



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnement dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de



CME Zertifizierte Fortbildung

Nataliya Di Donato

Institut für klinische Genetik, TU Dresden, Dresden, Deutschland

Genetik der kortikalen Fehlbildungen

Zusammenfassung

Kortikale Malformationen sind vielfältig und stellen eine wichtige Ursache der geistigen Entwicklungsstörung und der Epilepsie dar. Die Ätiologie der kortikalen Fehlbildungen ist sehr heterogen und beinhaltet sowohl rein exogene Ursachen als auch chromosomale und monogene Erkrankungen. Eine effiziente genetische Diagnostik bedarf der akkurate Interpretation des Magnetresonanztomographie(MRT)-Musters. Bei einigen klinischen Formen kann eine zielgerichtete Einzelgendiagnostik erfolgen, die anderen klinischen Entitäten erfordern dagegen eine komplexe Stufendiagnostik und können nur mittels Hochdurchsatzsequenzierung aufgeklärt werden. In diesem Beitrag werden die 4 häufigsten kortikalen Fehlbildungen im Hinblick auf die typischen klinischen Symptome, MRT-Merkmale und den Algorithmus der genetischen Abklärung vorgestellt.

Schlüsselwörter

Lissenzephalie · Periventrikuläre noduläre Heterotopie · Polymikrogyrie · „Cobblestone malformation“ · Neuronale Migrationsstörung

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die wichtigsten Pathomechanismen und Prinzipien der Klassifikation von kortikalen Fehlbildungen.
- sind Sie mit den Grundlagen der MRT-Auswertung im Rahmen der Syndromdiagnostik vertraut.
- erkennen Sie das klassische Erscheinungsbild der häufigsten Fehlbildungen der Hirnrinde (Lissenzephalie [LIS] im Sinne von Agyrie, Pachygyrie und subkortikaler Bandheterotopie [SBH]; periventrikuläre noduläre Heterotopie [PNH], „*cobblestone brain malformation*“ [COB] und Polymikrogyrie [PMG]).
- kennen Sie die häufigsten ursächlichen Genmutationen sowie die wichtigsten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.
- verstehen Sie die Prinzipien der molekulargenetischen Diagnostik und können eine rationelle Untersuchung veranlassen.

Einleitung

Die Entwicklung in Humangenetik und Radiologie ergab eine rasante Zunahme der Literatur über die kortikale Fehlbildungen

Kortikale Fehlbildungen stellen eine wichtige Ursache geistiger Entwicklungsstörungen („intellectual disability“, ID) und der Epilepsie dar. Die Entwicklung in Humangenetik und Radiologie mit ständiger Verbesserung der Qualität bildgebender Verfahren ergab eine rasante Zunahme der Literatur über die verschiedenen Malformationen und deren Ursachen. Obwohl jede einzelne kortikale Fehlbildung sicherlich eine **selte ne Diagnose** ist, wird jeder Humangenetiker mehrere Patienten mit kortikalen Fehlbildungen betreuen und beraten müssen. In diesem Beitrag werden morphologische Besonderheiten und diagnostisches Vorgehen bei den 4 häufigsten klinischen Entitäten besprochen: PNH, LIS, COB und PMG. Patienten mit fokaler kortikaler Dysplasie werden, trotz deren Häufigkeit, extrem selten in der genetischen Sprechstunde vorgestellt und hier nicht diskutiert.

Klassifikation

Die aktuelle Klassifikation der kortikalen Fehlbildungen unterscheidet folgende 3 Hauptgruppen, die wichtigste Entwicklungsschritte rekapitulieren [1]:

- Störung der Zellproliferation im Sinne von verminderter Proliferation bzw. gesteigerter Apoptose (Mikrozephalien) oder erhöhte Proliferation/verminderte Apoptose (Megaenzephalien),

Genetics of malformations in cortical development

Abstract

Malformations in cortical development are a heterogeneous group of brain malformations, which are important causes of intellectual disability and epilepsy. Cortical malformations show a remarkable heterogeneity with causes ranging from external insults to chromosomal and monogenic disorders. Efficient genetic diagnostics require an accurate interpretation of the magnetic resonance imaging (MRI) features. Some cases allow targeted analysis of a single gene, while others need a complex diagnostic approach with next generation sequencing. This article presents the four most common malformations of cortical development with respect to the typical clinical symptoms, MRI features and the algorithm for the genetic clarification.

Keywords

Lissencephaly · Periventricular nodular heterotopia · Polymicrogyria · Cobblestone malformation · Neuronal migration defect

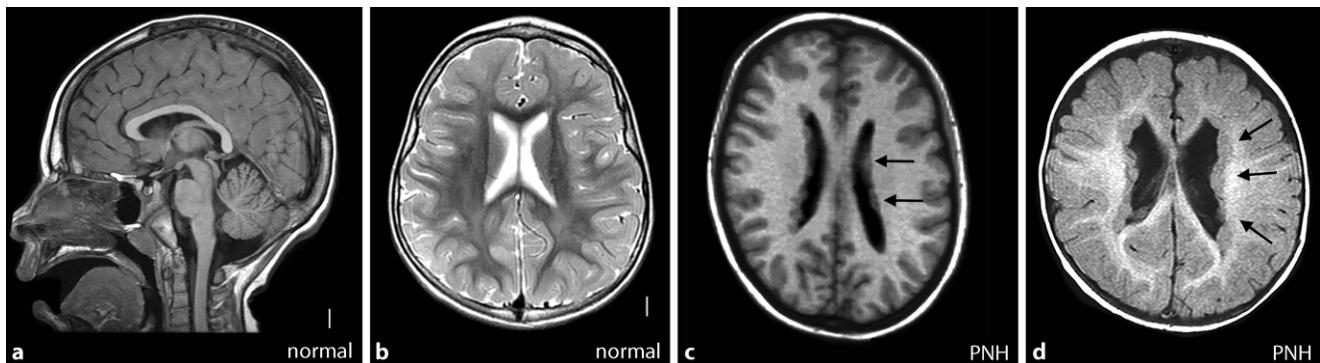


Abb. 1 ▲ Beispiel einer unauffälligen Magnetresonanztomographieaufnahme (**a, b**) und Bilder einer periventrikulären nodulären Heterotopie (**PNH, b, c**). Aufnahmen gesunder Kontrollperson: **a** T1-gewichtete sagittale Aufnahme über die Mittellinie, **b** T2-gewichtete axiale Aufnahme auf der Ebene der Seitenventrikel. **c, d** Zwei Beispiele der bilateralen PNH (schwarze Pfeile in einer der beiden Hemisphären), assoziiert mit einer *FLNA*-Mutation

- Störung der initialen Phase der neuronalen Migration (PNH), Anomalien des Bewegungsapparates der Zelle (LIS) und Störung der terminalen Phase mit neuronaler Übermigration (COB),
- Störung der finalen Organisation des Kortex (PMG).

Das Verständnis des zugrunde liegenden Pathomechanismus hilft u. a. bei der Interpretation der **genomweiten Analysen** (z. B. Exomsequenzierung) und Aufklärung neuer genetischen Ursachen.

Magnetresonanztomographiebasierte Fehlbildungsdiagnostik

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels ist ein obligater Bestandteil der ursächlichen Aufklärung der Epilepsie und/oder der ID. Die MRT-Aufnahmen müssen im Hinblick auf eine Fehlbildungsdiagnostik angefertigt werden und einen **maximalen Kontrast** zwischen dem Kortex und dem Marklager gewährleisten. Dafür sind bei Kindern im Alter über 8 Monaten v. a. die hochauflösenden T1-gewichteten Aufnahmen notwendig, entweder als (volumetrische) 3D-Sequenzen oder feinschichtige (<3 mm) 2D-Aufnahmen in mindestens 2 Ebenen [2]. Bei Säuglingen bis zum 8. Lebensmonat werden die Gyrierung sowie die kortikale Struktur anhand von **T2-gewichteten Aufnahmen** beurteilt [3].

Zur Evaluation der Aufnahmen wird folgende Reihenfolge empfohlen [2]:

1. Beurteilung der Mittelliniensstrukturen in der sagittalen Ebene (Balken, Kommissuren, Hirnstamm, Kleinhirnwurm, 3. und 4. Ventrikel, Fossa posterior und Evaluation hinsichtlich Mittellinentumoren). Zusätzlich sollen in der sagittalen Ebene die beiden perisylvischen Fissuren hinsichtlich PMG beurteilt werden.
2. Beurteilung der axialen Aufnahmen von außen nach innen (Dicke und Struktur der Hirnrinde, Grenze zwischen grauer und weißer Substanz, Myelinisierung, Seitenventrikel, Basalganglien, Interhemisphärenfurche, Septum pellucidum).
3. Morphologie der Hippocampi, des Kleinhirns und der Fossa posterior auf sagittalen, axialen und koronaren Aufnahmen.

Bei Kindern im Alter über 8 Monaten sind die hochauflösenden T1-gewichteten Aufnahmen notwendig

Eine besondere Herausforderung stellt die Beurteilung der MRT-Aufnahmen der Frühgeborenen dar. Eine allgemeine Unreife des Gehirns kann das klinische Bild einer typischen Malformation beeinflussen. Die sichere klinische Zuordnung ist dann unmöglich.

Periventrikuläre noduläre Heterotopie

Die PNH ist die häufigste Form der neuronalen Heterotopie [4], die der Gruppe der **neuro-ependymalen Anomalien** zugeordnet wird [1]. Einzelne unilaterale Noduli sind relativ häufig. Eine genetische Ursache ist v. a. bei multiplen und symmetrischen PNH anzunehmen, die primär in die diffusen, anterioren und posterioren Unterformen klassifiziert werden [1].

