


Klinik und Genetik des Joubert-Syndroms

Das Joubert-Syndrom ist nach der kanadischen Neuropädiaterin Marie Joubert benannt, die dieses Krankheitsbild erstmals 1969 bei 4 Geschwistern von entfernt miteinander blutsverwandten Eltern beschrieben hat [5]. Es wurde daher ein autosomal-rezessiver Erbgang vermutet. Die betroffenen Kinder hatten alle eine Aplasie des Kleinhirnwurms, bereits im Säuglingsalter fielen bei ihnen eine episodische Hyperpnoe in Kombination mit Apnoephasen und eine Augenbewegungsstörung auf. Im weiteren Verlauf wurde bei den Kindern zusätzlich eine Ataxie und mentale Retardierung offensichtlich. Zwei der 4 betroffenen Geschwister starben im Alter von 3 bzw. 30 Monaten. Eines der Kinder hatte zusätzlich auch eine okzipitale Enzephalozele.

Boltshauer u. Isler berichteten 1977 über 3 weitere Fälle und schlugen die Bezeichnung Joubert-Syndrom vor [1]. In den folgenden Jahren wurden viele weitere Fälle von Joubert-Syndrom publiziert, die neben der ursprünglich beschriebenen klinischen Symptomatik auch häufig zusätzliche ophthalmologische (Kolobome, Retinopathie) oder nephrologische (juvenile Nephronophthie, zystische Nierendysplasie) Auffälligkeiten, seltener auch eine Polydaktylie oder eine Leberfibrose aufwiesen [8]. Das Joubert-Syndrom zeigt klinisch überlappende Zeichen zu einer Reihe weiterer unabhängig beschriebener syndromaler Erkrankungen mit fakultativer Kleinhirn-, Augen- und Nierenbeteiligung, darunter z. B. das COACH-Syndrom („cerebellar vermis hypoplasia, oligophrenia, ataxia, coloboma, hepatic fibrosis“, OMIM 216360), das Senior-Løken-Syndrom (OMIM 26690),

das Dekaban-Arima-Syndrom (OMIM 243910) oder das orofaziodigitale Syndrom Typ VI (Varadi-Papp-Syndrom, OMIM 277170). Aktuell wird daher auch der Begriff „Joubert syndrome and related disorders“ (JSRD) verwendet.

„Molar tooth sign“

Ein wesentlicher diagnostischer Fortschritt wurde durch die Beschreibung des „molar tooth sign“ (MTS;  **Abb. 1**) in der kraniellen Bildgebung bei Patienten mit Joubert-Syndrom erreicht [6]. Diese Bezeichnung bezieht sich auf eine backenzahnähnliche Konfiguration des Mittelhirns in axialen Schnittbildern. In diesen fallen eine vertiefte Fossa interpeduncularis, verbreiterte und verlängerte obere Kleinhirnstiele sowie eine Vermishypoplasie auf. Als anatomisches Korrelat findet sich bei den Patienten eine Aplasie bzw. eine hochgradige Hypoplasie des Kleinhirnwurms, eine Fragmentierung des Nucleus dentatus und eine ausgeprägte Dysplasie des pontomesenzephalen Übergangs und der kaudalen Medulla mit fehlender Kreuzung der oberen Kleinhirnstiele und der Pyramidenbahn.

Auch bei dem jüngsten der ursprünglich von Joubert et al. beschriebenen Geschwister wurde im Rahmen einer Nachuntersuchung im Alter von 31 Jahren ein MTS nachgewiesen. Der Patient hatte mit 3 Jahren laufen gelernt, er hatte keine verständliche Sprache bei relativ gutem Sprachverständnis entwickelt. Die Hyperpnoe war bei ihm insbesondere bei Aufregung weiterhin auffallend. Eine Intelligenztestung ergab bei ihm einen Intelligenzquotienten (IQ) von 69.

