

Genetik der nichtsyndromalen geistigen Behinderung

Nur ein relativ kleiner Teil der Patienten mit Entwicklungsverzögerung oder geistiger Behinderung lässt sich anhand zusätzlicher klinischer Merkmale eindeutig einem definierten Fehlbildungssyndrom zuordnen. Die meisten Patienten leiden an nichtsyndromaler mentaler Retardierung (NS-MR), d. h. sie haben entweder keine zusätzlichen klinischen, radiologischen oder metabolischen Auffälligkeiten oder die zusätzlichen Symptome (z. B. neurologische Probleme, Mikrozephalie, faziale Dysmorphiezeichen) sind nicht spezifisch genug, um eine sichere Syndromzuordnung zu ermöglichen [7, 12]. Damit ist bei diesen NS-MR-Patienten auch keine zielgerichtete molekulargenetische Analyse in bekannten Krankheitsgenen möglich, und die genetischen Untersuchungen müssen sich auf ungezielte Suchtests [Chromosomenanalyse, Array-CGH („comparative genomic hybridization“) oder den Ausschluss häufigerer Defekte [z. B. Fragiles-X(Fra-X)-Testung bei Knaben] beschränken.

Die Grenzen zwischen syndromaler und nichtsyndromaler MR sind jedoch fließend. Bei einigen Krankheitsbildern, z. B. dem Fra-X-Syndrom, werden die charakteristischen Merkmale erst ab einem bestimmten Alter erkennbar. Andere Syndrome wurden erst rückblickend klinisch definiert, nachdem bei mehreren, zunächst als unspezifisch eingestuften Patienten Mutationen im gleichen Gen bzw. identische Chromosomenaberrationen nachgewiesen worden waren (z. B. Moraw-Wilson-Syndrom, 17q21-Mikrodeletionssyndrom). Die klinische Variabilität kann selbst bei identischen Mutati-

onen in einem Gen von einem charakteristischen syndromalen Phänotyp bis hin zu unspezifischer MR reichen (z. B. *RSK2*-Mutationen bei Coffin-Lowry-Syndrom und nichtsyndromaler X-chromosomaler mentaler Retardierung).

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue NS-MR-Gene auf dem X-Chromosom entdeckt, und auch bei den autosomalen Formen der NS-MR sind erste Fortschritte zu verzeichnen. Dieser Artikel soll – mit Schwerpunkt auf der diagnostischen Relevanz einzelner Gene und Untersuchungsmethoden – einen Überblick über den aktuellen Wissensstand und einen Ausblick auf die für die nähere Zukunft absehbaren Entwicklungen zu diesem Themengebiet geben.

X-chromosomale mentale Retardierung (XLMR)

Knaben sind signifikant häufiger von geistiger Behinderung betroffen als Mädchen (Geschlechterverhältnis männlich:weiblich=1,4:1 für schwere MR und 1,9:1 für milde MR). Diese Diskrepanz erklärt sich z. T. durch Gendefekte auf dem X-Chromosom. Die Daten aus aktuellen Studien legen nahe, dass bei etwa 10% aller männlichen MR-Patienten ein X-chromosomaler Gendefekt die Ursache ist [4].

Derzeit sind mehr als 80 Gene für X-chromosomale mentale Retardierung bekannt [3, 13] [15], von denen viele die Ursache syndromaler Erkrankungen [z. B. ATRX(α -Thalassämie mentale Retardierung)-Syndrom, Menkes-Syndrom] sind. Die Aufklärung von Gendefekten bei nichtsyndromaler XLMR wurde durch

Kopplungsuntersuchungen in Familien mit X-chromosomalem Erbgang und die koordinierte Erfassung solcher Familien in internationalen Forschungskonsortien erleichtert. Alle XLMR-Gene sind jedoch – mit Ausnahme von *FMR1* – nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der Patienten verändert. Diese genetische Heterogenität macht insbesondere bei sporadischem Auftreten von MR ein sinnvolles Mutationsscreening in der Routinediagnostik derzeit nahezu unmöglich. Patienten mit Hinweisen auf familiäre XLMR, d. h. wenn es mindestens einen weiteren betroffenen Bruder oder andere betroffene männliche Verwandte in der mütterlichen Linie gibt, sollte die Mutationsanalyse im Rahmen laufender Forschungsprojekte angeboten werden (z. B. EUROMRX-Konsortium, *Infobox 1*).

