



Strukturelle Hirnfehlbildungen mit Mikrozephalie

Einleitung

Mikrozephalien sind überdurchschnittlich häufig mit strukturellen Hirnfehlbildungen assoziiert. Daher sollte eine bildgebende Untersuchung des Gehirns mittels cMRT bei allen Kindern mit Mikrozephalie und Entwicklungsstörung frühzeitig erwogen werden. Diese kann wichtige Informationen für die Abschätzung der Prognose und die differenzialdiagnostische Abklärung inkl. genetischer Untersuchungen liefern. Der Nachweis ursächlicher genetischer Veränderungen ermöglicht zusätzlich eine individuelle Beratung der Familie zum Wiederholungsrisiko und ggf. zu den Möglichkeiten der Risikoabklärung vor oder in einer nachfolgenden Schwangerschaft.

Bei etwa 40–80% der Kinder mit einer Mikrozephalie werden Auffälligkeiten im cMRT nachgewiesen. Diese sind jedoch oft unspezifisch z. B. als Auffälligkeiten der weißen Substanz oder erweiterte Ventrikel [8]. Als richtungsweisend ermittelten von der Hagen und Kollegen in ca. 14% vor allem Gyrierungsstörungen. Auch eine Vielzahl von genetisch bedingten Syndromen mit Mikrozephalie ist mit strukturellen Hirnfehlbildungen assoziiert, jedoch liegen bisher nur für wenige Syndrome spezifische Daten zum Spektrum der assoziierten zerebralen Fehlbildungen und repräsentative cMRT-Bilder vor.

Von Barkovich und Kollegen werden in der dritten Version der Klassifikation kortikaler Hirnfehlbildungen drei große Untergruppen unterschieden: I) neuronale und gliale Proliferationsstörungen, II) neuronale Migrationsstörungen und

III) Störungen der postmigratorischen Entwicklung (vgl. **Tab. 2**) [2]. Diese umfassende Klassifikation berücksichtigt sowohl genetische und entwicklungsbiologische Konzepte als auch das individuelle klinische Bild. Nachfolgend wird deren Anwendung im klinischen Alltag anhand wichtiger neuroradiologischer Leitbefunde bei Mikrozephalie ohne Anspruch auf Vollständigkeit vorgestellt.

Zeitpunkt der Manifestation einer Mikrozephalie bei strukturellen Hirnfehlbildungen

Für die differenzialdiagnostische Einordnung sind sowohl der Zeitpunkt der Manifestation der Mikrozephalie als auch ihre Progredienz bedeutsam und sollten daher gezielt erhoben werden. Pränatale oder zur Geburt manifeste, sogenannte primäre Mikrozephalien mit strukturellen Hirnfehlbildungen definieren die schwersten klinischen Manifestationen. Auch für einige der autosomal-rezessiv vererbten primären Mikrozephalien im engeren Sinne (autosomal-rezessiv vererbte primäre Mikrozephalien MCPH1-15, s. a. Beitrag von *Yigit und Kollegen* in diesem Heft), z. B. die *WDR62*-assoziierte MCPH2, wurden inzwischen überzufällig häufig strukturelle Hirnfehlbildungen z. B. als hypoplastisches Corpus callosum oder Pachygyrie beobachtet. Dabei stellt die immer präzisere Charakterisierung der strukturellen zerebralen Auffälligkeiten schon in der hochauflösenden vorgeburtlichen Bildgebung zunehmend richtungsweisende Informationen für die gezielte differenzialdiagnostische Abklärung bereit, s. hierzu auch *Chaoui und Hehr* in diesem Heft.

Circa 2/3 der Mikrozephalien entwickeln sich jedoch erst postnatal nach unauffälligem Kopfumfang bei Geburt. Deren genetische Abklärung ist eine große klinische Herausforderung, auch bei intensiver erweiterter Diagnostik bleibt ein Großteil bisher ungeklärt. In die differenzialdiagnostischen Überlegungen ist je nach Befundkonstellation ein breites Spektrum an erblichen und nicht erblichen Grunderkrankungen einzubeziehen. In weiteren Artikeln dieses Heftes werden häufige humangenetische Fragestellungen bei Entwicklungsverzögerung, mentaler Retardierung und Syndromen mit Mikrozephalie (siehe *Zweier* sowie *Wieczorek* in diesem Heft) mit Vorschlägen zur differenzialdiagnostischen Abklärung im klinischen Alltag vorgestellt, sodass wir uns nachfolgend auf *wichtige neuroradiologische Leitbefunde beschränken*.

Holoprosenzephalie

Die *Holoprosenzephalie (HPE)* entsteht während der frühesten Embryonalentwicklung (dritte bis vierte Embryonalwoche) durch eine unvollständige oder fehlende Separation des Prosenzephalons. Radiologisch werden in aufsteigendem Schweregrad unterschieden: 1) *middle interhemispheric variant (MIHV)*, 2) lobäre Holoprosenzephalie, 3) semilobäre Holoprosenzephalie und 4) alobäre Holoprosenzephalie. Zusätzlich finden sich häufig strukturelle Fehlbildungen weiterer kraniofazialer Mittellinienstrukturen, wie z. B. „fusionierte“ Thalami, Agenesie oder Hypoplasie des Corpus callosum, fehlendes Septum pellucidum oder hypoplastische Bulbi

Tab. 1 Differenzialdiagnostik bei Holoprosenzephalie (HPE)	
Erkrankung (dabei Häufigkeit HPE)	Weitere hiermit assoziierte Hirnfehlbildungen
Trisomie 13 (ca. 60–70 %)	Arrhinenzephalie (ca. 75 %) Erweiterte Zisterna magna Hydrozephalus
Trisomie 18 (ca. 4–8 %)	Agenesie des Corpus callosum Erweiterte Zisterna magna Meningomyelozele Plexus choroideus Zysten (50 %) Zerebelläre Hypoplasie
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (ca. 2–4 %)	ACC/HCC (Hypoplasie, Verdickung oder abnorme Form) Arachnoidalzysten Hydrozephalus Hypoplasie des Frontallappens Kolpozephalie Periventrikuläre Heterotopien der grauen Substanz Zerebelläre Hypoplasie
Meckel-Gruber-Syndrom (selten)	Anezephalie ACC Agenesie des Tractus opticus Aplasie des Olfaktorius Arnold-Chiari-Malformation Okzipitale Enzephalozele Hydrozephalus Dandy-Walker-Malformation Zerebrale Hypoplasie Zerebelläre Hypoplasie
Rubenstein-Taybi-Syndrom (selten)	Chiari-Malformation Corpus callosum Agenesie Hypophysenhypoplasie Pontozerebelläre Hypoplasie
Del22q11 (z.B. beim Velokardiofazialen Syndrom u. a. ca. 1–2 %)	ACC/HCC Meningomyelozele Milde zerebelläre Hypoplasie Polymikrogyrie
Autosomal-dominante HPE (Mutationen in <i>SHH</i> , <i>ZIC2</i> , <i>SIX3</i> , <i>TGIF</i>)	ACC/HCC Hydrozephalus Neuralrohrdefekte Hypophysenhypoplasie Zerebelläre Hypoplasie

olfactorii/Nn. optici, sowie als typische kraniofaziale Befunde Hypotelorismus/ Mikrophthalmie, hypoplastische Nase oder mediane Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.

Die Ätiologie der Holoprosenzephalie (HPE) ist sehr heterogen (vgl. Tab. 1). Bei bis zu 50 % der Feten mit HPE und deutlich seltener postnatal sind numerische oder strukturelle Chromosomenaberrationen ursächlich, überwiegend als Trisomie 13 und seltener als Trisomie 18 oder als partielle Monosomien oder Tri-

somien, die jeweils auch mit einer Mikrozephalie assoziiert sein können. Bei etwa 20–25 % der Patienten mit normalem Chromosomenbefund war bisher mittels konventioneller Mutationssuche (Sanger-Sequenzierung und MLPA) in den vier Core-Genen *SHH*, *SIX3*, *ZIC2* und *TGIF* eine genetische Ursache nachweisbar [6].

