

Neuronale Migrationsstörungen: Klinik und Molekulargenetik der Lissenzephalien

G. Uyanik¹
U. Hehr²
L. Aigner^{1,3}
J. Winkler¹

Neuronal Migration Disorders: Clinic and Molecular Genetics of Lissencephalies

Zusammenfassung

Lissenzephalien sind eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe zerebraler Fehlbildungen. Sie sind durch eine fehlende Reifung der kortikalen Gyrierung charakterisiert und Folge embryonaler neuronaler Migrationsstörungen. Es werden isolierte Lissenzephalien von syndromalen Lissenzephalien unterschieden, die mit weiteren zerebralen Fehlbildungen oder anderen Organmanifestationen einhergehen können. Klinisch stehen das Auftreten epileptischer Anfälle sowie eine unterschiedlich ausgeprägte mentale Retardierung im Vordergrund. Es wurden kausal bereits mehrere Gene für verschiedene Formen der isolierten Lissenzephalien identifiziert, wobei der Nachweis weiterer lissenzephalieassoziierter Gene zu erwarten ist.

Abstract

Lissencephalies are a clinically and genetically heterogeneous group of cerebral malformations characterized by the lack of cortical organization due to impaired neuronal migration during embryogenesis. Lissencephalies are divided into isolated forms and syndromic forms that are associated with additional cerebral malformations and multi-organ dysfunction. Clinically, epileptic seizures as well as mental retardation are present in affected patients. Several genes were recently identified to be causally linked to different forms of isolated lissencephalies and systematic mutational analysis may reveal new lissencephally associated genes.

Einleitung

Bei der Entwicklung der räumlichen und funktionellen Architektur des Gehirns spielen Proliferation und Migration neuronaler Vorläuferzellen eine entscheidende Rolle. Das exakte zeitlich sowie räumlich abgestimmte Zusammenspiel dieser Prozesse bestimmt den Aufbau und die Funktionalität des Zentralnervensystems (ZNS) [1]. Störungen führen zu Fehlentwicklungen mit ei-

ner defekter Hirnarchitektur und/oder -funktion. Klinisch sind diese Syndrome häufig durch epileptische Anfälle und mentale Retardierung gekennzeichnet [2–4]. Durch die verbesserte MR-Bildgebung lassen sich bereits gering ausgeprägte Gehirnefehlbildungen gut erkennen. In Verbindung mit neuen Erkenntnissen der Neurogenetik sowie der Gehirnentwicklung werden diese Fehlbildungen phäno- und genotypisch besser charakterisierbar [5].

Institutsangaben

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie (Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Bogdahn) der Universität Regensburg im Bezirksklinikum

² Zentrum für gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik, Regensburg

³ VW-Nachwuchsgruppe der Universität Regensburg

Danksagung

Wir danken Prof. Dr. med. U. Bogdahn für seine fortwährende Unterstützung. Diese Arbeit wurde in Teilen von der „Regensburger Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät“ (ReForM; Universität Regensburg), der Volkswagen-Stiftung (Hannover, Germany), und der Fritz-Thyssen-Stiftung (Köln, Germany) gefördert. G. Uyanik ist Stipendiat des ReForM-Programms

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler · Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum · Universitätsstraße 84 · 93053 Regensburg
E-mail: juergen.winkler@klinik.uni-regensburg.de

Bibliografie

Akt Neurol 2003; 30: 328–334 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0302-4350

Tab. 1 Klassifikation der neuronalen Migrationsstörungen (modifiziert nach Barkovich et al. 2001)

A) Lissenzephalie-/subkortikales Bandheterotopiespektrum (Lissenzephalie Typ I)

klassische Lissenzephalie (Agyrie-Pachygyrie) und subkortikale Bandheterotopie (SBH)

- Miller-Dieker-Syndrom (MDS)
- Lissenzephalie oder SBH mit LIS1-Mutationen
- Lissenzephalie oder SBH mit DCX-Mutationen

Lissenzephalie mit Corpus-callosum-Agenesie (LACC)

- X-chromosomale LACC mit abnormen Genitalien (XLAG)

Lissenzephalie mit zerebellärer Hypoplasie (LCH)

- LCH mit RELN-Mutationen

B) „Cobblestone“-Lissenzephalie (Lissenzephalie Typ II)

„Cobblestone“-Lissenzephalie ohne weitere Anomalien (CLO)

Fukuyama-kongenitale Muskeldystrophie (FCMD)

Walker-Warburg-Syndrom (WWS)

Muscle-Eye-Brain-Disease (MEB)

C) Heterotopien (subependymal, subkortikal, marginal glioneuronal)

periventriculäre noduläre Heterotopie (PNH)

In dem vorliegenden Artikel soll ein Überblick über Klinik und Molekulargenetik *neuronaler Migrationsstörungen* gegeben werden (Tab. 1).

Physiologische Gehirnentwicklung und Migration neuronaler Vorläuferzellen

Grundprinzipien der Gehirnentwicklung lassen sich an der Entstehung des zerebralen Kortex verdeutlichen (Abb. 1). Durch Proliferation von Stammzellen in der Ventrikulärschicht, die Wand der Seitenventrikel, entstehen beginnend mit der fünften Embryonalwoche neuronale Vorläuferzellen. Diese wandern entlang Faserstrukturen der radialen Gliazellen erhebliche Distanzen in Richtung der Gehirnoberfläche und bilden dort die sechs Schichten des Kortex. Die Initiierung der Zellmigration, die Migration selbst und das rechtzeitige Anhalten der migrierenden Zellen sind dabei durch intra- sowie extrazelluläre Faktoren reguliert [6].

