

F. R. Kreuz

# Molekulargenetische Diagnostik bei ausgewählten neurologischen Krankheitsbildern

TU Dresden  
Medizinische Fakultät  
Institut für Klinische Genetik

## Zusammenfassung:

Moderne molekulargenetische Verfahren können, ist auch ihr Beitrag zur Kausaltherapie noch gering, wesentlich zur Diagnosefindung neurologischer Krankheitsbilder beitragen und zur Prädiktivdiagnostik bei gesunden Risikopersonen herangezogen werden. Neurologische Krankheitsbilder, bei denen gegenwärtig eine molekulargenetische Diagnostik routinemäßig möglich ist, werden systematisch nach der

Hauptmanifestation dargestellt. Vorangestellt werden eine kurze Erklärung der wichtigsten genetischen Untersuchungen und die Mutationsarten. Auf die besondere Bedeutung der genetischen Beratung bei der Differential- und Prädiktivdiagnostik wird hingewiesen.

**Schlüsselwörter:** Molekulargenetik, Neurogenetik, Genetische Beratung, Prädiktivdiagnostik

## Einleitung

Seit der Entdeckung der Desoxyribonukleinsäure (DNS, engl. DNA) vor nunmehr 50 Jahren durch Watson und Crick und der verbesserten Möglichkeit der Chromosomendarstellung im Jahr 1956 durch Tjio und Levan vollzieht sich ein Wandel in der Medizin, der von der reinen Deskription bisher ätiologisch nicht klärbarer Erkrankungen zum Nachweis von Veränderungen im Erbmaterial als Ursache vieler Krankheitsbilder führt. Zwar sind mit dem Nachweis von Mutationen weder Ätiologie und Pathogenese hinreichend geklärt noch gibt es ausreichend effektive therapeutische Ansätze für genetisch bedingte Erkrankungen; jedoch sind mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms die Grundlagen nicht zuletzt auch für eine kausale, sprich Gentherapie, gelegt. Die Entwicklung in der Genetik geht konform mit der Entwicklung in den Neurowissenschaften, was zu einer gegenseitigen Befruchtung geführt hat und weiter führen wird. Die diagnostischen Möglichkeiten neurologischer Krankheitsbilder haben sich durch die Erkenntnisse der Molekulargenetik bedeutend verbessert. Hinzu gelernt haben beide Seiten, Neurologen und Humangenetiker, und wissen, dass ein ähnlicher Phänotyp Mutationen in durchaus ganz unterschiedlichen Genen haben kann und das die gleiche Mutation bei verschiedenen Patienten einen ganz unterschiedlichen Phänotyp bewirken kann.

Im Folgenden soll der Versuch unternommen werden, aus der Vielzahl neurologischer Krankheitsbilder diejenigen kurz darzustellen, bei denen eine molekulargenetische Diagnostik möglich ist und die sowohl in der neurologischen Praxis als auch in der medizinischen Beratung und Betreuung eine Rolle spielen. Diesen Versuch zu optimieren hieße, ein ganzes Buch zu schreiben, das immer aktuell sein muss. Die folgende Übersicht soll eine erste Orientierung für die Praxis darstellen, kann und will den interdisziplinären Dialog zwischen Neurologe und klinischem Genetiker jedoch nicht ersetzen.