In weiteren 10–20 % der Fälle werden mittels Array-CGH ursächliche submikroskopische *copy number variations* (CNV) beobachtet, die häufig die HPE-Core-Gene beinhalten, u. a. als del7q36,

dup3p24-pter, del2p21 und del21q22.3 [23]. In bis zu 25 % tritt die Holoprosenzephalie im Rahmen übergeordneter Syndrome auf (z. B. bei 2–4 % der Kinder mit Smith-Lemli-Opitz-Syndrom). In Tab. 1 sind häufigere syndromale Erkrankungen ohne Anspruch auf Vollständigkeit zusammengestellt, bei denen Holoprosenzephalie und weitere Hirnfehlbildungen beobachtet werden. Zusätzliche Organfehlbildungen sind für syndromale wie nicht-syndromale, monogen vererbte HPE-Formen nicht selten und sollten gezielt gesucht werden.

Hinweisend für eine autosomal-dominant vererbte, nicht-syndromale HPE sind nahe Angehörige mit bekannter Holoprosenzephalie, psychomotorischer Entwicklungsverzögerung oder Minorzeichen z. B. als singulärer oberer mittlerer Schneidezahn, mediane Spalte, Anosmie/Hyposmie oder reduzierter Kopfumfang. Der Nachweis solcher Minorzeichen bei Eltern oder anderen nahen Familienangehörigen kann bei bekannter reduzierter Penetranz und großer intrafamiliärer Variabilität daher die differenzialdiagnostische Einordnung als monogene, nicht-syndromale HPE erleichtern, sodass gezielt nach solchen Minorzeichen bei weiteren Familienangehörigen gesucht werden sollte [9].

Selten ergibt sich ein konkreter Anhalt für ursächliche Umweltfaktoren [6]. So ist ein präexistenter maternaler Diabetes als exogener disponierender Faktor belegt mit einem Risiko für eine fetale Holoprosenzephalie von ca. 1 % [3].

Die Verdachtsdiagnose einer HPE wird anhand der zerebralen Bildgebung formuliert unter Berücksichtigung assoziierter Fehlbildungen und klinischer Befunde, die auch für die Syndromabklärung umfassend erhoben werden müssen. Unmittelbar therapeutisch bedeutsam ist bei jedem postnatalen Verdacht auf eine HPE die gezielte Suche nach Hormonstörungen infolge eines partiellen oder Panhypopituitarismus.

Die genetische Diagnostik wird stufenweise veranlasst, bei Verdacht auf eine nicht-syndromale HPE möglichst mit initialer Array-CGH oder Chromosomenanalyse, ergänzt durch eine Sequenzierung und MLPA-Analyse der Core-Gene *SHH*, *ZIC2*, *SIX3* und *TGIF* [16]. Bei klinischem

Verdacht auf ein übergeordnetes Syndrom mit HPE und unauffälligem Befund der syndromassoziierten Core-Gene kann nachgeordnet und befundabhängig ebenfalls eine Mutationsanalyse der HPE-Core-Gene und ggf. weiterer HPE-Kandidatengene mit jeweils kleinerem Einzelbeitrag erwogen werden. Für die Familienplanung ist wichtig, dass auch bei unauffälliger erweiterter genetischer Diagnostik von sporadischen Patienten mit HPE für weitere Schwangerschaften ein deutlich erhöhtes empirisches Wiederholungsrisiko von bis zu 13 % besteht. Dies sollte in nachfolgenden Schwangerschaften Anlass für das Angebot einer Ultraschallfeindiagnostik sein [6].

Neuronale Migrationsstörungen

In **Tab. 2** sind häufigere Formen der neuronalen Migrationsstörungen mit Mikrozephalie entsprechend der Systematik der Barkovich-Klassifikation [2] zusammengestellt.

Periventrikuläre noduläre Heterotopien (PVNH)

Periventrikuläre noduläre Heterotopien (**Tab. 2: II.A**) repräsentieren eine knötchenartige Akkumulation neuronaler Vorläuferzellen entlang der lateralen Wand der Seitenventrikel. Ursächlich hierfür ist nach neueren Erkenntnissen ein Verlust der neuroependymalen Integrität mit unvollständiger Ausbildung des Gliagerüsts als Leitstruktur für die radiale Migration der neuronalen Zellen zu ihrem Zielort, dem späteren Kortex.

Isolierte fokale PVNH sind ein häufiger unspezifischer Nebenbefund in der zerebralen Bildgebung, u. a. auch im Rahmen komplexer syndromaler und nicht-syndromaler Hirnfehlbildungen.

Differenzialdiagnostisch bedeutsam dagegen ist immer der Befund *ausgedehnter bilateral symmetrischer PVNH*, der in 40–80 % auf heterozygote *loss-of-function* Mutationen des X-chromosomalen *FLNA*-Gens zurückgeht. Trotz erheblich verminderter Migration und Rekrutierung neuronaler Vorläuferzellen für den zerebralen Kortex bleibt der Kopfumfang bei *FLNA*-assoziiertem PVNH typischerweise in der Altersnorm.

medgen 2015 · 27:377–387 DOI 10.1007/s11825-015-0070-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

S.M. Herbst · G. Schuierer · U. Hehr

Strukturelle Hirnfehlbildungen mit Mikrozephalie

Zusammenfassung

Hirnfehlbildungen sind ein häufiger Befund bei Mikrozephalien, ihr Nachweis erhöht die Wahrscheinlichkeit einer genetisch bedingten Grunderkrankung. Werden weitere Zusatzsymptome wie Entwicklungsverzögerung oder Epilepsie beobachtet, sollte frühzeitig eine zerebrale Bildgebung möglichst mittels MRT und neuroradiologischer Beurteilung veranlasst werden. Insbesondere Hinweise auf eine Holoprosenzephalie oder neuronale Migrationsstörungen können die Einleitung zielführender genetischer Untersuchungen bahnen. In diesem Artikel sollen für häufigere Formen syndromaler und nicht-

syndromaler Mikrozephalien mit wichtigen neuroradiologischen Leitbefunden wie periventrikulären Heterotopien, Lissenzephalie, Double Cortex, Holoprosenzephalie, pontozerebelläre Hypoplasien und Agenesie oder Hypoplasie des Corpus callosum differenzialdiagnostische Überlegungen und diagnostische Algorithmen vorgestellt werden.

Schlüsselwörter

Lissenzephalie · Mikrozephalie · Holoprosenzephalie · Pontozerebelläre Hypoplasie · Hirnfehlbildung

Structural brain malformations with microcephaly

Abstract

Brain malformations are a common finding in patients with microcephaly, increasing the probability of an underlying genetic disorder. If combined with further findings such as developmental delay or a seizure disorder, cerebral MR imaging with neuroradiological evaluation should therefore be considered early during clinical workup. In particular, the observation of holoprosencephaly or cortical malformations may provide important clues for initiating phenotype-specific genetic testing. This article reviews more common forms

of syndromic and non-syndromic forms of microcephaly, with associated neuroradiological findings such as periventricular nodular heterotopia, lissencephaly, double cortex, holoprosencephaly, pontocerebellar hypoplasia and agenesis of the corpus callosum, and suggest algorithms for diagnostic workup.

Keywords

Lissencephaly · Microcephaly · Holoprosencephaly · Pontocerebellar hypoplasia · Brain malformation

Als zusätzliche, *FLNA*-typische assoziierte klinische Merkmale wurden ein postnatal persistenter Ductus arteriosus Botalli, seltener auch Herzklappenveränderungen, überstreckbare Gelenke, eine chronische Obstipation/Verdauungsprobleme oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung dokumentiert. Andere, seltenere genetisch bedingte Formen der bilateralen PVNH dagegen sind bei neuroradiologisch ähnlichem PVNH-Befund durchaus mit einer Mikrozephalie assoziiert, darunter submikroskopische Deletionen oder Duplikationen insbesondere der chromosomalen Regionen 4q15, 6q14.3-q15, 6q27, 5p15.33, 5p15, oder als autosomal-rezessiv vererbte Form der bilateralen PVNH infolge biallelischer *ARFGEF2*-Mutationen, die zusätzlich auch mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen auffallen können [25].

