

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Genetik der mentalen Retardierung

Andreas Tzschach, Hans-Hilger Ropers

## ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Mentale Retardierung (MR) ist mit einer Prävalenz von circa 2 % ein bedeutendes Gesundheitsproblem. Bei mehr als 50 % der Patienten liegt eine genetische Ursache vor. Ihre Kenntnis ist für rechtzeitige Fördermaßnahmen und die Abschätzung des Wiederholungsrisikos bei weiterem Kinderwunsch notwendig. **Methoden:** Übersichtsarbeit auf der Basis einer selektiven Literaturübersicht der Autoren. **Ergebnisse:** Chromosomenaberrationen, vor allem Trisomie 21 (Down-Syndrom), sind eine der wichtigsten Ursachen für MR. Neue molekulargenetische und molekularzytogenetische Methoden ermöglichen die Diagnostik submikroskopischer Chromosomenveränderungen. Während für viele syndromale Formen der MR die Gendefekte inzwischen bekannt sind, beschränken sich die Kenntnisse über die genetischen Ursachen der häufigeren unspezifischen (nicht syndromalen) MR bisher fast ausschließlich auf das X-Chromosom. Bei Knaben mit MR ist das Fragile-X-Syndrom die häufigste monogene Ursache. Bei den autosomalen Gendefekten zeichnet sich eine große genetische Heterogenität ab. **Diskussion:** Die Aufklärung der beteiligten Gene eröffnet neue Möglichkeiten für die Diagnostik, die medizinische und pädagogische Betreuung der Betroffenen und die genetische Beratung der Eltern. Längerfristig werden sich daraus neue therapeutische Ansatzpunkte ergeben.

Dtsch Arztebl 2007; 104(20): A 1400–5.

**Schlüsselwörter:** mentale Retardierung, geistige Behinderung, Chromosomenstörung, submikroskopische Aberration, monogener Defekt, X-chromosomale mentale Retardierung

**M**entale Retardierung (MR) ist aufgrund der Prävalenz (ca. 2 %), der bisher geringen therapeutischen Möglichkeiten und der daraus folgenden lebenslangen Beeinträchtigung für die Patienten, deren Familien und die Gesellschaft eines der bedeutendsten Gesundheitsprobleme (1). Als mental retardiert werden Personen mit einem Intelligenzquotienten (IQ) < 70 eingestuft, wobei milde Formen (IQ 70 bis 50, Prävalenz circa 1,5 %) häufiger sind als mittelschwere und schwere Formen (IQ < 50, Prävalenz 0,4 %). Mentale Retardierung ist durch eingeschränkte kognitive, sprachliche und soziale Fähigkeiten gekennzeichnet. Sie äußert sich teilweise schon im Säuglingsalter (muskuläre Hypotonie, schlechter Blickkontakt, verminderte motorische Aktivität) und in der frühen Kindheit, zum Beispiel durch abnormes Spielverhalten und verzögertes Erreichen der Entwicklungsstufen.

Mentale Retardierung kann durch genetische und nichtgenetische Faktoren (zum Beispiel Infektionen oder Intoxikationen während der Schwangerschaft, Ge-

## SUMMARY

### GENETICS OF MENTAL RETARDATION

**Introduction:** Mental retardation (MR) has a prevalence of about 2 % and constitutes one of the major unsolved medical problems. MR arises from genetic defects in more than 50 % of patients. **Methods:** Selected literature review.

**Results:** Chromosomal aberrations are a major cause of MR. New molecular genetic and molecular cytogenetic techniques allow even submicroscopic chromosomal aberrations to be detected. The gene defects underlying many syndromic forms of MR have been elucidated in recent years, whereas insight into non specific (non-syndromic) MR is restricted almost exclusively to the X-chromosome. The Fragile-X-syndrome is the most frequent monogenic cause of MR in males. A more broadly based search for autosomal gene defects in non-syndromic MR has recently begun. **Discussion:** The elucidation of gene defects in MR improves the diagnosis and management of patients and facilitates genetic counselling of their parents. In the long run, this research will also have therapeutic implications.

Dtsch Arztebl 2007; 104(20): A 1400–5.

**Key words:** mental retardation, chromosomal aberration, submicroscopic chromosome aberrations, monogenic disorders, X-linked mental retardation

burtskomplikationen, postnatale Infektionen oder Traumata) verursacht werden (*Tabelle*). Genetische Ursachen liegen bei über 50 % der Patienten mit schwerer MR vor (2). Die meisten milden Formen der MR repräsentieren dagegen das untere Ende der normal verteilten Intelligenz in der Bevölkerung und sind auf ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Anlagen und Umweltfaktoren zurückzuführen.

