



Angelman e.V.

DAS ANGELMAN-SYNDROM

Kurzbeschreibung

Harry Angelman, ein britischer Kinderneurologe, hat das Syndrom erstmals 1965 beschrieben. Es ist die Folge einer angeborenen seltenen genetischen Veränderung im Bereich des Chromosom 15. Im Schnitt tritt es bei einem von 30.000 Neugeborenen auf.

Charakteristisch für das Angelman-Syndrom ist eine starke Verzögerung der körperlichen und geistigen Entwicklung und das Ausbleiben von Sprache. Die geistige Entwicklung der meisten Betroffenen erreicht in etwa den Stand von Kleinkindern. Sie bedürfen auch als Jugendliche oder Erwachsene ständiger Betreuung, weil sie

sich nicht selbst versorgen und Gefahren nicht erkennen können.

Drei von vier Angelman-Kindern leiden unter epileptischen Anfällen. Unbehandelt bergen diese ein ständiges Verletzungsrisiko, da sie beispielsweise mitten aus der Bewegung heraus zu Stürzen führen.

Eine Aussicht auf Heilung besteht bislang nicht. Personen mit Angelman-Syndrom haben eine normale Lebenserwartung. Durch ihr überdurchschnittlich häufiges Lachen sind Angelman-Kinder sehr fröhliche Menschen.

Der im Folgenden gezeigte Text stammt von der Konferenz zum Angelman-Syndrom 1987 in den USA.

Charles Williams, M.D.* / Jill Hendrickson, M.S., M.S.S.W. / Elaine Whidden, M.S.N., A.R.N.P / Beth Buehler, M.S. / Raymond C. Phillips Research and Education Unit, Division of Genetics, Department of Pediatrics, University of Florida, Gainesville

Teilweise finanziell unterstützt durch Children's Medical Services Department of Health and Rehabilitative Services, State of Florida

*Korrespondenzanschrift:

Division of Genetics,
Department of Pediatrics
University of Florida Health Science Center
P.O. Box 100296
Gainesville
FL 32610-0296

**Dieser Text wurde 2006 um neuste Erkenntnisse ergänzt. Diesen Text finden Sie im Anschluß.
Der Text von 1995 bleibt aber weiterhin im Wesentlichen relevant.**

Definition des Angelman Syndroms

Das AS ist eine neurologische Störung mit Verzögerungen der geistigen Entwicklung, die sich bei den Betroffenen äußerlich durch für die Krankheit charakteristischen Gesichtszüge und charakteristisches Verhalten bemerkbar macht. 1965 berichtete Dr. Harry Angelman, ein englischer Arzt, erstmals über seine Beobachtung dreier Kinder, die Charakteristika aufwiesen, die heute als AS bekannt sind. Er stellte fest, daß bei allen drei Kindern steife ruckartige Laufbewegungen, häufiges Lachen und Krampfanfälle zu beobachten waren und sie einen auffallend kleinen, hinten abgeflachten Kopf hatten.

Seit diesem ersten Bericht wurden 150 weitere Fälle in der medizinischen Fachliteratur bekannt, und die Krankheit wird heute als einer der wesentlichen Faktoren für geistige Entwicklungsstörungen angesehen. Dr. Angelman teilt folgendes über die Entdeckung dieses Syndroms mit:

Die Geschichte der Medizin ist voller interessanter Darlegungen über die Entdeckung von Krankheiten. Der Bericht über AS gehört dazu. Es war reiner Zufall, daß vor

30 Jahren drei behinderte Kinder zu verschiedenen Zeiten auf meiner Kinderstation in England aufgenommen wurden. Sie wiesen alle eine Reihe von Behinderungen auf, und obwohl es anfangs schien, als litten sie unter unterschiedlichen Krankheiten, hatte ich das Gefühl, es gäbe für ihr Leiden eine gemeinsame Ursache.

Die Diagnose wurde rein klinisch gestellt, denn trotz der technischen Untersuchungsmethoden, die bis heute noch viel ausgereifter sind, konnte ich keinen Beweis dafür erbringen, daß die Kinder unter der gleichen Behinderung litten. Aus diesem Grunde zögerte ich auch sie in den med. Fachzeitschriften zu erwähnen.

Als ich jedoch einen Urlaub in Italien verbrachte, sah ich ein altes Ölgemälde im Castelvechio Museum, das den Namen „Junge mit Marionette“ trug. Das lachende Gesicht und die Tatsache, daß meine Patienten sich stets ruckartig bewegten, gaben mir die Idee, einen Artikel über die drei Kinder unter der Bezeichnung „Marionettenkinder“ zu schreiben. Diese Bezeichnung fand nicht bei allen Eltern Anklang, aber sie stellte einen gemeinsamen Nenner für die Beschreibung der Kinder dar. Später wurde der Name in Angelman-Syndrom umgewandelt. Die-



Angelman e.V.

ser Artikel wurde 1965 herausgegeben und ist dann, nach anfänglichem Interesse in Vergessenheit geraten. Viele Ärzte widersprachen sogar der These, daß eine solche Krankheit überhaupt existiere. In dem letzten Jahrzehnt gelang es jedoch amerikanischen und englischen Ärzten, mit unumstrittener Diagnosenstellung die Existenz der Krankheit zu belegen...“

AS wird am häufigsten von einem pädiatrischen Neurologen oder pädiatrischen Genetiker diagnostiziert. Es kommt auch vor, daß Eltern nach der Lektüre über AS oder der Bekanntschaft mit einem Kind, das AS hat, erstmals der Verdacht kommt, ihr Kind könnte betroffen sein. Meistens wird die Diagnose zwischen dem 3. und 7. Lebensjahr gestellt, wenn die charakteristischen Verhaltensweisen des AS am deutlichsten hervortreten. Das Kind mit den klassischen Merkmalen des AS weist starke Entwicklungsstörungen oder geistige Behinderung auf, es kann nicht sprechen, hat oft einen äußerst glücklichen Gesichtsausdruck (teilweise durch häufiges Lachen sowie vorgestreckte Zunge gekennzeichnet), das Laufen fällt ihm wegen seiner steifen, ruckartigen, unkoordinierten Bewegungen schwer, die Arme werden emporgehoben, es kommt zu Krampfanfällen, die mit einem unregelmäßigen EEG in Verbindung gebracht werden, mäßige Hypopigmentation der Haut tritt auf. Es müssen zur Diagnosenstellung allerdings nicht alle Merkmale vorliegen.

Kinder mit AS weisen keine besonderen physischen Mißbildungen auf und die Gesichtszüge sind in der Regel nicht anormal, sondern spiegeln die der Eltern wieder. Die Kombination der Verhaltensweisen und unkoordinierten Bewegungen ergeben jedoch ein typisches Bild des AS.

Die folgende Aufstellung beinhaltet physische Merkmale und Verhaltensweisen, die bei einer großen Zahl von AS - Kindern beobachtet wurden:

Immer zu beobachten (100 %)

- * verzögerte Entwicklung mit ausgeprägter funktioneller Konsequenz
- * Sprachbehinderung, stark (keine Sprachfähigkeiten, keine sinnvollen Worte)
- * Störung des Bewegungsapparates, des Gleichgewichts (schwanken, Steifheit der Glieder ruckartige Bewegungen)

Meistens zu beobachten (über 80 %)

- * Mikrozephalie (kleine Kopfgröße), ab 3 Jahre zu erkennen
- * Lächeln, fröhliche Verhaltensweise, häufiges Lachen
- * Krampfanfälle, auffälliges EEG
- * hyperaktives und hypermotorisches Verhalten

Oft zu beobachten (20 - 80 %)

- * flacher Hinterkopf
- * herausgestreckte Zunge, ausgeprägter Kiefer, breiter Mund
- * Sabbern und übermäßige Kaubewegungen
- * orale Verhaltensweise
- * kleine weit auseinanderstehende Zähne
- * Strabismus (Schielen)
- * hypopigmentierte Haut, helles Haar, helle Augenfarbe
- * breitbeiniges Laufen mit flachen, nach außen gedrehten Füßen
- * kleine Hände und Füße, kleiner Körperbau
- * starke Schweißabsonderung, Hitzeempfindlichkeit
- * Fütterprobleme während des Säuglingsalters

Die verschiedenen Entwicklungsphasen

Das AS wird normalerweise noch nicht bei der Geburt oder im frühen Säuglingsalter erkannt, da in dieser Zeit unspezifische Symptome auftreten. In der frühen Kindheit sind die typischen Merkmale jedoch bereits voll ausgeprägt und der Verdacht auf AS entsteht durch die Beobachtung bestimmter körperlicher und geistiger Merkmale. Der heutige Stand der Erkenntnis über die Entwicklung des Kindes mit AS von der pränatalen Phase bis hin zum Erwachsenenalter wird nachstehend dargelegt

Die pränatale Phase

Die pränatale Phase verläuft in der Regel normal. Es wurden bei Müttern niedrige sowie hohe Alphafetoprotein-Spiegel gemessen; dies kann jedoch Zufall sein. Die Bewegungen des Fötus im Mutterleib scheinen jedoch normal, obwohl eine Mutter von besonders starken Bewegungen berichtete.

Auch das Wachstum des Fötus scheint normal zu verlaufen, und es besteht kein Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Einnahme von Drogen oder Medikamenten.

Die Geburt

Die Geburtserfahrung sowie das Geburtsgewicht und Geburtsalter entsprechen einer „normalen“ Geburt. Die Säuglinge weisen keine erhöhte Rate von Geburtskomplikationen auf, und Apgars sowie andere Richtwerte für die Gesundheit Neugeborener sind normal. In seltenen Fällen ist eine Abflachung des Hinterkopfes zu beobachten. Geburtsfehler, wie angeborene Herzfehler, offene Wirbelsäule oder Hasenscharte und Gaumenspalte kommen nicht häufiger vor als bei nichtbehinderten Kindern.



Frühes Säuglingsalter

Die Diagnose wird selten schon in der Entwicklungsphase gestellt, jedoch treten viele typische Verhaltensweisen und physische Merkmale auf, die auf AS deuten. Probleme beim Stillen des Säuglings treten sehr häufig auf und sind durch Schwierigkeiten beim Saugen und Schlucken gekennzeichnet. Einige AS Babys zeigen sogar kein Interesse am Stillen. Die Säuglinge weisen teilweise anormales Herausstrecken der Zunge oder starkes Sabbern auf, was auf ein oralmotorisches Koordinationsproblem zurückgeführt werden kann.

