

## 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:

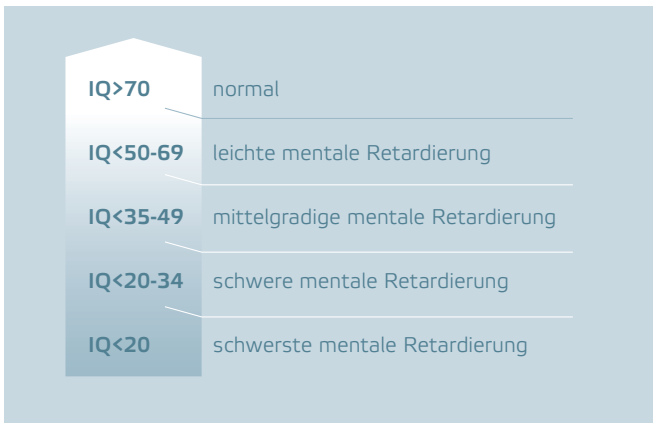


Abb. 1  
ICD-10 Klassifikation  
des IQ

## 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lichtmikroskopisch erkennbare Chromosomenabberationen,               <ul style="list-style-type: none"> <li>• z. B. Trisomie 21 (Down Syndrom),</li> <li>• Deletionssyndrome wie Cri du chat und Wolf Hirschhorn</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sublichtmikroskopische Chromosomenabberationen, syndromale Formen               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosomale Mikrodeletionssyndrome, z. B.                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prader-Willi /Angelman</li> <li>• Rubinstein Taybi</li> <li>• Miller-Dieker Lissencephalie</li> <li>• Di George</li> <li>• Alagille</li> <li>• Smith Magenis</li> <li>• 22q11 Deletionssyndrom</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genomische Imbalancen</li> </ul>
Monogene Ursachen (Veränderungen einzelner Gene)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• X-chromosomale MR               <ul style="list-style-type: none"> <li>• z. B. fragiles X Syndrom</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosomal dominante MR               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meist Neumutationen</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autosomal rezessive MR               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stoffwechseldefekte, z. B. PKU</li> <li>• Andere MR-Syndrome</li> </ul> </li> </ul>

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.