Bei vielen Patienten ist nicht klar, ob eine genetische oder eine unerkannte exogene Ursache besteht. Diese Frage ist aber bei weiterem Kinderwunsch für die Eltern und andere Angehörige von größter Bedeutung, weil davon die Erkrankungsrisiken für weitere Kinder und – bei bekanntem genetischen Defekt – auch die Präventionsmaßnahmen abhängen.

In diesem Artikel geben die Autoren einen Überblick über die bekannten genetischen Defekte und diagnostischen Möglichkeiten sowie einen Ausblick auf die zu erwartenden Entwicklungen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den häufigen nichtsyndromalen Formen der MR, die

**TABELLE**

**Verteilung der Ursachenhäufigkeit bei angeborener mentaler Retardierung**

Ursache	%
Chromosomale Anomalien	4–28
Erkennbare Dysmorphie-Syndrome	3–7
Bekannte monogene Erkrankungen	3–9
Strukturelle ZNS-Fehlbildungen	7–17
Komplikationen bei Frühgeburt	2–10
Umweltbedingte und teratogene Ursachen	5–13
„Kulturell-familiäre“ Ursachen	3–12
Metabolische/endokrine Ursachen	1–5
Unbekannt	30–50

modifiziert nach Curry et al. (1997)

ohne zusätzliche Fehlbildungen oder Auffälligkeiten keine klinische Zuordnung zu bekannten MR-Syndromen erlauben. Die Abgrenzung von syndromalen und nichtsyndromalen Formen ist nicht immer eindeutig, und einige Syndrome sind erst ab einem bestimmten Lebensalter erkennbar (zum Beispiel Fragiles-X-Syndrom).

**Chromosomale Aberrationen**

Bei circa 15 % aller Patienten mit mentaler Retardierung liegen lichtmikroskopisch erkennbare Chromosomenaberrationen vor (3). Den größten Anteil davon nimmt die Trisomie 21 (Karyotyp: 47, XX, +21 oder 47, XY, +21; Prävalenz 1 : 700 bis 1 : 1 000) ein, die klinisch ein

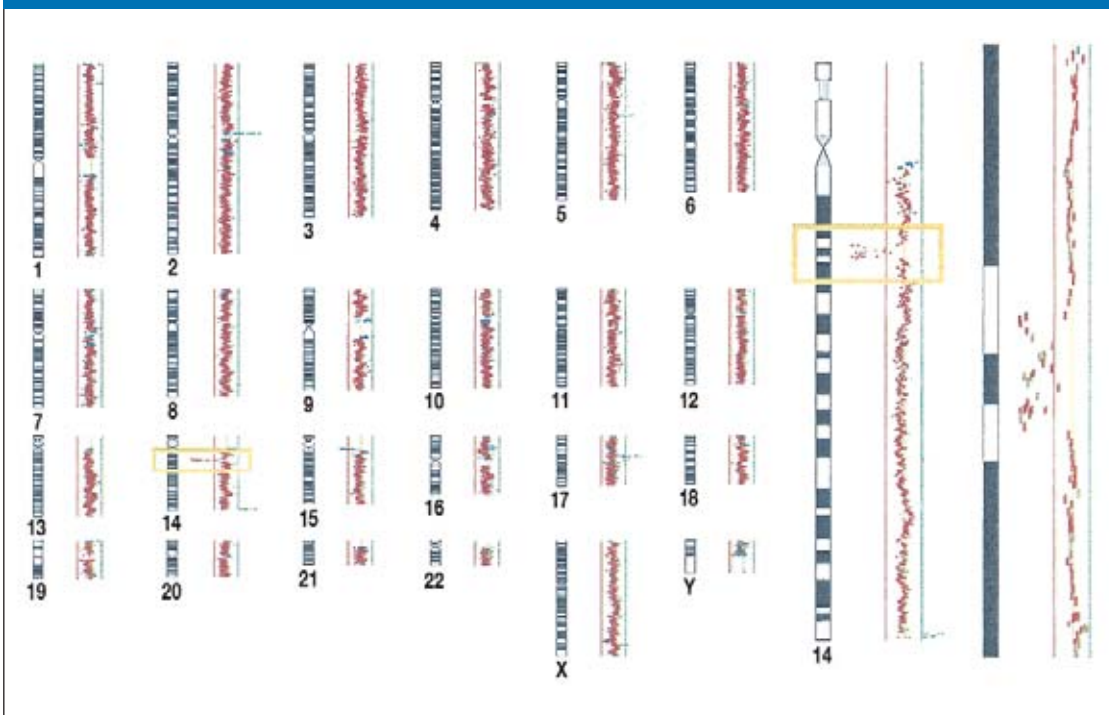
Down-Syndrom zur Folge hat (4). Andere chromosomale Aberrationen, zum Beispiel Deletionen (Stückverluste) an den Chromosomen 5 (Cri-du-chat-Syndrom) und 4 (Wolf-Hirschhorn-Syndrom), sind deutlich seltener und gehen in der Regel mit zusätzlichen klinischen Problemen einher. Mit Ausnahme von Veränderungen der Geschlechtschromosomen führen fast alle lichtmikroskopisch erkennbaren unbalancierten Chromosomenaberrationen zu mentalen Beeinträchtigungen. Wegen der Häufigkeit chromosomaler Aberrationen sollte bei allen Patienten mit mentaler Retardierung ungeklärter Ursache eine Chromosomenanalyse erfolgen.

