

gibt ca. 5% an [27]. Hierbei muss in Betracht gezogen werden, dass bei einer unbekanntem Anzahl von Patienten klinische Syndromdiagnosen gestellt und im Laufe der Jahre nach Identifikation des entsprechenden Gens durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt wurden.

Ergebnisse erster Studien zur Ätiologie nicht syndromaler schwerer geistiger Behinderung, die mithilfe neuer Technologien (Exomsequenzierung) durchgeführt wurden, lassen vermuten, dass ein deutlich größerer Anteil der nicht familiären Fälle geistiger Behinderung auf jeweils sehr seltene, monogene Veränderungen zurückzuführen ist [10], [28]. In den beiden genannten Studien wurden in 16% bzw. ca. 50% krankheitsrelevante Mutationen nachgewiesen, meist *de novo* und oft in bereits bekannten Genen, allerdings mit einer anderen als der bisher bekannten phänotypischen Ausprägung. Der Anteil autosomal-rezessiv erblicher Formen schwerer geistiger Behinderung scheint in Populationen ohne Konsanguinität sehr gering zu sein. Die Ergebnisse müssen anhand weiterer Untersuchungen erhärtet werden und Daten zu den durch genomweite Analysen nachweisbaren Ursachen leichter geistiger Behinderung stehen noch aus. Aktuell wird in einigen Laboren eine Panel-Diagnostik zum Nachweis monogener Ursachen geistiger Behinderung erprobt (Kap. 15.6.2).

Zu den monogenen Ursachen zählen auch die im Folgenden separat aufgeführten X-chromosomalen Formen der geistigen Behinderung sowie die angeborenen Stoffwechselerkrankungen, wobei Letztere primär biochemisch oder enzymatisch nachgewiesen werden und dann ggf. eine genetische Konfirmationsdiagnostik erfolgt.

### 13.2.4 X-chromosomale geistige Behinderung

2012 sind Mutationen in über 100 Genen auf dem X-Chromosom identifiziert (XLID-Gene), die eine syndromale oder eine unspezifische, nicht syndromale (d.h. dass außer der geistigen Behinderung keine weiteren Auffälligkeiten vorliegen) geistige Behinderung verursachen. Erschwerend kommt hinzu, dass für mehrere Gene sowohl syndromale wie nicht syndromale Formen der geistigen Behinderung beschrieben wurden [20].

Durch Veränderungen X-chromosomaler Gene hervorgerufene Formen geistiger Behinderung manifestieren sich oft ausschließlich oder in schwererer Ausprägung im **männlichen Geschlecht** und

sind hier für ca. 10% der Fälle geistiger Behinderung verantwortlich [31]. Trägerinnen dieser Mutationen sind selbst meist normal entwickelt oder zeigen eine geringere kognitive Einschränkung, haben aber aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs bei jeder Schwangerschaft ein Risiko von 25% für einen betroffenen Sohn. Von dieser Regel gibt es sehr seltene Ausnahmen wie das **EFMR-Syndrom** (EFMR: Epilepsy and mental Retardation limited to Females), das sich trotz X-chromosomaler Lokalisation des verantwortlichen *PCDH19*-Gens nur bei Frauen manifestiert [11].

Die bekannteste und häufigste Form X-gebundener geistiger Behinderung ist das **Fragile-X-Syndrom**, das für ca. 2,5% der Fälle sporadischer geistiger Behinderung im männlichen und ca. 1% der geistigen Behinderung im weiblichen Geschlecht verantwortlich ist. Es erklärt etwa 25% der Fälle X-chromosomaler geistiger Behinderung. Mutationen im *ARX*-Gen sind bei Jungen die zweithäufigste Ursache X-chromosomaler geistiger Behinderung und rufen ein breites Spektrum klinisch definierter Krankheitsbilder hervor [34]. *ARX*-Mutationen sind besonders bei einer Kombination mit Epilepsie oder bei Vorliegen einer Lissenzephalie, Balkenagenesie und/oder genitalen Anomalien in Betracht zu ziehen.

Mutationen in einigen wenigen XLID-Genen sind für das männliche Geschlecht letal und führen in der Regel nur bei Mädchen zu der betreffenden Krankheit. Dies gilt besonders für das **Rett-Syndrom** als Folge von *MECP2*-Mutationen, das nach der Trisomie 21 die zweithäufigste Ursache schwerer geistiger Behinderung bei Mädchen ist und etwa 1,5% der Fälle weiblicher geistiger Behinderung erklärt [22]. Mutationen in allen anderen XLID-Genen sind jeweils sehr seltene Ursachen einer geistigen Behinderung.

Vererbung und Pathogenese des **Fragile-X-Syndroms** sind in Kap. 3 beschrieben, aktuelle Übersichten zum Fragile-X-Syndrom finden sich z.B. in den Arbeiten von Pirozzi et al. [26] oder Bagni et al. [3]. Klinisches Hauptmerkmal ist die kognitive Beeinträchtigung als Folge der **Vollmutation** im *FMR1*-Gen und resultierendem Fehlen des Gensprodukts FMRP. Bei männlichen Personen mit einer Vollmutation besteht in aller Regel eine geistige Behinderung (IQ 30–50) und bei 50–60% der weiblichen Personen eine kognitive Beeinträchtigung in unterschiedlicher Ausprägung von einer Lernbehinderung bis hin zur schweren geistigen

Behinderung, meist jedoch eine leichte geistige Behinderung.

Man geht davon aus, dass die inkomplette Penetranz und Variabilität bei Frauen auf die zufällige X-Chromosominaktivierung und das Verhältnis aktiver zu inaktiver X-Chromosomen mit *FMR1*-Vollmutation im Hirngewebe zurückzuführen sind. Fakultativ können beim Fragile-X-Syndrom ein hohes Geburtsgewicht, ein prä- und postnatal großer Kopfumfang, besonders ab der Präpubertät eine charakteristische Fazies mit länglicher Gesichtsförmigkeit, ausgeprägtem Kinn und großen Ohren, eine Bindegewebschwäche mit Hypermobilität der Gelenke, weicher, etwas laxer Haut und Mitralklappenprolaps sowie postpubertär eine Makroorchidie bestehen. Verhaltensprobleme sind häufig und umfassen Hyperaktivität, Wutausbrüche und Störungen des Autismusspektrums, besonders postpubertär auch Schüchternheit und das Vermeiden von Blickkontakt. Einige Patienten mit Fragile-X-Syndrom entwickeln eine Epilepsie. Alle Merkmale des Fragile-X-Syndroms können, seltener und meist in milderer Ausprägung, auch bei Mädchen bzw. Frauen vorkommen.

