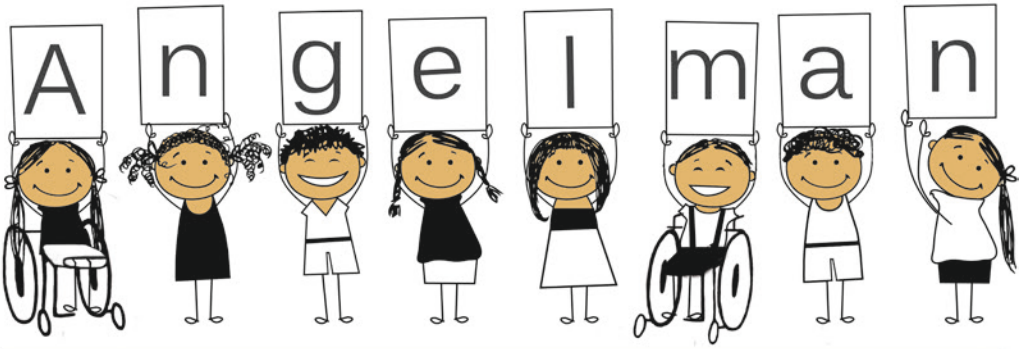
ANGELMAN-SYNDROM

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE



www.angelman.ch

Verein Schweiz

VORWORT

Liebe Leserinnen, liebe Leser

Im Juni 2013 gründete ich zusammen mit anderen Eltern den Angelman Verein Schweiz. Seither ist unser Verein stetig gewachsen. Familien können sich vernetzen und austauschen, und die Anlaufstelle im eigenen Land ist und bleibt ein grosses Bedürfnis. Mittlerweile haben sich unserem Verein mehr als 50 Familien mit ihren «Angels» angeschlossen. Auch für zahlreiche Institutionen, heilpädagogische Schulen und Ärzte wurden wir zu einer wichtigen Drehscheibe für Informationen, Vernetzung und Beratung im Zusammenhang mit dem Angelman-Syndrom und seinen weitreichenden Konsequenzen.

Wir sind im Austausch mit Neurologen, Kinderärzten und Therapeuten aus der ganzen Deutschschweiz und geben Auskunft zu Themengebieten, die das Leben mit einem Menschen mit dem Angelman-Syndrom erleichtern können. Zudem aktualisieren wir laufend alle Informationen rund um diesen seltenen Gendefekt auf dem 15. Chromosom (daher tragen auch unsere Vereins-Shirts die 15 auf dem Rücken), informieren die Öffentlichkeit und wollen unseren Verein bekannter machen.

Auch international sind wir sehr gut vernetzt. Besonders eng arbeiten wir mit unseren Freunden aus Deutschland und Österreich zusammen. Das wiederum bedeutet, dass wir von der Vorarbeit des Angelman e. V. Deutschland profitieren dürfen und die vorliegende Syndrom-Info für die Schweiz auflegen können. Diese Erstinformationen sollen Eltern, die gerade die Diagnose «Angelman-Syndrom» für ihr Kind erhalten haben, den Einstieg in die neue Lebenswelt etwas erleichtern.

Mit dieser Informationsbroschüre geben wir Ihnen einen ersten Überblick über das Angelman-Syndrom. Es werden Themen rund um die Diagnose angeschnitten, die im Laufe der Zeit für Sie wichtig sein werden. Wir weisen trotzdem darauf hin, dass diese Broschüre nicht alle Fragen beantworten kann. Wichtig ist der Kontakt zu unserem Verein und zu Familien, die sich in den vergangenen Jahren umfassendes Wissen angeeignet haben. Wir geben Tipps und unterstützen Sie auf der Suche nach geeigneten Lösungen, die den Alltag und den Umgang mit unseren Kindern erleichtern können.

Die Texte in dieser Broschüre sind in verkürzter und verständlicher Form niedergeschrieben. Eine ausführliche Beschreibung aller Themen wie auch Hinweise und Termine zu unseren Anlässen, Kursen und Seminare finden Sie auf angelman.ch oder auf den Webseiten unserer deutschsprachigen Nachbarn angelman.de oder angelman.at.

Ich danke allen ganz herzlich, die an dieser Broschüre mitgearbeitet haben und es möglich gemacht haben, dass Sie diese nun in den Händen halten können.

Melanie Della Rossa

Melanie Della Rossa
Präsidentin
Angelman Verein Schweiz

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort 3

Was ist das Angelman-Syndrom? 6

Dr. Harry Angelman 7

Das Angelman-Syndrom 1965 – heute 7

Die verschiedenen Entwicklungsphasen

Allgemein | Die Pränatale Phase | Die Geburt | Frühes Säuglingsalter 9

1 – 3 Jahre 10

4–12 Jahre 11

Von der Pubertät bis ins Erwachsenenalter 12

Spezielle Merkmale

Lachen und Freude 14

Oralmotorische Verhaltensweisen 15

Schlafstörungen 15

Hypopigmentierung 16

Lauf- und orthopädische Probleme 17

Kommunikationsentwicklung 17

Sehstörung 18

Gastroenterologische Probleme 19

Krampfanfälle 19

Physisches Wachstum 20

Genetik des Angelman-Syndroms 21

DeepGestalt – Künstliche Intelligenz-App erkennt seltene Erkrankungen im Gesicht 28

Therapien 30

Problematik mit dem Umfeld 32
Sprechen und Sprache 32
Kognition 32
Kindergarten und Schule 33
Affekt 34
Reaktion der Geschwister 34

ÜBER UNS 36
Zweck und Ausrichtung des Vereins 36
Aktivmitglieder 36
Solidar- und Gönnermitglieder 36
Haben Sie Fragen? 36

Spenden / Unterstützung 37

Marktplatz 38

Das Angelman-Syndrom besser verstehen – Handbuch für Eltern und andere Fachleute 39

Quellen 40

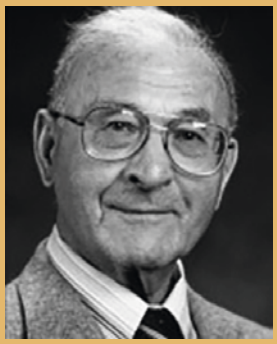
WAS IST DAS ANGELMAN-SYNDROM?

Beim Angelman-Syndrom (AS) handelt es sich um die Folge einer angeborenen seltenen genetischen Veränderung auf dem Chromosom 15. Charakteristisch für das Angelman-Syndrom ist eine starke Verzögerung der körperlichen und geistigen Entwicklung und einer stark reduzierten Sprachentwicklung. Betroffene mit AS haben einen glücklichen Gesichtsausdruck, lachen viel und strecken teils die Zunge vor. Sie bewegen sich oft steif und ruckartig und recken die Arme hoch. Das Angelman-Syndrom tritt sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht auf, die Häufigkeit beträgt ca. 1:20 000.

DR. HARRY ANGELMAN

1915-1996

Dr. Harry Angelman, englischer Kinderarzt mit dem Spezialgebiet Neurologie, beschrieb das Syndrom erstmals in einem 1965 veröffentlichten Artikel. Er hatte drei Kinder mit ähnlichen Merkmalen beobachtet: ungewöhnlich fröhliches Lachen, starke Entwicklungsverzögerung, keine Sprachentwicklung, ein marionettenartiger Gang und Anfallsleiden.
Dr. Angelman nannte diese Störung anfangs «Happy Puppet Syndrom», nachdem er bei einem Besuch im italienischen Museum ein Gemälde aus dem 17. Jahrhundert von Gian Francesco Caroto mit einem lächelnden Jungen mit Marionette gesehen hatte. Es wurde dann aber schliesslich in Angelman-Syndrom geändert.



DAS ANGELMAN-SYNDROM 1965 – HEUTE

Harry Angelman beschreibt **1965** erstmals das Angelman-Syndrom. Diese Beschreibung gilt noch bis heute als eine der besten Arbeiten.

1982 bewirkt ein Artikel von Dr. Williams die Umbenennung von «Happy Puppet Syndrom» in «Angelman-Syndrom»

1987 entdeckte man durch mikroskopische Beobachtungen, dass ein Verlust genetischen Materials (Deletion) auf dem Chromosom 15 entweder das Prader-Willi- oder das Angelman-Syndrom hervorruft. In der Folge wurde klar, dass es darauf ankommt, auf welchem elterlichen Chromosom 15 die Deletion vorliegt:

- mütterlich = Angelman-Syndrom (AS)
- väterlich = Prader-Willi-Syndrom (PWS)

1991 entdeckte man die paternale uniparentale Disomie, das heisst das Vorliegen zweier väterlicher Chromosomen 15. Das Fehlen des mütterlichen Chromosoms 15 verursacht hierbei das Angelman-Syndrom.

1992 gelang es erstmalig, Deletionen mittels Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung sicher zu erkennen. Dadurch wurde eine grössere Gruppe Angelman-Kinder in England bekannt und deren Entwicklung konnte besser beobachtet werden – durch Frau Prof. Dr. Clayton-Smith! Sie war es auch, die die Eltern dazu anregte, Selbsthilfegruppen zu gründen.
Prof. Dr. Horsthemke (u.a.) entwickelte 1992 den Methylierungs-Test zur Erkennung des AS. Noch heute ist die Methylierungsanalyse die erste Stufe der genetischen Diagnostik bei Verdacht auf Angelman-Syndrom. Prof. Horsthemke war es auch, der 1994 erstmalig Imprintingfehler bei AS und PWS beschrieb. Mit dieser Analyse werden die Deletionen aber auch die Imprintingdefekte im Bereich der Region 15q11.2-q13 erkannt. Bei rund 80% der Patienten liegt ein solcher Defekt vor. Bei etwa 10% liegt eine Genmutation im Gen *UBE3A* vor. Hier erfolgt eine gezielte Sequenzierung des Gens *UBE3A*. Mit diesen beiden Methoden wird bei rund 90% der Patienten mit Verdacht auf AS die Diagnose gestellt.

1997 gelang es Dr. Wagstaff zeitgleich mit Prof. Dr. Arthur Beaudet, das Fehlen des *UBE3A*-Gens als Ursache für AS zu identifizieren.

Heute macht die Forschung zum AS weiter beachtliche Fortschritte. Die Fortschritte betreffen insbesondere die Funktion des *UBE3A*-Enzyms, die molekulare Pathogenese (Entstehung der Krankheit) und die Erprobung kausaler Therapien. Frau Prof. Dr. Clayton-Smith mahnt aber, dass für eine noch unabsehbare Zeit (bis zur Entwicklung einer Behandlungsmethode) die herkömmlichen Therapien und Kommunikationsmassnahmen angewandt und verbessert werden müssen. Der internationale Austausch unter den Eltern kann hierbei eine immer wichtigere Rolle spielen!