## Methoden der molekulargenetischen Diagnostik

### Zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik

Bei neurologischen Krankheitsbildern, die in der Regel ohne mentale Defizite auftreten, handelt es sich in erster Linie um sogenannte monogene Erkrankungen. Diesen Erkrankungen liegt eine genetische Veränderung (Mutation) in einem einzelnen Gen zu Grunde und kann nicht mit den Methoden der klassischen Zytogenetik erfasst werden. Die Chromosomendarstellung im Giemsa-Trypsin-Giemsa- (GTG-)Bandingverfahren erlaubt mit der Auflösung des Lichtmikroskopes bis zur 1000fachen Vergrößerung eine Bandendarstellung in der Routinediagnostik von 400 bis 550. Mutationen auf der Ebene der Chromosomen können zytogenetisch nachgewiesen werden [Genommutationen: Veränderung der Chromosomenzahl wie z.B. beim Down-Syndrom (Trisomie 21); Chromosomenmutationen wie z.B. beim Katzenschrei-Syndrom (Deletion des kurzen Armes eines Chromosoms Nr. 5: 5p-)]. Genom- und Chromosomenmutationen, bei denen eine Vielzahl von Genen involviert sind, gehen mit physischen, mentalen und psychischen Auffälligkeiten einher und zeigen auch immer eine neurologische Symptomatik. Dazu gehören auch die in letzter Zeit häufig beschriebenen Mikrodeletions-Syndrome (contiguous gene deletion syndromes). Hierbei handelt es sich ursächlich um submikroskopische Deletionen der Chromosomen, die der zytogenetischen Routinediagnostik entgehen, jedoch mit den Methoden der molekularen Zytogenetik, meist mittels Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH), sichtbar gemacht werden können. So gelang die Aufklärung verschiedener genetisch definierter Syndrome, wie z.B. des Prader-Willi-Syndroms, des Angelman-Syndroms, des DiGeorge-/Shprintzen-Syndroms, des Williams-Beuren-Syndroms, des Smith-Magenis-Syndroms und einiger anderer. Jedoch muss die Methode der FISH bei klinischem Verdacht

zielgerichtet eingesetzt werden. Für die zytogenetische Diagnostik ist normalerweise die Kultivierung von kernhaltigen Zellen (Lymphozyten, Fibroblasten, Amnionzellen) erforderlich; zur Analyse kommen die in der Metaphase sichtbaren Chromosomen. Eine FISH-Diagnostik ist teilweise auch an kernhaltigen Zellen möglich, die sich in der Interphase befinden. Für die Routinediagnostik genügen 3 bis 5 ml heparinisierten Venenblutes.

### Molekulargenetische Diagnostik

Auch die molekulargenetische Diagnostik erfordert den klinisch begründeten Verdacht, um zielgerichtet nach Genmutationen zu suchen. Hierbei ist zwischen der indirekten und direkten molekulargenetischen Diagnostik zu unterscheiden. Die indirekte Diagnostik setzt die Sicherheit der klinischen Diagnose voraus und weist mittels genetischer Marker, die sich in der Nähe des vermuteten oder bekannten Genortes auf dem Chromosom befinden (extragenisch) oder innerhalb des Genes liegen (intragenisch), die Vererbung dieses Chromosomenabschnittes nach. Eine Diagnostik der Krankheit ist damit nicht möglich, jedoch die Vorhersage (Prädiktivdiagnostik) bei Risikopersonen (zum Beispiel Morbus Huntington) oder vor der Geburt (Pränataldiagnostik) bei gesicherter Diagnose und fehlendem Mutationsnachweis (zum Beispiel Muskeldystrophie Typ Duchenne).

Die eigentliche Diagnose erfolgt jedoch bei begründetem klinischen Verdacht durch den direkten Mutationsnachweis. Bei diesen Genmutationen handelt es sich meist um Punktmutationen [Verlust (Deletion), Austausch (Transition oder Transversion), Einschub (Insertion) einer Nukleotidbase] oder die Veränderung mehrerer Nukleotide (Verlust oder Einschub einer größeren Anzahl von Nukleotiden). Die Folgen für die Proteinsynthese können bedeutungslos sein [stille (silent oder sense) Mutation: keine Veränderung der einzubauenden Aminosäure], zur Veränderung einer Aminosäure führen (Missense-Mutation), eine Verschiebung des Leserasters bewirken

(Frameshift-Mutation), zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese (Nonsense-Mutation) oder zu einer Kettenverlängerung des Proteins führen oder die Schnittstellen zwischen kodierendem (Exon) und nicht kodierendem (Intron) Teil der Boten-RNS verändern (Splice-Site-Mutation).