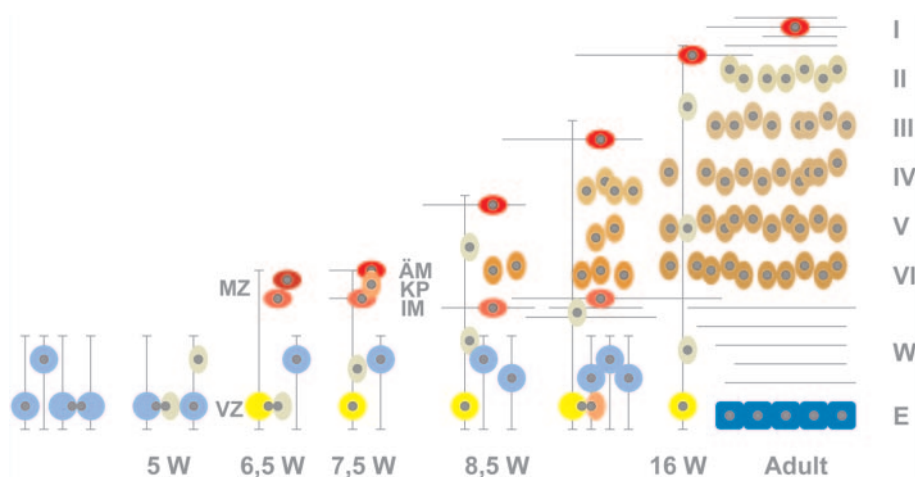


Abb. 1 Die ersten neuronalen Vorläuferzellen (auch Neuroblasten genannt) wandern während der 5. – 7. Schwangerschaftswoche von der ventrikulären Zone (VZ) aus und bilden die frühe Marginalzone (MZ). Die darauf folgenden Neuroblasten wandern in die frühe Marginalzone ein, bilden die Korkalplatte (KP) und spalten die Marginalzone in eine äußere Molekularschicht (ÄM) und in eine innere Schicht (IM), die spätere Lamina VI. Weitere Neuroblasten wandern in die Korkalplatte in der Reihenfolge ein, dass die später gebildeten Zellen die bereits vorhandenen Schichten durchwandern. Dies führt letztendlich zu einer massiven Verdickung und Oberflächenvergrößerung des Kortex, was die Gyrierung der Gehirnrinde während der 26. bis zur 28. Schwangerschaftswoche induziert.

Tab. 2 Neuroradiologische Schweregrade der Lissenzephalien

Grad 1 a, b	komplette Agyrie
Grad 2 a, b	Agyrie mit geringer Faltenbildung okzipital oder frontal
Grad 3 a, b	Agyrie und Pachygyrie
Grad 4 a, b	diffuse Pachygyrie oder Pachygyrie mit größeren oder normalen Sulci
Grad 5 a, b	Pachygyrie und subkortikale Bandheterotopie
Grad 6 a, b	nur subkortikale Bandheterotopie

a) posterior-anteriorer Gradient, b) anterior-posteriorer Gradient

Lissenzephalien

Lissenzephalien gelten als die klassischen, durch Migrationsstörungen hervorgerufenen zerebralen Fehlbildungen. Das gemeinsame Charakteristikum der Lissenzephalien ist eine glatte Gehirnoberfläche (*lissos* = glatt). Dabei kann die Gyrierung der Hirnoberfläche fehlen (Agyrie) oder vergrößert sein (Pachygyrie). Ebenfalls charakteristisch für diese Fehlbildungen ist eine kortikale Verdickung verbunden mit pathologischer Schichtung (Abb. 2a). Anhand von Bildgebungsmerkmalen werden unterschiedliche Schweregrade der Lissenzephalien definiert (Tab. 2).

In der Literatur wird die Häufigkeit von Lissenzephalien zwischen 1:20000 und 1:100000 angegeben. Durch den Einsatz hochauflösender MR-Untersuchungen werden inzwischen auch subtile sowie räumlich begrenzte Varianten entdeckt, so dass die Häufigkeit sicher höher einzustufen ist.

Während phänotypisch identisch imponierende Lissenzephalien durch Mutationen in unterschiedlichen Genen verursacht sein können (genetische Heterogenität), wurden bei Patienten mit Lissenzephalien inzwischen auch Mutationen in Genen nachgewiesen, die bisher mit anderen Erkrankungen assoziiert wurden.

Lissenzephalie-/subkortikales Bandheterotopiespektrum

Klassische Lissenzephalien können isoliert oder gemeinsam mit weiteren Fehlbildungen des Gehirns beziehungsweise anderer Organsysteme vorkommen.



Abb. 2a Lissenzephalie mit Verdickung des Kortex und Vergrößerung der Gyrierung (Pachygyrie) mit frontaler Betonung infolge einer *DCX*-Mutation bei einem Jungen.

