



Verein Schweiz

Phänotyp des Angelman-Syndroms

Der Phänotyp des Angelman-Syndroms ist sehr variabel und differiert u.a. nach dem Ursprung (Deletion, UDP, Imprintingdefekt und Mutation) der Veränderung. Generell zeigen Patienten mit Deletionen gegenüber denen mit UPD oder Imprintingdefekt eine schwerere klinische Symptomatik (GeneReviews, Dagli et al., 2015). Die Deletionen treten fast immer de novo auf und entstehen durch nicht allelische homologe Rekombination vermittelt durch low-copy-Repeats in den Bruchpunktbereichen (Kim et al. 2012; Cassidy et al. 2012).

Die meisten Deletionen der AS-kritischen Region verteilen sich auf zwei Typen, abhängig von den Bruchpunktregionen. Die Typ 1-Deletion reicht von Bruchpunkt 1 (BP1) bis BP3 (ca. 6Mb, ca. 40%), die Typ 2-Deletion dagegen von BP2 bis BP3 (ca. 5,3 Mb, ca. 50 %). Beide Deletionstypen zeigen die typischen Merkmale des Angelman-Syndroms und resultieren u.a. in einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung/geistigen Behinderung, einer Mikrozephalie, fazialen Dismorphien (z.B. Makrostomie), zum Teil Schlafstörungen, spontanen Lachanfällen und einem unsicheren breitbeinigen, ataktischen Gang.

Die schwerwiegenderen Symptome der Deletionen (z.B. Epilepsie) werden durch die Haploinsuffizienz einer Reihe von Genen innerhalb der 15q11q13 Region, unter anderem den GABA-Rezeptor-Genen, verursacht (Minassian et al. 1998, Dagli et al. 2011). Zwischen dem Phänotyp der Typ 1- und der Typ 2-Deletion gibt es einige Unterschiede, dabei haben Patienten mit einer Typ 1-Deletion im allgemeinen eine stärkere sprachliche, mentale und motorische Entwicklungsverzögerung, signifikant geringere kognitive Werte, erfüllen eher die Kriterien für Autismus und benötigen mehr oder stärkere Medikamente zur Kontrolle der Krampfanfälle als Patienten mit einer Typ 2-Deletion (Sahoo et al. 2006, Sahoo et al. 2007).

Typ 2-Deletions-Patienten können meist zu einem früheren Zeitpunkt ohne Unterstützung sitzen (mit ca. 16 Monaten) als Typ 1-Deletions-Patienten (ca. 19 Monate). Sie haben eine etwas besser motorische Entwicklung und entwickeln meist bessere Fähigkeiten zur Kommunikation durch Gebärden (84,6% anstatt 60% bei Typ 1). Ausserdem treten bei Typ 1-Deletion Patienten häufiger Hypotonie (84,6% anstatt 61,1% Typ 2), Mikrozephalie (75% anstatt 55% Typ 2) und Krampfanfälle mit charakteristischen Veränderungen des Elektroenzephalogramms (92,3% anstatt 85% Typ 2) auf (Varela et al. 2004, Tan et al., 2011, Williams et al. 1995)