**Submikroskopische Chromosomenaberrationen**

Kleine Chromosomenveränderungen, die unterhalb der lichtmikroskopischen Nachweisgrenze von circa 5 Megabasen (Mb) liegen, sind eine weitere wichtige Ursache für mentale Retardierung. Mikrodeletionen lassen sich mit molekular-zytogenetischen Methoden, zum Beispiel der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), nachweisen. FISH-Untersuchungen führt man bei einem konkreten klinischen Verdacht auf ein bestimmtes Mikrodeletionssyndrom durch, zum Beispiel Williams-Beuren-Syndrom (Deletionen in 7q11), 22q11-Deletionssyndrom, 1p36-Deletionssyndrom oder Smith-Magenis-Syndrom (Deletionen in 17p11) (5).

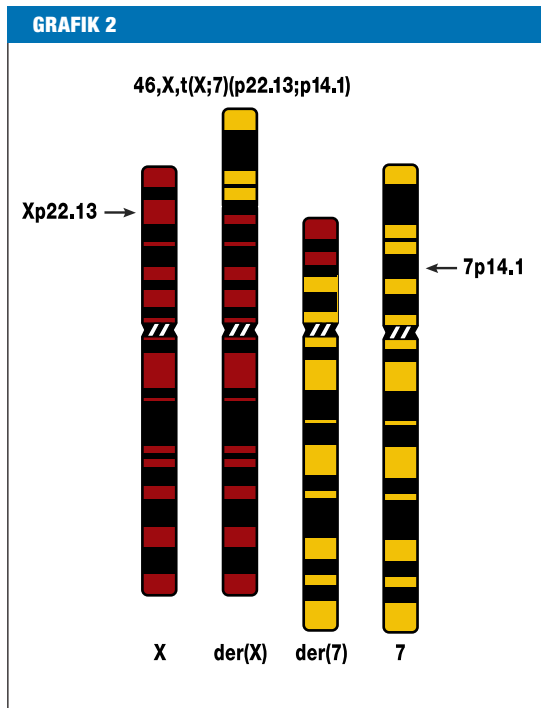
Bei Patienten mit mentaler Retardierung und zusätzlichen Fehlbildungen oder Dysmorphiezeichen, die sich nicht eindeutig einem bekannten Syndrom zuordnen lassen, sucht man häufig auch nach Deletionen unmittelbar vor den Chromosomenenden (Telomeren). Mit diesem Subtelomer-Screening kann man bei 2 bis 3 % der Patienten Veränderungen nachweisen (7).

**GRAFIK 1**



Beispiel für eine mittels Array-CGH nachgewiesene submikroskopische Chromosomendeletion von 2,7 Mb Größe auf Chromosom 14 (mit freundlicher Genehmigung von R. Ullmann). Die bei der Hybridisierung verwendeten circa 32 000 DNA-Fragmente sind als einzelne Punkte dargestellt. Deletierte BACs weichen nach links von der Mittellinie ab.

Partielles Chromosomen-Ideogramm mit Darstellung einer balancierten Translokation zwischen den Chromosomen X und 7 und den homologen unveränderten Chromosomen bei einer Patientin mit schwerer mentaler Retardierung. Die Analyse des X-chromosomalen Bruchpunkts zeigte die Unterbrechung des STK9/CDKL5-Gens, in dem daraufhin auch bei anderen Patientinnen mit ähnlicher Symptomatik Mutationen nachgewiesen wurden (13, e4).



Mit einer neuen Methode lassen sich im gesamten Genom sehr kleine unbalancierte Chromosomenaberrationen entdecken. Die Array-CGH (englisch: array = Raster; CGH, „comparative genomic hybridization“) (8, 9) erreicht mithilfe von Rastern klonierter DNA-Fragmente, die das gesamte menschliche Genom abdecken, inzwischen eine Auflösung von circa 100 Kilobasen (kb). Dies stellt im Vergleich zur konventionellen Chromosomenanalyse beziehungsweise CGH (maximale Auflösung circa 2 bis 3 Mb) eine große Verbesserung dar. Ein Beispiel für eine submikroskopische Deletion ist in *Grafik 1* dargestellt.