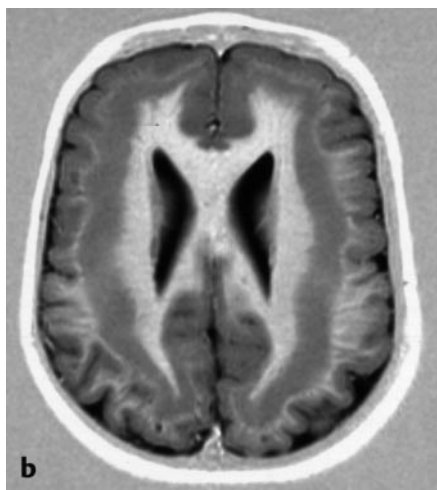


Abb. 2b Subkortikale Bandheterotopie, „Double-Kortex-Syndrom“, bei einer weiblichen heterozygoten *DCX*-Mutationsträgerin.

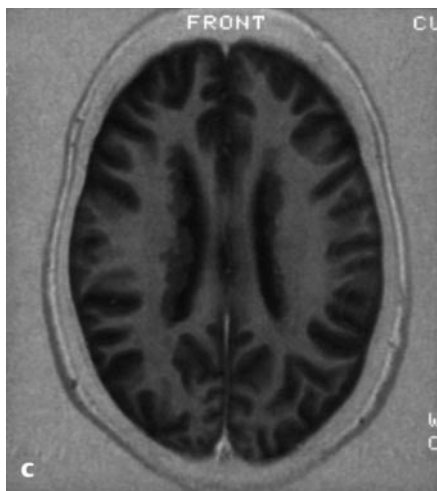


Abb. 2c Bilaterale, periventriculäre, noduläre Heterotopie mit diffusem Verteilungsmuster verursacht durch eine *Filamin-A*-Mutation.

Die bekannteste Manifestation einer syndromalen Lissenzephalie ist das Miller-Dieker-Syndrom (MDS). MDS-Patienten sind durch charakteristische Gesichtsdysmorphien (prominente Stirn, Einbuchtungen der Schläfen, kurze Nase mit antevvertierten Nasenlöchern, schmale Oberlippe) gekennzeichnet, wobei zusätzlich kardiale Fehlbildungen sowie Omphalozelen gefunden werden. Ca. 90% der MDS-Patienten weisen eine mikroskopisch sichtbare oder eine submikroskopische Deletion der chromosomalen Region 17p13.3 einschließlich des *LIS1*-Gens auf.

Lissenzephalie durch Mutationen im *LIS1*-Gen

Das mit MDS assoziierte *LIS1*-Gen wurde 1993 isoliert [7]. Es kodiert für die α -Untereinheit der *Platelet-Activating Factor Acetylhydroxylase* (*PAFAH1B1*), deren pathophysiologische Bedeutung für das MDS noch ungeklärt ist [8,9]. Funktionelle Analysen des *LIS1*-Gens weisen jedoch auf eine Rolle im Rahmen des Zytoskeltumbaus hin, dem eine entscheidende Bedeutung bei der Zellmigration zugeschrieben wird. Sowohl das MDS als auch die *LIS1*-assoziierten isolierten Lissenzephalien werden autosomal dominant vererbt.

Das *LIS1*-Gen besteht aus 11 Exons, welche über einen Bereich von 80 kB die 411 Aminosäuren des *PAFAH1B1* kodieren. Ca. 40% aller Patienten mit isolierter Lissenzephalie weisen eine mittels FISH nachweisbare *LIS1*-Deletion auf. Darüber hinaus wurden bei Patienten mit isolierter Lissenzephalie bisher über 30 Mutationen im *LIS1*-Gen beschrieben [10,11]. Während die beobachteten *Nonsense*-Mutationen die Translation vorzeitig beenden (trunkierende Mutation), führen *Missense*-Mutationen in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Änderung der Proteinstruktur funktionell wichtiger Domänen. *Missense*-Mutationen können somit als „milde Mutationen“ nur zu einer gering ausgeprägten *PAFAH1B1*-Funktionseinschränkung führen, was mit einem milderen Phänotyp verbunden ist [10].

Lissenzephalie durch Mutationen im *DCX*-Gen

Die X-chromosomale Form der Lissenzephalie betrifft fast ausschließlich hemizygoten männliche Nachkommen. Bei heterozygoten Anlageträgerinnen kommt es in der Regel zur Ausprägung einer subkortikalen Bandheterotopie (Synonym: *Double-Kortex-Syndrom*) [12]. Insbesondere die Beobachtung, dass bei einigen Patienten der lissenzephalie Kortex in eine subkortikale Bandheterotopie übergehen kann (Grad 5) und der Nachweis einer subkortikalen Bandheterotopie bei heterozygoten Müttern, führte zur Entstehung des Überbegriffes Lissenzephalie-/subkortikales Bandheterotopiespektrum, welches die unterschiedlichen Ausprägungsformen zusammenfasst. Bereits vor der Identifizierung des assoziierten Gens waren Anlageträgerinnen durch epileptische Anfälle und mentale Auffälligkeiten klinisch als symptomatische Heterozygote beschrieben worden. Der MRT-Nachweis einer subkortikalen Bandheterotopie bei diesen heterozygoten Anlageträgerinnen bestätigte für die *DCX*-assoziierten Lissenzephalien das Modell einer X-chromosomalen Vererbung mit unterschiedlicher Ausprägung in heterozygotem vs. hemizygotem Status.