Genmutationen können mit Restriktionsenzymen (Endonukleasen), die die DNS sequenzspezifisch schneiden, durch den Nachweis der Wanderungsstrecke unterschiedlich langer Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen (RFLP) im elektrischen Gleichspannungsfeld (Southern-Blotting) nachgewiesen werden. Mittels Polymerase-Ketten-(=Chain-)Reaktion (PCR) werden DNS-Sequenzen, die sich zwischen zwei definierten Oligonukleotidsequenzen, sog. Primern, befinden, amplifiziert. Die interessierende DNS-Sequenz kann so im Southern-Blot dargestellt werden. Die größtenteils automatische Gensequenzierung erlaubt den direkten Nachweis von Punktmutationen im Gen. Je nach Art der zu erwartenden Mutation kommen diese und weitere Verfahren der molekularen Diagnostik zum Einsatz. Eine Genanalyse ist prinzipiell aus allen kernhaltigen Zellen möglich. Eine Zellkultivierung wie bei der zytogenetischen Diagnostik, die lebende Zellen voraussetzt, ist nicht erforderlich. Für die Routinediagnostik sind 10 bis 20 ml EDTA-Blut ausreichend.

### Neurologische Krankheitsbilder

#### *Krankheitsbilder mit hauptsächlichster Beteiligung des Großhirns*

Der Morbus Alzheimer (**Alzheimer-Krankheit**, AD) ist eine zur Demenz führende, primär degenerative Hirnerkrankung und für ca. die Hälfte aller Demenz-Krankheiten verantwortlich. Vor mehr als 60 Jahren wurden familiäre Fälle von Alzheimer-Krankheit mit autosomal-dominantem Erbgang beschrieben (Familiäre Alzheimer-Krankheit, FAD). Die Häufigkeit der FAD macht etwa ein Prozent aller Fälle mit Morbus Alzheimer aus. Bei dem für die FAD verantwortlichen Gen handelt es sich um die Präseniline PS1 und PS2 und das Amyloidvorläuferprotein (APP). Familiären Häufungen von AD, die bei etwa 40 bis 50 Prozent der Patienten beobachtet werden, und die nicht streng dem autosomal-dominanten Erbgang folgen, liegt meist ein polygen-multifaktorielles Geschehen zu Grunde. Von den beteiligten genetischen Risikofaktoren wurde das  $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein E-Gens identifiziert. Bei den Genmutationen der FAD han-

delt es sich um direkt nachweisbare Missense-Mutationen (Sandbrink & Müller, 1998).

Das für die autosomal-dominante, Familiäre **Amyotrophe Lateralsklerose (FALS)** verantwortliche Gen, die Cu/Zn-Superoxiddismutase, wurde durch genetische Kopplungsanalyse 1991 auf Chromosom 21 lokalisiert. Frameshift-Mutationen führen zu einem vorzeitigen Stopp der Proteinsynthese, Missense-Mutationen zu einer veränderten Struktur des Enzyms und zu Veränderungen im katalytischen Zentrum und an der Kupferbindungsstelle. Die klinischen Zeichen sind fokale Paresen und Atrophien, hervorgerufen durch Läsionen der Betz-Zellen im motorischen Kortex und der motorischen Vorderhornzelle sowie der bulbären Hirnnervenkerne.

Das **CADASIL-Syndrom (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)** wurde 1993 als eigenständige Entität beschrieben. Als Leitsymptome der im mittleren Lebensalter auftretenden Erkrankung gelten rezidivierende, zerebrale Durchblutungsstörungen mit transienten ischämischen Attacken (TIA) oder ischämischen Infarkten. Die Patienten klagen häufig über migräneartige Kopfschmerzen, kognitive Defizite, psychische Störungen und/ oder epileptischen Anfällen. Der Genlocus wurde auf dem kurzen Arm von Chromosom 19 (19p) kartiert und das Notch 3-Gen identifiziert. Notch-Genprodukte sind glykosylierte, membranständige Rezeptoren. Bei den nachgewiesenen Mutationen handelt es sich um Missense- und Splice-Site-Mutationen (Rieß & Schöls, 1998). Unkontrollierbare, choreatische Bewegungen, Persönlichkeitsverlust, psychische Störungen

und Gewichtsverlust sind die Hauptsymptome des meist in der Mitte des Lebens auftretenden **Morbus Huntington** (Huntingtonsche Krankheit, Chorea Huntington). Die Klonierung des bereits 1983 am Ende des kurzen Armes von Chromosom 4 lokalisierten Genes erfolgte 1993 durch die Huntington's Disease Collaborative Research Group. Mittels PCR-Reaktion ist es möglich, die Anzahl des Trinukleotidbausteines CAG (Cytosin-Adenin-Guanin) im Huntingtin-Gen zu bestimmen (CAG-Repeat-Expansion; CAG codiert für Glutamin). Bei nachgewiesener Anzahl  $\geq 38$  CAG-Repeats ist die Diagnose bei Patienten gesichert beziehungsweise erlaubt eine Aussage bei asymptomatischen Risikopersonen über ihr weiteres Schicksal.