Diagnosekriterien und klinisches Erscheinungsbild

Als zentrale Diagnosekriterien für das Joubert-Syndrom wurden daher ein MTS, eine Muskelhypotonie, später gefolgt von einer ataktischen Bewegungsstörung, eine mentale Retardierung und als unterstützende Merkmale ein irreguläres Atmungsmuster und Augenbewegungsstörungen (z. B. okulomotorische Apraxie, Nystagmus) vorgeschlagen. Zusätzlich klinische Merkmale entscheiden dann über eine Eingruppierung in verschiedene Untergruppen der JSRD: z. B. COACH-Syndrom (Leberfibrose, Kolobome), CORS („cerebello-oculo-renal syndrome“, Augen- und Nierenbeteiligung) oder orofaziodigitales Syndrom Typ VI (Lippen- oder Gaumenspalte, Zungentumoren, prä- oder mesaxiale Polydaktylie; [10]). Diese nosologische Klassifikation bleibt allerdings aufgrund der starken phänotypischen Variabilität selbst innerhalb von einzelnen Familien relativ willkürlich.

Die kognitive Beeinträchtigung kann bei den betroffenen Kindern sehr variabel sein. Die meisten Patienten mit Joubert-Syndrom haben eine mittelgradige geistige Behinderung. Freies Sitzen lernen die Kinder durchschnittlich im 2. Lebensjahr und Laufen mit durchschnittlich 4 Jahren. Die sprachliche Entwicklung ist bei den Patienten häufig zusätzlich durch eine Dysarthrie beeinträchtigt, einige Kinder lernen, mit einer Zeichensprache oder mit Computerhilfsmitteln zu kommunizieren [3, 7, 10].

Die Prävalenz der JSRD wird auf etwa 1:100.000 geschätzt [7], zuverlässige epidemiologische Daten liegen allerdings nicht vor.