Das mit der X-chromosomalen Form des lissenzephalieassoziierten Gens *DCX* wurde 1998 auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq28) identifiziert und das Genprodukt mit *doublecortin* bezeichnet [13,14]. *DCX* setzt sich aus 9 Exons zusammen, wobei lediglich die Exons 4–9 für *doublecortin* mit 360 Aminosäuren kodieren. Bisher wurden 22 unterschiedliche *DCX*-Mutationen beschrieben, welche ohne typische *hot spots* überwiegend in Exon 4, 5 und 7 lokalisiert sind (Abb. 3) [15].

Doublecortin ist ein mikrotubulusassoziiertes Protein, welches die Dynamik und Stabilität der Mikrotubuli reguliert. Zu Beginn

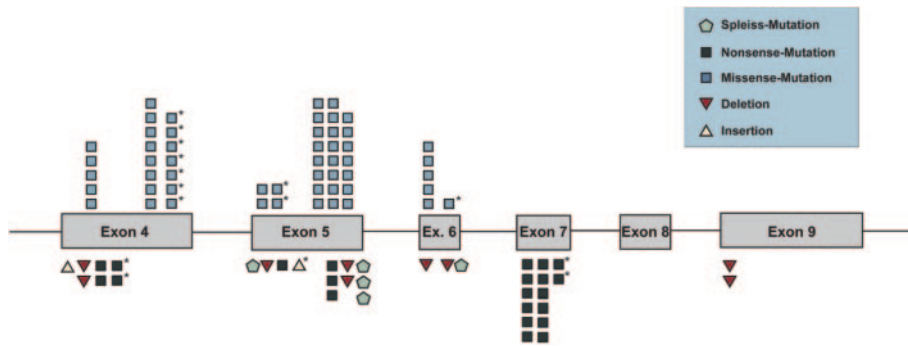


Abb. 3 Schematische Darstellung des DCX-Gens mit Verteilung der bisher beschriebenen DCX-Mutationen. Die mit * gekennzeichneten Mutationen wurden von unserer Arbeitsgruppe nachgewiesen.

und während der Migration wird *doublecortin* in neuronalen Vorläuferzellen exprimiert, wobei Mutationen zu einer Dysregulation des Mikrotubulusapparates und somit zur gestörten neuronalen Migration führen.

Während *DCX*-Mutationen bei weiblichen heterozygoten Anlageträgerinnen zu einer subkortikalen Bandheterotopie führen (Abb. 2b), resultieren sie bei männlichen hemizygot Betroffenen in einer typischen Lissenzephalie (Abb. 2a). Diese phänotypisch unterschiedliche Manifestation wird durch die postzygotische Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen erklärt. Neuroblasten mit dem Wildtyp-Allel auf dem aktiven X-Chromosom gelangen normal zu ihrem Zielort und bilden einen unauffälligen Kortex, während Neuroblasten mit dem mutierten Allel auf dem aktiven X-Chromosom in der weißen Substanz unterhalb des Kortex verbleiben und zum Bild der subkortikalen Bandheterotopie führen. Bei hemizygot männlichen Patienten mit *DCX*-Mutationen hingegen sind alle Neuroblasten in ihrer Migration gestört, so dass sich eine Lissenzephalie ausbildet.

Wie kürzlich von uns gezeigt wurde, können auch männliche Patienten eine mit einer *DCX*-Mutation assoziierte subkortikale Bandheterotopie aufweisen [16,17]. Hierbei handelt es sich sehr wahrscheinlich überwiegend um somatische Mosaik, das heißt, die *DCX*-Mutation liegt nur in einem bestimmten Prozentsatz von Körperzellen vor. Ein solches Mosaik entsteht, wenn eine Mutation postzygotisch sehr früh in der Embryonalperiode in einer einzelnen Zelle *de novo* entsteht und an deren Tochterzellen weitergegeben wird, während andere Zellen und deren Tochterzellen weiterhin das Wildtyp-Allel aufweisen. Diese somatischen Mutationen können auf das ektodermale Keimblatt beschränkt bleiben und sind in diesem Fall durch eine Mutationsanalyse von DNA aus mononukleären Blutzellen (Mesoderm) nicht nachweisbar (falsch negatives Ergebnis). Bei klinisch und neuroradiologisch typischer Befundkonstellation ergänzen wir deshalb die molekulargenetische Untersuchung mit Gewebe ektodermalen Ursprungs (z. B. Haarwurzeln).

Unterschiede in der Bildgebung zwischen LIS1- und den DCX-assoziierten Lissenzephalien/Bandheterotopien

Detaillierte MR-Untersuchungen von *LIS1*- und *DCX*-Patienten zeigen, dass die subkortikale Bandheterotopie und/oder der lissenzephalie Kortex infolge von *DCX*-Mutationen eher frontal, hingegen bei *LIS1* eher okzipital betont ist [18–20]. Somit kann unter Berücksichtigung des neuroanatomischen respektive neuro-