Träger einer **Prämutation** (Kap. 3) können als Folge einer RNA-Toxizität verschiedene gesundheitliche Probleme entwickeln [14]. Ein dem Morbus Parkinson ähnliches Krankheitsbild mit progredienter Ataxie, Intentionstremor und assoziiertem kognitivem Abbau (FXTAS: Fragile-X-associated Tremor/Ataxia Syndrome) findet sich in einem Alter ab 50 bei rund 40% der männlichen und 16% der weiblichen Prämutationsträger. Erstes Symptom ist in der Regel der Tremor, ein Verlauf mit Demenz tritt bei Männern mit FXTAS deutlich häufiger auf als bei Frauen mit FXTAS. Mindestens 20% der Prämutationsträgerinnen haben eine prämatu-

re ovarielle Insuffizienz mit Eintritt der Menopause (oft deutlich) unter 40 Jahren (Kap. 6.3). Aufgrund der aktuellen Literatur findet sich bei Prämutationsträgern zudem mit erhöhter Wahrscheinlichkeit ein ganzes Spektrum von weiteren neurologischen (z.B. Epilepsie) und psychologischen/psychiatrischen Problemen, Verhaltensstörungen (besonders Attention Deficit Hyperactivity Disorder [ADHD]), endokrinologischen (z.B. Hypothyreose), immunologischen und anderen (z.B. Hypertonie) Krankheiten. Zukünftig müssen daher in der genetischen Beratung die Manifestationen des Prämutationsstatus ausführlicher berücksichtigt werden.

Zur **Behandlung** der klinischen Symptome des Fragile-X-Syndroms (ADHD, Autismus, Epilepsie) sind seit mehreren Jahren 2 verschiedene Ansätze Gegenstand genetischer und pharmakologischer Forschung [4]. Das Fehlen des FMRP-Proteins führt zu einer Deregulation der von metabotropen Glutamat-Rezeptoren (mGluR) abhängigen Proteinsynthese und damit zu Auswirkungen auf die synaptische Plastizität und zahlreiche neuronale Funktionen. Hier sind selektive mGluR-Inhibitoren (z.B. Fenobam) in klinischer Erprobung. Zum anderen sind Interaktionen mit dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Signalweg (GABA:  $\gamma$ -Aminobuttersäure) Grundlage der Erprobung von GABA-A-Rezeptor-Modulatoren.

Wegen des X-chromosomalen, auf Trinukleotidexpansionen beruhenden Erbgangs mit möglicher Antizipation und den unterschiedlichen klinischen Auswirkungen bei Prämutations- und Vollmutationsträgern kann die Geschichte einer Fragile-X-Familie unterschiedliche Facetten haben und der Stammbaum weit verzweigt sein (Fallbeispiel 13.1).

### Fallbeispiel 13.1

### B

#### Fragile-X-Syndrom

Anton ist das erste Kind junger Eltern. Er wurde in der 27. SSW per Sectio wegen mütterlicher Präeklampsie mit für die Schwangerschaftsdauer normalen Maßen geboren. Die neonatale Periode verlief ohne wesentliche Komplikationen. Die psychomotorische Entwicklung des Jungen verlief jedoch von Beginn an verzögert, insbesondere im Sprachbereich. Anton zeigte eine muskuläre Hypotonie und Knick-Plattfüße. Er erhielt Logopädie und Krankengymnastik, besuchte einen Frühförderkinder-

garten und war an ein Sozialpädiatrisches Zentrum angebunden. Der Entwicklungsrückstand wurde auf die Frühgeburt zurückgeführt.

Eine weitere Abklärung erfolgte erst mit gut 4 Jahren, als die Eltern erneut Kinderwunsch hatten. Anton zeigte sich als ein fröhliches, sehr lebhaftes und motorisch unruhiges Kind mit kurzer Aufmerksamkeitsspanne. Bei der körperlichen Untersuchung fielen lediglich die Hypotonie, überstreckbare kleine Gelenke sowie die inzwischen mit Orthesen versorgten Knick-Plattfüße auf.



Bei Aufnahme des Stammbaums (► Abb. 13.1) berichtete die Mutter von ihrer Schwester, bei der die Menopause bereits mit Mitte 30 eintrat. Ihr Vater, jetzt Anfang 70, habe in höherem Alter eine zunehmende Zitterigkeit und Gangunsicherheit entwickelt. Familienmitglieder mit geistiger Behinderung waren ihr nicht bekannt und erschlossen sich erst zu einem späteren Zeitpunkt nach einem Besuch des Großvaters: Eine Cousine von ihm hatte 2 geistig behinderte Söhne.

Bei Anton konnte eine *FMR1*-Vollmutation nachgewiesen werden, bei der Mutter zeigte sich eine Prämutation von ca. 120 CCG-Einheiten (Repeats). Somit bestand ein deutlich erhöhtes Risiko für weitere vom Fragile-X-Syndrom betroffene Kinder und die Frage der Pränataldiagnostik wurde besprochen. Die Schwester wünschte keine genetische Untersuchung. Die spätere Untersuchung von Antons Großvater ergab ebenfalls eine Prämutation (ca. 110 Repeats).

