Zeitschrift: Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin

Herausgeber: Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung

Band: - (1997)

Heft: 35

Artikel: Wenn Erbfehler geistige Behinderung verursachen

Autor: [s.n.]

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-551887

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

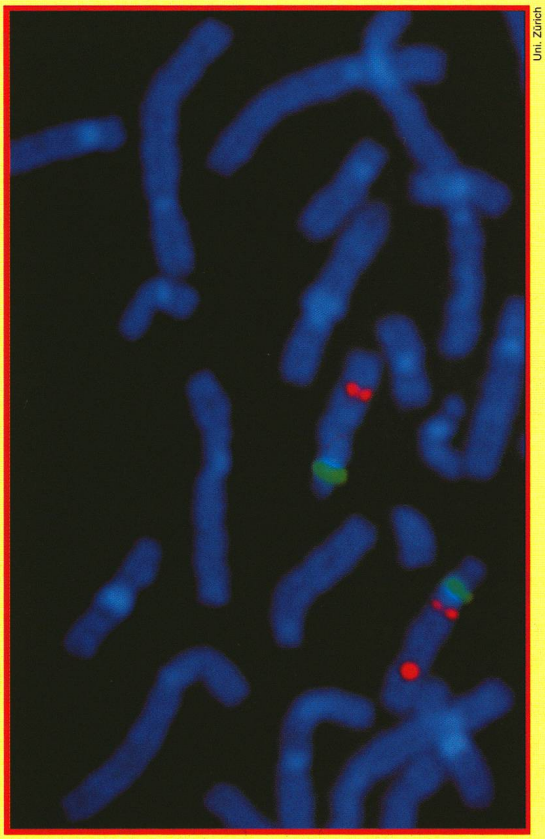
ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Wenn Erbfehler geistige Behinderung verursachen

Etwa die Hälfte der Fälle von geistiger Behinderung lässt sich auf genetische Ursachen zurückführen. Fortschritte in der Forschung erlauben es nun in vielen Fällen, solche Familien genetisch zu beraten. Zu den erkennbaren genetischen Anomalien zählt die *uniparentale Disomie*. Sie kommt zustande, wenn ein Kind beide Chromsomen des gleichen Paars vom gleichen Elternteil erhält.

Im Durchschnitt tritt bei drei von tausend Kindern schwere geistige Behinderung auf. Vielfach liegt die Ursache in einer ungenügenden Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff während der Schwangerschaft oder um die Geburt. In etwa der Hälfte der Fälle lassen sich Erbfehler nachweisen. Weil genetische Fehler – zu Unrecht – mit einem Makel behaftet sind, werden sie nicht selten von Eltern und Ärzten tabuisiert. So unterbleiben manchmal die für die Familie wichtigen genetischen Untersuchungen, obschon sich mit relativ wenig Aufwand, z.B. durch eine Chromosomenuntersuchung, die Ursache der Behinderung feststellen liesse. Bei erhöhtem Risiko auf eine Chromosomenstörung hat eine schwangere Frau etwa die Option, durch eine Fruchtwasser- oder Plazenta-Chromosomenuntersuchung Gewissheit zu erhalten, dass ihr zukünftiges Kind nicht von der gleichen Störung betroffen sein wird. Weil manche Chromosomenstörungen familiär auftreten und von gesunden Trägern übertragen werden, sind manchmal Abklärungen weiterer Familienangehöriger indiziert.

Down Syndrom (Mongolismus) oder Trisomie 21 ist die häufigste genetische Ursache schwerer geistiger Behinderung. Normalerweise findet man 23 Paare von Chromosomen in jeder menschlichen Zelle: 23 stammen von der Mutter und 23 vom Vater. Beim Down Syndrom findet man meist 47 statt 46 Chromosomen inklusiv 3 statt 2 Chromosomen 21. Es tritt meist isoliert, d.h. nur bei einem Familienmitglied, auf. Die Häufigkeit und somit das Risiko auf Nachkommen mit dieser Störung hängt vom Alter der schwangeren Frau ab. Und das überzählige 21 ist meist, vor allem bei älteren Schwangeren, mütterlicher Herkunft.



Uni. Zürich

Chromosomen eines Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom. Die beiden Chromosomen 15 wurden mit fluoreszierenden DNS-Markern (in situ Hybriedisierung) sichtbar gemacht. Das untere Chromosom – es stammt von der Mutter – ist normal. Beim oberen hingegen – väterlichen Ursprungs – fehlt ein roter Streifen: Ein Teil dieses Chromosoms ging verloren.