Lissenzephalie und Subkortikale Bandheterotopie

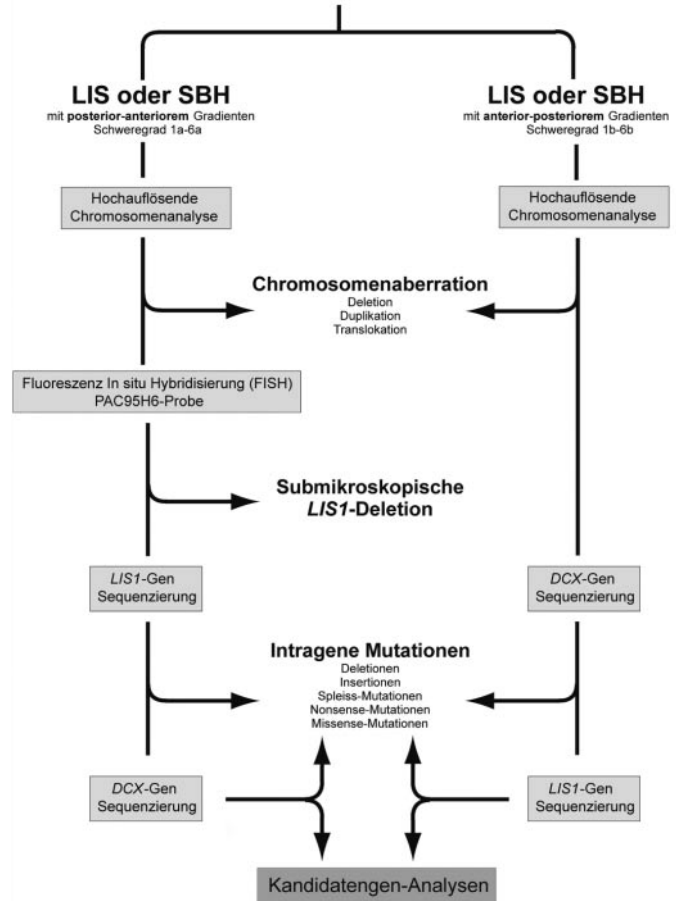


Abb. 4 Stufenschema zur genetischen Diagnostik der Lissenzephalien (modifiziert nach Leventer et al. 2000).

radiologischen Verteilungstyps dieser Migrationsstörungen eine Vorentscheidung bezüglich einer gezielten molekulargenetischen Diagnostik getroffen werden (Abb. 4).

X-chromosomale Lissenzephalie mit abnormen Genitalien (XLAG)

Auch diese X-chromosomal vererbte Lissenzephalievariante betrifft hauptsächlich Jungen [21], welche regelmäßig einen Mikropenis und *Maldescensus testis* beziehungsweise Kryptorchismus aufweisen. Zusätzlich werden bei den Betroffenen eine ausgeprägte, wahrscheinlich hypothalamisch bedingte Hypothermie

und postnatal, beziehungsweise teilweise bereits intrauterin auftretende epileptische Anfälle beobachtet [22]. Die MRT-Bildgebung zeigt einen lissenzephalen Kortex mit okzipitaler Betonung, welcher mit 5–7 mm nur moderat verdickt ist (kortikale Dicke bei der klassischen Lissenzephalie: 10–15 mm). Obligat findet sich zusätzlich eine Balkenagenesie mit erweitertem Ventrikelsystem [23]. Histologisch zeigt sich ein abnormer, dreischichtig aufgebauter Kortex, der vorwiegend aus Pyramidenzellen besteht. Die heterozygoten weiblichen Anlageträgerinnen weisen eine leichte mentale Retardierung sowie nicht selten eine Balkenagenesie auf. Das kürzlich durch Kopplungsanalysen assoziierte Gen *ARX* ist ein Homeobox-Gen, welches mit 5 Exons für 1688 bp kodiert. Kürzlich wurden in zwei Arbeiten *ARX*-Mutationen bei Patienten mit klinisch gesichertem XLAG nachgewiesen [24,25]. Zuvor wurden Mutationen des *ARX*-Genes bereits bei anderen Syndromen mit teilweise überlappendem Phänotyp wie dem Partington-Syndrom, dem X-chromosomalen West-Syndrom und der X-chromosomalen mentalen Retardierung mit myoklonischen Anfällen beobachtet [26–28].

Lissenzephalie mit Kleinhirnhypoplasie (LCH)

Lissenzephalien mit zerebellärer Hypoplasie (LCH) sind seltene, autosomal rezessiv vererbte Varianten der Lissenzephalien. Die Betroffenen weisen zusätzlich Lymphödeme an den Extremitäten auf. Bisher konnte bei zwei konsanguinen Familien mit LCH eine Mutation im *RELN*-Gen auf Chromosom 7q22 nachgewiesen werden [29]. Das *RELN*-Gen kodiert mit 65 Exons in einer genomischen Sequenz von 10 kB für die 3461 Aminosäuren des Genproduktes *reelin*. *Reelin* wird von den Cajal-y-Retzius-Zellen, die sich in der ersten Schicht der kortikalen Platte befinden, sezerniert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Beendigung der Migration. Ist dieser kritische Prozess gestört, dann resultiert eine Umkehrung der kortikalen Schichtung. Die Mausmutanten *reeler* (to reel = taumeln, torkeln; mutiertes Gen: *reelin*) und *scrambler* (to scramble = klettern, herumturnen; mutiertes Gen: *mdab1* [Maushomolog des Drosophila-Gens *disabled*]) weisen lissenzephalieähnliche zerebrale Fehlbildungen auf und haben als Modelle für neuronale Migrationsstörungen die Assoziation zwischen *RELN*-Gen und LCH beim Menschen ermöglicht. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass *Reelin* und *Dab1* an den gleichen Rezeptor binden, welcher die für die Beendigung der Migration entscheidende Signaltransduktionskaskade moduliert. Derzeit werden Lissenzephaliepatienten von uns ebenfalls bezüglich einer Assoziation zum *DAB1*-Gen untersucht.