Häufiges Spucken kann als Überempfindlichkeit gegen die Nahrung oder deren Zusammensetzung fehlinterpretiert werden. Wegen des häufigen Spuckens wird teilweise ein Verdacht auf gastroesophagealen Reflux (Rückfluß) geäußert und obwohl ein Reflux vorhanden sein kann, so ist er meist von geringen Ausmaß.

Dieses „Spuckproblem“ kann zu Gewichtsverlust oder geringfügigen Entwicklungsstörungen führen, was oft eine Reihe von Arztbesuchen zur Folge hat.

Bei AS-Kindern ist oft frühzeitig „soziales Lächeln“ zu beobachten, und zwischen 3 und 6 Monaten kommt es zu übermäßigem Kichern und Gurgeln. Diese exzessive Freude kann mit der hervorgestreckten Zunge in Verbindung gebracht werden, was dann oft den Anschein erweckt, sie sei besonders groß. Es sind keine deutlichen Anomalitäten in den Gesichtszügen zu erkennen, außer daß bei ca. 30-80 % der Säuglinge ein Schielen zu beobachten ist. Eine gewisse Muskelschwäche kann auftreten, ist jedoch in der Regel nicht gravierend. Eine Verzögerung der motorischen Entwicklung wird mit 6 - 12 Monaten deutlich, wenn das Kind noch nicht krabbelt und sitzt. Bei einigen Kindern vermutet man eine schwache zerebrale Lähmung, besonders da starke Bänderreflexe (z.B. Knierflex) fast immer hyperaktiv sind. Die Bewegungen des Oberkörpers können bebend/zittrig sein und den Sitzvorgang oder andere Fähigkeiten, für die ein Gleichgewicht der Lendenwirbelsäule notwendig ist, stark behindern.

Eine Minderheit der AS-Säuglinge bekommt schon im Alter von 12 Monaten Krampfanfälle. Diese Anfälle können sehr heftig sein und resultieren (und sind begleitet von..) in einem auffälligen EEG. Oft besteht die Notwendigkeit mehrere Antiepileptika zur Kontrolle der Anfälle zu verabreichen.

Obwohl die Kopfgröße bei der Geburt normal ist, verlangsamt sich die Entwicklung in so einem Maße, daß zwischen 6 und 12 Monaten erstmals die Besorgnis um den auffällig kleinen Kopf (Mikrozephalie) auftritt.

1-3 Jahre

In diesem Alter wird die Entwicklungsstörung sehr deutlich und führt die Eltern dazu, ärztlichen Rat einzuholen. Der Umfang des Kopfes ist jetzt eventuell deutlich als mikrozephalgeneralisiert zu erkennen oder erste Krampfanfälle machen auf den ungewöhnlich kleinen Kopf und die Entwicklungsstörung aufmerksam. Die Anfälle sind meist nicht „hauptmotorisch“ (starke Anfälle) sondern von geringerem Ausmaß und daher oft schwer als solche erkennbar. Das EEG weist meist ungewöhnliche Kurven auf, so z.B. große, langsame ansteigende und spitz zulaufende Kurven, die auf eine „komplexe“ oder „variable“ Art der Anfälle hinweisen oder ein Zeichen für eine starke organische Entwicklungsstörung des Gehirns sind. Trotz dieser Auffälligkeiten des EEG ergeben neurodiagnostische Tests meist keine Anomalitäten. MRI- oder CT-Analysen zeigen keine entsprechenden Anomalitäten auf, sondern weisen auf eine geringfügige Atrophie des zerebralen Kortex hin.

Blut- und Urinproben, die auf metabolische Störungen untersucht werden, ergeben normale Werte. Muskelbiopsien, Untersuchungen der Leitungsfähigkeit der Nerven und andere neuromuskuläre Tests weisen ebenfalls normale Werte auf.

Die Verhaltensweisen der Kinder in diesem Alter werden besonders genau beobachtet. Sie sind oft überreizt, hypermotorisch und ständig in Bewegung. Viele haben dauernd ihre Hände oder ihr Spielzeug im Mund und dieses, zusammen mit der herausgestreckten Zunge und auffälligen Sabbern, kann ein besonders auffälliger Verhaltensaspekt sein. Während der Phasen, wo die Kinder besonders aufgereggt sind, kommt es oft zu übermäßigem Lachen mit hervorgestreckten, winkenden Armen. Dieser hypermotorische Zustand wird mit der sehr geringen Konzentrationsfähigkeit der Kinder in Zusammenhang gebracht, denn es ist schwer, ein AS - Kind auch nur wenige Minuten an einer Sache zu interessieren.

In diesem Alter wird auch das fehlende Sprachvermögen deutlich. AS-Kinder scheinen Sprache zu verstehen, es kommt zu sozialer Interaktion und sie „babbeln“ teilweise vor sich hin oder quietschen und schreien. Ein oder zwei gut verständliche Worte können gesprochen werden, werden jedoch meist zusammenhanglos verwendet.

3-8 Jahre

Während dieser Phase kann eine Therapie zum Erlernen des selbständigen Laufens von besonderer Bedeutung sein. AS-Kinder fangen wegen ihrer Gleichgewichtsstörungen und den ruckartigen Bewegungen erst spät mit dem Laufen an. Beim Versuch zu stehen oder zu Laufen



Angelman e.V.

ergeben sich eine Reihe von Hindernissen. Manche Kinder sind so ataktisch, daß das Laufen für sie unmöglich ist, bis sie älter werden und sich motorisch besser unter Kontrolle haben. Andere Kinder laufen bereits mit 2-3 Jahren, da die Stärke der Ataxie*) sehr unterschiedlich ausgeprägt ist. Das anomale Laufen führt oft zu einer orthopädischen Untersuchung, besonders wenn zunächst der Verdacht auf zerebrale Lähmung bestand.

*) Ataxie: Störung der Bewegungsabläufe und der Hal-
tungsinnovation mit Auftreten unzweckmäßiger Be-
wegungen infolge gestörter funktioneller Abstimmung
der entsprechenden Muskelgruppe

Bei Kindern mit Krampfanfällen sind diese in dieser Entwicklungsphase medizinisch schwer in den Griff zu bekommen, obwohl die Anfälle meist recht schwach ausfallen. Dafür können sie häufig auftreten und eventuell nicht auf die verabreichten Antiepileptika ansprechen, so daß teilweise ein wiederholtes Wechseln der Medikamente sowie häufige Besuche beim Neurologen notwendig werden.

Bei Kindern, die noch nie unter Krampfanfällen litten, können sie in dieser Entwicklungsphase auftreten. Leidet das Kind mit 8 Jahren noch nicht unter Anfällen, so ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß es auch weiterhin davon verschont bleibt. Einige wenige Kinder bekommen nie Anfälle, obwohl das EEG auffällig ist und bleibt.

Während dieses Alters wird das Entwicklungstraining meist in schulischer Umgebung fortgeführt. Eine bedeutende Anzahl der AS-Kinder wird relativ trocken (kontinent), wobei dies sehr viel Geduld und ein genau strukturiertes Training erfordert. Viele Kinder sind in diesem Alter jedoch nicht vollkommen trocken. Eine relativ große Anzahl kann zwar „zeitlich“ trainiert werden, ist jedoch trotzdem nicht absolut kontinent. Beschäftigungstherapie und Physiotherapie müssen meist im schulischem Rahmen durchgeführt werden. Selbsthilfefähigkeiten, wie Essen und Anziehen, sind Therapiekomplexe, die oft durch Ungelenkigkeit und unkoordinierte Bewegungen behindert werden, obwohl sich diese motorischen Probleme in der späteren Kindheit bessern können.

Schlafprobleme kommen häufig vor, und im häuslichen Rahmen wird dem Kind meist ein besonders sicheres Zimmer bereitet. Einige Familien haben Spezialbetten mit hohen Seitenteilen und Gittern konstruiert. Wegen ihrer motorischen Hyperaktivität sind AS-Kinder besonders gefährdet. Sie können sich z.B. beim Fallen verletzen oder gegen Möbel stoßen. Die Schlafstörungen stellen für manche Familien eine besondere Belastung dar und einige AS-Kinder bekommen daher Beruhigungsmittel, um besser schlafen zu können. Die Einnahme von Medikamenten ist jedoch generell nicht zu empfehlen.

Quergestellte Türen oder andere Raumteiler werden oft verwendet, um „Entdeckungsreisen“ des aktiven AS-Kindes einzuschränken.

8-15 Jahre

Während dieses Alters bestehen viele der o.g. Probleme weiter, mit langsam aber stetigen Fortschritten in der Entwicklung. Es scheint keinen neurologischen Verfall bei AS-Kindern zu geben und sie lernen stetig, wenn auch langsam, weiter. Während der Pubertät kommt es zur Geschlechtsreife, obwohl dieses zwischen 1-3 Jahren verspätet eintreten kann. Die Menstruation beginnt normal, Schamhaare und Achselhaare wachsen, und die Brust entwickelt sich, wenn auch langsamer, weiter.

Die medizinische Weiterbehandlung erfolgt in diesem Alter, sofern noch nicht AS diagnostiziert wurde, meist durch einen Neurologen, wo das Kind wegen der Krampfanfälle bzw. zu weiteren Untersuchung der geistigen Behinderung in Behandlung ist.

Da die Kinder in diesem Alter bereits viele diagnostische Untersuchungen hinter sich haben, ist es unwahrscheinlich, daß weitere, gründliche Untersuchungen folgen, die zu der richtigen Diagnosenstellung führen.

ab 15 Jahre

Das weitere Entwicklungspotential der AS-Kinder ist größtenteils unbekannt, da noch keine Informationen über die langfristige Entwicklung zur Verfügung stehen. Der endgültige Entwicklungsstand einiger AS-Patienten, von denen in der medizinischen Fachliteratur berichtet wird, ist zwar bekannt, jedoch beziehen sich diese Artikel hauptsächlich auf Menschen, bei denen stärkere neurologische Störungen vorliegen als im Normalfall. In diesen Berichten werden die Intelligenz- bzw. Adaptionsquotienten wegen der starken Behinderung als äußerst gering angegeben. In allen aufgeführten Fällen blieb jegliche sprachliche Entwicklung aus, obwohl das Sprachverständnis und die nichtverbale Kommunikation der expressiven Sprache weit voraus waren. Junge Erwachsene mit AS lernen stetig weiter, und es scheint zu keinem nennenswerten Verfall der geistigen Leistung oder physischen Konstitution zu kommen. Die allgemeine physische Gesundheit der Menschen mit AS scheint recht gut. Die Krampfanfälle können mit Hilfe von Antiepileptika unter Kontrolle gebracht und die Medikamente teilweise schon im frühen Erwachsenenalter abgesetzt werden. Krankheiten wie Lungenentzündungen oder häufige Infekte scheinen nicht häufiger aufzutreten, als bei anderen Menschen, und es kommt zu keiner deutlichen Verringerung der Lebenserwartung. Es stehen allerdings noch keine statistischen Auswertungen über



AS-Kinder zur Verfügung. An der Universität von Florida wissen wir um eine 54-jährige Frau mit AS und um mehrere Patienten in den 30ern.