Tubulinopathien

Tubuline spielen eine zentrale Rolle bei der Regulation der neuronalen Migration und Formation des zerebralen Kortex. Bislang wurden Mutationen in sechs Tubulin-Genen (*TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBB5*, *TUBG1*) als krankheitsverursachend für ein breites Spektrum an überwiegend komplexen Hirnfehlbildungen beschrieben, die mit klinischen Befunden einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung und Epilepsie einhergehen können. Aktuellen Daten zufolge scheinen Tubulin-Mutationen auch einen erheblichen Teil von Feten mit Mikrozephalie und komplexen strukturellen Hirnfehlbildungen zu erklären [7].

Neuroradiologisch resultieren Tubulin-Mutationen in einem breiten Spektrum



Abb. 1 ▲ Weibliches Neugeborenes mit Mikrozephalie, Balkenagenesie und Pachygyrie bei heterozygoter *TUBB2B*-Mutation *de novo*. cMRT mit erweiterten, atypisch konfigurierten Seitenventrikeln (1), dysmorphen Basalganglien (2), vereinfachter Gyrierung und links bei unregelmäßigem Kortexrelief v. a. zentrale Polymikrogyrie (3), sowie Balkenagenesie (4)

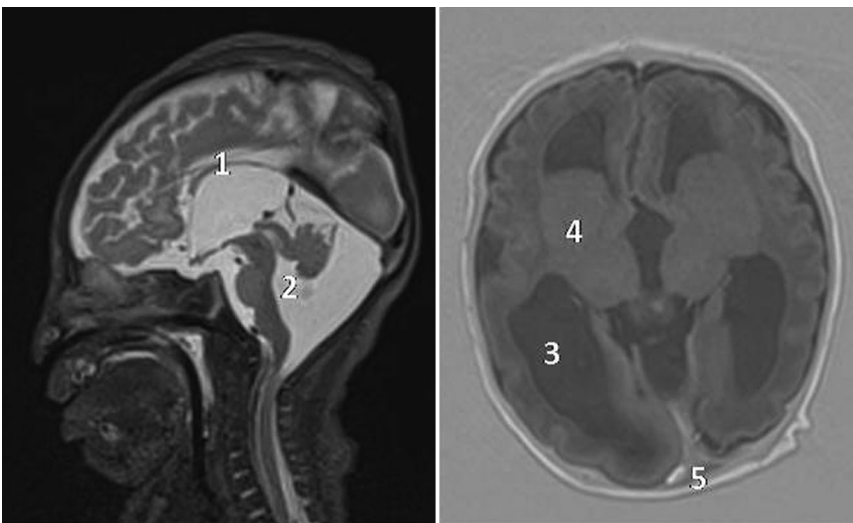


Abb. 2 ▲ Männliches Neugeborenes mit Mikrozephalie und schwerer Manifestation einer Tubulinopathie bei heterozygoter *TUBA1A*-Mutation *de novo*. cMRT mit ausgeprägter Hypoplasie von Corpus callosum (1), Hirnstamm und Kleinhirn sowie Dandy-Walker-Malformation (2), massiv erweiterte, atypisch konfigurierte Seitenventrikel (3), dysmorphe Basalganglien (4), vereinfachte Gyrierung und okzipitale Pachygyrie (5), stark reduzierte weiße Substanz

an kortikalen Gyrierungsstörungen von einer einseitig fokalen oder stark asymmetrischen bis generalisiert vereinfachten Gyrierung oder Polymikrogyrie (PMG; ■ Tab. 2: III.A.3) bis hin zur Agyrie (■ Tab. 2: II.B.2). Pränatal können diese jedoch überwiegend erst nach der 25.–30. Schwangerschaftswoche beobachtet werden. Im Gegensatz zur klassischen Lissenzephalie infolge Mutationen im *LISI*- oder *DCX*-Gen werden Tubulinopathien pränatal jedoch häufig bereits früher infolge der assoziierten Mikrozephalie und richtungsweisender weiterer Hirnfehlbildungen auffällig, insbesondere als Corpus callosum-Agenesie oder Kleinhirnhypoplasie (■ Abb. 1 und ■ Abb. 2).

Klassische Lissenzephalie

Postnatal ist der neuroradiologische Befund einer bilateralen ausgedehnten kortikalen Fehlbildung am häufigsten einer klassischen Lissenzephalie zuzuordnen. Histologisch ist hierbei die üblicherweise sechsschichtige Architektur der Hirnrinde infolge einer tief greifenden neuronalen Migrationsstörung aufgehoben; der Kortex wirkt fehlorganisiert, verbreitert und glatt (lissos = griechisch glatt) mit verminderter (Pachygyrie) bis vollständig fehlender Gyrierung (Agyrie) (■ Abb. 3).

Die klassische Lissenzephalie geht klinisch typischerweise mit einer frühen

und überwiegend schwersten psychomotorischen Entwicklungsverzögerung sowie einer frühmanifesten, therapieresistenten Epilepsie einher. Bislang wurden Mutationen in acht Genen als ursächlich für die klassische Lissenzephalie identifiziert, wobei heterozygote *LISI* (synonym auch *PFAHIB1*) und hemizygoter *DCX*-Mutationen etwa 80 % der Patienten mit typischem neuroradiologischen Befund erklären. Seltener wurden bisher krankheitsverursachende Mutationen in den Genen *ARX*, *TUBA1A*, *RELN*, *TUBB2B*, *TUBG1* oder *DYNCH1* nachgewiesen (■ Tab. 2: II.B.2).

Die genetische Diagnostik bei klassischer Lissenzephalie sollte unter Berücksichtigung der Mutationshäufigkeit (*LISI* > *DCX*) und eines evtl. vorhandenen frontookzipitalen Gradienten erfolgen (frontal betonte Lissenzephalie: eher *DCX*; okzipital betont: eher *LISI*, *TUBA1A*, s. ■ Abb. 2 und ■ Abb. 3). Differenzialdiagnostisch bedeutsam sind zudem auch Hinweise auf

- eine vermutete X-chromosomale Vererbung aus der Familienanamnese und/oder eine milde klinische Manifestation z. B. als Lernprobleme oder Epilepsie bei der Mutter (*DCX*, *ARX*)
- eine Corpus callosum-Hypoplasie oder -Agenesie (*ARX*, *TUBA1A*)
- eine pontozebelläre Hypoplasie (*RELN*, *TUBA1A*, *VLDLR*) oder
- ein hypoplastisches Genitale (XLAG-Syndrom bei hemizygoter *ARX*-Mutation)

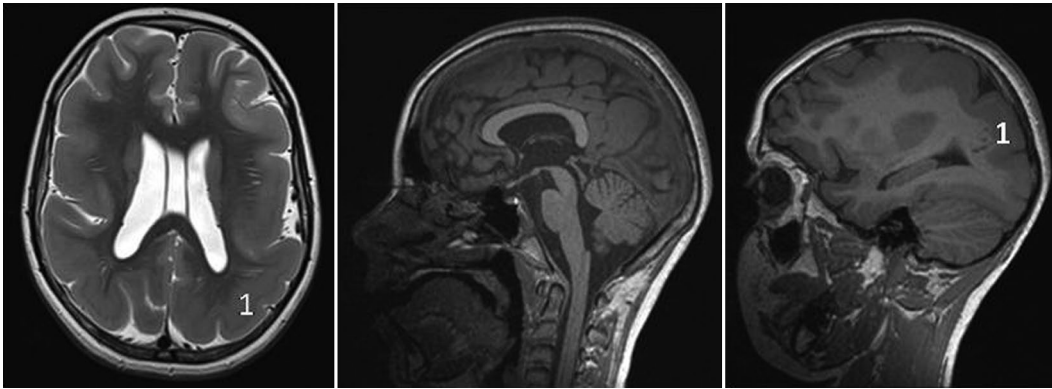


Abb. 3 ▲ 13-jähriger Junge mit klassischer Lissenzephalie und pränatal diagnostizierter Mikrozephalie bei heterozygoter *LIS1*-Mutation *de novo*; okzipital betonte Lissenzephalie mit vereinfachter Gyrierung und verdicktem Kortex (1)

Kleinere Deletionen und intragenische Mutationen des *LIS1*-Gens führen klinisch zu einer isolierten Lissenzephalie, die Mikrodeletion *del17p13.3* inkl. des *LIS1*-Gens und weiterer kritischer Gene sowie *YWHAE* zum schwereren klinischen Bild des Miller-Dieker-Syndroms. Eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mit der Miller-Dieker-Sonde allein reicht zur genetischen Abklärung einer klassischen Lissenzephalie nicht aus, da hiermit intragenische Mutationen oder CNVs in *LIS1* wie auch Mutationen in weiteren assoziierten Genen nicht erfasst werden.

