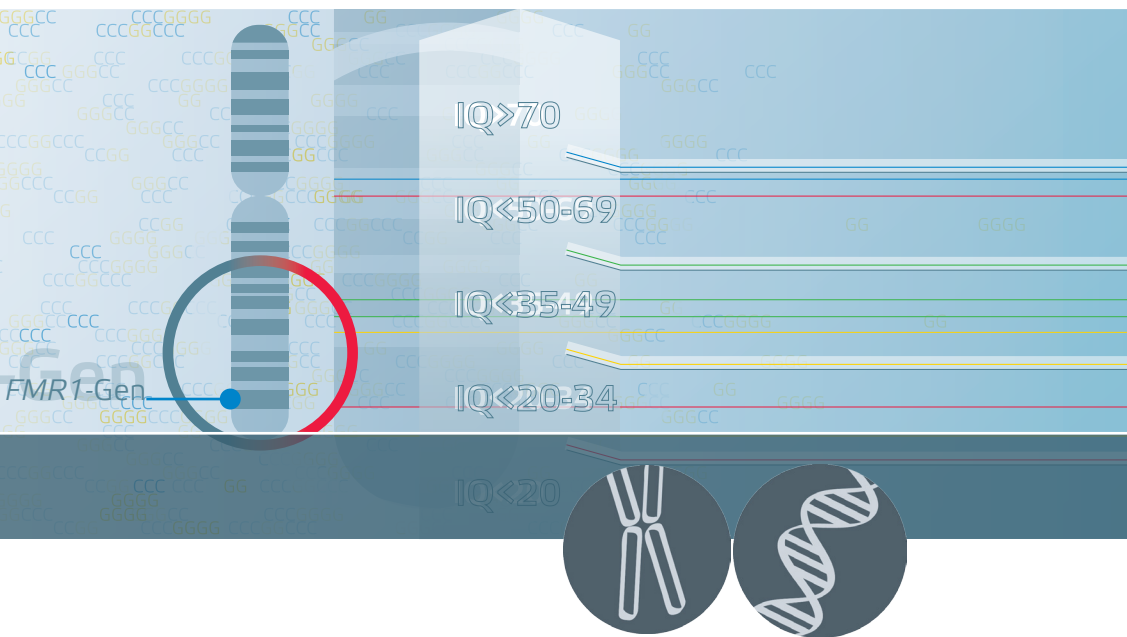




diagnosticum

Zentrum für Humangenetik



Genetische Diagnostik der
mentalen Retardierung

Einleitung

Unter mentaler Retardierung (MR) versteht man eine Beeinträchtigung und Verzögerung der Entwicklung. Sie ist charakterisiert durch eine signifikante Minderung kognitiver, sprachlicher und sozialer Fähigkeiten sowie durch mangelnde Adaptation an die Anforderungen des Alltags. Mentale Retardierung manifestiert sich in der Kindheit oder Adoleszenz und tritt relativ häufig auf: so sind etwa 1–3% der Gesamtbevölkerung von MR unterschiedlichen Ausmaßes betroffen. Einen messbaren Parameter der geistigen Entwicklung stellt der Intelligenzquotient (IQ) dar; mittels standardisierter Tests kann der Grad der Intelligenzminderung gegenüber dem Durchschnittswert objektiviert werden. Nach den ICD-10 Klassifikationen wird die MR je nach IQ in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt; als mental retardiert werden Personen mit einem IQ <70 angesehen:

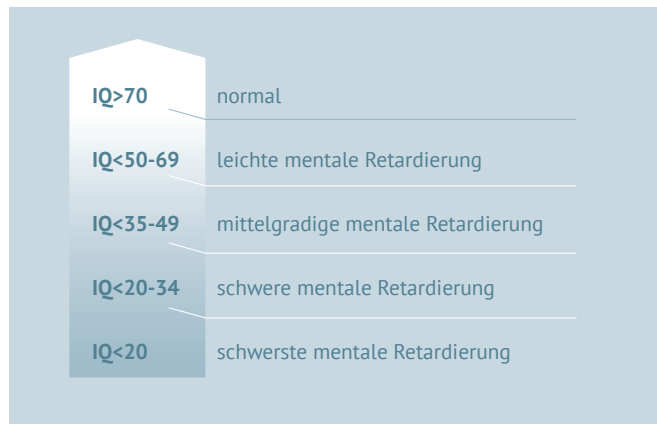


Abb.1
ICD-10 Klassifikation
des IQ

Ursachen

Als Ursache für eine mentale Retardierung spielen genetische oder aber auch erworbene, umweltbedingte Faktoren eine Rolle. Genetische Ursachen können Veränderungen der Chromosomen und einzelner Gene sein (Tab.1). Für etwa 50% der Betroffenen kann die Ursache für die Beeinträchtigung zunächst nicht ermittelt werden.

Chromosomale Anomalien
• Lichtmikroskopisch erkennbare Chromosomenabberationen, • z.B. Trisomie 21 (Down Syndrom), • Deletionssyndrome wie Cri du chat und Wolf Hirschhorn • sublichtmikroskopische Chromosomenabberationen, syndromale Formen • Autosomale Mikrodeletionssyndrome, z.B. • Prader-Willi/Angelman • Rubinstein Taybi • Miller-Dieker Lissencephalie • Di George • Alagille • Smith Magenis • 22q11 Deletionssyndrom • Genomische Imbalancen
Monogene Ursachen (Veränderungen einzelner Gene)
• X-chromosomale MR • z.B. fragiles X Syndrom • Autosomal dominante MR • Meist Neumutationen • Autosomal rezessive MR • Stoffwechseldefekte, z.B. PKU • Andere MR-Syndrome

Tabelle 1
Mögliche genetische
Ursachen einer MR

Diagnostische Möglichkeiten

Chromosomale Anomalien gehören zu den häufigsten Ursachen für eine MR. So liegen bei ca. 30 % der Patienten mit mentaler Retardierung und gleichzeitigem Vorhandensein von morphologischen Auffälligkeiten Veränderungen in Anzahl oder Struktur von Chromosomen vor (1). Für die Diagnostik bei MR sollte daher zunächst eine konventionelle Chromosomenanalyse berücksichtigt werden. Hiermit können zahlenmäßige (numerische) Veränderungen der Chromosomen sowie Anomalien von deren Struktur (strukturelle Chromosomenanomalien) diagnostiziert werden. Eine Voraussetzung für den Nachweis struktureller Veränderungen ist jedoch, dass die betroffenen Chromosomenbereiche mehr als 5–10 Millionen Basenpaare (Mb) umfassen. Kleinere Veränderungen können mit konventioneller lichtmikroskopischer Analyse nicht dargestellt werden. Mit der konventionellen Chromosomenanalyse werden bei ca. 17 % der Patienten Chromosomenveränderungen detektiert, wobei hier auch die Fälle mit einer Trisomie 21 eingerechnet werden (1,2).

Die Limitierung der diagnostischen Aussagekraft dieser Methode ist durch das Auflösungsvermögen des Lichtmikroskops oder die Bandenauflösung der Chromosomenpräparation bedingt. Daher ist bei einem unauffälligen Chromosomenbefund und entsprechendem klinischen Verdacht eine Methode mit höherem Auflösungsvermögen in Erwägung zu ziehen: die Array-CGH (*comparative genomic hybridization*) (3–5).

Durch eine Verbesserung des Auflösungsvermögens um das bis zu 100-fache gegenüber der konventionellen Chromosomenanalyse ermöglicht die Array-CGH die Detektion chromosomaler Anomalien bei insgesamt ca. 30 % der Patienten mit MR. Darunter sind ca. 13 % Patienten, bei denen konventionelle Methoden zunächst einen unauffälligen Chromosomenbefund ergeben hatten (1,2). Näheres zur Methodik der Array-CGH kann unserer Broschüre „Zytogenetische Diagnostik“ entnommen werden.

