



## Ärztlicher Hinweis zum Dup15q-Syndrom

### Das Dup15q-Syndrom<sup>i</sup>

Das „maternale Chromosom 15q11.2-q13.1 Duplikations-Syndrom“ ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die schätzungsweise bei einem von 15.000 Neugeborenen auftritt. Ein instabiler Bereich des q-Arms von Chromosom 15, die „Prader-Willi-/ Angelman-Syndrom-kritische Region“ von q11.2-q13.1, wurde mindestens einmal zusätzlich kopiert. Auch wenn eine Vererbung möglich ist, führt überwiegend eine spontane Neuordnung der Erbinformation in der mütterlichen Eizelle zur Entstehung.

Neben unterschiedlich ausgeprägter globaler Entwicklungsverzögerungen, Muskelhypotonie, sensorischer Verarbeitungsstörungen und Autismus-Spektrum-Störungen, entwickeln mehr als 60% der Personen mit Dup15q-Syndrom im Laufe ihres Lebens eine Epilepsie. Weitere Begleiterkrankungen sind gastrointestinale Probleme (u.a. Reflux, Obstipation, Enkopresis), Schlafstörungen, Wachstumsstörungen und Verhaltensprobleme (u.a. Hyperaktivität, Angststörungen, Psychose).

**Studien von Frohlich et al 2016<sup>ii</sup> und Saravanapandian et al 2020<sup>iii</sup> weisen auf einen charakteristischen EEG-Biomarker mit exzessiven Betaschwingungen (12-30 Hz) hin.**

### Epilepsie bei Dup15q-Syndrom

Anfälle beginnen am häufigsten im Alter zwischen 6 Monaten und 9 Jahren<sup>iv</sup>, 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.

Die Epilepsie bei Dup15q-Syndrom umfasst normalerweise mehrere Anfallsarten, einschließlich BNS-Anfälle, myoklonischer, tonisch-klonischer, Absencen und/oder fokaler Anfälle.<sup>v</sup> Dup15q ist eine der häufigsten bekannten Ursachen für BNS-Anfälle. 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.<sup>vi</sup> Anfälle können auch ausschließlich bzw. vor allem nachts auftreten. Es wird von einer abnormalen Schlafarchitektur und auftretenden ESES (Electrical Status Epilepticus in Sleep) berichtet.<sup>vii</sup>

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.<sup>viii</sup> 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).<sup>ix</sup>

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%).<sup>x</sup>

### 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.

**Bei Kindern und Erwachsenen mit Dup15q besteht ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen, unerwarteten Tod (SUDEP). Das Risiko wird laut der Dup15q Alliance (USA) auf 0,5-1% pro Person und Jahr geschätzt.**

### **SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)<sup>xi</sup>**

SUDEP ist der plötzliche – meist nachts im Schlaf eintretende - Tod eines Menschen mit Epilepsie. SUDEP ist auf einen Zusammenbruch des Herz-Lungen-Kreislaufsystems unmittelbar im Anschluss an einen (schweren) epileptischen Anfall zurückzuführen. Durch den Anfall kann es kurzfristig zu Funktionsausfällen des Gehirns bei der Regulierung von Atmung und Herzschlag bis hin zum Atem- und Herzstillstand kommen.<sup>xii</sup> In der Abklingphase des Anfalls (sog. postiktale Phase), in der der Betroffene bewusstlos ist, kann für einige Zeit die Leistungsfähigkeit des Gehirns so stark beeinträchtigt sein, dass die Atmung aussetzt und das Herz stehen bleibt (Tod).

Etwa 7 bis 8 Prozent der Menschen, die seit ihrer Kindheit oder Jugend an einer chronischen Epilepsie leiden, sterben im Laufe ihres Lebens an einem SUDEP.<sup>xiii</sup> Gefährdet sind insbesondere Personen, die nachts schwere epileptische Anfälle (Grand Mal, tonisch-klonische Anfälle) haben. Kinder und Jugendliche kann es genauso treffen wie (junge) Erwachsene und Senioren.<sup>xiv</sup> Die Inzidenz von SUDEP bei Personen mit Dup15q ist bisher nicht bekannt.