Tests und Untersuchungen heute

Der nicht-invasive Panorama-Test während der Schwangerschaft erlaubt seit längerem schon mittels einer Blutentnahme bei der Mutter eine Untersuchung auf verschiedene Gendefekte. Diese Blutprobe kann zusätzlich per Screening mittlerweile auf verschiedene Mikrodeletionssyndrome untersucht werden. So auch auf das Angelman-Syndrom. Eine Durchführung des Tests ist erst ab der abgeschlossenen 9.Schwangerschaftswoche (≥9+0SSW) möglich.

Nachgeburtlich wird heutzutage die Diagnose Angelman-Syndrom oft quasi «zufällig» mittels hochauflösender Chromosomenuntersuchung (Array-CGH) gestellt. Diese Methode erfasst aber nur jene AS-Formen mit einer Deletion im Bereich 15q11.2-q13.

DIE VERSCHIEDENEN ENTWICKLUNGSPHASEN

ALLGEMEIN

Das Syndrom 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 Kenntnis über die Entwicklung des Betroffenen mit AS von der pränatalen Phase bis hin zum Erwachsenenalter wird nachstehend dargelegt.

DIE PRÄNATALE PHASE

Die Schwangerschaft verläuft in der Regel normal. 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

Das Geburtsgewicht und -alter entsprechen einer «normalen» Entbindung. Die Säuglinge weisen keine erhöhte Rate von Komplikationen auf, die Apgar- sowie andere Richtwerte sind für die Gesundheit Neugeborener normal. In seltenen Fällen ist eine Abflachung des Hinterkopfes zu beobachten. Geburtsfehler kommen nicht häufiger vor als bei nicht behinderten Kindern.

FRÜHES SÄUGLINGSALTER

Die Diagnose wird selten schon in dieser Entwicklungsphase gestellt, jedoch treten viele typische Verhaltensweisen und physische Merkmale auf, die auf das Angelman-Syndrom deuten. Probleme beim Stillen des Säuglings treten 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 Herausstre-

cken 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 gastroösophagealen Reflux (Rückfluss) geäussert und obwohl ein Reflux vorhanden sein kann, so ist er unterschiedlich in dessen 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 den Anschein erwecken kann, sie sei besonders gross. Neueste Forschungen lassen Anomalitäten in den Gesichtszügen erkennen (→ siehe Bericht DeepGestalt). 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. Kniereflex) 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 sind begleitet von einem auffälligen EEG. Oft besteht die Notwendigkeit, in Absprache mit einem Neurologen, Antiepileptika zur Kontrolle der Anfälle zu verabreichen.
Obwohl die Kopfgrösse bei der Geburt normal ist, kann zwischen 6 und 12 Monaten erstmals die Besorgnis um einen auffällig kleinen Kopf (Mikrozephalie) auftreten.

1 – 3 JAHRE

In diesem Alter wird die Entwicklungsstörung sehr deutlich und führt die Eltern dazu, ärztlichen Rat einzuholen. 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, langsam 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 auffälligem Sabbern, kann ein besonders auffälliger Verhaltensaspekt sein. Während der Phasen, wo die Kinder besonders aufgeregt 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 für eine 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 in Einzelfällen gesprochen werden, werden jedoch meist zusammenhanglos verwendet.

4–12 JAHRE

Während dieser Phase kann eine Therapie zum Erlernen des selbstständigen Laufens von besonderer Bedeutung sein (Physiotherapie). AS-Kinder fangen wegen

ihrer Gleichgewichtsstörungen und den ruckartigen Bewegungen erst spät mit dem Laufen an. Beim Versuch zu Stehen oder zu Laufen 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.

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. 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. Beschäftigungs- und Physiotherapie werden bereits in Heilpädagogischen Einrichtungen angewandt. Hier erfahren die Kinder den sozialen Umgang in der Gruppe, lernen – soweit dies möglich ist – sich spielerisch auf Abläufe zu konzentrieren. 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.

Wegen ihrer motorischen Hyperaktivität sind Angelman-Kinder besonders gefährdet und sind anfänglich nicht in der Lage, Gefahrensituationen einzuschätzen. Verletzungen im häuslichen Bereich treten durch Stolperfallen (z.B. Teppich etc.) oder durch Anstossen am Mobiliar auf. Auch Schlafstörungen stellen für viele Familien eine besondere Belastung dar. Die Nacht-

* Ataxie: Störung der Bewegungsabläufe und der Haltungsinnovation mit Auftreten unzweckmässiger Bewegungen infolge gestörter funktioneller Abstimmung der entsprechenden Muskelgruppe.

aktivität der Angelman-Betroffenen lässt kaum eine Erholung der Eltern zu. Durch Forschungen wurde mittlerweile bewiesen, dass das körpereigene Hormon Melatonin nicht ausreichend produziert wird. Hier verweisen wir auf die Studie von Prof. Dr. Braam, welche auf unserer Homepage zu lesen ist.

VON DER PUBERTÄT BIS INS ERWACHSENENALTER

Es scheint keinen neurologischen Verfall bei AS-Betroffenen zu geben und sie lernen langsam, aber stetig dazu. Während der Pubertät kommt es zur Geschlechtsreife, obwohl diese bis zu drei Jahre verspätet eintreten kann. Die Menstruation beginnt normal, Schamhaare und Achselhaare wachsen und die Brust entwickelt sich – wenn auch langsamer – weiter. Die medizinische Weiterbehandlung erfolgt – sofern noch nicht AS diagnostiziert wurde – meist durch einen Neurologen. Das weitere Entwicklungspotential der AS-Betroffenen kann durch die vielfältigen Therapien im kommunikativen und motorischen Bereich verbessert werden. Die Intelligenz- bzw. Adaptionsquotienten sind aufgrund des Syndroms schwierig einzuschätzen. Bei nahezu allen Angelman-Betroffenen bleibt jegliche sprachliche Entwicklung aus, obwohl das Sprachverständnis und die nichtverbale Kommunikation der expressiven Sprache weit voraus sind. 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 in den meisten Fällen mit Hilfe von Antiepileptika unter Kontrolle gebracht und die Medikamente teilweise schon im frühen Erwachsenenalter abgesetzt werden. Wir weisen hier ausdrücklich darauf hin, dass jegliche Medikation in Art und Dosierung nur nach Absprache mit einem Neurologen verwendet werden darf.

Krankheiten, wie Lungenentzündungen oder Infekte, scheinen nicht häufiger aufzutreten als bei anderen Menschen und es kommt zu keiner deutlichen Verringerung der Lebenserwartung. Im Laufe der Jahre, in der Entwicklung des Vereins und natürlich auch der Medizin, lernen wir immer mehr ältere Betroffene kennen. Einige von ihnen erhielten erst vor kurzem die Diagnose Angelman-Syndrom.

SPEZIELLE MERKMALE

PHYSISCHE MERKMALE UND VERHALTENSWEISEN, DIE BEI EINER GROSSEN ZAHL VON AS-BETROFFENEN BEOBACHTET WURDEN:

- Verzögerte Entwicklung mit ausgeprägter funktioneller Konsequenz (schwerste psychomotorische Retardierung)
- Starke Sprachbehinderung (keine Sprachfähigkeiten, keine sinnvollen Worte)
- Störung des Bewegungsapparates, des Gleichgewichts (Schwanken, Steifheit der Glieder, ruckartige Bewegungen)
- Wahrnehmungsstörungen
- Verkleinerter Kopfumfang (Mikrozephalie)
- Lächeln, fröhliche Verhaltensweise, häufiges Lachen
- Epilepsie/Krampfanfälle, auffälliges (angelmantypisches) EEG
- Hyperaktives und hypermotorisches Verhalten
- Flacher Hinterkopf (Brachyzephalie)
- Herausgestreckte Zunge, ausgeprägter Kiefer (Progenie), breiter Mund
- Sabbern und übermässige Kaubewegungen
- Orale Verhaltensweisen
- Kleine, weit auseinanderstehende Zähne (Makrostomie)
- Schielen (Strabismus)
- 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
- Vermindertes Schmerzempfinden
- Wirbelsäulenverkrümmung (Skoliose)

LACHEN UND FREUDE

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

Selbst das Lachen gesunder 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 Verbindung gebracht wird, ist dies nicht die Form, unter der AS-Betroffene leiden, da die Anfälle kein Lachen hervorrufen oder damit in Zusammenhang gebracht werden können.

Untersuchungen des Gehirns von Angels, grösstenteils im Kernspinresonanztomografen oder mittels CT, 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 ähnliche Grimassen begleitet.

Angels erleben Gefühle wie andere Menschen auch, aber ihr Ausdrucksrepertoire scheint oft auf die Verhaltensweise offenbarer 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 wirklich ein anfallsartiges Lachen, das keiner belustigenden Situation zuzuordnen ist. Meistens weisen AS-Betroffene lediglich einen glücklichen Gesichtsausdruck und fröhliche Verhaltensweisen auf.

Zu diesem fröhlichen Wesen können auch Punkte wie autistische Züge und ein vermindertes Schmerzempfinden beitragen. Kleine AS-Kinder können den Anschein erwecken, dass sie in ihrer eigenen Welt rundum zufrieden sind und reagieren erst recht spät direkt auf ihre Umwelt. Zudem berichten einige Eltern, dass ihre Kinder ein vermindertes Schmerzempfinden zeigen. So wurden gebrochene Knochen, oder durch zu heisses Badewasser verbrannte Haut nicht von den Betroffenen angezeigt. Erst durch eine Fehlstellung von Extremitäten, eine offensichtliche Wunde oder das aufmerksame Beobachten von abweichenden Verhaltensweisen konnte eine Erkrankung erkannt und behandelt werden.

Bei einigen AS-Betroffenen ist die Freude jedoch auch flüchtig, da Reizbarkeit und Hyperaktivität die vorherrschenden Charaktereigenschaften sind. Weinen, Kreischen und Schreien treten dann häufiger auf als die fröhlichen Verhaltensweisen. Dies kann neben physiologischen Gründen auch in der fehlenden Sprachfähigkeit begründet sein (→ siehe Kommunikationsentwicklung).

ORALMOTORISCHE VERHALTENSWEISEN

Es ist bekannt, dass Menschen mit AS alles in den Mund stecken.

Im frühen Säuglingsalter kommt es häufig vor, dass sie an Händen oder Füssen nuckeln. Die Phase des entdeckenden Spielens, welches sehr stark durch das in den Mund nehmen und Kauen gekennzeichnet ist, ist bei Angels andauernd und kann bis in das pubertäre Alter anhalten. Einige Angels weisen auch einen auffällig breiten Mund mit hervorstehendem Unterkiefer auf, wodurch es zu einem Unterbiss kommt. Dies kann u.a. durch die übermässige oralmotorische Aktivität hervorgerufen werden.