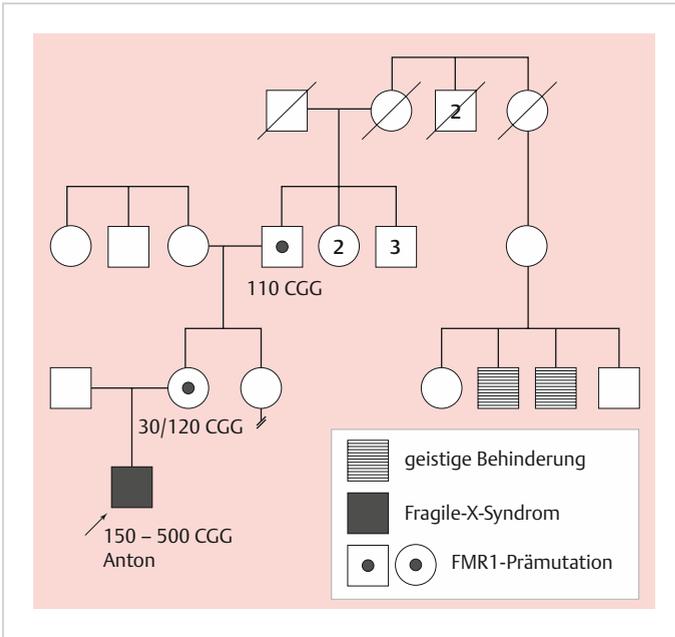


Abb. 13.1 Stammbaum von Antons Familie.

### 13.2.5 Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Angeborene Stoffwechselerkrankungen (IEM: Inborn Errors of Metabolism) sind insgesamt seltene Ursachen einer geistigen Behinderung und umfassen mehrere hundert monogen bedingte, in der überwiegenden Mehrzahl autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten. Sie erklären zusammen ca. 1% der Fälle von geistiger Behinderung in Europa. Bisher existieren keine Richtlinien zur Stoffwechseldiagnostik bei geistiger Behinderung. Da angeborene Stoffwechselerkrankungen jedoch potenziell behandelbar sind und ihre Diagnose Aussagen zur Prognose, dem Wiederholungsrisiko und den Möglichkeiten der Pränataldiagnostik erlaubt, ist die

**Stoffwechseldiagnostik** Teil der Abklärung bei geistiger Behinderung.

Angeborene Stoffwechselerkrankungen, die entweder zu unspezifischer geistiger Behinderung oder zu Krankheitsbildern mit geistiger Behinderung als Hauptmerkmal führen können, sowie deren Diagnostik finden sich in ► Tab. 13.2. Sie werden mit Ausnahme der PKU auch durch das 2004 eingeführte erweiterte Neugeborenen-Screening [6] nicht erfasst.

Besteht ein progredienter Krankheitsverlauf, liegen neben der geistigen Behinderung andere Symptome vor (z. B. Verhaltensauffälligkeiten oder psychiatrische Erkrankungen, neurologische Symptome, Auffälligkeiten im kranialen MRT, am Auge oder anderen Organen) oder besteht eine Multisystemerkrankung, ist ein **stufenweises Vor-**

Tab. 13.2 Wichtige angeborene Stoffwechselerkrankungen mit geistiger Behinderung als Hauptmerkmal (Quelle: [25]).

| Stoffwechselerkrankung   | OMIM    | Erbgang | Biochemische Diagnostik  |
|--|---------|---------|--|
| <b>Kreatin-Mangel-Syndrome</b>   |         |         |  |
| Kreatin-Transporter-Mangel   | 300 352 | XL      | Guanidino-Verbindungen im Urin   |
| GAMT-Mangel  | 601 240 | AR      |  |
| AGAT-Mangel  | 602 360 | AR      |  |
| <b>Lysosomale Speicherkrankheiten</b>  |         |         |  |
| MPS III (Sanfilippo), bes.   |         | AR      | Urin: Ausscheidung GAG + Elektrophese                                    |
| • MPS III B  | 252 920 |         |  |
| • MPS III A  | 252 900 |         |  |
| β-Mannosidose  | 248 510 | AR      | Oligosaccharide im Urin, Enzymaktivität in Leukozyten und Plasma         |
| <b>Zerebrale Organoazidopathien</b>  |         |         |  |
| 4-Hydroxybutyrazidurie   | 271 980 | AR      | organische Säuren im Urin, Enzymaktivität in Leukozyten und Fibroblasten |
| L-2-Hydroxyglutarazidurie  | 236 792 | AR      | organische Säuren im Urin  |
| <b>Störungen im Aminosäurenstoffwechsel</b>  |         |         |  |
| Phenylketonurie  | 261 600 | AR      | Aminosäuren im Plasma  |
| Homocystinurie   | 236 200 | AR      | Homocystein im Plasma, Brandprobe im Urin                                |
| <b>Erbliche Glykosylierungsstörungen</b>   |         |         |  |
| Phosphomannomutase-Mangel (CDG 1a)   | 212 065 | AR      | isoelektrische Fokussierung von Transferrin im Serum                     |
| <b>Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels</b>   |         |         |  |
| ADSL-Mangel  | 103 050 |         | Purine/Pyrimidine im Urin  |
| Dihydropyrimidin-Dehydrogenasemangel   | 274 270 |         |  |
| <b>Weitere</b>   |         |         |  |
| Smith-Lemli-Opitz-Syndrom  | 270 400 |         | 7-Dehydrocholesterol im Plasma   |
| Harnstoffzyklusdefekte, z. B. OTC-Mangel   | 311 250 |         | Aminosäuren im Plasma und Urin, Orotsäure im Urin                        |
| ADSL: Adenylosuccinat-Lyase; AR: autosomal-rezessiv; GAG: Glucosaminoglykane; MPS: Mucopolysaccharidose; XL: X-gebunden (X-linked) |         |         |  |

gehen angezeigt. In Absprache mit einem Stoffwechselzentrum sollte dann eine hypothesengeleitete Abklärung erfolgen.

### Merke

### M!

Generell empfiehlt sich in Zweifelsfällen Rücksprache mit auf dem Gebiet der angeborenen Stoffwechselerkrankungen besonders ausgewiesenen Kollegen.

## 13.3 Abklärung bei geistiger Behinderung

In Anbetracht der Vielzahl möglicher Ursachen einer signifikanten Entwicklungsstörung oder geistigen Behinderung stellt eine zielgerichtete medizinische Abklärung eine Herausforderung dar, die nur in einem guten **interdisziplinären Netz** zu leisten ist. Sie umfasst die im Folgenden aufgeführten Schritte.