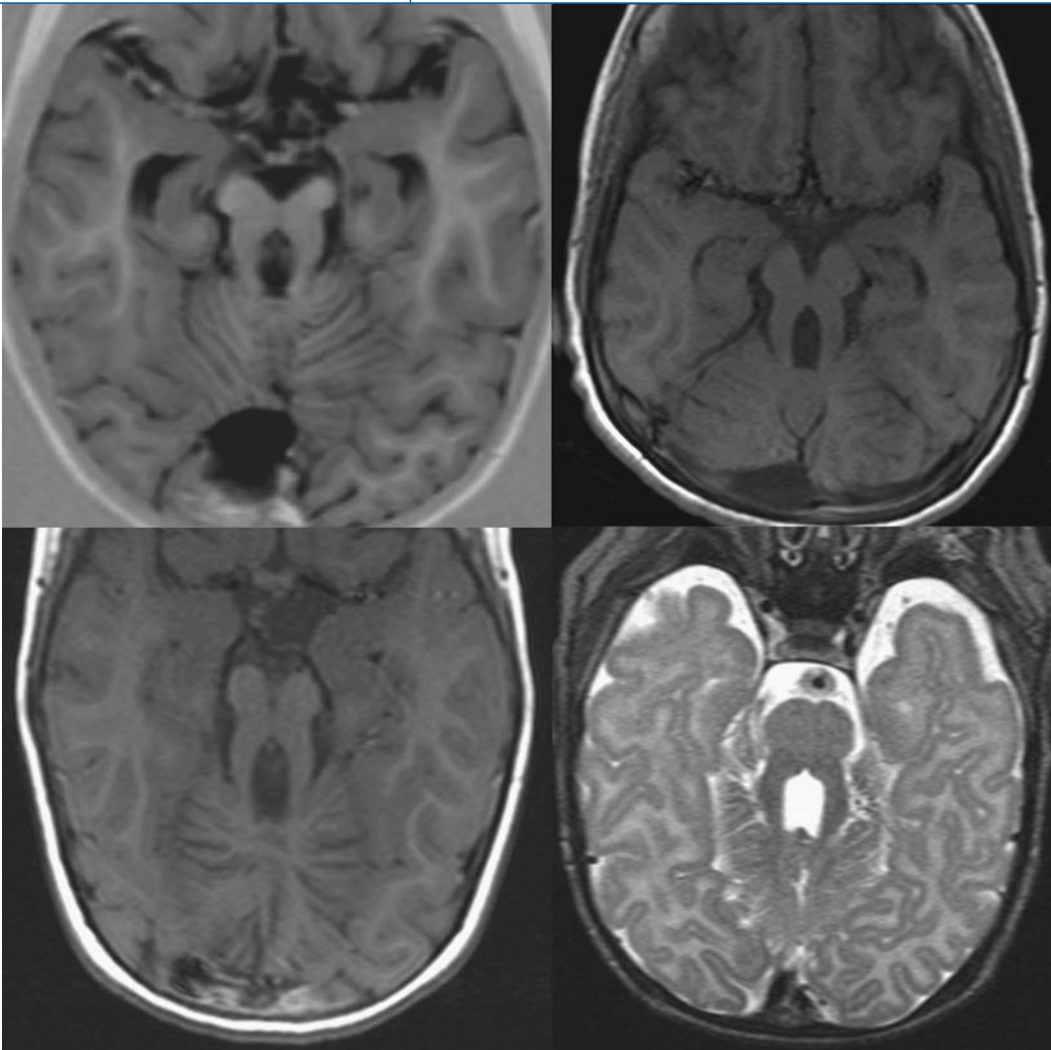


Abb. 1 ◀ Verschiedene Ausprägungen des „molar tooth sign“ (MTS)

Genetische Ursachen

So vielgestaltig die JSRD in ihrer klinischen Ausprägung sein können, so heterogen sind sie auch in ihren genetischen Ursachen. Seit 1999 wurden bislang 10 Gene für das Joubert-Syndrom identifiziert (■ **Tab. 1**). Alle bisher näher charakterisierten Gene kodieren für Proteine, die in primären Zilien lokalisiert sind. Diese Organellen finden sich in verschiedenen Geweben, z. B. den Epithelien der renalen Tubuli und Gallengänge, den Photorezeptoren der Retina und neuronalen Zellen des fetalen Gehirns. Dort sind sie in zentrale Prozesse für die korrekte Entwicklung und Funktion dieser Organe eingebunden [9]. So spielen primäre Zilien insbesondere eine wichtige Rolle im Sonic-Hedgehog-Signalweg. Das Joubert-Syndrom ist daher in die Gruppe der sog. Ziliopathien einzuordnen.

Joubert-Syndrom Typ 1 (JBTS1, INPP5E)

Dieser erste Genort für das Joubert-Syndrom wurde 1999 mittels Homozygotie-Mapping an 4 konsanguinen Familien aus dem Oman sowie iranischer und palästinensischer Herkunft auf Chromosom 9q34.3 lokalisiert. Im Jahr 2009 wurden als Ursache Mutationen im *INPP5E*-Gen (Inositol-Polyphosphat-5-Phosphatase E) nachgewiesen. *INPP5E* ist in primären Zilien lokalisiert, die identifizierten Missense-Mutationen liegen alle in der Phosphatasedomäne und führen zu einer verminderten 5-Phosphatase-Aktivität. Die Patienten wiesen zusätzlich zu den zentralen Diagnosekriterien eines Joubert-Syndroms in 4 von 7 untersuchten Familien auch eine Retinopathie auf. Eine Leberfibrose war bei 3 Patienten aus 2 Familien nachweisbar. In einer Familie mit 2 betroffenen Kindern wurden außerdem

Nierenzysten nachgewiesen. Eine Non-sense-Mutation im terminalen Exon des *INPP5E*-Gens wurde kürzlich auch in einer Familie mit dem sog. MORM-Syndrom („mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy, micropenis“, OMIM #610156) nachgewiesen, welches Ähnlichkeiten mit dem Bardet-Biedl-Syndrom aufweist [7].

Joubert-Syndrom Typ 2 (JBTS2, TMEM216)

Mutationen im *TMEM216*-Gen („transmembrane protein 216“) wurden erstmalig 2010 als Ursache des JBTS2 beschrieben. Diese genetische Unterform wurde ursprünglich in Familien mit zusätzlicher Augen- und Nierenbeteiligung auf Chromosom 11p12-q13 lokalisiert. Die Patienten mit JBTS2 sind in der Regel moderat bis schwer geistig retardiert. Der Phänotyp scheint insbesondere in Hinblick auf die

Augen- und Nierenbeteiligung sehr variabel zu sein. Bei einem kleineren Teil der Patienten wurde auch eine Polydaktylie oder eine Enzephalozele beschrieben [10]. Das *TMEM216*-Gen kodiert für ein kleines Protein von 87 Aminosäuren, dessen Funktion bislang ungeklärt ist. Nähere Daten zur Häufigkeit von *TMEM216*-Mutationen bei Patienten mit JSRD liegen noch nicht vor.