Erste Studien zeigen, dass mit der hochauflösenden Array-CGH bei circa 7 % der Patienten mit unspezifischer MR und bei etwa 15 bis 20 % der Patienten mit zusätzlichen klinischen Auffälligkeiten ursächliche Chromosomenveränderungen gefunden werden (10) (Ullmann, Kirchhoff et al., MPI für molekulare Genetik Berlin, unveröffentlichte Daten). Diese Methode erlaubt damit die Detektion fast doppelt so vieler unbalancierter Aberrationen wie die herkömmliche Chromosomenanalyse. Der Ausschluss beziehungsweise Nachweis submikroskopischer Veränderungen sollte deshalb ebenso wie die konventionelle Chromosomenanalyse zum diagnostischen Standardrepertoire bei idiopathischer mentaler Retardierung gehören. Derzeit können weltweit nur wenige Laboratorien Array-CGH-Untersuchungen mit einer Auflösung von 100 kb durchführen. Man kann bald damit rechnen, dass kommerzielle Varianten dieser Technik (Oligonukleotid-Array-CGH, Single nucleotide polymorphism-Chips) eingeführt und die Kosten auf unter 500 Euro pro Analyse gesenkt werden. Hinderlich für die Routinediagnostik ist derzeit noch die Abgrenzung funktionell

relevanter Veränderungen gegenüber neutralen Varianten beziehungsweise Polymorphismen. Die Variabilität des menschlichen Genoms im submikroskopischen Bereich ist unerwartet hoch, und die sichere Beurteilung der pathogenetischen Relevanz spezifischer Veränderungen wird vielfach erst möglich sein, nachdem man viele Patienten und gesunde Kontrollpersonen untersucht hat.

### Balancierte chromosomale Rearrangements

Neben den unbalancierten Chromosomenaberrationen, bei denen genetisches Material verloren geht oder hinzugewonnen wird, können auch balancierte chromosomale Umbauten (Rearrangements) zu mentaler Retardierung führen, wenn durch die Umlagerungen Gene unterbrochen oder in ihrer Expression beeinträchtigt werden. Balancierte Umbauten sind Translokationen (Stücktausch zwischen verschiedenen Chromosomen) oder Inversionen (Umbauten innerhalb eines Chromosoms). Circa 6 % aller neu entstandenen Rearrangements sind mit Krankheiten assoziiert, und bei der Hälfte dieser Fälle sind dabei Chromosomenbrüche in den Genen die Ursache, die mit der Krankheit in Verbindung gebracht werden (11). Die molekulare Charakterisierung derartiger Veränderungen ist sehr interessant, weil sie Rückschlüsse auf die beteiligten Gene erlaubt und so entscheidend zum Verständnis der Mechanismen beiträgt, die beim Menschen zu geistiger Behinderung führen (*Grafik 2*) (12–14).