Das Schicksal der Patienten mit einer familiären **Prionkrankheit** (spongiforme Enzephalopathie: Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, fatale familiäre Insomnie) ist auch in den betroffenen Familien bekannt und stellt eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte und den genetischen Berater dar: Aus völliger Gesundheit heraus entwickelt sich die zunehmende, auch familiär und in Anhängigkeit von der Krankheit etwas unterschiedliche Symptomatik, mit typischen EEG-Veränderungen, Myoklonien, zerebellärer Ataxie, pyramidal- oder extrapyramidalen Symptomatik, akinetischem Mutismus, Schlaflosigkeit und Demenz. Ursache der meist innerhalb von zwei Jahren zum Tode führenden Prionkrankheit sind im wesentlichen Punktmutationen im Prionprotein auf Chromosom 20.

Die Rolle genetischer Faktoren bei der Entstehung der Parkinson-Krankheit als einer

der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, gekennzeichnet durch Akinesie, Rigor, Ruhetremor, Störungen des Haltungsreflexes und andere Symptome, kann bejaht werden. Der autosomal-dominante Erbgang mit verminderter Genpenetranz ist für die adulten Formen, der rezessive Erbgang für die juvenile Form beschrieben und verschiedene Genorte (PARK1, 2 und 3) sind lokalisiert worden. Noch nicht für die breite Routinediagnostik anwendbar, lassen sich Punktmutationen in diesen Genen nachweisen (Gasser & Müller-Myhsok, 1998).

Ein eigenständiges Krankheitsbild stellt die **fronto-temporale Demenz mit Parkinsonismus** dar. Meist sporadisch auftretend, ist jedoch eine familiäre Häufung beobachtet und der autosomal-dominante Erbgang beschrieben worden. Im Gen des Tau-Proteins auf Chromosom 17 sind bisher mehrere Missense- und Splice-Site-Mutationen detektiert worden (Neumann, Zimmermann & Kretschmar, 1999). Das bei Knaben auftretende **Menkes-Syndrom** wird durch eine Störung der intestinalen Kupferresorption und der intrazellulären Kupferhomeostase verursacht, die letztlich zu einem Kupfermangel führt. Schon im Neugeborenenalter treten neurologische Ausfallerscheinungen durch die Atrophie verschiedener Hirnregionen auf. Verantwortlich sind Mutationen im Gen für das MNK-Protein, der Cu(2+)-Transport-ATPase (ATP7A). Der **Morbus Wilson** wird ebenfalls durch eine Störung des Kupferstoffwechsels verursacht und manifestiert sich an verschiedenen Organen (hepatolentikuläre Degeneration, Pseudosklerose). Entsprechend vielschichtig ist demzufolge auch die Symptomatik. Da die biliäre Kupfersekretion gestört ist, kommt es zunächst zu einer Kupferablagerung in der Leber, später in anderen Geweben. Neurologische Symptome betreffen vor allem die Basalganglien und das Zerebellum. Das verantwortliche Gen (ATP7B) kodiert für eine kupferbindende ATPase und hat 76 Prozent Homologie zum MNK-Gen.

Von den fünf häufigsten Phakomatosen (phakos: griech. Linsenfleck) seien an dieser Stelle lediglich die Neurofibromatose und die tuberöse Sklerose erwähnt. Während die **Neurofibromatose Typ 1** (NF1) ein breites Spektrum klinischer Merkmale bietet (Milchkaffeelecken, Neurofibrome, Störungen des Knochenwachstums, Lernbehinderung, mentale Retardierung, Epilepsie, Koordinationsstörungen und andere) finden sich bei der

**Neurofibromatose Typ 2** (NF2) hauptsächlich bilaterale Akustikusneurinome. Für die genetische Diagnostik kommen bei der NF1 auf Grund verschiedener Mutationstypen (Deletionen, Punktmutationen) im Neurofibromin-Gen verschiedene Untersuchungstechniken in Betracht: Kopplungsanalysen in Vielgenerationsfamilien, Chromosomenanalyse mit Hilfe der FISH und direkte Mutationssuche. Für die NF2 wurden Nonsense-, Frameshift- und Missense-Mutationen im NF2-Gen, das für das Protein Schwannomin oder Merlin kodiert, nachgewiesen.