Auch die Zähne der Angels werden durch diverse Kaumaterialien stärker beansprucht, sind oft kleiner als der Durchschnitt und stehen weiter auseinander. Die Zahnschmelzbildung sowie die Entwicklung des Zahnfleisches sind dagegen normal ausgeprägt und auch Karies kommt bei Angels nicht häufiger vor als bei anderen Menschen mit geistiger Behinderung. Die Zunge hat meist eine normale Form und Grösse; es kommt jedoch bei 30 – 50 % der Betroffenen zum ausdauernden und anormalen Herausstrecken der Zunge. Dies kann von leichtem Überragen der Zunge über die Bissstellung, bis hin zum dauerhaften Hervorstrecken der Zunge variieren. Häufig zeigt sich auch vermehrtes Sabbern, welches durch einen verringerten Schluckreflex begründet sein kann. Die Mundmotorik ist alles in allem ein sehr komplexes System, welches bei AS-Betroffenen

eine ebenso langwierige Entwicklung aufweist, wie die Fein- und Grobmotorik. So zeigen AS-Betroffene oft ein gestörtes Kau- und Schluckverhalten, welches mit logopädischer Therapie verbessert werden kann. Es wird ebenfalls überlegt, ob diese gestörte Mundmotorik zum Ausbleiben der Sprache beiträgt.

SCHLAFSTÖRUNGEN

Viele Angels zeigen Störungen des gesunden Schlafmusters.

Dies kann sowohl das Einschlafen, wie auch das Durchschlafen betreffen. Manche Betroffene schlafen nur wenige Stunden am Stück und sind dann wieder über Stunden wach. Meist sind diese Wachphasen mit akti-

vem Spiel und dem Wunsch nach Aufmerksamkeit verbunden – eine grosse Herausforderung für die ganze Familie. Da Schlafmangel unter anderem als Auslöser für epileptische Anfälle gilt, ist die Verbindung von beidem eine zusätzliche Nervenbelastung für Eltern und Betreuer. Ein festes Abendritual und eine hinreichende Auslastung des Angels vor dem Zubettgehen sind für die meisten Familien unabdingbar. Es kann aber

auch nötig werden, das Schlafverhalten durch Medikamente zu regulieren. Hierbei gilt wie so oft: «Trotz allen Gemeinsamkeiten, reagieren 10 Angels mit 10 verschiedenen Antworten.» Somit kann trotz Betreuung durch einen Facharzt das geeignete Mittel meist nur über das Prinzip Versuch-Irrtum gefunden werden. Viele Familien kommen nach der Einführung eines Medikamentes zu dem Schluss, dass der zusätzliche Schlaf nicht nur zur eigenen Entlastung, sondern ebenfalls zu Entwicklungserfolgen für den Angel führt. – Dies soll nicht dazu anregen, die Medikation so früh wie möglich zu starten. – Es deutet aber darauf hin, dass die nächtlichen Wachphasen nicht ausschliesslich von einem verminderten Bedürfnis ausgehen. Durch Forschungen (Prof. Dr. Braam) wurde mittlerweile bewiesen, dass das körpereigene Hormon Melatonin nicht ausreichend produziert wird.

HYPOPIGMENTIERUNG

Die Haut der AS-Betroffenen ist häufig sehr hell und ist äussert lichtempfindlich.

Ein geeigneter Sonnenschutz ist daher stets sinnvoll. Diese geringe Pigmentierung führt ebenso zu einer hellen Haar- und Augenfarbe. Die Bandbreite reicht jedoch von manchen AS-Betroffenen, die eine so starke Hypopigmentierung aufweisen, dass man eine Tendenz zum Albinismus vermuten kann, andere wiederum haben eine sehr dunkle Haar- und Augenfarbe. Aber auch diese Angels zeigen meist eine hellere Haut als ihre Eltern.

In der Struktur und Dehnungsfähigkeit unterscheidet sich die Haut der Angels nicht von denen gesunder Menschen. Auch der Heilungsprozess von Wunden und Abschürfungen verläuft normal und ohne ungewöhnliche Entzündungen, Blutungen, oder Ähnlichem.

LAUF- UND ORTHOPÄDISCHE PROBLEME

Eine grosse Mehrheit der Angels leidet unter schwachen bis starken Laufproblemen oder Ataxie (gestörte Bewegungskoordination).

Beginnend mit der meist verzögerten Entwicklung der Drehung im Babyalter über den verspäteten Beginn von Sitzen und Robben bis hin zum Erlernen des Laufens, haben Angels meist einen steinigeren Weg vor sich. Das Laufen sieht durch fehlende Muskelanspannung, Gleichgewichts- oder Koordinationsprobleme bei vielen Angels «patschig» aus, da sie die Beine weiter auseinander stellen, die Füsse flach auf den Boden setzen und diese ausdrehen. Kindern, die stark ataktisch sind, fällt die Fortbewegung sehr schwer und es ist möglich, dass sie erst mit 6 bis 8 Jahren laufen lernen. Eine Reihe von Hilfsmitteln kann hier die Entwicklung stimulieren. Fussorthesen, Steh- und Gehtrainer, Rüttelplatten zur Muskelstärkung und Übungen, um das Gleichgewicht zu fördern, können unterstützen. Trotz der Koordinations- und Gleichgewichtsprobleme lernen über 80 % der Betroffenen das Laufen. Während der Pubertät kann es zu Skoliose (Wirbelsäule dreidimensional verbogen und verdreht) kommen, was für Angels, die nicht richtig laufen können, auch im Erwachsenenalter Probleme bereitet. Diese kann mit rechtzeitigem Abstützen regulär behandelt, bzw. das Fortschreiten verhindert werden, sowie in einigen Fällen operativ korrigiert oder stabilisiert werden.

KOMMUNIKATIONSENTWICKLUNG

Die Kommunikationsentwicklung ist abhängig vom Sprachverständnis des Angels.

Stark betroffene Angels haben ein weniger ausgeprägtes Sprachverständnis, das sich auf wenige Worte beschränkt. Wieder andere Angels verstehen Ihre Umwelt hingegen sehr gut. Je nach Sprachverständnis gibt es verschiedene Möglichkeiten, AS-Betroffenen zu einer «eigenen Stimme» zu verhelfen, denn eine Entwicklung der Lautsprache ist bei ihnen nicht zu erwarten.

Die typischen Sprachstörungen des AS können wie folgt dargestellt werden:

- Babys und Kleinkinder weinen seltener als gesunde Kinder und «babbeln» und «gurren» weniger.
- Im Alter von 10 bis 18 Monaten kann sich ein einzelner erkennbarer Laut, wie z.B. «Ma-ma» 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 3. 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.
- Andere AS-Kinder, besonders Patienten mit starken Anfällen oder extrem hyperaktivem 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-Betroffener sind sehr unterschiedlich ausgeprägt.

Betroffene mit einer *UBE3A*-Mutation, einer uniparentalen Disomie oder einem Imprintingfehler lernen meist einzelne Worte sprechen, Betroffene mit einer Deletion erwerben nahezu keine Lautsprache. Um dem Angel dennoch das existenzielle Bedürfnis zu erfüllen, sich mitteilen zu können, sollte man frühzeitig mit Alternativen zur Lautsprache beginnen (→ siehe auch Problematik mit dem Umfeld).

SEHSTÖRUNG

Die am häufigsten auftretende Sehstörung ist das Schielen.

Der Grund hierfür ist bisher noch ungeklärt. Man weiss lediglich, dass bei einer verwandten Krankheit (dem Prader-Willi-Syndrom) die Kreuzung der Sehnerven nicht, wie erforderlich, direkt hinter dem Auge erfolgt. Ob dies auch für Angels der Fall ist, wurde bisher nicht untersucht. Die Behandlung einer vorliegenden Sehstörung erfolgt genauso über den Augenarzt, wie bei anderen Patienten. Dies erfolgt über eine möglichst frühe Versorgung durch eine Brille oder gegebenenfalls mittels einer OP zur Korrektur der Muskeln. Das Abkleben eines Auges ist derzeit nicht mehr Stand der Zeit. Die Sehschärfe wurde bei AS-Betroffenen bisher nicht systematisch untersucht, die Erfahrung deutet jedoch auf eine häufiger auftretende Kurzsichtigkeit hin. Daneben zeigen die Untersuchungen keine vermehrte Neigung zu grünem oder grauem Star oder der Degeneration der Netzhaut.

GASTROENTEROLOGISCHE PROBLEME

Fütterprobleme treten während des Säuglingsalters häufig auf, lösen sich aber grösstenteils im Alter von 2 Jahren von allein.

Wiederholtes Ausspucken von Brei oder Essen werden manchmal als Desinteresse an der Nahrungsaufnahme gedeutet, wird jedoch häufig durch das Vorschieben der Zunge ausgelöst. Dies könnte die Folge einer zerebralen Lähmung sein.

Das Spucken kann so regelmässig vorkommen, dass eine Untersuchung durch einen Gastroenterologen empfohlen wird und meist ein schwacher bis mittelschwerer gastroösophagealer Reflux diagnostiziert wird. Oft sprechen die Patienten auf nicht chirurgische Behandlungsmethoden an (z.B. aufrechte Haltung während und nach dem Füttern, sowie Andicken des Fläschcheninhaltes). In Einzelfällen kann aber auch ein operativer Eingriff notwendig werden, zur Verengung der Verbindung zwischen Speiseröhre und Magen. Auch ist eine medikamentöse Behandlung unter ärztlicher Aufsicht möglich.

Viele Eltern berichten auch von Würgen oder Erbrechen ihrer Kinder bei olfaktorischen Reizen (bei bestimmten Gerüchen). Diese müssen für gesunde Menschen nicht als unangenehm eingestuft werden, lösen aber bei den Betroffenen immer wieder Spuckreaktionen aus. Dies kann teilweise durch den Einsatz von z.B. stärker riechenden Ölen vermieden werden.
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 beobachtet werden. Verstopfung kann bei einigen Angels dagegen zum chronischen Problem werden. Durch ballaststoffreiche Ernährung, erhöhter Flüssigkeitszufuhr und durch Verwendung von Stuhlweichmachern ist dies meist zu beheben.

KRAMPFANFÄLLE

Leider werden Krampfanfälle bei AS-Kindern noch vor der Pubertät zum Problem.

