

Genetik der mentalen Retardierung und Intelligenzminderung

Die mentale Retardierung wurde im Gesundheitssystem lange Zeit vernachlässigt, weil sie mehr als ein sozio-pädagogisches Problem denn als eine Krankheit wahrgenommen wurde. Die enormen Fortschritte der letzten 20 Jahre in der humangenetischen Forschung haben zur Identifizierung hunderter verschiedener genetisch bedingter Formen der Intelligenzminderung geführt, sodass heute bei bis zu 40 Prozent der Menschen mit mentaler Retardierung eine genetische Diagnose gestellt werden kann.

Von Anita Rauch

Mentale Retardierung ist gemäss der American Association on Mental Retardation definiert als substantielle Einschränkung kognitiver und sozialer Fähigkeiten mit Manifestation im Kindesalter. Damit verbunden sind eine bleibende eingeschränkte Fähigkeit, neue oder komplexe Informationen zu verstehen, ein vermindertes Lernvermögen sowie eine verminderte Selbstständigkeit (1). Einen durch standardisierte Tests messbaren Parameter für den Grad der Einschränkung stellt der Intelligenzquotient (IQ) dar, wobei man bei einem IQ von 85 bis 70 von einer Lernbehinderung, einem IQ von unter 70 von einer leichten Intelligenzminderung und bei einem IQ von unter 50 von einer mittleren bis schweren geistigen Behinderung spricht. Da eine signifikante Komorbidität mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Epilepsie, Autismus und Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom besteht, werden Kinder mit Intelligenzminderung häufiger auch primär unter diesen Diagnosen geführt (2). Mit einer Prävalenz von 2 Prozent für leichte und 0,3 bis 0,5 Prozent für schwere Formen gehört die mentale Retardierung zu den häufigeren Erkrankungen (3). Trotz der hohen Prävalenz und der damit verbundenen enormen persönlichen Einschränkungen wurde die mentale Retardierung im Gesundheitssystem lange Zeit vernachlässigt, weil sie mehr als ein sozio-pädagogisches Problem denn als eine Krankheit wahrgenommen wurde (4, 5). Insbesondere mentale Retardierung ohne körperliche Anomalien wurde lange Zeit für ein multifaktorielles, überwiegend erworbenes, exogen bedingtes Phänomen gehalten. Zwillingsstudien zeigten je-

doch, dass der Gesamt-IQ zu 80 Prozent der genetischen Konstitution zuzuschreiben ist (6), und selbst Unterschiede in der Problemlösestrategie zeigen eine Vererblichkeit von 60 bis 90 Prozent (7).

Die enormen Fortschritte der letzten 20 Jahre in der humangenetischen Forschung haben in der Tat zur Identifizierung hunderter verschiedener genetisch bedingter Formen der Intelligenzminderung geführt, sodass heute bei bis zu 40 Prozent der Menschen mit mentaler Retardierung eine genetische Diagnose gestellt werden kann (8) (*Abbildung 1*). Hinweise auf exogene, erworbene Ursachen wie zum Beispiel relevante perinatale Komplikationen oder Intoxikationen ergeben sich jedoch in weniger als 2 Prozent der Fälle. Es ist daher anzunehmen, dass der überwiegende Teil der heute ungeklärten Fälle von mentaler Retardierung ebenfalls genetisch bedingt ist, jedoch Erbanlagen oder Mechanismen betrifft, die noch nicht aufgeklärt wurden. Da bis anhin die genaue Funktion und der Krankheitsbezug erst für gut 10 Prozent unserer zirka 21 000 Erbanlagen aufgeklärt sind, verwundert dies nicht.

Traditionell wird zwischen unspezifischer (nicht syndromaler) und syndromaler mentaler Retardierung unterschieden. Letztere ist gekennzeichnet durch ein erkennbares Muster assoziierter Fehlbildungen, kleiner Anomalien (Dysmorphien), typischer Verhaltensweisen oder charakteristischen Krankheitsverlaufs. Die Erkenntnisse der letzten Jahre zeigten jedoch, dass diese Einteilung immer mehr aufgeweicht wird, da mehrere Gene für mentale Retardierung sowohl mit syndromalen als auch mit nicht syndromalen Formen assoziiert sein können (9, 10).

