

1. Einleitung

Mentale Retardierung beschreibt eine signifikante Störung der kognitiven und adaptiven Funktionen bis zu einem Alter von 18 Jahren. Die Abklärung einer mentalen Retardierung ist die häufigste Indikation zur Vorstellung eines Patienten oder dessen Familienmitglieder in der Genetischen Beratung (Wolf et al., 2006). In Abhängigkeit vom Intelligenzquotienten (IQ) kann durch standardisierte Messung mit altersabhängigen Tests zwischen milder (IQ 50 bis 70) und moderater bis schwerer (IQ < 50) mentaler Retardierung unterschieden werden. Die Prävalenz mentaler Retardierung variiert zwischen verschiedenen Studien und wird von 1 - 10 % angegeben, in entwickelten Ländern wird sie im Allgemeinen auf 2 - 3 % geschätzt (Curry et al., 1997; Rauch et al., 2006). Die Evaluierung der mentalen Retardierung hat Bedeutung für den Patienten selbst, dessen Familie und beinhaltet aber auch soziale und gesellschaftliche Dimensionen. Obwohl das Wissen über die Ätiologie der mentalen Retardierung in der Regel keine spezifische Therapie offeriert, hat es Implikationen für die medizinische Betreuung z. B. die Durchführung präventiver Maßnahmen, für die Einschätzung der Wiederholungswahrscheinlichkeit bei weiterem Kinderwunsch in den Familien und trägt zur Akzeptanz der eingeschränkten Entwicklungsmöglichkeiten des Patienten in den Familien und in dem sozialen Umfeld des Patienten bei. Mehrere klinische Studien zeigen an, dass die Diagnose und damit Ursache der mentalen Retardierung in 40 - 60 % der evaluierten Patienten identifiziert werden kann (Curry et al., 1997). Die Etablierung der ätiologischen Diagnose erfordert umfangreiche Erfahrung, da das Spektrum der möglichen zugrundeliegenden Erkrankungen enorm ist und die Anzahl der zusätzlichen verfügbaren Laboruntersuchungen extensiv. Opitz et al. (1982) formulierten dazu: „the pathogenetic/causal biology of mental retardation is forbiddingly complex and encompasses hundreds, perhaps several thousand, different entities. This realization frequently produces a virtual panic in attending medical personnel and consequently leads to... diagnostic evaluation of unnecessary complexity, invasiveness, expensiveness, and hurt to the patient“.

Neben exogenen Ursachen wie Teratogenexposition und intrauterinen Infektionen werden in der Literatur stark differierende Häufigkeiten (17,4 - 47,1 %) für genetische Ursachen einer mentalen Retardierung angegeben (Moeschler et al., 2006). Die häufigste genetische Ursache für eine mentale Retardierung ist eine chromosomale Aberration. In Abhängigkeit

von den Studienbedingungen sind chromosomale Anomalien bei 4 - 28% der Patienten mit mentaler Retardierung nachzuweisen (Curry et al., 1997). Um subtilere chromosomale Imbalancen zu detektieren, wurden in den letzten Jahren verschiedene neue molekularzytogenetische und molekulare Techniken entwickelt: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung für den gezielten Nachweis einer Mikrodeletion und für das Subtelomerscreening sowie die vergleichende Genomhybridisierung (CGH) und die Microarray-gestützte vergleichende Genomhybridisierung (Array-CGH). Die berichtete Detektion von im Subtelomerbereich gelegenen Rearrangements als Ursache für mentale Retardierung liegt im Bereich von 1 - 23 % (Knight et al., 1999; Knight et al., 2000). Bisherige Untersuchungen durch Array-CGH sprechen für eine Aufklärung der Ursache der mentalen Retardierung durch submikroskopische genomische Imbalancen in ca. 5 - 10 % der untersuchten Patientenproben (de Vries et al., 2005).

Insgesamt zeigen bisher durchgeführte Studien an, dass bei ca. 20 % der Patienten mit unklarer mentaler Retardierung chromosomale Alterationen, die mikroskopisch oder submikroskopisch nachzuweisen sind und subtelomer oder interstitiell gelegen sein können, ursächlich sind (de Vries et al., 2005).

Bei Patienten mit unklarer mentaler Retardierung wird daher folgendes diagnostisches Vorgehen empfohlen: Zunächst sollte eine klinisch-dysmorphologische Untersuchung mit ggf. sich daraus ergebenden, die Verdachtsdiagnose bestätigenden Analysen erfolgen. Bei primär unklarer Ätiologie der mentalen Retardierung ist eine konventionelle Chromosomenanalyse indiziert, an die sich bei unauffälligem Befund mit adäquater Chromosomenqualität ein Subtelomerscreening, oder wenn verfügbar, eine Array-CGH anschließen sollte. Serielle klinische Kontrolluntersuchungen, die die Beobachtung eines später erkennbaren Phänotyps oder von Verhaltensbesonderheiten, z. B. Autoaggression zulassen, erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung um 5 - 20 % (Curry et al., 1997; de Vries et al., 2005).

Gegenstand dieser Arbeit sind Untersuchungen genetisch bedingter Krankheitsbilder mit mentaler Retardierung und monogener Ursache oder mit submikroskopischen zytogenetischen Aberrationen sowie syndromale Krankheitsbilder mit mentaler Retardierung verursacht durch chromosomale Mosaik. Diese werden auf den unterschiedlichen pathogenetischen Ebenen charakterisiert, die neben der klinischen Analyse molekularzytogenetische Studien oder die Klärung der molekulargenetischen Ursachen beinhalten.