Die Mehrheit aller Angels leidet unter Epilepsie, die bereits im frühen Kindesalter (meist zwischen dem ersten und dem dritten Lebensjahr) beginnt. Dabei treten die ersten Anfälle häufig in Zusammenhang mit Fieber als sogenannte Fieberkrämpfe auf. Die Form der Anfälle kann dabei bei jedem Betroffenen anders ausfallen und variiert zwischen Zuckungen, Krämpfen, Ohnmachtsanfällen oder einem «leeren Blick»/ Abwe-

senheit. Ein Patient kann ebenfalls mehrere Formen der epileptischen Anfälle zeigen, wobei nicht alle Anfälle so einfach zu identifizieren sind. Ein leichtes Flattern der Wimpern oder der abwesende Blick in den Raum, kann auch schnell mit Müdigkeit verwechselt werden. Das EEG (Messung der Hirnaktivität) von AS-Betroffenen ist auch ohne epileptische Anfälle meist auffällig und weist sogar ein recht typisches Muster auf, so z.B. grosse, langsam ansteigende und spitz zulaufende Kurven. Derzeit wird daher auch die Möglichkeit der Diagnostik mittels EEG untersucht.
Es gibt bisher noch keine wissenschaftliche Übereinstimmung hinsichtlich einer optimalen Medikation. Es gibt jedoch Anwendungsschemata, die bei AS häufiger eingesetzt werden als andere. So kommen Antiepileptika, die bei kleinen Anfällen verabreicht werden, häufiger zum Einsatz als Medikamente zur Behandlung grosser Anfälle. Hierbei ist eine Einzelmedikation zwar vorzuziehen, jedoch meist nicht ausreichend, um die Anfälle vollständig zu behandeln. Eine neurologische Behandlung durch einen erfahrenen Facharzt ist in jedem Falle zu empfehlen, da sich die Therapie der Epilepsie durch viele Faktoren, wie einen veränderten Neurotransmitterhaushalt, schwierig gestalten kann. Ein Kompromiss zwischen Medikamentendosis und Nebenwirkungen bleibt meist die akzeptabelste Lösung für betroffene Familien.

PHYSISCHES WACHSTUM

Das pränatale Wachstum und die Geburtsmasse sind normal.

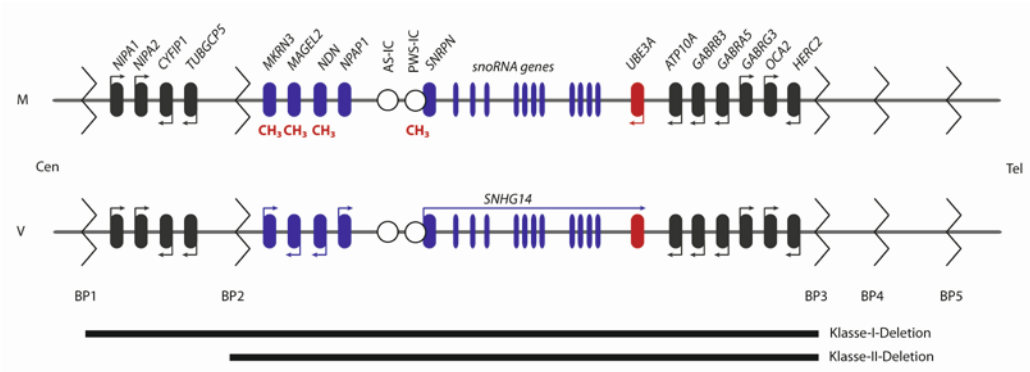
Während der ersten zwei Lebensjahre kann das Kind im unteren Bereich der Normalwerte liegen, ohne dass der Körperbau auffällig klein wäre. Im Allgemeinen kann aber gesagt werden, dass AS-Betroffene ganz in Abhängigkeit von der Grösse ihrer Eltern eine normale Körpergrösse erreichen können. Die Kopfgrösse, die im ersten Lebensjahr noch dem Durchschnitt entspricht, ist mit 2 bis 3 Jahren meist kleiner als der Durchschnittswert. Einige Betroffene weisen zudem einen flachen Hinterkopf, oder ein «Delle» im oberen Bereich des Hinterkopfes, auf.

GENETIK DES ANGELMAN-SYNDROMS

Prof. Dr. Bernhard Horsthemke,
Dr. Jasmin Beygo und Dr. Karin Buiting,
Universitätsklinikum Essen

ZUSAMMENFASSUNG

Das Angelman-Syndrom ist eine neurogenetische Erkrankung, die durch den Funktionsverlust des *UBE3A*-Gens verursacht wird. *UBE3A* liegt in einem Bereich auf Chromosom 15 (15q11q13), in dem Gene einer elterlichen Prägung unterliegen (genomisches Imprinting). Das bedeutet, dass diese Gene nur auf einem der elterlichen Chromosomen aktiv sind, entweder auf dem Chromosom 15, das vom Vater ererbt wurde, oder auf dem Chromosom 15, das von der Mutter ererbt wurde. Beim Imprinting handelt es sich um eine Modifikation (Methylierung) regulatorischer DNA-Abschnitte auf dem mütterlichen Chromosom 15, wodurch die Aktivität bestimmter Gene direkt oder indirekt beeinflusst wird. In Nervenzellen des Gehirns ist *UBE3A* nur auf dem mütterlichen Chromosom aktiv; das väterliche Gen (das väterliche Allel) ist abgeschaltet. Ein genetischer Fehler, der das mütterliche Allel dieses Gens betrifft, kann daher nicht durch das väterliche Allel kompensiert werden. Die häufigste genetische Ursache bei etwa 75 % aller Patienten mit einem Angelman- Syndrom ist eine Deletion (Verlust von genetischem Material) der gesamten chromosomalen Region 15q11q13 auf dem mütterlichen Chromosom 15. Bei ca. 1–2 % der Patienten liegen zwei väterliche Chromosomen 15, aber kein mütterliches Chromosom 15 und damit kein aktives *UBE3A*-Gen vor (paternale uniparentale Disomie). Bei weiteren 2–4 % der Patienten ist ein Imprintingfehler die genetische Ursache. In diesem Fall trägt das mütterliche Chromosom im Bereich 15q11q13 eine väterliche Prägung, wodurch das *UBE3A*-Gen auch auf diesem Chromosom abgeschaltet ist. Eine genetische Veränderung bzw. Mutation, die das *UBE3A*-Gen direkt betrifft, findet man bei ca. 5–10 % aller Patienten. Die unterschiedlichen genetischen Ursachen führen zu Unterschieden in der Ausprägung der klinischen Merkmale bei den Patienten. Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer grossen Deletion schwerer betroffen sind als die mit einer uniparentalen Disomie, einem Imprintingfehler oder einer Mutation im *UBE3A*-Gen. Bei ca. 10 % der Patienten mit der Verdachtsdiagnose Angelman- Syndrom gibt es keinen nachweisbaren genetischen Fehler auf Chromosom 15, bei manchen Patienten aber eine Mutation an einem anderen Genort.



Schematische Übersicht der chromosomalen Region 15q11q13 in Gehirnzellen (nicht massstabsgerecht). Gene sind als abgerundete Rechtecke eingezeichnet und haben eine Allel auf dem mütterlichen (M) Chromosom und ein Allel auf dem väterlichen (V) Chromosom. Ihre Namen sind oben angegeben. AS-IC und PWS-IC (offene Kreise) bilden das zweigeteilte 15q11q13 Imprintingcenter. In blau gezeichnete Gene: nur auf dem väterlichen Chromosom aktiv; rot gezeichnete Gene: nur auf dem mütterlichen Chromosom aktiv; schwarz gezeichnete Gene: auf beiden Chromosomen aktiv. Pfeile oberhalb und unterhalb der Gene zeigen die Genaktivität und die Transkriptionsrichtung an. Das auf dem väterlichen Chromosom gebildete *SNHG14* Transkript dient als Vorstufe für kleine nukleoläre RNAs (snoRNAs), überstreicht das *UBE3A*-Gen und schaltet dieses ab. CH3: Methylierung. Horizontale Linien: Klasse-I- bzw. Klasse-II-Deletion; BP: Bruchpunkt.

GENOMISCHES IMPRINTING

Elterliche Prägung (Genomisches Imprinting) bezeichnet einen Prozess, in dem ca. 100 der ca. 20'000 menschlichen Gene während der Eizell- und der Spermienbildung so markiert werden, dass nach der Befruchtung nur das väterliche Allel oder nur das mütterliche Allel aktiv ist. Bei der Markierung handelt es sich um eine Modifikation (Methylierung) regulatorischer DNA-Abschnitte (Imprintingkontrollbereiche oder Imprintingcenter, IC). Das Imprinting in 15q11q13 wird durch ein zweiteiliges Imprintingcenter kontrolliert (Abbildung 1). Das AS-Imprintingcenter (AS-IC) ist für die Methylierung des PWS-Imprintingcenters (PWS-IC) während des Wachstums der Eizelle verantwortlich, also für die Prägung des mütterlichen Chromosoms. Infolge der Methylierung des PWS-IC, das mit dem Transkriptionsstart von *SNRPN* und *SNHG14* überlappt, werden auch die Gene *MKRN3*, *MAGEL2* und *NDN* auf dem mütterlichen Chromosom methyliert und abgeschaltet.

DAS *UBE3A*-GEN

Das *UBE3A*-Gen liegt im chromosomalen Bereich 15q11q13, umfasst etwa 120'000 Basen genomischer DNA und besteht aus 16 DNA-Abschnitten, (Exons), die in Boten-RNA umgeschrieben werden (Transkription), welche als Vorlage für die Proteinherstellung (Translation) dient. Es gibt mindestens drei unterschiedliche Boten-RNAs (Transkripte), die zu unterschiedlichen Proteinen führen. Das Enzym «Ubiquitin-Protein-Ligase E3A», das im Zusammenhang mit Angelman-Syndrom wichtig ist, wird von 10 der 16 Exons kodiert. Die Ubiquitin-Protein-Ligase E3A markiert in der Zelle bestimmte Zielproteine mit Ubiquitin, was dafür sorgt, dass diese Proteine abgebaut werden. Es ist bislang weitgehend unklar, wie Störungen in diesem Prozess zur Ausprägung des Angelman-Syndroms führen können. Aber die in der letzten Zeit identifizierten Zielproteine und die Tatsache, dass die Ubiquitin- Protein-Ligase E3A hauptsächlich im Zellkern von Nervenzellen (Neuronen) lokalisiert ist, gibt einen Hinweis darauf, dass sie eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung spielt.