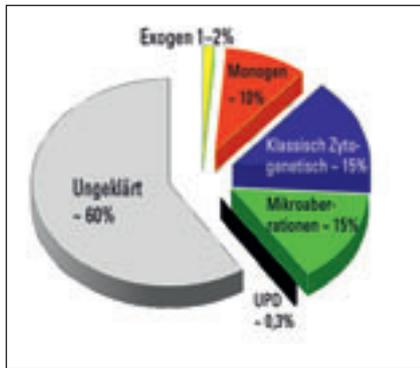


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung bekannter Ursachen mentaler Retardierung bei sequenzieller diagnostischer Abklärung; UPD: uniparentale Disomie (z.B. Prader-Willi- oder Angelman-Syndrom); abgewandelt nach (8).

Verbreitete Irrtümer bezüglich genetisch bedingter mentaler Retardierung

Vier weitverbreitete Fehleinschätzungen bezüglich der Ursache geistiger Behinderung verhindern häufig eine adäquate diagnostische Abklärung:

1. Wird bei einem Kind bei sonst unauffälliger Familienanamnese eine Entwicklungsverzögerung oder mentale Retardierung festgestellt, wird oft fälschlicherweise angenommen, diese könnte nicht genetisch bedingt sein. Dies ist aber mitnichten der Fall. Bei allen möglichen Erbgängen der mentalen Retardierung sind aufgrund einer hohen Neumutationsrate und der kleinen Familiengrößen in unserer Gesellschaft die Eltern und weitere Familienangehörigen häufig gesund.

2. Weitverbreitet ist auch die Annahme, dass genetisch bedingte Formen der mentalen Retardierung mit Dysmorphien einhergehen müssen. Diese überholte Annahme stammt jedoch aus der Zeit, in der abgesehen von grösseren Chromosomenveränderungen und klinisch eindeutig erkennbaren Fehlbildungs- oder Dysmorphiesyndromen keine Diagnosen gestellt werden konnten. Durch den enormen Wissenszuwachs mit Aufklärung zahlreicher Gendefekte in den letzten 10 Jahren kann heute jedoch auch bei zahlreichen Erkrankungen mit unspezifischer mentaler Retardierung eine genetische Diagnose gestellt werden.

3. Häufig wird auch fälschlicherweise davon ausgegangen, dass eine unauffällige «Genetik» im Rahmen einer vorgeburtlichen Untersuchung (Chromosomenanalyse aus Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasser) oder einer einfachen postnatalen Chromosomenanalyse eine genetische Ursache einer mentalen Retardierung ausschliesst. Dies ist aber, wie in den folgenden Abschnitten deutlich werden soll, keineswegs der Fall, da mikroskopisch sichtbare Chromosomenveränderungen nur einen kleinen Teil der Krankheitsursachen ausmachen.

4. Häufig herrscht die Meinung, dass eine genetisch bedingte Behinderung beim Kind immer mit einem hohen Wiederholungsrisiko für weitere betroffene Geschwister einhergehen müsse. Obwohl dies für autosomal- und X-gebunden rezessive Formen mit einer Wiederholungswahrscheinlichkeit von 25 Prozent für Geschwister zutrifft, ist das Wiederholungsrisiko bei den häufigen dominanten Neumutationen nicht wesentlich erhöht.

