

Genetik der geistigen Behinderung

Einführung und Überblick

Dieses Themenheft ist den genetischen Ursachen der geistigen Behinderung gewidmet, die in der medizinischen Genetik eine Sonderstellung einnimmt: mit etwa 40% aller Fälle ist die geistige Behinderung in Europa der bei weitem häufigste Anlass für genetische Beratungen, und ihre medizinische und sozio-ökonomische Bedeutung wird noch immer unterschätzt. Angaben zur Prävalenz der geistigen Behinderung variieren erheblich, nicht zuletzt aufgrund des Fehlens einer international akzeptierten Definition der Intelligenz und der Tatsache, dass die gebräuchlichen Tests zu ihrer Quantifizierung (z.B. WAIS/WISC) in erster Linie für Individuen mit Intelligenzquotienten im Normalbereich, nicht hingegen zur Bestimmung weit subnormaler IQs entworfen wurden. Bei einer Normalverteilung des IQ um den Mittelwert 100 und einer Standardabweichung von 15 sollten etwa 2,3% aller Individuen einen IQ von <70 aufweisen, der als Untergrenze des Normbereichs gilt. Die Prävalenz schwerer Formen der geistigen Behinderung (IQ<50) beträgt ca. 0,4 bis 0,5% (Übersicht bei Ropers und Hamel, *Nature Reviews Genetics* 6: 46-57 2005). Nach niederländischen und amerikanischen Studien ist die geistige Behinderung der größte Kostenfaktor im Bereich der Krankenversorgung allgemein (zitiert in: Salvador-Carulla & Bertelli, *Psychopathology* 41: 10-16, 2008).

Dass **chromosomale Veränderungen** häufig mit geistiger Behinderung einhergehen, ist seit der Erstbeschreibung der Trisomie 21 als Ursache des Down-Syndroms vor fast 50 Jahren bekannt, und für

weite Teile der Öffentlichkeit sind genetisch bedingte geistige Behinderung und Down-Syndrom praktisch synonym. Tatsächlich ist die Trisomie 21 die häufigste bekannte Ursache der geistigen Behinderung. Vor der Einführung der pränatalen Diagnostik belief sich ihr Anteil an der Gesamtzahl geistig Behinderter auf ca. 11 % (s. Leonard und Wen, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8: 117–34, 2002). Nach neueren Studien hat die Häufigkeit der Trisomie 21 seither nur geringfügig abgenommen, wahrscheinlich als Folge des nicht nur in westlichen Industrienationen gestiegenen mütterlichen Alters und des damit zunehmenden fetalen Aneuploidierisikos. Mithilfe konventioneller zytogenetischer Untersuchungsmethoden findet man neben numerischen Aberrationen auch strukturelle Veränderungen wie unbalancierte Translokationen oder Inversionen, die oft mit einem nicht unerheblichen familiären Wiederholungsrisiko einhergehen. Balancierte Translokationen und Inversionen gehören zu den eher seltenen genetischen Ursachen der geistigen Behinderung, jedoch war die molekulare Charakterisierung derartiger Aberrationen der Schlüssel zur Identifizierung einer ganzen Reihe von Genen, die für die normale Hirnfunktion unentbehrlich sind (s. Ropers und Hamel, op. cit.).

Die Einführung der Comparativen Genomischen Hybridisierung mithilfe von DNS-Rastern (Matrix- oder Array-CGH) hat die Auflösung der zytogenetischen Diagnostik innerhalb weniger Jahre um Größenordnungen verbessert und zur Er-

kennung einer Vielzahl von vorher unbekanntem Mikrodeletionen und Duplikationen im menschlichen Genom geführt. Die meisten dieser „Copy Number Variants“ (CNVs) sind anscheinend funktionell neutral, jedoch sind bis heute bereits mehrere hundert CNVs beschrieben worden, die Krankheiten auslösen oder dafür prädisponieren. Besonders häufig werden solche Veränderungen bei Patienten mit psychomotorischen Entwicklungsstörungen beobachtet; nach jüngsten Untersuchungen liegen bei 5 bis 10 % aller geistig Behinderten de novo entstandene CNVs vor (u.a. siehe Mefford et al, *Genome Res*, online June 8, 2009). Etwa die Hälfte dieser Veränderungen sind bereits mehrfach beschrieben worden, und eine ganze Reihe lassen sich anhand des klinischen Bildes unterscheiden.