Bei etwa einem Drittel der *LIS1*-assoziierten Lissenzephalien besteht die Mikrozephalie mit einem okzipitofrontalen Kopfumfang (OFC) unter P3 bereits pränatal, postnatal entwickelt auch die Mehrzahl der übrigen Patienten vor dem 10. Lebensjahr eine Mikrozephalie mit einem OFC < P3 [10]. Bei *DCX*-assoziiert klassischer Lissenzephalie wurde dagegen im medianen Alter von 7,5 Jahren nur in ca. 20% eine Mikrozephalie mit einem OFC unterhalb von -2 Standardabweichungen (<2) beobachtet [15].

Darüber hinaus können vor allem auch Tubulinopathien (insbesondere *TUBA1A*, *TUBG1*- und *TUBB2B*-Mutationen) wie eine klassische, okzipital betonte Lissenzephalie imponieren und sind häufiger bereits prä- oder perinatal mit einer Mikrozephalie verbunden (siehe auch Abschn. 2.2 und [Abb. 2](#)).

Double Cortex

Im Gegensatz zu hemizygoten *DCX*-Mutationen, die zur frontal betonten klassischen Lissenzephalie führen, liegt bei heterozygoten *DCX*-Mutationsträgerinnen i. d. R. der spezifische neuroradiologische Befund eines Double Cortex (auch subkortikale Bandheterotopie = SBH) vor ([Tab. 2: II.B.](#)).

Das klinische Spektrum bei heterozygoten *DCX*-Mutationen ist sehr breit und reicht von einer deutlichen mentalen und motorischen Entwicklungsverzögerung mit therapierefraktären Anfällen bis hin zu klinisch unauffälligen Merkmalsträgerinnen. Die Schwere des klinischen Phänotyps korreliert dabei grob mit der Ausdehnung der im cMRT darstellbaren Migrationsstörung in Form einer bandförmigen bilateralen Akkumulation von Neuronen in der weißen Substanz. Eine Mikrozephalie entwickelt sich bei etwa 16% der heterozygoten Anlageträgerinnen [1].

Mittels massiver paralleler Sequenzierung werden jetzt auch zunehmend Mutationen als somatische Mosaik bei Patienten mit Double Cortex beobachtet, vor allem im *DCX*- und *LIS1*-Gen [12, eigene Daten]. Bei unauffälliger Mutationsanalyse der Sanger-Sequenzierung einer DNA-Probe aus peripherem Blut für Patienten mit typischen Veränderungen in der zerebralen Bildgebung kann daher ergänzend auch die Analyse eines zweiten Gewebes (z. B. Mundschleimhautabstrich) und/oder eine massive parallele Sequenzierung (NGS) erwogen werden.

Pflastersteinlissenzephalie infolge gestörter O-Glykosylierung von Alpha-Dystroglykan

Klinisch wegweisend für Dystroglykanopathien ist eine proximal betonte kongenitale (CMD) oder Gliedergürtel-Muskeldystrophie (LGMD) mit hohen CK-Werten. Als zusätzliche Auffälligkeiten können Entwicklungsverzögerung und mentale Retardierung, Augenfehlbildungen, strukturelle Hirnfehlbildungen und Epilepsie auftreten. Die schwerste Form manifestiert sich als Walker-Warburg-Syndrom in der Regel pränatal gegen Ende des 2. Trimesters als progredienter Hydrozephalus mit konsekutiv normalem oder vergrößertem Kopfumfang. Jedoch tritt bei mildereren syndromalen Formen, z. B. als *Muscle-Eye-Brain*-Erkrankung (MEB), nicht selten postnatal eine Entwicklungsverzögerung und Mikrozephalie auf. Dokumentiert ist die Mikrozephalie vor allem für *POMT1*- und *POMT2*-assoziierte Formen [21] ([Tab. 2: II.D.1.](#)). Typische assoziierte strukturelle Hirnfehlbildungen werden auch bei ca. 70% der mildereren Manifestationen als CMD beobachtet inkl. Hypoplasie oder Agenesie des Corpus callosum, Hypoplasie von Hirnstamm und Kleinhirn, subkortikale Kleinhirnzysten (insbes. bei *POMGnT1*-Mutationen) sowie neuronale Migrationsstörungen als frontoparietale Pachygyrie und PMG-artige Pflastersteinlissenzephalie [4]. Aktuell sind 18 Gene als krankheitsverursachend für Dystroglykanopathien mit erheblicher klinischer Überlappung inkl. einer Mikrozephalie beschrieben [21].

Tab. 2 Ausgewählte Formen der Mikrozephalie mit Hirnfehlbildungen, adaptiert an Barkovich-Klassifikation 2012 [2]

MIM		ACC/HCC	Erweiterte Ventrikel/HC	Polymikrogyrie	Pachygyrie	Lissenzephalie	zerebelläre Hypoplasie	Zysten	Heterotopien	Sonstiges
I. Proliferationsstörungen mit schwerer kongenitaler Mikrozephalie										
A. Schwere kongenitale Mikrozephalie										
210600	Seckel-Syndrom (<i>CEP152</i> etc.)							AZ		Kalz. Basalganglien und Zerebellum
210720	MOPD (<i>PCNT</i> etc.)									
251200	MCPH (<i>ASPM, MCPH1</i> etc.)									
604317	MCPH2 (<i>WDR62</i>)									
608097	<i>ARFGEF2</i> -assoziiert									
II. Neuronale Migrationsstörungen										
A. Periventrikuläre noduläre Heterotopien (PVNH)										
608097	<i>ARFGEF2</i> -assoziiert									
194050	Williams-Beuren-Syndrom (del7q11.23 inkl <i>HIP1</i> und <i>YWHAQ</i>)									Komplexere Gyrierung möglich, CM
	CNVs, z.B. del4q15, 6q14.3-q15, del6q27, dup5p15.33, 5p15.1 etc.									
B. Radiale und nicht radiale Migrationsstörungen										
1. Frontal betonte oder diffus klassische Lissenzephalie und Double cortex (DC)										
243310	Baraitser-Winter-Syndrom (<i>ACTB, ACTG1</i>)									
300067	<i>DCX</i> -assoziierte Lissenzephalie								DC	
2. Occipital betonte oder diffus klassische Lissenzephalie und DC										
611603	<i>TUBA1A</i> -assoziierte Lissenzephalie									DBG
247200	Miller-Dieker-Syndrom del17p13.3 (<i>YWHAE</i> und <i>LIS1</i>)									
607432	Isolierte <i>LIS1</i> -assoziierte Lissenzephalie									
3. X-chromosomale Lissenzephalie mit ACC und gestörter sexueller Differenzierung										
300215	XLAG mit temporo-occipitaler Betonung (<i>ARX</i>)									
4. Reelin-ähnliche Lissenzephalie mit Kleinhirnhypoplasie										
257320	<i>RELN</i> -assoziiert									
224050	<i>VLDLR</i> -assoziiert									
616342	<i>CDK5</i> -assoziiert									
C. Weitere fokale Migrationsstörungen ohne Mikrozephalie										
D. Störungen der Migrationsbeendigung bzw. Defekte der Pia limitans										
1. Dystroglykanopathien										
236670	Walker-Warburg-Syndrom (z.B. <i>POMT1, POMT2</i> etc.)									Bei massiver HC Makrozephalie
253280	Muscle-Eye-Brain-Erkrankung (<i>POMGnT1</i> etc.)									
2.-4. Pflasterstein-ähnliche Lissenzephalie und weitere Formen										
606854	<i>GPR56</i> -assoziiert, frontoparietal									
	Fetales Alkohol Syndrom									CM
251300	Galloway-Mowat-Syndrom (<i>WDR73</i>)									Myelinisierungsstörung