### 13.3.1 Eigenanamnese

Das Erheben der Vorgeschichte fokussiert folgende Aspekte:

- **Schwangerschaft:** Auffälligkeiten im Ultraschall, Fruchtwassermenge, Kindsbewegungen, Hinweise auf vorgeburtliche Schädigungen (Infektionen, Alkoholabusus, Medikamente, anderweitige Teratogene)
- **Geburt:** Hinweise für perinatale Schädigungen (Frühgeburtlichkeit, Asphyxie, auffällige Apgar- oder Nabelschnur-pH-Werte), Geburtsmaße (Gewicht, Länge, Kopfumfang), angeborene Fehlbildungen, Neugeborenen-Screening
- **Entwicklung:** Beginn und Verlauf der Entwicklungsstörung, Hinweise für krisenhafte Verschlechterung oder Regression, Wachstum
- **Aktuelle Situation:** Entwicklungsstand, Betreuung, Fördermaßnahmen
- **Zusätzliche Erkrankungen**

Die genannten Informationen können besonders bei Abklärung im Rahmen einer interdisziplinären Sprechstunde, z. B. über ein SPZ (Kap. 13.6) vorab durch einen Fragebogen erhoben werden und bilden dann den Ausgangspunkt der weiteren Anamnese. Anzufordern bzw. einzusehen sind Vorbefunde und das gelbe Vorsorgeheft. Fotos aus der Säuglingszeit und den ersten Kinderjahren können sehr hilfreich sein. Sie geben einen Eindruck von der Entwicklung des Wachstums sowie kleiner und großer physischer Auffälligkeiten, helfen z. B. bei der Unterscheidung primärer von sekundärer Mikrozephalie und der Unterscheidung von Malformationen und sekundären Deformationen. Einige Syndrome sind in jungem Alter einfacher zu erkennen (z. B. Wolf-Hirschhorn-Syndrom, 4p-Syndrom, Deletion 4p16.3), andere im fortgeschrittenen Kindes- oder Jugendalter (z. B. Sanfillipo, MPSIII [MPS: Mukopolysaccharidose]).

### 13.3.2 Familienanamnese

Bei der Familienanamnese ist besonders zu fragen nach:

- **Entwicklungshistorie** von Eltern und Geschwistern, Schulabschluss der Eltern
- **Stammbaum:** Konsanguinität der Eltern, Hinweise für X-chromosomale geistige Behinderung, multiple Aborte, Entwicklungsstörungen und angeborene Fehlbildungen in der Familie
- **Ethnischem Hintergrund**

- **Fotos** der Eltern, idealerweise Aufnahmen etwa im gleichen Alter wie das des untersuchten Kindes, sowie Fotos der Geschwister, da sie die wichtige Unterscheidung erleichtern zwischen richtungsweisenden Dismorphiezeichen und familiären Merkmalen ohne weitere Bedeutung.

### 13.3.3 Entwicklungstestung

#### Cave



Bei der Beurteilung der Entwicklung eines Kindes anhand der von Eltern und Ärzten gerne verwendeten „Meilensteine“ der motorischen, sprachlichen und kognitiven Entwicklung ist Vorsicht geboten. Diese erlaubt nur eine grobe Einschätzung des Entwicklungsstands und führt aufgrund der großen Altersstreuung der Entwicklungsschritte möglicherweise zu einer verzögerten Diagnosestellung einer Entwicklungsstörung.

Nur bei ca. 30% der entwicklungsauffälligen Kinder erfolgte eine korrekte Einschätzung aufgrund von Fragebögen, die die Eltern anhand der Meilensteine ihres Kindes ausgefüllt hatten [9].

Eine standardisierte Entwicklungstestung ist in der Regel Voraussetzung für eine reelle Einschätzung des Entwicklungsstands und für ein Ausloten des Entwicklungsprofils. Im frühen Kindesalter findet der Bayley-Entwicklungstest (derzeit in der Version III) häufig Anwendung, im Vorschulalter die Testverfahren WPPSI-III und SON-R und im Schulalter HAWIK-IV oder K-ABC. Im Erwachsenenalter stehen multiple Intelligenz- und Funktionstests zur Verfügung, z. B. WAIS-IV.

### 13.3.4 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung inkl. der Bedeutung von Dismorphiezeichen und kleinen Anomalien wird eingehend in Kap. 4 beschrieben. Eine orientierende neurologische und internistische Untersuchung ist Bestandteil der körperlichen Untersuchung, sofern sie nicht z. B. im Rahmen einer interdisziplinären Sprechstunde durch einen Fachspezialisten durchgeführt wird. Bezüglich der Abklärung von Entwicklungsstörungen verdienen besondere Aufmerksamkeit:

- **Verhaltensbeobachtung** (Kap. 13.4.4)
- **Auxologie:** Erfassung und Dokumentation der Wachstumsparameter Körperlänge, Gewicht und

Kopfumfang im Verlauf, Erfassen der Proportionen (z. B. durch Bestimmen der Ratio Spannweite zu Körperlänge sowie oberes zu unterem Körpersegment), Beurteilung der Symmetrie

- alle **Dysmorphiezeichen** und kleinen Anomalien sowie generell Auffälligkeiten an Haut, Haaren und Zähnen (ektodermale Derivate)

### Praxistipp



Pigmentauffälligkeiten können sich bei Untersuchung mit der Wood-Lampe deutlicher darstellen.

Eine sorgfältige klinische Untersuchung ist zusammen mit der apparativen oder klinischen Zusatzdiagnostik durch Kollegen anderer Fachrichtungen Grundlage jeder **Phänotypisierung**. Erfahrungen mit neuen Technologien in der medizinischen Genetik, z. B. der Array-Diagnostik, haben gezeigt, dass eine sorgfältige Phänotypisierung insbesondere auch zur Interpretation der Befunde unentbehrlich ist.