Der Beitrag von A. Reis und A. Rauch in diesem Heft stellt einige dieser neuen Deletionssyndrome vor und befasst sich mit den Mechanismen ihrer Entstehung. In jüngster Zeit wird vermehrt über CNVs berichtet, die auch bei Gesunden vorkommen, jedoch das Risiko für geistige Behinderung und verwandte Störungen wie Autismus und Schizophrenie signifikant erhöhen. Die Abgrenzung derartiger CNVs von funktionell neutralen Varianten erfordert die vergleichende Untersuchung einer großen Zahl von Patienten und gesunden Kontrollen im Rahmen überregionaler Kooperationen; hier liegt eine wichtige Aufgabe für das im Jahre 2008 mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung etablierte MR-Netzwerk (Koordi-

nator: A. Reis, Erlangen), welches die Erforschung der zytogenetischen und molekularen Ursachen der geistigen Behinderung zum Ziel hat.

Bekannte **syndromale Formen der geistigen Behinderung** stehen im Mittelpunkt der nächsten drei Beiträge. Die Aufklärung der molekularen Ursachen derartiger Syndrome ist um so einfacher, je eindeutiger sie sich klinisch von anderen Krankheitsbildern abgrenzen lassen, und viel weniger schwierig als bei nicht syndromalen Formen der geistigen Behinderung. Für eine große Zahl von syndromalen Krankheitsbildern ist der grundlegende Gendefekt daher bereits bekannt. Angesichts der Vielzahl syndromaler Formen der geistigen Behinderung und deren oft variabler Manifestation ist ihre Diagnose für den klinischen Genetiker dennoch oft eine große Herausforderung. In ihrem Beitrag befasst sich *G. Gillissen-Kaesbach* mit ausgewählten syndromalen Formen der geistigen Behinderung, die mit den häufigen zusätzlichen Symptomen Adipositas, Makrosomie/Makrozephalie oder Kleinwuchs einhergehen. Wie die Autorin zu Recht anmerkt, gibt es keinen Grund für die Annahme, dass neue diagnostische Techniken in absehbarer Zeit an die Stelle der klinischen Diagnostik treten und diese daher überflüssig machen werden. Das Gegenteil ist richtig: in dem Maße, wie es einfacher wird, Mutationen im menschlichen Genom zu entdecken, etwa durch Einzug der Genomsequenzierung in die genetische Diagnostik, wird die richtige klinische Diagnosestellung zum Flaschenhals beim systematischen Abgleich von Genotypen und Phänotypen und damit für die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Krankheiten.

Mikrozephalie-Syndrome mit geistiger Behinderung sind das Thema des Beitrages von *D. Wiczorek*. In den vergangenen Jahren wurden insbesondere autosomal rezessiv vererbte primäre kongenitale Mikrozephalien intensiv erforscht, unter anderem aufgrund von (unbestätigten) Spekulationen, dass diese Störungen Atavismen darstellen könnten und Sequenzvarianten in diesen Genen maßgeblich für die unterschiedliche Hirngröße von Menschen und Affen verantwortlich sein könnten. Für vier

Formen der primären kongenitalen Mikrozephalie konnten inzwischen die relevanten Gene identifiziert werden. Nahezu die Hälfte der Mutationen entfallen auf das ASPM(=MCPH5)-Gen, und auch Mutationen im MCPH1-Gen sind eine häufige Ursache der primären Mikrozephalie. Nach Drucklegung des o.g. Artikels, wurde ein weiterer, 5. Gendefekt publiziert (Mutationen im STIL-Gen bei Patienten mit MCPH7, Kumar et al, *Am J Hum Genet* 84: 286-90, 2009). Daneben gibt es eine große Zahl anderer Ursachen für Mikrozephalie im Kindesalter, die tabellarisch aufgeführt werden. Unter den nicht genetischen Ursachen für geistige Behinderung mit Mikrozephalie kommt der Alkoholembyopathie in unserer Bevölkerung wahrscheinlich die größte Bedeutung zu.

