

# X-chromosomale mentale Retardierung

Andreas Tzschach, Hans-Hilger Ropers

Max-Planck-Institut  
für Molekulare Genetik, Berlin

## Zusammenfassung

Mentale Retardierung (MR) ist die häufigste Indikation für klinisch-genetische Beratungen und mit einer Prävalenz von ca. 2% eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme. X-chromosomale mentale Retardierung (XLMR) liegt bei ca. 10% aller männlichen Patienten mit MR vor. In den letzten Jahren sind ungefähr die Hälfte aller bekannten syndromalen XLMR-Formen aufgeklärt worden, und es wurden Defekte in 24 X-chromosomalen Genen identifiziert, die mit nichtsyndromaler MR assoziiert sind. Die ausgeprägte Heterogenität und die geringe Häufigkeit von Mutationen in jedem einzelnen Gen erschweren derzeit noch die Umsetzung dieser neuen Erkenntnisse in die Routinediagnostik. Der Einsatz kostengünstigerer Technologien für die Mutationsanalyse wird in den nächsten Jahren das diagnostische Spektrum bei X-chromosomaler MR erweitern. Die Aufklärung der XLMR-Gene hat neue Erkenntnisse über die molekulare Funktionsweise des zentralen Nervensystems erbracht, die langfristig auch therapeutische Ansatzpunkte bieten könnten.

## Schlüsselwörter

X-chromosomale mentale Retardierung, XLMR, Heterogenität, Hirnfunktion

## Abstract

*Mental retardation (MR) is the most frequent reason for referral to genetic services. With a prevalence of ~2% it constitutes a major health problem. 10% of male MR patients are affected by X-linked mental retardation (XLMR). The underlying genetic defects were elucidated in approximately 50% of syndromic XLMR forms in recent years; and 24 genes involved in non-syndromic XLMR were found. Profound heterogeneity and a low frequency of mutations in each individual gene are major obstacles for routine diagnostic purposes. The introduction of new technologies for cost-efficient mutation analysis will broaden the diagnostic applications in the near future. The elucidation of XLMR genes has offered new insights into the molecular basis of brain function and will provide starting points for future therapeutic strategies.*

## Key words

*X-linked mental retardation, XLMR, heterogeneity, brain function*

## Einleitung

Psychomotorische Entwicklungsverzögerung und mentale Retardierung (IQ<70) sind die häufigsten Indikationen für die Überweisung an klinisch-genetische Beratungsstellen und stellen mit einer Prävalenz von ca. 2% bei pädiatrischen Patienten eines der bedeutendsten medizinischen Probleme dar (Leonhard und Wen 2002). Milde mentale Retardierung (IQ 50-70) beschreibt das untere Spektrum der Normalverteilung der Intelligenz und hat wahrscheinlich hauptsächlich polygene bzw. komplexe Ursachen, während moderate bis schwere MR (IQ <50, Inzidenz ca. 0,4%) häufig durch Chromosomenstörungen oder monogene Defekte verursacht wird. Lichtmikroskopisch erkennbare Chromosomenaberrationen liegen bei ca. 15% der Patienten mit schwerer geistiger Behinderung vor, bei weiteren 10-15% lassen sich submikroskopische Veränderungen nachweisen.

Knaben sind häufiger von mentaler Retardierung betroffen als Mädchen (männl. : weibl. = 1,4:1 für schwere MR, und 1,9:1 für milde MR). Diese Beobachtung hat frühzeitig an X-chromosomale Ursachen denken lassen (Penrose 1938), was durch die Publikationen großer Familienstammbäume mit X-chromosomalem Erbgang durch Martin und Bell (1943), Allan, Herndon und Dudley (1944) und Renpenning et al. (1962) Unterstützung fand. Nach heutigem Kenntnisstand ist bei ca. 10% aller Knaben mit schwerer geistiger Behinderung von einem X-chromosomalen Gendefekt auszugehen. Die Aufklärung der ein-