Auch bei der **Tuberösen Sklerose** werden, je nach chromosomaler Lage auf Chromosom 9 (TSC1) oder 16 (TSC2) zwei Typen unterschieden; klinisch ist eine Unterscheidung nicht möglich. Die Trias mentale Retardierung, Epilepsie, Adenoma sabaceum (Morbus Pringle) sollte immer an das Vorliegen einer tuberösen Sklerose denken lassen. Gestützt wird der Verdacht durch den Nachweis zerebraler Verkalkungen. Mutationen im TSC1-Gen, das für Hamartin kodiert, und im TSC2-Gen, das für Tuberin kodiert, sind als kleine Deletionen, Insertionen oder Punktmutationen (Nonsense-Mutationen) nachweisbar.

#### *Krankheiten mit hauptsächlichlicher Beteiligung des Kleinhirns*

In diese Krankheitsgruppe gehören die zerebellären Heredoataxien (autosomal-dominante cerebelläre Ataxien, Typ I, II, III), die auf Grund der genetischen Heterogenität als **spino-cerebelläre Ataxien** der Typen 1 bis mittlerweile 22 eingeteilt sind. Ihnen liegt meist, ähnlich der Huntington-Krankheit, eine CAG-Repeat-Expansion zu Grunde. Die Funktion des Proteins (Ataxin) ist bis auf die bei der SCA 6 unbekannt. Bei der SCA 6 kodiert das Gen für die spannungsabhängige  $\alpha_{1A}$ -Untereinheit des Kalzium-Kanals. Mittels PCR lassen sich die CAG-Repeats relativ schnell und gut darstellen (Zhuchenko, Bailey, Bonnen et al., 1997).

#### *Krankheiten mit hauptsächlichlicher Beteiligung des Rückenmarkes*

Zu den so genannten Trinukleotid-Repeat-Krankheiten gehört auch die häufigste Heredoataxie im Kindesalter, der **Morbus Friedreich** mit autosomal-rezessivem Erbgang. Interessanterweise lässt sich bei ca. 95 Prozent der Patienten eine GAA-Trinukleotid-Expansion im ersten Intron, dem nicht-kodierenden Bereich des so genannten Frataxin-Genes, in

homozygoter Form nachweisen. Nur in weniger als 5 Prozent der beschriebenen Fälle liegt eine Punktmutation in einem Exon, dem kodierenden Abschnitt des Genes, vor. Durch die molekulare Diagnostik musste die Definition für die „Friedreichsche Ataxie“ revidiert werden, da es auch im Alter von über 25 Jahren zur Symptomatik (Gangataxie, Tremor, Dysarthrie, Nystagmus, Störungen der Tiefensensibilität, Hypo- bis Areflexie, Diabetes mellitus, hypertrophe Kardiomyopathie u.a.) kommen kann (Kreuz, 2000).

Wird beim Morbus Friedreich die neurologische Symptomatik durch eine Degeneration der Hinterstrangbahnen hervorgerufen, ist es bei der **spinalen Muskelatrophie** hauptsächlich eine Degeneration der motorischen Vorderhornzellen. Klinisch und genetisch ist diese Krankheitsgruppe heterogen; es wird sowohl nach Erkrankungsbeginn als auch nach Lokalisation der Muskelatrophie (proximal, distal) unterschieden. Molekulargenetisch konnten Deletionen in homozygotem Zustand sowohl in beiden Kopien des „survival motor neuron“-Genes (SMN) als auch des „neuronal apoptosis inhibitory protein“-Genes (NAIP) als krankheitsverursachend nachgewiesen werden. Bei der spinalen und bulbären Muskelatrophie (**Kennedy-Krankheit**) steht durch die Expansion eines CAG-Repeats im Gen für den Androgenrezeptor auf dem langen Arm des X-Chromosoms bei betroffenen Männern nicht nur die Muskelatrophie mit Tremor, Faszikulationen, Krämpfen und Paresen im Vordergrund, sondern auch eine Gynäkomastie, die der neurologischen Symptomatik um Jahre vorausgehen kann.