Spezielle Merkmale

Hypopigmentation

Die Haut der AS-Kinder weist in der Regel eine sehr helle Pigmentierung auf und ist äußerst lichtempfindlich. Es ist daher besonders wichtig, bei Bewegung im Freien eine Sonnenschutzcreme aufzutragen. Die Haare sind meist blond oder von heller Farbe, die Augen oft blau. Es kann vorkommen, daß das AS-Kind eine so starke Hypopigmentation aufweist, daß man eine Tendenz zum Albinismus vermutet. Die Netzhaut kann ebenfalls depigmentiert und albanoid wirken (Dickinson et al. 1990).

Diese Hypopigmentation konnte bislang nicht erklärt werden, könnte aber der Ausdruck der unzulänglichen Migration embryonaler Pigmentzellen zur Körperoberfläche sein. Nicht alle Kinder weisen eine deutliche Hypopigmentation auf, aber ihre Haut ist meist auffällig heller als die der Eltern, unabhängig von deren Hautfärbung. Es gibt einige AS-Kinder mit relativ dunklen Haaren und Augen, die aber dennoch eine auffällige Hypopigmentation der Haut aufweisen. Die Haut scheint sonst von der Struktur und Dehnungsfähigkeit normal, ohne auffällige Muttermale. Der Heilungsprozeß von Wunden und Abschürfungen verläuft ebenfalls normal, ohne daß es zu ungewöhnlicher Schorfbildung, Entzündung oder Blutung kommt.

Sehstörungen

Die am häufigsten auftretende Sehstörung ist das Schielen. Bei über 50 % der AS-Kinder rutscht ein Auge entweder nach innen oder nach außen weg. Der Grund des Schielens ist bislang noch ungeklärt. Man weiß lediglich, daß es bei einer verwandten Krankheit, dem Prader-Willi-Syndrom, zu einer unzureichenden Kreuzung der Sehnerven kommt. Die gesunden Sehnerven kreuzen sich direkt hinter dem Auge, im sogenannten „optischen Chiasma“. Bei Kindern mit dem Prader-Willi-Syndrom ist die Kreuzung der Sehnerven in dieser Augenregion unzureichend (Creel et al, 1986). Ob dies auch bei AS-Kindern der Fall sein könnte, wurde bislang nicht näher untersucht. Die Behandlung dieser Sehstörung erfolgt genauso wie bei anderen Kindern: Untersuchung durch einen Augenarzt, Korrigierung etwaiger Sehschwächen, Erwägung des Überkleben des gesunden Auges mit einem Augenpflaster bzw. der Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs zur Korrektur der Muskeln, die der Regulierung

der Augenbewegungen dienen.

Die Sehschärfe wurde noch nie bei einer größeren Anzahl von AS-Kindern systematisch untersucht, aber die Erfahrung hat gezeigt, daß viele AS-Kinder kurzsichtig sind.

Außer der albinoiden (hell gefärbten) Netzhaut ergeben die Untersuchungen des inneren Auges bei den meisten AS-Kindern relativ normale Werte, ohne daß grauer Star, grüner Star, eine Degeneration der Netzhaut oder eine Atrophie der Sehnerven auftritt. Bei einer geringen Anzahl der Kinder kann eine gewisse Atrophie oder Hypoplasie (Organverkrümmung) der Sehnerven auftreten. Die Daten, die von Elektoretinogramuntersuchungen von AS-Kindern vorhanden sind, sind in der Regel normal, und Auffälligkeiten der Netzhaut oder Sehnerven scheinen erblich bedingt zu sein und haben keine weitere Verschlechterung der Sehfähigkeit zur Folge.

Obwohl bei vielen Krankheiten mit Ataxie ein Nystagmus (Augenzittern) zu beobachten ist, konnte dies bei AS-Kindern bislang noch nicht festgestellt werden.

Lauf- und orthopädische Probleme

Eine große Mehrheit der AS-Kinder leidet unter schwachen bis starken Laufproblemen und Ataxie. Das nur schwach betroffene Kind kann sich fast normal fortbewegen. Es kommt evtl. lediglich zu schwach ausgeprägtem „Zehenspitzenlaufen“ oder, durch mangelnde Muskelanspannung, zu einem „patschigen“ Gang. Dies kann durch die Tendenz zum Laufen mit vorn über gebeugtem Oberkörper und hervorgestreckten Armen begleitet sein, was teilweise den Anschein erweckt, als renne das Kind vorwärts.

Diese Kinder scheinen keine schwerwiegenden Gleichgewichts- oder Koordinationsprobleme zu haben.

Andere Kinder laufen sehr steif und roboterhaft oder schwankend und ruckartig. Obwohl sie recht effektiv krabbeln können, scheinen sie oft regelmäßig zu erstarren oder reagieren sehr ängstlich, wenn man sie auf die Beine stellt. Der Körper wird steif, und diese Ataxie (der ganze Körper scheint die Orientierung im Raum verloren zu haben) resultiert in dem ungeschickten, roboterhaften, unkoordinierten Gang. Die Beine werden weit auseinander, die Füße flach auf den Boden gesetzt, wobei sie ausgedreht sind (oft als pronierte Valgusstellung des Fußes bezeichnet). In einigen Fällen scheint die Ganghaltung etwas gebückt, mit lumbaler Lordose (Rückgratverkrümmung im Beckenbereich), hervorgebeugtem Becken und leichter Beugung der Knie. Kinder, die stark ataktisch sind, fällt die Fortbewegung sehr schwer und es ist möglich, daß sie erst mit 6-8 Jahren laufen lernen.

Medizinische Gutachten können zur Diagnose zerebraler Lähmung als Erklärung für den anomalen Gang führen,



Angelman e.V.

besonders, da Bänderreflexe immer hyperaktiv sind und der Tonus (Spannung) der Muskeln, je nach Zeitpunkt der Untersuchung und „Verhaltenszustand“ des Kindes, entweder zu schwach oder zu stark ausfallen kann. Es liegt in der Regel ein gewisser Grad von Muskelschwäche vor.

Eine Minderheit der AS-Kinder benötigt „Stützkorsetts“, Gehhilfen oder orthopädische Operationen, um die Füße richtig auszurichten. Durch das variierende Ausmaß der Ataxie muß jede Behandlung oder rehabilitative Entscheidung dem Einzelfall angepaßt werden. Trotz dieser Koordinations- und Gleichgewichtsprobleme lernen über 80 % der AS-Kinder laufen.

Während der Pubertät kann es zu Skoliose (dauerhafte Krümmung der Körperachse infolge Asymmetrie von Wirbelsäulenkomponenten) kommen, was ein besonderes Problem für die Minderheit der Erwachsenen mit AS darstellt, die nicht richtig laufen können und an den Rollstuhl gefesselt sind, bzw. einen sehr steifen Gang haben. Die Skoliose wird nicht mit „strukturellen“ Anomalitäten der Wirbelsäule in Verbindung gebracht und kann daher, wie andere Varianten rotatorischer thorakaler Skoliosen auch, regulär behandelt werden, mit rechtzeitigem Abstützen, um eine Fortschreitung zu verhindern, sowie in einigen Fällen mit operativer Korrektur oder Stabilisierung. Es gibt allerdings noch wenig Erfahrung mit der Behandlung der Skoliose bei älteren AS-Kindern.

Oralmotorische Verhaltensweisen

Es ist bekannt, daß AS-Kinder alles in den Mund stecken. Im frühen Säuglingsalter kommt es häufig vor, daß sie an ihren Händen oder Füßen nuckeln. Später ist das entdeckende Spielen meist durch das in den Mund nehmen oder das Kauen auf Spielzeug und anderen Gegenständen gekennzeichnet. Die Zunge hat meist eine normale Form und Größe; es kommt jedoch bei 30-50 % der Menschen mit AS zum andauernden und anormalen Herausstrecken der Zunge. Viele weisen einen auffällig breiten oder großen Mund mit hervorstehendem Unterkiefer auf, wodurch es zu einem starken Unterbiß kommt.

Diese Anomalitäten könnten eine mechanisch ausgelöste Veränderung durch übermäßige oralmotorische Aktivität darstellen.

Die Zähne sind teilweise kleiner als der Durchschnitt und stehen weiter auseinander (besonders die Schneidezähne des Unterkiefers). Der Abstand der Zähne kann jedoch auch normal ausgeprägt sein. Die Zahnschmelzbildung sowie die Entwicklung des Zahnfleisches sind normal und Karies kommt nicht häufiger vor, als bei anderen Menschen mit geistiger Behinderung.

Das Herausstrecken der Zunge nimmt sehr verschiedene Formen an. Bei einigen Patienten wird sie ständig her-

vorgestreckt und es kann, muß aber nicht, zu starken Sabbern kommen, meist davon abhängig, ob der Mund gleichzeitig geöffnet wird oder nicht. Bei manchen Kindern ragt die Zunge nur etwas über die Bißstellung der Zähne hinaus, bei anderen kann dieses Herausstrecken der Zunge lediglich beim Lachen beobachtet werden. Viele AS-Kinder, selbst solche, die zu übermäßigen Lachen neigen, weisen überhaupt keine Anomalität der Zungenbewegung auf. Einige Säuglinge, bei denen es zum Hervorstrecken der Zunge im Babyalter kommt, legen diese Eigenschaften im späten Kindesalter ab (bei einigen führt auch eine oralmotorische Therapie zur Besserung). Bei dem AS-Kind mit ständigen oral-motorischen Problemen bleiben diese jedoch bis ins Erwachsenenalter hinein bestehen.

Gastroenterologische Probleme

Fütterprobleme treten während des Säuglingsalters häufig auf, lösen sich aber größtenteils im Alter von 2 Jahren von selbst. Die Schwierigkeiten werden manchmal auf das Desinteresse an der Nahrungsaufnahme geschoben, doch ist diese bei weitem nicht so stark ausgeprägt wie beim Prader-Willi-Syndrom. Häufiges Hervorschieben der Zunge führt zu wiederholtem Ausspucken des Essens oder Breis, und diese Zungenbewegung könnte auf die vermutete zerebrale Lähmung zurückgeführt werden.