Joubert-Syndrom Typ 3 (JBTSS3, *AHI1*)

Das *AHI*-Gen („Abelson helper integration site 1“) wurde 2004 von 2 unabhängigen Arbeitsgruppen als erstes Joubert-Gen identifiziert [2, 4]. Mutationen in diesem Gen finden sich bei etwa 10% der Patienten mit JSRD. Eine Retinopathie kommt bei etwa 80% der betroffenen Patienten vor, seltener finden sich auch eine Nierenbeteiligung oder weitere ZNS-Auffälligkeiten (Polymikrogyrie, Agenesie des Corpus callosum, Atrophie des Frontallappens; [3, 7, 10]). Das vom *AHI1*-Gen kodierte Protein Joubertin ist besonders stark in den sog. Verbindungszilien der Photorezeptoren und den Basalkörpern angereichert. Außerdem interagiert es mit Nephrocystin-1, dessen Gen häufig bei Patienten mit juveniler Nephronophthie deletiert ist.

Joubert-Syndrom Typ 4 (JBTSS4, *NPHP1*)

Große Deletionen und Mutationen des *NPHP1*-Gens („nephrocystin 1“) wurden ursprünglich 1997 als Ursache der juvenilen Nephronophthie beschrieben. In der Folge wurden 2004 homozygote Deletionen des *NPHP1*-Gens auch bei 3 Patienten mit einer milden Ausprägung eines Joubert-Syndroms festgestellt. Bei den Patienten wurde eine geringe Vermishypoplasie mit einem leicht ausgeprägten MTS nachgewiesen. Zwei der Kinder hatten eine Lernbehinderung, ein Kind hatte eine normale Intelligenz. Eine Retinopathie oder Kolobome war bei den Kindern nicht nachweisbar. Die Mutationsdetektionsrate im *NPHP1*-Gen liegt bei Patienten mit isolierter juveniler Nephronophthie bei etwa 20–30%, dagegen bei Patienten mit JSRD bei 1–3% [7]. Bei den Joubert-Pa-

tienten mit *NPHP1*-Deletionen wurden überproportional häufig auch zusätzlich heterozygote Mutationen im *AHI1*-Gen oder *CEP290*-Gen nachgewiesen. Dies weist auf eine mögliche digenische Verursachung der schwereren Phänotypen hin. Das *NPHP1*-Gen erstreckt sich genomisch auf Chromosom 2q13 in einer etwa 290 kb großen Region, die von großen invertierten repetitiven Elementen flankiert ist. Dadurch erklärt sich auch die Entstehung der Deletionen dieses Gens.

Joubert-Syndrom Typ 5 (JBTSS5, *CEP290*)

Das *CEP290*-Gen („centrosomal protein 290kD“), lokalisiert auf dem langen Arm von Chromosom 12, ist mit 53 kodierenden Exons ein sehr großes Gen. Mutationen in *CEP290* wurden erstmals 2005 bei Patienten mit Joubert-Syndrom nachgewiesen. Das phänotypische Spektrum bei Patienten mit *CEP290*-Mutationen ist dabei sehr weit, es reicht von isolierter Leberscher kongenitaler Amaurose über das Senior-Løken-Syndrom hin zum Meckel-Syndrom und Bardet-Biedl-Syndrom [7, 10]. Das *CEP290*-Protein (*NPHP6*) ist ein zentrosomales Protein und zusätzlich auch im Bereich der Basalkörper von Zilien lokalisiert. Die meisten Joubert-Patienten mit *CEP290*-Mutationen haben eine okulorenale Beteiligung. Der Anteil von *CEP290*-Mutationen in unselektierten Patientenkollektiven mit JSRD liegt in der Größenordnung von etwa 10%, bei Joubert-Patienten mit zusätzlicher Augen- und Nierenbeteiligung dagegen bei bis zu 50%. Eine intronische Spleißmutation im *CEP290*-Gen findet sich außerdem bei etwa 20% der Patienten mit isolierter Leberscher kongenitaler Amaurose. Bei dieser Mutation wird im Gegensatz zu den meisten anderen Nonsense-Mutationen im *CEP290*-Gen noch in geringen Mengen eine korrekt gespleißte mRNA gebildet. Dadurch erklärt sich vermutlich der abweichende Phänotyp.