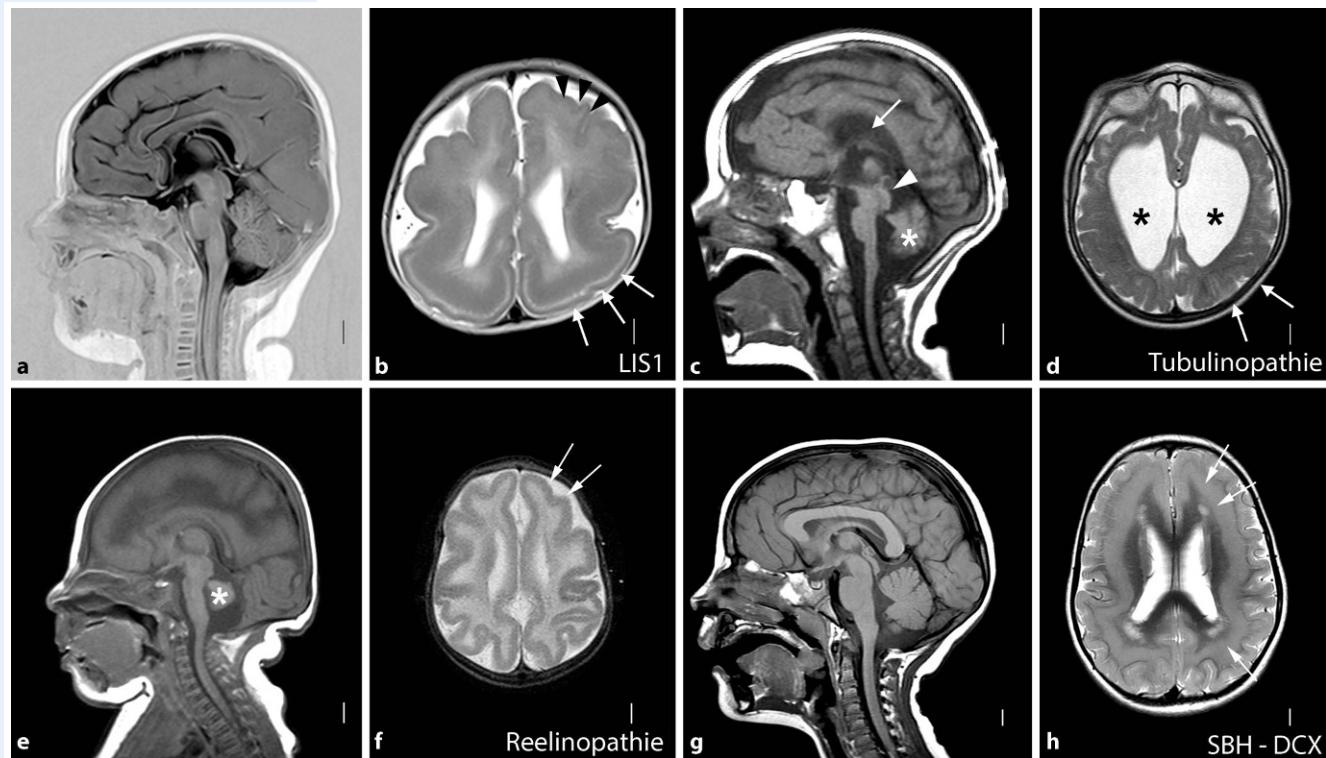


Abb. 2 ▲ Formen der Lissenzephalie. **a, b** Das häufigste Magnetresonanztomographiemuster einer frontalen Pachygryrie, verursacht durch Mutation im *LIS1*-Gen (**b, schwarze Pfeilspitzen**), und einer okzipitalen Agyrie (**b, weiße Pfeile**) und im Wesentlichen unauffälligen Mittellinienstrukturen (**a**). **c, d** Bild einer Tubulinopathie (Mutation im *TUBA1A*-Gen) mit Balkenagenesie (**c, Pfeil**), Hyperplasie des Tectum (**c, weiße Pfeilspitze**), Kleinhirnhypoplasie (**c, weißer Asteriskus**), erweiterten Ventrikeln (**d, Asterisken**) und polymikrogyrieähnlichen kortikalen Veränderungen (**d, Pfeile**). **e, f** Bild einer Reelinopathie (Mutation im *RELN*-Gen) mit ausgeprägter Kleinhirnhypoplasie (**e, weißer Asteriskus**) und wellenförmiger dünner Pachygryrie; die Gyrierung in beiden Frontallappen ist schwerer beeinträchtigt (**f, Pfeile**). **g, h** Bild einer diffusen subkortikalen Bandheterotopie (SBH), verursacht durch Mutation im *DCX*-Gen

FLNA-assoziierte periventrikuläre noduläre Heterotopie

„Loss-of-function“-Mutationen des *FLNA*-Gens sind die häufigsten Ursachen einer diffusen bilateralen PNH und werden bei ca. 50 % der Patienten nachgewiesen [5]. Das Geschlechterverhältnis ist mit Nachweis von 93 % der Mutationen bei weiblichen Betroffenen deutlich verschoben [5].

Das typische radiologische Bild einer *FLNA*-assoziierten PNH beinhaltet multiple symmetrische Noduli entlang beider Seitenventrikel, insbesondere im Bereich des Vorderhorns und Mittelteils mit Aussparung des Unterhorns ([5]; □ Abb. 1c, d). Die Mehrheit der Patienten hat eine altersentsprechende geistige Entwicklung und wird durch **epileptische Anfälle** auffällig (überwiegend fokale Epilepsie mit medianem Erkrankungsalter von 10 bis 20 Jahren; [5]). Der Schweregrad der wenigen in der Literatur beschriebenen männlichen Betroffenen ist sehr variabel und reicht von pränataler Letalität bis zu milden neurologischen Auffälligkeiten. Die kognitive Beeinträchtigung der männlichen Patienten ist in der Regel deutlicher ausgeprägt [4].

Selten wird eine bilaterale diffuse PNH bei Patienten mit einer Bindegewebsschwäche, ähnlich dem Ehlers-Danlos-Syndrom, beschrieben [5].

Die ursächlichen *FLNA*-Mutationen führen zum Verlust der funktionsfähigen Kopie des Filamin-A-Proteins. Das bekannte Mutationsspektrum beinhaltet „Nonsense“-, „Splice-site“-, Leseraster- sowie wenige „Missense“-Mutationen, die innerhalb der aktinbindenden Domäne clustern und ebenfalls zu einem Funktionsverlust führen. Größere Xq28-Deletionen, die das ganze *FLNA*-Gen beinhalten, verursachen ebenfalls PNH in Kombination mit geistiger Entwicklungsstörung. Dagegen wird eine zweite Erkrankungsgruppe, die mit *FLNA*-Mutationen assoziiert ist – das sog. **otopalatodigitale Spektrum**, ausschließlich durch „Gain-of-function-missense“-Mutationen verursacht [5].

Die ursächlichen *FLNA*-Mutationen führen zum Verlust der funktionsfähigen Kopie des Filamin-A-Proteins