Tab. 2 Ausgewählte Formen der Mikrozephalie mit Hirnfehlbildungen, adaptiert an Barkovich-Klassifikation 2012 [2] (Fortsetzung)

MIM		ACC/HCC	Erweiterte Ventrikel/HC	Polymikrogyrie	Pachygyrie	Lissenzephalie	zerebelläre Hypoplasie	Zysten	Heterotopien	Sonstiges
III. Störungen der postmigratorischen Entwicklung										
A. Polymikrogyrie (PMG) oder PMG-ähnlich										
1. PMG mit Kalzifizierung oder Schizenzephalie										
251290	Pseudo-Torch-Phänotyp (<i>OCLN</i>)									Intrakranielle bandförmige Kalzifizierung
2. Weitere PMGs ohne Mikrozephalie										
3. Syndrome mit PMG										
614219	Adams-Oliver-Syndrom (<i>DOCK6</i>)									
164180	Oculo-zerebro-kutanes Syndrom									Großes dysplastisches Tectum
304050	Aicardi-Syndrom (z.B. <i>TREX1</i>)									DWM, CM
610031	<i>TUBB2B</i> -assoziiert									DBG
614039	<i>TUBB3</i> -assoziiert									DBG
	CNVs, z.B. del1p36.3, 22q11.2									
609460	Goldberg-Shprintzen (Megacolon)-Syndrom (<i>KIAA1279</i>)									
613180	<i>TUBA8</i> -assoziiert									Hypoplasie N. Opticus
249000	Meckel-Gruber-Syndrom (z.B. <i>TMEM216</i>)									HPE
600118	Warburg-MICRO-Syndrom (<i>RABGAP1</i> , <i>RABGAP2</i> , <i>RAP18</i> , <i>TBC1D20</i>)									DBG, kortikale und subkortikale Atrophie
300643	Rolando-Epilepsie, X-chromosomal (<i>SRPX2</i>)									
B.-C. Weitere metabolische und fokale Formen										
D. Postmigratorische Mikrozephalie										
1. Nicht syndromale postmigratorische Mikrozephalie										
142945	Holoprosenzephalie 3 (<i>SHH</i>)									HPE, Schizenzephalie
	CNV, del1q43q44 (inkl. <i>AKT3</i>)									DWM
2. Syndromale enzephalopathische Formen mit globaler Entwicklungsverzögerung										
Autosomal-rezessiv										
260565	PEHO-Syndrom									Zerebelläre Atrophie
614325	Pitt-Hopkins-ähnlich (<i>NRXN1</i>)									
607596	Pontozerebelläre Hypoplasie (<i>TSEN54</i> etc.)									
Autosomal dominant (und de novo)										
610954	Pitt-Hopkins-Syndrom (<i>TCF4</i>)									DBG
613454	<i>FOXP1</i> -Syndrom									
105830	Angelman-Syndrom (<i>UBE3A</i>)									
X-chromosomal										
312750	Rett-Syndrom (<i>MECP2</i>)									Frontale kortikale Atrophie
300243	Angelman-like Syndrom/Christanson-Syndrom (<i>SLC9A6</i>)									Milde kortikale Atrophie
300749	<i>CASK</i> -assoziiert									

ACC/HCC Agenesie Corpus callosum, Hypoplasie Corpus callosum; AZ Arachnoidalzyste; CM Chiari Malformation; DBG Dysmorphie Basalganglien; DC Double Cortex; DWM Dandy-Walker-Malformation; HC Hydrozephalus; HPE Holoprosenzephalie; Kalz Kalzifizierung; PMG Polymikrogyrie.

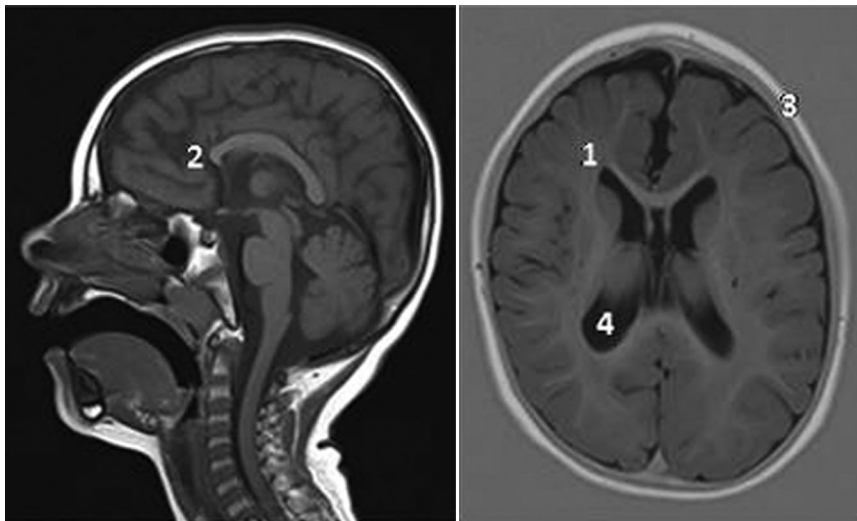


Abb. 4 ▲ 11 Monate alter Junge mit Epilepsie, Mikrozephalie und Entwicklungsverzögerung bei heterozygoter Nonsense-Mutation p.Gln72* im *FOXG1*-Gen. Flache Stirn, verkürzte Frontallappen (1) mit hypoplastischem, hakenartigem Rostrum des Corpus callosum (2), reduzierte weiße Substanz bei physiologisch noch unvollständiger Myelinisierung, milde Pachygyrie frontal (3), sowie erweiterte Seitenventrikel (4)

So machen Dystroglykanopathien immerhin etwa 10% der heute genetisch zu sichernden Formen einer kongenitalen Muskeldystrophie aus [5], sodass bei einem Kind mit Mikrozephalie mit oder ohne Entwicklungsverzögerung und klinischem Befund einer proximal betonten Muskelschwäche frühzeitig und ggf. wiederholt die CK-Werte im Serum bestimmt werden sollten. Die CK ist bei Dystroglykanopathien regelhaft deutlich erhöht mit Werten zwischen ca. 700 und 4000 U/l und höher bei ungewöhnlich lange erhaltener motorischer Funktion [14].

Polymikrogyrie

Die Polymikrogyrie (PMG) ist eine der am häufigsten beobachteten kortikalen Fehlbildungen und beschreibt neuro-radiologisch eine Vielzahl von irregulären kleinen Gyri mit unregelmäßig erscheinender Kortexoberfläche (Tab. 2: III.A.). In der neueren Literatur werden einige genetisch bedingte Hauptformen aufgrund neuer Modelle einer ursächlich mangelnden Integrität der Glia limitans mit konsekutiver Übermigration den Pflastersteinlissenzephalien oder pflastersteinähnlichen Fehlbildungen zugeordnet. Alternative Modelle postulieren dagegen postmigratorische Störungen als Ursache der PMG [2].