Durch rechtzeitige Erste-Hilfe-Maßnahmen innerhalb von 3 Minuten nach dem anfallsbedingten Atemstillstand kann ein SUDEP meistens verhindert werden.<sup>xv</sup> Einige Hinweise deuten darauf hin, dass die sofortige Erkennung eines Anfalls und eine grundlegende Versorgung (z. B. Umlagerung einer Person auf die Seite statt mit dem Gesicht nach unten) nach einem Anfall dazu beitragen können, SUDEP zu verhindern.<sup>xvi</sup> Die einzige bekannte präventive Therapie ist jedoch die bestmögliche Anfallskontrolle.<sup>xvii</sup> Eine Vielzahl von Überwachungs-Monitoren kann helfen, SUDEP zu erkennen (z. B. Handgelenk- und Matratzensensoren), wengleich diese ihn nicht verhindern können.<sup>xviii</sup>

### **SUDEP bei Dup15q-Syndrom**

Der plötzliche unerwartete Tod bei Epilepsie (SUDEP) tritt bei einer kleinen, aber signifikanten Minderheit von Personen mit Dup15q auf.<sup>xix</sup> Seit April 2006 gibt es laut der amerikanischen Dup15q Alliance mehrere Berichte plötzlicher, unerwarteter Todesfälle bei jungen Menschen mit Dup15q-Syndrom (Kindheit bis zum jungen Erwachsenenalter). 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.<sup>xx</sup>

Ein Team des Boston Children's Hospital hat über Anomalien in Schlafstudien bei zwei Patienten mit Dup15q-Syndrom berichtet. Jeder ihrer untersuchten Patienten hatte generalisierte tonische Anfälle. Einer hatte assoziierte zentrale Apnoen mit einer signifikanten Hypoxie, die bei klinischen und subklinischen elektrografischen Anfällen auftrat. Der andere hatte unabhängige, zentrale Apnoen ebenfalls mit Sauerstoffentsättigung, jedoch ohne zeitlich bedingte EEG-Veränderungen.

Es wird empfohlen, Schlafstudien mit Polysomnographie durchzuführen, um durch die systematische Datenerfassung zum weiteren Verständnis eines Zusammenhanges beitragen zu können.

Es gibt keine dokumentierten angeborenen Herzprobleme beim Dup15q-Syndrom und es gibt viele normale EKGs und 24-Stunden-Langzeit-EKGs, aber nur wenige von Personen, die später plötzlich starben. Ein abnormaler Herzrhythmus, ein Myokardinfarkt oder eine Kardiomyopathie können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Einer der plötzlichen Todesfälle in der medizinisch fragilen Kohorte ist vielleicht auf einen plötzlichen Herzstillstand zurückzuführen, der möglicherweise vagal vermittelt wurde.

Es ist noch ungewiss, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Medikamenten, die am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor angreifen, und dem höheren Risiko eines plötzlichen Todes besteht. Ärzte sollten bei der Verschreibung dieser Art von Medikamenten vorsichtig sein, da sie zur Beruhigung neigen und eine Unterdrückung der Atmung verursachen können. Medikamente wie Benzodiazepine können jedoch immer noch als Notfallmedikament zur akuten Beendigung von Anfällen nützlich sein. Ärzte sollten jeden Fall einzeln bewerten, um den Behandlungsverlauf zu bestimmen.

Ärzte sollten sich bewusst sein, dass mitochondriale Dysfunktionen zu Atem- oder Herzstillstand führen können. Im Jahr 2003 veröffentlichte Dr. Pauline Filipek einen Fall, in dem eine mitochondriale Dysfunktion bei autistischen Patienten mit Dup15q festgestellt wurde.<sup>xxi</sup>

Derzeit laufen Forschungen zur Untersuchung des plötzlichen Todes beim Dup15q-Syndrom anhand von Spenden des Gehirngewebes von Verstorbenen. Das Autism Tissue Program (ATP) koordiniert die neuropathologischen Untersuchungen. Familien werden ermutigt, zum Zeitpunkt des Todes ihres Kindes eine Autopsie anzufordern und eine Gewebespende zu leisten, sei es nach einem plötzlichen und unerwarteten Tod oder am Ende einer normaleren Lebensspanne. Familien können sich auf der Website unter [www.brainbank.org](http://www.brainbank.org) vorregistrieren. Das nordamerikanische SUDEP-Register ([www.sudep-registry.org](http://www.sudep-registry.org)) arbeitet mit der Dup15q Alliance und ATP zusammen, um klinische Daten (z.B. Video-EEG, MRT, Befragung von Pflegepersonen) von Patienten mit Dup15q-Syndrom und plötzlichem Tod zu sammeln.<sup>xxii</sup>