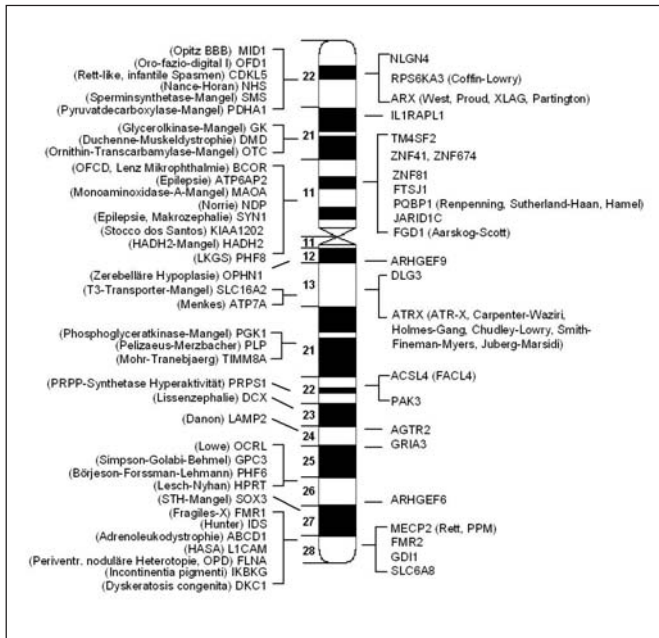


Abb 1 Lokalisation der XLMR-Gene auf dem X-Chromosom.

Rechte Seite:  
Gene, in denen Mutationen bei Patienten mit nichtsyndromaler XLMR gefunden wurden

zelen beteiligten Gene hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und neue Möglichkeiten für die molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung eröffnet.

### Syndromale und nichtsyndromale mentale Retardierung

Nach klinischen Gesichtspunkten kann X-chromosomale mentale Retardierung (XLMR) in syndromale und nichtsyndromale Formen eingeteilt werden. Bei den syndromalen Formen liegen zusätzlich zur mentalen Retardierung noch Fehlbildungen, neurologische Probleme, Dysmorphiezeichen oder andere biochemische oder radiologische Auffälligkeiten vor, die eine (zunächst klinische) Zuordnung zu einem bekannten Krankheitsbild erlauben. Es sind bislang über 140 X-chromosomale Syndrome beschrieben worden, die mit mentaler Retardierung einher gehen können. Bei ungefähr der Hälfte dieser Syndrome sind die zugrunde liegenden Gendefekte bekannt, wobei verschiedene Syndrome auf Mutationen im gleichen Gen zurückgeführt werden können (z.B. die mit *ATRX*- oder *PQBP1*-Mutationen assoziierten Syndrome, siehe unten) (Abb. 1 und Tabelle 1). Das Fragile-X-Syndrom als häufigste syndromale Form der X-chromosomalen geistigen Behinderung findet sich bei ca. 25% aller Patienten mit XLMR. Diesem Syndrom ist ein separater Artikel (P. Steinbach) in dieser Ausgabe gewidmet.

Häufiger als syndromale XLMR ist jedoch die unspezifische (nichtsyndromale) X-chromosomale mentale Re-

tardierung (NS-XLMR), die mangels assoziierter Auffälligkeiten keine eindeutige Zuordnung zu einem spezifischen Gendefekt erlaubt. Die Grenze zwischen syndromaler und nichtsyndromaler MR ist jedoch nicht scharf. So können Mutationen im gleichen Gen sowohl zu syndromalen wie auch nichtsyndromalen Phänotypen führen; und bei manchen syndromalen Formen sind die charakteristischen Merkmale erst ab einem bestimmten Alter des Patienten deutlich erkennbar (z.B. Coffin-Lowry-Syndrom, Fragiles-X-Syndrom). Einige XLMR-Syndrome wurden erst dann als solche erkannt und klinisch definiert, nachdem die zugrunde liegenden Gendefekte identifiziert waren und ein Vergleich der Patienten die charakteristischen Gemeinsamkeiten offenbarte. Dies war beim Martin-Bell-Syndrom der Fall, das als Synonym für nichtsyndromale X-gebundene MR galt, bevor die Identität dieses Krankheitsbildes mit dem Fragilen-X-Syndrom erkannt wurde. Auch bei Patienten mit Mutationen im *OPHN1*-Gen wurde die Assoziation mit der charakteristischen zerebellären Hypoplasie erst mehrere Jahre nach der Erstbeschreibung der Mutationen erkannt.

Während bei Patienten mit klinisch eindeutigem Syndrom eine zielgerichtete, oft auf ein einzelnes Gen beschränkte molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden kann (Tabelle 1), ist bei Patienten mit unspezifischer MR eine derartige gezielte Diagnostik nicht möglich. Bis jetzt sind 24 Gene bekannt, die mit nichtsyndromaler MR assoziiert sein können

(Abb. 1). Die Inzidenz von NS-XLMR dürfte sich auf ca. 1:2000 Knaben belaufen. Die Häufigkeit von Mutationen in jedem einzelnen dieser Gene ist jedoch weitaus geringer. Nur wenige Gendefekte kommen bei mehr als 2% aller Familien mit XLMR vor.

