

## Klinische Beschreibung Dup15q-Syndrom

Das Dup15q-Syndrom gehört zu den Chromosom 15q Störungen. Die Störung wird durch eine Variation der Kopienzahl bestimmter Gene auf dem q-Arm des 15. Chromosoms verursacht [[GeneReviews](#)].

Die Duplikationen, die unter das Dup15q-Syndrom fallen, treten am häufigsten in einer von zwei Formen auf:

1. ein zusätzliches **isodizentrisches Chromosom 15 (Idic 15)** mit zwei extra Kopien der Region 15q11.2-q13.1 (partielle Tetrasomie) in 60-80% der Fälle;
2. eine **interstitielle Duplikation 15** (Int Dup 15), mit einer extra Kopie der Region 15q11.2-q13.1 (partielle Trisomie) in 20-40% der Fälle.

Isodizentrische Duplikationen weisen ein extranumerisches Chromosom auf, das das zusätzliche Erbgut enthält. Interstitielle Duplikationen weisen zusätzliches Erbgut innerhalb des mütterlichen Allels von Chromosom 15 neben den "ursprünglichen" Kopien auf.

Weitere Varianten der Duplikationen sind möglich:

- eine **isodizentrische Hexasomie 15q** mit vier extra Kopien der Region 15q11.2-q13.1
- **Idic 15 Mosaik**, d.h. nicht alle Zellen des Körpers sind betroffen
- eine **interstitielle Triplikation 15** mit zwei extra Kopien der Region 15q11.2-q13.1.
- eine **asymmetrische Variante des isodizentrischen Chromosoms oder der interstitiellen Triplikation**, in dem Falle liegt eine Tetrasomie 15q11.2-q13.2 und Trisomie 15q13.2-13.3 vor (in 10-15% der Fälle von Idic 15 oder der interstitiellen Triplikation)

Merkmal	Maternale interstitielle Duplikation (IntDup15)	Maternale isodizentrische Duplikation (Idic15)
<b>Hypotonie</b>	Leicht bis moderat	Schwer
<b>Globale Entwicklungsverzögerung / geistige Behinderung</b>	Moderat	Schwer
<b>Autismus-Spektrum-Störung</b>	≥50% <sup>1, 2</sup>	≥80% <sup>1, 3</sup>
<b>Epilepsie</b>	~25% <sup>4</sup>	~65% <sup>4</sup>

1) [Al Ageeli et al \[2014\]](#), 2) [Urraca et al 2013](#), 3) [Battaglia et al \[2010\]](#), [Hogart et al 2010](#), 4) [Conant et al 2014](#)

### Hypotonie

- Ernährungsschwierigkeiten bei Neugeborenen und Säuglingen und grobmotorische Verzögerungen [[Depienne et al 2009](#), [Hogart et al 2010](#), [Urraca et al 2013](#)]
- Magen-Darm-Probleme, wie z. B. Verstopfung

### Motorik

- Obwohl die kindliche Hypotonie die motorische Entwicklung beeinträchtigt, erreichen die meisten Kinder im Alter von zwei bis drei Jahren (bei Kindern mit einer interstitiellen Duplikation früher) ein unabhängiges Gehen [[Hogart et al 2010](#), [Piard et al. 2010](#), [Al Ageeli et al. 2014](#)].
- Ein breitbasiger oder ataktischer Gang ist häufig [[Bunday et al 1994](#)]
- Verzögerungen und anhaltende Beeinträchtigungen sowohl der Fein- als auch der Grobmotorik beeinträchtigen die Alltagskompetenzen und unterscheiden Kinder mit Dup15q von Kindern mit nicht-syndromaler Autismus-Spektrum-Störung [[DiStefano et al 2016](#)]