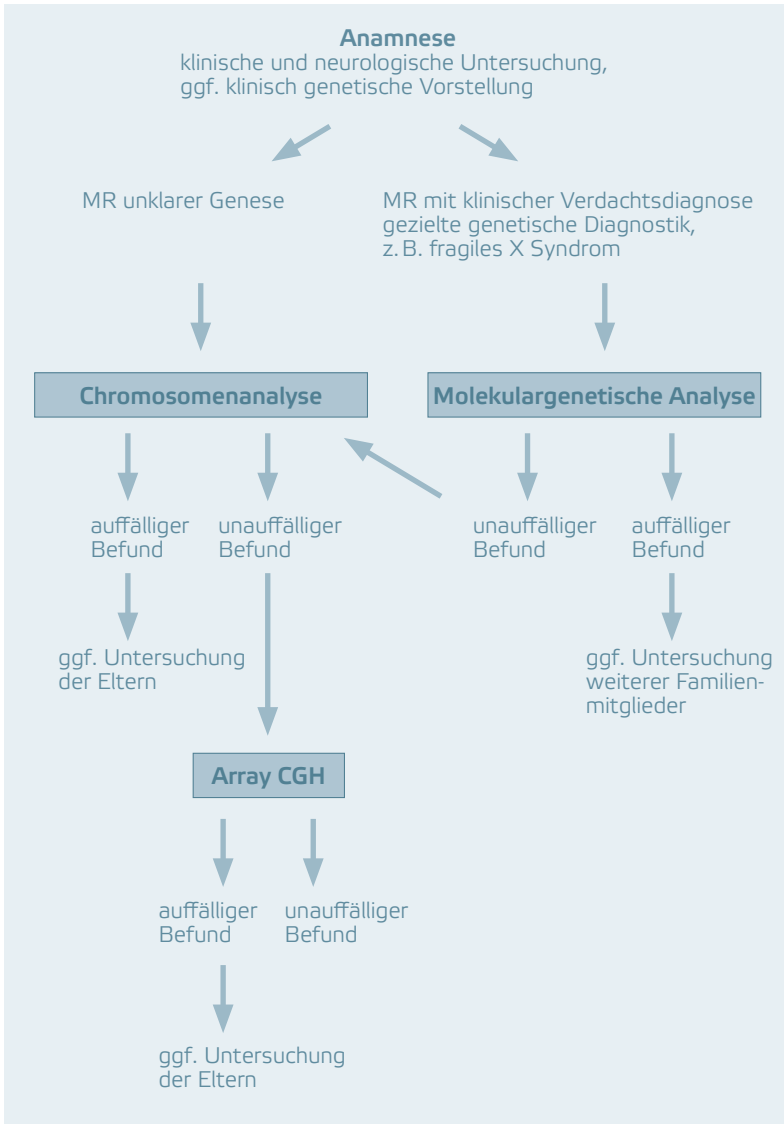


Abb. 2  
Diagnostische Möglichkeiten, Stufenschema

## 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 molekular-genetischen 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 069-5308437-0 oder über [humangenetik.diagnosticum.eu](http://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 069-5308437-0.

### Untersuchungsdauer

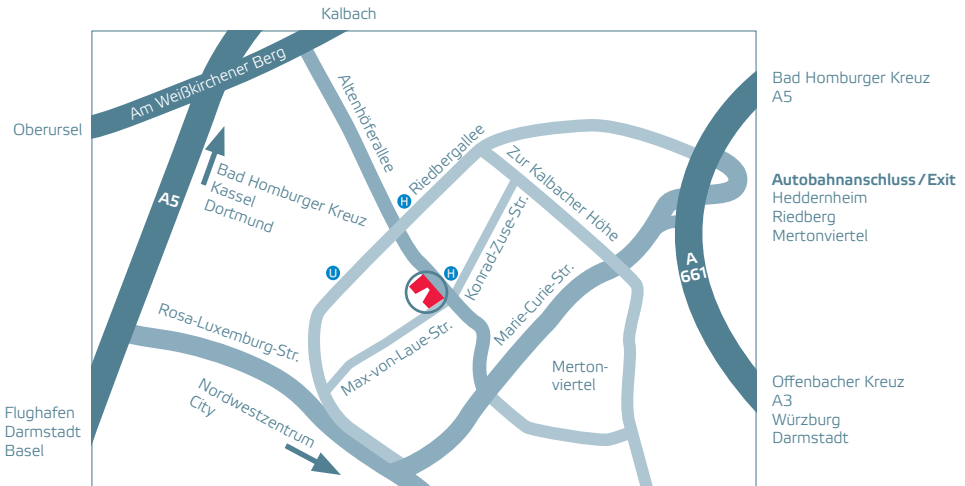
Die durchschnittliche Bearbeitungszeit für postnatale Chromosomenuntersuchungen beträgt 1–2 Wochen, für Array-CGH-Analysen 2–4 Wochen nach Eingang der Probe im Labor.







**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 Heddernheim • an der zweiten Ampel rechts in die Altenhöferallee abbiegen • direkt nach dem Kreisell 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-Luxemburg-Straße folgen • Ausfahrt Mertonviertel, Riedberg • an der ersten Ampel links in die Altenhöferallee abbiegen • weiter wie oben

**Parkmöglichkeiten**

Parkbuchten vor dem Haupteingang  
Tiefgarage (Einfahrt: am Kreisell 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 • Ausstieg 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

• Labormedizin • Mikrobiologie • Pathologie  
• Humangenetik



## diagnosticum

### Zentrum für Humangenetik

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger  
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3  
60438 Frankfurt am Main  
T +49 69-53084 37-0  
F +49 69-53084 37-11  
info@genetik.diagnosticum.eu  
humangenetik.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)