### 13.3.5 Klinische Zusatzdiagnostik

Eine pädiatrische Grundabklärung sowie ein **Hörtest** (otoakustische Emissionen [OAE], Hirnstammaudiometrie [BERA]) und eine Untersuchung durch den **Augenarzt** (Sehschärfe, Augenhintergrund) finden auf Veranlassung des Kinderarztes meist im Vorfeld einer humangenetischen Abklärung statt. Je nach Fragestellung ist eine augenärztliche Zusatzdiagnostik erforderlich, z. B. eine Elektrotretinografie (ERG) bei Verdacht auf Retinitis pigmentosa im Rahmen verschiedener Syndrome (z. B. Cohen-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom) oder eine Spaltlampenuntersuchung bei Verdacht auf NF1.

Zur Durchführung einer **kranialen MRT** bei ungeklärter geistiger Behinderung bestehen keine Leitlinien und in der Literatur uneinheitliche Empfehlungen. Strukturelle Hirnfehlbildungen können ein wichtiger Befund bei Patienten mit globalem Entwicklungsrückstand bzw. geistiger Behinderung sein und umfassen u. a. kortikale Dysplasien, deren Klassifikation 2012 revidiert wurde [5]. Oft liegen dann allerdings auch eine Epilepsie oder weitere klinische Symptome vor. Bei unspezifischer geistiger Behinderung, Normozephalie und dem Fehlen einer Epilepsie oder einer anderweitigen

gen fokalen neurologischen Symptomatik führt eine MRT nur in wenigen Fällen zu richtungsweisenden Befunden, hier sind unspezifische Veränderungen häufiger [23], [36].

Besteht eine Mikro-/Makrozephalie (Kap. 13.4.1) oder z. B. Epilepsie, sind besonders bei schwerer geistiger Behinderung in durchschnittlich 30% MRT-Auffälligkeiten zu erwarten, die allerdings nur zu einem kleinen Teil ätiologisch richtungsweisend sind. Neuere Daten stehen aus und sind insbesondere in Anbetracht des drastischen Anstiegs im Nachweis von bei Hirnfehlbildungen involvierten Genen interessant. In jedem Fall ist eine MRT einer CT vorzuziehen und zu berücksichtigen, dass sich z. B. Migrationsstörungen erst im Alter von 2 Jahren zuverlässig darstellen.

### Merke

M!

Bei Mangel an konkreten Verdachtsdiagnosen ist eine kraniale MRT in aller Regel Bestandteil der Abklärung einer geistigen Behinderung.

Eine (Schlaf-)Elektroenzephalografie (EEG) ist bei Verdacht auf Epilepsie sowie bei der Verdachtsdiagnose von Syndromen mit spezifischen EEG-Veränderungen (z. B. Angelman-Syndrom) indiziert, eine neurophysiologische Diagnostik (Nervenleitgeschwindigkeit [NLG], somatosensorisch evozierte Potenziale [SEP], EMG) bei neuromuskulären Symptomen, Röntgen der Handwurzel zusammen mit endokrinologischen Untersuchungen bei Kleinwuchs (Kap. 10.2). Skelettale Auffälligkeiten können weitere Röntgenaufnahmen erforderlich werden lassen.

Bei **Auffälligkeiten**, z. B. an **Haut** oder **Zähnen**, sind Mitbeurteilungen durch die entsprechenden Kollegen anderer Fachrichtungen notwendig. Besonders im zahnärztlichen Bereich hat sich die Untersuchung durch einen Fachzahnarzt für Kinder- und Jugendzahnmedizin mit besonderer Expertise im Umgang mit behinderten Kindern bewährt. Insgesamt spiegelt die Vielfalt evtl. erforderlicher Zusatzdiagnostik die starke Interdisziplinarität auf dem Gebiet der Abklärung von Entwicklungsstörungen wider.

## 13.3.6 Genetische Untersuchungen

### Klassische und molekulare Zytogenetik

Da Chromosomenstörungen insgesamt häufige Ursachen einer geistigen Behinderung sind (Kap. 13.2) und im Falle einer familiären Chromosomenstörung mit einem erhöhten Wiederholungsrisiko einhergehen, gehört eine sorgfältige zytogenetische Abklärung zur genetischen Basisdiagnostik bei globaler Entwicklungsstörung und geistiger Behinderung.

Bei klinischem Verdacht auf ein mit der klassischen Chromosomenanalyse oder mit gerichteter FISH-Analyse nachweisbares Krankheitsbild, etwa Trisomie 21 oder ein gut umschriebenes Mikrodeletionssyndrom (► Tab. 13.1), sollte als erster Schritt eine klassische zytogenetische Untersuchung (Kap. 14.1), ggf. mit FISH-Analyse (Kap. 14.2), erfolgen. In einigen Laboren wird generell noch zuerst eine klassische (mikroskopische) Chromosomenanalyse durchgeführt. Fehlt eine spezifische Verdachtsdiagnose, wird aus Gründen der Arbeitsökonomie jedoch vielerorts bereits als erster Schritt eine Array-Diagnostik (Kap. 14.3) veranlasst [13]. Mit der Array-Analyse werden alle mit der klassischen mikroskopischen Analyse nachweisbaren **unbalancierten** Chromosomenstörungen sowie genomweit Mikrodeletionen und -duplikationen erfasst. Zu berücksichtigen ist bei dieser Vorgehensweise allerdings:

- Seltene Fälle einer balancierten Chromosomenstörung und niedriggradige Mosaik als Ursache von Entwicklungsstörungen (Kap. 14.1) sowie zugrunde liegende komplexe Rearrangements werden mit der Array-Analyse nicht erfasst.
- Bei Nachweis besonders einer Deletion können die Bestätigungsdiagnostik und sich anschließende Familienuntersuchungen oft mit FISH erfolgen und bei zuvor erfolgter klassischer Zytogenetik kann auf vorliegende Präparate zurückgegriffen werden.
- Nebenbefunde können erhoben werden, die eine Bedeutung über die Fragestellung hinaus beim betroffenen Kind haben, sowie unklare Befunde, die ggf. die Einbeziehung der Eltern in die Analyse notwendig machen (Kap. 14.3).