### Globale Entwicklungsverzögerung und geistige Behinderung

- Die globalen Entwicklungsverzögerungen reichen von mäßigen bis schwerwiegenden Beeinträchtigungen [[Hogart et al 2010](#)] in der frühen Kindheit
- Nach dem fünften Lebensjahr befinden sich die meisten Kinder und Erwachsenen im mittelschweren bis schweren Bereich der geistigen Behinderung; wobei bei Personen mit einer interstitiellen Duplikation eine größere Bandbreite kognitiver Fähigkeiten zu beobachten ist [[DiStefano et al 2020](#)]
- Neben motorischen Verzögerungen ist insbesondere die Sprech- und Sprachentwicklung betroffen; einige Personen weisen Echolalie, Pronomenumkehrung und stereotype Äußerungen auf, während anderen die funktionale Sprache fehlt [[Battaglia et al. 1997](#), [Battaglia 2008](#)]
- Das Vorliegen einer Epilepsie zeigt sich in geringeren verbalen, Alltags-, Sozialverhaltens-, Feinmotorik- und Grobmotorikfähigkeiten [[DiStefano et al 2016](#), [DiStefano et al 2020](#)]

### Autismus-Spektrum-Störung (ASS)

- Dup15q ist eine der häufigsten zytogenetischen Anomalien bei Personen mit ASS, die bei etwa 1:522 Personen mit ASS auftritt [[Depienne et al 2009](#)]
- In einer Studie erfüllten alle bis auf eine getestete Person mit Dup15q (d.h. 97%) die Diagnose „Autismus“ oder „Autismus-Spektrum-Störung“ [[DiStefano et al 2020](#)]
  - Alle 27 Personen mit der Idic 15 Variante erfüllten entweder die Kriterien für Autismus auf der ADOS (25/27 Personen), oder die Kriterien für Autismus-Spektrum-Störung (2/27)
  - Bei der interstitiellen Duplikation erfüllten 10/12 die Kriterien für Autismus, eine Person erfüllte die Kriterien für Autismus-Spektrum-Störung und nur eine Person erfüllte die Kriterien für keines von beiden
- Dup15q trägt im Vergleich zu anderen Kopienzahlvariationen das höchste Risiko, eine Autismus-Spektrum-Störung zu verursachen (Odds Ratio  $\geq 2,6$ ) [[Malhotra & Sebat 2012](#), [Moreno-De-Luca et al. 2013](#)]
- Die Ausprägung einer Autismus-Spektrum-Störung, insbesondere Schwierigkeiten bei der sozialen Interaktion, können von der frühen zur späten Kindheit zunehmen [[Simon et al. 2010](#)]
- Im Vergleich zu Kindern mit nicht-syndromaler Autismus-Spektrum-Störung zeigen Kinder mit Dup15q ein unterschiedliches Verhaltensprofil, einschließlich eines reaktiven sozialen Lächelns und zielgerichteter interaktiver Gesichtsausdrücke [[DiStefano et al 2016](#)]

### Epilepsie

- Über die Hälfte der Personen mit Dup15q entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Epilepsie, die oftmals mehrere Anfallsformen umfasst einschließlich BNS-(artige)-Anfälle, myoklonische, tonisch-klonische, Absencen und/oder fokaler Anfälle [[Conant et al 2014](#)]
- Anfälle beginnen am häufigsten im Alter zwischen 6 Monaten und 9 Jahren [[Battaglia 2008](#)], können jedoch in jedem Alter einsetzen, besonders in Zeiten des Wachstums und der Veränderung wie in der Pubertät. Mit steigendem Alter nimmt scheinbar auch die aktive Anfallsrate (d.h. Betroffene mit mind. einem Anfall innerhalb des letzten Jahres) zu [[Conant et al 2014](#)]
- Dup15q ist eine der häufigsten bekannten Ursachen für BNS-Anfälle [[Conant et al 2014](#)]. Die BNS-Anfälle entwickeln sich oft zum Lennox-Gastaut-Syndrom und anderen komplexen Anfallsmustern, die möglicherweise schwer zu kontrollieren sind. Bis zu 40 % der Personen mit Krampfanfällen zeigen anfänglich BNS-Anfälle; von dieser Gruppe entwickeln etwa 90% später andere Anfallsarten [[Conant et al 2014](#)].
- Anfälle können auch ausschließlich bzw. vor allem nachts auftreten. Es wird von einer abnormalen Schlafarchitektur und auftretenden ESES (Electrical Status Epilepticus in Sleep) berichtet [[Saravanapandian et al 2021](#)]
- Eine therapieresistente Epilepsie bei Personen mit Dup15q kann erhebliche Konsequenzen wie bspw. Stürze oder Entwicklungsrückschritte haben, welche bei mehr als der Hälfte der Personen mit häufigen, unkontrollierten Anfällen oder nicht konvulsivem Status Epilepticus auftreten [[Battaglia et al. 1997](#)]