Das Spucken kann so regelmäßig vorkommen, daß eine Untersuchung durch einen Gastroenterologen empfohlen wird und meist ein schwacher oder mittelmäßig starker gastroesophagealer Reflux diagnostiziert wird. Meistens spricht das Kind auf nichtchirurgische Behandlungsmethoden an z.B. (aufrechte Haltung während und nach dem Füttern). Bei einigen Kindern kann der Reflux jedoch so schwerwiegend sein, daß ein operativer Eingriff notwendig wird, um die Verbindung zwischen Speiseröhre und Magen zu verengen und so die Leistungsfähigkeit zu erhöhen. Die Verdauung scheint normal und bei der Funktion von Leber und Galle sowie bei der Sekretion von Magensäure und der Funktion der Bauchspeicheldrüse konnten ebenfalls keine Anomalien bei AS Patienten beobachtet werden. Verstopfung kann bei einer geringen Anzahl von AS-Kindern zum chronischen Problem werden, kann jedoch in der Regel durch ballaststoffreiche Diät mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr sowie durch Verwendung von Stuhlweichmachern oder anderen Behandlungsmethoden wie z.B. Glycerinzäpfchen behoben werden.

Krampfanfälle

Erwartungsgemäß werden Krampfanfälle beim AS-Kind noch vor der Pubertät zum Problem. Berichte der Fach-



Angelman e.V.

literatur weisen darauf hin, daß über 90 % der AS-Patienten unter Anfällen leiden, dieser Wert könnte jedoch übertrieben sein, da Daten über AS-Kinder mit Anfällen häufiger Eingang in die Fachliteratur finden, als die der Kinder, die nicht darunter leiden. Einige bekommen schon mit 5 Monaten Anfälle, und in der Regel beginnen sie bereits vor dem Alter von 3 Jahren. Hohes Fieber kündigt teilweise den ersten Anfall an; er kann aber auch spontan auftreten und ist durch Zuckungen der Extremitäten oder Ohnmachtsanfälle leicht als solcher identifizierbar. Manchmal sind die Anfälle jedoch schwer zu erkennen, da sie lediglich durch Flattern der Wimpern oder zeitweiliges Starren gekennzeichnet sind. Außerdem können sie wegen der ständigen Unaufmerksamkeit des Kindes und dessen „normale“ ruckartigen Bewegungen und Zittern schwer identifizierbar sein. In Zweifelsfällen, ob eine bestimmte Verhaltensweise ein Anfall ist, ist auch das EEG nicht besonders hilfreich, da es unabhängig davon, ob ein Anfall vorliegt oder nicht, stark anormal sein erscheinen kann. Beim AS weist das EEG meist symmetrische, langsame Kurven mit hoher Spannung auf, besonders ausgeprägt in parietal-okzipitalen Bereichen (Scheitelbeinwärts/am Hinterkopf) mit Anhäufungen steiler/langsamer Wellen, die so aussehen können (und dies teilweise auch offensichtlich der Fall ist) wie elektrische Anomalitäten, die mit Krampfanfällen in Verbindung gebracht werden. Während der Untersuchung erhält man die charakteristischen EEG-Daten in Phasen, wo der Patient die Augen geschlossen hat. (Boyd et al., 1988)

Was ist die beste Behandlungsmethode bei Krampfanfällen im Rahmen des AS?

Es gibt bislang noch keine wissenschaftliche Übereinstimmung hinsichtlich einer optimalen Medikation. Es gibt jedoch bestimmte Anwendungsschemata, die bei AS am häufigsten Anwendung finden. Antiepileptika, die bei kleinen Anfällen eingesetzt werden (Valproic acid, Clonazepam etc.) werden häufiger angewendet, als Medikamente, mit denen man große Anfälle behandelt (Diphenylhydantoin, Phenobarbital etc.). Eine Einzelmedikamentation ist vorzuziehen, jedoch oft unzulänglich, um die Anfälle vollständig auszuschalten. Eltern und Ärzte fragen sich oft, wie aggressiv eine Behandlung der Anfälle durch höhere Dosierung oder zusätzliche Medikamente ausfallen sollte. Meist wird ein Kompromiß zwischen dem Risiko der Nebenwirkungen bei höherer Dosierung oder Verwendung mehrerer Medikamente und dem Risiko der Inkaufnahme eines vereinzelt auftretenden Anfalls geschlossen.

Lachen und Freude

Es ist bislang unbekannt, warum das Lachen beim AS-Syndrom so ausgeprägt ist. Selbst das Lachen „norma-

ler“ Kinder ist psychologisch und neurophysiologisch noch nicht vollständig erklärbar und es ist kein „Lachzentrum“ im Hirn bekannt. Obwohl es eine Form der Epilepsie gibt, die mit Lachen in Zusammenhang gebracht wird (Gelastische * Epilepsie), ist dies nicht die Form, unter der AS-Patienten leiden, da die Anfälle kein Lachen hervorrufen oder mit Lachen in Zusammenhang gebracht werden können.

*) Gelasma: verkrampftes bzw. zwanghaftes Lachen

Untersuchungen des Gehirns von AS-Patienten, größtenteils mit Kernspinresonanztomographie oder Computertomographie durchgeführt, ergaben keinen fokalen Hirnschaden, der auf eine das Lachen hervorrufende Fehlentwicklung oder Anomalität des Gehirns hinweist. Das Lachen im Rahmen von AS scheint vielmehr ein expressives motorisches Ereignis zu sein, und die meisten Reaktionen auf physische oder geistige Reize werden von Lachen oder dem Lachen ähnlichen Grimassen begleitet (Williams and Frias, 1982).

AS-Kinder erleben Gefühle wie andere Kinder auch, aber ihr Ausdrucksrepertoire scheint oft auf die Verhaltensweise offener Freude begrenzt zu sein.

Erster Anhaltspunkt für dieses charakteristische Lachen kann früh einsetzendes oder beharrliches „soziales Lächeln“ im Alter von 1-3 Monaten sein. Kichern, Glucksen und ständiges Lächeln entwickeln sich weiter, aber das normale Gurren und Plappern verzögert sich oder kommt nur selten vor. Später beherrschen eine Anzahl von charakteristischen Gesichtsausdrücken und Verhaltensweisen die Charakterzüge des Säuglings.

Nur wenige Kinder haben ein wirklich anfallartiges, „ansteckendes“ Lachen, daß den Unterricht stört oder andere nachts wachhält. Meistens weisen AS-Kinder lediglich einen glücklichen Gesichtsausdruck und fröhliche Verhaltensweisen auf, und sie lächeln auf allen Familienfotos.

Bei einigen Kindern ist die Freude jedoch flüchtig, da Reizbarkeit und Hyperaktivität die vorherrschenden Charaktereigenschaften sind. Weinen, Kreischen, Schreien und kurze Kehllaute treten dann häufiger auf als die fröhliche Verhaltensweise. Trotz der verschiedenen Laute, die das Kind von sich gibt, ist es nicht imstande, sinnvolle Worte zu sprechen.

Physisches Wachstum

Das pränatale Wachstum und die Geburtsmaße sind normal. Während der ersten zwei Jahre kann das Kind im unteren Bereich der Normalwerte liegen, ohne daß der Körperbau auffällig klein wäre.

Bei 8 Erwachsenen mit AS wurde eine Größenspanne



Angelman e.V.

zwischen 1,45 m und 1,78 m gemessen. Erbliche Faktoren spielen natürlich auch eine Rolle, und so wird ein AS-Kind mit großen Eltern meist auch größer sein als der Durchschnitt.

Die Kopfgröße ist mit 2-3 Jahren bereits deutlich kleiner als die Norm, obwohl der Kopfumfang in den ersten 6 Monaten normal war. Zusätzlich ist bei einigen Kindern eine starke Abflachung des Hinterkopfes zu beobachten. Diese Kinder weisen teilweise auch eine „Delle“ im oberen Bereich des Hinterkopfes auf. Diese Vertiefung wurde früher als „horizontale Furche“ bezeichnet (Angelman, 1965). Sie sollte jedoch nicht mit der normalen Krümmung des unteren Hinterkopfes direkt über den Vertiefungen (Kondylen) des Hinterkopfes verwechselt werden.

Es kann in seltenen Fällen allerdings auch vorkommen, daß ein Kind mit AS einen normalen Kopfumfang und großen Körperbau hat.

Genetik

Chromosom 15

Es ist bekannt, daß die genetische Ursache des AS die Anomalität eines Chromosoms des 15. Paares ist (Magenis et al., 1990). Jeder Mensch hat 23 Chromosomen-Paare, wobei pro Paar jeweils eins von der Mutter und eins vom Vater stammt.

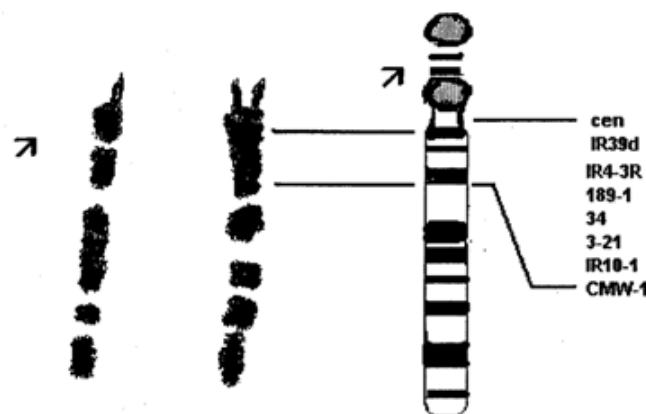
Bei den meisten Kindern kann die Anomalität entweder durch direkte Untersuchungen des 15. Chromosoms unter dem Mikroskop (Durchführung einer Chromosomenstudie bzw. Karyogramm *) oder durch molekular-genetische Methoden zur Untersuchung der DNS der Chromosomen aufgezeigt werden (Knoll et al., 1990).

Bei 10-12 % der AS-Kinder konnte allerdings keine Anomalität des 15. Chromosomenpaares festgestellt werden. Es ist jedoch möglich, daß die Veränderung bei ihnen zu klein ist, um sie mit dem jetzigen Stand der Technik erkennbar zu machen. Daher kann von einem normalen Karyogramm nicht geschlossen werden, daß das Kind nicht unter AS leidet.