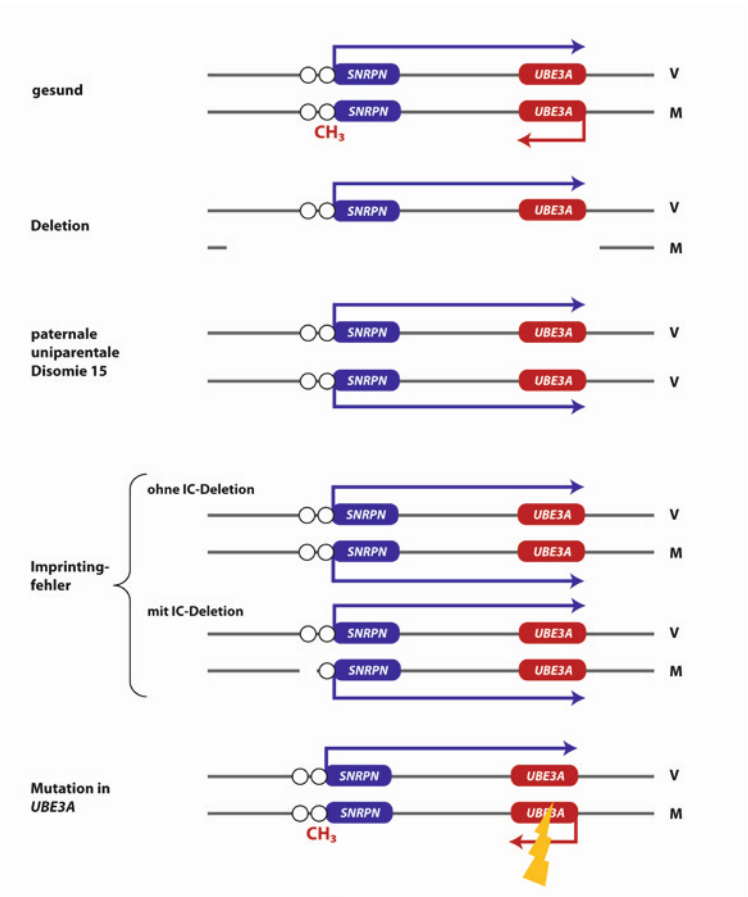
In den meisten Körperzellen liegt *UBE3A* als aktives Gen sowohl auf dem mütterlichen als auch auf dem väterlichen Chromosom vor. In bestimmten Nervenzellen des Gehirns ist aber nur das mütterliche Allel aktiv, während das väterliche Allel abgeschaltet ist. Die Inaktivierung des väterlichen *UBE3A*-Allels in Gehirnzellen erfolgt indirekt: Ein benachbartes Gen (*SNRPN*) bildet im Gehirn ein sehr langes Transkript (*SNHG14*), welches in entgegengesetzter Orientierung zu *UBE3A* verläuft und dessen Transkription blockiert. Auf dem mütterlichen Chromosom ist der Transkriptionsstart von *SNHG14* durch DNA-Methylierung abgeschaltet, so dass *UBE3A* auf diesem Chromosom nicht blockiert wird und abgelesen werden kann.

MOLEKULARGENETISCHE URSACHEN DES ANGELMAN-SYNDROMS

Beim Angelman-Syndrom kennen wir vier verschiedene molekulare Ursachen. Die Abbildung zeigt hierzu eine schematische Übersicht.

CHROMOSOM 15Q11Q13 DELETIONEN

Die häufigste genetische Ursache des Angelman-Syndroms ist eine grosse Deletion des chromosomalen Bereichs 15q11q13 auf dem mütterlichen Chromosom 15 und ist bei etwa 75 % aller Patienten die Ursache für das Syndrom. Diese Deletionen überspannen das *UBE3A*-Gen, so dass den Patienten das aktive mütterliche Allel fehlt. Die Deletionen betreffen ausser *UBE3A* auch alle anderen elterlich geprägten, aber auch die nicht-geprägten Gene dieser Chromosomenregion. Nach ihrer Grösse unterscheidet man hauptsächlich zwei Klassen von Deletionen (siehe Abbildung 1). Die Bruchpunkte (BPs) dieser Deletionen sind genau definiert und werden als BP1, BP2 oder BP3 bezeichnet. Wie aus der Karte der chromosomalen Region erkenntlich ist, liegen die Bruchpunkte bei den Klasse-I-Deletionen in BP1 und BP3 und bei den Klasse-II-Deletionen in BP2 und BP3. Es ist nicht endgültig geklärt, ob es relevante klinische Unterschiede zwischen Patienten mit einer Klasse-I- und einer Klasse-II-Deletion gibt. In seltenen Fällen kann sich die Deletion auch über BP3 hinaus erstrecken und ihren Bruchpunkt in BP4 oder



Übersicht der molekulargenetischen Ursachen eines Angelman-Syndroms.

Legende:
M: mütterliches Chromosom 15
V: väterliches Chromosom 15
weisse Kreise: IC-Elemente
CH_3: Methylierung
gezackter gelber Pfeil: *UBE3A* Mutation

BP5 haben. Deletionen sind in der Regel neu entstanden, und daher ist ein Wiederholungsrisiko eher als gering einzustufen. In sehr seltenen Fällen liegt allerdings bei der Mutter eine Umstrukturierung zweier Chromosomen unter Einbeziehung des Chromosoms 15 vor (Translokation). In einem solchen Fall ist das Wiederholungsrisiko erhöht (Tabelle 1).

PATERNALE UNIPARENTALE DISOMIE 15

Als uniparentale Disomie 15 bezeichnet man das Vorhandensein zweier Chromosomen 15 (Disomie) von nur einem Elternteil (uniparental). Ist die genetische Ursache für das Angelman-Syndrom eine paternale uniparentale Disomie 15 (upd(15)pat), so stammen beide Chromosomen 15 vom Vater; es fehlt ein mütterliches Chromosom 15 und somit das aktive Allel des *UBE3A*-Gens. Eine upd(15)pat findet man in 1 – 2 % aller Patienten. Eine uniparentale Disomie kann je nach Entstehungsmechanismus in zwei verschiedenen Formen auftreten, als Heterodisomie oder als Isodisomie. Bei einer Heterodisomie repräsentieren die beiden Chromosomen die beiden unterschiedlichen Chromosomen eines Elternteils. Bei einer Isodisomie dagegen sind beide Chromosomen 15 identisch, d.h. es handelt sich um ein Chromosom eines Elternteils, das sich verdoppelt hat und in zweifacher Kopienzahl vorliegt. Beim Angelman- Syndrom liegt fast ausschliesslich eine paternale Isodisomie vor. Eine solche Isodisomie entsteht höchstwahrscheinlich durch Befruchtung einer Eizelle, der das Chromosom 15 fehlt. Nach der Befruchtung, bei der ein Chromosom 15 des Spermiums hinzukommt, setzt dann ein Korrekturmechanismus ein, bei dem das Chromosom 15 des Vaters dupliziert wird. Das Wiederholungsrisiko für eine solche uniparentale Disomie ist sehr gering, wenn die Mutter einen normalen Chromosomensatz hat (Tabelle 1).

IMPRINTINGFEHLER

Bei Genen, die dem genomischen Imprinting unterliegen, ist nur ein Allel, also entweder das väterliche oder das mütterliche Allel aktiv. Wird durch einen Fehler in diesem Prozess auch das Allel eines Gens stillgelegt, das aktiv sein sollte, kommt es zu einem Totalausfall des Genproduktes, was zu spezifischen Erkrankungen wie dem Angelman-Syndrom führen kann. Beim Angelman-Syndrom kommt ein Imprintingfehler mit einer Häufigkeit von 2 – 4 % vor. Hier fehlt dem mütterlichen Chromosom 15 die Methylierung des Transkriptionsstarts für das *SNRPN*/ *SNHG14*-Gen, so dass dieses Transkript gebildet und dadurch das mütterliche *UBE3A*-Transkript blockiert wird. In den allermeisten Fällen ist der Imprintingfehler sporadisch durch einen Methylierungsfehler bei der Eizellbildung oder dem Verlust der Methylierung in der frühen Embryonalentwicklung entstanden und mit einem sehr niedrigen Wiederholungsrisiko verbunden. Liegt der Imprintingfehler in der Eizelle vor, dann tragen ihn alle Körperzellen. Ein Verlust der Methylierung in einer Körperzelle während der Embryonalentwicklung führt zu einem «somatischen Mosaik», d.h. der heranwachsende Embryo hat Körperzellen mit einem Imprintingfehler, aber auch normale Körperzellen. Beim Angelman-Syndrom aufgrund eines sporadischen Imprintingfehlers findet man in 40 – 50 % aller Fälle ein somatisches Mosaik. Je nach Anteil der normalen Körperzellen kann die Ausprägung der Symptomatik milder sein. In 5 – 10 % der Fälle wird der Imprintingfehler durch eine kleine Deletion des Bereichs, der für das mütterliche Imprinting verantwortlich ist (AS-IC) verursacht. Trägt die Mutter schon diese Deletion (auf ihrem väterlichen Chromosom 15), dann liegt das Wiederholungsrisiko für ein weiteres Kind mit Angelman-Syndrom bei 50 %, während es bei den sporadischen Fällen nur ein sehr geringes Wiederholungsrisiko gibt (Tabelle 1).

MUTATIONEN DES *UBE3A*-GENS

Bei 5 – 10 % der Betroffenen mit einem Angelman-Syndrom wird die Erkrankung durch eine Mutation des mütterlichen *UBE3A*-Allels verursacht. In den meisten Fällen sind diese Mutationen neu entstanden und gehen nicht mit einem erhöhten Wiederholungsrisiko einher. In etwa 20 % aller Fälle handelt es sich um eine familiäre Mutation. Hier ist die gesunde Mutter bereits Trägerin der Mutation. Da sie die Mutation auf dem väterlichen Chromosom 15 trägt, hat diese Mutation bei ihr keine klinische Relevanz. Diese Mütter haben aber ein 50 %iges Risiko für ein weiteres erkranktes Kind (Tabelle 1).

GENOTYP-PHÄNOTYP KORRELATION

Wie schon in der Zusammenfassung angesprochen, führen die verschiedenen genetischen Ursachen des Angelman-Syndroms zu Unterschieden in der Ausprägung der Krankheit (Phänotyp). Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer grossen Deletion in 15q11q13 schwerer betroffen sind als diejenigen, die eine uniparentale Disomie, einen Imprintingfehler oder eine Mutation im *UBE3A*Gen haben: Patienten mit einer Deletion zeigen eine schwerere Ausprägung der Intelligenzminderung, Mikrozephalie, Ataxie, epileptischen Anfälle, muskulären Hypotonie und Sprachstörungen. Die Deletionen betreffen auch Gene, die nicht dem Imprinting unterliegen und die auf beiden elterlichen Chromosomen 15 aktive Allele haben, so dass für diese Gene nur die Hälfte der Gendosis und damit des Genprodukts vorhanden ist. Es ist durchaus möglich, dass dies die Funktion dieser Gene beeinträchtigt (Haploinsuffizienz) und zu einer Modifizierung des Phänotyps führt. So ist die erhöhte Häufigkeit von Krampfanfällen bei Patienten mit einer Deletion vermutlich auf die Reduktion der Gendosis

MOLEKULARE URSACHEN BEI ANGELMAN-SYNDROM

Ursache	Matemale Deletion 15q11q13	Upd(15)pat	Imprintingfehler		*UBE3A* Mutation	andere
			IC-Deletion	Keine IC-Deletion		
Häufigkeit	~75 %	~1 – 2 %	~0,3 %	~2 – 4 %	~5 – 10 %	~10%
WR*	<1 %	<1 %	=50 %	<1 %	=50 %	?