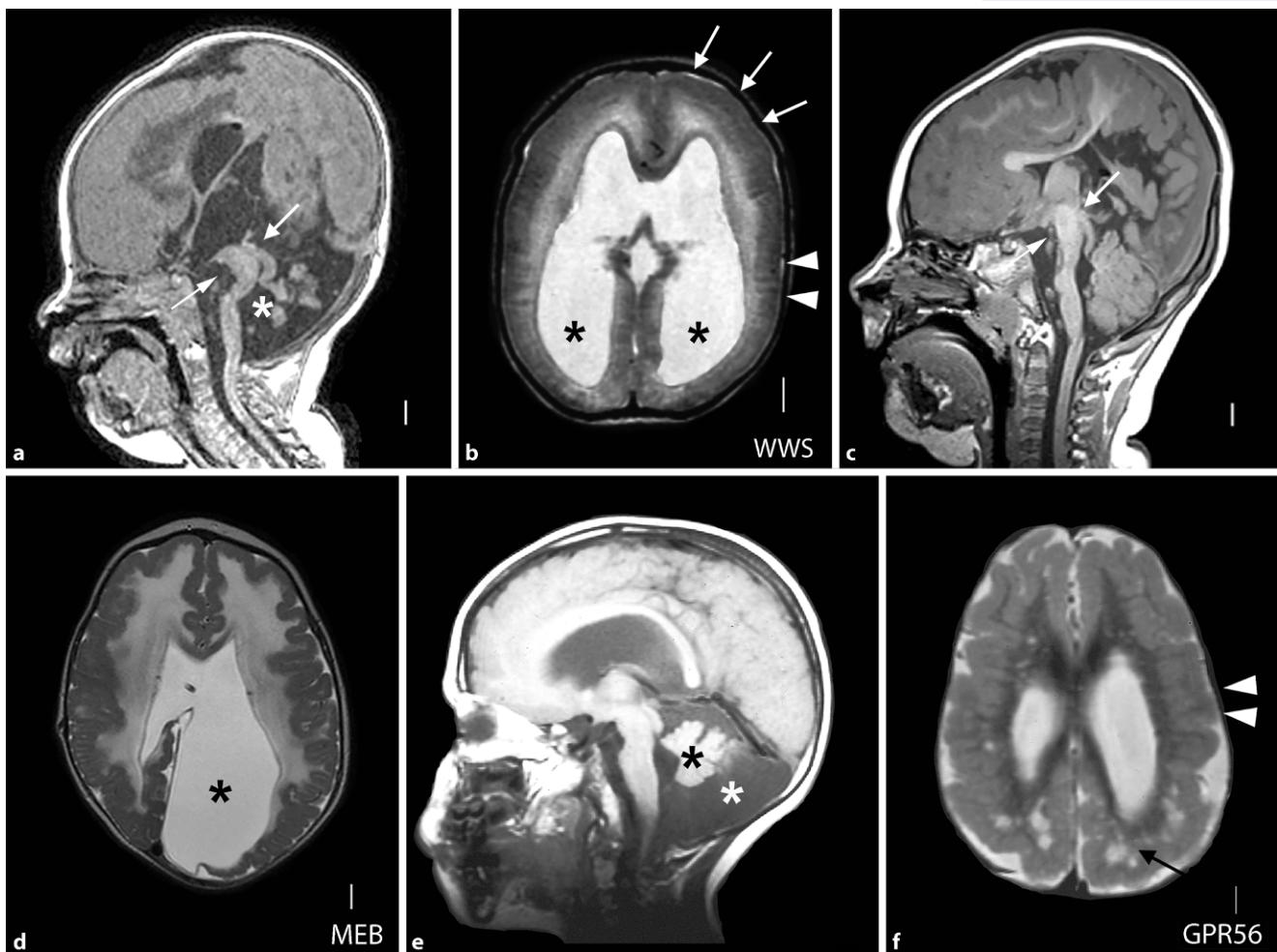


Abb. 3 ▲ „Cobblestone malformation“ (COB). a, b Walker-Warburg-Syndrom mit typischer Hirnstammfehlbildung („brainstem kink“; a, Pfeile), schwerer Kleinhirnhypoplasie (a, Asteriskus), Hydrozephalus (b, Asterisken), und einer diffusen Agyrie mit COB (b, Pfeile), Pfeilspitzen zeigen auf den typischen COB-Kortex mit multiplen neuro- nalen Bündeln. c, d „Muscle-eye-brain“ (MEB)-Erkrankung mit WWS-ähnlichen, aber milderden Malformationen, e, f GPR56-assoziierte COB mit Kleinhirnhypoplasie (e, schwarzer Asteriskus), erweiterte Fossa posterior (e, weißer Asteriskus), ausgedehnten COB (f, Pfeilspitzen) und Veränderungen der weißen Substanz (f, schwarzer Pfeil)

Seltene Syndrome der periventrikulären nodulären Heterotopie

Eine **diffuse PNH** bei Patienten mit angeborener Mikrozephalie, therapieresistenter Epilepsie und tiefgreifender Entwicklungsstörung stellt ein rezessives Krankheitsbild dar und wird durch biallelische Mutationen im ARGEF2-Gen verursacht [6].

Eine Reihe chromosomaler Kopienzahlvarianten geht ebenfalls mit PNH einher, wobei die Morphologie sehr variabel sein kann (☞ Tab. 1). Die Patienten zeigen je nach Aberration noch weitere körperliche Auffälligkeiten sowie eine Intelligenzminderung.

Die Ursachen der **posterioren PNH-Formen** sind, bis auf eine seltene syndromale Form – das van Maldergem-Syndrom – bisher weitgehend ungeklärt. Patienten mit dem Van-Maldergem-Syndrom zeigen neben PNH eine sehr spezifische Gesichtsdysmorphie sowie multiple innere Fehlbildungen. Sie tragen biallelische Mutationen in den Genen DCHS1 und FAT4 [7].

Eine Reihe chromosomaler Kopienzahlvarianten geht mit PNH einher

Lissenzephalie

Der Begriff der Lissenzephalie (LIS) fasst 3 kortikale Malformationen zusammen. Diese werden durch eine unvollständige neuronale Migration verursacht. Zum LIS-Spektrum gehören:

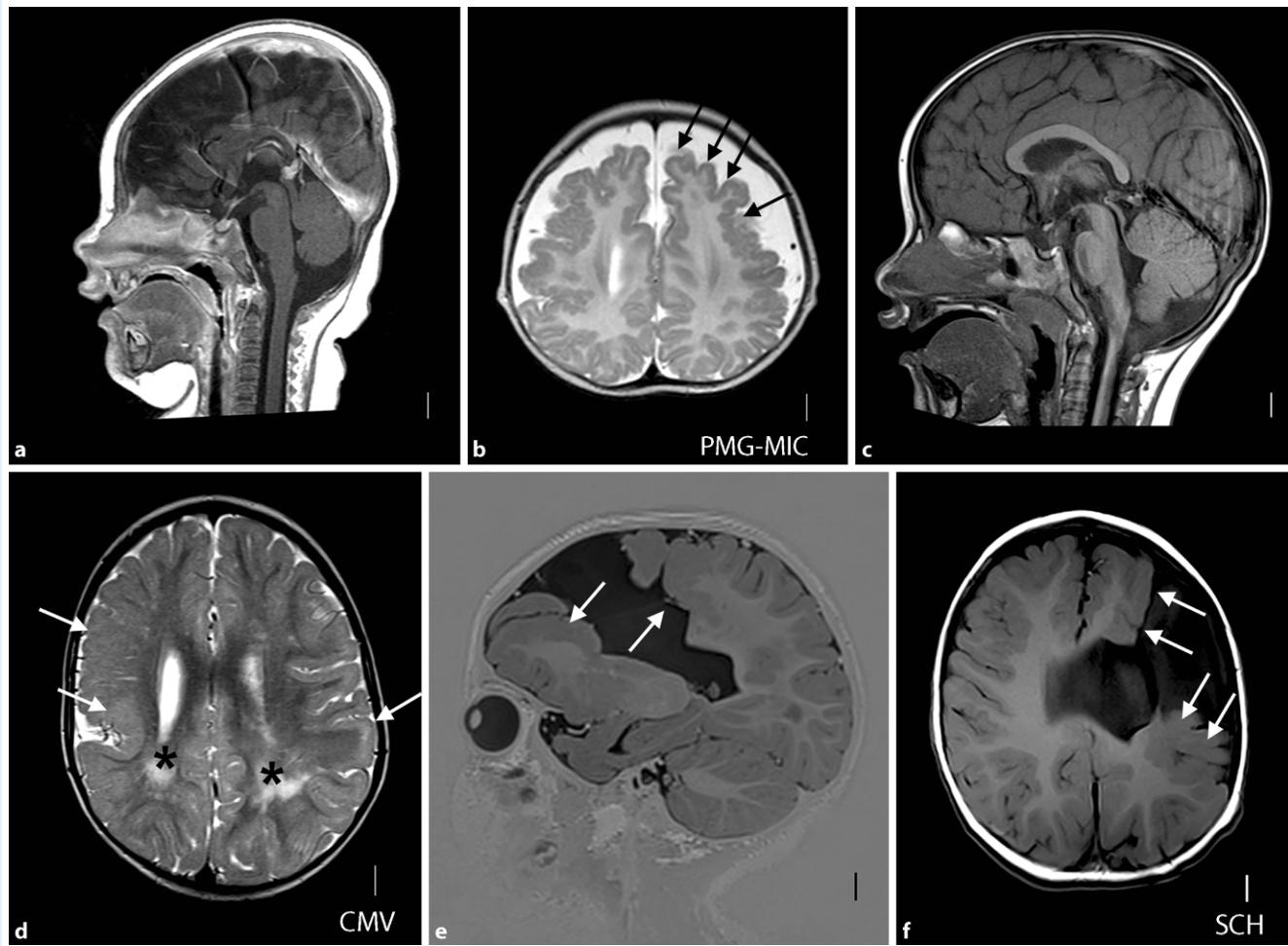


Abb. 4 ▲ Polymikrogyrie (PMG, a, b). Polymikrogyrie mit kongenitaler Mikrozephalie (MIC) als Folge einer rezessiven Mutation im *WDR62*-Gen; PMG ist ausgedehnt und geht mit einer Erweiterung der äußeren Liquorräume einher (b, schwarze Pfeile). **c, d Polymikrogyrie bei angeborener Zytomegalievirusinfektion.** Auf der T2-gewichteten axialen Aufnahme (d) sind eine asymmetrische Beteiligung der rechten und linken Hemisphären (d, 2 vs. ein Pfeil) sowie eine bilaterale Signalerhebung im tiefen Marklager (Asterisken) zu beachten. **e, f Bild einer massiven Schizenzephalie als Folge vorgeburtlichen Drogenkonsums mit PMG des verbleibenden Kortex (f, Pfeile).** Asterisken zeigen die massiv erweiterten Liquorräume

- Agyrie, definiert als verdickter Kortex mit komplett oder partiell fehlender Gyrierung (Hirnfurchen liegen >3 cm auseinander),
- Pachygyrie, definiert als verdickter Kortex mit breiten Hirnwindungen (Furchen 1,5–3 cm auseinander), und
- subkortikale Bandheterotopie (SBH), definiert als längsgerichtete Bänder der grauen Substanz.

Letztere liegen im Marklager unter dem Kortex und sind von diesem durch eine Schicht der scheinbar unauffälligen weißen Substanz getrennt. Wichtige Unterschiede zwischen LIS und anderen Malformationen, die ebenfalls mit einer Verdickung des Kortex einhergehen, sind die **glatte Hirnrindenoberfläche** sowie eine deutliche und glatte Grenze zwischen Kortex und Marklager.

Klassifikation

Die LIS-Morphologie zeigt eine starke Korrelation mit den ursächlichen Mutationen

Kürzlich wurde eine neue Klassifikation erarbeitet, die 21 morphologische LIS-Formen unterscheidet (► Tab. 2). Die LIS-Morphologie zeigt eine starke Korrelation mit den ursächlichen Mutationen. In vielen Fällen erlaubt die klinische Einteilung eine gezielte genetische Diagnostik [8].