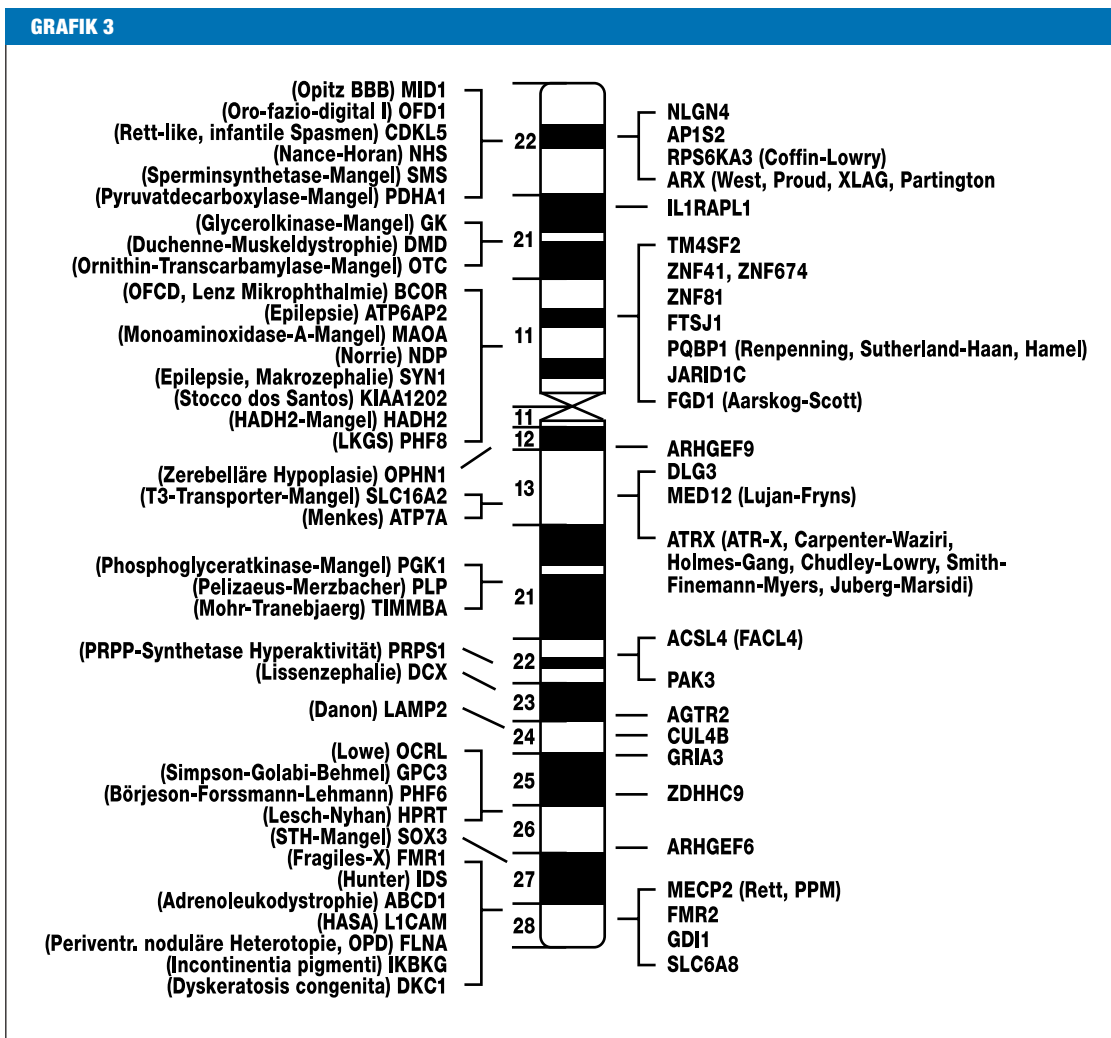
### X-chromosomale mentale Retardierung

Knaben sind signifikant häufiger von mentaler Retardierung betroffen als Mädchen (Geschlechterverhältnis männlich : weiblich = 1,4 : 1 für schwere MR und 1,9 : 1 für milde MR) (16). Dies liegt zum Teil an X-chromosomalen Gendefekten. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass bei circa 10 % aller Knaben mit mentaler Retardierung diese Ursache vorliegt (17).

Das Fragile-X-Syndrom ist die häufigste X-chromosomale Form der MR. Patienten mit diesem Syndrom haben einen großen Kopfumfang, große Ohren, ein prominentes Kinn und ein vergrößertes Hodenvolumen. Das Krankheitsbild ist jedoch variabel und erst ab der Pubertät voll ausgeprägt. Deshalb sollte man bei allen Knaben mit mentaler Retardierung, insbesondere bei familiärem Auftreten, differenzialdiagnostisch an das Fragile-X-Syndrom denken. Auch Mädchen können am Fragile-X-Syndrom erkranken, allerdings beobachtet man bei ihnen weniger charakteristische Merkmale. Der Gendefekt (Trinukleotidrepeatverlängerung im FMR1-Gen) ist seit 1991 bekannt und kann mit einem einfachen molekulargenetischen Test festgestellt werden (18).

Das Fragile-X-Syndrom ist bei circa 25 % aller Familien mit eindeutig X-chromosomal vererbter mentaler Retardierung vergesellschaftet. In den letzten Jahren hat man viele weitere Gendefekte sowohl bei syndromalen Formen der X-chromosomalen MR (zum Beispiel Coffin-Lowry-Syndrom, ATRX-Syndrom) als auch bei

GRAFIK 3



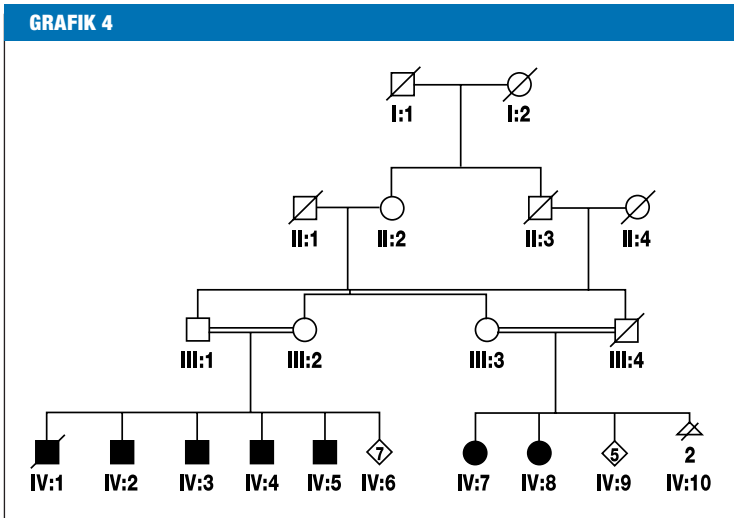
Lokalisation der XLMR-Gene auf dem X-Chromosom. Linke Seite: Gene, bei denen Mutationen zu syndromalen XLMR-Formen führen. Rechte Seite: Gene, in denen Mutationen bei Patienten mit nichtsyndromaler XLMR gefunden wurden.