Häufige genetisch bedingte Erkrankungen mit mentaler Retardierung

Die häufigste Einzelursache der geistigen Behinderung ist mit zirka 9 Prozent nach wie vor das Down-Syndrom auf der Grundlage einer Trisomie des Chromo-

soms 21, die meist als spontaner Teilungsfehler in der mütterlichen Meiose entsteht (8). Das Down-Syndrom ist meist aufgrund seiner typischen Dysmorphien mit flachem Gesichtprofil, aufsteigender Lidachse, kleinen Ohren, grosser Zunge, Vierfingerfurche und Sandalenlücke bei muskulärer Hypotonie, Kleinwuchs, Brachy-Mikrozephalie und häufig assoziierten Fehlbildungen wie AV-Kanal klinisch gut zu erkennen. Mosaik und inkomplette Formen können jedoch klinisch nicht immer eindeutig zugeordnet werden. Ferner gibt es andere Chromosomenaberrationen, die Ähnlichkeiten zum Down-Syndrom zeigen können, wie zum Beispiel die Trisomie 12p oder eine Monosomie 9q34. Die zweit- und dritthäufigsten Einzeldiagnosen sind die beiden Mikrodeletionssyndrome 22q11.2 (2,4%; DiGeorge/Shprintzen-Syndrom) und 7q11.23 (1,3%; Williams-Beuren-Syndrom). Beide gehen mit jeweils charakteristischen Gesichtszügen und variablen weiteren Symptomen wie Kleinwuchs, Mikrozephalie, angeborenen Herzfehlern, Störungen des Kalziumstoffwechsels und anderen einher. Die Bezeichnung «Mikrodeletion» bezieht sich hierbei darauf, dass diese chromosomalen Deletionen bei einer normalen, lichtmikroskopischen Chromosomenanalyse in der Regel nicht sichtbar sind, sondern einer gezielten molekular-zytogenetischen Ana-

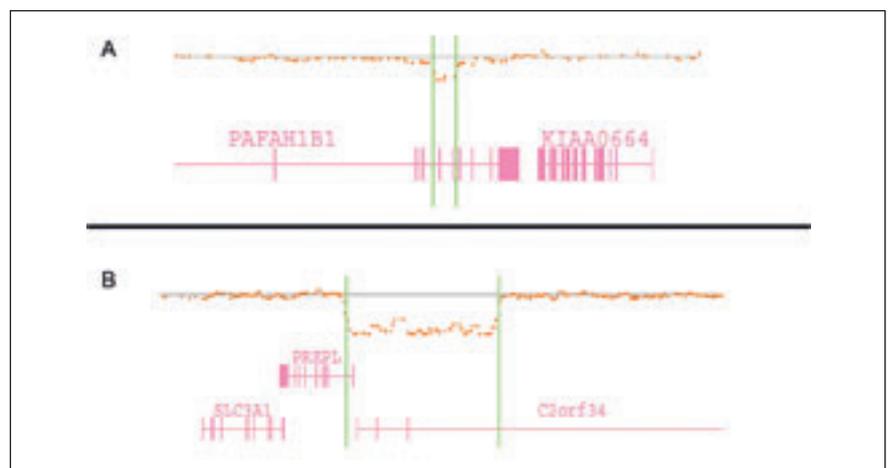


Abbildung 2: Beispiele pathologischer Ergebnisse der Array-CGH bei Patienten mit mentaler Retardierung. Hier Ausschnitte aus Hybridisierungen mit einem 2,7-Mio.-Marker-Array. A: 4 kb heterozygote Deletion (Ausschlag der orangefarbenen Kopienzahlwerte des Patienten nach unten), die 2 Exons des PAFAH1B1-Gens (LIS1) in 17p13.3 umfasst und mit einem niedrigen Wiederholungsrisiko einbergt. B: 83 kb grosse homozygote partielle Deletion der Gene PREPL und C2orf34 in 2p21, die mit einem 25%igen Wiederholungsrisiko verbunden ist.