Im Folgenden werden einige der Gene detaillierter besprochen, bei denen Mutationen sowohl zu syndromaler als auch zu nichtsyndromaler MR führen können. Aus der Kenntnis der assoziierten Auffälligkeiten können sich im konkreten Fall Indikationen zum zielgerichteten Mutationsscreening ergeben, wenngleich für einige Gene derzeit noch keine Routinediagnostik angeboten wird.

### ARX

Mutationen im *ARX*-Gen scheinen nach dem Fragilen-X-Syndrom die zweithäufigste Ursache von XLMR zu sein. Bei 10% der großen „MRX“-Familien (d.h. publizierte XLMR-Familien mit Kopplungsdaten) wurden *ARX*-Mutationen nachgewiesen. Bei kleinen Familien mit Verdacht auf XLMR sind *ARX*-Mutationen anscheinend seltener, und bei 697 männlichen Patienten mit sporadischer MR wurde lediglich bei einem einzigen Knaben eine *ARX*-Mutation beobachtet (Gronskov et al., 2004), wobei aber technische Gründe für die geringe Zahl nachgewiesener Mutationen nicht ausgeschlossen werden können.

Neben nichtsyndromaler MR können *ARX*-Mutationen auch zu syndromalen MR-Formen führen. Zu diesen

Tab 1 Syndromale Formen der XLMR\* mit assoziierten Genen und klinischen Merkmalen

Krankheit/Syndrom	Gen	Klinische Merkmale	OMIM, Referenz
<b>Syndrome mit gelegentlichem Auftreten von MR</b>			
Duchenne-Muskeldystrophie	DMD	Muskeldystrophie	310200
Hyperurikämie	PRPS1	Gicht	311850
Norrie-Syndrom	NDP	Blindheit, Schwerhörigkeit	310600
GK-Defizienz	GK	Kleinwuchs, Spastik, Osteoporose, Hyperglyzerolämie	300474
Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom	GPC3	Makrosomie, Herzfehler, faziale und skelettale Anomalien	312870
Aarskog-Scott-Syndrom	FGD1**	Auffälligkeiten des Gesichtes, der Finger und des Genitale, Kleinwuchs	305400
Opitz/BBB-Syndrom	MID1	Hypertelorismus, Hypospadie, Mittellinien-Defekte	300000
Dyskeratosis congenita	DKC1	Dyskeratosis, Leukoplakien, Panzytopenie	305000
Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom	DKC1	Mikrozephalie, zerebelläre Hypoplasie, Panzytopenie, Kleinwuchs	300240
Kardiomyopathie, Myopathie (M. Danon)	LAMP2	(Kardio)myopathie	300257
Incontinentia pigmenti**	IKBK (NEMO)	Dermale, okuläre, dentale und zerebrale Auffälligkeiten	308300
Hypohydrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefizienz	IKBK (NEMO)	Dermale und immunologische Defekte	308300
Periventrikuläre Heterotopie**	FLNA	Epilepsie, zerebrale Auffälligkeiten	300049
Otopalatodigitales Syndrom I und II, Frontometaphysäre Dysplasie, Melnick-Needles-Syndrom	FLNA	Kleinwuchs, Gaumenspalte, faziale und skelettale Auffälligkeiten	300017
Nance-Horan-Syndrom	NHS	Katarakt, Zahnanomalien	302350
Oro-fazio-digitales Syndrom 1, X-chr. dominant	OFD1	Faziale, orale, digitale, renale und zerebrale Auffälligkeiten	311200
MR mit broncho-pulmonalen Infekten, Ziliendyskinesie, X-chr. rezessiv	OFD1	Makrozephalie, häufige broncho-pulmonale Infekte, nur im männl. Geschlecht	Budny et al, ESHG 2005
Epilepsie, Makrozephalie, Aggressivität	SYN1	Epilepsie, Makrozephalie, Aggressivität	300491
<b>Syndrome mit regelmäßigem Auftreten von MR</b>			
PGK1-Mangel	PGK1	Epilepsie, hämolytische Anämie, Myoglobinurie	311800
Lesch-Nyhan-Syndrom	HPRT	Spastik, Choreoathetose, Automutilationen, Hyperurikämie	300322
OTC-Mangel	OTC	Enzephalopathie, Hyperammonämie	300461
Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom	PLP	Spastik, Nystagmus, Myelinisierungsstörungen im ZNS	312080
Spastische Paraplegie 2	PLP	Spastische Paraplegie	312920
PDH-Mangel	PDHA1	neurologische Defizite, Laktatazidose	312170
Morbus Hunter	IDS	Kleinwuchs, faziale und skelettale Auffälligkeiten, Hepatosplenomegalie	309900
Fragiles-X-Syndrom	FMR1	Faziale Auffälligkeiten, Makroorchidismus	309550
Hydrozephalus, MASA-Syndrom	L1CAM	Hydrozephalus, adduzierter Daumen, Corpus-callosum-Agenesie, spastische Paraplegie, Aphasie	303350
Spastische Paraplegie 1	L1CAM	Spastische Paraplegie	303350
Lowe-Syndrom	OCRL1	Kleinwuchs, Katarakt, Hypotonie, renale tubuläre Dysfunktion	309000
Adrenoleukodystrophie	ABCD1	Spastik, Ataxie, Sehstörung	300100
Menkes-Syndrom	ATP7A	Kleinwuchs, „kinky hair“, neurologische und zerebrale Auffälligkeiten	309400
MAOA-Mangel	MAOA	Aggressives und gewalttätiges Verhalten	309850
ATR-X, Juberg-Marsidi-Syndrom, Carpenter-Syndrom, Holmes-Gang-Syndrom, Smith-Fineman-Myers-Syndrom, Chudley-Lowry-Syndrom	ATRX**	Mikrozephalie, Gesichtshypotonie, faziale, urogenitale und skelettale Auffälligkeiten, $\alpha$ -Thalassämie, HbH-Einschlußkörperchen	300032
Spastische Paraplegie	ATRX**	Mikrozephalie, Kleinwuchs, spastische Paraplegie	300032