nichtsyndromalen Formen aufgeklärt (Grafik 3) (19). Viele klinisch unterscheidbare syndromale Formen der XLMR lassen sich jeweils einem einzigen Gen zuordnen. Demgegenüber kommen für nichtsyndromale Formen Defekte vieler verschiedener Gene infrage. Bis heute kennt man bereits mehr als 20 solcher Gene. In der Praxis ist es aber selbst bei Patienten mit familiärer MR unwahrscheinlich, in einem dieser Gene eine Mutation zu finden. Die Routinediagnostik zum Ausschluss spezifischer Gendefekte ist daher mit den aktuellen kostspieligen Verfahren kaum zu rechtfertigen. Durch neue diagnostische Methoden sollte sich dies bald ändern. Derzeit werden alternative Methoden der (Re)-Sequenzierung entwickelt, die ein deutlich preiswerteres Mutationsscreening ermöglichen sollen. Das Europäische XLMR-Konsortium (EUOMRX; [www.euomrx.com](http://www.euomrx.com)) hat sich zum Ziel gesetzt, durch die systematische Erfassung und Analyse von Familien mit X-chromosomaler MR (bis jetzt > 500 Familien) zur Aufklärung von mehr als 90 % aller Gendefekte bei XLMR beizutragen. Die bis jetzt bekannten Gene sind zusammen für circa 50 % aller Fälle mit nichtsyndromaler XLMR verantwortlich.

### Autosomal rezessive Gendefekte

Bei den autosomal rezessiv vererbten Formen der mentalen Retardierung sind Stoffwechselerkrankungen am besten untersucht. Die Phenylketonurie (PKU) ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung in Deutschland (Inzidenz 1:10 000 Neugeborene). Bei der PKU ist der Abbau der Aminosäure Phenylalanin eingeschränkt, und die Akkumulation toxischer Metabolite stört unbehindert die Hirnentwicklung. Mit dem Neugeborenen-screening werden in Deutschland nahezu alle PKU-Patienten bereits in den ersten Lebenstagen diagnostiziert, und die konsequente phenylalaninarme Ernährung ermöglicht eine normale psychische Entwicklung. Die PKU ist damit eine der wenigen erfolgreich therapierbaren monogenen Erkrankungen (20).

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl anderer autosomal rezessiver MR-Syndrome (zum Beispiel Bardet-Biedl-Syndrom, Cohen-Syndrom), bei denen die Gendefekte in den letzten Jahren aufgeklärt werden konnten. Sie verursachen Störungen in unterschiedlichen Organen (21, 22). Bis jetzt sind jedoch nur wenige Gene für die häufige nichtsyndromale (unspezifische) geistige Behinderung bekannt. Untersuchungen an über 100



Stammbaum einer konsanguinen (blutsverwandten) Familie mit mehreren Kindern, die an autosomal-rezessiver mentaler Retardierung und Mikrozephalie erkrankt sind (dunkle Symbole). Kopplungsuntersuchungen in dieser Familie führten zum Nachweis einer homozygoten Mutation im MCPH1-Gen (23).

konsanguinen (blutsverwandten) iranischen Familien deuten auf eine ausgeprägte genetische Heterogenität hin (Grafik 4) (23, 24). Die Aufklärung der einzelnen Gendefekte wird – analog zur Situation beim X-Chromosom – erst dann Konsequenzen für die Routinediagnostik haben, wenn kostengünstigere Methoden des Mutationsscreenings verfügbar sind.

**Autosomal dominante MR**

Die Kenntnisse über Gendefekte bei autosomal dominanter mentaler Retardierung beschränken sich fast ausschließlich auf syndromale Formen. Die Aufklärung der unspezifischen autosomal dominanten MR wird dadurch erschwert, dass sich die Patienten nur in Ausnahmefällen fortpflanzen und deshalb keine großen Stammbäume für Kopplungsuntersuchungen existieren. In der Mehrzahl handelt es sich daher vermutlich um Neumutationen. Die bislang bekannten Gene sind fast alle durch die Analyse balancierter Chromosomenaberrationen oder sehr kleiner chromosomaler Deletionen identifiziert worden.