Wird mit Methoden der klassischen Zytogenetik oder der molekularen Karyotypisierung eine Chromosomenstörung nachgewiesen, ist durch eine

Untersuchung der Eltern zu klären, ob es sich um eine *de novo*-Aberration handelt oder um eine Chromosomenaberration, die auf einer **familiären Chromosomenstörung** beruht. Für viele Chromosomenstörungen liegen Daten vor, mit welcher Wahrscheinlichkeit von einer familiären Chromosomenstörung auszugehen ist, z. B. für:

- Trisomie 21: familiäre Translokation in 1–2 %
- 4p-(Wolf-Hirschhorn)-Syndrom: in 10 %
- 5p-(Cri-du-Chat-Syndrom): in < 10 %
- 18p-Syndrom: familiäre Translokation in ca. 1/3
- Mikrodeletion 22q11.2: ererbt in 7 %
- Subtelomere Deletionen allgemein: familiär (meist Translokationen) in ca. 1/3

### Molekulargenetik

Ein **Fragile-X-Syndrom** ist als häufigste monogene Ursache einer geistigen Behinderung und im Hinblick auf die Bedeutung für die Familie immer in Erwägung zu ziehen. Wegen des sehr variablen Phänotyps sollte eine molekulargenetische FraX-Diagnostik bei ungeklärter geistiger Behinderung großzügig angefordert werden und immer dann erfolgen, wenn die Klinik mit einem Fragile-X-Syndrom vereinbar ist [13].

#### Merke

#### M!

Ein Fragile-X-Syndrom sollte immer bewusst in Erwägung gezogen werden.

Die molekulargenetische Diagnostik im Hinblick auf sehr zahlreiche andere Syndrome (z. B. Rett-, Prader-Willi-, Angelman-Syndrom) erfolgt anno 2013 hypothesengeleitet. Für genetisch sehr heterogene Krankheitsgruppen kann mit den Methoden des NGS (Kap. 15.6) eine **Panel-Diagnostik** erfolgen, z. B. für XLID-Gene, frühepileptische Enzephalopathien oder einzelne heterogene Krankheitsbilder wie das Bardet-Biedl-Syndrom. Es ist damit zu rechnen, dass der Einsatz der Panel-Diagnostik in den kommenden Jahren drastisch ansteigt und z. B. auf dem Gebiet der Hirnfehlbildungen oder der nicht syndromalen geistigen Behinderung Anwendung findet. Genomweite genetische Analysen zur ätiologischen Abklärung von Entwicklungsstörungen, besonders die Exomsequenzierung (Kap. 15.4), finden bisher im Forschungsrahmen statt und stehen an der Schwelle ihres Einzugs in die diagnostischen Labore.

### 13.3.7 Stoffwechselfeldiagnostik

Aufgrund der in Kap. 13.2.5 genannten Stoffwechselerkrankungen umfasst die Stoffwechselfeldiagnostik bei anderweitig nicht geklärter geistiger Behinderung neben dem Basislabor (Leberenzyme, CK, Harnsäure, Ammoniak, Laktat, Schilddrüsenfunktion) idealerweise die folgenden Bestimmungen:

- Guanidino-Verbindungen, organische Säuren, GAG inkl. Elektrophorese und Purine/Pyrimidine im Urin
- isoelektrische Fokussierung von Transferrin im Serum (CDG)
- Aminosäuren, Homozystein und 7-Dehydrocholesterol im Plasma

## 13.4 Häufige Fragestellungen

### 13.4.1 Geistige Behinderung und Mikrozephalie

Mikrozephalie bezeichnet einen für Alter und Geschlecht zu kleinen Kopfumfang (KU), meist definiert als  $< -2$  SD, und liegt in diesem Sinne bei Geburt bei gut 2% der Kinder vor. Die Messung des KU erfolgt idealerweise 2-fach mit einem über die prominentesten Punkte von Hinterhaupt und Stirn gelegten Maßband. Auch der KU der Eltern sollte erhoben werden. Die Angabe sollte in SD und nicht in Perzentilen erfolgen, da unterhalb der 1. Perzentile sonst keine weitere Spezifizierung möglich ist.

Das Spektrum assoziierter neurologischer oder anderweitiger klinischer Symptome und die Anzahl möglicherweise zugrunde liegender Entitäten ist extrem umfangreich, allein bei OMIM sind über 800 genetische Krankheitsbilder mit (möglicher) Mikrozephalie katalogisiert. Wegweisend bei der komplexen Abklärung einer Mikrozephalie sind:

- **Entstehung und Verlauf der Mikrozephalie:** Hiermit erfolgt eine Einteilung in pränatale (kongenitale) und postnatale Mikrozephalie, zudem zeigen viele Mikrozephaliesyndrome eine altersspezifische Ausbildung der Mikrozephalie.
- **Grad der Mikrozephalie:** Kinder mit schwerer Mikrozephalie ( $< -3$  SD) zeigen häufiger (in 80%) auffällige Befunde in der Bildgebung und haben meist eine schwerere Beeinträchtigung ihrer Entwicklung.
- **Wachstum des Kindes:** Zur Unterscheidung von relativer (KU im Verhältnis zur Körperlänge zu klein) und absoluter Mikrozephalie (für das Alter zu kleiner KU; liegt auch die Körperlänge  $< -2$

SD, kann eine proportionierte Mikrozephalie vorliegen) sowie zur Identifikation von seltenen Mikrozephaliesyndromen mit schwerer primärer Wachstumsretardierung (Kap. 10.2), z. B. Sockel-Syndrom (heterogen) oder MOPDII (Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism Type II (PCNT-Mutationen)).