Es ist anzumerken, dass darüber hinaus etwa die Hälfte der anfallsbedingten Todesfälle nicht auf SUDEP zurückzuführen sind, sondern auf andere Ursachen wie Status Epilepticus, Ertrinken, Stürze und Unfälle. Viele davon sind vermeidbar. Beispielsweise kann ein Status Epilepticus durch die Verwendung von Notfallmedikamenten wie nasalem Midazolam oder rektalem Diazepam verhindert werden.

### **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.

- 
- <sup>i</sup> Lusk L, Vogel-Farley V, DiStefano C, et al. Maternal 15q Duplication Syndrome. 2016 Jun 16 [Updated 2021 Jul 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK367946/>
- <sup>ii</sup> Frohlich J, Senturk D, Saravanapandian V, Golshani P, Reiter LT, Sankar R, Thibert RL, DiStefano C, Huberty S, Cook EH, Jeste SS. A quantitative electrophysiological biomarker of duplication 15q11.2-q13.1 syndrome. *PLoS One*. 2016;11:e0167179.
- <sup>iii</sup> Saravanapandian V, Frohlich J, Hipp JF, Hyde C, Scheffler AW, Golshani P, Cook EH, Reiter LT, Senturk D, Jeste SS. Properties of beta oscillations in Dup15q syndrome. *J Neurodev Disord*. 2020;12:22.
- <sup>iv</sup> [Battaglia 2008]: Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:30. Published 2008 Nov 19. doi:10.1186/1750-1172-3-30
- <sup>v</sup> [Conant et al. 2014]: Conant KD, Finucane B, Cleary N, Martin A, Muss C, Delany M, Murphy EK, Rabe O, Luchsinger K, Spence SJ, Schanen C, Devinsky O, Cook EH, LaSalle J, Reiter LT, Thibert RL. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia*. 2014;55:396–402.
- <sup>vi</sup> [Conant et al. 2014]: Conant KD, Finucane B, Cleary N, Martin A, Muss C, Delany M, Murphy EK, Rabe O, Luchsinger K, Spence SJ, Schanen C, Devinsky O, Cook EH, LaSalle J, Reiter LT, Thibert RL. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia*. 2014;55:396–402.
- <sup>vii</sup> Saravanapandian, V., Nadkarni, D., Hsu, SH. et al. Abnormal sleep physiology in children with 15q11.2-13.1 duplication (Dup15q) syndrome. *Molecular Autism* 12, 54 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00460-8>
- <sup>viii</sup> [Battaglia et al. 1997]: Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, Mazza S, Neri G. The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation and epilepsy. *Neurology*. 1997;48:1081–6.
- <sup>ix</sup> [Devinsky 2011]: Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:1801–11.
- <sup>x</sup> [DiStefano et al 2020]: DiStefano C, Wilson RB, Hyde C, et al. Behavioral characterization of dup15q syndrome: Toward meaningful endpoints for clinical trials. *Am J Med Genet A*. 2020;182:71–84.
- <sup>xi</sup> Definitionen in diesem Abschnitt von der Oskar Killinger Stiftung (<https://www.sudep.de/>)
- <sup>xii</sup> Surges, DGfE Kommission „Patientensicherheit“, 2021
- <sup>xiii</sup> Thurman, 2014.
- <sup>xiv</sup> Whitney / Donner, 2019
- <sup>xv</sup> Sveinsson, Risk factors, 2020.
- <sup>xvi</sup> [Ryvlin et al. 2013]: Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal? *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 2:23–8.
- <sup>xvii</sup> [Ryvlin et al 2011]: Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011;10:961–8.
- <sup>xviii</sup> [Devinsky 2011]: Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:1801–11.
- <sup>xix</sup> [Friedman et al. 2016, Devinsky 2011, Wegiel et al. 2012]
- <sup>xx</sup> [Friedman et al 2016]
- <sup>xxi</sup> *Annals of Neurology*, 53 (6), 801-804
- <sup>xxii</sup> <https://dup15q.org/care/physician-advisory/>