Die hereditäre **spastische Spinalparalyse** (HSP) ist in der Regel durch eine distale Degeneration des kortikospinalen Traktes gekennzeichnet. Klinisch bedeutet dies eine spastische Paraparese mit Achillessehnen- und Patellarsehnenkloni. Jedoch ist das klinische Bild heterogen, ebenso wie die genetischen Ursachen. So sind verschiedene Genorte und Erbgänge bekannt. Routinemäßig steht eine Genanalyse nur für den autosomal-dominanten Typ 4 (SPG4) und seit kurzem auch für den Typ 3A zur Verfügung (Zhao, Alvarado, Rainier et al., 2001).

#### *Krankheiten mit hauptsächlichlicher Beteiligung peripherer Nerven*

Bei der **tomakulösen** oder hereditären **Neuropathie** mit Neigung zu Drucklähmungen (hereditary neuropathy with liability to pres-

sure palsies: **HNPP**) kommt es zu rezidivierenden Nervendruckläsionen auch ohne adäquates Trauma. Der Druckschaden betrifft sowohl sensible als auch motorische Nerven und findet sich vorrangig im Bereich der oberen Extremität. Elektrophysiologisch kommt es zu Leitungsverzögerungen mit deutlicher Betonung an physiologischen Engpässen. Molekulargenetisch lässt sich die Deletion des Gens für das periphere Myelinprotein (PMP22) nachweisen. Eine Duplikation des PMP22-Gens führt hingegen zum Krankheitsbild der **hereditären motorisch-sensorischen Neuropathie (HMSN)** Typ 1a (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1a). Die Gruppe der HMSN, klinisch durch ähnliche Symptome (neuronale Muskelaufwölbung, „Storchenbeine“, Ataxie, Sensibilitätsstörungen, verlängerte NLG u.a.) nur schwer differenzierbar, stellt genetisch ebenfalls eine große heterogene Gruppe mit verschiedenen beteiligten Genen auf unterschiedlichen Chromosomen dar. Die molekulargenetisch routinemäßig zu untersuchenden Krankheitsbilder sind in der Tabelle dargestellt.

#### *Muskelkrankheiten*

Bei den **Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und vom Typ Becker (DMD/BMD)** handelt es sich um allelische Krankheitsbilder, hervorgerufen durch unterschiedliche Mutationen im X-chromosomalen Dystrophin-Gen. Während es bei der früher beginnenden und schwerer verlaufenden DMD durch Deletionen oder Insertionen zu Verschiebungen des Leserasters mit Entstehung eines Stopp-Codons kommt und die Dystrophinsynthese abgebrochen wird, erfolgt bei der BMD eine Mutation in frame, das heißt, der Leseraster wird nicht verschoben; bei der immunhistochemischen Färbung lässt sich noch genügend eines veränderten Dystrophins mit einer gewissen Restaktivität nachweisen.

Die Klinik der **Emery-Dreifüß-Muskeldystrophie** ist durch die Trias Muskelschwäche mit humeroperonäaler Verteilung, früh beginnenden Kontrakturen sowie Herzrhythmusstörungen (evtl. Kardiomyopathie) gekennzeichnet. Im auf dem X-Chromosom liegenden Emeryin-Gen konnten bisher mehr als 50 unterschiedliche Mutationen nachgewiesen werden. Die in der klinischen Ausprägung sehr variable **Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie** ist die häufigste autosomal-dominante Muskeldystrophie. Sie kann ohne jegliche Symptomatik bestehen oder mit einer Schwäche der Gesichts- und Schultergürtel-, Oberarm-

und Beckengürtelmuskulatur einhergehen. Die molekulargenetische Analyse erfolgt mittels Restriktionsanalyse und weist verkürzte, repeathaltige Fragmente auf dem langen Arm des Chromosoms 4 nach.