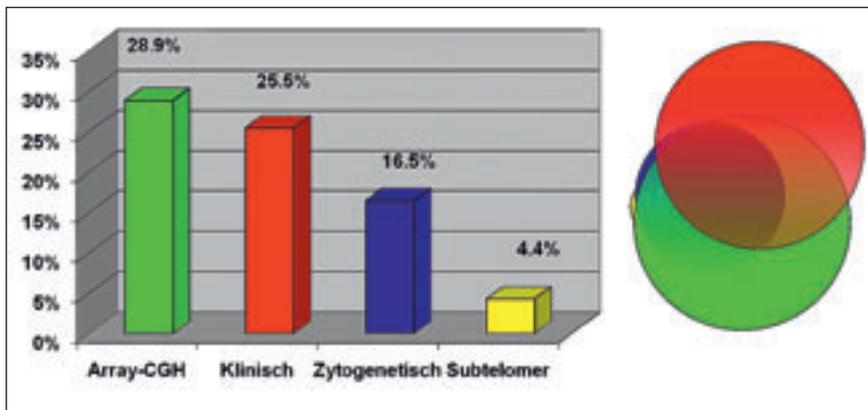


Abbildung 3: Maximale diagnostische Trefferquote verschiedener Evaluationsmethoden ohne vorherige Anwendung anderer Methoden nach (8). «Klinisch» meint eine gezielte genetische Testung nach vorheriger klinischer Evaluation durch einen genetischen Spezialisten. «Subtelomer» steht für Subtelomer-screening mittels FISH-Technik, welches mittlerweile durch die Array-CGH-Technik abgelöst wurde. Die farbigen Kreise rechts deuten den Überlappungsgrad der verschiedenen Ansätze an. Die Array-CGH ermöglicht den Nachweis fast aller klassisch zytogenetisch nachweisbaren Aberrationen, nicht aber den Nachweis balancierter Translokationen oder Inversionen (ca. 0,6%) sowie Triploidien (postnatal sehr selten). Mittels FISH-Analyse der Subtelomere lassen sich selten (0,3%) balancierte Translokationen nachweisen, die weder mittels klassischer Zytogenetik noch mittels Array-CGH oder Subtelomer-MLPA nachweisbar sind.

lyse wie zum Beispiel einer FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) oder MLPA (multiplex ligationsabhängige Probenamplifizierung) bedürfen.

Die vierthäufigste Einzeldiagnose stellt das Fragile X-Syndrom dar, welches für zirka 1,2 Prozent der Patienten mit mentaler Retardierung verantwortlich ist. Das Fragile X-Syndrom beruht auf einer Verlängerung von über 200 CGG-Repeats am Anfang des FMR1-Gens, welches auf dem X-Chromosom gelegen ist. Diese Verlängerung führt dazu, dass das FMR1-Gen, welches unter anderem für die synaptische Signalverarbeitung von Bedeutung ist, nicht mehr abgelesen werden kann. Da diese sogenannte Vollmutation immer entweder schon bei der Mutter vorliegt oder aus einer instabilen sogenannten Prämutation der Mutter mit einer Repeatzahl von zirka 55 bis 200 entsteht, besteht beim Fragilen X-Syndrom immer ein familiäres Wiederholungsrisiko. Zu beachten ist dabei, dass Prämutationen auch über gesunde Männer vererbt werden können und Mädchen mit Vollmutation ebenfalls symptomatisch sein können, sodass das Vererbungsmuster nicht einem klassischen X-chromosomal rezessiven Schema folgt. Da Kleinkinder mit Fragilem X-Syndrom häufig noch nicht die später charakteristischen langen Gesichtszüge mit promi-

nentem Kinn und grossen Ohren zeigen und die Makrorchie erst postpubertär zu Tage tritt, sollte die genetische Testung bezüglich Fragilen X-Syndroms bei Kindern mit sprachbetontem Entwicklungsrückstand grosszügig gehandhabt werden. Neben den genannten häufigen Mikrodeletionen 22q11.2 und 7q11.23 gibt es zahlreiche verschiedene Mikrodeletionen, aber auch Mikroduplikationen, die insgesamt bei 10 bis 20 Prozent der Kinder mit unklarer Entwicklungsverzögerung oder mentaler Retardierung vorliegen (11). Da diese häufig nicht mit dysmorphologisch klar erkennbaren Syndromen einhergehen, wurden die meisten davon erst durch die Entwicklung der sogenannten Array-CGH detektierbar, welche eine molekulare Chromosomenanalyse erlaubt (auch Matrix-CGH genannt; CGH: comparative genomic hybridization). Hierbei werden Arrays mit tausenden bis mehreren Millionen molekularer Sonden verwendet, um alle chromosomalen Abschnitte bezüglich kleiner Verluste (Deletionen) oder Zugewinne (Duplikationen) von Material abzutasten. Heute sind damit bei Verwendung eines hochauflösenden Arrays Aberrationen von wenigen Kilobasen erkennbar (Abbildung 2), während mikroskopisch erkennbare Aberrationen meistens mehr als 10 bis 20 Millionen Basenpaare umfassen.