*Wiederholungsrisiko bei normalen elterlichen Chromosomen

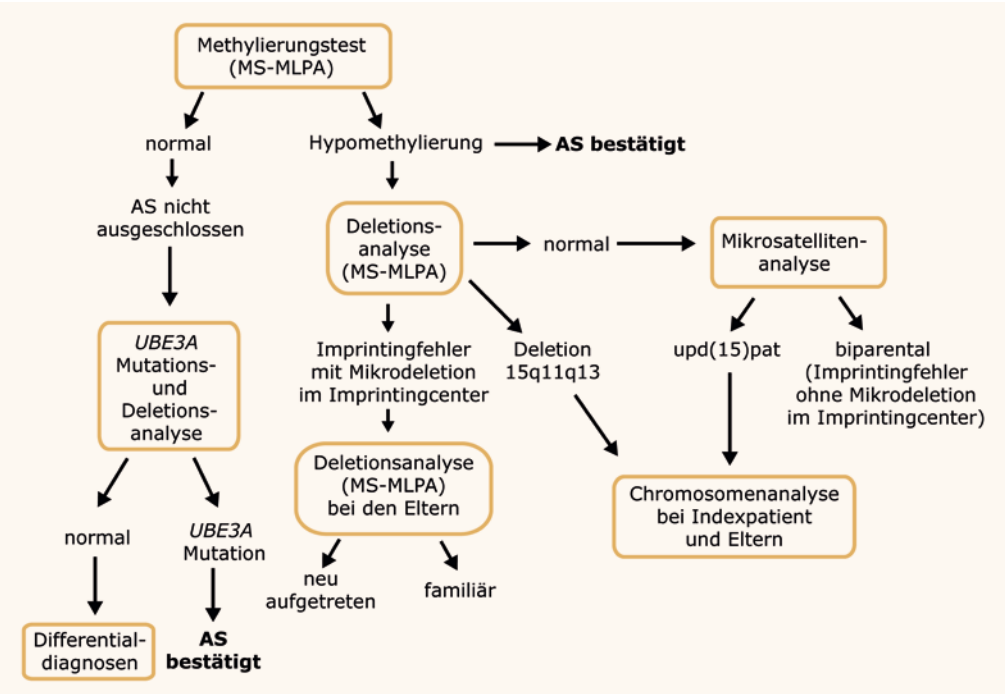
der drei GABA-Rezeptorgene GABRB3, GABRA5 und GABRG3 in Verbindung mit dem Funktionsverlust von *UBE3A* zurückzuführen. Eine helle Haar- und Hautpigmentierung wird durch die verringerte Gendosis des OCA1-Gens verursacht. Weitere nicht-geprägte Gene, die bei der Klasse-I-Deletion verloren gehen, sind, die zwischen BP1 und B2 liegenden Gene NIPA1, NIPA2, CYFIP1 und GCP5. Die Dosisreduktion dieser Gene scheint sich auf die Ausprägung einer Autismus-ähnlichen Symptomatik, der Sprachminderung sowie einer Epilepsie ungünstig auszuwirken.

Patienten mit einer Mutation des *UBE3A*-Gens haben in der Regel Krampfanfälle, zeigen aber, wie auch Patienten mit einer uniparentalen Disomie oder einem Imprintingfehler, eine bessere motorische Entwicklung auf als Patienten mit einer Deletion und entwickeln häufig Übergewicht im Erwachsenenalter. Bei Patienten mit Angelman-Syndrom aufgrund eines Imprintingfehlers gibt es eine Gruppe von Patienten mit eher untypischen Merkmalen für ein Angelman-Syndrom, wie z. B. eine neonatale muskuläre Hypotonie und eine früh einsetzende Adipositas. Liegt ein Imprintingfehler als somatisches Mosaik vor, so kann das mit einem milderen Verlauf der Erkrankung einhergehen, mit besserer Sprachfähigkeit und kognitiver Funktion.

MOLEKULARGENETISCHE DIAGNOSTIK

Die molekulargenetische Diagnostik ist eine Stufendiagnostik (Abbildung 3) und beginnt in der Regel mit der Methylierungsanalyse des *SNRPN*/*SNHG14*-Gens, das in der geprägten Region 15q11q13 liegt. Normalerweise ist das mütterliche Allel methyliert und das väterliche Allel unmethyliert. Beim Angelman-Syndrom gibt es nur unmethylierte Allele, wenn die Ursache für die Erkrankung eine Deletion 15q11q13, eine paternale uniparentale Disomie 15 oder ein Imprintingfehler ist.

Für die Methylierungsanalyse eignet sich DNA aus EDTA-Blut des Probanden. Eine solche Methylierungsanalyse kann mit unterschiedlichen Methoden durchgeführt werden. Die zurzeit am häufigsten genutzte Methode ist die methylierungsspezifische (MS)-MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).



Mit dieser Methode kann man die Methylierung und die Gendosis parallel untersuchen, d.h. man kann das Vorliegen einer Deletion direkt nachweisen oder ausschliessen. Kann man keine Methylierung nachweisen und zeigen die Sonden für die Angelman- Syndrom Region nur die halbe Dosis (50 %), dann liegt ein Angelman-Syndrom aufgrund einer grossen Deletion auf dem mütterlichen Chromosom vor. Ist keine Methylierung nachweisbar, aber die Dosis aller Sonden normal (100 %), dann liegt entweder eine paternale uniparentale Disomie 15 oder ein Imprintingfehler vor. Um zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu unterscheiden, muss eine weiterführende Untersuchung auf Familienebene durchgeführt werden. Dazu führt man eine sogenannte Mikrosatellitenanalyse durch. Mit dieser Methode kann man herausfinden, ob eine paternale uniparentale Disomie 15 vorliegt oder ob der Patient ein Chromosom 15 von der Mutter und ein Chromosom 15 vom Vater geerbt hat. Ist letzteres der Fall, dann beruht das Fehlen der Methylierung auf einem Imprintingfehler. Eine Imprintingcenter-Deletion, die ja mit einem erhöhten Wiederholungsrisiko verbunden sein kann, wird mit der MS-MLPA miterfasst.

Im Falle einer grossen Deletion und einer uniparentalen Disomie wird eine Chromosomenanalyse der Eltern und des Patienten empfohlen, um Umstrukturierungen der Chromosomen auszuschliessen, die mit einem erhöhten Wiederholungsrisiko verbunden sind.

Beim Angelman-Syndrom kann in einzelnen, seltenen Fällen eine schwache Methylierung des mütterlichen Allels detektierbar sein. Dies kann ein Hinweis auf ein somatisches Mosaik sein (siehe Imprintingfehler). Zur weiteren Abklärung ist eine Mikrosatellitenanalyse an DNA der Eltern und des Patienten erforderlich. Sollte diese ein biparentales Vererbungsmuster der Chromosomen 15 beim Patienten zeigen, deutet das im Zusammenhang mit dem auffälligen Methylierungsmuster auf einen Imprintingfehler im Mosaik hin.

Ist die Methylierung normal, d.h. das mütterliche Allel ist methyliert, dann ist das Vorliegen einer Deletion, einer uniparentalen Disomie und eines Imprintingfehlers ausgeschlossen. Besteht weiterhin der klinische Verdacht auf AS, sollte eine *UBE3A*-Mutationsanalyse erfolgen. Dazu wird eine Sequenzierung des *UBE3A*-Gens durchgeführt. Wird bei dem Probanden eine *UBE3A*-Mutation nachgewiesen, wird auch der Mutter und gegebenenfalls weiteren Familienangehörigen die Untersuchung angeboten. Ist bei einem Patienten auch eine *UBE3A*-Mutation ausgeschlossen worden, muss an eine Differentialdiagnose gedacht werden.

KLINISCHE DIAGNOSTIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

Die Verdachtsdiagnose eines Angelman- Syndroms wird in der Regel von einem Neuropädiater oder einem Klinischen Genetiker gestellt. Anlass der Vorstellung ist meistens eine Entwicklungsverzögerung, die den Eltern oder dem Kinderarzt auffällt. Bei der klinischen Vorstellung wird eine Anamnese erhoben, das Kind körperlich untersucht, eine Entwicklungsdiagnostik durchgeführt sowie weitere Untersuchungen wie ein Elektroencephalogramm (EEG) und Blutuntersuchungen veranlasst. Im EEG gibt es charakteristische Muster für das Angelman-Syndrom. Da das Kind in seine Diagnose «hineinwächst», ist die Diagnosestellung bei einem kleinen Kind schwierig.
Folgende klinische Befunde gibt es häufig bei Kindern mit Angelman-Syndrom (nicht alle Zeichen müssen vorliegen):

- Normale Geburtsvorgeschichte mit normalem Kopfumfang und Abwesenheit schwerer Geburtsfehler. Bei Neugeborenen und Säuglingen können Ernährungsprobleme auftreten.
- Entwicklungsstörung, die im Alter von 6 – 12 Monaten auftritt, manchmal verbunden mit einer stammbetonten Muskelschwäche. Unregelmässige Bewegungen der Gliedmassen, später Gangunsicherheiten.
- Verzögerter Entwicklungsfortschritt, aber kein Verlust von Fähigkeiten
- Keine Sprachentwicklung
- Krampfanfälle
- Freundliches Wesen
- Normale metabolische, hämatologische und chemische Laborergebnisse
- Strukturell normales Gehirn mit MRT oder CT
- Abnormales EEG

Mit Hilfe der oben genannten genetischen Tests wird die Verdachtsdiagnose bestätigt. Ein unauffälliger Test schliesst ein Angelman-Syndrom aber nicht unbedingt aus, da bei einem kleinen Teil der Patienten eine unbekannte Ursache vorliegen kann. Differentialdiagnostisch sollte an Erkrankungen gedacht werden, die klinisch stark mit dem Angelman-Syndrom überlappen. Hierzu zählen die folgenden Mikrodeletionssyndrome (betroffene chromosomale Region in Klammern): Phelan-McDermid-Syndrom (22q13.3), MBD5 Haploinsuffizienz-Syndrom (2q23.1) und Koolen-De-Vries-Syndrom (17q21.31).

Darüber hinaus kommen auch Einzelgen-Erkrankungen in Frage:

- Rett-Syndrom (Mädchen): Mutationen in *MECP2* (Xq28), Intelligenzminderung, Gangunsicherheiten, Krampfanfälle, fehlende Sprache, stereotype Handbewegungen, Entwicklungsrückschritte.
- Pitt-Hopkins-Syndrom: Mutationen in *TCF4* (18q21), Intelligenzminderung, breites Gangbild, offener Mund, freundliches Wesen, wenig Sprache, Hyperventilation.
- X-gekoppeltes Christianson-Syndrom: Mutationen in *SLC9A6* (Xq26.3), Intelligenzminderung, kleiner Kopfumfang, Krampfanfälle, freundliches Wesen, Gangunsicherheiten, Fortschreitende motorische Beeinträchtigung und Muskelschwund in den Teenagerjahren.
- Mowat-Wilson-Syndrom: Mutationen in *ZEB2* (2q22.3), Intelligenzminderung, kleiner Kopfumfang, Verstopfung, Balkenagenesie, auffälliges Gesicht.