- **Kenntnis der Vorgeschichte:** Diese ist relevant bei der Abklärung syndromaler Mikrozephalie (z. B. Rett-Syndrom) sowie zur Abgrenzung von prä-/postnatal erworbener (u. a. durch Teratogene, Infektionen, Deprivationen) und genetisch bedingter Mikrozephalie.
- **Allgemeine körperliche und dysmorphologische Untersuchung:** Sie dient der Diagnose von syndromaler Mikrozephalie (z. B. Angelman-, Cohen-, verschiedene XLID-Syndrome).
- **Bildgebende Verfahren:** Vorzugsweise ist dies eine MRT, die in allen Fällen einer geistigen Behinderung mit Mikrozephalie indiziert ist. Prinzipiell kann bei Mikrozephalie auf eine Bildgebung nur bei familiärer Mikrozephalie, proportionierter konnataler Mikrozephalie und proportionierter postnataler, leichter Mikrozephalie ( $< -2$  SD und  $> -3$  SD) verzichtet werden, soweit jeweils keine weiteren Auffälligkeiten vorliegen [2]. Bei Mikrozephalie finden sich in 43–80% strukturelle Auffälligkeiten, die allerdings auch unspezifisch sein können [2]. **Autosomal-rezessive primäre Mikrozephalien** (MCPH) sind eine Untergruppe der Mikrozephalien, bei der ein KU von  $\leq -3$  SD von Geburt an vorhanden ist oder sich während der ersten Lebensmonate ausbildet und ein normaler oder dünner Cortex mit rarefzierter Gyrierung besteht, ohne weitere strukturelle Anomalien des Gehirns, insbesondere ohne Migrationsdefekte. Die Patienten weisen eine Lernbehinderung bis schwere geistige Behinderung, nicht selten epileptische Anfälle und in einigen Fällen weitere neurologische Symptome auf. Bisher sind 11 MCPH-Gene identifiziert, am häufigsten finden sich *ASPM*-Mutationen (MCPH5, in 40–50%) und *WDR62*-Mutationen (MCPH2, in 10%).

Andere richtungsweisende Anomalien können z. B. eine kortikale Dysplasie (z. B. Mikrolissenzephalie), eine Mikrozephalie im Rahmen syndromaler Hirnfehlbildungen (z. B. Holoprosenzephalie) oder eine pontozerebelläre Hypoplasie (Fallbeispiel 13.2) betreffen. Die Kenntnis über spezifische MRT-Phänotypen nimmt ständig zu. In vielen Fällen ist eine

## Fallbeispiel 13.2

B

**CASK-Mutation**

Katharina wurde nach unauffälliger Schwangerschaft als viertes Kind gesunder, nicht verwandter Eltern geboren, die Körpermaße lagen alle im Normbereich. Das Kopfwachstum verlief sehr langsam und bei der U3 fiel erstmalig eine Mikrozephalie auf. Mit 5 Monaten bestand eine Mikrozephalie von  $-5,7$  SD, mit 9 Monaten von  $-6,5$  SD (► Abb. 13.2). Katharina entwickelte rasch eine muskuläre Hypotonie sowie eine psychomotorische Retardierung. Eine kraniale MRT im Alter von 5 Monaten zeigte eine ausgeprägte pontozerebelläre Hypoplasie.

Bei Zweitbefundung der MRT durch Experten wurde der Verdacht auf eine Veränderung im X-chromosomalen *CASK*-Gen geäußert, wegen der gleichermaßen Vermis und Kleinhirnhemisphären betreffenden Hypoplasie, erhaltenem Balken und fehlender wesentlicher supratentorieller Anomalien. Eine molekulargenetische Analyse bestätigte den Verdacht durch den Nachweis einer heterozygoten 1bp-Deletion im *CASK*-Gen, die bei Katharina *de novo* vorliegt. Da inaktivierende *CASK*-Mutationen oft zu einer schweren bleibenden Beeinträchtigung der Entwicklung führen, war es für die Eltern

erst sehr schwierig, die Diagnose zu akzeptieren. Sie waren jedoch auch erleichtert, den Grund von Katharinas Mikrozephaliekrankheit zu kennen, und handelten proaktiv durch Gründung einer Elterninitiative ([www.cask-kinder-lebenshilfe.de/](http://www.cask-kinder-lebenshilfe.de/)).

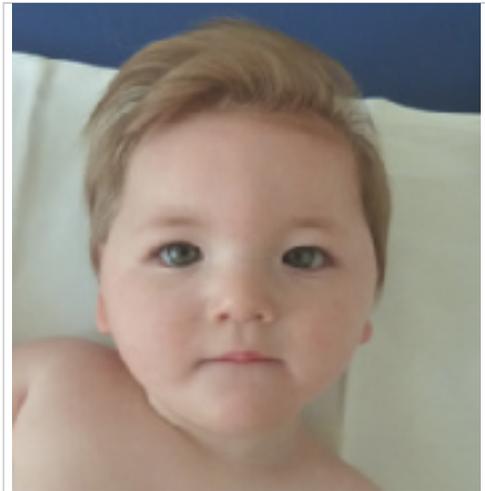


Abb. 13.2 Katharina im Alter von 9 Monaten.

gerichtete molekulargenetische oder (molekular-)zytogenetische Diagnostik aufgrund der zuvor genannten Befunde möglich, insbesondere bei Verdacht auf ein Mikrozephaliesyndrom oder bei Vorliegen richtungsweisender MRT-Befunde.

**Merke****M!**

Von größter Bedeutung bei der Diagnose spezifischer MRT-Phänotypen ist häufig die Zweitbefundung des MRT durch einen ausgewiesenen Experten, z. B. auf dem Gebiet primärer Mikrozephalien, kortikaler Dysplasien oder zerebellärer Anomalien.

Angeborene Stoffwechselerkrankungen sind sehr seltene Ursachen einer Mikrozephalie und führen dann während der ersten beiden Lebensjahre (z. B. bei CDG [Congenital Disorders of Glycosylation], Menkes) oder selten kongenital (Smith-Lemli-Opitz-Syndrom) zu meist syndromaler Mikrozephalie.

**13.4.2 Geistige Behinderung und Adipositas**

Bei geistig behinderten Menschen wie bei Personen ohne geistige Behinderung hat Übergewicht meist eine multifaktorielle Genese und ist das Resultat eines Zusammenwirkens von der Verfügbarkeit von Kalorien, Lebensstil, weiteren Umgebungsfaktoren und polygenen Varianten. Geistig behinderte Jugendliche und Erwachsene sind hierbei allerdings deutlich häufiger von einer Adipositas betroffen und zeigen eine geringere körperliche Fitness als nicht Behinderte [32].

