon einzelne Subgruppen wie z. B. die autosomal-rezessiven primären Mikrozephalien zeigen eine große genetische Heterogenität. Hier besteht dann eine dringende Indikation für die Anwendung der neuen Next-Generation-Sequenzierungstechnologien mit Panel- und Exom-Sequenzierungen.

Fazit für die Praxis

- Die Mikrozephalie stellt einen häufigen Aspekt bei psychomotorischen Entwicklungsstörungen dar.
- Diese Koinzidenz deutet auf eine Überlappung der Pathomechanismen von geistiger Behinderung und Mikrozephalie hin.

- Bei psychomotorischen Entwicklungsstörungen oder geistiger Behinderung mit Mikrozephalie ohne richtungsweisende weitere Symptome sollten zunächst chromosomale (Mikro)aberrationen abgeklärt werden.
- Das Vorliegen weiterer Auffälligkeiten (z. B. Dismorphien, Fehlbildungen, MRT-Anomalien, Kleinwuchs) kann auf eine klinische Verdachtsdiagnose hinweisen und eine gezielte Diagnostik ermöglichen.
- Nach Ausschluss chromosomaler Veränderungen und ohne spezifische Verdachtsdiagnose ist eine Panel- bzw. Exom-Sequenzierung indiziert.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. C. Zweier
Humangenetisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
christiane.zweier@uk-erlangen.de

Danksagung. Die Autorin dankt Herrn Prof. André Reis und Frau Dr. Juliane Hoyer für konstruktive Kommentare, außerdem den Ärzten des Humangenetischen Instituts in Erlangen für die Erhebung der klinischen Daten (Juliane Hoyer, Christian Thiel, Antje Wiesener, Ulrike Hüffmeier, Miriam Reuter, Ina Schanze, Anita Rauch). Dank geht auch an Annette Schenck, Korinna Kochinke und Pavel Cizek für die Zusammenarbeit an der Gen-Liste. C. Zweier wurde durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Erlangen und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, ZW184/1–2) unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Zweier gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Abdel-Salam GM, Halasz AA, Czeizel AE (2000) Association of epilepsy with different groups of microcephaly. *Dev Med Child Neurol* 42:760–767

2. Ashwal S, Michelson D, Plawner L et al (2009) Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 73:887–897
3. Basel-Vanagaite L, Yilmaz R, Tang S et al (2014) Expanding the clinical and mutational spectrum of Kaufman oculocerebrofacial syndrome with biallelic UBE3B mutations. *Hum Genet* 133:939–949
4. Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F et al (2008) Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* 40:1466–1471
5. De Ligt J, Willemsen MH, Van Bon BW et al (2012) Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 367:1921–1929
6. Dolk H (1991) The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 33:974–983
7. Garcia-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M et al (2009) Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 32:597–608
8. Grant SG (2012) Synaptopathies: diseases of the synaptome. *Curr Opin Neurobiol* 22:522–529
9. Gregor A, Oti M, Kouwenhoven EN et al (2013) De novo mutations in the genome organizer CTCF cause intellectual disability. *Am J Hum Genet* 93:124–131
10. Hoyer J, Ekici AB, Ende S et al (2012) Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am J Hum Genet* 90:565–572
11. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F et al (2011) Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature* 478:97–102
12. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S et al (2003) Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 16:171–176
13. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A (2013) Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 111:129–141
14. Rauch A, Wiczorek D, Graf E et al (2012) Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 380:1674–1682
15. Ropers HH (2010) Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 11:161–187
16. Schaffer AE, Eggens VR, Caglayan AO et al (2014) CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration. *Cell* 157:651–663
17. Vaillend C, Poirier R, Laroche S (2008) Genes, plasticity and mental retardation. *Behav Brain Res* 192:88–105
18. Van Bokhoven H (2011) Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annu Rev Genet* 45:81–104
19. Von Der Hagen M, Pivarsci M, Liebe J et al (2014) Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 56:732–741
20. Watemberg N, Silver S, Harel S et al (2002) Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 17:117–122

21. Willemsen MH, Kleefstra T (2014) Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet* 85:101–110
22. Wolff D, Ende S, Azzarello-Burri S et al (2012) In-Frame deletion and missense mutations of the C-terminal helicase domain of SMARCA2 in three patients with nicolaides-baraitser syndrome. *Mol Syndromol* 2:237–244
23. Woods CG (2004) Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol* 14:112–117
24. Woods CG, Parker A (2013) Investigating microcephaly. *Arch Dis Child* 98:707–713
25. Zaghoul NA, Katsanis N (2010) Functional modules, mutational load and human genetic disease. *Trends Gene* 26:168–176

Bisher umfangreichste Liste von Alterungsgenen veröffentlicht

Für Ihre Untersuchungen trugen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Daten von knapp 15.000 europäischen Probanden zusammen. Diese waren zum Zeitpunkt der Studie zwischen 40 und 70 Jahre alt und hatten für die Untersuchung eine Blutprobe abgegeben, die hinsichtlich ihrer Genexpression untersucht wurde. „Die Genexpression, also die Aktivität der einzelnen Gene, ändert sich im Laufe des Alterns und reagiert auch auf veränderte Umweltbedingungen“, so Dr. Holger Prokisch, Forschungsgruppenleiter am Institut für Humangenetik des Helmholtz Zentrums München und der TU München. „Bisherige Studien hatten lediglich die Unterschiede der Gene an sich betrachtet, die aber im Laufe der Alterung relativ statisch sind.“

Manche der Gene, deren Aktivität sich altersbedingt ändert, waren bereits vorher bekannt, etwa solche aus dem Bereich der Immunregulation und der DNA-Reparatur. Wiederum andere tauchten das erste Mal im Zusammenhang mit Alterungsprozessen auf und bieten sich daher für weiterführende Studien an. Darunter finden sich Kandidaten aus verschiedensten Funktionsbereichen wie Zelloberflächenstrukturen (Glykosaminoglykane), Wundheilungsfaktoren oder Gene aus der Nervenentwicklung und dem Energiestoffwechsel. Viele davon scheinen im Alter an Aktivität nachzulassen, so die Forscher.

Um die Übertragbarkeit Ihrer Ergebnisse zu überprüfen, verglichen die Wissenschaftler die Daten aus der europäischen Versuchsgruppe mit denen aus bereits bestehenden Datenbanken. Dabei stellte sich heraus, dass die Ergebnisse zwischen verschiedenen genetischen Hintergründen nur bedingt vergleichbar sind. Bei Hispanoamerikanern waren nur etwa 70 Prozent der Gene ähnlich reguliert wie bei den Europäern, bei Afroamerikanern waren es lediglich 27 Prozent. Dies deutet auf genetisch bedingte Unterschiede in den Mechanismen der Alterung hin.

Künftig wollen die Forscher an die erzielten Ergebnisse anknüpfen und den Mechanismen des Alterns nachgehen. „Die Liste an Genen ist sicherlich noch nicht vollständig. Die neuen biologischen Hypothesen sollen aber als Wegweiser für weitere Studien dienen, die die Ergebnisse in Behandlungsstrategien für altersassoziierte Erkrankungen übersetzen“, so Prokisch.

Original-Publikation:

Peters, M. et al. (2015). The transcriptional landscape of age in human peripheral blood, *Nature Communications*, DOI: 10.1038/ncomms9570.

Quelle: <http://medizin-aspekte.de/bisher-umfangreichste-liste-von-alterungsgenen-veroeffentlicht/>