Joubert-Syndrom Typ 6 (JBTSS6, *TMEM67*)

Mutationen im *TMEM67*-Gen („transmembrane protein 67, *MKS3*-Gen) wurden 2006 als Ursache des Meckel-Syn-

medgen 2010 · 22:345–350
DOI 10.1007/s11825-010-0233-0
© Springer-Verlag 2010

Y. Hellenbroich · S.-K. Frost ·
G. Gillissen-Kaesbach

Klinik und Genetik des Joubert-Syndroms

Zusammenfassung

Das Joubert-Syndrom ist ein überwiegend autosomal-rezessiv und sehr selten X-chromosomal erbliches Krankheitsbild, das durch eine muskuläre Hypotonie, ein irreguläres Atmungsmuster, Augenbewegungsstörungen, eine Ataxie, eine Entwicklungsverzögerung und ein „molar tooth sign“ in der Magnetresonanztomographie (MRT) als Ausdruck einer komplexen Klein- und Mittelhirnfehlbildung charakterisiert ist. Zahlreiche weitere klinische Auffälligkeiten können vorliegen, die häufigsten sind eine Nephronophthie, eine Retinopathie, Kolobome und eine Leberfibrose. Aufgrund der klinischen Variabilität und der Überlappung mit anderen Syndromen wurde der Begriff „Joubert syndrome and related disorders“ (JSRD) eingeführt. Bislang sind 10 Gene bekannt, deren Mutationen zu einem Joubert-Syndrom führen können. Die kodierten Proteine spielen alle eine funktionelle Rolle in Zilien.

Schlüsselwörter

Joubert-Syndrom · „Molar tooth sign“ · Ziliopathie · Nephronophthie · Retinopathie

Clinical features and genetics of Joubert syndrome

Abstract

Joubert syndrome generally represents an autosomal recessive and rarely X-linked disorder characterized by hypotonia, an irregular breathing pattern, abnormal eye movements, ataxia, developmental delay and a complex mid-hindbrain malformation causing the molar tooth sign on magnetic resonance imaging (MRI). Many patients have additional features, with nephronophthisis, retinal dystrophy, coloboma and hepatic fibrosis representing the most frequent features. Due to its clinical variability and overlap with other syndromes, the term “Joubert syndrome and related disorders” (JSRD) was proposed. To date 10 genes are known to cause JSRD. The encoded proteins are localized to cilia, linking JSRD to other human ciliopathies.

Keywords

Joubert syndrome · Molar tooth sign · Ciliopathy · Kidney diseases, cystic · Retinopathy

Tab. 1 Genetische Unterformen des Joubert-Syndroms und deren phänotypische Ausprägungen

Locus	Gen	Chromosom	Zahl der Exons	Nierenzysten/ NPHP	Retinopathie	Leberfibrose	Kolobome	Enzephalozele	Polydaktylie	Häufigkeit (%)
JBTS1	<i>INPP5E</i>	9q34.3	10	+/-	++	+/-	-	-	-	?
JBTS2	<i>TMEM216</i>	11q13	5	+	+	-	+/-	+/-	+/-	?
JBTS3	<i>AHI1</i>	6q23.3	28	+/-	++	-	+/-	-	-	7-11
JBTS4	<i>NPHP1</i>	2q13	20	++	+/-	-	-	-	-	1-3
JBTS5	<i>CEP290</i>	12q21.3	53	++	++	+/-	+/-	+/-	-	7-10
JBTS6	<i>TMEM67</i>	8q22.1	28	+	-	++	++	+	+/-	8-10
JBTS7	<i>RPGRIP1L</i>	16q12.2	27	++	+/-	+	+/-	+/-	+	1-4
JBTS8	<i>ARL13B</i>	3q11.2	11	-	+/-	-	-	+	-	<1
JBTS9	<i>CC2D2A</i>	4p15.3	38	+	+	+/-	+/-	+/-	-	8-9
JBTS10	<i>OFD1</i>	Xp22	23	-	++	-	-	-	++	?