**Genetische Diagnostik bei MR-Patienten**

Nachdem offensichtliche nichtgenetische Ursachen ausgeschlossen worden sind, sollten Patienten mit mentaler Retardierung einem Facharzt für Humangenetik oder einem auf medizinische Genetik spezialisierten Kinderarzt vorgestellt werden. Dort erfolgt zunächst eine klinisch-genetische Untersuchung, um sie zu einem bekannten syndromalen Krankheitsbild zuzuordnen. Wenn klinische Hinweise auf ein bestimmtes Syndrom vorliegen, erfolgen zielgerichtete zytogenetische, molekulargenetische oder biochemische Untersuchungen, sofern entsprechende Tests zur Verfügung stehen.

In vielen Fällen lassen sich jedoch bei den Patienten keine zusätzlichen Dysmorphiezeichen oder andere Auffälligkeiten feststellen, oder sie sind so unspezi-

fisch, dass man sie keinem bekannten Syndrom zuordnen kann. Da mentale Retardierung in Deutschland aufgrund kleiner Familien überwiegend sporadisch auftritt, geben die Stammbauminformationen nur selten Hinweise auf einen bestimmten Erbgang.

Bei allen Patienten mit nichtsyndromaler (unspezifischer) mentaler Retardierung sollte eine Chromosomenanalyse erfolgen. Bei Knaben ist eine Testung auf das Fragile-X-Syndrom auch dann sinnvoll, wenn (noch) keine typischen klinischen Merkmale vorliegen. Bei Familien mit Hinweis auf X-chromosomale mentale Retardierung (mindestens 2 männliche Betroffene, Vererbung über die gesunde Mutter) sollte auch ein Ausschluss der bekannten X-chromosomalen Gendefekte erwogen werden, wofür sich aus Kostengründen die Einbeziehung in laufende internationale Forschungsprojekte anbietet (Kontakt über die Autoren). Auch wenn alle diagnostischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind, können derzeit nur bei circa 50 % der Patienten mit schwerer MR eindeutige Ursachen festgestellt werden. Bei Patienten mit milder MR ist der Anteil mit klarer Diagnose noch niedriger (2). Auch wenn es derzeit für die meisten Formen der genetisch bedingten MR keine kausalen Therapien gibt, ist der diagnostische Aufwand gerechtfertigt – auch unabhängig von familienberaterischen Gesichtspunkten wie der Prognose und dem Wiederholungsrisiko. Der Nachweis eines Gendefekts erleichtert es den Eltern, die Erkrankung zu akzeptieren und damit zum Beispiel in Selbsthilfegruppen aktiv zuzugehen.

**Genetische Beratung und Wiederholungsrisiko**

Häufig stellen die Eltern eines Kindes mit geistiger Behinderung die Frage nach dem Wiederholungsrisiko. Liegt bei dem Patienten ein erkennbares Syndrom vor, kann das Wiederholungsrisiko meist relativ genau angegeben werden. Bei nachgewiesenem Gendefekt besteht die Möglichkeit der Pränataldiagnostik. Ebenso erlaubt der Nachweis eines Gendefekts bei Kindern mit nicht-syndromaler MR eine präzise Angabe des Wiederholungsrisikos und vorgeburtliche genetische Untersuchungen. In den meisten Fällen kann kein Gendefekt festgestellt werden. Wenn keine positive Familienanamnese vorliegt, besteht für jedes weitere Kind ein circa achtprozentiges Risiko hinsichtlich einer mentalen Retardierung, sofern das erkrankte Kind eine unspezifische mentale Retardierung aufweist (25, e1). Diese gegenüber dem Basisrisiko von etwa 2 % für MR erhöhte Wiederholungswahrscheinlichkeit veranlasst die betroffenen Paare häufig, auf weitere Kinder zu verzichten. Eine präzisere Risikoabschätzung wird erst nach der Charakterisierung weiterer MR-Gene und darauf aufbauender umfassender Tests zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss genetischer Defekte möglich sein.

**Zusammenfassung und Ausblick**

Die diagnostischen Möglichkeiten bei genetisch bedingter mentaler Retardierung sind in den letzten Jahren durch die Einführung neuer, hochauflösender Methoden

zur Chromosomenanalyse und die Aufklärung zahlreicher monogener Erkrankungen sehr viel umfangreicher geworden. Sie klären aber trotzdem nur bei weniger als der Hälfte der Patienten den ursächlichen Defekt auf. Das größte Problem ist die häufige, bis jetzt aber wenig erforschte nichtsyndromale mentale Retardierung, bei der sich eine ausgeprägte genetische Heterogenität abzeichnet. Die Aufklärung der einzelnen MR-Gene wird dadurch limitiert, dass nur wenige Familien groß genug für Kopplungsanalysen sind und chromosomale Aberrationen entweder selten sind (zum Beispiel Translokationen) oder selten diagnostiziert werden (zum Beispiel Mikrodeletionen). Es ist deshalb umso wichtiger, geeignete Familien und Patienten an spezialisierten Forschungszentren zu erfassen. Dies ist der entscheidende Schritt, um neue MR-Gene zu identifizieren.