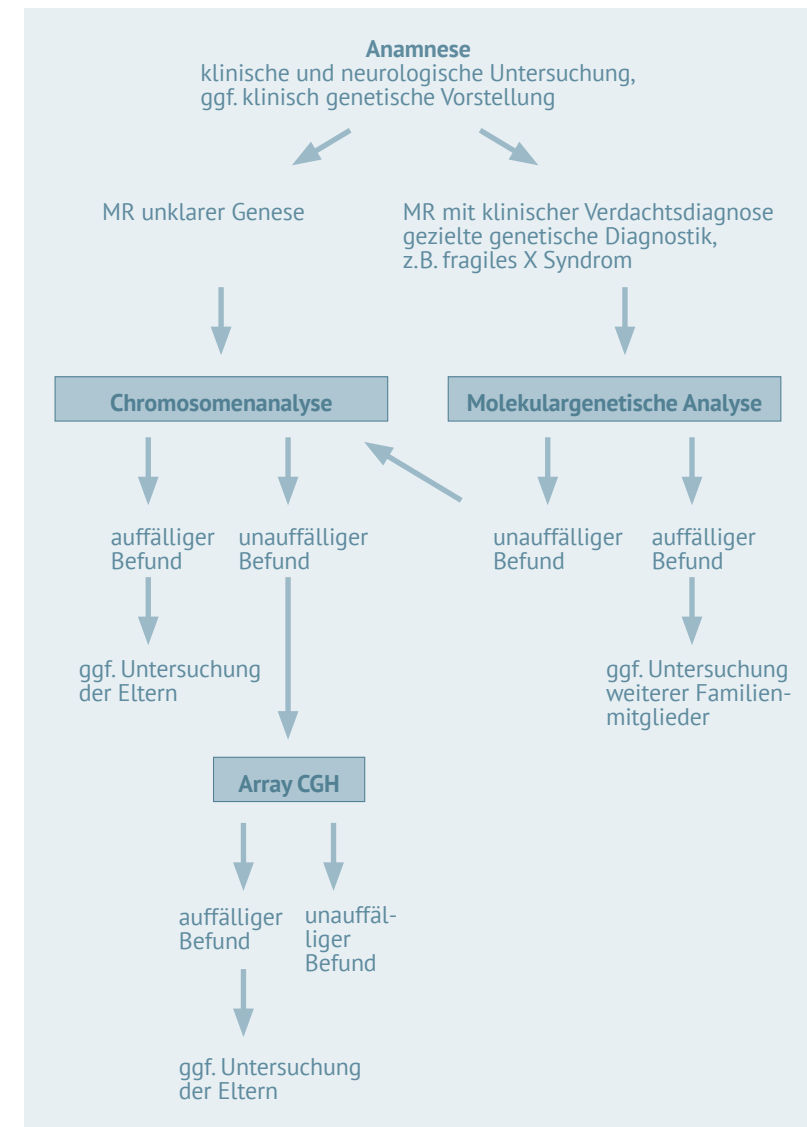


Abb.2
Diagnostische Möglichkeiten, Stufenschema

X-Chromosomale Retardierung

Man kennt eine Vielzahl von Erkrankungen mit MR, deren Vererbung einem X-chromosomal-rezessiven Erbgang folgt. Die häufigste monogene Ursache einer mentalen Retardierung ist das fragile X Syndrom.

Das fragile X Syndrom wird nach seinem Erstbeschreiber auch als Martin-Bell Syndrom bezeichnet. Ursache für das fragile X Syndrom ist eine Veränderung auf dem X-Chromosom im Bereich des *FMR*-Gens.

Das *FMR*-Gen kodiert für das FMR-Protein (*Fragile X Mental Retardation Protein*), das eine Rolle in der Signalweiterleitung im Gehirn spielt. In diesem *FMR*-Gen befindet sich ein Trinukleotid-Repeat, d.h. die DNA-Bausteine Cytosin (C) und Guanin (G) kommen in der Abfolge „CGG“ mehrfach hintereinander vor. Bei von fragilem X Syndrom Betroffenen kommt diese Wiederholung der drei Nukleotide häufiger vor, man spricht in diesem Zusammenhang davon, dass der Trinukleotid-Repeat stark expandiert ist, das heißt in großer Kopienzahl vorliegt.

