

Genetik des Autismus

Sabine M. Klauck¹, Annemarie Poustka¹, Fritz Poustka²

(1) Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Molekulare Genomanalyse
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

(2) Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Deutschordenstraße 50
60590 Frankfurt

Tab 1 Zwillingsuntersuchungen

Autoren	MZ N (%)	DZ N (%)
1. Folstein & Rutter 1977	11 (36)	10 (0)
2. Ritvo et al. 1985	23 (96)	17 (24)
3. Steffenburg et al. 1989	11 (91)	10 (0)
4. Le Couteur et al. 1989	14 (50)	11 (0)
1. und 4.	(63)	(0)
für atypischen Autismus / geringeren Schweregrad	(82)	(10)

Zusammenfassung

Autismus ist eine schwere, frühkindliche Entwicklungsstörung, die durch stark eingeschränkte Sozialkontakte, eine verzögerte Sprachentwicklung und stereotype, repetitive Verhaltensweisen gekennzeichnet ist. Ergebnisse von Familien- und Zwillingsuntersuchungen weisen auf eine signifikante Beteiligung genetischer Faktoren am Entstehen des Autismus hin, wobei von ungefähr 3-4 interagierenden Genen ausgegangen wird. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund von international akzeptierten Untersuchungsinstrumenten und Kriterien mit dem „Autism Diagnostic Interview-Revised“ und dem „Autism Diagnostic Observation Schedule“. Neuere molekulargenetische Analysen des Serotonintransporter-Gens in zwei verschiedenen familienbasierten Assoziationsstudien zeigten die Assoziation unterschiedlicher Allele. Eine Beteiligung dieses Gens am Autismus muß nachfolgend durch zusätzliche Untersuchungen in unabhängigen Stichproben geklärt werden. Obwohl das männliche Geschlecht beim Autismus überwiegt, wurden durch Kopplungsanalysen mit der Affected-Sib-Pair Methode X-chromosomale Loci ausgeschlossen, wie auch im Einzelnen die Beteiligung des für das Fragile X Syndrom verantwortlichen FMR-1 Gens. Die Ergebnisse eines ersten systematischen Genom-Scans erbrachten mit der Affected-Sib-Pair Methode Hinweise auf 6 Loci auf den Chromosomen 4, 7, 10, 16, 19 und 22. Die Region mit dem signifikantesten Ergeb-

Tab 2 Untersuchungen von Geschwistern autistischer Personen

Autoren	Morbiditätsrisiko
Folstein & Rutter, 1988	3% typischer Autismus
Smalley et al. 1988	2% atypischer Autismus 4% autistifforme kognitive und soziale Abweichungen

nis auf Chromosom 7q31-q35 enthält nach bisherigen Erkenntnissen ungefähr 300 Gene innerhalb von ca. 40 Megabasen, deren Funktionen zum größten Teil noch unbekannt sind. Die zukünftige Charakterisierung der verantwortlichen Gene wird dazu beitragen, die biologischen Grundlagen des Autismus besser zu verstehen.

Schlüsselwörter

Autismus, Serotonintransporter, Genom-Scan

Summary

Autism is a severe developmental disorder characterized by marked social deficits, deviant language, and a restricted range of stereotyped repetitive behavior. A genetic etiology in autism is now strongly supported by family and twin studies, implying the interaction of 3-4 genes. Patients are assessed using international accepted standardized research instruments and criteria, the „Autism Diagnostic Interview-Revised“ and the „Autism Diagnostic Observation Schedule“. Molecular

genetic analysis of the serotonin transporter gene in two family-based association studies showed association of two different alleles. Therefore, the involvement of the serotonin transporter gene in the disorder needs clarification in further studies with independent patient samples. Linkage analyses using the affected sib-pair method excluded X chromosomal loci from the etiology of autism, although there are three times more male than female patients. In addition, the FMR-1 gene responsible for the fragile X syndrome was excluded as a gene contributing to autism. The first systematic genome scan on affected sib pairs identified six loci on chromosomes 4, 7, 10, 16, 19, and 22. The most significant region on 7q31-q35 contains approximately 300 genes of mostly unknown function within 40 megabases. Characterization of the relevant genes will help to clarify the biological basis of autism in future.