Die **Gliedergürtelmuskeldystrophien** stellen eine heterogene Gruppe dar und verlaufen klinisch ähnlich wie die DMD bzw. BMD. Für die molekulare Diagnostik ist routinemäßig lediglich der Typ 2D mit Mutationen im  $\alpha$ -Sarkoglykan-Gen/Adhalin-Gen zugänglich. Als pharmakogenetische Entität stellt die **Maligne Hyperthermie** eine lebensgefährliche Erkrankung bei der Anwendung hauptsächlich von Inhalationsnarkotika dar. Bei der genetischen Heterogenität von inzwischen sechs verschiedenen Typen (MSH 1 bis 6) steht eine Genanalyse für den Typ 1 zum Nachweis von Punktmutationen im Ryanodinrezeptor-Gen zur Verfügung.

Als Multisystemerkrankung variiert die Symptomatik bei der **Myotonen Dystrophie (Curschmann-Steinert)** auch innerhalb der Familie sehr stark. Einziges Hinweiszeichen sind bei der Familienanamnese gelegentlich eine Katarakt oder, weniger spezifisch, ein Diabetes mellitus; häufig kann eine jugendliche Glatzenbildung sowohl bei Männern als auch bei Frauen als erstes Symptom beobachtet werden. Wird die Genmutation über die Mutter weitergegeben, kann es bei einem Neugeborenen zu einer lebensbedrohlichen Symptomatik mit ausgeprägter Hypotonie, schweren Atem- und Ernährungsproblemen kommen. Verantwortlich ist eine dynamische Mutation in Form eines CTG-Trinukleotid-Repeats. In verschiedenen Geweben finden sich verschiedenen lange Repeats (somatische Instabilität). In Abhängigkeit vom parentalen Geschlecht kommt es bei der Meiose zu weiteren Expansionen des Repeats (meiotische Instabilität), wodurch sich das ausgeprägte Krankheitsbild bei Neugeborenen erklärt.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen ist die neonatale Form der Myotonen Dystrophie von der X-chromosomalen **Myotubulären Myopathie**. Die Symptome sind ähnlich: extreme Hypotonie, respiratorische Probleme, Schwäche der fazialen und Nackenmuskulatur, externe Ophthalmoplegie. Der Nachweis von Mutationen im Gen für das Myotubularin (MTM1-Gen) kann zur Diagnose beitragen.

#### *Mitochondriopathien*

Störungen der mitochondrialen Atmungskette, deren Proteine sowohl nukleär als auch mito-

chondrial kodiert werden, führen meist zu Störungen verschiedener Organsysteme, manifestieren sich jedoch auch immer im Bereich des Nervensystems. Mutationen des mitochondrialen Genoms führen zu den folgenden Krankheitsbildern: **Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)**; Ophthalmoplegie, Retinadegeneration, Ataxie, kardiale Rhythmusstörungen, Muskelschwäche), **MERRF-Syndrom** (Myoklonien, Krampfanfälle, Muskelschwäche, Ataxie, Demenz, Taubheit), **MELAS-Syndrom** (Laktatazidose, schlaganfallähnliche Ereignisse, Muskelschwäche, Hemiparese, Hemianopsie, kortikale Blindheit), **NARP-Syndrom** (Neuropathie, Ataxie, Retinopathia pigmentosa), **Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)**, Leigh-Syndrom (subakute nekrotisierende Enzephalomyopathie), **MMC-Syndrom** (mitochondriale Myopathie mit Kardiomyopathie). Bei mitochondrialen Erkrankungen ist zu beachten, dass sie nur über die Mutter vererbt werden können und der Anteil der mutierten Mitochondrien in einzelnen Zellen und Geweben durch die autonome Vermehrung dieser Zellorganellen sehr unterschiedlich sein kann (Heteroplasmie).

#### *Systemerkrankungen mit hauptsächlichlicher Beteiligung des Nervensystems*

Die X-chromosomal-rezessive **Adrenoleukodystrophie** ist eine peroxisomale Erkrankung, bei der es zu Ablagerung von langkettigen, unverzweigten, gesättigten Fettsäuren vor allem im Nervensystem, den Nebennierenrinden und den Hoden kommt. Das klinische Erscheinungsbild ist heterogen und richtet sich nach dem Hauptort der Ablagerungen. An neurologischen Symptomen treten kognitive Defizite, reduziertes Sprachverständnis, zentrale Blindheit, Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Labilität, Epilepsie, beinbetonte Tetraspastik, und zerebelläre Ataxie auf. Punktmutationen in Form von Missense-, Nonsense-Splice-Site, Frameshift-Mutationen im Gen für das ALD-Protein, das einem peroxisomalen Membranprotein entspricht, auf dem langen Arm des X-Chromosoms können als Ursache nachgewiesen werden.