Neben tausenden von verschiedenen Aberrationen mit variablen Bruchpunkten wurden in den letzten Jahren auch zahlreiche Aberrationen mit rekurrenten Bruchpunkten in chromosomalen Regionen mit Anfälligkeit für meiotische Rekombination entdeckt (Tabelle).

Neben den chromosomalen Ursachen sind heute für mehr als 330 autosomale und 80 X-chromosomale Erkrankungen mit mentaler Retardierung ursächliche Gendefekte bekannt, die entweder mit klinisch erkennbaren Syndromen oder mehr oder weniger unspezifischer geistiger Behinderung einhergehen. Stoffwechselerkrankungen sind hierbei für zirka 1 Prozent der Patienten mit Entwicklungsstörungen verantwortlich, und die übrigen bekannten Gene machen zirka 9 Prozent der Fälle aus. Neben einer familiären Häufung mit X-chromosomalem Vererbungsmuster kann der Nachweis einer einseitigen X-Inaktivierung bei der Mutter eines betroffenen Jungen einen Hinweis auf Vorliegen einer X-chromosomalen Erkrankung beim Sohn geben und würde gleichzeitig auf ein hohes Wiederholungsrisiko hindeuten. Bei Mädchen mit initial normaler Entwicklung und sekundärer Mikrozephalie, Epilepsie und Verlust bereits erlernter sprachlicher und motorischer Fähigkeiten ist an das X-chromosomal dominante Rett-Syndrom zu denken, welches meist durch Mutationen im MECP2-Gen verursacht wird. Daneben ist heute auch eine atypische Variante des Rett-Syndroms bekannt, bei der bereits neonatal eine schwere Hypotonie mit initialer Entwicklungsverzögerung vorliegt. Ferner sind mittlerweile auch Mutationen im X-chromosomalen Gen CDKL5 als Ursache des Rett-Syndroms bekannt. Obwohl in der Regel nur Mädchen betroffen sind und Mutationen bei Jungen eigentlich nicht mit dem Leben vereinbar sind, wurden vereinzelt auch Jungen mit Rett-Syndrom beobachtet. Ferner wurden in den letzten Jahren auch weitere Gendefekte identifiziert, die zu einer schweren geistigen Behinderung mit Ähnlichkeiten zum Rett-Syndrom führen, jedoch autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden (FOXG1, TCF4, MEF2C, CNTNAP2, NRXN1).

Diagnostisches Prozedere

Bei konkretem Verdacht auf eine bestimmte Erkrankung kann gezielt die entsprechende genetische Testung veranlasst werden. So ist zum Beispiel bei Verdacht auf Down-Syndrom eine Chromosomenanalyse indiziert, bei Verdacht auf DiGeorge-Syndrom eine FISH- oder MLPA-Analyse der Region 22q11.2 und bei Verdacht auf Fragiles X-Syndrom eine gezielte molekulargenetische Analyse des FMR1-Repeats. Bei Hepatomegalie oder Regression als Hinweise auf

eine metabolische Erkrankung sollte eine Stoffwechselabklärung erfolgen.

Zur diagnostischen Abklärung der zahlreichen infrage kommenden genetischen Ursachen empfiehlt sich in der Regel eine Vorstellung in einem Zentrum für Medizinische Genetik oder Humangenetik. Bei Entwicklungsverzögerung unklarer Ursache oder mit nur vagem Verdacht auf eine spezielle Diagnose wird hierbei in der Regel eine molekulare Chromosomenanalyse durchgeführt, da diese nach Abzug des Down-Syndroms mit bis zu 20 Prozent die höchste diagnos-

tische Trefferquote aufweist (11) (Abbildung 3). Bei Jungen ist zudem, wie oben erläutert, eine X-Inaktivierungs-Testung bei der Mutter hilfreich.