Die Aufklärung der molekularen Ursachen der MR wird neben der Bedeutung für die genetische Beratung und Diagnostik auch in Zukunft wichtige Beiträge zum Verständnis des zentralen Nervensystems leisten. Erfolgreiche pharmakologische Experimente an Tiermodellen für MR lassen langfristig wirkungsvolle Therapien auch beim Menschen möglich erscheinen. Bei einem Drosophila-Modell für Fragiles-X-Syndrom ließen sich durch die Behandlung mit Antagonisten für metabotrope Glutamatrezeptoren sowohl strukturelle Veränderungen an den Nervenzellen als auch krankhafte Verhaltensmuster korrigieren (e2). Verhaltensbiologische Versuche haben gezeigt, dass sich eine stimulierende Umwelt auch bei Mausmodellen für Down-Syndrom und Fragiles-X-Syndrom positiv auf die kognitiven Fähigkeiten auswirkt (e3). Diese Beobachtungen unterstreichen den Nutzen einer möglichst früh einsetzenden intensiven Förderung mental retardierter Kinder und damit die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnosestellung.

**Interessenkonflikt**

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 27. 6. 2006; revidierte Fassung angenommen: 12. 12. 2006

**LITERATUR**

1. Leonard H, Wen X: The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 117–34.
2. Chelly J, Khelifaoui M, Francis F et al.: Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 701–13.
3. Chiurazzi P, Oostra BA: Genetics of mental retardation. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 529–35.
4. Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1281–9.
5. Carpenter NJ: Molecular cytogenetics. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8: 135–46.
6. Horsthemke B, Buiting K: Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 292–9.
7. Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P et al.: Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet* 2006; 43: 478–89.
8. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S et al.: Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes and Cancer* 1997; 20: 399–407.

9. Pinkel D, Seagraves R, Sudar D et al.: High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998; 20: 207–11.
10. de Vries BB, Pfundt R, Leisink M et al.: Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 606–16.
11. Warburton D: De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 995–1013.
12. Bugge M, Bruun-Petersen G, Brondum-Nielsen K et al.: Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype-phenotype delineation in man. *J Med Genet* 2000; 37: 858–65.
13. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A et al.: Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1401–11.
14. Shoichet SA, Hoffmann K, Menzel C et al.: Mutations in the ZNF41 gene are associated with cognitive deficits: identification of a new candidate for X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1341–54.
15. Stankiewicz P, Lupski JR: Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet* 2002; 18: 74–82.
16. Penrose L: A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect. London: Medical Research Council, 1938.
17. Ropers HH: X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 260–9.
18. Vincent A, Heitz D, Petit C et al.: Abnormal pattern detected in fragile-X patients by pulsed-field gel electrophoresis. *Nature* 1991; 349: 624–6.
19. Ropers HH, Hamel BC: X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 46–57.
20. Kahler SG, Fahey MC: Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117: 31–41.
21. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A et al.: Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1359–69.
22. Beales PL: Lifting the lid on Pandora's box: the Bardet-Biedl syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 315–23.
23. Garshasbi M, Motazacker MM, Kahrizi K et al.: SNP array-based homozygosity mapping reveals MCPH1 deletion in family with autosomal recessive mental retardation and mild microcephaly. *Hum Genet* 2006; 118: 708–15.
24. Najmabadi H, Motazacker MM, Garshasbi M et al.: Homozygosity mapping in consanguineous families reveals extreme heterogeneity of non-syndromic autosomal recessive mental retardation and identifies 8 novel gene loci. *Hum Genet* 2007; 121: 43–8.
25. Basel-Vanagaite L, Attia R, Yahav M et al.: The CC2D1A, a member of a new gene family with C2 domains, is involved in autosomal recessive non-syndromic mental retardation. *J Med Genet* 2006; 43: 203–10.

**Anschrift für die Verfasser**

Dr. med. Andreas Tzschach  
 Max-Planck-Institut für molekulare Genetik  
 Ihnestraße 73  
 14195 Berlin  
 E-Mail: tzschach@molgen.mpg.de



The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt.de/english](http://www.aerzteblatt.de/english)

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/it2007](http://www.aerzteblatt.de/it2007)

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Genetik der mentalen Retardierung

Andreas Tzschach, Hans-Hilger Ropers

## LITERATUR INTERNET

- e1. Van Naarden Braun K, Autry A, Boyle C: A population-based study of the recurrence of developmental disabilities-Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1991–94. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19: 69–79.
- e2. McBride SM, Choi CH, Wang Y et al.: Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome. *Neuron* 2005; 45: 753–64.
- e3. Nithianantharajah J, Hannan AJ: Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 697–709.
- e4. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M et al.: Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1149–54.