NPHP Nephronophthise; ++ häufig; + gelegentlich; +/- selten; - nicht beschrieben; Häufigkeitsangaben nach [3, 7].

droms Typ 3 beschrieben. Kurz darauf wurden in diesem Gen auch Mutationen bei Patienten mit Joubert-Syndrom nachgewiesen. Das *TMEM67*-Gen besteht aus 28 Exons und kodiert für das Transmembranprotein Meckelin, das in primären Zilien und in der Plasmamembran lokalisiert ist. Die Funktion des Proteins ist bislang weitgehend unklar, möglicherweise fungiert es als Rezeptor. Meckelin interagiert mit MKS1, außerdem führt eine reduzierte Expression zur Blockade der Migration des Basalkörpers und dadurch zur fehlenden Ausbildung eines primären Ziliums. Mutationen im *TMEM67*-Gen finden sich bei etwa 9% aller Patienten mit JSRD, die Mehrzahl davon hat eine Leberbeteiligung im Sinne eines COACH-Syndroms. Bei Patienten mit der Diagnose COACH-Syndrom liegt die Mutationsrate im *TMEM67*-Gen in der Größenordnung von 57–83% [3, 7]. Im Gegensatz zu Patienten mit einer letalen Ausprägung des Meckel-Syndroms tragen Patienten mit einem JSRD-Phänotyp häufig auch Missense- oder atypische Spleißmutationen im *TMEM67*-Gen, die eine Restfunktion des Proteins erwarten lassen. Homozygote bzw. compound heterozygote hypomorphe Missense-Mutationen im *TMEM67*-Gen wurden kürzlich auch bei Patienten mit isolierter Nephronophthise und Leberfibrose gefunden.

Joubert-Syndrom Typ 7 (JBTS7, *RPGRIP1L*)

Zwei unabhängige Arbeitsgruppen haben 2007 erstmals über Mutationen im *RP-*

GRIP1L-Gen bei Patienten mit Joubert-Syndrom und Meckel-Syndrom berichtet. *RPGRIP1L* ist ein Homolog von *RPGRIP1* („retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1“), einem ziliären Protein, welches bei einem Teil der Patienten mit Leberscher kongenialer Amaurose mutiert gefunden wird. *RPGRIP1L* interagiert mit NPHP4 („nephrocystin 4“) und kolokalisiert mit CEP290 im Bereich des Basalkörpers insbesondere in den Verbindungszilien der Photorezeptoren. Die Mutationsfrequenz in unselektierten Patientenkollektiven mit JSRD liegt bei etwa 2–4% [3, 7]. Die meisten Patienten mit *RPGRIP1L*-Mutationen haben eine zusätzliche Nierenbeteiligung. Bei Joubert-Patienten mit zerebellorenalem Phänotyp liegt die Mutationsrate im *RPGRIP1L*-Gen bei etwa 9–12% [7]. Auch in einer Familie mit COACH-Syndrom wurden Mutationen in diesem Gen nachgewiesen. Eine häufige Missense-Mutation (A229T) im *RPGRIP1L*-Gen findet sich als modifizierendes Allel überproportional häufig bei Ziliopathiepatienten mit Netzhautbeteiligung im Gegensatz zu Patienten ohne Netzhautbeteiligung.

Joubert-Syndrom Typ 8 (JBTS8, *ARL13B*)

Das *ARL13B*-Gen („ADP-ribosylation factor-like 13B“) gehört zur Ras-GTPase-Familie und ist insbesondere in Zellen des sich entwickelnden Kleinhirns, der Niere und den Photorezeptoren der Retina exprimiert. Das dazugehörige Protein ist wiederum in Zilien lokalisiert und spielt

vermutlich eine Rolle beim Aufbau und Transport von Mikrotubuli. Mutationen im *ARL13B*-Gen wurden 2008 in 2 Joubert-Familien mit insgesamt 4 betroffenen Kindern beschrieben. Die Patienten hatten weitgehend einen klassischen Joubert-Phänotyp ohne Nieren- oder Retinabeteiligung. Zwei der Kinder wiesen allerdings zusätzlich eine okzipitale Enzephalozele auf. Mutationen in diesem Gen sind vermutlich nur für einen geringen Prozentsatz (etwa 1%) aller Patienten mit JSRD verantwortlich [3, 7].