Bei einigen XLMR-Genen sind Mutationen ausschließlich mit nichtsyndromaler MR assoziiert (*ILRAPL1*, *TM4SF2*, *ZNF674*, *ZNF41*, *ZNF81*, *FTSJ1*, *DLG3*, *FMR2*, *RPL10*, *GDI1*, *ACSL4*, *PAK3*, *AGTR2*, *ARHGGEF6*). Mutationen in mehreren anderen Genen (z. B. *FMR1*, *ARX*, *PQBP1*, *MECP2*, *CUL4B*, *MCT8*, *AP1S2*, *SLC6A8*, *OPHN1*, *SLC9A6*) gehen hingegen häufig mit zusätzlichen klinischen Merkmalen (z. B. Epilepsie, Mikrozephalie, Spastik) einher. Auch wenn sie meist keine „Syndrome“ im klassischen Sinne verursachen, sollten die im Folgenden besprochenen Gene und Genveränderungen bei MR-Patienten mit entsprechenden Begleitsymptomen differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Infobox 1

Internetlinks

- EUOMRX-Konsortium: www.euomrx.com
- German Mental Retardation Network (MRNET): www.german-mrnet.de

FMR1 (Fragiles-X-Syndrom)

Das Fra-X-Syndrom ist die mit Abstand häufigste XLMR-Form (bis zu 25% aller XLMR-Familien und etwa 2% bei sporadischen männlichen MR-Patienten) und wird ausführlich in dem Weiterbildungsartikel von P. Steinbach in diesem Heft besprochen. Hier soll der Hinweis genügen, dass die über die Entwicklungsverzögerung hinausgehenden klinischen Zeichen vor der Pubertät meist wenig ausgeprägt sind, es sich also in diesem Alter eher um eine nichtsyndromale MR-Form handelt, und dass das Fragile-X-Syndrom differenzialdiagnostisch auch bei älteren Patienten mit unspezifischem Phänotyp mit in Erwägung gezogen werden muss.

ARX (Hirnfehlbildungen mit Epilepsie und Genitalfehlbildungen, XLAG)

Mutationen im *ARX*-Gen sind mit einer Häufigkeit von etwa 5% in XLMR-Familien nach dem Fra-X-Syndrom die zweithäufigste Ursache für X-chromosomale geistige Behinderung. Neben Patienten mit nichtsyndromaler MR wurden *ARX*-Mutationen auch bei Patienten mit West-Syndrom (Epilepsie, infantile Spasmen), Partington-Syndrom (Epilepsie, dystone Handbewegungen, Dysarthrie), Proud-Syndrom (intersexuelles Genitale und Corpus-callosum-Agenesie) und dem XLAG-Syndrom („X-linked lissencephaly and ambiguous genitalia“) nachgewiesen (s. auch den Beitrag von G. Uyanik und U. Hehr in diesem Heft). Patienten mit MR und neurologischen Symptomen haben häufig eine rekurrente, aber das Leseraster beibehaltende 24-bp-Duplikation (c.428–451) im *ARX*-Gen; bei Patienten mit XLAG sind Funktionsverlustmutationen die Ursache.

Abgesehen von den eindeutig syndromalen Formen mit Hirn- und Genitalfehl-

bildungen sollte in der Routinediagnostik ein *ARX*-Mutationsscreening auch bei sporadischen MR-Patienten mit Epilepsie oder infantilen Spasmen sowie bei XLMR-Familien in Betracht gezogen werden. Bei sporadischen nichtsyndromalen männlichen MR-Patienten ist die Prävalenz von *ARX*-Mutationen jedoch sehr gering und eine routinemäßige Analyse derzeit nicht gerechtfertigt.