Das Karyogramm zeigt in der Regel ein fehlendes Segment im proximalen Teil des langen des Chromosoms auf (s. Diagramm). Eine „Standard“-Chromosomenuntersuchung (auch Giemsa- oder G-Bänder-Studie genannt) kann das fehlende Segment nicht sichtbar machen, da es zu klein ist, um mit Hilfe dieser Methode erkennbar zu werden.

Es wird statt dessen eine spezielle Chromosomenuntersuchung durchgeführt, wobei das Chromosom zur besseren Übersicht gedehnt wird. Dies wird als Chromosomenuntersuchung mit hoher Auflösung bzw. Prometaphase-

Chromosomenuntersuchung bezeichnet. Alternative Untersuchungsmethoden könnten angewendet werden; sie erfordern jedoch besondere Aufmerksamkeit und gründliche Untersuchungen durch ein Labor, daß sich gut mit der Chromosomen-Anomalität des AS auskennt.



Eine molekulare Untersuchung kann ebenfalls auf fehlende DNS-Regionen hinweisen. Mit Hilfe kleiner Nukleinsäure-Segmente, von denen man weiß, daß sie sich in diesem Bereich der DNS befinden, kann die DNS des AS-Kindes (meist im Vergleich zu der Eltern) untersucht werden, um festzustellen, ob es fehlende Segmente beim 15. Chromosom gibt. Durch diese Methode hat man ermittelt, daß einige AS-Patienten relativ kleine Aussparungen der DNS aufweisen, bei anderen jedoch relativ große Segmente fehlen. Interessanterweise ist zu beobachten, daß alle klinisch die gleichen Merkmale aufweisen. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig. Diese Molekultests werden zur Zeit lediglich von Forschungslabors durchgeführt, können jedoch in Zukunft auch der allgemeinen Diagnostik zur Verfügung stehen. Diese Chromosom- und Molekularuntersuchungen haben zu einigen bemerkenswerten Entdeckungen geführt. Man stellte fest, daß ein Kind mit fehlendem Segment des 15. Chromosoms dieses Chromosom stets von der Mutter geerbt hatte (Knoll et al., 1989). Unterzogen sich jedoch die Mütter ebenfalls einer Chromosomenuntersuchung, so konnten keine Auffälligkeiten ihres 15. Chromosomenpaares festgestellt werden. Anscheinend fand während der Entwicklung eines einzelnen Eies im Körper der Mutter eine Mutation oder Deletionsverletzung des 15. Chromosoms statt. Wenn dieses anomale Chromosom sich lediglich in einer Zelle im Eierstock befindet, würde diese Mutation selbst durch regelmäßige Chromosomenuntersuchungen des Blutes der Mutter unentdeckt bleiben. Andere Untersuchungen haben wiederum gezeigt, daß, wenn das Chromosom mit fehlenden Segmenten vom Vater kam (die Deletionsverletzung also im Sperma während der Spermatogenese stattfand), ein anderes genetisches Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom (PWS), auftrat (Butler et al., 1986). Diese Krankheit ähnelt dem AS



Angelman e.V.

klinisch nicht und ist durch Fettleibigkeit, geringfügigere geistige Behinderung, kleine Körpergröße und andere Merkmale gekennzeichnet. Kinder mit PWS lernen leicht sprechen und haben selten Anfälle oder orthopädische Laufprobleme. Da aber vergleichbare Bereiche des 15. Chromosoms in Mitleidenschaft gezogen werden, gelten die Syndrome als verwandt.

Jüngst wurde ebenfalls entdeckt, daß einem AS-Kind das gesamte 15. Chromosom der Mutter fehlte, und es statt dessen zwei 15. Chromosomen des Vaters geerbt hatte (Malcom et al., 1991). In diesem Fall wird davon ausgegangen, daß das AS auftrat, weil die genetische Information der Mutter fehlte. In einigen Fällen von PWS wurde der umgekehrte Sachverhalt entdeckt; beide 15. Chromosomen kamen von der Mutter (Nicholls et al., 1989). Wenn diese Konstellation beim AS oder PWS orkommt, bezeichnet man dies als uniparentale (nur ein Elternteil betreffende) Disomie (zwei gleiche Chromosomen habend).

Wir wissen noch immer nicht genau, welche Gene durch Mutation AS auslösen, hoffen aber, daß die sich ständig weiterentwickelnde Forschung den Schlüssel zur genetischen Ursache des Syndroms finden wird, der ultimativ zu einer effektiven Behandlung und Vorbeugung der AS- und PWS spezifischen Behinderung führen wird.

Genetische Beratung

Die meisten Familien, in denen AS vorkommt, haben lediglich ein betroffenes Kind, dessen Geschwister gesund sind. Es gibt jedoch in seltenen Fällen auch Familien mit zwei AS-Kindern, und uns ist ebenfalls eine Familie mit 3 betroffenen Kinder bekannt. Bei den Untersuchungen der jüngeren Geschwister mit AS konnten keine Anomalitäten bei der Chromosomen -oder Molekularuntersuchung festgestellt werden. Eventuell gibt es bei den Geschwistern eine andere Ursache als die partielle Deletion des 15. Chromosoms. Andererseits ist es auch möglich, daß der Gendefekt so gering ist, daß er beim heutigen Stand der Technik noch nicht aufgezeigt werden kann.

Kinder, bei denen Segmente des 15. Chromosoms fehlen, werden oft als „deletions-positiv“ bezeichnet. Gesammelte Daten von insgesamt 47 Familien mit Kindern, die als „deletions-positiv“ gelten, ist die Wahrscheinlichkeit, daß Eltern, die ein „deletions-positives“ Kind haben, weitere Kinder bekommen die unter AS leiden, unter 5 %, und diese Quote könnte bei Auswertung einer größeren Anzahl von Fällen noch geringer ausfallen (Williams et al., 1987; Hendrickson et al., 1991). Es ist bislang noch ungeklärt, wie groß die Wahrscheinlichkeit für Eltern, deren Kinder „deletions-negativ“ sind, ist, daß sie weitere Kinder mit AS bekommen, könnte aber bis zu 25 % betragen (Baraitser et al., 1987).

Die pränatale Diagnose durch DNS- oder Chromosomenuntersuchungen könnte für manche Familie hilfreich sein, aber eine Beratung und Abklärung durch einen Genetiker wird zunächst empfohlen, da dieses Gebiet der Medizin sehr komplex und im ständigen Wandel begriffen ist. Da es keine offensichtlichen Struktur- und Entwicklungsanomalitäten des betroffenen Fötus gibt, sind pränatale Untersuchungen, wie z.B. Ultraschall, ungeeignet, um festzustellen, ob der Fötus AS hat.

Problematik Schule, Erziehung und Familie

Sprechen und Sprache

Viele AS-Kinder scheinen genug Verständnis oder rezep-tive Intelligenz zu besitzen, um sprechen zu können, aber bei den am weitesten Entwickelten kommt es zu keiner Ausbildung sinnvoller Sprache. Es ist kein Fall bekannt, wo ein Kind, das erwiesenermaßen unter AS leidet, ein sinnvolles Gespräch geführt hätte. Die typischen Sprachstörungen des AS können wie folgt dargestellt werden. Babys und Kleinkinder weinen seltener als gesunde Kinder und „babbeln“ und „gurren“ weniger. Ein einzelner erkennbarer Laut, wie z.B. „Mama“ kann sich im Alter von 10 bis 18 Monaten entwickeln, wird aber nur selten und ungezielt verwendet, ohne Bedeutungsträger zu sein.

Im Alter von 2-3 Jahren wird deutlich, daß die Sprachentwicklung verspätet ist. Es wird jedoch nicht unbedingt bemerkt, wie ruhig das AS-Kind allgemein ist; es weint und schreit nur selten. Nach dem dritten Lebensjahr versuchen die am weitesten entwickelten AS-Kinder sich mit nichtverbaler Sprache auszudrücken. Sie können auf Körperteile zeigen und einige ihrer Bedürfnisse durch Handbewegungen deutlich machen. Es fällt ihnen jedoch viel leichter, Aufforderungen zu verstehen und Folge zu leisten, als sich selbst auszudrücken.

Anderer AS-Kinder, besonders Patienten mit starken Anfällen oder extrem hyperaktiven Verhalten, können nicht genug Aufmerksamkeit aufbringen, um auch nur die ersten Schritte der Kommunikation, wie z.B. Herstellung eines bedeutungsvollen Augenkontaktes zu erlernen.

Die nichtverbalen Sprachfähigkeiten älterer AS-Kinder sind sehr unterschiedlich ausgeprägt, wobei die fortgeschrittensten unter ihnen ein bestimmtes Maß an Zeichensprache erlernen und Kommunikationshilfen wie z.B. Bildtafeln verwenden können, um sich auszudrücken.

Entwicklungs- & Intelligenztests

Die Entwicklung -und Intelligenztests von AS-Kindern ergeben in der Regel schlechte bis sehr schlechte Ergeb-



nisse. In der Kindheit führen die Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität zusammen mit der fehlenden Sprachentwicklung und schwer kontrollierbaren, unkoordinierten Bewegungen zu enttäuschenden Ergebnissen im Bereich mittelmäßiger Behinderung (Quotienten von 35-50).

Erziehung

AS-Kinder benötigen, wie gesunde Kinder mit schweren Entwicklungsstörungen auch, eine besondere Erziehung und Ausbildung. Die gesamte Palette an möglichen Interventionstraining und „Bereicherungsprogrammen“ sollte dem AS-Kind zugänglich gemacht werden. Instabile Kinder oder Kinder, die nicht laufen können, können von einer Physiotherapie profitieren. Eine Beschäftigungstherapie kann stark unkoordinierten Kindern helfen, sich besser feinmotorisch und oralmotorisch in den Griff zu bekommen. Spezielle verstellbare (Hoch)-Stühle können, zum Sitzen notwendig sein. Sprach- und Kommunikationstherapie sind besonders wichtig und sollte sich besonders der nichtverbalen Kommunikation widmen. Extrem aktive und hypermotorische AS-Kinder bedürfen in Klassenzimmern besondere Aufmerksamkeit. Zusätzliche Lehrkräfte sollten zur Verfügung stehen, damit allen Kindern genug Zuwendung entgegengebracht werden kann.

AS-Kinder brauchen in der Regel viel Platz, um sich auszudrücken und mit ihrer hypermotorischen Aktivität fertig zu werden. Das Klassenzimmer darf weder in der räumlichen Struktur, noch in der des Lehrplanes so konzipiert sein, daß das aktive AS-Kind sich nicht anpassen kann. Individualität und Flexibilität sind von besonderer Bedeutung.