Eine Adipositas kann – seltener – jedoch auch Hinweis auf ein genetisches Syndrom sein. Entwicklungsverzögerte, adipöse Kinder werden oft zur Humangenetik überwiesen, mit der Bitte um differenzialdiagnostische Abklärung eines **Prader-Willi-Syndroms** (PWS). Das PWS zeichnet sich im Neugeborenenalter durch eine Trinkschwäche und eine obligate ausgeprägte muskuläre Hypotonie aus. Im Anschluss an die während des 1. Lebensjahres häufige Gedeihstörung entwickelt sich als

Resultat einer hypothalamischen Störung eine Hyperphagie mit fehlendem Sättigungsgefühl, ständiger Nahrungssuche, Horten von Essbarem sowie Verzehr von nicht Essbarem. Ohne Gegenmaßnahmen kann sich eine erhebliche Adipositas mit Sekundär morbidity entwickeln. Andere Zeichen hypothalamischer Insuffizienz sind ein hypogonadotroper Hypogonadismus und ein Kleinwuchs.

Patienten mit PWS haben eine milde faziale Dysmorphie mit temporal schmalen Kopf und mandelförmigen Augen, kleine Hände und Füße, eine leichte bis mittelgradige geistige Behinderung und zeigen charakteristischerweise Verhaltensauffälligkeiten des obsessiv-kompulsiven Spektrums. Neben der Hyperphagie können Wutausbrüche, Eigensinn, Impulsivität, verschiedene Obsessionen, ein typisches „Skin Picking“, Probleme bei Änderungen der Routine sowie Stimmungs- und Angststörungen das Verhalten bestimmen. Das Risiko für meist zyklisch verlaufende Psychosen und bipolare Störungen im Erwachsenenalter ist deutlich erhöht.

#### Merke

#### M!

Das PWS zeichnet sich neonatal immer durch Trinkschwäche und eine ausgeprägte Hypotonie aus.

Eine rechtzeitige Diagnose ermöglicht eine **Prävention** der Adipositas durch strikte Überwachung der Kalorienzufuhr. Eine Behandlung mit Wachstumshormon normalisiert die Körpergröße und trägt zu einem Verlust von Fettmasse und größerer Mobilität bei. Eine **medikamentöse Therapie** kann zudem bei der Behandlung von Verhaltensproblemen, Schlafstörungen, Skin Picking und bei der Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale hilfreich sein, blieb in der Behandlung der Hyperphagie aber bisher erfolglos.

Das PWS beruht auf einem **Funktionsverlust der dem Imprinting unterworfenen Region 15q11.2-q13 auf dem paternalen Chromosom 15**, der das Ergebnis unterschiedlicher Mechanismen sein kann: Deletion 15q11.2-q13 pat (70%), eine maternale uniparentale Disomie (UPD) 15 (25%) oder Imprinting-Center-Defekte (2–5%), in sehr seltenen Fällen finden sich balancierte Translokationen. Ein verändertes Genprodukt aus der genannten Region konnte bisher für das PWS noch nicht nachgewiesen werden.

Bei einem PWS als Folge von UPD15 oder Imprinting-Defekten findet sich ein milderer Krankheitsbild als bei Patienten mit Deletionsnachweis, die eine stärkere Ausprägung von Hyperphagie, Skin Picking und aggressiven Störungen zeigen. Psychiatrische Probleme treten allerdings häufiger bei Patienten mit UPD auf. Bei Patienten mit PWS wie mit Angelman-Syndrom (AS) (s.u.) als Folge einer Deletion können eine Hypopigmentierung von Haut und Augen durch eine Deletion des Tyrosin-Transporter-Gens bestehen, das nicht dem Imprinting unterliegt.

Der **Nachweis** erfolgt molekulargenetisch u.a. über eine methylierungsspezifische MLPA, die den Nachweis eines PWS aufgrund der 3 häufigsten Ursachen erlaubt und eine hohe Sensitivität und Spezifität hat: Ein negatives Ergebnis schließt ein PWS zu >99% aus. Es sollte auch eine Chromosomenuntersuchung des Kindes angefordert werden. Bei auffälligem Methylierungstest, aber fehlender Deletion erfolgt die weitere Differenzierung über eine Mikrosatellitenuntersuchung, für die auch Blut der Eltern erforderlich ist und die eine UPD nachweist.

Das **Wiederholungsrisiko** für die Geburt eines weiteren Kindes mit PWS beträgt nach Ausschluss einer Chromosomenstörung (Robertson'sche Translokation oder andere strukturelle Aberration der Chromosomenregion 15q11.2-q13) beim Vater, nur in äußerst seltenen Fällen eines erblichen Imprinting-Center-Defekts bis zu 50% und ist in allen übrigen Fällen niedrig (<1%).

Der **funktionelle Verlust** des imprimierten und gewebespezifisch exprimierten **UBE3A**-Gens (Ubiquitin E3 Ligase) in **15q11.2-q13 auf dem maternalen Chromosom 15** hat ein AS zur Folge, aus dem ein ganz anderes klinisches Bild ohne Adipositas resultiert. Es zeichnet sich durch schwere geistige Behinderung, fehlenden oder sehr limitierten Spracherwerb, Gangataxie, bestimmte faziale Merkmale (u.a. breiter Mund, Prognathie) und in vielen Fällen sekundäre Mikrozephalie und Epilepsie oder charakteristische EEG-Veränderungen aus. Der typische Verhaltensphänotyp des AS umfasst eine auffallend freundliche Grundstimmung mit Lachanfällen und leichter Erregbarkeit.

Durch den auch beim PWS verwendeten **Methylierungstest** kann in ca. 78% die Ursache nachgewiesen werden: eine Deletion 15q11.2-q13 mat von 5–7 Mb (knapp 70%), paternale UPD15 (ca. 5–7%) oder Imprinting-Defekte (3%), die überwiegend auf epigenetischen Veränderungen beruhen und nur in wenigen Fällen auf das Imprinting-Cen-