PQBP1 (Mikrozephalie, Renpenning-Syndrom)

Patienten mit Mutationen in *PQBP1* sind klinisch durch Mikrozephalie, Kleinwuchs, Spastik und seltener auch durch Herzfehler, Augenfehlbildungen (Mikrophthalmie), kleines Hodenvolumen, Gaumenspalte sowie Analatresie gekennzeichnet, wobei eine erhebliche inter- und intrafamiliäre Variabilität besteht [8]. *PQBP1*-Mutationen sind die Ursache mehrerer sich klinisch überlappender Syndrome, die ursprünglich anhand einzelner großer Familien phänotypisch definiert wurden [Renpenning-Syndrom, Sutherland-Haas-Syndrom, Gola-Ito-Hall-Syndrom, zerebropalatakardiales (Hamel) Syndrom]. Bei mikrozephalen männlichen Patienten, die zusätzlich eines der oben angeführten Merkmale aufweisen, ist ein *PQBP1*-Mutationsscreening auch in der Routinediagnostik gerechtfertigt.

MECP2-Duplikationen (MR und Enzephalopathie)

Mutationen im *MECP2*-Gen wurden zunächst als Ursache des Rett-Syndroms, eines auf das weibliche Geschlecht beschränkten schweren MR-Syndroms mit charakteristischem Krankheitsverlauf und neurologischen Symptomen, beschrieben.

MECP2-Punktmutationen wurden in seltenen Fällen auch bei männlichen Patienten mit schwerer Enzephalopathie nachgewiesen [17].

Eine wesentlich größere Rolle spielen aber Duplikationen des *MECP2*-Gens bei Knaben mit schwerer mentaler Retardierung. Klinisch sind diese Patienten durch schwere MR, infantile Hypotonie, progressive Spastik, Ataxie, Epilepsie, feh-

lende Sprachentwicklung und Immundefekte charakterisiert.

MECP2-Duplikationen sind eine der häufigeren Ursachen für XLMR; sie sind für 1% der Familien mit X-chromosomaler geistiger Behinderung verantwortlich und haben bei sporadischen Patienten mit schwerer Enzephalopathie sogar eine Häufigkeit von 2% [9]. Bei Mädchen bzw. Frauen scheinen sie keine Krankheits-symptome zu verursachen.

Für die Praxis bedeutet dies, dass bei Knaben mit schwerer MR, Enzephalopathie, Hypotonie und/oder Spastik eine *MECP2*-Duplikation ausgeschlossen werden sollte (eine Mutationsanalyse in *MECP2* ist nicht ausreichend!). Diese Duplikationen sind auch mit hochauflösender Array-CGH nachweisbar. Aufgrund der sehr schweren MR und der Ataxie sollten *MECP2*-Duplikationen auch als Differenzialdiagnose zum Angelman-Syndrom in Erwägung gezogen werden.

CUL4B (Kleinwuchs, relativer Makrozephalus, Adipositas)

Patienten mit *CUL4B*-Mutationen sind durch Kleinwuchs, relativen Makrozephalus, Adipositas, Anfallsleiden, Hypogonadismus und Tremor gekennzeichnet; der Grad der geistigen Behinderung kann erheblich variieren. Klinisch bestehen Überlappungen zum Prader-Willi- und zum Börjeson-Forssman-Lehman-Syndrom. Mit bereits jetzt 9 publizierten Mutationen scheint *CUL4B* zu den häufiger betroffenen XLMR-Genen zu gehören [14].

MCT8/SLC16A2 (erhöhtes Serum-ft3, Allan-Herndon-Dudley-Syndrom)

MCT8 (SLC16A2) kodiert für einen neuronalen Schilddrüsenhormontransporter. Laborchemisch führen Mutationen in diesem Gen zu Verschiebungen der Schilddrüsenparameter im Blut: erhöhtes freies Trijodthyronin (fT₃), niedrignormales bis erniedrigtes freies Thyroxin (fT₄), aber normales TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon).