Der Klassifikation liegen folgende 4 Hauptkriterien zugrunde:

Tab. 1 Phänotypen der periventrikulären nodulären Heterotopie und häufige assoziierte Ursachen. (Modifiziert nach Guerrini et al. [4])

Klinische Form	Genetische Ursache
Diffuse PNH, nichtsyndromal oder mit Ehlers-Danlos-Syndrom	<i>FLNA</i>
Diffuse PNH mit Mikrozephalie	<i>ARFGEF2</i>
Diffuse syndromale PNH	Duplikation 5p15.33
Frontale PNH	Duplikation 5p15.1
Posteriore PNH	Deletion 5q14.3
Vereinzelte PNH	Deletion 5q14.3
PNH mit Polymikrogyrie und Kleinhirnhypoplasie	Deletion 6q27 (Mutationen im <i>ER-MARD</i> -Gen)
Frontale PNH mit Williams-Syndrom	Deletion 7q11.23
Syndromale posteriore PNH (Van-Maldergem-Syndrom)	<i>DCHS1, FAT4</i>

- Trennung in die Pachygyrie/Agyrie, SBH und LIS mit schwerer Mikrozephalie (Mikrolissenzephalie [MLIS]),
- Gradient der Malformation (diffus, Frontal[parietal]lappen schwerer betroffen als Okzipitallappen, Okzipitalkortex schwerer betroffen als Vorderhirn, vorwiegende Beteiligung der Temporallappen),
- Dicke der betroffenen Hirnrinde (10–20 mm: klassische LIS, 5–10 mm: „dünne“ LIS; 2–4 mm: unauffällige kortikale Schichtdicke) bzw. Dicke der SBH,
- Vorhandensein zusätzlicher Hirnfehlbildungen (Kleinhirnhypoplasie, Balkenagenesie, Hyperplasie des Tectum, Dysgenesie der Basalganglien).

Wichtigste Korrelationen

Die klassische („dicke“) LIS ist häufig und liegt bei fast 80 % der Patienten vor [8]. Dabei zeigen 30 % aller Patienten eine okzipitale Agyrie in Kombination mit einer Pachygyrie in den vorderen Bereichen. Dieses Muster ist fast ausschließlich mit Deletionen bzw. Mutationen des **LIS1-Gens** assoziiert (Abb. 2a, b).

Es wurden 11 % der Patienten mit einer **Tubulinopathie** diagnostiziert. Bei den meisten Patienten mit Mutation eines Tubulingens liegt eine besondere Unterform der Pachygyrie vor, die einen Zwischenstand zwischen LIS und PMG darstellt. Der Kortex ist variabel verdickt (dünner und dicke Bereiche) mit breiten, aber auch kleineren Hirnwunden und einer glatten Grenze zwischen grauer und weißer Substanz. Das Erscheinungsbild ist am besten als **tubulinopathie-assoziierte Dysgyrie** zu bezeichnen [11]. Zusätzlich liegen vielfältige nichtkortikale Fehlbildungen (Agenesie oder Dysplasie des Balkens, Dysgenesie der Basalganglien und Kleinhirnhypoplasie) sowie eine Mikrozephalie vor (Abb. 2c, d). Obwohl das Gesamterscheinungsbild einer Tubulinopathie ziemlich spezifisch ist, kann eine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Tubulingen in der Regel nicht erfolgen.

Die frontalen LIS-Formen sind im Vergleich zu posterioren Formen selten (kumulativ nur 12 %). Sie zeigen aber eine deutliche **Genotyp-Phänotyp-Korrelation**.

Die klassischen, **dicken LIS-Formen** gehen mit Mutationen in den Genen *DCX*, *ACTB* und *ACTG1* einher (Tab. 2). Die „dünnen“ LIS-Formen mit vorwiegender Beteiligung des Vorderhirns gehören zur autosomal-rezessiven LIS, die entweder durch Mutationen in *RELN*- und *VLDLR*-Genen (bei Kombination mit schwerer Kleinhirnhypoplasie, Abb. 2e, f; [12, 13]) oder durch Mutationen im *CRADD*-Gen (bei unauffälligem Zerebellum und Makrozephalie; [14]) verursacht werden.

Eine diffuse SBH (Abb. 2g, h) ist ausschließlich mit Mutationen im *DCX*-Gen assoziiert. Eine partielle SBH, die nur die Frontallappen betrifft, wird ebenfalls durch *DCX*-Mutationen verursacht. Die Ursache einer partiellen SBH im Okzipitallappen bleibt dagegen bisher ungeklärt. Nur bei wenigen Patienten wurden Mosaikmutationen im *LIS1*-Gen gefunden [8].

Bereits nach der Entdeckung der ersten LIS-assoziierten Gene (*LIS1* und *DCX*) wurde bemerkt, dass jedes Gen mit einem **einheitlichen Malformationsgradienten** einhergeht, d. h. mit Ausnahme

Bei 30 % aller Patienten treten okzipitale Agyrie und Pachygyrie in den vorderen Bereichen kombiniert auf

Die Mutation eines Tubulingens bewirkt eine Unterform der Pachygyrie mit Zwischenstand zwischen LIS und PMG

Die „dünnen“ LIS-Formen mit vorwiegender Beteiligung des Vorderhirns gehören zur autosomal-rezessiven LIS

Tab. 2 Häufigkeit und genetische Ursachen der Lissenzephalie. (Modifiziert nach Di Donato et al. [8, 9])

Morphologische Typen der Lissenzephalie	Häufigkeit (%)	Vererbung	Gene	Aufklärung (%)
Diffuse Agyrie mit Kleinhirnhypoplasie (Kortex dick oder dünn)	4	AD/AR	TUBA1A, TUBB2B/CDK5	67
<i>Klassische dicke Lissenzephalie</i>				
Diffuse Agyrie	6	AD/Xchr	Mikrodeletion 17p13.3	97
Agyrie-Pachygyrie p > a (kombiniert)	30	AD	LIS1, TUBA1A (p.R402C)	92
Agyrie-Pachygyrie a > p (kombiniert)	<<1	Xchr	DCX	u*
Pachygyrie p > a	13	AD	LIS1, DYNC1H1, TUBG1, KIF5C	75
Pachygyrie a > p	5	Xchr/AD	DCX/ACTB, ACTG1, DYNC1H1, KIF5C	72
Pachygyrie p > a mit nichtkortikalen Malformationen ^a	5	AD	TUBA1A, TUBB2B, DYNC1H1, KIF2A	90
Pachygyrie a > p mit nichtkortikalen Malformationen	<<1	AD	KIF5C	u
Pachygyrie-SBH a > p	1	AD/Xchr	ACTB, ACTG1, DCX	88
<i>Tubulinopathie(TUB)-assoziierte Dysgyrie</i>				
Dysgyrie p > a	11	AD	TUBA1A, TUBB2B, DYNC1H1, TUBB, TUBB3, TUBA8	66
Dysgyrie a > p	-	AD	KIF5C	-
<i>Subkortikale Bandheterotropie (SBH)</i>				
SBH diffus dick (Bande > 5 mm)	10	Xchr	DCX	95
SBH diffus dünn (Bande < 5 mm)	3	Xchr	DCX	71
SBH partiell p > a (Bande dick oder dünn)	3	AD	LIS1, Mikrodeletion 17p13.3 Mosaik	38
SBH partiell a > p (Bande dick oder dünn)	1	Xchr	DCX	85
<i>Dünne wellenförmige Lissenzephalie</i>				
Pachygyrie a > p dünn mit Kleinhirnhypoplasie ^b	1	AR	RELN, VLDLR	75
Pachygyrie a > p dünn mit unauffälligem Kleinhirn	4	AR	CRADD	30
Pachygyrie t > p > a dünn mit Balkenagenesie und Marklageranomalien	1	Xchr	ARX	97
<i>Mikrolissenzephalie (MLIS)</i>				
MLIS mit Kleinhirnhypoplasie (TUB-Merkmale)	2	AD/AR	TUBA1A, TUBB2B, TUBB3, NDE1	100
MLIS mit MOPD1	<1	AR	RNU4ATAC	u
MLIS Barth-Typ ^c	<1	AR?	None	-

AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, a > p vorwiegend frontale Form, p > a vorwiegend posteriore Form, MOPD1 „microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I“, t > p > a vorwiegende Beteiligung der Temporallappen, TUB Tubulinopathie, Xchr X-chromosomal, u unbekannte Aufklärungsrate, aufgrund einzelner Fallberichte

^aNichtkortikale Malformationen beinhalten Balkenagenesie, dysplastische Basalganglien, Hyperplasie des Tectum, Kleinhirnhypoplasie

^bEine posteriore wellenförmige LIS wurde bisher nicht beobachtet

^cMLIS vom Typ Barth ist eine diffuse Agyrie mit ausgeprägter Hirnstammhypoplasie und einem fast vollständigen Fehlen des Kleinhirns [10]

Die genetische Ursache kann bei 80 % der LIS-Patienten geklärt werden

der diffusen Formen, entweder eine vorwiegend frontale oder eine vorwiegend okzipitale LIS verursacht [15]. Die einzige Ausnahme von dieser Regel stellen Mutationen im DYNC1H1- und KIF5C-Gen dar, die sowohl eine anteriore als auch eine posteriore LIS verursachen.

Nach heutigem Kenntnisstand kann die genetische Ursache bei 80 % der LIS-Patienten geklärt werden. Die häufigsten LIS-assoziierten Gene sind LIS1, DCX, DYNC1H1 und TUBA1A [9]. Die restlichen Gene sind jeweils nur in 1 % der Fälle oder weniger involviert.