Hirnfehlbildungen mit geistiger Behinderung werden im Beitrag von *G. Uyanik* und *U. Hehr* behandelt. Diese Störungen sind vielgestaltig und genetisch heterogen; ihre Diagnose und Klassifizierung erfolgt mithilfe bildgebender Verfahren. Die Holoprosenzephalie (HPE) entsteht bereits im frühen Embryonalstadium als Folge einer unvollständigen Trennung beider Hälften des zukünftigen Vorderhirns. In der Frühschwangerschaft kommen solche Veränderungen ausgesprochen häufig vor, jedoch sind sie meist letal, weshalb nur ca. 1/7000 Neugeborenen eine HPE aufweisen. Andere Hirnfehlbildungen wie verschiedene Formen der Lissenzephalie, der meist mit Epilepsien einhergehenden periventrikulären nodulären Heterotopie und der ebenfalls sehr heterogenen Polymikrogyrie gehen auf Störungen der neuronalen Proliferation und Migration und der kortikalen Organisation im Fetalstadium zurück. Für eine beträchtliche Zahl dieser Störungen sind bereits spezifische Gendefekte bekannt; Mutationen in diesen Genen lassen sich bei etwa einem Drittel aller Patienten mit angeborenen Hirnfehlbildungen nachweisen. Dies setzt allerdings eine sorgfältige klinische Diagnostik voraus. Die Autoren weisen darauf hin, daß auch relativ eindeutige Krankheitsbilder wie die HPE mithilfe bildgebender Verfahren keineswegs immer erkannt werden, was die molekulare Diagnose sehr erschwert und häufig verhindert.

Im Vergleich zu syndromalen Formen steht die molekulare Aufklärung der **nicht syndromalen geistigen Behinderung** noch in den Kinderschuhen, weil dieses Krankheitsbild außerordentlich heterogen ist und das Fehlen spezifischer Symptome keine weitere klinische Unterteilung erlaubt. Wie im Beitrag von *A. Tzschach* ausgeführt, haben sich die Untersuchungen zur Ätiologie der nicht syndromalen geistigen Behinderung bisher vor allem auf X-chromosomale Formen konzentriert. Von den etwa 90 X-chromosomalen Gendefekten, die bisher als Ursachen der geistigen Behinderung identifiziert worden sind, kommen ca. ein Drittel auch bei Patienten mit nicht syndromaler geistiger Behinderung vor, und Mutationen dieser Gene finden sich bei etwa der Hälfte aller Familien mit X-chromosomal vererbten nicht syndromalen geistigen Behinderung. Allerdings ist die Abgrenzung syndromaler und nicht syndromaler Formen meist nicht eindeutig, da die meisten dieser Störungen klinisch sehr variabel sind, sowohl inter- als auch intrafamiliär. So gilt die häufigste Form der X-chromosomalen geistigen Behinderung, das Fragile-X-Syndrom, als syndromal, obgleich dessen klinisches Bild im frühen Kindesalter eher unspezifisch ist. Der molekulare Ausschluss dieser Störung gehört daher bei geistig behinderten Jungen zum diagnostischen „Standardprogramm“, obwohl Reihenuntersuchungen gezeigt haben, dass bei nur etwa 2% dieser Patienten ein Fragiles-X-Syndrom vorliegt (in diesem Zusammenhang sei auf den CME-Beitrag von *P. Steinbach* am Ende dieses Schwerpunktes verwiesen). Andere X-chromosomale Gendefekte sind deutlich seltener, weshalb die Suche nach Mutationen in diesen Genen nur bei Vorliegen spezifischer klinischer Symptome indiziert ist; diese werden für einige der häufigeren X-chromosomalen Formen der geistigen Behinderung beschrieben. Autosomale Formen der geistigen Behinderung sind bis heute noch kaum untersucht, weil Patienten mit schweren dominanten Formen selten Nachkommen haben und auch rezessive Formen aufgrund der geringen Kinderzahl in Deutschland selten familiär gehäuft auftreten. In Ländern des mittleren und nahen Ostens sowie Nordafrikas ist die Prävalenz der geist-