Joubert-Syndrom Typ 9 (JBTS9, *CC2D2A*)

Mutationen im *CC2D2A*-Gen („coiled-coil and C2 domain-containing protein 2A“) wurden 2008 erstmals in einer konsanguinen Familie aus Pakistan mit mentaler Retardierung und Retinitis pigmentosa beschrieben. Das Krankheitsbild wurde nach Reevaluation der MRT-Bilder nachträglich als Joubert-Syndrom klassifiziert. Der Phänotyp bei *CC2D2A*-Mutationen reicht vom klassischen Joubert-Syndrom über Fälle mit Netzhautbeteiligung oder Enzephalozelen bis hin zum COACH-Syndrom [7]. Außerdem wurde eine homozygote Deletion von 4 bp im *CC2D2A*-Gen in 11 finnischen Familien bei Feten mit Meckel-Syndrom nachgewiesen. Die Häufigkeit von Mutationen bei Patienten mit JSRD wird auf 8–9% geschätzt [7]. *CC2D2A* interagiert mit CEP290 und ist ebenfalls im Bereich des Basalkörpers von Zilien lokalisiert [3].

Joubert-Syndrom Typ 10 (JBTS10, OFD1)

Mutationen im *OFD1*-Gen („oro-facio-digital syndrome type 1“) verursachen die einzige X-chromosomal rezessive Unterform des Joubert-Syndroms. Mutationen in diesem Gen wurden bei männlichen Betroffenen einer großen malaysischen Familie und bei einem weiteren isolierten männlichen Fall mit Joubert-Syndrom nachgewiesen. Die bisher beschriebenen Patienten sind schwer geistig behindert, weisen in der MRT ein MTS auf und haben zusätzlich eine Retinitis pigmentosa und eine postaxiale Polydaktylie. Mutationen in diesem Gen wurden zuvor als Ursache des orofaziodigitalen Syndroms Typ 1 und des Simpson-Golabi-Behmel-Syndroms Typ 2 beschrieben. *OFD1* ist ein Interaktionspartner des ziliären Proteins Lebercilin, dessen Gen (*LCA5*) bei einer Unterform der Leberschen kongenitalen Amaurose mutiert ist.

Diagnostische Untersuchungen

Bei Verdacht auf ein Joubert-Syndrom sollte immer eine MRT des Gehirns in Hinblick auf das Vorliegen eines MTS erfolgen. Neben einer körperlichen Untersuchung gehören zur weiteren klinischen Abklärung eine ophthalmologische Untersuchung, Ultraschalluntersuchungen der Nieren und Leber sowie eine Bestimmung der Nierenretentionswerte und der Transaminasen, um eine Augen-, Nieren- oder Leberbeteiligung feststellen zu können. Aufgrund der genetischen Heterogenität ist die molekulargenetische Diagnostik sehr aufwendig und kostenintensiv. Bei ungefähr 50% aller Patienten mit JSRD finden sich in den bisher bekannten Genen Mutationen. In den nächsten Jahren ist daher mit der Veröffentlichung weiterer Joubert-Gene zu rechnen.

Im Falle einer Blutsverwandtschaft der Eltern des Patienten und bei Geschwisterfällen sollte eine SNP-Array-Untersuchung in einem 1. Schritt klären, für welche chromosomalen Genorte das betroffene Kind homozygot ist bzw. wo betroffene Geschwister gleiche Haplotypen tragen. Die entsprechenden Gene können dann in einem 2. Untersuchungsschritt gezielt untersucht werden. Außerdem kann durch die klinische Symptomatik des Patienten ei-