Krankheit/Syndrom	Gen	Klinische Merkmale	OMIM, Referenz
<b>Syndrome mit regelmäßigem Auftreten von MR (Fortsetzung)</b>			
Mohr-Tranebjaerg-Syndrom, Jensen-Syndrom	TIMM8A	Taubheit, Dystonie, Optikusatrophie	304700
Coffin-Lowry-Syndrom	RPS6KA3 (RSK2)**	Faziale und skeletale Anomalien	303600
Lissenzephalie	DCX	Lissenzephalie	300067
Zerebelläre Hypoplasie oder Dysplasie und Epilepsie	OPHN1	Epilepsie, zerebelläre Auffälligkeiten	300486
Rett-Syndrom**	MECP2**	Regression, Epilepsie, erworbene Mikrozephalie, stereotype Handbewegungen, Autismus	312750
Neonatale Enzephalopathie	MECP2**	Hypotonie, Apnoe, Epilepsie	312750
Progressive Spastik	MECP2**	Spastik	312750
Psychose-Pyramidenbahnzeichen-Makroorchidismus-Syndrom	MECP2**	Makroorchidismus, Pyramidenbahnzeichen, manisch-depressive Psychose	312750
Kreatinmangel-Syndrom	SLC6A8**	Epilepsie, faziale Auffälligkeiten	300352
West-Syndrom, infantile Spasmen	ARX**	Infantile Spasmen, Regression	300382
Partington-Syndrom	ARX**	Epilepsie, Dystonie	309510
XLAG (X-chromos. Lissenzephalie-intersexuelles Genitale-Syndrom)	ARX**	Lissenzephalie, Corpus-callosum-Agenesie, Epilepsie, intersexuelles Genitale	300215
Proud-Syndrom	ARX**	Mikrozephalie, Corpus-callosum-Agenesie, urogenitale Auffälligkeiten	300004
Snyder-Robinson-Syndrom	SMS	Makrozephalie, Gaumenfehlbildungen, Skoliose	300105
Infantile Spasmen (West-Syndrom), atypisches Rett-Syndrom, Autismus	CDKL5 (STK9)	Infantile Spasmen, Regression, stereotype Handbewegungen	308350
Renpenning-Syndrom, Sutherland-Haas-Syndrom, Hamel zerebropalatokardiales Syndrom, Golabi-Ito-Hall Syndrom	PQBP1**	Mikrozephalie, Kleinwuchs, schlanker Körperbau, langes Gesicht, angeborener Herzfehler, Gaumenspalte	309500
Börjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom	PHF6	Hypogonadismus, Adipositas, faziale Auffälligkeiten, Epilepsie	301900
Wachstumshormonmangel	SOX3	Kleinwuchs, Wachstumshormonmangel	313430
Thyreoidale und neurologische Auffälligkeiten, Allan-Herndon-Dudley-Syndrom	SLC16A2	Hypotonie, Spastik, Dystonie, abnorme Schilddrüsenhormonwerte	307700, 300523
Lenz-Mikrophthalmie	BCOR	Mikrophthalmie, skeletale und urogenitale Auffälligkeiten	300412
Siderius-Hamel LKGS-Syndrom	PHF8	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	300263
Epilepsie	ATP6AP2	Epilepsie	300423
Stocco dos Santos-Syndrom	KIAA1202	Kleinwuchs, angeborene Hüftdysplasie, gehäufte Infekte	300434
Mikrozephalie, Spastik, Epilepsie, Kleinwuchs, faziale Auffälligkeiten	JARID1C**	Mikrozephalie, Spastik, Epilepsie, Kleinwuchs, faziale Auffälligkeiten	300534
HADH2-Mangel	HADH2	Progressive Neurodegeneration, Choreoathetose	300256, Lenski et al, XLMR-Workshop 2005