Klinisch verursachen *MCT8*-Mutationen einen als Allan-Herndon-Dudley-Syndrom bezeichneten neurologischen

Symptomenkomplex aus schwerer MR, Hypotonie, verminderter Muskelmasse, Spastik und choreatischen Bewegungen. Bei männlichen Patienten mit schwerer MR und den oben genannten neurologischen Beschwerden sollten eine fT_3 -Bestimmung veranlasst und bei erhöhten fT_3 -Werten ein *MCT8*-Mutationscreening durchgeführt werden [5].

AP1S2 (Basalganglienverkalkung)

Patienten mit *AP1S1*-Mutationen haben außer einer sehr variablen geistigen Behinderung eine Basalganglienverkalkung, erhöhte Proteinwerte im Liquor und teilweise auch Hydrozephalus, Spastik, Hypotonie, aggressives Verhalten oder Autismus [1]. Wenngleich bis jetzt nur 7 *AP1S2*-Mutationen beschrieben wurden, sollte insbesondere bei Patienten mit ungeklärter Proteinerhöhung im Liquor sowie bei Patienten mit Basalganglienverkalkung als Differenzialdiagnose zu disruptiven Hirnfehlbildungen infolge intrauteriner Infektionen und zu Aicardi-Goutières-Syndrom eine Mutationsanalyse in diesem Gen erwogen werden.

SLC6A8 (Kreatintransporterstörung)

SLC6A8-Mutationen führen zu schwerer MR, Kleinwuchs, Hypotonie, verminderter Muskelmasse und häufig auch Epilepsie. *SLC6A8* kodiert für einen neuronalen Kreatintransporter, dessen Funktionsverlust einerseits zu einer verminderten Kreatinaufnahme in Nervenzellen führt (was mittels Protonenmagnetresonanzspektroskopie – 1H -MRS – messbar ist), andererseits auch ein laborchemisch nachweisbar erhöhtes Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin im Urin zur Folge hat. Mutationen in *SLC6A8* zählen zu den häufigeren Ursachen von XLMR und sollten insbesondere bei auffälligen Kreatin-Kreatinin-Werten und der komplexen Symptomatik als Differenzialdiagnose berücksichtigt werden.

OPHN1 (Kleinhirnhypoplasie)

Das charakteristische Merkmal von Patienten mit *OPHN1*-Mutationen ist die Hypoplasie des Kleinhirns (insbesondere der Vermis), darüber hinaus finden sich

medgen 2009 · 21:231–236 DOI 10.1007/s11825-009-0160-0
© Springer Medizin Verlag 2009

A. Tzschach

Genetik der nichtsyndromalen geistigen Behinderung

Zusammenfassung

Die meisten Patienten mit mentaler Retardierung (MR) sind von nichtsyndromaler MR (NS-MR) betroffen, d. h. sie weisen entweder überhaupt keine zusätzlichen klinischen, radiologischen oder metabolischen Merkmale auf oder die weiteren Auffälligkeiten sind für die Zuordnung zu einem etablierten Fehlbildungssyndrom nicht spezifisch genug. In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte bei der Aufklärung X-chromosomal vererbter Formen der NS-MR erzielt, und auch bei der Erforschung autosomaler NS-MR sind erste Erfolge zu verzeichnen. Beide Formen sind durch ausgeprägte genetische Heterogenität gekennzeichnet. Eine routinemäßige Mutationsanalyse in den bekannten NS-MR-Genen ist derzeit bei sporadischen Patienten nur be-

grenzt möglich und wird erst mit der Einführung neuer Sequenziertechnologien breite Anwendung finden. Im Gegensatz dazu können Patienten mit familiärer NS-MR bereits jetzt in molekulargenetische Screeningprogramme eingeschlossen werden. In der aktuellen Routinediagnostik sind aufgrund klinischer Überlappungen mit syndromalen MR-Formen auch mehrere Gene für die X-chromosomale NS-MR von Bedeutung.