Während bei nicht betroffenen Personen die Anzahl der CGG-Wiederholungen bis zu 49 Kopien umfassen kann, liegen bei Personen mit dem mutierten Gen die CGG-Wiederholungen in größerer Kopienzahl vor. Der Repeat lässt sich mit molekulargenetischen Analysemethoden darstellen. Es wird dabei zwischen sogenannten Prämutationsträgern mit einer Repeatzahl von 59–200 Repeats und Vollmutationsträgern mit einer Repeatzahl von mehr als 200 unterschieden. Der Bereich zwischen 50 und 58 Repeats wird als „Grauzone“ beschrieben. Zur Ausprägung des fragilen X Syndroms kommt es meist bei Trägern einer Vollmutation.

Die Symptome sind bei betroffenen Jungen und Männern meist stärker ausgeprägt als bei betroffenen Mädchen und Frauen. Die Ausprägungen sind individuell sehr variabel. Verschiedene körperliche und geistige Besonderheiten können auftreten. Die mentale Retardierung kann von leichten Lernschwierigkeiten bis hin zu extremen kognitiven Beeinträchtigungen reichen.

Referenzen

- (1) Rauch A. Molekulare Karyotypisierung in der klinischen Diagnostik. *Med Gen* 2008; 20: 386-394.
- (2) Rauch A, Hoyer J, Guth S et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2063-2074.
- (3) Zahir F, Friedman, JM. The impact of array genomic hybridization on mental retardation research: a review of current technologies and their clinical utility. *Clin Genet* 2007; 72: 271-287.
- (4) Koolen DA, Pfundt R, de Leuw N et al. Genomic microarrays in mental retardation: A practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat* 2009; 30: 283-292.
- (5) Miller DT, Adam MP, Aradhya S 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: 749-764.

Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial

Bitte beachten Sie, dass mit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 01.02.2010 eine genetische Diagnostik nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters durchgeführt werden darf. Diese Einwilligungserklärung finden Sie auf allen Anforderungsscheinen.

Auftragsformular und Versandmaterial

Das Auftragsformular „Postnatale Diagnostik“ und das erforderliche Versandmaterial sind bei diagnosticum - Zentrum für Humangenetik erhältlich.

Anforderung über die Servicenummer 069-530 84 37-0 oder über
humangenetik.diagnosticum.eu

Probenmaterial

Postnatale Chromosomenuntersuchungen:

3-5 ml Heparinblut

Da es sich um Material für Zellkulturen handelt, darf das Probenmaterial nicht eingefroren werden.

Array-CGH:

3-5 ml EDTA-Blut

Molekulargenetische Untersuchungen:

3–5 ml EDTA-Blut

Versand

Fahrdienst oder Postweg

Bitte kontaktieren Sie das diagnosticum Zentrum für Humangenetik unter der Servicenummer 069-530 84 37-0.