Lässt sich auch mit diesen Screeningmethoden keine Diagnose finden, empfiehlt sich eine Wiedervorstellung in der genetischen Sprechstunde nach 6 bis 12 Monaten bei Säuglingen und nach 1 bis 2 Jahren bei Kleinkindern, da viele Syndrome erst im Laufe der Zeit erkennbar werden. Daneben empfiehlt sich auch bei älteren Kindern und Erwachsenen eine Reevaluation nach einigen Jahren, da der

Tabelle:

Übersicht über derzeit bekannte Mikroaberrationssyndrome mit rekurrenten Bruchpunkten und Häufigkeit bei mentaler Retardierung (MR) oder bei speziellem Phänotyp*

Locus	Aberration	Grösse (%)	Häufigkeit	Phänotyp
1q21.1	Del 144,1–144,6 M	~500 kb	93*	TAR-Syndrom (Thrombozytopenie, Radiusaplasie); verminderte Penetranz
1q21.1	Del 145–146 M	1,35 Mb	0,5	leichte bis moderate MR, Dysmorphien, Mikrozephalie, Schizophrenie; verminderte Penetranz
1q21.1	Dup 145–146 M	1,35 Mb	0,2	leichte bis moderate MR, Dysmorphien, Makrozephalie, autistische Züge; verminderte Penetranz
3q29	Del 197–199 M	1,6 Mb	0,07	leichte bis moderate MR, Mikrozephalie, Dysmorphien, autistische Züge
3q29	Dup 197–199 M	1,6 Mb	0,03	leichte bis moderate MR, Mikrozephalie, Adipositas; verminderte Penetranz
5q35	Del 175–177 M (NSD1)	2 Mb	10*	Sotos-Syndrom; Lernschwierigkeiten bis MR, Grosswuchs, Dysmorphien
7q11.23	Del 72–74 M (ELN u. a.)	1,5 Mb	1,3	Williams-Beuren-Syndrom (leichte bis moderate MR, Herzfehler, Kleinwuchs, Dysmorphien)
7q11.23	Dup 72–74 M	1,5 Mb	n.b.	schweres expressives Sprachdefizit, Wachstumsdefizit, milde Dysmorphien
15q12	Del 21–26 M (UBE3A u. a.)	4 Mb	0,4	Angelman-Syndrom (schwere MR, Epilepsie, Mikrozephalie) Prader-Willi-Syndrom (leichte MR, Kleinwuchs, Hypogonadismus, Adipositas)
15q13.3	Del 28–30 M	1,5 Mb	0,3	leichte bis moderate MR, Epilepsie, Dysmorphien, autistische Züge
15q24	Del 72–74 M	1,7–3,9 Mb	0,3	leichte bis moderate MR, Mikrozephalie, Kleinwuchs, Dysmorphien
16p13.11	Del 15–16 M	1,65 Mb	0,8	moderate bis schwere MR, Epilepsie, Gehirnfehlbildungen; verminderte Penetranz
16p11–12.1	Del 21–29 M	7,1–8,7 Mb	0,05	schwere MR, Kleinwuchs, Dysmorphien, LKG, Herzfehler
16p11.2	Del 29,5–30,1	593 kb	1,0	MR-Autismus-Spektrum
16p11.2	Dup 29,5–30,1	593 kb	1,0	MR-Autismus-Spektrum, verminderte Penetranz
17p12	Del 13–15 M (PMP22)	1,5 Mb	80*	hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen
17p12	Dup 13–15 M (PMP22)	1,5 Mb	70–80*	Charcot-Marie-Tooth-Syndrom Typ 1A (periphere Neuropathie)
17p11.2	Del 16–20 M (RAI1)	3,7 Mb	0,3	Smith-Magenis-Syndrom (leichte bis schwere MR, Verhaltensstörungen, Schlafstörungen, Dysmorphien, Kleinwuchs)
17p11.2	Dup 16–20 M	3,7 Mb	n.b.	Potocki-Lupski-Syndrom (Borderline bis leichte MR, Verhaltensstörungen, Kleinwuchs)
17q11.2	Del 26–27 M (NF1)	1,2–1,4 Mb	5*	Neurofibromatose Typ 1, häufig relativ schwerer Phänotyp, häufiger Grosswuchs
17q12	Del 32–33 M (TCF2)	1,2–2,1 Mb	50*	RCAD: zystische Nieren, MODY; neuropsychiatrische Erkrankungen
17q21.31	Del 41–41,5 M	478–650 kb	0,3	leichte bis moderate MR, ausgeprägte Hypotonie, Dysmorphien
22q11.2	Del 17–20 M (TBX1)	(1,5–) 3 Mb	2,4	DiGeorge/Velokardiofazial-Syndrom (Herzfehler, Hypoparathyreoidismus, T-Zell-Defekte/Thymusaplasie, Dysmorphien, Gaumenspalten, Lernschwierigkeiten bis MR, Psychosen, Kleinwuchs)
22q11.2	Dup 17–20 M	3 (–6) Mb	1–2	DiGeorge/VCFS-ähnlich, jedoch distinkte Dysmorphien
22q11.2 distal	Del 20–22 M	1,4–2,1 Mb	5*	DiGeorge/VCFS-ähnlich, jedoch distinkte Dysmorphien
Xp22.31	Del 6–8 M (STS)	1,5 Mb	85–90*	X-gebundene Ichthyose