Die meisten Patienten weisen keine weiteren Fehlbildungen bzw. Dysmorphiezeichen auf. Klinisch fallen eine z. T. sehr schwere Entwicklungsverzögerung, Trinkschwäche und später eine Epilepsie auf. Zu den syndromalen LIS-Formen gehören das Miller-Dicker-Syndrom (Mikrodeletion 17p13.3), das „Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome“ (Gene ACTB und ACTG1) sowie die X-chromosomale LIS mit Genitalanomalien (ARX-Gen).

Tab. 3 Genetik der „cobblestone malformation“ (COB, häufige Ursachen)

Klinische Formen	Gene
<i>Dystroglykanopathien (gestörte O-Glykosylierung)</i>	
WWS, „MEB disease“, Fukuyama-Muskeldystrophie	POMT1, POMT2, POMGnT1, FKTN, FKRP, LARGE, B3GALNT2, B3GNT1, GTDC2, ISPD, TMEM5
<i>Laminopathien</i>	
Okzipitale COB mit und ohne Muskeldystrophie	LAMA2, LAMB1, LAMC3
<i>N-Glykosylierung-Störungen</i>	
CDG-Iq, Cutis laxa vom Typ Debré	SRD5A3, ATP6VOA2
<i>COB ohne Glykosylierungsstörung</i>	
Bilaterale frontoparietale COB-Malformation, WWS ^a	GPR56, COL4A1 ^a
<p><i>CDG-Iq</i> „congenital disorder of glycosylation type Iq“, <i>MEB-disease</i> „muscle-eye-brain disease“, <i>WWS</i> Walker-Warburg-Syndrom</p> <p>^a<i>Col4a1</i>^{+/Del ex40}-mutante Mäuse zeigen Augenfehlbildungen, neuronale Migrationsstörungen und eine Myopathie, die dem humanen Phänotyp der Dystroglykanopathie entspricht. Zusätzlich wurde bei einem Patienten mit WWS eine potenziell pathogene „Missense“-Variante im <i>COL4A1</i>-GEN gefunden [16]. Die Beteiligung von <i>COL4A1</i> soll noch weiter erklärt werden</p>	

„Cobblestone malformation“

Der „cobblestone malformation“ (COB, Kopfsteinpflastermalformation) liegen eine gestörte Verankerung der Gliazellen sowie eine Übermigration der Neuronen durch Defekte der inneren Hirnhaut (Pia mater) mit erheblicher Störung der kortikalen Schichtung zugrunde [1]. Mit einer einzelnen Ausnahme des *COL4A1*-assozierten Walker-Warburg-Syndroms [16] werden alle COB-Formen autosomal-rezessiv vererbt. Die genetischen Ursachen der COB-Malformation sind vielfältig und lassen sich in folgende 4 Gruppen unterteilen:

- Dystroglykanopathien,
- Laminopathien,
- Defekte der N-Glykosylierung („congenital disorders of glycosylation“, CDG) und
- COB ohne Glykosylierungsstörung.

Die bekannten COB-assozierten Gene fasst □ Tab. 3 zusammen.

Für die klinische Einteilung der COB-Malformation sollen die vorwiegende Beteiligung des Kortex (Frontal- vs. Okzipitallappen), die Morphologie des Kleinhirns und des Hirnstamms, die Beteiligung des Marklagers sowie das Vorhandensein der Muskeldystrophie und Hautveränderungen herangezogen werden. Zusätzlich soll eine Bestimmung der **Kreatinkinase** (CK) erfolgen, da erhöhte Werte einen Hinweis auf Dystroglykanopathien geben.

Dystroglykanopathien

Dystroglykanopathien umfassen die Gruppe der **kongenitalen Muskeldystrophien**, die durch mangelhafte Glykosylierung und fehlerhafte posttranskriptionale Prozessierung von α-Dystroglykan verursacht werden. Biallelische Mutationen in 11 Genen, codierend für verschiedene Glykosyltransferasen, führen zu einem breiten Spektrum von sekundären Dystroglykanopathien: Walker-Warburg-Syndrom (WWS), „Muscle-eye-brain“ (MEB)-Erkrankung, der Fukuyama-Muskeldystrophie [17, 18] sowie den Gliedergürteldystrophien, die durch eine unauffällige geistige Entwicklung und normale Hirnanatomie charakterisiert sind.

Das WWS geht mit einer tiefgreifenden Störung der psychomotorischen Entwicklung, schwerer Epilepsie und einer Kombination von Hirnmalformationen einher. Diese sind: eine ausgeprägte COB, eine schwere Kleinhirnhypoplasie mit pathognomonischer **Hirnstammfehlbildung** („brain-stem kink“, □ Abb. 3a) und ein Hydrozephalus. Zusätzlich liegen **schwere Augenfehlbildungen** vor [17]. Die COB-Malformation bei WWS betrifft die ganze Hirnoberfläche mit einer vollständigen Agyrie, einer glatten Hirnoberfläche und einer unebenen Grenze zwischen Kortex und Marklager mit multiplen kleinen Bündeln von Neuronen, die tief in das Marklager hineinreichen

Mit Ausnahme des *COL4A1*-assoziierten WWS werden alle COB-Formen autosomal-rezessiv vererbt

Es finden sich biallelische, für verschiedene Glykosyltransferasen codierende Mutationen in 11 Genen

Die COB bei WWS betrifft die ganze Hirnoberfläche mit vollständiger Agyrie

Tab. 4 Formen und genetische Ursachen der syndromalen Polymikrogyrie (häufige Ursachen)

Klinische Unterformen	Gene
Angeborene Mikrozephalie	
PMG mit schwerer Mikrozephalie	<i>WDR62, NDE1^a, KATNB1</i>
Pseudo-TORCH (Mikrozephalie und Bandkalzifizierung)	<i>OCLN</i>
Rabopathien (PMG ^a , Mikrozephalie und Balkenagenesie)	<i>RAB18, RAB3GAP1, RAB3GAP2, TBC1D20</i>
Normozephalie/postanale Mikrozephalie	
Chromosomenstörungen	Deletion 1p36.3, 6q26q27, 22q11.2 und weitere [32]
Tubulinopathien ^b	<i>TUBA1A, TUBB2B, TUBB, TUBB3, TUBA8</i>
PMG mit Balkenagenesie	<i>EOMES</i>
PMG mit Mikrozephalie, Aniridie und Mikrophthalmie	<i>PAX6</i>
Goldberg-Shprintzen-Syndrom	<i>KIAA1279</i>
Perisylvische PMG mit Mikrozephalie und Kleinwuchs	<i>RTTN</i>
Joubert-Syndrom mit PMG	<i>AHI1, TCTN1, TMEM216</i>
Adams-Oliver-Syndrom	<i>NOTCH1, DOCK6, EOGT, MYH9, RBPJ</i>
Knobloch-Syndrom	<i>COL18A1</i>
CEDNIK-Syndrom ^c	<i>SNAP29</i>
Stoffwechselstörungen ^d	
Nichtketotische Hyperglycinämie	<i>GLDC, GCSH, AMT</i>
Glutaracidurie Typ II	<i>ETFA, ETFB, ETFDH</i>
Peroxisomale Störungen (Zellweger-Syndrom, neonatale Adrenoleukodystrophie)	<i>PEX1, PXMP3, PEX3, PEX5, PEX6, PEX10, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26</i>
D-bifunktionale Proteindefizienz	<i>HSD17B4</i>
Megalenzephalie	
MCAP	<i>PIK3CA</i>
MPPH	<i>PIK3R2, AKT3, CCDND2</i>
Weaver-Syndrom	<i>EZH2</i>
Thanatophore Dysplasie	<i>FGFR3</i>
Hemimegalenzephalie	<i>AKT3, DEPDC5, PIK3CA, PTEN, MTOR, TSC2</i>

CEDNIK „cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma syndrome“, **MCAP** „megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndrome“, **MPPH** „megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome“, **PMG** Polymikrogyrie

^aDie kortikale Malformation ist am ehesten als PMG-ähnliche Dysgyrie zu beurteilen. Weitere neuropathologische Studien werden benötigt, um eine eindeutige Trennung zu ermöglichen

^bDie Mehrzahl der Patienten zeigt eine Dysgyrie bzw. eine Lissenzephalie. In einigen Fällen ist das Magnetresonanztomographie(MRT)-Bild nicht von einer klassischen PMG zu unterscheiden, sodass eine Analyse der Tubulingene auch bei PMG sinnvoll ist, v. a. bei Vorliegen weiterer typischer Merkmale

^cDie kortikale Malformation ist möglicherweise als „cobblestone malformation“ und nicht als klassische PMG einzuordnen

^dDie kortikale Neuropathologie stimmt mit der klassischen PMG nicht überein, das MRT-Bild kann allerdings einer klassischen PMG sehr ähneln

([3]; □ Abb. 3b). Das Marklager ist häufig auffällig, was in einigen Fällen als **kongenitale Infektion** zugeordnet werden kann, v. a., wenn die COB einer PMG ähnlich aussieht.

Die milderden Formen der Dystroglykanopathien (MEB und Fukuyama-Muskeldystrophie) gehen mit einer milderden COB einher, die überwiegend im frontalen Hirn lokalisiert [1] und häufig schwer von einer PMG zu unterscheiden ist (□ Abb. 3d). Kleinhirn und Hirnstamm sind hypoplastisch (MEB) bzw. unauffällig (Fukuyama-Muskeldystrophie; [17]). Darüber hinaus sind **multiple Kleinhirnzysten** zu diagnostizieren.

Obwohl bisher keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation bekannt ist, sind biallelische **Funktionsverlustmutationen** (Nullmutationen) aller Gene, bis auf *POMGNT1*, in der Regel mit WWS assoziiert [1]. Eine eindeutige klinische Zuordnung des Phänotyps zu einem der 11 Gene ist allerdings nicht möglich.