Keywords

Autism, Serotonin transporter, genome scan

Zum Krankheitsbegriff

Autismus ist eine schwere, frühkindliche Entwicklungsstörung, die durch stark eingeschränkte Sozialkontakte, eine verzögerte Sprachentwicklung und stereotype, repetitive Verhaltensweisen gekennzeichnet ist (MIM 209850). Die Erkrankung beginnt in den ersten drei Lebensjahren. Die Häufigkeit liegt bei ungefähr 5 auf 10 000 Geburten, wobei viermal mehr männliche als weibliche Kinder betroffen sind (Smalley, 1997). 1943 erstmals von Kanner als infantiler Autismus beschrieben, wurde schon in der Erstbeschreibung ein genetischer Defekt als ursächlich vermutet. Leichtere Formen des Autismus sind die autistische Psychopathie, die Asperger 1944 beschrieb, und der "High Functioning Autism". Erstere zeigt keine deutlichen Entwicklungsdefizite, die zweite Form nimmt eine Zwischenstellung ein. Die Abgrenzung dieser mit einer guten bis sehr guten Intelligenz und besseren sprachlichen Ausdrucksfähigkeit einhergehenden Unterformen des Autismus wird heute in Frage gestellt, da bei allen Autismusformen die gleiche zentrale Störung angenommen wird (Rühl et al., 1998). Diese äußert sich in der Schwierigkeit, abstrakte logische Zusammenhänge zu verstehen, in Problemen des sozial-emotionalen Wahrnehmens und des vorausschauenden Planens und Handelns bei einer gleichzeitig im Verhältnis zum jeweiligen intellektuellen Leistungsvermögen relativ guten Fähigkeit zur Erfassung von Details. Die bei betroffenen Kindern beobachteten Defizite lassen sich in typischen Konfigurationen von Testprofilen erkennen (Rühl et al., 1995). Zusätzlich zu den beschriebenen Symptomen finden sich gehäuft neurologische Auffälligkeiten. So entwickeln 15-30% der Patienten bis zur Adoleszenz ein Anfallsleiden, bei 20-50% finden sich EEG-Auffälligkeiten. Etwa 75% der Patienten leiden an einer geistigen Behinderung (IQ<70) (Poustka, 1998).

Formalgenetische Befunde

Ergebnisse von Familien- und Zwillingsuntersuchungen weisen auf eine signifikante Beteiligung genetischer

Faktoren am Entstehen des Autismus hin. In den Zwillingsuntersuchungen zeigten sich bei enger Phänotypdefinition (Vollbild des Autismus) Konkordanzraten von 63% bei monozygoten Zwillingspaaren und 0% bei dizygoten Zwillingspaaren. Bei einer weiten Phänotypdefinition fanden sich Konkordanzraten von 82% bzw. 10% (Tab 1). Der weitergefaßte Phänotyp schließt auch kognitive Teilleistungsdefizite mit ein, z.B. Probleme in der Sprachentwicklung, der sozialen Interaktion und Kommunikation. In den Familienstudien finden sich Wiederholungsrisiken von ca. 3% bei Geschwistern von Betroffenen (Tab 2). Dieses Risiko ist ca. 50-100 mal höher als das Risiko in der Allgemeinbevölkerung. Die aus den Ergebnissen der Familien- und Zwillingsuntersuchungen geschätzte Heritabilität liegt bei über 90%, d.h. Umgebungsfaktoren kommt nur eine geringe ätiologische Bedeutung zu (Poustka, 1995). Die großen Unterschiede von Konkordanzraten bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren, sowie das stark abfallende, etwa dem Risiko in der Allgemeinbevölkerung entsprechende Wiederholungsrisiko bei zweit- und drittgradigen Verwandten spricht gegen einen Defekt in einem einzigen Gen. Gegenwärtig wird von einem signifikanten Beitrag von ungefähr 3-4 Genen ausgegangen, wobei diese möglicherweise miteinander interagieren.