„Cobblestone“-Lissenzephalie-Komplex

Zu den früher als Lissenzephalie Typ II bezeichneten Migrationsstörungen gehören die Lissenzephalien, die durch eine höckerige, pflastersteinartige Gehirnoberfläche charakterisiert sind. Morphologisch weist der Kortex dabei Bereiche mit Agyrie, Pachygyrie oder Polymikrogyrie mit fehlender Schichtung auf. Zusätzlich sind im MRT Veränderungen der weißen Substanz mit Myelinisierungsstörungen, des Ventrikelsystems mit Ventrikulomegalie und Hydrozephalus sowie Hirnstamm- und Kleinhirnhypoplasien beziehungsweise -dysplasien nachweisbar [30]. Die unre-

gelmäßige Oberfläche wird durch fibrogliale Stränge bedingt, die in unregelmäßigen Abständen in den Kortex ragen.

In der Regel kommt die „Cobblestone“-Lissenzephalie assoziiert mit muskulären Symptomen im Sinne einer kongenitalen Muskeldystrophie und/oder ophthalmologischen Fehlbildungen im Bereich der Augenvorderkammer und der Retina vor. Zu diesen autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen zählen speziell die Fukuyama-kongenitale-Muskeldystrophie (FCMD), die „Muscle-Eye-Brain“-Erkrankung (MEB) sowie das Walker-Warburg-Syndrom (WWS) [31,32].

Als erstes wurde die vorwiegend in Japan vorkommende *Fukuyama-kongenitale Muskeldystrophie* (Inzidenz 1 : 10 000), die auf einen „Founder“-Effekt vor ca. 100 Generationen zurückzuführen ist, mit dem *Fukutin*-Gen (9q31) assoziiert. Die Insertion eines 3062 bp großen Transposons macht dabei mehr als 80–90% der Mutationen aus [33]. Klinisch imponiert eine schwere, postnatale muskuläre Hypotonie mit Kontrakturen, wobei als weitere Symptome eine psychomotorische Retardierung und in ca. 50% der Fälle epileptische Anfälle beobachtet werden [34]. Die Gehirn- und Augenfehlbildungen (Myopie, Optikusatrophie und retinale Veränderungen) sind bei der FCMD weniger stark ausgeprägt als bei der MEB oder dem WWS.

Bei der „*Muscle-Eye-Brain*“-Erkrankung ist eine progrediente kongenitale Myopie klinisch obligat. Es können neben Augenfehlbildungen ein Hydrozephalus, Myoklonien sowie epileptische Anfälle auftreten. Patienten mit MEB erlernen in der Regel das Stehen und Gehen, zeigen jedoch regelmäßig bereits nach dem ersten Lebensjahr erhöhte Serum-CK-Werte.

Mutationen des *POMGnT1*-Gens (Genprodukt: Protein-O-Mannose- β -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase) auf dem Chromosom 1p34–p32 wurden bei Patienten mit MEB nachgewiesen [35]. Sowohl *Fukutin* als auch *POMGnT1* besitzen Transferaseaktivitäten, wobei letzteres als zweites Enzym bei der Glykosylierung von Dystroglykan involviert ist.

Aufgrund der bestehenden morphologischen Ähnlichkeiten wurden für das *Walker-Warburg-Syndrom*, der schwersten Ausprägungsform einer „Cobblestone“-Lissenzephalie, ebenfalls Mutationen in Genen katalytischer *Proteine* vermutet, die in die Glykosylierung von Dystroglykanen involviert sind. Die Gehirnfehlbildungen bei WWS umfassen dabei Hydrozephalus, zerebelläre Hypoplasie und sind gelegentlich mit einer Dandy-Walker-Malformation und einer Enzephalozele assoziiert. Neben dem Auftreten von Katarakten, Choroideakolobomen, einer Optikushypoplasie und Vorderkammerfehlbildungen findet sich am häufigsten eine retinale Dysplasie. Kürzlich konnte nun das WWS mit dem *POMT1*-Gen (Genprodukt: Protein-O-mannosyltransferase) assoziiert werden, einer spezifischen Glykosyltransferase, die als erstes Enzym in einer biochemischen Kaskade Mannose an Dystroglykane bindet [36].