- Die Behandlung von Anfällen ist wichtig, um sekundäre Komplikationen zu verhindern, darunter (in den schwersten Fällen) Hirnschäden, Entwicklungsrückschritte und der plötzliche unerwartete Tod bei Epilepsie (SUDEP) [[Devinsky 2011](#)]
- Dup15q-Personen mit Epilepsie haben geringere kognitive und Alltagskompetenzen als Dup15q-Personen ohne Epilepsie. Personen mit der Idic15-Variante sind häufiger von einer Epilepsie betroffen (57%) als Personen mit einer interstitiellen Duplikation (6%) [[DiStefano et al 2020](#)]

#### Dysmorphie Merkmale

- Flacher Hinterkopf
- Nach unten geneigte Lidfalten
- Eingedrückter Nasenrücken, eine kurze Nase mit nach oben gerichteter Nasenspitze
- Tief angesetzte Ohren
- Langes Philtrum, hoher Gaumen, dickes Zinnoberrot der Ober- und Unterlippen und Mikrognathie
- Diese Merkmale sind typischerweise subtil und können im Säuglingsalter übersehen werden.
- [[Battaglia et al. 1997](#), [Borgatti et al. 2001](#), [Hogart et al 2010](#), [Urraca et al 2013](#)]

#### Psychose

- Obwohl Idic(15) in Schizophrenie-Kohorten festgestellt wurde [[Rees et al. 2014](#)], ist Psychose keine häufig festgestellte Komorbidität, evtl. durch die Schwierigkeit, Psychosen bei Personen mit geringer und eingeschränkter kognitiver Funktion und verbalen Fähigkeiten zu erkennen und zu diagnostizieren
- Psychose ist eine häufige Komorbidität beim Prader-Willi-Syndrom, die durch eine uniparentale Disomie verursacht wird, die ebenfalls eine Duplikation des mütterlichen Anteils 15q11.2-13.1 beinhaltet [[Bassett 2011](#)]. Diese Personen haben tendenziell höhere kognitive und verbale Fähigkeiten als Personen mit Dup15q. Umgekehrt kann bei einer hohen ASS-Rate bei Personen mit Dup15q eine Psychose im Zusammenhang mit Stimmungsstörungen als Schizophrenie fehldiagnostiziert werden

#### Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie (SUDEP)

- SUDEP tritt bei einer kleinen, aber signifikanten Minderheit von Personen mit Dup15q auf [[Friedman et al. 2016](#), [Devinsky 2011](#), [Wegiel et al. 2012](#)]. Diese Todesfälle ereignen sich fast immer im Schlaf und die meisten (wenn auch nicht alle) traten bei Teenagern und jungen Erwachsenen mit Epilepsie auf. Autopsien, die durchgeführt wurden, waren auf der Ebene der makroskopischen Pathologie, einschließlich der Herz- und Lungenuntersuchung, normal. Auch die mikroskopische Pathologie hat keine Todesursache ergeben.
- Fehlende Gehfähigkeit (Rollstuhl) und schlechte Anfallskontrolle scheinen Risikofaktoren für SUDEP zu sein [[Friedman et al. 2016](#)]