Untersuchungsinstrumente und Diagnosestellung

Aufgrund der anzunehmenden Komplexität der genetischen Ursachen des Autismus ist es für die Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen unbedingt ratsam, eine enge Phänotypdefinition für Betroffene zu wählen und die Diagnosestellung auf der Grundlage international akzeptierter Untersuchungsinstrumente und Diagnosekriterien durchzuführen. Dadurch wird es möglich, Datensätze im internationalen Kontext zu vergleichen und zusammenzuführen. Die Diagnose wird auf der Basis fremdanamnestischer Daten von Eltern bzw. Betreuern und der Ergebnisse einer direkten Untersuchung des Kindes gestellt. Für die Erhebung der fremdanamnestischen Angaben dient der

Fragenkatalog des ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised; Le Couteur et al., 1989), welcher u.a. Auskunft über Sozialverhalten, Sprachentwicklung und stereotype, repetitive Verhaltensweisen des Kindes gibt. Die Ergebnisse der direkten Untersuchung werden durch den ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule; Lord et al., 1989) dokumentiert, der Aufschluß über die gegenwärtigen spezifischen Verhaltensweisen gibt. Die Ergebnisse werden von zwei geschulten Kinderpsychiatern unabhängig ausgewertet. Ein Intelligenztest schließt alle solche Patienten aus, deren IQ unterhalb von 35 liegt, da in diesem Bereich ein Autismus nicht mehr sicher von anderen schweren mentalen Retardierungssyndromen unterschieden werden kann und die Rate von Phänokopien (verschiedene Erkrankungen mit autistischem Erscheinungsbild) deutlich ansteigt. Eine neurologische Untersuchung soll Grunderkrankungen ausschließen, die ebenfalls mit einer autistischen Symptomatik einhergehen können (z.B. fokale Epilepsie, frühkindliche Spasmen). Darüber hinaus werden Fragiles X Syndrom, Rett Syndrom, Neurofibromatose und Tuberöse Sklerose ausgeschlossen.

Molekulargenetische Befunde

Die Natur der am Autismus beteiligten Gene ist bislang unbekannt. Neuroanatomische Studien und Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren lassen vermuten, daß die verantwortlichen Gene an der frühen Entwicklung des Gehirns beteiligt sind (Poustka, 1998). Daneben werden aufgrund der Ergebnisse biochemischer und pharmakologischer Untersuchungen Gene, die zu bestimmten Neurotransmittersystemen (z.B. dem serotonergen System) gehören, als Kandidaten postuliert. So belegen mehrere Studien, daß Patienten mit Autismus einen erhöhten Serotoninspiegel in Thrombozyten aufweisen. Mit Medikamenten, die die Serotoninwiederaufnahme durch Blockade des Serotonintransporters hemmen, kann eine teilweise Verbesserung der Krankheitssymptome wie repetitiver Verhaltensweisen, Aggression oder Sprachanwendung erzielt werden. Passend zu der Hypo-

these einer Störung im serotonergen System wurde ein funktioneller Deletions/Insertions-Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransporter-Gens in zwei unabhängigen familienbasierten Assoziationsuntersuchungen mit dem Autismus assoziiert gefunden (Klauck et al., 1997b; Cook et al., 1997). Allerdings fand sich die Assoziation mit gegensätzlichen Allelen. Aus diesem Grund ist eine Beteiligung des Serotonintransporter-Gens am Autismus weiterhin unklar und zusätzliche Untersuchungen in unabhängigen Stichproben sind nötig.

Da das männliche Geschlecht beim Autismus überwiegt, wurde intensiv die Möglichkeit eines X-chromosomalen Lokus untersucht. Eine Beteiligung des für das Fragile X Syndrom verantwortlichen FMR-1 Gens konnte durch Kopplungs- und direkte Mutationsanalysen in großen Familienkollektiven ausgeschlossen werden (Hallmayer et al., 1994; Klauck et al., 1997a). Durch Kopplungsanalysen mit der Affected-Sib-Pair Methode fand sich auch für andere X-chromosomale Loci kein Hinweis auf Kopplung (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998).