Tab. 3 Übersicht der bisher bekannten Gene, die mit neuronalen Migrationsstörungen assoziiert sind

A) Lissenzephalie-/subkortikales Bandheterotopiespektrum (Lissenzephalie I)			
Miller-Dieker-Syndrom	17p13.3	„continuous gene syndrome“ mit Deletion des LIS1-Gens	autosomal dominant
isolierte Lissenzephalie			
ILS-17	17p13.3	LIS1-Gen	autosomal dominant
ILS-X	Xq22.3–q23	DCX-Gen	X-chromosomal
subkortikale Bandheterotopie			
SBH-17	17p13.3	LIS1-Gen	autosomal dominant
SBH-X	Xq22.3–q23	DCX-Gen	X-chromosomal
Lissenzephalie mit Kleinhirnhypoplasie	7q22	RELN-Gen	autosomal rezessiv
X-chromosomale Lissenzephalie mit abnormen Genitalien (XLAG)	Xp22.12	ARX-Gen	X-chromosomal
B) „Cobblestone-Komplex“ (Lissenzephalie Typ II)			
isolierte „Cobblestone“-Lissenzephalie	–		autosomal rezessiv
Fukuyama-kongenitale Muskeldystrophie (FCMD)	9q31–q33	FCMD-Gen	autosomal rezessiv
Walker-Warburg-Syndrom (WWS)	9q34.1	POMT1-Gen	autosomal rezessiv
Muscle-Eye-Brain-Disease (MEB)	1p34.1	POMGnT1-Gen	autosomal rezessiv
C) Heterotopien			
periventriculäre noduläre Heterotopie	Xp28	FLNA-Gen	X-chromosomal

Periventriculäre noduläre Heterotopie

Bei einer gestörten Migrationsinitiierung kommt es zu subependymal lokalisierten Ansammlungen von Neuronen, wobei diese als kugelige oder elliptoide Formationen entlang der Ventrikelwand angeordnet sind (Abb. 2c). Diese periventriculären nodulären Heterotopien (PNH) werden je nach Verteilungstyp im MRT in unilateral fokale, bilateral fokale oder bilateral diffuse PNH eingeteilt.

Die Patienten entwickeln während der Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter eine Epilepsie mit generalisierten, jedoch häufiger mit fokalen Anfällen. Bilaterale diffuse PNH-Formen, die vorwiegend Frauen betreffen, werden häufig in Familien mit reduzierter Anzahl männlicher Nachkommen und wiederholten Aborten beobachtet. Bei diesen Frauen wird häufig zusätzlich ein persistierender *Ductus arteriosus Botalli* gefunden.

Aufgrund dieser klinischen Daten wurde ein X-chromosomaler Erbgang vermutet [37]. 1998 konnte das *Filamin-1*-Gen mit 48 Exons auf Xp28 als krankheitsverursachendes Gen für die PNH identifiziert werden [38]. *Filamin-A*-Mutationen führen bei weiblichen heterozygoten Anlageträgerinnen zu einer bilateralen nodulären Heterotopie, bei hemizygoten männlichen Nachkommen wirkt eine *Filamin-A*-Mutation meist embryonal letal.

Das 280 kDa große *Filamin A* fungiert als ein quer vernetzendes Protein, das unterschiedliche Membranproteine an Aktin zu binden vermag. Experimentelle Daten demonstrierten, dass *Filamin A* die Verbindung zwischen Membranproteinen und dem Aktin-Zytoskelett in migrierenden Neuronen herstellt und somit die Migration ermöglicht. Neuroblasten mit einer gestörten Funktion von *Filamin A* sind in ihrem Migrationsverhalten gestört und verbleiben in der subventriculären Zone.

Molekular-/zytogenetische Diagnostik

Derzeit werden zwei Gene routinemäßig bei isolierten Lissenzephalien untersucht (*LIS1*- und *DCX*-Gen). Durch Verwendung spezifischer Sonden (z. B. PAC95H6) kann bei bis zu 40% der Patienten mit isolierter Lissenzephalie der Nachweis einer *LIS1*-Mikrodeletion erbracht werden. Die Sequenzanalyse des *LIS1*-Gens kann zusätzlich bei weiteren 25% der isolierten Lissenzephalien intragenetische Mutationen aufdecken.

Zur Erfassung von Mutationen bei X-chromosomaler Lissenzephalie-/subkortikaler Bandheterotopie wird das *DCX*-Gen sequenziert. Bei isolierten Lissenzephalien gelingt hiermit in bis zu 12% der Fälle der Nachweis einer *DCX*-Mutation, während bei weiblichen Patienten mit laminärer Bandheterotopie eine *DCX*-Mutation in bis zu 70–80% der Fälle gefunden wird.

Bei syndromalen Lissenzephalien sind derzeit neben dem *ARX*-Gen für XLAG-Fälle die Gene *POMT1* und *POMGnT1* verfügbar (Tab. 3).

Routinemäßig sollte bei Patienten mit einer Lissenzephalie immer eine hochauflösende Chromosomenanalyse (400–450 Banden) erfolgen, um mikroskopisch sichtbare Chromosomenaberrationen (Duplikationen, Insertionen, Deletionen, Translokationen) zu erfassen.

Zusätzlich steht inzwischen auch die molekulargenetische Analyse des *Filamin A*-Gens bei periventriculären nodulären Heterotopien zur Verfügung.

Um die genetische Diagnostik effizient (zeitlich und finanziell ökonomisch) durchzuführen, bilden die Familienanamnese und eine exakte klinische sowie bildgebende Datenerhebung die entscheidende Grundlage (Abb. 4).

Eine kausale Therapie steht für Patienten mit einer Lissenzephalie nicht zur Verfügung. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Insbesondere die therapierefraktären Epilepsien bereiten bei der adäquaten antikonvulsiven Einstellung bis heute erhebliche Probleme. Für die betroffenen Familien sind eine umfassende Beratung und eine fachkompetente medizinische Betreuung von besonderer Bedeutung. Darüber hinaus können bereits etablierte Selbsthilfegruppen für den Umgang mit dem Krankheitsbild wichtige Hilfestellung leisten.