Aberration: Art und ungefähre Lage gemäss hg18 (Referenz-DNA), in Klammern wird ggf. das phänokritische Gen angegeben; Del: Deletion; Dup: Duplikation; LKG: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten; n.b.: nicht bekannt

enorme Wissenszuwachs in der medizinischen Genetik ständig neue Krankheitsentitäten zutage bringt. Für eine klassische Chromosomenanalyse oder FISH-Analyse wird in der Regel Heparinblut benötigt, für eine DNA-basierte Analyse wie eine molekulare Chromosomenanalyse, eine MLPA oder eine gezielte Gen-Analyse in der Regel eine EDTA-Blutprobe. Die Konsultation in der genetischen Sprechstunde ist eine Pflichtleistung der Krankenkasse bei Krankheit oder Mutterschaft, bezüglich der genetischen Diagnostik verschiedener syndromaler Erkrankungen ist die Analyseliste zu beachten und unter Umständen ein Kostensprachegesuch zu stellen.

Nutzen der genetischen Diagnosestellung bei mentaler Retardierung

Da die möglichen Ursachen einer mentalen Retardierung extrem heterogen sind, ist die Betreuung der Patienten in Unkenntnis der zugrunde liegenden Diagnose von Unsicherheit bezüglich Prognose und Interventionsmöglichkeiten geprägt. Auch wenn die meisten genetisch bedingten Erkrankungen heute noch nicht heilbar sind, ermöglicht die Kenntnis der genauen Krankheitsursache für zahlreiche Erkrankungen ein gezieltes Vorsorgeprogramm, um für die jeweilige Entität häufige Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Solche Komplikationen können zum Beispiel die inneren Organe, das Immunsystem, den Hormonhaushalt, Erkrankungen des neuropsychiatrischen Spektrums oder ein erhöhtes Tumorrisiko betreffen.

Die Kenntnis über den zu erwartenden Krankheitsverlauf ermöglicht es auch, aktuell vorliegende Symptome adäquat zu behandeln. So steht zum Beispiel bei jungen Säuglingen mit Prader-Willi-Syndrom eine Trinkschwäche mit mangelnder Gewichtszunahme im Vordergrund. Im Bemühen, dem Kind genügend Kalorien zuzuführen, kann hierbei in Unkenntnis der Diagnose leicht übertherapiert werden, da im späteren Säuglingsalter die Gewichtszunahme plötzlich sehr stark wird und in eine Hyperphagie und Adipositas umschlägt. Hyperphagie

und Adipositas permagna können im weiteren Verlauf für Patient und Eltern sehr belastend sein, in Kenntnis der zugrunde liegenden Diagnose und Pathomechanismen aber entsprechend angegangen werden. Beim Dravet-Syndrom wiederum, einer schweren Epilepsieerkrankung, wirken bestimmte Antikonvulsiva besser als andere.