Inzwischen liegen auch die Ergebnisse eines ersten systematischen Genom-Scans beim Autismus vor. Mit der Affected-Sib-Pair Methode fanden sich Hinweise (Maximum Multiple Lod Score [MLS] > 1) auf Loci auf 6 Chromosomen (Chr. 4, 7, 10, 16, 19, 22). Die Region mit dem signifikantesten Ergebnis liegt auf Chromosom 7q31-q35. Der MLS betrug im gesamten Kollektiv von 87 Familien 2,53, wobei in den 56 britischen Familien ein MLS von 3,55 erreicht wurde. Die implizierte chromosomale Region von ca. 40 Megabasen enthält ungefähr 300 Gene, bei denen jedoch zum größten Teil nur Sequenzinformation in Form von ESTs (expressed sequence tags) in den Datenbanken zur Verfügung steht, deren Funktion noch unbekannt ist. Zehn Gene aus der Region, die nachgewiesenermaßen im Gehirn exprimiert werden, sind bereits näher charakterisiert und werden gegenwärtig auf Mutationen untersucht. Eine zweite chromosomale Region, die einen signifikanten Hinweis auf Kopp-

lung gab, liegt telomernah auf dem kurzen Arm von Chromosom 16. Dieser Locus zeigt keine Überlappung mit dem Locus für das TSC2 Gen, eines der Gene für die Tuberosöse Sklerose. Wie bei allen genetisch komplexen Erkrankungen, wird eine Replikation der Kopplungsbefunde in unabhängigen Familienkollektiven für das weitere Vorgehen von entscheidender Bedeutung sein. Die zukünftige Charakterisierung der verantwortlichen Gene wird dazu beitragen, die biologischen Grundlagen des Autismus besser zu verstehen und die Grundlagen einer rational begründeten Therapie zu legen.

Literatur

Asperger H (1944) Die Autistischen Psychopathen im Kindesalter. Arch Psychiatr Nervenkr 117: 76-136

Cook EH, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, Haas R, Courchesne E, Leventhal BL (1997). Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. Mol Psychiatry 2: 247-250

Folstein S, Rutter M (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. J Child Psychol Psychiatry 18: 297-321

Folstein S, Rutter ML (1988) Autism: familial aggregation and genetic implications. J Autism Dev Disord 18: 3-30

Hallmayer J, Pintado E, Lotspeich K, Spiker D, McMahon W, Petersen PB, Nicholas P, Pingree C, Kraemer HC, Wong DL, Ritvo E, Lin A, Hebert J, Cavalli-Sforza LL, Ciaranello RD (1994) Molecular genetic analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and infantile autism in multiplex families. Am J Hum Genet 55: 951-959

International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (1998) A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. Hum Mol Genet 7: 571-578

Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 2: 217-250

Klauck SM, Münstermann E, Bieber-Martig B, Rühl D, Lisch S, Schmötzer G, Poustka A, Poustka F (1997a). Molecular genetic analysis of the FMR-1 gene in a large collection of autistic patients. Hum Genet 100: 224-229

Klauck SM, Poustka F, Benner A, Lesch K-P, Poustka A (1997b). Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? Hum Mol Genet 6: 2233-2238

Le Couteur A, Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, McLennan J (1989) Autism Diagnostic Interview: a standardized investigator-based instrument. J Autism Dev Disorders 19: 363-387

Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J,

Jordan H, Mawhood L, Schopler E (1989) Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behaviour. J Autism Dev Disorders 19: 186-212

Poustka F (1995) Zur Genetik des Autismus. Tagungsbericht, 8. Bundestagung, Bundesverband „Hilfe für das autistische Kind“ (Hrsg.), Hamburg, S. 134-152

Poustka F (1998) Neurobiology of autism. In: Fred F. Volkmar (Ed.) Autism and pervasive developmental disorders. Cambridge Monographs in Child and Adolescent Psychiatry, S. 130-168

Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM (1985) Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. Am J Psychiatry 142: 74-77

Rühl D, Werner K, Poustka F (1995). Untersuchungen zur Intelligenzstruktur autistischer Personen. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 23: 95-103

Rühl D, Boelte S, Poustka F (1998). Differential classification of autistic spectrum disorders: how clear are the boundaries? zur Veröffentlichung eingereicht

Smalley SL, Asarnow RF, Spence A (1988) Autism and genetics. Arch Gen Psychiatry 45: 953-961

Smalley SL (1997) Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Hum Genet 60: 1276-1282

Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Andersson L, Gillberg IC, Jakobsson G, Bohman M (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. J Child Psychol Psychiatry 30: 405-416

Korrespondenzadresse

Dr. Sabine M. Klauck
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel 06221-424745
Fax 06221-423454
S.Klauck@dkfz-heidelberg.de