Mildere Formen der Dystroglykanopathien sind überwiegend im frontalen Hirn lokalisiert

Laminopathien

Diese Gruppe beinhaltet eine okzipitale COB, die autosomal-rezessiv vererbt wird. Klinisch zeigen die Patienten eine geistige Entwicklungsstörung und bei Beteiligung des *LAMA2*-Gens auch eine Muskeldystrophie. Patienten mit Mutationen in den Genen *LAMA2* und *LAMB1* weisen zusätzlich eine z. T. schwere Hypoplasie des Kleinhirns und Hirnstamms auf [19, 20]. Die Mehrzahl der Patienten mit *LAMA2*-Mutationen hat allerdings eine **isolierte Muskeldystrophie** mit unauffälliger Hirnanatomie und altersentsprechender Intelligenz [21]. Die wenigen bisher beschriebenen Patienten mit *LAMB1*-Mutationen waren dagegen schwer geistig betroffen und wiesen eine Beteiligung des Kleinhirns und eine Enzephalozele auf [20]. Die Mutationen im ***LAMC3*-Gen** wurden dagegen bei mild betroffenen Patienten mit einer Absence-Epilepsie und isolierter okzipitaler COB beschrieben [22].

Die wenigen bisher beschriebenen Patienten mit *LAMB1*-Mutationen waren schwer geistig betroffen

Störungen der N-Glykosylierung

Diese Gruppe beinhaltet 2 seltene Syndrome, die mit einer milderden COB, überwiegend in den Frontal- und Temporallappen, sowie **Cutis laxa** assoziiert sind. Dabei handelt es sich um das *SRD5A3*-assoziierte „congenital disorder of glycosylation (CDG) syndrome“ und die autosomal-rezessive Cutis laxa vom Typ Debré, die mit Mutationen im *ATP6V0A2*-Gen assoziiert ist [1, 23]. Beide Erkrankungen gehen mit einem auffälligen Ergebnis der isoelektrischen Fokussierung (IEF) des Serumtransferrins einher, wobei das *SRD5A3*-assoziierte CDG-Syndrom zum Typ 1 und die *ATP6V0A2*-assoziierte Cutis laxa zum Typ 2 gehören [24, 25].

Störungen der N-Glykosylierung gehen mit einem auffälligen Ergebnis der Serum-Transferrin-IEF einher

„Cobblestone malformation“ ohne Glykosylierungsstörung

Biallelische Mutationen im *GPR56*-Gen wurden zunächst als Ursache der bilateralen frontoparietalen PMG beschrieben. Später konnte gezeigt werden, dass die kortikale Fehlbildung einer COB und nicht einer klassischen PMG entspricht [26]. Der frontoparietale Kortex hat dabei eine reduzierte Gyrierung, ist unregelmäßig, verdickt und wird durch multiple radial orientierte Neuronenbündel gebildet (Abb. 3f). Der klassische PMG-Kortex besteht aus multiplen Mikrogyri, die keine einheitliche Orientierung haben. Anzumerken ist, dass der Unterschied zwischen klassischer PMG und der *GPR56*-assoziierten COB sehr dezent ist und die eindeutige klinische Trennung häufig hochauflösender MRT-Aufnahmen bedarf. Darüber hinaus gehen *GPR56*-Mutationen mit einer **typischen Kleinhirnpathologie** einher, die durch multiple zerebelläre Zysten sowie eine ausgeprägte Kleinhirnhypoplasie und -dysplasie charakterisiert ist.

Der frontoparietale Kortex wird durch multiple radial orientierte Neuronenbündel gebildet

Weiterhin ist der Hirnstamm hypoplastisch mit einer Pons-Verflachung. Alle Patienten zeigen eine bilaterale symmetrische, allerdings fleckige, Signalerhöhung im Marklager [26]. Klinisch ist das Syndrom durch eine Muskelhypotonie im ersten Lebensjahr, schwere ID mit fehlender Sprachentwicklung und eine generalisierte Epilepsie gekennzeichnet. Fehlbildungen anderer Organe liegen nicht vor.

Der Hirnstamm ist mit einer Pons-Verflachung hypoplastisch

Polymikrogyrie

Polymikrogyrie (PMG) definiert eine **exzessive Faltung** mit einer Fehlschichtung des Kortex und ist eine der häufigsten und heterogensten kortikalen Fehlbildungen. Die Heterogenität betrifft sowohl die Ursachen als auch deren Entwicklungsmechanismen und die Morphologie [1]. In MRT-Aufnahmen zeigt sich eine **verdickte Hirnrinde** (6–10 mm) mit unebener Hirnoberfläche. Die Grenze zwischen Marklager und grauer Substanz verläuft ungleichmäßig. Die hochqualitativen Aufnahmen bei älteren Kindern (z. B. „inversion recovery“) und v. a. die Aufnahmen mit einem Ultrahochfeldsystem (7 T) lassen sogar die einzelnen Mikrogyri und Mikrofurchen erkennen [4].

Die Grenze zwischen Marklager und grauer Substanz verläuft bei der PMG ungleichmäßig

Für PMG wurden mehrere Klassifikationssysteme entwickelt. Morphologisch werden bi- und unilaterale Formen sowie folgende Verteilungsmuster unterschieden:

- perisylvische PMG,
- generalisierte PMG,
- PMG mit PNH,
- frontale (einschließlich frontoparietale) PMG,

Der perisylvische Kortex ist bei PMG am häufigsten betroffen

- parasagittale parietookzipitale PMG und
- seltene PMG-Muster.

Bei vermutlich bis zu 15 % der Patienten liegt der PMG eine angeborene CMV-Infektion zugrunde

Klinisch fallen die Patienten durch eine frühmanifestierende progradierte Innenohrschwerhörigkeit auf

Die zweithäufigste Unterform der PMG geht mit Schizenzephalie einher

Mutationen im PIK3R2-Gen erklären bis zu 15 % der Fälle mit isolierter bilateraler perisylvischer PMG

Der perisylvische Kortex ist am häufigsten betroffen [27]. Sowohl uni- als auch bilaterale PMG-Formen haben eine hohe Rate von **nichtkortikalen Hirnfehlbildungen**, v. a. Signalerhöhungen des Marklagers, Ventrikulomegalien, Balkenagenesien und Kleinhirnhypoplasien [27].

Die aktuell geltende Klassifikation der kortikalen Malformationen unterscheidet 4 Gruppen und fasst die potenziellen Ursachen der PMG zusammen [1]:

- PMG und/oder Schizenzephalie und/oder Kalzifizierungen, am ehesten als Folge einer vorgeburtlichen Infektion oder vaskulären Disruption,
- isolierte PMG genetischer oder disruptiver Ursache,
- PMG im Rahmen der komplexen Fehlbildungssyndrome geklärter oder ungeklärter genetischer Ursache,
- PMG bei Stoffwechselstörungen.

Exogene Ursachen

Die häufigste exogene Ursache der PMG, die vermutlich bei bis zu 15 % der Patienten zugrunde liegt, ist eine angeborene Zytomegalievirus(CMV)-Infektion (W.B. Dobyns, pers. Kommunikation). Neben PMG, die sowohl lokalisiert, am ehesten perisylvisch, als auch generalisiert, vorliegen kann, zeigen Patienten mit einer pränatalen CMV-Infektion multiple intrakranielle periventrikuläre Kalzifizierungen, eine bilaterale, aber häufig asymmetrische Leukenzephalopathie, eine Ventrikulomegalie und eine Kleinhirnhypoplasie ([3]; □ Abb. 4c, d).

Klinisch fallen die Patienten durch eine frühmanifestierende progrediente Innenohrschwerhörigkeit auf. Zur Bestätigung der Diagnose dient ein direkter Nachweis der **viralen DNA** im Urin oder in Speichelflüssigkeit, der allerdings nur in den ersten 3 Lebenswochen möglich ist. Retrospektiv kann die Verdachtsdiagnose mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus der Trockenblutkarte des Neugeborenenscreenings gestützt werden. Ein negatives Ergebnis schließt das Vorliegen einer kongenitalen CMV-Infektion nicht aus und weist lediglich darauf hin, dass zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine Virämie bestand. Weitere Infektionen, wie Toxoplasmose, Lues oder mit dem Varicella-zoster-Virus, wurden gelegentlich als potenzielle Ursache der PMG berichtet, sind aber im Vergleich zum CMV äußerst selten. Die **vorgeburtliche Zikavirusinfektion** kann sich neben der ausgeprägten Mikrozephalie auch mit auffälliger Gyrierung äußern, die am ehesten als PMG zu klassifizieren ist. Ein wichtiges differenzialdiagnostisches Merkmal ist die subkortikale Lokalisation der Kalzifizierungen [28].

Die zweithäufigste Unterform der PMG geht mit Schizenzephalie einher (SCH; □ Abb. 4e, f). Schizenzephalie ist als eine Spaltbildung des Großhirns definiert. Diese kann entweder offen oder geschlossen sein, wobei die Ränder der Spalte von einer PMG umgeben sind. Zusätzlich können weitere PMG-Areale, sowohl in denselben als auch in der kontralateralen Hemisphäre, vorliegen. Neueste Studien haben die mutmaßliche Rolle der Mutationen im EMX2-Gen als häufige Ursache der SCH widerlegt, sodass SCH aktuell als Folge einer pränatalen **vaskulären Disruption** gesehen wird [1]. Die Ursachen eines vaskulären Ereignisses sind vielfältig und beinhalten niedriges mütterliches Alter, Drogen (v. a. Kokainkonsum) sowie monozygote Zwillingsschwangerschaften [29]. Diese Formen haben kein erhöhtes Wiederholungsrisiko.