Psychologische Studien zeigen auch, dass die Aufklärung der genauen Ursache und die dadurch gewonnene Klarheit über Prognose und Therapieoptionen und der Austausch mit anderen betroffenen Familien im Rahmen von Selbsthilfegruppen eine starke emotionale Entlastung und verbesserte Verarbeitung der kindlichen Behinderung durch die Eltern bewirkt (12). Davon abgesehen ermöglicht nur der Nachweis des zugrunde liegenden Gendefektes eine Angabe über das genaue Wiederholungsrisiko für weitere Kinder in der Familie, welches bei unter 1 bis zu 100 Prozent liegen kann. Eine vorgeburtliche Diagnostik bezüglich der mentalen Retardierung ist auch nur dann möglich, wenn der krankheitsverursachende Defekt beim Indexpatienten einer Familie nachgewiesen wurde. Da die differenzialdiagnostische Abklärung langwierig sein kann, sollte bei Wunsch nach einer Pränataldiagnostik eine diagnostische Abklärung des Indexpatienten deshalb vor einer weiteren Schwangerschaft stattfinden. Die pränatale Diagnostik selbst kann dann bei bekanntem ursächlichem Gendefekt innerhalb einer Familie relativ schnell innerhalb von 1 bis 2 Wochen erfolgen. Die Aufklärung über das Wiederholungsrisiko innerhalb der Familie und Möglichkeiten der vorgeburtlichen Diagnostik sollten im Rahmen einer genetischen Beratung fachkundig erläutert werden.

Nach jahrelanger Forschung zeichnet sich derzeit auch ab, dass zumindest für einige genetisch bedingte Formen der mentalen Retardierung eine an der Ursache angreifende medikamentöse Therapie möglich sein könnte. So sind derzeit für das 1991 aufgeklärte Fragile X-Syndrom nach vielversprechenden Ergebnissen an Modellorganismen nun klinische Therapiestudien mit einem Glutamat-rezeptorantagonisten im Gange. ☉

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Anita Rauch
Institut für Medizinische Genetik
Universität Zürich
Schorenstrasse 16
8603 Schwerzenbach
E-Mail: anita.rauch@medgen.uzh.ch

Referenzen:

1. Health Do. UK Department of Health: Valuing People. London 2001.
2. Reiss AL. Childhood developmental disorders: an academic and clinical convergence point for psychiatry, neurology, psychology and pediatrics. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50 (1–2): 87–98.
3. Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8 (3): 117–134.
4. Ropers HH. Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18 (3): 241–250.
5. Salvador-Carulla L, Bertelli M. «Mental retardation» or «intellectual disability»: time for a conceptual change. *Psychopathology* 2008; 41 (1): 10–16.
6. Wright M et al. Genetics of cognition: outline of a collaborative twin study. *Twin Res* 2001; 4 (1): 48–56.
7. Koenig JW et al. Genetic contribution to variation in cognitive function: an fMRI study in twins. *Science* 2009; 323 (5922): 1737–1740.
8. Rauch A et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (19): 2063–2074.
9. Frints SG et al. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Clin Genet* 2002; 62 (6): 423–432.
10. Tarpey PS et al. Mutations in UPF3B, a member of the nonsense-mediated mRNA decay complex, cause syndromic and nonsyndromic mental retardation. *Nat Genet* 2007; 39 (9): 1127–1133.
11. Miller DT et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86 (5): 749–764.
12. Lenhard W et al. Psychological benefit of diagnostic certainty for mothers of children with disabilities: lessons from Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133 (2): 170–175.