Intensives und konsequentes Verhaltenstraining kann den Erfolg haben, daß das AS-Kind sauber wird und die meisten Selbsthilfefähigkeiten wie Essen, Anziehen und allgemeine Aufgaben im Haus eigenständig ausüben kann. Da es ihm oft schwer fällt, bestimmte Aufgaben zu erfüllen oder es zu widerspenstigem Verhalten, kommt sollte die Schule in der Lage sein, Verhaltenstherapieprogramme flexibel einzusetzen.

Reaktion der Geschwister

Eltern haben die Erfahrung gemacht, daß die Geschwister von AS-Kindern am besten mit der Behinderung ihrer Schwester/ihres Bruders fertig werden, wenn es einen ständigen Kommunikationsfluß gibt und man ihre Fragen offen und ehrlich beantwortet. Umfangreiche Erklärungen sind anfangs nicht nötig; einzelne Fragen ergeben sich mit der Zeit von selbst und können dementsprechend beantwortet werden. Sobald das Kind versteht, daß sein Bruder/seine Schwester etwas Besonderes ist, lernt es,

dies zu akzeptieren und damit umzugehen.

Es ist für alle Eltern schwer, soviel Zeit mit ihren gesunden Kindern zu verbringen, wie sie dies gern täten. Die Kinder werden eifersüchtig und fühlen sich vernachlässigt, wenn die Eltern mehr Zeit mit ihrer Schwester/ihrem Bruder verbringen. Sie verlangen teilweise auch dann besonders viel Aufmerksamkeit, wenn sie die Situation verstanden haben. Viele Eltern sind zum Schluß gekommen, daß es wichtig ist, die Geschwister an der Versorgung der AS-Kindes zu beteiligen. Außerdem ist es besonders wichtig, mit dem gesunden Kind über dessen Gefühle und Gedanken zu sprechen und es wissen zu lassen, daß es jederzeit mit den Eltern darüber reden kann. Andere Eltern haben vorgeschlagen, mit dem gesunden Kind etwas Besonderes zu unternehmen, damit es sich der Liebe der Eltern gewiß ist.

Eine Mutter geht z. B. jeden Tag mit ihrem Sohn nach der Schule alleine in sein Zimmer, um sich mit ihm über seinen Tag zu unterhalten. Das Kind weiß somit, daß es sich für 15 bis 30 Minuten am Tag der ungeteilten Aufmerksamkeit seiner Mutter gewiß ist.

Es ist empfehlenswert, die Verantwortung des Kindes für die behinderte Schwester/behinderten Bruder in einem bestimmten Rahmen zu halten. Ein Kind mit vielen zeitaufwendigen Aufgaben könnte später verärgert darüber sein, daß es andere Kindheitserlebnisse verpaßt hat, oder es bekommt Gewissensbisse, weil es spielt und Spaß hat, obwohl es eigentlich zu Hause gebraucht wird. Es ist wichtig, daß die Eltern solche Gefühle wahrnehmen und sensibel damit umgehen. Manchmal kann es hilfreich sein, dem Kind selbst die Entscheidung zu überlassen, inwieweit es für die Schwester/den Bruder Verantwortung übernehmen will.

Eltern machen sich ebenfalls Gedanken darüber, wie sie reagieren, wenn Freunde der Geschwister fragen, was denn das AS-Kind hat. Sie denken, sie müßten anstelle des Kindes antworten, um ihm die Verantwortung abzunehmen oder es in Schutz zu nehmen. Kinder sprechen jedoch untereinander die gleiche Sprache und können sich oft gegenseitig Dinge besser erklären als die Eltern. Wenn das Kind über die Krankheit seiner Schwester/seines Bruders informiert wurde, brauchen die Eltern keine Fragen zu fürchten. Die Annahme oder Ablehnung der Antwort wird zeigen, wie weit die Freundschaft geht. Das Kind hat die Situation jedoch jederzeit unter Kontrolle.



Neuer Ergänzungstext

Konferenz Bericht Angelman-Syndrom 2005: Aktualisierter Konsens der diagnostischen Symptome

Charles A. Williams,^{1,2*} Arthur L. Beaudet,^{2,3} Jill Clayton-Smith,⁴ Joan H. Knoll,⁵ Martin Kyllerman,⁶ Laura A. Laan,⁷ R. Ellen Magenis,⁸ Ann Moncla,⁹ Albert A. Schinzel,¹⁰ Jane A. Summers,¹¹ and Joseph Wagstaff^{2,12}

¹ Department of Pediatrics, Division of Genetics, R.C. Philips Unit, University of Florida, Gainesville, Florida // ² Scientific Advisory Committee, Angelman Syndrome Foundation, Aurora, Illinois // ³ Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas // ⁴ Academic Department of Medical Genetics, St. Mary's Hospital, Manchester, United Kingdom // ⁵ Section of Medical Genetics and Molecular Medicine, Children's Mercy Hospital and Clinics, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, Missouri // ⁶ Department of Neuropediatrics, The Queen Silvia Children's Hospital, University of Goteborg, Goteborg, Sweden // ⁷ Department of Neurology, Leiden University Medical Center, RC Leiden, The Netherlands // ⁸ Department of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon // ⁹ Département de Génétique Médicale, Hôpital des enfants de la Timone, Marseille, France // ¹⁰ Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich, Switzerland // ¹¹ McMaster Children's Hospital, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada // ¹² Department of Pediatrics, Clinical Genetics Program, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina

* Correspondence to: Charles A. Williams, M.D., Department of Pediatrics, Division of Genetics, P.O. Box 100296, Gainesville, FL 32610 // E-mail: Willicx@peds.ulf.edu

Zusammenfassung

Im Jahr 1995 wurde ein Consensus-Bericht publiziert mit dem Ziel, die herausragenden klinischen Symptome des Angelman Syndroms (AS) zusammen zu fassen, um Ärzte bei der Stellung einer genauen, zeitnahen Diagnose zu unterstützen. Unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Fortschritte der letzten 10 Jahre ist es jetzt notwendig, die Gültigkeit der ursprünglichen Consensus-Kriterien zu überprüfen. Wie beim ursprünglichen Consensus-Projekt wurde folgende Methodologie angewandt: Eine Gruppe AS-erfahrener Wissenschaftler

und Ärzte wurde zusammen gerufen, um ein präzises Consensus-Dokument zu entwickeln, unterstützt durch wissenschaftliche Veröffentlichungen. Die Hoffnung ist, dass dieses überarbeitete Consensus-Dokument weitere klinische Untersuchungen am Menschen erleichtern wird, bei denen das Angelman-Syndrom nachgewiesen wurde und dass es bei der Einschätzung derer hilft, die anscheinend klinische Symptome von AS aufweisen, aber normale genetische Ergebnisse im Labor haben.

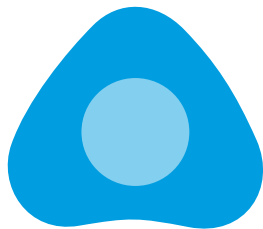
Schlüsselbegriffe: Angelman Syndrom; Imprinting Zentrum; 15q11.2-q13; väterliche UPD; Diagnose; Kriterien; Verhaltensphenotyp; EEG

Einleitung

Im Jahre 1995 wurde ein Consensus-Bericht (Leitlinien) publiziert mit dem Ziel, die herausragenden klinischen Symptome des Angelman Syndroms zusammenzufassen, um dem Kliniker zu helfen, eine genaue Diagnose zu stellen. [Williams et al., 1995]. Jetzt, ein Jahrzehnt später, erscheint es uns angemessen diese Kriterien im Lichte unseres erweiterten Wissens über die molekularen und klinischen Symptome des Syndroms zu überarbeiten. Ebenso wie in der ersten Studie wandten wir die folgende Methodologie an, um diese Revision zu aktualisieren: wir beriefen eine Gruppe von Wissenschaftlern und Klinikern ein, die Erfahrungen mit AS haben, um einen Consensus-Bericht zu entwickeln, der von den wissenschaftlichen Publikationen über AS gestützt wird. Das wissenschaftliche Beratungskomitee der US-amerikanischen AS Stiftung assistierte uns in der Auswahl der Personen, die eingeladen wurden, sich an dem Projekt zu beteiligen. Ebenso wie im ersten Consensus-Bericht, wurden die Tab. I-iii zusammengestellt mit dem Ziel, bei der Evaluierung und Diagnose von AS insbesondere die-

jenigen zu unterstützen, die mit dieser Krankheit nicht vertraut sind. Die Kriterien beziehen sich auf die vier bekannten genetischen Mechanismen, die zu AS führen: molekulare Deletion in der kritischen Region von 15q11.2-q13 (positive Deletion), paternal uniparental disomy (UPD), imprinting defects (IDs), und Mutationen im ubiquitin-protein ligase E3A Gen (UBE3A).

Tabelle I listet die Entwicklungsgeschichte und Laborfunde auf, die bei AS typischerweise zu finden sind. Es gibt im Vergleich zur ursprünglichen Tabelle von 1995 nur geringe Abweichungen. Einige Hinweise sollten Beachtung finden vor dem Hintergrund der Aussage in Tab I, die vorgeburtliche Anamnese sei 'normal'. Es gibt einen Zusammenhang zwischen UPD AS und dem fortgeschrittenen Alter der Mutter, die zu einem Monosomy-15-Embryo führt / bzw. / wodurch es zu einer fehlerhaften Abspaltung =non disjunction des verantwortlichen Genes und somit zu einem Embryo mit Monosomie 15 kommt, was in der Folge vorübergehend abgefangen wird durch Konversion zum paternalen UPD. [Robinson et al., 1996, 2000] Während es so zu sein scheint, dass die Entwick-



Angelman e.V.

lung des Fötus pränatalen Untersuchungen zufolge wie Ultraschall und Wachstumsparametern zufolge, bei AS normal ist, hat man vor kurzem entdeckt, dass „assisted reproductive technologies (ART)“, also unterstützende Fortpflanzungstechnologien wie in vitro Fertilisation (IVF) oder intracytoplasmatische Sperma Injektion (ICSI), mit einigen wenigen Fällen von AS in Verbindung gebracht werden, aufgrund des non-Deletions Typus des ID Defektes [Cox et al., 2002; Orstavik et al., 2003; Niemitz und Feinberg, 2004; Shiota und Yamada, 2005]. Eine andere genetische Aberration, die mit AS nicht verwandt ist, das Beckwith-Wiedemann Syndrom, wird ebenfalls mit ART in Verbindung gebracht. Unlängst wurde darüber hinaus beschrieben, dass Kinder von Paaren, die einen

längeren Zeitraum benötigten, um schwanger zu werden (d.h. mehr als 2 Jahre), unter AS Personen, mit Non-Deletions Typus des ID überrepräsentiert sein könnten. [Ludwig et al., 2005]. Es kann jedoch derzeit nicht als gesichert angesehen werden, dass ART ein absolut gesehen, gesteigertes Risiko für AS darstellt, weitere Studien sind notwendig, um dies herauszufinden.