Im klinischen Alltag wird der Begriff Polymikrogyrie jedoch weiterhin deskriptiv verwendet für ein extrem breites Spektrum ätiologisch und histomorphologisch unterschiedlicher kortikaler Fehlbildungen. Diese können lokal nur einzelne bis mehrere Gyri oder eine ganze Hemisphäre betreffen oder auch bilateral asymmetrisch bis generalisiert vorliegen. Regelmäßig wird eine PMG auch im Bereich von Spaltbildungen als einseitige oder spiegelbildliche Schizenzephalie beobachtet, die wahrscheinlich überwiegend auf vaskuläre Disruptionen zurückgehen.

Die PMG wurde auch mit einer Vielzahl von übergeordneten, monogen vererbten Syndromen (u. a. Warburg-MICRO-Syndrom, vgl. auch Übersicht Tab. 2) oder CNVs assoziiert (v. a. Mikrodeletion del22q11.2 mit perisylvischer PMG) und im Zusammenhang mit intrauterinen Infektionen (z. B. CMV) beschrieben. Nur für einen kleinen Teil der Patienten von ca. 10% (eigene Daten) gelingt bisher eine Einordnung als monogen vererbte nicht-syndromale Form, z. B. bei bilateraler frontoparietaler PMG infolge biallelischer *GPR56*-Mutation, seltener und mit sehr variablen komplexen kortikalen Fehlbildungen auch bei heterozygoten Mutationen in *TUBA1A*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBB5* oder weiteren Genen.

Zerebelläre Hypoplasie und pontozerebelläre Hypoplasie

Der Begriff zerebelläre Hypoplasie (CH) beschreibt ein Kleinhirn mit reduziertem Volumen bei normaler Form. Die Hypoplasie kann dabei das gesamte Kleinhirn gleichermaßen betreffen (häufigste Form) oder aber entweder die Vermis oder die zerebellären Hemisphären selektiv unter Aussparung der übrigen Anteile. Entsprechend wurde eine Einteilung vorgeschlagen in 1) unilaterale zerebelläre Hypoplasie, 2) CH mit überwiegender Vermisbeteiligung, 3) globale CH mit Beteiligung der Vermis und beider Hemisphären und 4) pontozerebelläre Hypoplasie [19].

Unilaterale zerebelläre Hypoplasien sind selten, überwiegend wird hier eine erworbene Störung der ZNS-Entwicklung angenommen mit insgesamt geringem empirischen Wiederholungsrisiko. Selten kann jedoch eine solche unilaterale CH auch infolge vorgeburtlicher Hirnblutungen z. B. als Porencephalie bei heterozygoter *COL4A1*-Mutation auftreten [24]. Besteht eine CH mit überwiegender Vermisbeteiligung, wie dies z. B. für das Joubert-Syndrom typisch ist, geht sie in der Regel nicht mit einer Mikrozephalie einher.

In der größten Gruppe der globalen CH mit Beteiligung von Vermis und Hemisphären sind dagegen einige übergeordnete Syndrome typischerweise auch mit einer Mikrozephalie assoziiert, darunter chromosomale Aberrationen wie die Trisomie 13 und 18, Stoffwechselerkrankungen (wie das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom), Mitochondriopathien (Leigh-Syndrom) und syndromale sekundäre Mikrozephalien (Delleman-Syndrom, Pseudo-TORCH-Syndrom und weitere, siehe Tab. 2).

Bei den pontozerebellären Hypoplasien (PCH) im engeren Sinn ist gleichzeitig auch die Pons hypoplastisch, hier werden aktuell zehn autosomal-rezessive Formen als PCH1-10 mit Mutationen in 13 unterschiedlichen Genen unterschieden. Klinisch wird die PCH1 mit Degeneration der Vorderhornzellen und spinaler Muskelatrophie (50% *EXOSC3*-Mutation) von der *TSEN54*-assoziierten PCH

(Typ 2, 4, 5) ohne SMA unterschieden (■ **Tab. 2:** III.D.2.).

Eine primäre Mikrozephalie besteht insbesondere bei PCH Typ1A (*VRK1*), Typ 2B (*TSEN2*) und PCH4/5 (*TSEN54*), während die übrigen Formen eher mit einer sekundären Mikrozephalie einhergehen (Übersicht in [20]). Neuroradiologisch charakteristisch für die PCH ist, dass die zerebellären Hemisphären deutlich stärker von der Hypoplasie betroffen sind als die Vermis.

Eine weitere perinatal manifeste Form der Mikrozephalie mit Kleinhirnhypoplasie resultiert aus heterozygoten oder seltener hemizygoten *loss-of-function* Mutationen im X-chromosomal lokalisierten *CASK*-Gen. Bei ca. einem Drittel der weiblichen Patienten besteht die Mikrozephalie bereits bei Geburt (bis < -2), bei den übrigen Mädchen wird die Mikrozephalie im Laufe der ersten Lebensmonate manifest und ist im Verlauf deutlich progredient bis -10. Klinisch steht eine schwere Entwicklungsverzögerung und geistige Behinderung im Vordergrund, häufig finden sich zusätzlich muskuläre Hypotonie, Kleinwuchs, Seh- und Hörstörungen und ein *CASK*-typischer kraniofazialer Aspekt [18]. Neuroradiologisch imponiert eine ausgeprägte pontozerebelläre Hypoplasie, die die zerebelläre Hemisphären und Vermis gleichermaßen betrifft, nicht selten ist zudem die zerebrale Gyrierung frontal vereinfacht. Im Gegensatz zu anderen Formen der strukturellen Hirnfehlbildungen mit Ponshypoplasie und Mikrozephalie (z. B. klassische PCH 2/4) ist das Corpus callosum bei heterozygoter *CASK*-Mutation normal groß oder erscheint sogar als vergrößert [22].

Weiter gefasst besteht eine pontozerebelläre Hypoplasie aber auch bei anderen komplexen strukturellen Hirnfehlbildungen, z. B. bei *RELN*-, *TUBA1A*- oder *VLDLR*-assoziierten Hirnfehlbildungen, bei angeborenen Glykosylierungsstörungen (CDG Typ 1a) und Alpha-Dystroglykanopathien.

Zur erweiterten differenzialdiagnostischen Abklärung einer CH mit Mikrozephalie sollte daher neben einer umfassenden cMRT-(Re)-Evaluation befundabhängig auch der CK-Wert und das 7-Dehydrocholesterol bestimmt werden,

ggf. ergänzt durch eine isoelektrische Fokussierung des Serum-Transferrins und eine Array-CGH [19].

Mikrozephalie bei Hypoplasie oder Agenesie des Corpus callosum

Über das Corpus callosum (CC) werden die kortikalen Regionen beider Großhirnhemisphären miteinander verbunden. Ausgedehntere kortikale Fehlbildungen gehen typischerweise auch mit einer Hypoplasie der korrespondierenden Abschnitte des CC einher als Ausdruck einer verminderten neuronalen Konnektivität. Bei der Beurteilung des Corpus callosum sind zusätzlich das Entwicklungsalter und der Grad der Myelinisierung zu berücksichtigen, um eine falsche Einordnung eines dünn erscheinenden CC infolge noch unvollständiger Myelinisierung oder auch im Rahmen von Erkrankungen der weißen Substanz mit Hypomyelinisierung zu vermeiden.

Strukturelle Auffälligkeiten des Corpus callosum als Hypoplasie (HCC) oder Aplasie (ACC) sind eine der häufigsten strukturellen Hirnfehlbildungen und werden auch in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von ca. 0,5% beobachtet. Jedoch ist eine ACC bei Personen mit mentaler Retardierung (2–3%, s. a. *Zweier* in diesem Heft) oder anderen klinischen Subgruppen inkl. syndromaler Erkrankungen deutlich häufiger nachweisbar.