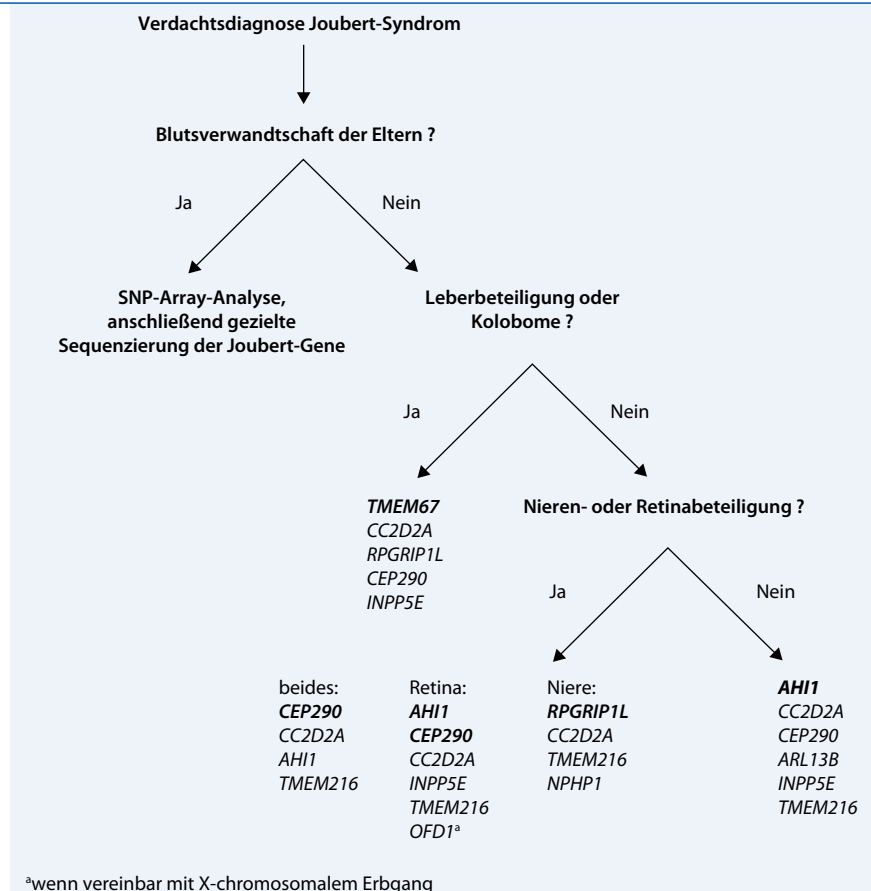


Abb. 2 ▲ Vorschlag für eine genetische Stufendiagnostik. (Mod. nach [3])

ne Priorisierung der in Frage kommenden genetischen Subtypen erfolgen. Bei einem klassischen Joubert-Syndrom empfiehlt sich z. B., zuerst das *AHI1*-Gen zu untersuchen, bei einer Augen- und Nierenbeteiligung dagegen als Erstes das *CEP290*-Gen und beim COACH-Syndrom zunächst das *TMEM67*-Gen ([3, 7, 10]; ■ **Abb. 2**).

Die genetische Abklärung beim Joubert-Syndrom stößt mit der klassischen Sanger-Sequenzierung aufgrund der wachsenden Zahl und auch Größe der in Frage kommenden Gene an wirtschaftliche Grenzen. Neue Hochdurchsatz-Sequenziermethoden („next generation sequencing“) können hier möglicherweise in Zukunft Abhilfe schaffen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Y. Hellenbroich
 Institut für Humangenetik,
 Universität zu Lübeck
 Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
 yorck.hellenbroich@uk-sh.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Boltshauser E, Isler W (1977) Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropadiatrie* 8:57–66
- Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE et al (2004) Mutations in the *AHI1* gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet* 75:979–987
- Doherty D (2009) Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology, and complex disease. *Semin Pediatr Neurol* 16:143–154
- Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV et al (2004) Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AHI1* in Joubert syndrome. *Nat Genet* 36:1008–1013
- Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F (1969) Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 19:813–825
- Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ et al (1997) Joubert syndrome revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 12:423–430
- Parisi MA (2009) Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 151C:326–340
- Saraiva JM, Baraitser M (1992) Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 43:726–731
- Singla V, Reiter JF (2006) The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 313:629–633
- Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B (2008) Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 51:1–23

Hier steht eine Anzeige.