Tabelle I wurde ebenfalls dahingehend verändert, dass Ernährungsprobleme in den ersten 6 Lebensmonaten auftreten können. Fragebögen oder klinische Untersuchungen unter Familien mit AS Kindern deuten auf eine Anzahl von Fütterproblemen hin [Zori et al., 1992; Smith et al.; 1996; Bird et al., 2005]. Viele AS Babies haben Schwierigkeiten an der Brust oder aus der Flasche zu trinken, mit Problemen des augenscheinlich unkoordinierten Saugens, des Herausstreckens der Zunge und schlechtem Andocken an der Brust. Im Kleinkindalter kann gastro-oesophagealer Reflux auftreten. Solche Anomalien bezüglich der Nahrungsaufnahme können bei anderen neurologischen Krankheiten ebenfalls auftreten und können daher nicht als spezifisches diagnostisches Kriterium für AS gewertet werden.

Ein verminderter Muskeltonus kann in den ersten 6-12 Monaten auftreten, bei älteren Kleinkindern und im Krabbelalter können emotional ausgelöste, impulsive Muskelanspannungen auftreten, eher die unteren als die oberen Extremitäten betreffend.

Darüberhinaus haben die Erfahrung der letzten 10 Jahre Beobachtungen bestätigt, dass frühkindliche Wachstumsparameter bei AS Kindern normal sind und dass bei AS Kindern weder signifikante Missbildung noch Abweichungen bei biochemischen oder metabolischen Tests

Tabelle I: Entwicklungsgeschichte und Laborbefunde bei Angelman-Syndrom*

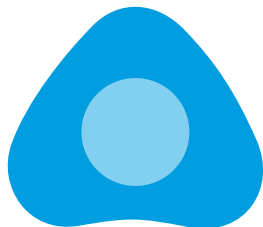
* Diese Befunde sind hilfreich als inklusive Kriterien aber Ausnahmen schließen die Diagnose nicht aus.

1. Normale pränatale Entwicklung und Geburt mit normalem Kopfumfang und ohne größere Geburtsfehler. Schwierigkeiten mit der Nahrungsaufnahme können beim Neugeborenen und bei Kleinkindern vorkommen.
2. Entwicklungsverzögerungen offensichtlich im Alter von 6-12 Monaten, manchmal im Zusammenhang mit reduziertem Muskeltonus (verminderter Körperspannung). Unkontrollierte motorische Bewegungen und/oder häufiges Lächeln können auftreten
3. Verzögerte aber fortschreitende Entwicklung (kein Verlust erworbener Fähigkeiten)
4. Normale metabolische, hämatologische und biochemische Laborprofile
5. Strukturell normales Gehirn infolge Nachweis mittels MRT oder CT (geringe Rindenatrophie oder Demyelinisierung möglich)

auftreten. In Einzelfällen wurde von isolierten Gehirnmisbildungen berichtet [Van Lierde et al., 1990; Incorpora et al., 1994; Mastroianni und Kontopoulos, 2002; Meyer Witte et al., 2005] oder anderen Arten von physischen oder neurologischen Problemen [Douchin et al., 2000; Harbord, 2001; Stecker und Myers, 2003; Deda et al., 2004; Katzos et al., 2004; Oiglane-Shlik et al., 2005], aber dies scheinen vereinzelte Berichte zu sein, die dem Zufall unterliegen könnten. Die MRT-basierte Beschreibung des Gehirns aus der ersten Konsensstudie scheint immer noch gültig zu sein, und gibt als solche keinen Hinweis auf grobe strukturelle Defekte im AS Gehirn.

Hypopigmentation wird für 15q11.2-q13 Deletionen (wie in Tabelle II detailliert dokumentiert) häufig beschrieben, was in den meisten Fällen auf heterozyge Deletion des P Gens zurückzuführen ist, und auch echter Albinismus kann bisweilen vorkommen, wenn beide P Gene betroffen sind (z.B. wenn ein Gen aufgrund der 15q11-q13 Deletion fehlt, während das andere Gen mutiert ist)[Fridman et al., 2003]. Zu bemerken ist ein Bericht von retinochoroidaler Atrophie bei einigen älteren AS Personen, was nahe legt, dass die Augenschärfe mit zunehmendem Alter abnimmt [Rufa et al., 2003]. Bessere physikalische Wachstumsparameter wurden in UPD und ID Fällen beobachtet, bis zu einem Ausmass, das ein „Overgrowth-like“ Syndrom nahe legt. Bevor allerdings mehr über diese Seh- und Wachstumsfragen bekannt wird, war man nicht der Meinung, dass die Konsenskriterien verändert werden müssen.

Tabelle II führt die klinischen Charakteristika auf, die bei AS beobachtet werden und geht der ähnlichen Vorgehensweise konform, wie sie im ursprünglichen Kon-



Angelman e.V.

sensprojekt verwendet wurde, d.h. es führt die geschätzten Prozentsätze der klinischen Beobachtungen auf. Die Tabelle soll auf die breite Gruppe von AS Personen anzuwenden sein, und spezifiziert generell keine genotyp-phenotyp Korrelationen zu den jeweiligen genetischen Mechanismen des AS. Die klinische Diagnose wird normalerweise nicht im Laufe des ersten Lebensjahres gestellt, wird aber zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr häufiger differentialdiagnostisch erwogen. AS kann durchaus bereits während des ersten Lebensjahres diagnostiziert werden, wenn es rechtzeitig in Erwägung gezogen wird.

Die vier charakteristischen Eigenschaften, die in 100% der AS Fälle beobachtet werden sind im Vergleich zu früheren Studien gleich geblieben. Wir haben sie allerdings detaillierter beschrieben und ausgearbeitet. Der Entwicklungsverzug kann nach wie vor als funktionell ernsthaft betrachtet werden, allerdings wird dies nun durch eine gewisse Anzahl an Berichten, die psychometrische Methoden anwenden, genauer definiert. Diese Studien deuten darauf hin, dass der Höhepunkt der psychomotorischen Entwicklungsleistungen bei formalen Tests im Bereich 24-30 Monate liegt. [Andersen et al., 2001; Thomson and Bolton, 2003]. AS Personen weisen relativ gesehen Stärken hinsichtlich visueller Fähigkeiten und non-verbaler, sozialer Interaktionen, die auf Ereignissen basiert auf. Wie zu erwarten ist, sind expressive Sprachfähigkeiten weitgehender beeinträchtigt, als rezepptive Sprachfähigkeiten. [Trillingsgaard und Ostergaard, 2004].

Sprachschwierigkeiten finden sich konsistent (100%). Im ursprünglichen Konsenspapier wurde der Schweregrad aufgeführt unter Einbeziehen von „keinem oder minimalem Gebrauch von Wörtern“. Es ist jetzt deutlich geworden, dass manche AS Personen mit mosaikartigem „Imprinting Defekt“ viele Wörter nutzen und manche in einfachen Sätzen sprechen können. [Nazlican et al., 2004].

Tabelle II: Klinische Merkmale von AS

A: Immer zu beobachten (100%)

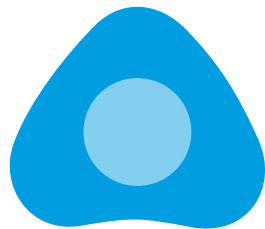
- * Verzögerte Entwicklung, mit ausgeprägter funktioneller Konsequenz
- * Störung des Bewegungsapparates, meist motorische Ataxie, und/oder ruckartige Bewegungen. Bewegungsstörungen können wenig ausgeprägt sein. Es muss nicht augenscheinlich Ataxie vorliegen, sondern vorwärts Kriechen, Schwanken, Steifheit, ruckartige Bewegungen
- * Außergewöhnliches Verhalten: jegliche Kombination von häufigem Lachen/Lächeln, offensichtliches, fröhliches Verhalten, schnell zu erregende Persönlichkeit, häufig mit erhobenem Händeklatschen oder Winken; hypermotorisches Verhalten
- * Sprachbehinderung, kein oder minimaler Gebrauch von Wörtern, rezepptive und non-verbale Kommunikationsfähigkeiten größer als die verbalen

B: Häufig (über 80%)

- * Verzögertes, unproportioniertes Wachstum des Kopfumfanges, normalerweise zu Mikrozephalie (<2 des normalen OFC) führend im Alter von 2 Jahren. Mikrozephalie ist jedoch ausgeprägter bei Verlust von 15q11.2-q13
- * Epileptische Anfälle, Beginn meist < 3 Jahren. Stärke der Anfälle nimmt gewöhnlich mit dem Alter ab, aber die Anfälle dauern meist das ganze Erwachsenenalter durch an.
- * Abnormales EEG, mit einem charakteristischen Muster. Die EEG Veränderungen können in den ersten beiden Lebensjahren vorkommen und können den klinischen Symptomen vorausgehen und korrelieren häufig nicht mit klinischen Anfällen

Oft zu beobachten (20%-80%)

- * Flacher Hinterkopf
- * Hinterkopfgrube
- * Hervorstehende Zunge
- * Herausgestreckte Zunge; Saug- und Schluckbeschwerden
- * Fütterprobleme und/oder verminderte Körperspannung im Kleinkindalter
- * Überbiss
- * Großer Mund, weit auseinander stehende Zähne
- * Häufiges in Verückung geraten (Affektinkontinenz)
- * Exzessives Kauen und Mundbewegungen
- * Strabismus
- * Hypopigmentierte Haut, helles Haar und helle Augenfarbe (im Vergleich zum Rest der Familie), nur bei Deletionsfällen
- * Hyperaktive tiefe Sehnenreflexe der unteren Extremitäten
- * Erhobene, gebeugte Arme, besonders beim Laufen
- * Breitbeiniges Laufen mit valgus-Deformation der Knöchel und Unterschenkel
- * Hitzeempfindlichkeit
- * Unnormale Schlaf-Wach-Rhythmen und geringerer Schlafbedarf
- * Anziehung durch/Faszination von Wasser; Faszination von knisternden Papieren und Plastik
- * Abnormales Verhalten gegenüber Essen
- * Übergewicht beim älteren Kind
- * Skoliose
- * Verstopfung



Angelman e.V.