Für den klinischen Alltag sind ACC oder HCC deshalb zunächst ein unspezifischer Befund und bei großer klinischer und genetischer Heterogenität nur sehr selten richtungsweisend, so z. B. in Kombination mit einer klassischen Lissenzephalie bei moderat verdicktem Kortex, infantiler therapierefraktärer Epilepsie und Hypogonadismus bei männlichem Karyotyp 46,XY infolge hemizygoter *ARX*-Mutation (vergl. 2.3). Eine ACC/HCC sollte jedoch immer Anlass für eine umfassende Suche nach weiteren zerebralen und extrazerebralen Fehlbildungen sein.

Syndromale Mikrozephalien mit ACC/HCC

Eine häufigere Differenzialdiagnose der Mikrozephalie mit ACC ist das X-chromosomal vererbte Aicardi-Syndrom mit den zusätzlichen Leitsymptomen einer BNS-Epilepsie und lakunärer Chorioretinopathie. Neuroradiologisch richtungsweisend sind hierfür außerdem interhemisphärische septierte Zysten, periventrikuläre Heterotopien und kortikale Migrationsstörungen als Polymikrogyrie oder Pachygyrie [11].

Eine ähnliche klinische Präsentation besteht u. a. bei *KIF11*-Mutationen (MCLMR, MIM 152950) mit schwerer Mikrozephalie (bis -6SD), kongenitalen Ödemen und Chorioretinopathie, jedoch ohne neuronale Migrationsstörungen. Dagegen wurden für das okulozerebrokutane Syndrom (OCCS; MIM 164180) neben einer ACC weitere strukturelle Hirnfehlbildungen inkl. PMG, PVNH und erweiterten Ventrikeln beschrieben [17].

Weitere monogen vererbte übergeordnete Syndrome mit Mikrozephalie und ACC sind u. a. das Mowat-Wilson-Syndrom, Warburg-MICRO-Syndrom, Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Rubenstein-Taybi-Syndrom, Meckel-Gruber-Syndrom und Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (vgl. auch ■ **Tab. 2,** s. a. Beiträge von *Wieczorek* und *Zweier*). Daneben wurde auch eine Vielzahl an CNVs identifiziert, die mit einer HCC/ACC assoziiert sind, u. a. del1q42-q44, del14q11.2-q13, del17p13 und dup8p23 [23].

FOXG1-assoziierte Mikrozephalie mit HCC/ACC

Auch *FOXG1*-Mutationen gehen typischerweise mit strukturellen Fehlbildungen des Corpus callosum einher, die von einer partiellen Hypoplasie bis hin zu einer kompletten Agenesie bei Kindern mit größerer del14q12 reichen. Neuroradiologisch richtungsweisend können Volumenminderungen der frontalen weißen Substanz mit frontal vereinfachter Gyrierung und eine Hypoplasie der vorderen Abschnitte des CC mit hakenförmigem, zugespitztem Rostrum sein ([13]; ■ **Abb. 4** und ■ **Tab. 2:** III.D2.). Klinisch weisen Kinder mit *FOXG1*-

Mutation bereits im Kleinkindalter in der Regel eine schwere globale Entwicklungsverzögerung und mentale Retardierung auf. Nicht selten treten choreatiforme Bewegungsstörungen, Durchschlafstörungen und eine Epilepsie auf. Aufgrund der ähnlichen klinischen Präsentation sind heterozygote *FOXG1*-Mutationen eine wichtige klinische Differenzialdiagnose zum Rett-Syndrom. Der Kopfumfang liegt bei Geburt im unteren normalen Bereich, die postnatale Mikrozephalie manifestiert sich dann bei den meisten Kindern innerhalb der ersten 24 Monate [13].

Stellenwert der genetischen Einordnung von Hirnfehlbildungen bei Mikrozephalie im klinischen Alltag

Der Nachweis krankheitsursächlicher genetischer Veränderungen erlaubt zunächst eine individuelle genetische Beratung der Familie zum Erbgang und dem Erkrankungsrisiko für weitere nahe Angehörige.

Bei weiterem Kinderwunsch kann die Bestätigung einer *De-novo*-Mutation beim Indexpatienten die Familien erheblich entlasten. So können z. B. pathogene *LISI*-Mutationen bei einem gesunden Elternteil nicht heterozygot vorliegen und auch *TUBA1A*-Mutationen liegen überwiegend *de novo* vor. Wegen der seltenen Möglichkeit eines Keimzellmosaiks wird aufgrund der Schwere des klinischen Bildes nicht selten in einer nachfolgenden Schwangerschaft dennoch eine gezielte vorgeburtliche Diagnostik gewünscht.

Dagegen besteht für die Mütter von Patienten mit hemizygoter *DCX*-, *FLNA*- oder *ARX*-Mutation eine hohe Wahrscheinlichkeit, heterozygote Anlageträgerin zu sein mit einem formalen Risiko von 50 % für eine schwere klinische Manifestation mit ungünstiger Langzeitprognose bei weiteren männlichen Nachkommen.

Vor allem aber ist der Nachweis der ursächlichen genetischen Veränderung(en) auch Voraussetzung für eine individuelle Beratung der Familie zum klinischen Spektrum und der Langzeitprognose des Indexpatienten selbst. Für einen kleinen

Teil der genetisch charakterisierten Formen struktureller Hirnfehlbildungen liegen inzwischen erste belastbare Daten zur Schwere der psychomotorischen Entwicklungsverzögerung vor: Kinder mit Walker-Warburg-Syndrom und auch Kinder mit heterozygoter *LISI*-Mutation erreichen keine bzw. nur wenige Meilensteine entsprechend den ersten Lebensmonaten der frühkindlichen Entwicklung [z. B. 10]. Dagegen wurden z. B. für Kinder mit *DCX*-assoziiert klassischer Lissenzephalie oder Polymikrogyrien etwas bessere Entwicklungsmöglichkeiten beschrieben [15]. Für Patienten mit klassischer Holoprosenzephalie ist ein extrem breites klinisches Spektrum möglich, auch schwerste alobäre Manifestationen sind mit einem Überleben bis in die zweite Lebensdekade und darüber hinaus vereinbar. Mittelfristig wird die systematische prospektive und retrospektive Erhebung klinischer Daten von Kindern mit genetisch aufgeklärter Hirnfehlbildung die Zuverlässigkeit dieser prognostischen Aussagen zum Langzeitverlauf weiter verbessern und auch die Voraussetzungen für die Entwicklung neuer, genotypbasierter Therapieansätze schaffen.

Für einen substanziellen Anteil von Patienten mit Mikrozephalie bei strukturellen Hirnfehlbildungen sind heute ursächliche Genveränderungen nachweisbar. Mit der Einführung der massiven parallelen Sequenzierung werden nun in wissenschaftlichen Ansätzen mittels Exomanalyse zunehmend mehr Sequenzvarianten in „neuen“ Genen oft bei nur einzelnen Patienten oder Familien mit syndromalen oder nicht-syndromalen Hirnfehlbildungen beschrieben und in Datenbanken hinterlegt. Hier sollten wir uns einen kritischen Blick bewahren bzgl. ihrer kausalen Einordnung, deren Evidenz und der Kommunikation dieser Informationen an die Familien. Umgekehrt eröffnen diese neuen Technologien inkl. der Array-CGH aber auch ganz neue Einblicke in Signalwege und Pathomechanismen der gestörten Hirnentwicklung, die absehbar auch di- bis oligogene Vererbungsmechanismen oder substanzielle Beiträge modifizierender genetischer Kofaktoren aufdecken werden. Im klinischen Alltag wird schon heute durch

den kombinierten Einsatz einer guten klinischen Charakterisierung, zerebralen Bildgebung und hierauf abgestimmter NGS-Panel zur Untersuchung von Genen mit etabliertem klinischen Beitrag eine deutliche Steigerung der genetischen Aufklärungsraten erreicht.