\* Diese Aufstellung enthält keine Erkrankungen, bei denen MR selten und eindeutig sekundär auftritt (z.B. Dehydrierung bei nephrogenem Diabetes insipidus, Kernikterus bei G6PD-Mangel)

\*\* auch bei nichtsyndromaler XLMR

ARX-assoziierten Syndromen zählen das West-Syndrom (Epilepsie, infantile Spasmen), das Partington-Syndrom (dystone Handbewegungen, Dysarthrie, Epilepsie), das XLAG-Syndrom (Lissenzephalie, intersexuelles Genitale) und das Proud-Syndrom (Corpus-callosum-Agenesie, intersexuelles Genitale). Bei einigen Patienten mit ARX-Mutationen sind auch zerebrale Zysten beschrieben worden.

Die bei weitem häufigste Mutation im ARX-Gen ist eine 24 bp-Duplikation, die bei einfacher Sequenzierung übersehen werden kann und deshalb besondere Aufmerksamkeit verdient. Bei Kindern geht diese Duplikation meist mit nicht-syndromaler MR einher, während bei Erwachsenen häufiger das Partington-Syndrom vorliegt.

#### **SLC6A8**

Patienten mit Mutationen im SLC6A8-Gen leiden an schwerer MR, haben Kleinwuchs, eher geringes Körpergewicht, schwach ausgebildete Muskulatur, Hypotonie und häufig auch Epilepsie. Anlageträgerinnen in diesen Familien sind oft lernbehindert.

Das SLC6A8-Protein ist ein Kreatin-Transporter, dessen Funktionsausfall zu einer verminderten Aufnahme von Kreatin u.a. in Nervenzellen führt. In der Folge ist das Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin im Blut und Urin meßbar erhöht. Mittels Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (1H-MRS), einer Methode zur Analyse zerebraler Metabolite, ist der Mangel von Kreatin bzw. Phosphokreatin im Gehirn nachweisbar. Damit besteht auch die Möglichkeit, vor der molekulargenetischen Diagnostik zunächst biochemische bzw. 1H-MRS-Untersuchungen durchzuführen.

Bei der Untersuchung von 288 Familien mit XLMR wurden bei 6 Familien SLC6A8-Mutationen nachgewiesen (2,1%).

#### **JARID1C/SMCX**

Mutationen in JARID1C/SMCX sind erst vor kurzem als Ursache für XLMR identifiziert worden, konnten jedoch bereits in 15 Familien nachgewiesen werden. Das klinische Spektrum

reicht von milder bis schwerer geistiger Behinderung. Die meisten Patienten haben eine Körpergröße im unteren Normbereich oder unterhalb der 3. Perzentile, und auch der Kopfumfang liegt im niedrignormalen bis mikrozephalen Bereich. Bei zwei Familien lag eine spastische Paraplegie vor, und weitere häufige Probleme waren Epilepsie und aggressives Verhalten. Jedoch war keines dieser Merkmale durchgehend aufgetreten, und es ließ sich bis jetzt auch keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation herstellen.

#### **MECP2**

Mutationen in MECP2 sind Ursache des X-chromosomal dominanten Rett-Syndroms bei weiblichen Patienten (siehe den Beitrag von F. Laccone in dieser Ausgabe). MECP2-Mutationen können aber auch die Ursache von MR bei Knaben sein. Der Schweregrad der Behinderung hängt von der Lokalisation der Mutation im Gen ab und reicht von relativ milden Formen (Mutationen im C-terminalen Ende) bis zu schwerer kongenitaler Enzephalopathie. Manche Knaben zeigen auch den typischen Krankheitsverlauf (Beginn der regressiven Entwicklung im 6-18. Lebensmonat) und die charakteristischen Stereotypen („Handwaschbewegung“) des Rett-Syndroms. Bei diesen Knaben liegen die Mutationen meist in Form somatischer Mosaik vor. In jüngster Zeit sind bei Patienten mit nichtsyndromaler MR gehäuft Duplikationen des MECP2-Gens gefunden worden. Dieser Befund ist von praktischer Bedeutung, da Duplikationen mit den üblichen Methoden des Mutationscreenings nicht erfaßt werden.