Zur Bestätigung einer dieser Erkrankungen können die betroffenen Gene gezielt untersucht werden, oder zusammen in einem sogenannten Genpanel. Für genomweite Untersuchungen kann die Gendosis mit Hilfe von Mikroarrays bestimmt werden oder alle Gene (Exom) sequenziert werden.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Albrecht B. und Buiting K. (2010)
Prader- Willi- und Angelman-Syndrom
Medizinische Genetik, Band 22, Heft 4
392-398

Dagli A., Buiting K. and Williams C.A. (2012)
Molecular and Clinical Aspects of Angelman Syndrome
Mol Syndromol 2
100-112

Buiting K., Williams C. and Horsthemke B. (2016)
Angelman syndrome – insights into a rare neurogenetic disorder
Nat Rev Neurol 12
584-593

DEEPGESTALT

KÜNSTLICHE INTELLIGENZ-APP ERKENNT SELTENE ERKRANKUNGEN IM GESICHT.

Es gibt Gendefekte, die man betroffenen Menschen direkt im Gesicht ablesen kann. Am bekanntesten ist sicherlich das typische Gesicht von Menschen mit Trisomie 21, dem Down-Syndrom. Dies ist auch für medizinische Laien schnell zu erkennen. Bei anderen Gendefekten ist eine visuelle Veränderung nicht offensichtlich und eine Blickdiagnose daher nicht ganz so einfach. Nun haben Forscher aus den USA, Israel und Deutschland eine Software namens DeepGestalt entwickelt, die bislang 216 seltene Syndrome an Porträtfotos erkennen und mit möglichen Gendefekten verknüpfen kann. Dies geschieht wie folgt: die KI-Software wurde mit mehr als 17'000 Bildern von Betroffenen trainiert. Dabei erfolgte das Training spezifisch pro Syndrom, d.h. die Software wurde mit einer bestimmten Anzahl Bildern von Menschen mit jeweils einem ganz bestimmten Syndrom trainiert. Diese Bilder wiederum wurden mit einer bestimmten Anzahl Bildern von Menschen ohne das Syndrom kontrastiert. Bei der Gesichtsanalyse berücksichtigte DeepGestalt Merkmale wie die Form des Mundes, der Augen, des Kinns oder der Abstand zwischen den Augen. Das künstliche neuronale Netzwerk – eine Technologie, die Mustererkennung wie im Gehirn nachahmt – achtet unter anderem auf 130 Punkte im Gesicht, vergleicht diese mit den Syndromen und listet anhand der Übereinstimmungen und Unterschiede die wahrscheinlichsten genetischen Ursachen auf. In einer Datenbank wird das Foto des Betroffenen mit vielen Bildern abgeglichen und eine Gesamtähnlichkeit ermittelt. Die Ergebnisse sind in der Zeitschrift Nature Medicine veröffentlicht worden. Beim Angelman-Syndrom lag DeepGestalt bei 92 % der Fälle richtig, gegenüber einer Trefferrate der Experten von 71 %. Bei anderen Syndromen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. In einer weiteren Untersuchung geriet die Software jedoch an ihre Grenzen: In einem Test wurden ihr 502 Bilder vorgelegt, die sie einem von 207 Syndromen zuordnen sollte. Die Software ermittelte jeweils eine Liste von Vermutungen, die sie der Wahrscheinlichkeit ordnete. Die richtige Antwort fand sich zu 91 % in den Top 10 der Vermutungen, was für eine exakte Diagnose natürlich zu wenig ist. Aber immerhin könnte die Liste Ärzten wichtige Hinweise für das weitere diagnostische Vorgehen liefern. Eingesetzt werden kann die Software beispielsweise von Kinderärzten, die bei auffälligen Kindern einen Ver-

dacht schöpfen. Die Software ersetzt natürlich nicht die Diagnose, unterstützt aber den Verdachtsmoment und hilft, den Diagnoseprozess zu beschleunigen und Verdachtsdiagnosen zu erstellen, die dann von Laboren überprüft werden müssen. Im Idealfall kann der Kinderarzt, in Absprache mit einem Humangenetiker, eine gezielte Diagnostik veranlassen. Der Hersteller FDNA bietet die Software bereits als «Face2Gene»-App für Smartphones an. Die App ist kostenlos und funktioniert ganz einfach.

THERAPIEN

Es gibt viele Fördermethoden, die sich positiv auf die Entwicklung von Personen mit dem Angelman-Syndrom auswirken. Ebenso lassen sich viele Symptome durch Therapien lindern. Nachfolgend einige Beispiele für Therapiemöglichkeiten (Die Liste ist nicht abschliessend):

PHYSIOTHERAPIE/HIPPOTHERAPIE

zur Behandlung der Bewegungseinschränkungen und Verbesserung der Funktionsfähigkeiten

ERGOTHERAPIE

zur Verbesserung der Handlungsfähigkeiten sowie der Grob- und Feinmotorik

LOGOPÄDIE

zur Verbesserung der Schluck- und Mundmotorik

HEILPÄDAGOGIK

Hilfe durch den Einsatz entsprechender pädagogischtherapeutischer Angebote

UNTERSTÜTZTE KOMMUNIKATION

zur Erweiterung der kommunikativen Möglichkeiten von Menschen, die nicht oder kaum über Lautsprache verfügen

Wenn das Angelman-Syndrom neben den typischen Symptomen weitere Beschwerden verursacht, wie epileptische Anfälle, Schielen oder eine Verbiegung der Wirbelsäule (Skoliose), ist eine gezielte Therapie der jeweiligen Symptome ratsam.

SPRECHEN UND SPRACHE

Viele AS-Betroffene scheinen ein grosses Sprachverständnis zu besitzen, jedoch sind sie im sprachlichen Ausdruck erheblich eingeschränkt.

Dies bedeutet, dass sie viel mehr verstehen, als sie selber zum Ausdruck bringen können. Die nichtverbalen Sprachfähigkeiten AS-Betroffener sind sehr unterschiedlich ausgeprägt. Allen gemein ist aber, dass Menschen mit AS komplexe Kommunikationsbedürfnisse haben. Daher muss der Unterricht so auf sie zugeschnitten sein, dass ihnen der Zugang zu Hilfsmitteln mit symbolischer Kommunikation ermöglicht wird, z. B. durch Symbol-Displays, Sprachausgabegeräte oder Bildtafeln. Gleichzeitig sollte die nicht-symbolische Kommunikation, also der Einsatz der Körpersprache und der natürlichen Gestik geachtet und gefördert werden. Je nachdem auf welches Medium am besten angesprochen wird, sollte dieses so intensiv wie möglich mit in den Alltag eingebunden werden. Der Erwerb von Kommunikationsfähigkeiten ist mit steigendem Alter und geistiger Entwicklung eine Notwendigkeit für die Selbstbestimmung. Gerade pubertärer Stress wird durch die fehlende Kommunikationsfähigkeit verstärkt. Kommunikationsprobleme können ansonsten zu herausforderndem Verhalten führen. AS-Betroffene nutzen aggressive und autoaggressive Reaktionen meist entweder, wenn sie um etwas bitten, das sie haben möchten (wie sozialen Kontakt oder ein greifbares Objekt) oder wenn sie aus einer für sie unangenehmen Situation heraus wollen. Manche setzen aggressive Verhaltensweisen ein, um an sie gerichtete Anforderungen zu stoppen oder weil sie sich unwohl fühlen bzw. Schmerzen haben. Es ist wichtig, solche Verhaltensweisen aus dem Blickwinkel der Betroffenen zu betrachten, damit man versteht, was sie gerade erreichen bzw. vermitteln wollen. Manche Angels benötigen Unterstützung in Form einer funktionalen Verhaltenstherapie.

KOGNITION

Das Angelman-Syndrom geht mit signifikanten Lernschwierigkeiten einher.

Die kognitiven Beeinträchtigungen beim AS können unter anderem mit Problemen der Gedächtnisbildung zusammenhängen. Es sollte darauf geachtet werden, dass Betroffene mit AS Erlebnisse erhalten, die viele Sinne ansprechen. Durch die starke sensorische Stimulation wird eine stärkere Gedächtnisbildung unterstützt. Viele AS-Betroffene bevorzugen praktische Lernerfahrungen, d. h. sie müssen die Unterrichtsmaterialien anfassen bzw. schmecken können. Dass AS-Betroffene diesen stärkeren sensorischen Input benötigen, ist an Verhaltensweisen wie Lutschen oder Kauen,

unaufhörlichen Bewegungen und einer Faszination von Materialien zu erkennen, die einen starken Sinnesreiz vermitteln, wie beispielsweise Wasser. AS-Betroffene lernen kontinuierlich dazu, benötigen aber häufige Wiederholungen. Lernerfahrungen mit einer starken emotionalen Komponente unterstützen zudem den Lernerfolg. Für soziale Interaktionen haben sie nämlich ein gutes Gedächtnis. Da sich Betroffene mit AS leicht ablenken lassen, treten zusätzlich Aufmerksamkeitsprobleme auf, die ebenfalls hinderlich für den Lernerfolg sind. Unser Kurzzeitgedächtnis wird ständig mit allen möglichen Reizen überflutet. Vielen Betroffenen mit AS fällt es sehr schwer, allzu viele Sinnesreize auszublenden. Die Schüler zeigen oft die grösste Aufmerksamkeit bei Aktivitäten, die für sie sinnvoll sind und die ihnen Spass machen. Es ist vielleicht hilfreich, zu beobachten, was sie beachten, und sich dann zu überlegen, welche Eigenschaften oder Merkmale ihre Aufmerksamkeit fesseln. Solche Eigenschaften kann man dann strategisch nutzen, um die Aufmerksamkeit der Betroffenen mit AS zu bekommen und zu behalten. Oder man meidet sie, um potenzielle Ablenkungen zu reduzieren.

Die kognitiven Schwierigkeiten können auch durch die starken Kommunikationsbeeinträchtigungen kommen sowie durch die Störungen im Muskeltonus, wodurch die Bewegungsplanung und -steuerung beeinträchtigt wird.

KINDERGARTEN UND SCHULE

Der Unterricht für Kinder mit AS muss sorgfältig geplant und gestaltet werden.

Dem AS-Kind sollte die gesamte Palette an möglichen «Bereicherungsprogrammen» zugänglich gemacht werden, insbesondere in Form diverser Therapien und konsequenten Trainings. Extrem aktive und hypermotorische AS-Kinder bedürfen in Klassenzimmern besonderer Aufmerksamkeit. Zusätzliche Lehrpersonen oder Praktikanten 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. Bezüglich der Wahl des Kindergartens und der Schule sind unbedingt die Rahmenbedingungen zu prüfen. So ist z. B. die Gruppengrösse in heilpädagogischen Kindergärten deutlich kleiner als in Regelgruppen.

In heilpädagogischen Tagesstätten werden die erforderlichen Therapien in der Regel während der Anwesenheit des Kindes durch die entsprechenden Fachkräfte abgedeckt. Für manche AS-Kinder können technische Hilfsmittel zur Erleichterung des Unterrichts erforderlich sein (wie z. B. spezielle verstellbare (Hoch-) Stühle, einen angepassten Rollstuhl, spezielle Kommunikationsgeräte usw.).