Der Aspekt Bewegungs- und Gleichgewichtsstörung ist derselbe geblieben, allerdings wurde hier ein Zusatz eingefügt, dass manche Personen nur ein wenig Gang- oder Bewegungsstörungen aufweisen. Verhaltensauffälligkeiten war eine Kategorie die vollständig unverändert beibehalten wurde. Die einzige Veränderung, die hier empfohlen wird, beinhaltet den Verzicht auf den Begriff „Kurzzeit-Aufmerksamkeit“, da eine Studie belegt, dass ein Aufmerksamkeitsdefizit bei Kindern mit AS weniger häufig vorkam, als bei nicht-AS Personen, die auf Intelligenzdefizite getestet wurden.

Bezüglich der häufigen klinischen Charakteristika (mehr als 80%), bleiben drei Kriterien unverändert zu 1995: verzögertes oder disproportioniertes Wachstum des Kopfes, Vorkommen von Anfällen und EEG-Veränderungen. Es wurde ein Hinweis darauf hinzugefügt, dass Mikrozephalie häufiger bei 15q11.2-q13 Deletionen vorkommt [Moncla et al., 1999; Lossie et al., 2001].

Epileptische Anfälle können bis ins Erwachsenenalter auftreten, und die EEG-Veränderungen können den klinischen Symptomen vorausgehen und/oder mit beobachteten klinischen Anfällen in Zusammenhang stehen [Laan et al., 1996; Valente et al., 2003; Laan und Vein, 2005]. Es gibt keine Unterschiede hinsichtlich der EEG-Auswertung zwischen AS Patienten mit und solchen ohne epileptische Anfälle, aber die EEGs sind auffälliger bei AS Patienten mit Deletion. Ein charakteristisches EEG Muster erscheint in Isolation oder in verschiedenen Kombinationen und besteht meistens aus drei Mustern: (1.) verlängerter Lauf von rhythmischer Delta Aktivität von 2-3 Herz großer Amplituden, am deutlichsten in den frontalen Regionen und assoziiert mit überlagerten epileptiformen Entladungen prominenter bei AS Kindern als bei Erwachsenen. (2.) persistierende rhythmische 4-6 Hz Aktivitäten von weiter Amplitude, bei unter 12-jährigen und (3.) „Spikes und scharfe Kurven, vermischt mit 3-4 Hertz Komponenten von hoher Amplitude, hauptsächlich im Nachhinein und besser oder überhaupt nur zu sehen, bei geschlossenem Auge [Boyd et al., 1988; Laan and Vein, 2005]. Das EEG kann hilfreich sein für die Diagnosefindung eines AS, insbesondere bei Patienten ohne genetische Bestätigung.

Die Liste der assoziierten Befunde wurde erweitert, aber bisher wurde kein Kriterium entfernt. Was ergänzt wurde, bezieht sich auf Charakteristika, die bei den älteren AS Kindern oder jungen Erwachsenen angetroffen werden. Sie beinhalten abnormales Verhalten bezüglich der Nahrung (z.B das Essen von Nicht-Lebensmitteln, offensichtlich gesteigerter Appetit, Fixierung auf die Nahrungsaufnahme). [Barry et al., 2005], Fettleibigkeit [Clayton-Smith, 1993], Skoliose [Clayton-Smith and Laan, 2003] und Verstopfung. Anziehung von und Faszination für Wasser wurden hinzugefügt, und auch die

Faszination für raschelnde Gegenstände eingeschlossen wie bestimmte Papiere und Kunststoffe. Die Auflistung von „Schlafstörungen“ wurde weiterhin geklärt, um abnormale Schlaf-Wachzyklen aufzuzeigen sowie vermindertes Schlafbedürfnis; andere Schlafabnormalitäten wurden ebenfalls beschrieben [Bruni et al., 2004; Miano et al., 2004; Waltz et al., 2005]. Personen, deren Entwicklungsgeschichte mit der in Tabelle I beschriebenen übereinstimmen, und die alle klinischen Befunde der Gruppen A und B in Tabelle II aufweisen, sollten für genetische AS Tests in Betracht gezogen werden. Ein anormaler Methylierungstest (vgl. Tabelle III), würde die Diagnose bestätigen, während die Feststellung einer Deletion durch FISH mit einer AS Diagnose kompatibel sein könnte, bzw. mit Prader-Willi Syndrom. „Array-basierte komparative whole genomic hybridization (array-CGH)“ kann grundsätzlich anstelle von FISH angewandt werden [Bejjani et al., 2005; Cheung et al., 2005]. Ein positives Ergebnis sollte jedoch durch eine DNA Me-

Tabelle III: Abweichungen bei genetischen Untersuchungen des AS

1. charakteristisches AS Muster der DNA-Methylierung der SNURF/SNRPN Exon 1/ Promoter. Weist Fälle nach, die durch 15q11.2-q13 Deletion, UPD sowie ID entstanden sind (kann Mosaikmuster der Methylierung bei nicht deletierter ID aufweisen).
2. Abnormaler FISH, der eine Deletion von 15q11.2-q13 DNA-Sequenzen innerhalb der üblichen AS-Deletion überlappender Regionen. Die Anwendung eines perizentrometrischen Markers verbessert die Fähigkeiten, subtile Translokationen zu entdecken. Array – CGH kann zwar zur Entdeckung der Deletion angewendet werden, aber Bestätigung durch FISH ist derzeit angeraten. Klasse I und II Deletionen können durch Array-CGH oder FISH unter Anwendung entsprechender Klone unterschieden werden.
3. Väterliche UPD nachgewiesen durch DNA-Poly-morphismus-Analyse innerhalb 15q 11.2-q3
4. Deletion im Imprinting-Zentrum, nachgewiesen durch Realtime-PCR, „single copy FISH“ oder andere analytische Methoden für das AS-Imprinting-Zentrum kleinster Überlappungsregionen (SRO).
5. Pathogenerische DNA-Sequenzveränderung im UBE3A-Gen.

AS: Angelman Syndrom

UPD: uniparentale Disomie

FISH: Fluoreszierende in situ Hybridisierung

CGH: Komparative genomische Hybridisierung

SC: single copy

ID: Imprinting Fehler

PCR: Polymerase Kettenreaktion



Angelman e.V.

thylierung bestätigt werden und durch FISH und/oder eine Chromosomen Analyse um strukturelle chromosomale „rearrangements“ auszuschließen. Wir haben bei Tabelle III Veränderungen vorgenommen, um UBE3A Mutationstests hinzuzufügen und festzuhalten, dass die SNURF-SNRPN Region für den DNA Methylationstest verwendet werden sollte. Tabelle III zeigt ebenfalls das Vorhandensein von Methylierungsmosaiken für einige IDs [Nazlican et al., 2004] und die Möglichkeit ID Deletionen durch „single copy FISH“ festzustellen [Knoll und Rogan, 2003]. Ein positiver AS Gentest ist der klare Beweis für AS, aber ein normales Ergebnis schließt die Diagnose nicht aus. Bei ca. 10-15% der Patienten, deren klinisches Bild für AS charakteristisch ist, fallen genetische Laborstudien des 15. Chromosoms normal aus (z.B. no. 15q11.2-q13 Deletion, UPD, ID, oder UBE3A Anormalität). Wenn der Kliniker ziemlich sicher ist, dass die klinischen Befunde von Tabelle I und II vorhanden sind, könnte die Diagnose von AS immer noch angemessen sein. Diese Situation könnte sich vielleicht ändern, wenn Forschungsstand bezüglich neuer Tests und zusätzlicher Erkenntnisse bei der molekularen Ethnologie von AS fortschreiten. Die Entscheidung des Klinikers ist demnach eben dann höchst bedeutend, wenn genetische Tests negativ sind, aber die klinischen Befunde die Diagnose des Syndroms stark befürworten. In der Tat ist die Bedeutung einer korrekten klinischen Diagnose von AS der entscheidende Beweggrund für ständige Updates und die Verbreitung der Konsenskriterien. Im Allgemeinen führen alle genetischen Mechanismen des AS zu einem gewissermaßen uniformen, klinischen Bild einer schweren mentalen Retardierung, charakteristischen Verhaltensstrukturen und schweren Beschränkungen bei Sprache und Sprechvermögen. Es gibt jedoch einige klinische Unterschiede, die mit dem Genotyp korrelieren, obwohl es innerhalb jeder Gruppe große Variabilitäten

gibt [Bottani et al., 1994; Gillissen-Kaesbach et al., 1999; Moncla et al., 1999, Fridmann et al., 2000; Lossie et al., 2001; Varela et al., 2004]. Diese Korrelationen werden nachfolgend stark zusammengefasst:

1. Die Deletions Gruppe ist die am meisten betroffene im Bezug auf: Mikrozephalie, epileptische Anfälle, relative Pigmentstörungen, motorische Defizite (z.B. Ataxie, Muskelhypotonie, Probleme bei der Nahrungsaufnahme und Sprachdefizite. Innerhalb der Deletionsgruppe gibt es Anzeichen, dass diejenigen mit ausgeprägteren Deletionen (z.B. BP1-BP3 breakpoints verglichen mit denen mit BP2-BP3 Deletionen) größere Schwierigkeiten haben mögen, einzelne Wörter zu sprechen. [Varela et al., 2004]
2. UPD und ID Patienten verzeichnen ein besseres Körperwachstum (z.B. Mikrozephalie tritt seltener auf) und leiden seltener unter Bewegungs- und Ataxie-Anomalien sowie unter epileptischen Anfällen (jedoch kein Ausschluss).
3. Die ID und UPD Gruppen haben relativ bessere Entwicklungs- und Sprachfähigkeiten. Die fortgeschrittensten Sprachfähigkeiten treten bei ID Gruppen auf, die mosaik für die non-deletion imprint defect sind. (ca. 20% der ID Gruppe [Nazlican et al., 2004] Diese Individuen können bis zu 50-60 Wörter und einfache Sätze sprechen.

Andere klinische Störungen können die Eigenschaften von AS widerspiegeln, vor allem in der Kindheit. Sie schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf Rett Syndrom, 22q13.3 terminal deletion, Mowat-Wilson Syndrom, alpha-thalassaemia X-linked mental retardation (ATR-X) Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom, statische Encephalopathy mit mentaler Retardation, infantiler Autismus, nicht spezifische zerebrale Palsy und andere [Williams et al., 2001].