Schlüsselwörter

Nichtsyndromale mentale Retardierung · X-chromosomale MR · Autosomal-rezessive MR · Autosomal-dominante MR · Wiederholungsrisiko

Genetics of nonsyndromic mental retardation

Abstract

Most patients with mental retardation (MR) are nonsyndromic; i.e. they either have no accompanying clinical, radiological, or metabolic abnormalities, or their additional features are not specific enough to enable allocation to a recognizable malformation syndrome. Numerous novel disease genes for X-chromosomal nonsyndromic MR (NS-MR) have been elucidated in recent years, and research into autosomal forms of NS-MR has yielded first results. Both forms have turned out to be characterized by extreme genetic heterogeneity. Routine diagnostic mutation screening in the known NS-MR genes is currently not

feasible in sporadic patients but will be facilitated by novel sequencing technologies in the near future. Patients with familial NS-MR should be offered inclusion in ongoing research programmes. Several X-chromosomal NS-MR genes demand consideration in the routine diagnostic workup of MR patients because they overlap phenotypically with syndromic forms of MR.

Keywords

Nonsyndromic mental retardation · X-linked MR · Autosomal-recessive MR · Autosomal-dominant MR · Recurrence risk

auch vergrößerte Hirnventrikel, Epilepsie und Hypogenitalismus. Trotz der offenbar geringen Häufigkeit von *OPHN1*-Mutationen sollte ein Mutationsscreening in diesem Gen bei männlichen MR-Patienten mit Kleinhirnhypoplasie erwogen werden.

SLC9A6 (Angelman-Syndrom-ähnliche XLMR)

SLC9A6-Mutationen verursachen ein XLMR-Krankheitsbild, das phänotypische Überlappungen mit dem Angelman-Syndrom besitzt: Neben einer schweren MR leiden die Betroffenen an Mikrozephalie, Ataxie, Epilepsie und fehlender Sprachentwicklung. Bis jetzt wurden in diesem erst kürzlich entdeckten Gen 4 Mutationen nachgewiesen, angesichts des relativ spezifischen klinischen Bildes könnte dieses Gen in die routinemäßigen molekulargenetischen Untersuchungen bei Angelman-Syndrom aufgenommen werden.

Autosomal-rezessive mentale Retardierung

Die Aufklärung von Gendefekten bei nichtsyndromaler autosomal-rezessiver geistiger Behinderung (NS-ARMR) begann verhältnismäßig spät: Der erste Genlocus für autosomal-rezessive NS-MR wurde im Jahre 2000 in einer konsanguinen deutschstämmigen Familie aus einem religiösen Isolat in den USA nachgewiesen, und das erste NS-ARMR-Gen – *PRSS12* – wurde 2002 publiziert.

Dieses scheinbar späte Interesse an NS-ARMR mag angesichts der hohen Prävalenz von NS-MR überraschen, ist aber wohl in dem unspezifischen Phänotyp, der (wie inzwischen bekannt ist) extremen Heterogenität und den in westlichen Ländern kleinen Familiengrößen sowie der geringen Häufigkeit von Verwandtenehen begründet. Hinweise auf die Bedeutung autosomal-rezessiver Gendefekte für NS-MR gab es gleichwohl aufgrund der deutlich erhöhten Prävalenz von MR in Ländern mit hohem Anteil konsanguiner Ehen bereits viel früher. Es ist aber auch jetzt noch weitgehend unklar, wie hoch der Anteil autosomal-rezessiver Ursachen an dem Gesamtkollektiv mental

retardierter Patienten in unserer Bevölkerung ist.