Allerdings gibt es auch eine – seltene – familiäre Form von Down Syndrom, bei welcher das überzählige Chromosom nicht «frei» vorliegt, sondern an ein anderes Chromosom «angeheftet» (transloziert) ist. Individuen, die eines ihrer beiden Chromosomen 21 auf ein anderes Chromosom transloziert haben, sind völlig gesund. Sie haben aber, unabhängig vom Alter, ein erhöhtes Risiko auf unbalanzierte Nachkommen, d.h. hier auf Kinder mit dem Down Syndrom. Je nachdem, bei welchem Elternteil die Translokation vorliegt, ist dieses Risiko allerdings verschieden hoch: Es liegt um 10 Prozent, falls die Mutter Trägerin ist, hingegen nur um 1 Prozent bei väterlicher Translokation.

Der Nachweis der Herkunft und des Entstehungsmechanismus von Chromosomenstörungen mit Hilfe von Mikroskopie kombiniert mit gentechnischen Methoden ist eine Spezialität der Arbeitsgruppe von Prof. Albert Schinzel am Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich. Durch ihre diesbezüglichen Arbeiten haben sich die Zürcher Genetiker international einen guten Ruf erworben. Einer ihrer Schwerpunkte liegt in der Aufdeckung einer anderen Ursache angeborener Entwicklungsstörungen, der sogenannten *uniparentalen Disomie*.

Dieses Phänomen wurde 1980 von Prof. Eric Engel an der Universität Genf theoretisch postuliert, zu einem Zeipunkt, als ein molekulargenetischer Nachweis noch nicht möglich war. In diesem Fall gibt es meist weder ein Chromosom zuviel noch zuwenig. Unter dem Mikroskop erscheinen die Chromosomen normal. Aber die beiden Chromosomen eines Paares stammen – statt je eines von

jedem der beiden Eltern – entweder nur von der Mutter oder nur vom Vater. Je nach Chromosom und mütterlicher bzw. väterlicher Herkunft sind die Auswirkungen unterschiedlich. Hier kommt nämlich das Phänomen der *geprägten Gene* ins Spiel.

Die Aktivität gewisser Gene unterscheidet sich nämlich je nach ihrer Herkunft, sie hängt also davon ab, ob das entsprechende Gen auf dem Chromosom des Vaters oder der Mutter liegt. Bei gewissen Genen ist gesetzmässig nur dasjenige aktiv, welches vom Vater oder, in anderen Fällen, von der Mutter stammt. Das andere Gen ist «ausgeschaltet».

Das Prader-Willi-Syndrom

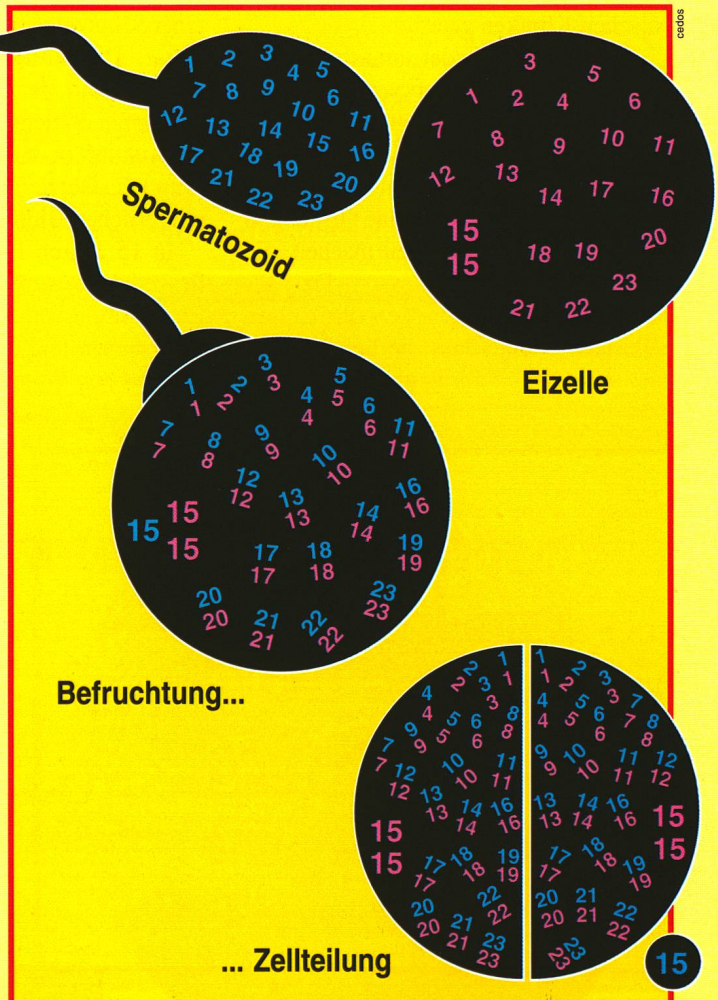
Gerade das Studium genetisch bedingter Formen geistiger Behinderung hat mitgeholfen, geprägte Genabschnitte zu identifizieren. Im Vordergund steht das 1956 durch zwei Zürcher Kinderärzte erstbeschriebene und nach ihnen benannte Prader-Willi-Syndrom. Es trifft etwa ein Neugeborenes auf 20 000. Bei Geburt sind die Kleinen sehr schlaff und bewegen sich kaum. Sie müssen, da sie spontan nicht saugen und schlucken, anfangs per Sonde ernährt werden. Mit etwa einem Jahr beginnen sie übermässigen Appetit zu entwickeln und nehmen enorm an Gewicht zu. Ihre geistige Entwicklung ist deutlich verzögert. Ausserdem zeigen sie körperliche Auffälligkeiten, die es erlauben, eine klinische Verdachtsdiagnose zu stellen. Dadurch, dass aufgrund der klinischen Pionierarbeit von Prof. Prader viele Patienten von nah und fern zu ihm nach Zürich kamen, hatte die Forschergruppe um Prof. Schinzel Gelegenheit, dieses Syndrom anhand einer grossen Fallzahl in Zusammenarbeit mit deutschen, kanadischen und amerikanischen Genetikern zu studieren.