tigen Behinderung zwei- bis dreimal höher als in Europa, wofür von epidemiologischer und medizinischer Seite primär Mangelernährung und hygienische Defizite verantwortlich gemacht werden (Salvador-Carulla und Bertelli, op.cit.). Angesichts der Häufigkeit von Verwandtenehen in diesen Bevölkerungen kommen jedoch auch rezessive Gendefekte als plausible Ursache infrage. In jüngster Zeit konnten bereits einige rezessive Formen der geistigen Behinderung identifiziert und molekular aufgeklärt werden (s. Ropers, Curr Opin Genet Dev 18: 241-50, 2008). Auch nach eingehender klinisch-genetischer, zytogenetischer und molekularer Abklärung bleibt die Ursache der geistigen Behinderung heute noch in mehr als 50% der Fälle unklar (Rauch et al., Am J Med Genet 140: 2063-74, 2006). Es ist daher durchaus möglich, daß der Anteil rezessiver Störungen auch in unserer Bevölkerung größer ist als bisher angenommen.

Angeborene Stoffwechseldefekte finden sich in unserer Bevölkerung bei ca. 1% aller geistig Behinderten. Insgesamt sind sie daher annähernd so häufig wie das Fragile-X-Syndrom und für eine beträchtliche Zahl dieser Störungen gibt es einfache Suchtests; andere lassen sich anhand ihres charakteristischen Krankheitsbildes erkennen bzw. einer bestimmten Krankheitsgruppe zuordnen, was die genaue molekulardiagnostische Abklärung erleichtert. Diese ist eine Voraussetzung für die Pränataldiagnose, und für manche dieser Krankheiten hat die molekulare Abklärung überdies therapeutische Konsequenzen, wie von *Moog et al.* am Beispiel zweier Kreatinstoffwechselstörungen, der Homozystinurie und Störungen des Harnstoffzyklus gezeigt wird. Bekanntlich trifft dies auch für die Phenylketonurie (PKU) zu, die nicht nur bei Zuwanderern aus Ländern vorkommt, in denen es kein Neugeborenencreening gibt; in unserer Bevölkerung muss man bei Kindern mit charakteristischen Symptomen an eine früher behandelte, aber inzwischen „vergessene“ maternale PKU denken. Da die meisten dieser Stoffwechseldefekte rezessiv vererbt werden, findet man sie besonders oft bei Nachkommen blutsverwandter Eltern. In Familien anderer (z.B. türkischer oder nahöstlicher) Bevölkerungen muss zudem mit Stoff-

wechselstörungen gerechnet werden, die in der deutschen Bevölkerung kaum vorkommen.

Für die meisten genetischen Formen der geistigen Behinderung gibt es (jedenfalls bis heute) keine kausale Therapie. Damit kommt der Betreuung, Unterbringung und Versorgung von Patienten, aber auch der psychosozialen Begleitung betroffener Familien besondere Bedeutung zu. *J. Schindelhauer-Deutscher* und *W. Henn* würdigen in ihrem Beitrag die Rolle von Selbsthilfegruppen, die für Patienten und deren Angehörige wichtige, in vielen Fällen unentbehrliche Anlaufstationen darstellen. Selbsthilfegruppen verfügen im Unterschied zu den meisten professionellen Diensten über Erfahrungswissen zu Krankheiten oder besonderen Lebensproblemen aus der Sicht der Betroffenen selbst und können aufgrund ihrer meist regionalen Organisationsstruktur Informationen über wichtige lokale Ressourcen vermitteln. Über zentrale Internet-Datenbanken findet man Selbsthilfegruppen für mehr als 2000 Erkrankungen und Behinderungen (z.B. via <http://www.nakos.de/> oder <http://www.kindernetzwerk.de/>); unter dem Stichwort „geistige Behinderung“ stößt man auf die „Bundesvereinigung Lebenshilfe e.V.“ (<http://www.lebenshilfe.de/>), die sich nach eigenem Selbstverständnis für die Belange Behinderter einsetzt, um ihnen zu ermöglichen, „gleichberechtigt am Leben in der Gesellschaft teilzunehmen“. Angesichts der großen Zahl und praktischen Bedeutung von Selbsthilfegruppen plädieren die Autoren eindringlich dafür, diese mehr als bisher mit den professionellen medizinischen und psychosozialen Diensten und Einrichtungen zu verzahnen. Als beispielhaft wird in diesem Zusammenhang die Kooperationsberatung für Selbsthilfegruppen und Ärzte (KOSA) erwähnt, die von der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein angeboten wird.