#### **SLC16A2**

SLC16A2-Mutationen sind Ursache des Allan-Herndon-Dudley-Syndroms, das klinisch durch schwere MR, Hypotonie im Säuglingsalter und später spastische Paraparese sowie Dystonie charakterisiert ist.

SLC16A2 kodiert für einen Schilddrüsenhormontransporter. Unterfunktion dieses Transporters hat erhöhte T<sub>3</sub>-Werte und erniedrigte T<sub>4</sub>-Werte im Serum zur Folge. Der Defekt scheint relativ neuronenspezifisch zu sein; es liegt keine Schilddrüsenfunktionsstö-

rung vor, und es fehlen auch sonstige klinische Zeichen eines Schilddrüsenhormonmangels. Die TSH-Konzentration liegt im Normbereich, so daß dieser Defekt im Neugeborenencreening nicht erfaßt wird, und auch bei späteren Schilddrüsentests mit ausschließlicher Bestimmung des TSH-Wertes leicht übersehen werden kann.

Eine molekulargenetische SLC16A2-Diagnostik ist nur nach vorhergehender Bestätigung der T<sub>3</sub>-Erhöhung im Serum sinnvoll.

#### **RPS6KA3**

Das relativ häufige Coffin-Lowry-Syndrom ist mit RPS6KA3-Mutationen assoziiert. Klinisch ist es durch Kleinwuchs, grobe Gesichtszüge, prominente Lippen, große Hände mit konisch sich verjüngenden Fingern und weitere Skelettveränderungen (z.B. Skoliose) gekennzeichnet. Der Phänotyp ist jedoch variabel und insbesondere im Kindesalter nicht immer charakteristisch. Bis jetzt sind vier Familien mit nichtsyndromaler MR und Mutationen in RPS6KA3 beschrieben worden. Dies legt ein Mutationscreening in RPS6KA3 auch bei Patienten mit wenigen auf Coffin-Lowry-Syndrom hinweisenden Symptomen nahe.

#### **PQBP1**

Mutationen im PQBP1-Gen wurden in mehreren unabhängigen Kohorten von XLMR-Familien gefunden. Die meisten Patienten haben neben MR auch Mikrozephalie, Kleinwuchs und geringes Hodenvolumen; seltener treten auch Herzfehler, Gaumenspalte, Situs inversus, spastische Paraparese und Analatresie auf. PQBP1-Mutationen sind in Familien mit Renpenning-Syndrom, Sutherland-Haan-Syndrom, Zerebropalatokardiales (Hamel)-Syndrom und Golabi-Ito-Hall-Syndrom beschrieben worden, die überlappende Phänotypen haben und sich nunmehr auch als allelische Krankheiten darstellen.

PQBP1 kodiert für ein Polyglutaminbindendes Protein und legt damit funktionelle Bezüge u.a. zum Androgenrezeptor, Huntingtin und Ataxin nahe.

**ATRX**

*ATRX*-Mutationen sind ursprünglich in Patienten mit ATR-X- (Alpha-Thalassaemia-Mental Retardation, X-linked) Syndrom beschrieben worden. Neben schwerer mentaler Retardierung, Mikrozephalie, Hypotonie, Epilepsie, Kleinwuchs, Genitalfehlbildungen und fazialen Auffälligkeiten liegen bei diesen Patienten auch HbH-Einschlußkörperchen in Erythrozyten vor. In den folgenden Jahren wurden *ATRX*-Mutationen auch bei Patienten mit anderen XLMR-Syndromen nachgewiesen (Juberg-Marsidi-Syndrom, Chudley-Lowry-Syndrom, Smith-Fineman-Myers-Syndrom, Carpenter-Waziri-Syndrom, Holmes-Gang-Syndrom, Martinez-Syndrom). Phänotypisch bestehen zwischen diesen allelischen Syndromen Überlappungen, allerdings liegen nicht bei allen Syndromen HbH-Körperchen vor. Eine *ATRX*-Mutation ist auch bei einem Patienten mit nichtsyndromaler MR beschrieben worden. Die Häufigkeit von *ATRX*-Mutationen ist derzeit noch unklar und es ist fraglich, ob bei Patienten ohne Nachweis von HbH-Einschlußkörperchen eine molekulargenetische Untersuchung sinnvoll ist.