Die Störung ist an Veränderungen am Chromosom 15 gebunden. Durch die Untersuchung von 120 Patienten und ihrer Eltern liess sich nachweisen, dass in etwa zwei Drittel der Fälle ein Verlust eines kleinen Stücks des väterlichen Chromosoms 15 vorliegt (Verlust des gleichen Segments des mütterlichen Chromosoms 15 führt nicht zum Prader-Willi-Syndrom, sondern zu einem ganz anderen klinischen Bild mit schwerer geistiger Behinderung). Das restliche Drittel der Patienten zeigt eine mütterliche Disomie 15. Gemeinsam ist beiden Zuständen, dass ein bestimmtes Segment des väterlichen Chromosoms 15 nicht vorliegt. Dieses ist mütterlich geprägt, d.h. das Gen oder die Gene auf dem mütterlichen Chromosom 15 sind inaktiv. Fehlt nun das väterliche Segment, gibt es keine aktiven Gene, und als Folge stellen sich die Befunde des Prader-Willi-Syndroms ein.

Zu den Ergebnissen dieser internationalen Studie zählt die Erkenntnis, dass die Häufigkeit der mütterlichen Disomie 15 mit dem Alter der Mutter zunimmt. Überdies fiel den Forschern auf, dass der Anteil von uniparentalen Disomien unter allen Prader-Willi-Patienten in der Schweiz höher ist als in den USA. Dieser Unterschied lässt sich auf unterschiedliches Reproduktionsverhalten zurückführen: Da im Durchschnitt Schweizer Schwangere fünf Jahre älter sind als zukünftige Mütter in den USA, müssen altersabhängige genetische Fehler bei ihren Nachkommen häufiger sein. Und dazu gehören sowohl das Down Syndrom als auch derjenige Anteil von Fällen von Prader-Willi-Syndrom, die durch mütterliche Disomie 15 bedingt sind.

Das Zürcher Forscherteam hat auch über uniparentale Disomie anderer Chromosomen gearbeitet. Es konnte gezeigt werden, dass mütterliche Disomie 7 und 14 zu Minderwuchs, väterliche Disomie 11 zu Grosswuchs führt, während väterliche Disomie 6 eine Form des relativ gutartigen Neugeborenen-Diabetes bedingt.

Für manche Chromosomen ist noch nicht bekannt, ob uniparentale Disomie überhaupt keine, und wenn doch, welche Auswirkungen auf die Gesundheit des Trägers hat, oder ob sie letal ist, d.h. zum frühen Absterben der Frucht und Spontanabort führt. Für die Zürcher Forscher gibt es noch genug zu tun.



In dieser Skizze, in welcher die Chromosomen durch Ziffern dargestellt sind, ist der zum Prader-Willi-Syndrom führende Mechanismus der *mütterlichen Disomie* erkennbar.
Die Chromosomen 15 der Mutter enthalten geprägte Gene (in der Eizelle inaktiviert). Das Chromosom 15 des Vaters, auf welchem die entsprechenden Gene aktiv gewesen wären, wurde nach der Befruchtung ausgestossen, damit die Chromosomenzahl von 46 nicht überschritten ist. Ohne solche väterlichen Gene bleibt die geistige Entwicklung des Kindes schwer beeinträchtigt.