Blutsverwandtschaft der Eltern und eine große Zahl betroffener und gesunder Geschwister erleichtern die Kartierung von autosomal-rezessiven Genorten, und aus diesem Grund sind auch alle bis jetzt publizierten 5 ARMR-Gene und 7 Genloci in großen konsanguinen Familien aufgeklärt worden. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen, in denen Mutationen in einzelnen Hauptgenen für einen größeren Prozentsatz der Patienten ursächlich sind (z. B. *GJB2* bei autosomal-rezessiver Taubheit oder *ASPM* bei autosomal-rezessiver Mikrozephalie) und die damit auch sinnvoll in der Routinediagnostik untersucht werden können, ist NS-ARMR durch ausgeprägte genetische Heterogenität gekennzeichnet [11]. Lediglich in einem Gen – *TUSC3* – wurden bislang 2 verschiedene Mutationen in unabhängigen Familien publiziert, und das seltene Auftreten überlappender Kopplungsintervalle, die im Rahmen einer Studie an mehr als 200 konsanguinen Familien aus dem Iran identifiziert wurden, legt nahe, dass kein Gen für mehr als 2% der NS-ARMR-Patienten verantwortlich ist (Kuss et al., persönliche Mitteilung).

Auch die Funktionen der Produkte der bis jetzt bekannten Gene sind vielfältig und spiegeln die Komplexität des Gehirns wider: *PRSS1* (Neurotrypsin) ist eine trypsinähnliche Serin-Protease, *CRBN* (Cereblon) ist ein Modulator für einen Kaliumkanal, *CC2D1A* ist ein Endozytoseregulator und spielt eine Rolle im endosomalen Trafficking, *GRIK2* ist ein Glutamatrezeptor, und *TUSC3* hat möglicherweise bei der N-Glykosylierung von Proteinen eine Funktion.

In der Routinediagnostik sporadischer Patienten mit Verdacht auf NS-ARMR (der sich in der Regel aus einer Konsanguinität der Eltern ergibt) spielen die angeführten Gene noch keine Rolle. Ein sinnvolles Mutationsscreening für diese und die zu erwartenden zahlreichen weiteren NS-ARMR-Gene wird erst mit preiswerteren Technologien möglich sein, welche die parallele Untersuchung mehrerer Gene erlauben. Familien mit 2 oder mehr Betroffenen kann aber bereits jetzt der Einschluss in laufende Forschungsprojekte angeboten werden (z. B. am MPI

für molekulare Genetik Berlin, Abteilung Ropers).

Autosomal-dominante mentale Retardierung

Autosomal-dominante Neumutationen sind wahrscheinlich für einen erheblichen Prozentsatz insbesondere der sporadisch auftretenden MR-Fälle verantwortlich. Da sich aber Patienten mit schweren MR-Formen nur in Ausnahmefällen fortpflanzen, stehen praktisch keine ausreichend großen Stammbäume für Kopplungsanalysen zur Verfügung. Unsere Kenntnisse über einzelne dominante MR-Gene beruhen daher fast ausschließlich auf der Untersuchung chromosomaler Aberrationen. Eine wichtige Informationsquelle stellte und stellt dabei die Bruchpunktanalyse bei Patienten mit neu entstandenen balancierten Rearrangements (z. B. Translokationen) dar. Die Identifizierung unterbrochener Gene an den chromosomalen Bruchpunkten führte nicht nur zur Aufklärung zahlreicher syndromaler Krankheitsbilder, sondern definierte auch Kandidatengene für nichtsyndromale MR, insbesondere wenn ein Gen bei mehreren nichtverwandten Patienten betroffen war (z. B. *AUTS2*) [9].

Die Einführung der Array-CGH, die erstmals den ungezielten Nachweis auch sehr kleiner chromosomaler Deletionen oder Duplikationen ermöglichte, leitete große Fortschritte bei der Aufklärung autosomal-dominanter Ursachen ein (s. auch den Beitrag von A. Reis und A. Rauch in diesem Heft). Die meisten submikroskopischen chromosomalen Imbalancen umfassen zwar mehrere Gene, aber bei sehr kleinen Veränderungen ist teilweise nur ein einziges Gen direkt betroffen. Durch die systematische Erfassung solcher Aberrationen im Rahmen von Forschungsverbänden [z. B. MRNET („German mental retardation network“)] und zunehmend auch durch den Nachweis in der Routinediagnostik wird in den nächsten Jahren die Zahl der (Kandidaten)-Gene für autosomal-dominante NS-MR deutlich zunehmen.