Anzumerken ist v. a. die monogen autosomal-dominante Form der vaskulären Disruption infolge von **COL4A1-Mutationen** [30]. Hinweisend auf eine COL4A1-assoziierte Erkrankung sind neben der SCH eine ausgeprägte statische Leukenzephalopathie, Porenzephalien unterschiedlicher Lokalisationen, einschließlich Kleinhirnspalten sowie ein direkter Nachweis multipler intrazerebraler Blutungen.

Isolierte Polymikrogyrie

Eine PMG ohne SCH und Kalzifizierungen bei nichtsyndromalen Patienten wird, wie oben beschrieben, anhand der **Verteilungsmuster** klassifiziert [1, 27]. Eine 2015 veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass postzygotische und konstitutionelle Mutationen im PIK3R2-Gen bis zu 15 %

der Fälle mit einer isolierten bilateralen perisylvischen PMG erklären [31]. Bislang bleibt allerdings die Ursache bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten unbekannt.

Polymikrogyriesyndrome und Stoffwechselerkrankungen

Die **hohe Heterogenität** der PMG führt dazu, dass bisher keine einheitliche Klassifikation der syndromalen PMG-Formen erarbeitet werden konnte. Eine mögliche Strategie im klinischen Alltag ist eine Unterteilung in PMG bei:

- schwerer angeborener Mikrozephalie (Abb. 4a, b),
- Normozephalie bzw. milder oder postnataler Mikrozephalie und
- Megalenzephalie.

Aufgrund der Häufigkeit von 22q11.2-Deletion und anderen Mikrodeletionen bei PMG-Patienten ist die Durchführung einer Array-CGH relativ früh im diagnostischen Algorithmus zu empfehlen. Die häufigsten genetischen Ursachen in jeder Gruppe fasst Tab. 4 zusammen.

Fazit für die Praxis

- Da *FLNA*-Mutationen weitgehend die häufigste Ursache einer diffusen PNH sind, soll als Erstes das *FLNA*-Gen analysiert werden.
- Einige morphologische LIS-Typen zeigen eine starke Genotyp-Phänotyp-Korrelation, sodass bei korrekter klinischer Einteilung die gezielte Einzelgendiagnostik zu einer hohen Aufklärungsrate führt. Weitere LIS-Formen zeigen eine größere Heterogenität und können durch Mutationen in großen Genen wie dem 78 Exons umfassenden *DYNC1H1*-Gen verursacht sein, wodurch eine Paneldiagnostik zielführender als eine Einzelgendiagnostik erscheint.
- Bei der Verdachtsdiagnose einer Dystroglykanopathie mit COB stellt eine Panelsequenzierung aller bekannten Gene die Methode der Wahl dar.
- Bei Patienten mit PMG soll als erster Schritt eine Dokumentation des Kopfumfangs zur Geburt und zum Zeitpunkt der Vorstellung erfolgen. Bei Patienten mit PMG und normalem Kopfumfang bzw. milder oder postnataler Mikrozephalie ohne eindeutige Hinweise auf eine bestimmte Mendel-Erkrankung sollten ein Hörtest, eine Untersuchung der Neugeborenentrockenblutkarte auf CMV sowie eine Array-CGH-Analyse durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse



Dr. med. N. Di Donato
Institut für klinische Genetik, TU Dresden
Fetschersstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
nataliya.didonato@uniklinikum-dresden.de

Danksagung. Ich bedanke mich bei William B. Dobyns und Gabrielle Hahn für das Bereitstellen der MRT-Aufnahmen. Außerdem danke ich Joseph Porrmann und Arne Jahn für das kritische Gegenlesen und die hilfreichen Korrekturen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Di Donato gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag ist eine Übersicht der aktuellen Literatur und beinhaltet keine direkten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Studien am Menschen aus eigenen Publikationen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, 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.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz befügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI et al (2012) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135:1348–1369
2. Barkovich AJ (2014) Diagnostic imaging: pediatric neuroradiology. Elsevier, Amsterdam
3. Barkovich AJ, Raybaud C (2011) Pediatric neuroimaging. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
4. Guerrini R, Dobyns WB (2014) Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol.* [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70040-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70040-7)
5. Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB et al (2006) Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain* 129:1892–1906
6. Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M et al (2004) Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. *Nat Genet* 36:69–76
7. Cappello S, Gray MJ, Badouel C et al (2013) Mutations in genes encoding the cadherin receptor-ligand pair DCHS1 and FAT4 disrupt cerebral cortical development. *Nat Genet* 45:1300–1308
8. Di Donato N, Chiari S, Mirzaa GM et al (2017) Lissencephaly: expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Genet A.* <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38245>
9. Di Donato N, Timms AE, Aldinger KA et al (2017) Sequencing of 17 genes detects mutations in 81 percent of 811 patients with lissencephaly. *Genet Med: imDruck*
10. Barth PG, Mullaart R, Stam FC et al (1982) Familial lissencephaly with extreme neopallial hypoplasia. *Brain Dev* 4:145–151
11. Cushion TD, Dobyns WB, Mullins JG et al (2013) Overlapping cortical malformations and mutations in TUBB2B and TUBA1A. *Brain* 136:536–548
12. Boycott KM, Flavelle S, Bureau A et al (2005) Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet* 77:477–483
13. Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al (2000) Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 26:93–96
14. Di Donato N, Jean YY, Maga AM et al (2016) Mutations in CRADD result in reduced caspase-2-mediated neuronal apoptosis and cause megalencephaly with a rare lissencephaly variant. *Am J Hum Genet* 99:1117–1129
15. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME et al (1999) Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 53:270–277
16. Labelle-Dumais C, Dilworth DJ, Harrington EP et al (2011) COL4A1 mutations cause ocular dysgenesis, neuronal localization defects, and myopathy in mice and Walker-Warburg syndrome in humans. *PLoS Genet* 7:e1002062
17. Sparks SE, Quijano-Roy S, Harper A et al (1993) Congenital muscular dystrophy overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K (Hrsg) GeneReviews(R). University of Washington, Seattle
18. Waite A, Brown SC, Blake DJ (2012) The dystrophin-glycoprotein complex in brain development and disease. *Trends Neurosci* 35:487–496
19. Philpot J, Cowan F, Pennock J et al (1999) Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscul Disord* 9:81–85
20. Radmanesh F, Caglayan AO, Silhavy JL et al (2013) Mutations in LAMB1 cause cobblestone brain malformation without muscular or ocular abnormalities. *Am J Hum Genet* 92:468–474
21. Quijano-Roy S, Sparks SE, Rutkowski A (1993) LAMA2-related muscular dystrophy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K (Hrsg) GeneReviews(R). University of Washington, Seattle
22. Radner S, Banos C, Bachay G et al (2013) beta2 and gamma3 laminins are critical cortical basement membrane components: ablation of Lamb2 and Lamc3 genes disrupts cortical lamination and produces dysplasia. *Dev Neurobiol* 73:209–229
23. Morava E, Wopereis S, Coucke P et al (2005) Defective protein glycosylation in patients with cutis laxa syndrome. *Eur J Hum Genet* 13:414–421
24. Cantagrel V, Lefebvre DJ, Ng BG et al (2010) SRD5A3 is required for converting polyproprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell* 142:203–217
25. Van Maldergem L, Dobyns W, Kornak U (1993) ATP6VOA2-related cutis laxa. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K (Hrsg) GeneReviews(R). University of Washington, Seattle
26. Bahi-Buisson N, Poirier K, Boddaert N et al (2010) GPR56-related bilateral frontoparietal polymicrogyria: further evidence for an overlap with the cobblestone complex. *Brain* 133:3194–3209
27. Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT et al (2010) Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain* 133:1415–1427
28. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB et al (2017) Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *Jama Pediatr* 171:288–295
29. Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V et al (2005) Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 137:181–189
30. Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS et al (2015) The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med* 17:843–853
31. Mirzaa GM, Conti V, Timms AE et al (2015) Characterisation of mutations of the phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit, PIK3R2, in perisylvian polymicrogyria: a next-generation sequencing study. *Lancet Neurol* 14:1182–1195
32. Sajan SA, Fernandez L, Nieh SE et al (2013) Both rare and de novo copy number variants are prevalent in agenesis of the corpus callosum but not in cerebellar hypoplasia or polymicrogyria. *PLoS Genet* 9:e1003823

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Nach welchem Prinzip wird die aktuelle Klassifikation der kortikalen Fehlbildungen aufgebaut?

- Der Klassifikation liegen die wichtigsten Entwicklungsschritte der Embryogenese (neuronale Proliferation, Migration und Organisation) zugrunde.
- Die Klassifikation berücksichtigt überwiegend die typischen MRT-Merkmale.
- Die Klassifikation richtet sich nach den bekannten genetischen Ursachen.
- Im Klassifikationssystem wird der Schwergrad der neurologischen Beeinträchtigung zusammengefasst.
- Es handelt sich um eine anatomische Klassifikation.

? Welche Aussage in Bezug auf die COB ist richtig?

- Es handelt sich um eine Störung der Zellproliferation während der Embryonalentwicklung.
- COB ist kein typisches Merkmal einer Dystroglykanopathie.
- COB wird durch pränatale Infektionen verursacht.
- Es handelt sich um eine Störung der terminalen Phase der neuronalen Migration mit einer Übermigration der Neuronen durch die Defekte der inneren Hirnhaut.
- Bei der COB handelt es sich um eine Störung der finalen Organisation des Kortex ähnlich einer PMG.