Fazit

Werden für einen Patienten mit Mikrozephalie strukturelle Hirnfehlbildungen nachgewiesen, so sind diese häufig prognostisch bedeutsam und interdisziplinär abzuklären. Dabei kommt der cMRT-Befundung, ggf. mit neuroradiologischer Zweitbeurteilung unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse im Genotyp-abhängigen Befundspektrum, eine zentrale Rolle zu. Dismorphien und weitere klinische Zusatzbefunde wie z. B. Muskelschwäche, Augenfehlbildungen oder auffällige biochemische Laborparameter können auf eine syndromale Grunderkrankung hinweisen und sollten gezielt erhoben und weiter abgeklärt werden. Befundabhängig gelingt eine genetische Einordnung in bis zu 80 % der Patienten mit strukturellen Hirnfehlbildungen und erlaubt dann eine individuelle Abschätzung der Entwicklungsprognose und Beratung der Familie zum Erkrankungsrisiko für weitere Angehörige und ggf. Möglichkeiten einer genetischen Abklärung vor oder in einer nachfolgenden Schwangerschaft.

Korrespondenzadresse

Dr. med. S.M. Herbst

Zentrum für Humangenetik Regensburg,
Im Universitätsklinikum D3
Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg
saskia.herbst@ukr.de

Danksagung. Wir danken Frau PD Dr. med. Spranger, Frau Dr. med. Oehl-Jaschkowitz und den Kollegen des Klinikums Mutterhaus Trier für die Bereitstellung von MRT-Bildern, unseren langjährigen Kooperationspartnern aus Humangenetik und Neuropädiatrie sowie der Selbsthilfegruppe LISS e. V. (www.lissenzephalie.de), unserem gesamten Regensburger Neurogenetik-Team und Frau Christiane Proepper für die umfangreiche Unterstützung, viele spannende Diskussionen und die sehr schöne Zusammenarbeit.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.M. Herbst, G. Schuierer und U. Hehr geben 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

- Bahi-Buisson N, Souville I, Fournil FJ, Toussaint A, Moores CA, Houdusse A, Lemaître JY, Poirier K, Khalaf-Nazzal R, Hully M, Leger PL, Elie C, Boddaert N, Beldjord C, Chelly J, Francis F, Consortium S-LE (2013) New insights into genotype-phenotype correlations for the doublecortin-related lissencephaly spectrum. *Brain* 136:223–244
- Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB (2012) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135:1348–1369
- Barr M Jr, Hanson JW, Currey K, Sharp S, Toriello H, Schmickel RD, Wilson GN (1983) Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 102:565–568
- Clement E, Mercuri E, Godfrey C, Smith J, Robb S, Kinali M, Straub V, Bushby K, Manzur A, Talim B, Cowan F, Quinlivan R, Klein A, Longman C, McWilliam R, Topaloglu H, Mein R, Abbs S, North K, Barkovich AJ, Rutherford M, Muntoni F (2008) Brain involvement in muscular dystrophies with defective dystroglycan glycosylation. *Ann Neurol* 64:573–582
- Clement EM, Feng L, Mein R, Sewry CA, Robb SA, Manzur AY, Mercuri E, Godfrey C, Cullup T, Abbs S, Muntoni F (2012) Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. *Neuromuscul Disord* 22:522–527
- Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V (2007) Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis* 2:8
- Fallet-Bianco C, Laquerriere A, Poirier K, Razavi F, Guimiot F, Dias P, Loeuillet L, Lascelles K, Beldjord C, Carion N, Toussaint A, Revencu N, Addor MC, Lhermitte B, Gonzales M, Martinovich J, Bessieres B, Marcy-Bonniere M, Jossic F, Marcourelles P, Loget P, Chelly J, Bahi-Buisson N (2014) Mutations in tubulin genes are frequent causes of various foetal malformations of cortical development including microlissencephaly. *Acta Neuropathol Commun* 2:69
- von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, Buhner C, Wiczeorek D, Kaingl AM (2014) Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 56:732–741
- Hehr U, Gross C, Diebold U, Wahl D, Beudt U, Heidemann P, Hehr A, Mueller D (2004) Wide phenotypic variability in families with holoprosencephaly and a sonic hedgehog mutation. *Eur J Pediatr* 163:347–352
- Herbst SM, Proepper CR, Geis T, Borggräfe I, Hahn A, Debus O, Haeussler M, von Gersdorff G, Kurlmann G, Ensslen M, Beaud N, Budde J, Gilbert M, Heiming R, Morgner R, Philipp H, Ross S, Strobl-Wildemann G, Muelleder K, Vosschulte P, Morris-Rosendahl DJ, Schuierer G, Hehr U (2015) LIS1-associated classic lissencephaly: A retrospective, multicenter survey of the epileptogenic phenotype and response to antiepileptic drugs. *Brain Dev*. doi: 10.1016/j.braindev.2015.10.001
- Hopkins B, Sutton VR, Lewis RA, Van den Veyver I, Clark G (2008) Neuroimaging aspects of Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A* 146A:2871–2878
- Jamuar SS, Walsh CA (2014) Somatic mutations in cerebral cortical malformations. *N Engl J Med* 371:2038
- Kortum F, Das S, Flindt M, Morris-Rosendahl DJ, Stefanova I, Goldstein A, Horn D, Klopocki E, Kluger G, Martin P, Rauch A, Roumer A, Saitta S, Walsh LE, Wiczeorek D, Uyanik G, Kutsche K, Dobyns WB (2011) The core FOXG1 syndrome phenotype consists of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent language, dyskinesia, and corpus callosum hypogenesis. *J Med Genet* 48:396–406
- Kress W (2014) Muskelerkrankungen. In: Moog U, Rieß O (Hrsg) *Medizinische Genetik für die Praxis: Diagnostik, Beratung, Fallbeispiele*, 1. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart
- Leger PL, Souville I, Boddaert N, Elie C, Pinard JM, Plouin P, Moutard ML, des Portes V, Van Esch H, Joriot S, Renard JL, Chelly J, Francis F, Beldjord C, Bahi-Buisson N (2008) The location of DCX mutations predicts malformation severity in X-linked lissencephaly. *Neurogenetics* 9:277–285
- Mercier S, Dubourg C, Belleguic M, Pasquier L, Loget P, Lucas J, Bendavid C, Odent S (2010) Genetic counseling and „molecular“ prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C:191–196
- Moog U, Jones MC, Bird LM, Dobyns WB (2005) Oculocerebrocutaneous syndrome: the brain malformation defines a core phenotype. *J Med Genet* 42:913–921
- Moog U, Kutsche K, Kortum F, Chilian B, Bierhals T, Apeshiotis N, Balg S, Chassaing N, Coubes C, Das S, Engels H, Van Esch H, Grasshoff U, Heise M, Isidor B, Jarvis J, Koehler U, Martin T, Oehl-Jaschkowitz B, Ortibus E, Pilz DT, Prabhakar P, Rappold G, Rau I, Rettenberger G, Schluter G, Scott RH, Shoukier M, Wohlleber E, Zirn B, Dobyns WB, Uyanik G (2011) Phenotypic spectrum associated with CASK loss-of-function mutations. *J Med Genet* 48:741–751
- Poretti A, Boltshauser E, Doherty D (2014) Cerebellar hypoplasia: differential diagnosis and diagnostic approach. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 166C:211–226
- Rudnik-Schoneborn S, Barth PG, Zerres K (2014) Pontocerebellar hypoplasia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 166C:173–183
- Sparks SE, Escolar DM (2011) Congenital muscular dystrophies. *Handb Clin Neurol* 101:47–79
- Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ (2010) Neuroradiologic features of CASK mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1619–1622
- Tyshchenko N, Lurie I, Schinzel A (2008) Chromosomal map of human brain malformations. *Hum Genet* 124:73–80
- Vermeulen RJ, Peeters-Scholte C, Van Vugt JJ, Barkhof F, Rizzu P, van der Schoor SR, van der Knaap MS (2011) Fetal origin of brain damage in 2 infants with a COL4A1 mutation: fetal and neonatal MRI. *Neuropediatrics* 42:1–3
- de Wit MC, de Coo IF, Halley DJ, Lequin MH, Mancini GM (2009) Movement disorder and neuronal migration disorder due to ARFGEF2 mutation. *Neurogenetics* 10:333–336