**OPHN1**

Alle Patienten mit Mutationen im *OPHN1*-Gen haben eine Hypoplasie des Kleinhirns (insbesondere der Vermis), teilweise auch Vergrößerung der Hirnventrikel, Epilepsie und Hypogonitalismus. Wegen der charakteristischen Kleinhirnveränderungen wird *OPHN1*-assoziierte MR inzwischen zu den syndromalen XLMR-Formen gerechnet. Die Prävalenz von *OPHN1*-Mutationen ist jedoch gering, bislang sind nur vier Familien und ein sporadischer Patient beschrieben worden.

**NLGN3 und NLGN4**

In zwei Familien mit X-chromosomalem Autismus sind Mutationen im *NLGN4*-Gen nachgewiesen worden. Während in einer Familie auch schwere MR vorlag (Laumonnier et al., 2004), hatten die betroffenen Brüder in der anderen Familie normale Intelligenz (Jamain et al., 2003). In einer Familie mit Autismus und schwerer MR wurde eine Mutation im *NLGN3*-Gen beschrieben. *NLGN3* und *NLGN4* kodieren für synaptische Membran-

proteine (Neuroligine) und sind daher hervorragende funktionelle Kandidaten für kognitive Störungen. Bis jetzt sind aber weder in Patientenkohorten mit Autismus noch bei XLMR-Patienten weitere Mutationen gefunden worden; die Häufigkeit von *NLGN3*/*NLGN4*-Mutationen scheint demnach sehr gering zu sein.

**Gendefekte bei ausschließlich nichtsyndromaler MR**

Mutationen in den Genen *IL1RAPL1*, *TM4SF2*, *ZNF41*, *FTSJ1*, *DLG3*, *ACSL4* (*FACL4*), *PAK3*, *ARHGEF6*, *FMR2* und *GDI* sind bislang ausschließlich bei Patienten mit nichtsyndromaler MR nachgewiesen worden (Abb.1, Referenzen in Ropers und Hamel 2005 sowie Ropers 2006). Aufgrund der geringen Häufigkeit von Mutationen in jedem einzelnen dieser Gene und der fehlenden klinischen Anhaltspunkte für zielgerichtete Analysen haben diese Gene derzeit keine praktische Bedeutung für die Routinediagnostik.

**Submikroskopische chromosomale Aberrationen**

Untersuchungen mittels hochauflösender Array-CGH haben in ca. 10% der XLMR-Familien submikroskopische X-chromosomale Deletionen oder Amplifikationen nachweisen können, wobei bei den meisten dieser Familien eine syndromale Form der XLMR vorliegt (A. de Brouwer, EUROMRX-Konsortium, persönliche Mitteilung). Genomische Aberrationen sind somit offenbar häufiger als die meisten monogenen Defekte, was für die Reihenfolge genetischer Untersuchungen von Bedeutung sein wird.

**Konsequenzen für die Diagnostik**

Bei Patienten mit Verdacht auf X-chromosomale mentale Retardierung – d.h. Familien mit mehreren betroffenen männlichen Angehörigen, aber auch bei sporadischen männlichen Patienten – sollte nach Ausschluss nicht-genetischer Ursachen zunächst eine klinische Untersuchung durch einen in der Syndromdiagnostik geschulten Humangenetiker erfolgen. In den meisten Fällen ist eine Chromosomenanalyse notwendig. Aufgrund der verhältnismäßig häufigen submi-

kroskopischen Imbalancen ist auch eine Array-CGH-Analyse sinnvoll, sobald diese oder gleichwertige andere Methoden für die Routinediagnostik verfügbar sind. In vielen Fällen wird auch eine molekulargenetische Diagnostik zum Ausschluss einer Repeatverlängerung im *FMR1*-Gen sinnvoll sein.

Bei den seltenen Familien mit einer ausreichend großen Anzahl betroffener Angehöriger sollte auch eine Kopplungsanalyse erwogen werden. Der Nachweis eines Kopplungsintervalls reduziert die Zahl der in Frage kommenden XLMR-Gene und eröffnet grundsätzlich die Möglichkeit einer indirekten pränatalen Gendiagnostik bei Schwangerschaften.

Ergeben sich aus der klinisch-genetischen Beurteilung konkrete Hinweise auf Vorliegen eines spezifischen Syndroms, wird sich in der Regel eine molekulargenetische Analyse in dem assoziierten Gen anschließen. Bei Patienten mit nichtsyndromaler MR ist angesichts des hohen Aufwandes und der geringen Aussicht auf Nachweis eines Gendefektes eine routinemäßige molekulargenetische Diagnostik nicht sinnvoll, sofern es nicht Hinweise auf einen bestimmten Gendefekt gibt, z.B. erhöhte Trijodthyronin ( $T_3$ )-Werte (*SLC16A2*), Verschiebungen im Kreatin/Kreatinin-Verhältnis (*SLC6A8*) oder zerebelläre Hypoplasie (*OPHN1*).