Eine weitere Strategie zur Aufklärung autosomal-dominanter Gendefekte ist die Analyse funktioneller Kandidatengene. Im Prinzip kann zwar jedes neuro-

nal exprimierte Gen als MR-Kandidaten betrachtet werden, besonderes Interesse verdienen aber Gene, die für Proteine in den Synapsen kodieren. Zu diesen zählt *SYNGAP1*, das für ein RasGTPase aktivierendes Synapsenprotein kodiert, und in *SYNGAP1* wurden vor kurzem Mutationen bei Patienten mit schwerer MR und Epilepsie nachgewiesen [6]. Da aber die Suche nach Punktmutationen in großen Patientenkohorten mit den derzeitigen Methoden sehr aufwändig ist, dürfen wohl erst mit der Einführung leistungsstärkerer Sequenziertechnologien größere Fortschritte auf diesem Gebiet zu erwarten sein.

Polygene und multifaktorielle Ursachen

Mildere Formen der geistigen Behinderung [Intelligenzquotient (IQ) 50–70] stellen teilweise den unteren Bereich der Normalverteilung der Intelligenz dar. Während man bei Patienten mit schwerer MR (Prävalenz etwa 0,3–0,5%) davon ausge-

hen kann, dass die Hirnfunktionsstörung zu einem großen Teil Folge des Funktionsverlustes eines oder mehrerer Gene ist, wird als Ursache für die wesentlich häufigeren milden MR-Formen neben monogenen und chromosomalen Defekten auch ein Zusammenspiel von ungünstigen Genvarianten (Polymorphismen) und Umwelteinflüssen vermutet. Zu den daran beteiligten hypothetischen „Intelligenzgenen“ ist aber praktisch nichts bekannt. Assoziationsstudien wurden und werden durch die starke nichtgenetische Beeinflussung des Merkmals „Intelligenz“ erschwert und erbrachten bislang keine befriedigenden Ergebnisse [2].

Wiederholungsrisiko für Geschwister

Für Geschwister von MR-Patienten mit nachgewiesener Genveränderung oder Chromosomenstörung lässt sich das Wiederholungsrisiko meist präzise angeben, und den Eltern kann in der Regel auch ein vorgeburtlicher Test angeboten werden.

Bei sporadischen NS-MR-Patienten ohne nachgewiesene Ursache muss auf empirische Zahlen zurückgegriffen werden, und das Wiederholungsrisiko beträgt für jedes Geschwister – mit geringen Schwankungen abhängig vom Geschlecht – etwa 8% [16]. Für die Eltern ist diese Angabe allerdings meist unbefriedigend, da das tatsächliche Wiederholungsrisiko zwischen 50% und dem allgemeinen Basisrisiko für MR von etwa 2% liegen kann. In Unkenntnis des ursächlichen Gendefektes bei dem Indexpatienten kann auch keine zielgerichtete Pränataldiagnostik angeboten werden.

Ausblick

Nichtsyndromale geistige Behinderung ist ein Krankheitsbild mit ausgesprochen heterogenen genetischen Ursachen, was in der Komplexität des zentralen Nervensystems und der Tatsache, dass mehr als 50% aller Gene im Gehirn exprimiert werden, begründet liegt. Trotz der hohen Prävalenz von NS-MR sind bis jetzt nur ver-

hältnismäßig wenige Krankheitsgene identifiziert worden. Neue Technologien (Array-CGH, Genoty-

Hier steht eine Anzeige.

mangenetikern wird es dann sein, anhand geeigneter Kriterien (klinisches Bild, Genfunktion, Vergleich mit ähnlichen Mutationen im selben Gen usw.) die einzelnen Mutationen auf ihre pathogenetische Relevanz hin zu beurteilen und daraus die richtigen Schlussfolgerungen für die genetische Beratung und ggf. auch die Pränataldiagnostik abzuleiten. Eine vergleichbare Situation liegt bereits jetzt in der Diagnostik mittels hochauflösender Array-CGH vor, bei der sich nachgewiesene Aberrationen nicht immer eindeutig interpretieren lassen.