? Vorgestellt wird ein 5-jähriges Mädchen mit moderater Entwicklungsverzögerung und Epilepsie. Welches Vorgehen soll bei Anfertigung der MRT-Aufnahmen gewählt werden?

- Bis zum Alter von 8 Monaten haben MRT-Aufnahmen keine Aussagekraft und sind daher nicht notwendig.

- Es sollen u. a. die T1-gewichteten volumetrischen Sequenzen angefertigt werden.
- Die Sequenzen der Wahl sind die T2-gewichteten Sequenzen in der Frontalebene.
- Auf die Aufnahmen in der sagittalen Ebene kann verzichtet werden.
- Da die FLAIR-Sequenz den besten Kontrast zwischen der weißen und der grauen Substanz bittet, sollen diese Aufnahmen in mehreren Ebenen angefertigt werden.

? Ihnen wird ein 13-jähriges Mädchen mit fokaler Epilepsie vorgestellt. Die bisherige Entwicklung war unauffällig. Nach Beginn der Epilepsie im 12. Lebensjahr wird ein geringer Leistungsverlust berichtet. Die Epilepsie spricht gut auf die Medikamente an. Eine körperliche Untersuchung ergab einen unauffälligen Befund mit altersentsprechenden Körpermaßen. Welcher MRT-Befund ist am ehesten zu erwarten?

- Multiple symmetrische Noduli entlang beider Seitenventrikel mit relativer Aussparung der Unterhörner
- Eine diffuse Agyrie mit Balkenagenesie und Kleinhirnhypoplasie
- Eine generalisierte PMG mit erweiterten äußeren Liquorräumen und einer Balkenagenesie
- Eine deutlich reduzierte Gyrierung mit verdicktem und unregelmäßigem Kortex in beiden Frontal- und Parietallappen, multiple Kleinhirnzysten sowie eine Leukenzephalopathie
- Eine frontalbetonte Pachygryie mit nur moderat verdicktem Kortex und ausgeprägter Kleinhirnhypoplasie

? Welche Diagnostik ist bei einer diffusen SBH indiziert?

- Eine Chromosomenanalyse mit anschließender Array-CGH-Analyse
- Eine Exom- bzw. eine Panelsequenzierung mit multiplen entwicklungsrelevanten Genen
- Eine Panelsequenzierung mit den migrationsrelevanten Genen (am wichtigsten sind *LIS1*, *DCX*, *TUBA1A*, *DYNC1H1*).
- Ausschluss einer peroxisomalen Störung
- Analyse des *DCX*-Gens mittels Sequenzierung und MLPA (bzw. einer anderen Methode zur Dosisanalyse)

? Welche Aussage in Bezug auf Tubulinopathie ist falsch?

- Viele Patienten zeigen eine kortikale Fehlbildung, die am besten als Zwischenstand zwischen Pachygryie und PMG zu beschreiben ist.
- Balkenagenesie, Kleinhirn- und Hirnstammhypoplasie, Hyperplasie des Tectum und Dysplasie der Basalganglien können in verschiedenen Kombinationen vorliegen.
- Es lässt sich klinisch eindeutig unterscheiden, welches der Tubulingene bei einem konkreten Patienten involviert ist.
- Mutationen in Tubulingenen liegen auch bei Patienten mit einer Mikrolissenzephalie vor.
- Bei ca. 60 % der Patienten mit dem klinischen V. a. Tubulinopathie kann die ursächliche Mutation identifiziert werden.

? Sie beraten eine Familie mit einem einjährigen Jungen mit ausgeprägter Trinkschwäche, Muskelhypotonie und schwerer Entwicklungsverzögerung mit Fehlen aller Entwicklungsmei-

lensteine. Im 7. Lebensmonat wurde die Diagnose eines West-Syndroms gestellt. Seit dem 8. Monat wird das Kind über eine perkutane endoskopische Gastrostomiesonde ernährt. Ein Schädel-MRT ist auswärts erfolgt und wurde als eine ausgeprägte kortikale Dysplasie befunden. Die Körpermaße liegen knapp unter der Norm, mit einem Kopfumfang von minus 2,7 SDS (SDS: „standard deviation score“). Die Geburtsmaße waren normal. Sie finden keine spezifischen Dysmorphiezeichen. Während der Reevaluation der MRT-Bilder sehen Sie das Bild einer Pachygyrie, die sich frontotemporoparietal ausdehnt und in eine komplett Agyrie in den beiden Okzipitallappen übergeht. Der Kortex ist 15–20 mm dick. Der Balken ist mild dysmorph, aber komplett angelegt. Bis auf eine minimale Hypoplasie des Kleinhirnwurms stellen Sie keine weiteren Anomalien fest. Ihr Vorgehen:

- Sie informieren die Familien, dass es sich hochwahrscheinlich um eine angeborene CMV-Infektion handelt und lassen überprüfen, ob die Trockenblutkarte in dem zuständigen Stoffwechsellebor noch verfügbar ist.
- Sie vermuten eine Dystroglykanopathie und weisen das Kind für eine Muskelbiopsie ein.
- Sie informieren die Familie, dass der MRT-Befund keinen eindeutigen Hinweis für die klinische Diagnosestellung erbracht hat. Aufgrund des weiterhin bestehenden Kinderwunsches und einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine rezessive Erkrankung empfehlen Sie eine Ganzexomsequenzierung.
- Sie veranlassen eine Array-CGH-Analyse und besprechen, dass bei einem unauffälligen Befund anschließend eine Analyse des *LIS1*-Gens erfolgt. Sie informieren die Eltern, dass es sich höchstwahrscheinlich um eine De-novo-Mutation handelt.

- Sie besprechen das mögliche Vorliegen einer X-chromosomal Erkrankung und veranlassen eine Analyse des *FLNA*-Gens beim Kind und bei seiner Mutter.

Welche Aussage in Bezug auf die Untersuchung des Kindes mit einer PMG trifft zu?

- Bei der isolierten PMG sind Mutationen im *PIK3R2*-Gen in über 80 % ursächlich.
- Für die Planung der weiteren Diagnostik soll zunächst eine Kopfumfangmessung erfolgen. Zusätzlich sollen die früheren Befunde bezüglich der Geburtsmaße und des Kopfwachstums eingeholt werden.
- Da es sich überwiegend um Folgen einer CMV-Infektion handelt, ist auch bei unauffälliger Trockenblutkarte eine weitere genetische Diagnostik wenig erfolgversprechend.
- Eine Analyse auf peroxisomale Störungen ist nicht indiziert, da das MRT-Erscheinungsbild einer PMG nicht ähnlich ist.
- Bei der zweithäufigsten Form der PMG mit Schizenzephalie ist die Mutation im *EMX2*-Gen eine häufige Ursache.

Welche Aussage in Bezug auf GPR56-assoziierte frontoparietale COB trifft nicht zu?

- Die GPR56-assoziierte Malformation wird autosomal-rezessiv vererbt.
- Die GPR56-assoziierte Malformation kann auch als eine bilaterale frontoparietale PMG beschrieben werden, da das MRT-Bild mit einer klassischen PMG überlappt.
- Die GPR56-assoziierte Malformation ist eine isolierte kortikale Fehlbildung. Andere Hirnauffälligkeiten sind nicht typisch.
- Die GPR56-assoziierte COB geht mit einer Kleinhirnhypoplasie, Zysten des Kleinhirns sowie multiplen Signalerhebungen des Marklagers einher.
- Die GPR56-assoziierte Malformation ist durch eine vorwiegende Beteiligung des frontotemporoparietalen Kortex charakterisiert.

Sie beraten die Eltern eines 10-jährigen Mädchens mit schwerer ID und Epilepsie, das erste Kind blutsverwandter Eltern. Im MRT wurden multiple periventrikuläre Noduli gesehen. Der Kopfumfang am Tag der Vorstellung lag bei minus 7,9 SDS. Der Befund der genetischen Analyse des *FLNA*-Gens liegt Ihnen am Beratungstag vor. Es wurde eine heterozygote Variante NM_001456.3(*FLNA*):c.7133 A > G, p.(Asp2378Gly) festgestellt, die bisher weder im Zusammenhang mit PNH noch mit anderen *FLNA*-assoziierten Erkrankungen beschrieben wurde. Die ExAC-Frequenz („exome aggregation consortium“) liegt bei 0,000023 (2-mal gesehen); die Vorhersageprogramme beurteilen die Variante als möglicherweise pathogen. Die Reevaluation der MRT-Bilder ergab das Vorliegen einer bilateralen diffusen PNH bei ausgeprägter Mikrozephalie und vereinfachter Gyrierung. Ihr Vorgehen?

- Sie veranlassen eine elterliche Analyse auf die festgestellte *FLNA*-Variante. Soll die Variante de novo aufgetreten sein, wird die Diagnose einer *FLNA*-assoziierten PNH gestellt.
- Sie verzichten auf die elterliche Analyse. Die Diagnose einer *FLNA*-assoziierten PNH ist mit Nachweis der Mutation NM_001456.3(*FLNA*):c.7133 A > G, p.(Asp2378Gly) bestätigt.
- Sie beurteilen die *FLNA*-Variante als benigne und vervollständigen die Diagnostik mit einer Chromosomenanalyse.
- Sie beraten die Familie, dass die Fehlbildung höchstwahrscheinlich durch eine vorgeburtliche Infektion verursacht wurde.
- Sie beurteilen die festgestellte *FLNA*-Veränderung als eine Variante unklarer Signifikanz. Aufgrund der schweren geistigen Beeinträchtigung, schweren Mikrozephalie und bekannter Konsanguinität der Eltern vermuten Sie eine seltene PNH-Form und lassen das *ARFGEF2*-Gen untersuchen.