**Untersuchungen im Rahmen des EUROMRX-Konsortiums**

Familien mit mindestens zwei männlichen Patienten (z.B. Bruderpaare oder Onkel-Neffe-Paare) können auf Forschungsbasis auch in die Untersuchungen im Rahmen des EUROMRX-Konsortiums aufgenommen werden (Kontakt über die Autoren dieses Artikels). Das EUROMRX-Konsortium ([www.euomrx.com](http://www.euomrx.com)) wurde 1995 mit dem Ziel gegründet, durch die Erfassung zahlreicher XLMR-Familien die Grundlage für die Identifizierung neuer XLMR-Gene zu schaffen. Diese Kohorte umfaßt inzwischen 600 Familien, deren Untersuchung zur Aufklärung von über der Hälfte aller bekannten Gene für nichtsyndromale XLMR beigetragen hat.

### Zusammenfassung und Ausblick

nichtsyndromale X-chromosomale mentale Retardierung ist durch ausgeprägte Heterogenität gekennzeichnet. Zur Häufigkeit einzelner Gendefekte liegen noch keine abschließenden Daten vor, jedoch könnten Mutationen in den bislang bekannten Genen bei bis zu 50% der Patienten mit familiärer nicht-syndromaler XLMR vorliegen. Angesichts der hohen Kosten und der geringen zu erwartenden Nachweisrate von Mutationen ist dennoch eine molekulargenetische Diagnostik aller Gene mit den derzeit üblichen Methoden (DHPLC, direkte Sequenzierung) zur Zeit kaum zu rechtfertigen. Die Einführung neuer Technologien oder anderer neuer Methoden zur kostengünstigen Hochdurchsatz-Sequenzierung (z.B. Re-Sequenzierungs-Chips) wird jedoch die Möglichkeiten für die molekulare Diagnostik der nichtsyndromalen XLMR bereits in absehbarer Zeit wesentlich erweitern. Bereits in den vergangenen Jahren hat die funktionelle Charakterisierung von XLMR-Genen wichtige Beiträge zum Verständnis des zentralen Nervensystems geleistet. Aufgrund der erst vor kurzem erkannten Plastizität der Verschaltung von Nervenzellen im Gehirn und jüngsten erfolgreichen Experimenten an Tiermodellen (McBride et al., 2005) ist es inzwischen durchaus vorstellbar, dass sich in Zukunft auch therapeutische Ansatzpunkte ergeben werden.

### Literatur

Allan W, Herndon CN, Dudley FC (1944) Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defec* 48:325-334.

Gronskov K, Hjalgrim H, Nielsen IM, Brondum-Nielsen K (2004) Screening of the ARX gene in 682 retarded males. *Eur J Hum Genet* 12:701-705.

Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T; Paris Autism Research International Sibpair Study (2003) Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34(1):27-9.

Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard MP, Raynaud M, Ronce N, Lemonnier E, Calvas P, Laudier B, Chelly J, Fryns JP, Ropers HH, Hamel BC, Andres C, Barthelemy C, Moraine C, Briault S (2004) X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a mem-

ber of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 74(3):552-7.

Leonard H, Wen X (2002) The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8(3):117-34.

Martin JP, Bell J (1943) A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry* 6:154.

McBride SM, Choi CH, Wang Y, Liebelt D, Braunstein E, Ferreiro D, Sehgal A, Siwicki KK, Dockendorff TC, Nguyen HT, McDonald TV, Jongs TA (2005) Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome. *Neuron* 45:753-764.

Penrose LS (1938) A clinical and genetic study of 1280 cases of mental defect. HMSO (London) vol. 229.

Renpenning H, Gerrard JW, Zaleski WA, Tabata T (1962) Familial sex-linked mental retardation. *Can Med Assoc J* 87:954-957.

Ropers HH, Hamel BC (2005) X-linked mental retardation. *Nature Reviews Genetics* 6(1):46-57.

Ropers HH (2006) X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. *Current Opinions in Genetics and Development* 16:1-10.

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas Tzschach  
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik  
Department Human Molecular Genetics  
Innestr. 73  
14195 Berlin  
Tel. 030-84131416  
Fax 030-84131383  
tzschach@molgen.mpg.de