Solange jedoch derartige globale molekulargenetische Analysen für die Routinediagnostik nicht zur Verfügung stehen, bleibt es weiterhin die vordringliche Aufgabe des klinischen Genetikers und Syndromologen, bei idealerweise allen Patienten mit einem klinisch erkennbaren Krankheitsbild – insbesondere auch bei denen mit subtiler Ausprägung – die richtige Syndromdiagnose zu stellen und damit den Anteil der nicht klassifizierbaren, also nichtsyndromalen Patienten mit mentaler Retardierung möglichst gering zu halten.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Tzschach

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik
Ihnestraße 73, 14195 Berlin
tzschach@molgen.mpg.de

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

Literatur

- Borck G, Molla-Herman A, Boddart N et al (2008) Clinical, cellular and neuropathological consequences of *AP1S2* mutations: further delineation of a recognizable X-linked mental retardation syndrome. *Hum Mutat* 29(7):966–974
- Butcher LM, Davis OS, Craig IW et al (2008) Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500 K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav* 7(4):435–446
- Chiurazzi P, Schwartz CE, Gecz J et al (2008) *XLMR* genes: update 2007. *Eur J Hum Genet* 16(4):422–434
- De Brouwer AP, Yntema HG, Kleefstra T et al (2007) Mutation frequencies of X-linked mental retardation genes in families from the EuroMRX Consortium. *Hum Mutat* 28(2):207–208
- Frints SG, Lenzner S, Bauters M et al (2008) *MCT8* mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of *MCT8* expression. *Eur J Hum Genet* 16(9):1029–1037
- Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D et al (2009) Mutations in *SYNGAP1* in autosomal nonsyndromic mental retardation. *N Engl J Med* 360(6):599–605
- Hunter AG (2000) Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet A* 90(1):60–68
- Kalscheuer VM, Freude K, Musante L et al (2003) Mutations in the polyglutamine binding protein 1 gene cause X-linked mental retardation. *Nat Genet* 35(4):313–315
- Kalscheuer VM, FitzPatrick D, Tommerup N et al (2007) Mutations in autism susceptibility candidate 2 (*AUTS2*) in patients with mental retardation. *Hum Genet* 121(3–4):501–509
- Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR et al (2008) Structural variation in Xq28: *MECP2* duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet*
- Najmabadi H, Motazacker MM, Garshasbi M et al (2007) Homozygosity mapping in consanguineous families reveals extreme heterogeneity of non-syndromic autosomal recessive mental retardation and identifies 8 novel gene loci. *Hum Genet* 121(1):43–48
- Rauch A, Hoyer J, Guth S et al (2006) Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 140(19):2063–2074
- Ropers HH (2008) Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 18(3):241–250
- Tarpey PS, Raymond FL, O'Meara S et al (2007) Mutations in *CUL4B*, which encodes a ubiquitin E3 ligase subunit, cause an X-linked mental retardation syndrome associated with aggressive outbursts, seizures, relative macrocephaly, central obesity, hypogonadism, pes cavus and tremor. *Am J Hum Genet* 80(2):345–352
- Tarpey PS, Smith R, Pleasance E et al (2009) A systematic, large scale resequencing screen of the X chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet* 41(1):535–543
- Turner G, Partington M (2000) Recurrence risks in undiagnosed mental retardation. *J Med Genet* 37(12):E45
- Villard L (2007) *MECP2* mutations in males. *J Med Genet* 44(7):417–423