AFFEKT

Menschen mit AS werden generell als fröhlich beschrieben.

Sie neigen zu überschwänglichen Reaktionen. Viele sind übermütig und sehr gesellig. Häufig setzen sie Lächeln und Lachen als Strategie ein, um von anderen Aufmerksamkeit zu bekommen oder um Erwachsene davon abzubringen, Anforderungen an sie zu richten. Viele drücken mit ihrem Lachen alle möglichen Emotionen aus, auch Schüchternheit, Angst, Unbehagen und Schmerzen. Da sie nur über ein geringes Repertoire an Kommunikationsmöglichkeiten verfügen und auch motorische Reaktionen nicht immer einfach sind, bringen sie viele komplexe Gemütsregungen mit Lächeln und Lachen zum Ausdruck. Diese Strategie ist sehr effektiv.

REAKTION DER GESCHWISTER

Eltern haben die Erfahrung gemacht, dass es am besten ist, wenn man Fragen offen und ehrlich beantwortet.

Die Geschwister von AS-Kindern werden am besten mit der Behinderung ihrer Schwester/ihres Bruders fertig, 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 altersentsprechend beantwortet werden. Sobald das Kind versteht, dass seine Schwester/sein Bruder beeinträchtigt 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 zu dem Schluss gekommen, dass es empfehlenswert ist, die Geschwister im Rahmen ihrer Möglichkeiten an der Versorgung der AS-Kinder zu beteiligen. Dabei ist es jedoch sehr wichtig, die Verantwortung des Kindes für die behinderte Schwester/den behinderten Bruder in einem angemessenem 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. Das Kind sollte selbst die Entscheidung treffen, inwieweit es für die Schwester/den Bruder Verantwortung übernehmen will. 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. Sehr hilfreich ist es auch, mit dem gesunden Kind etwas Besonderes zu unternehmen, damit es sich der Liebe der Eltern gewiss ist. Durch eine sogenannte tägliche Qualitätszeit, in der die Mutter oder der Vater sich mit dem gesunden Kind alleine beschäftigt, weiss das Kind, dass es sich für einen bestimmten Zeitraum am Tag der ungeteilten Aufmerksamkeit seiner Eltern gewiss sein kann.

Eltern machen sich ebenfalls Gedanken darüber, wie sie reagieren, wenn Freunde der Geschwister fragen, was denn das ASKind 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, weiss es mit den Fragen aus seinem Umfeld umzugehen.

ÜBER UNS

Der Angelman Verein Schweiz wurde im Jahr 2013 von Angelman-Eltern gegründet. Wir sind ein gemeinnütziger Verein, der mittlerweile mehr als fünfzig Familien zu seinen Aktivmitgliedern zählt. Wir informieren über das Angelman-Syndrom und organisieren verschiedene Aktivitäten. Damit machen wir das Syndrom bekannter und können u. a. Fehldiagnosen reduzieren.

Eine Aktivität ist die «Typisch Angelman ist …»-Aktion zum internationalen Angelman-Day, der jährlich am 15. Februar stattfindet. Ausserdem treffen sich die Angelman-Familien jedes Jahr zu ein bis zwei Anlässen, um gemeinsam einige unbeschwerte Stunden verbringen zu können. Auf unserer Webseite finden Interessierte u. a. eine Auswahl mit Informationen zu Hilfsmitteln und Therapien, die Menschen mit dem Angelman-Syndrom bei einem selbstbestimmteren und eigenständigeren Leben unterstützen. Ein eigener Bereich für Mitglieder bietet weitere nützliche Informationen, wie z. B. Berichte, Studien, Fachpersonenlisten uvm.

ZWECK UND AUSRICHTUNG DES VEREINS

- Wir informieren, beraten und unterstützen Eltern, Angehörige und Freunde von Menschen mit dem Angelman-Syndrom.
- Wir betrachten uns als Anlaufstelle für (neu-) betroffene Familien und interessierte Fachleute in medizinischen, therapeutischen und pädagogischen Berufen.
- Wir fördern den Austausch zwischen Forschung, Praxis und betroffenen Familien.
- Wir betreiben eine eigene Webpage und führen eine Seite auf Facebook. Beides dient als Informationsplattform und als Mittel für den Austausch mit den relevanten Stellen.
- Wir organisieren für Aktiv- und Gönnermitglieder jedes Jahr ein Treffen. Am Treffen findet die Generalversammlung des Vereins statt.
- Wir vernetzen uns mit Organisationen, die gleiche oder ähnliche Ziele verfolgen.

AKTIVMITGLIEDER

Die Aktivmitgliedschaft steht grundsätzlich Eltern oder gesetzlichen Vertretern von Menschen mit dem Angelman-Syndrom offen. Der Mitgliederbeitrag beträgt 30 Franken pro Jahr.

SOLIDAR- UND GÖNNERMITGLIEDER

Weitere Angehörige und Freunde von Menschen mit dem Angelman-Syndrom, Förderer des Vereins, aber auch Behörden, Institutionen, Vereine oder Firmen können dem Verein als Solidar- oder Gönnermitglied beitreten.
Der Mitgliederbeitrag für Solidarmitglieder beträgt 60 Franken pro Jahr, jener für Gönnermitglieder 200 Franken pro Jahr.
Als Mitglied unterstützen Sie unseren Verein und profitieren im Gegenzug von günstigeren Tarifen an unseren Kursen, Seminaren und Angeboten und erhalten regelmässig unsere Vereinsnews.

HABEN SIE FRAGEN?

Wir freuen uns, wenn Sie mit uns Kontakt aufnehmen. Selbstverständlich behandeln wir Ihre Anfrage vertraulich.

Angelman Verein Schweiz
Melanie Della Rossa
Präsidentin
Bellevueweg 10A
6300 Zug

041 710 90 65
verein@angelman.ch

www.angelman.ch
www.facebook.com/AngelmanVereinSchweiz

IBAN/Kontonummer: CH06 8145 5000 0948 9756 9
Raiffeisenbank Cham – BLZ81455
BIC/SWIFT: RAIFCH22E55

SPENDEN / UNTERSTÜTZUNG

Der Angelman Verein Schweiz ist eine Non-Profit Organisation zum Wohle der Angelman-Syndrom Betroffenen in der Schweiz. Wir sind auf Spenden angewiesen, denn wie bei allen gemeinnützigen Organisationen sind Spenden die Basis, die es erst möglich machen, zu helfen.

Sie ermöglichen uns Eltern, Angehörige und Freunde von Menschen mit dem Angelman-Syndrom zu informieren und zu beraten.

Besondere Ereignisse bieten Ihnen eine gute Gelegenheit für ein soziales Engagement. Ob Geburtstag, Hochzeit, Geburt, Taufe oder Pensionierung: Teilen Sie Ihre Freude. Verzichten Sie auf Geschenke und beschenken Sie dafür unseren Verein mit einer Spende!

MARKTPLATZ

Unter **www.angelman.ch/marktplatz** betreiben wir unseren Webshop. Mit dem Kauf unserer Artikel helfen Sie uns das Angelman-Syndrom und unseren Verein bekannter zu machen und tragen dazu bei, unsere Vereinsziele weiterhin verfolgen zu können.

DAS ANGELMAN-SYNDROM BESSER VERSTEHEN – HANDBUCH FÜR ELTERN UND ANDERE FACHLEUTE

Das Angelman-Syndrom gehört laut Definition zu den seltenen Erkrankungen, da es lediglich in einer Häufigkeit von 1:20000 Geburten auftritt. Aufgrund dieser Seltenheit ist es von seiner Ausprägung her eher unbekannt. Innerhalb des Angelman-Syndroms gibt es mehrere genetische Varianten, die wiederum zu einer unterschiedlich gravierenden Symptomatik führen. Dies erschwert die Diagnostik. Bei aller Verschiedenheit dieser Symptomatik gibt es jedoch auch eine erstaunliche Ähnlichkeit zwischen den Betroffenen.

Auf diese Unterschiede und auf diese Gemeinsamkeiten geht die Autorin detailliert ein. Sie beschreibt in den einzelnen Kapiteln die Genetik des Angelman-Syndroms, die Möglichkeiten der Entwicklung u.a. im Bereich Grobmotorik, Feinmotorik, Kommunikation und auch die spezielle Situation der Neurotransmitter sowie die Epilepsie beim Angelman-Syndrom.

Hinzukommen etliche Erfahrungsberichte von betroffenen Familien selbst geschrieben. Nicht nur in diesen Erfahrungsberichten, sondern auf vielen Seiten dieses Buches spürt man, wie liebenswert und lebensbejahend Menschen mit Angelman-Syndrom sind. Sie leben nach dem Motto: Das Leben ist schön!

Dr. med. Christel Kannegießer-Leitner ist Ärztin. Ihr Sohn Frank-Udo, das dritte von vier Kindern, hat das Angelman-Syndrom.
Dies in einer besonders gravierenden Ausprägung. Dr. Kannegießer-Leitner hat in Rastatt eine Praxis für entwicklungsauffällige und behinderte Kinder.

1993 gehörte Christel Kannegießer-Leitner zu den Gründungsmitgliedern des Angelman-Vereins Deutschland e.V. Seit 2016 gehört sie der Forschungsgruppe des Angelman-Vereins an, da ihr das Thema Forschung und Verbesserung der Situation für die AS-Betroffenen und deren Familien sehr am Herzen liegt.

Preis: Fr. 28.00
erhältlich unter: www.angelman.ch/marktplatz

Diese überarbeitete Syndrom-Info wurde aus folgenden verschiedenen Quellen zusammengestellt:

Erstausgabe Syndrom-Info
Herausgeber: Angelman e.V. Deutschland

Prof. Dr. Jill Clayton-Smith
(University of Manchester)

Erin Sheldon, M.Ed.
«Das Angelman-Syndrom für Pädagogen»

Prof. Dr. Bernhard Horsthemke,
Dr. Jasmin Beygo, Dr. Karin Buiting
(Universitätsklinikum Essen) «Genetik und Diagnostik des Angelman-Syndroms», 2019

Auszüge «Bericht Tagesspiegel» vom 08.01.2019/FDNA:Face2gene-app/ki-deepgestalt-app

www.beobachter.ch/gesundheit/krankheit/angelman-syndrom

www.onmeda.de/krankheiten/angelman_syndrom

de.wikipedia.org/wiki/Angelman-Syndrom

Weitere Informationsquellen zum Angelman-Syndrom:

Angelman Verein Schweiz
www.angelman.ch | verein@angelman.ch

Angelman e. V.
www.angelman.de | as-info@angelman.de

Angelman Verein Österreich
www.angelman.at | info@angelman.at

OR.S.A. Organizzazione Sindrome di Angelman
www.sindromediangelman.org | info@sindromediangelman.org

Syndrome Angelman France
www.syndromeangelman-france.org

L'Association Française du Syndrome d'Angelman
www.angelman-afsa.org