#### Medikamente bei Dup15q-Syndrom

Medikamente, die am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor angreifen, wie typische Benzodiazepine, Phenobarbital oder Alkoholderivate (bspw. Vigabatrin/Sabril für Spasmen) können beim Dup15q-Syndrom eine relative Wirkungslosigkeit bzw. relativ höhere Raten von Anfallsexazerbationen aufweisen. Es ist möglich, dass dies auf eine abnormale GABAerge Übertragung zurückzuführen ist, die aus der Duplikation eines Clusters von GABA-beta3-Rezeptorgenen in der Region 15q11.2-q13.1 resultiert. Als langfristiges Anfallsmanagement sind sie also möglicherweise nicht wirksam. Clobazam (Frisium) ist ein atypisches Benzodiazepin und wird als Dauermedikation in Kombination mit anderen Antiepileptika häufig verwendet ohne erhöhte Anfallsexazerbationen.

## Behandlungsempfehlung bei Dup15q-Syndrom

Eine regelmäßige Betreuung durch einen Neurologen/Neuropädiater, der ein multidisziplinäres Assessment der motorischen und sprachlichen Entwicklung durchführt und eine umfangreiche Frühförderung veranlasst. Die Behandlung kann folgende Bereiche umfassen:

- Physiotherapie (Grobmotorik)
- Ergotherapie, Spezialist für sensorische Wahrnehmungsstörungen (Feinmotorik, Alltagskompetenzen)
- Logopädie, inklusive unterstützende Kommunikation (Sprache/Kommunikation)
- Ernährungstherapie (Hypotonie, Ernährungsschwierigkeiten, sensorische Probleme, Dysphagie)
- Verhaltenstherapie (z.B. angewandte Verhaltensanalyse-ABA)
- Frühförderung
- Hilfsmittelversorgung
- Psychopharmaka für Verhaltensmanifestationen

### Ärztliche Kontrolluntersuchungen

- Anfallsmanagement durch erfahrenen Epileptologen
- Wachstums- und Ernährungsbeurteilung bei jedem Besuch
  - Screening oraler motorischer Dysfunktion
  - Radiologische Schluckuntersuchungen bei Verschlucken/ Würgen während der Nahrungsaufnahme, schlechter Gewichtszunahme, häufigen Atemwegserkrankungen oder Nahrungsverweigerung
  - Nahrungsmittel können zur Sicherheit eingedickt oder gekühlt werden. Bei schwerwiegender Ernährungsstörung kann eine NG-Sonde oder G-Sonde erforderlich sein
- Regelmäßige neurologische und/oder entwicklungs-/verhaltensbezogene Untersuchungen
  - Entwicklungsfortschritte, Förderbedarf
  - EEG-Kontrolle
  - Seh- und Hörtests
  - Schlafstörungen
  - Angststörungen
  - Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
  - Kinderpsychiater bei ernsthaften aggressiven oder destruktiven Verhaltensauffälligkeiten
- SUDEP Vorsorge:
  - Regelmäßige Überwachung auf Anzeichen von Anfällen und/oder Veränderungen des Anfallstyps
  - Herz- oder Stoffwechselstörungen (Herzchokardiogramm zum Ausschluss von Kardiomyopathie und links- oder rechtsventrikulärer Hypertrophie, Infarkt- oder Wandbewegungsstörungen oder anderen abnormalen Herzbefunden)
  - Schlafstudie über Nacht mit Überwachung der Atmung, Pulsoximetrie und EKG (Polysomnographie), idealerweise in Kombination mit einer EEG-Aufzeichnung über Nacht
  - Anzeichen von Atemwegserkrankungen
  - Allgemeine Reaktion auf Krankheiten
  - Zu vermeidende Umstände: Anfallsauslöser (z.B. Schlafentzug, Stress, unregelmäßige Medikamenteneinnahme).

### Bewertung von Verwandten mit Risiko

Im Falle einer mütterlich vererbten interstitiellen Duplikation 15q11.2-q13.1 sollten genetische Tests von Geschwistern des Patienten erwogen werden, um diejenigen mit der interstitiellen Duplikation umgehend an ein multidisziplinäres Team zu überweisen und eine Entwicklungsdiagnostik zu veranlassen.