Die zunehmende Identifizierung molekularer Ursachen dieser heterogenen Gruppe neuronaler Migrationsstörungen und die Möglichkeit der Untersuchung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen wird nicht nur zur weiteren Aufklärung der Pathogenese der Lissenzephalien beitragen, sondern darüber hinaus auch fundamental zu unserem Verständnis von der normalen und gestörten neuronalen Migration.

Literatur

- 1 Couillard-Despres S, Winkler J, Uyanik G, Aigner L. Molecular mechanisms of neuronal migration disorders, quo vadis? *Curr Mol Med* 2001; 1: 677–688
- 2 Hagemann G, Redecker C, Witte OW. Kortikale Dysgenesien. Aktuelle Klassifikation, kernspintomographische Diagnostik und klinische Übersicht. *Nervenarzt* 2000; 71: 616–628
- 3 Redecker C, Hagemann G, Gressens P et al. Kortikale Dysgenesien. Aktuelle Aspekte zur Pathogenese und Pathophysiologie. *Nervenarzt* 2000; 71: 238–248
- 4 Uyanik G, Winkler J, Aigner L. Malformationen. In: Rieß O, Schöls L (Hrsg): *Neurogenetik. Molekulargenetische Diagnostik neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen*. Stuttgart: Kohlhammer, 2002: 215–230
- 5 Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168–2178
- 6 Golden JA. Cell migration and cerebral cortical development. *Neuro-pathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 22–28
- 7 Reiner O, Carrozzo R, Shen Y et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 1993; 364: 717–721
- 8 Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH. Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *JAMA* 1993; 270: 2838–2842
- 9 Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M et al. Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase [corrected]. *Nature* 1994; 370: 216–218
- 10 Cardoso C, Leventer RJ, Dowling JJ et al. Clinical and molecular basis of classical lissencephaly: Mutations in the LIS1 gene (PAFAH1B1). *Hum Mutat* 2002; 19: 4–15
- 11 Lo Nigro C, Chong CS, Smith AC et al. Point mutations and an intragenic deletion in LIS1, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 157–164
- 12 Martin P, Spreer J, Uyanik G, Burkart P. Bandheterotopien – Klinik, EEG, funktionelle Kernspintomographie (fMRI) und Genetik. In: Korinthenberg R (Hrsg): *Aktuelle Neuropädiatrie 2002*. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2003: 487–494
- 13 des Portes V, Pinard JM, Billuart P et al. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51–61
- 14 Gleeson JG, Allen KM, Fox JW et al. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 1998; 92: 63–72
- 15 Aigner L, Fluegel D, Dietrich J et al. Isolated lissencephaly sequence and double-cortex syndrome in a German family with a novel doublecortin mutation. *Neuropediatrics* 2000; 31: 195–198
- 16 Aigner L, Uyanik G, Couillard-Despres S et al. Somatic mosaicism and variable penetrance in doublecortin-associated migration disorders. *Neurology* 2003; 60: 329–332
- 17 Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N et al. Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIS1. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1757–1760
- 18 Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S et al. LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2029–2037
- 19 Leventer RJ, Pilz DT, Matsumoto N et al. Lissencephaly and subcortical band heterotopia: molecular basis and diagnosis. *Mol Med Today* 2000; 6: 277–284
- 20 Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999; 53: 270–277
- 21 Berry-Kravis E, Israel J. X-linked pachygyria and agenesis of the corpus callosum: evidence for an X chromosome lissencephaly locus. *Ann Neurol* 1994; 36: 229–233
- 22 Dobyns WB, Berry-Kravis E, Havernick NJ et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet* 1999; 86: 331–337
- 23 Bonneau D, Toutain A, Laquerriere A et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 2002; 51: 340–349
- 24 Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 359–369
- 25 Uyanik G, Aigner L, Martin P et al. ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia (XLAG). *Neurology*, 2003 (accepted)
- 26 Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G et al. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 981–991
- 27 Scheffer IE, Wallace RH, Phillips FL et al. X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability: mutation in the homeobox gene ARX. *Neurology* 2002; 59: 348–356
- 28 Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA et al. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 2002; 30: 441–445
- 29 Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000; 26: 93–96
- 30 Barkovich AJ. Imaging of the cobblestone lissencephalies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 615–618
- 31 Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1389–1396
- 32 Cormand B, Pihko H, Bayes M et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. *Neurology* 2001; 56: 1059–1069
- 33 Saito K, Osawa M, Wang ZP et al. Haplotype-phenotype correlation in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 2000; 92: 184–190
- 34 Yoshioka M, Kuroki S. Clinical spectrum and genetic studies of Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1994; 53: 245–250
- 35 Yoshida A, Kobayashi K, Manya H et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001; 1: 717–724
- 36 Beltran-Valero De Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A et al. Mutations in the O-Mannosyltransferase Gene POMT1 Give Rise to the Severe Neuronal Migration Disorder Walker-Warburg Syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1033–1043
- 37 Eksioglu YZ, Scheffer IE, Cardenas P et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron* 1996; 16: 77–87
- 38 Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315–1325