Ausblick

Aufgrund der Fortschritte bei der Entwicklung von Hochdurchsatz-Sequenztechnologien zeichnen sich im Bereich der genetischen Diagnostik, aber auch der klinisch-genetischen Krankenversorgung allgemein, tiefgreifende Veränderungen

ab. Bereits in wenigen Jahren dürften die Kosten soweit gesunken sein, dass Ratsuchenden die Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms anstelle des molekulargenetischen Ausschlusses einzelner, spezifischer genetischer Risiken angeboten werden kann. Bei Patienten mit X-chromosomaler geistiger Behinderung (XGB) könnte man so Mutationen in allen 90 bis heute bekannten XGB-Genen ausschließen und bei ca. der Hälfte der Untersuchten eine eindeutige Diagnose stellen. Insgesamt kommen wahrscheinlich mehrere tausend Gendefekte als Ursache der geistigen Behinderung infrage; dazu kommt eine unbekannte Zahl von Sequenzvarianten, die für geistige Behinderung und verwandte Störungen prädisponieren, diese aber nicht zwangsläufig verursachen.

Wie bei der oben diskutierten Abgrenzung von pathogenetisch relevanten und funktionell neutralen CNVs erfordert die Identifikation krankheitsrelevanter Sequenzvarianten eine enge Interaktion aller beteiligten genetisch-diagnostischen Laboratorien und eine Konzentration auf wenige große klinisch-genetische Zentren, die in anderen europäischen Ländern wie in Großbritannien, den Niederlanden und Belgien schon lange realisiert und in Deutschland überfällig ist. Nur durch Einrichtung solcher Zentren und ihre Vernetzung wird es gelingen, die Fülle der bei der Genomsequenzierung erhobenen Daten in überschaubaren Zeiträumen richtig zu deuten und diese Befunde den Betroffenen und ihren Familien in geeigneter Weise zu vermitteln. Beides erfordert klinisch-genetische Kompetenz, weshalb dringend Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem sich in Deutschland und weltweit abzeichnenden Mangel an ausgebildeten Klinischen Genetikern und Fachhumangenetikern zu begegnen.

Die geistige Behinderung stellt ohne Zweifel das größte ungelöste Problem der klinisch-genetischen Krankenversorgung dar, aber erst seit wenigen Jahren bekommt sie auch im Bereich der Forschung die Aufmerksamkeit, die ihr aufgrund ihrer Häufigkeit gebührt. Dadurch und durch die bereits erwähnten technischen Entwicklungen ist jetzt der Weg frei für die systematische molekulare Aufklärung kognitiver Störungen, an dessen

Ende ein einziger diagnostischer Test für alle genetisch bedingten Formen der geistigen Behinderung stehen wird. Schließlich ist es nicht zu optimistisch, zu erwarten, dass durch diese Entwicklungen wenigstens für einige Formen der geistigen Behinderung sogar therapeutische Möglichkeiten eröffnen werden.

Korrespondenzadresse

H. Hilger Ropers

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

lnhstr. 73

D-14195 Berlin

ropers@molgen.mpg.de

Hier steht eine Anzeige.