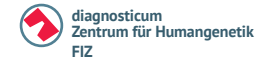
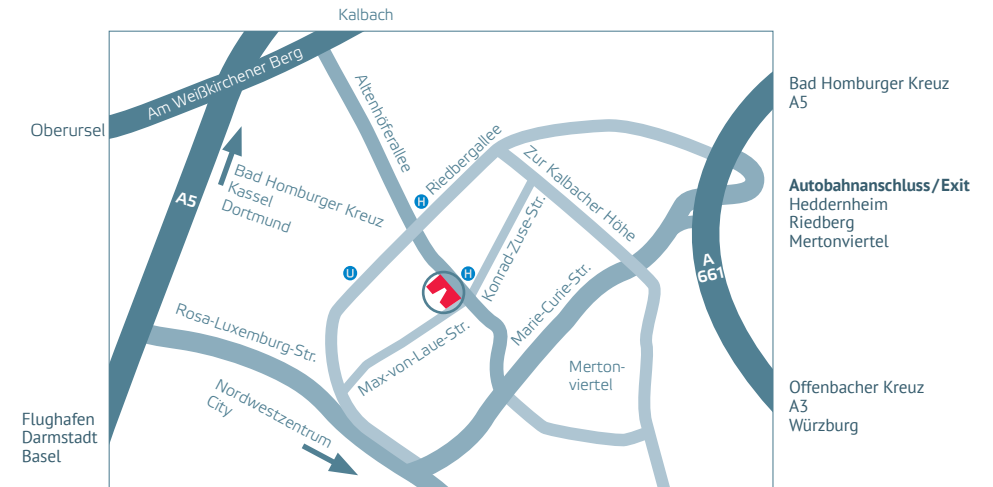
Untersuchungsdauer

Die durchschnittliche Bearbeitungszeit für postnatale Chromosomenuntersuchungen beträgt 1–2 Wochen, für Array-CGH-Analysen 2–4 Wochen nach Eingang der Probe im Labor.

Notizen

—Notizen

—diagnosticum - Zentrum für Humangenetik
am FIZ Frankfurter Innovationszentrum Biotechnologie



Anreise mit dem Auto:

A5 Richtung Bad Homburg • Ausfahrt
Bad Homburger Kreuz auf die A 661 Richtung
Offenbach • Ausfahrt Heddenheim • an der
zweiten Ampel rechts in die Altenhöferallee abbie-
gen • direkt nach dem Kreisel befindet sich das FIZ
auf der linken Seite

Aus Richtung Norden

A 661 Richtung Offenbach • Ausfahrt
Heddernheim • weiter wie oben

Aus Richtung Süden

A 661 Richtung Bad Homburg • Ausfahrt
Heddernheim • weiter wie oben

Aus Richtung Wiesbaden

A 66 Richtung Frankfurt • Ausfahrt Frankfurt/
Main Miquelallee in Richtung Oberursel,
Bad Homburg, Nordweststadt • der Rosa-Luxem-
burg-Straße folgen • Ausfahrt Merton-viertel,
Riedberg • an der ersten Ampel links in die Altenhö-
ferallee abbiegen • weiter wie oben

Parkmöglichkeiten

Parkbuchten vor dem Haupteingang
Tiefgarage (Einfahrt: am Kreisel in Richtung
Max von Laue Straße, nach 50 Metern rechts)

Anreise mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

Von U-Bahn-Station Hauptwache

U1 Richtung Ginnheim • Ausstieg
Nordwestzentrum

U2 Richtung Bad Homburg, Gonzenheim •
Ausstieg Sandelmühle • Bus 29 Richtung
Frankfurt/Main Kalbach • Ausstieg Uni Campus
Riedberg

U3 Richtung Oberursel-Hohemark • Ausstieg
Niederursel • **U9** Richtung Nieder-Eschbach • Aus-
stieg Uni Campus Riedberg

U8 Richtung Riedberg • Ausstieg Uni Campus Riedberg

Von Nordwestzentrum

Bus 29 Richtung Frankfurt/Main Hohe Brück •
Ausstieg Uni Campus Riedberg

Bus 251 Richtung Kronberg im Taunus Berliner Platz • Ausstieg Max-Planck-Institut/FIZ

Von Hauptbahnhof bis Hauptwache
erreichbar über S1-S6; S8; S9; U4; U5



diagnosticum
Zentrum für Humangenetik



diagnosticum

Zentrum für Humangenetik

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3

60438 Frankfurt am Main

T +49 69-5308437-0

F +49 69-5308437-11

info@genetik.diagnosticum.eu

enetik.diagnosticum.eu

Autoren

Dr. biol. hum. Jochen Bruch

Dr. med. Stefanie Groß

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger

Dr. rer. nat. Gabriele Wildhardt

akkreditiert durch:
College of American Pathologists (CAP)