Die intralysosomalen Ablagerungen von Lipopigmenten in den Neuronen, der Skelettmuskulatur, den Monozyten und neuroektodermalen Zellen bedingen bei der **neuronalen Ceroidlipofuszinose (CLN)** die Symptomatik von progressiver Demenz, Sprechverlust, Ataxie, Krampfanfällen und fortschreitendem Sehverlust. Von den sechs verschiedenen Typen

Tabelle: Zusammenstellung häufiger neurologischer Krankheitsbilder, bei denen eine molekulargenetische Analyse routinemäßig möglich ist (ad = autosomal-dominanter Erbgang; ar = autosomal-rezessiver Erbgang; xr = X-chromosomal-rezessiver Erbgang; xd = X-chromosomal-dominanter Erbgang; mt = mitochondriale Vererbung)

Krankheit	Erbgang	Protein bzw. Gen	chromosomale Genlokalisierung	Mutationstyp
<b>Adrenoleukodystrophie</b>	xr	ALD-Gen, ABC-Transporter	Xq28	Punktmutationen
<b>Alzheimer-Krankheit</b>	ad	Amyloidprecursorprotein (APP)	21q21.3-22	Missense
• familiär, früh manifest	ad	Präsenilin 1 (PS1)	14q23-24.1	Missense
• familiär, früh manifest	ad	Präsenilin 2 (PS2)	1	Missense
<b>Amyotrophe Lateralsklerose</b>	ad	Cu/Zn-Superoxid-dismutase (SOD1)	21q22.1	Missense/ Frameshift
familiär FALS I	ar		2q33-35	
FALS II	ad	Notch3	19p13.1-13.2	Missense/ Splice-Site
<b>CADASIL</b>	ad			
<b>Ceroidlipofuscinose, neuronale</b>	ar			
<b>CLN1</b>		Palmitoyl-Protein-Thioesterase (PPT), CLN1-Gen	1p32	Punktmutationen
<b>CLN2</b>		CLN2-Gen	11p15.5	
<b>Emery-Dreifuß-Muskeldystrophie</b>	xr	Emerin, STA-Gen	Xq28	Nonsense Frameshift Splice-Site Deletionen
<b>Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie</b>	ad	?, Tandemrepeats	4q35	Deletionen
<b>Friedreichsche Krankheit (Ataxie)</b>	ar	Frataxin, X25	9q13-q21.1	Trinukleotid-Repeat (GAA) Punktmutationen
<b>fronto-temporale Demenz mit Parkinsonismus</b>	ad	MAPT, Tau	17q21.1	Missense/ Splice-Site
<b>Gliedergürtelmuskeldystrophie (2D)</b>	ar	ADL, α-Sarkoglykan/ Adhalin	17q21	Punktmutationen
<b>hereditäre motorische und sensible Neuropathie (HMSM)/Charcot-Marie-Tooth (CMT)</b>				
<b>CMTX1</b>	xr	Connexin 32	Xq13.1	Punktmutation
<b>CMT1A/3A</b>	ad	PMP22	17p11.2-p12	Duplikation
<b>CMT1B/3B</b>	ad	P <sub>0</sub>	1q22-q23	Punktmutation
<b>Huntington-Krankheit</b>	ad	IT 15, Huntingtin	4p16.3	Trinukleotid-Repeat (CAG)
<b>Kennedy-Krankheit</b>	xr	Androgenrezeptor	Xq21.3	Trinukleotid-Repeat (CAG)
<b>Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectatica)</b>	ar	ATM-Gen	11q23.1	Punktmutationen
<b>Maligne Hyperthermie (MSH1)</b>	ad	Ryanodinrezeptor (RYR1)	19q12-13.1	Punktmutationen
<b>Menkes-Syndrom</b>	xr	MNK, ATP7A	Xq12-13	Missense/Deletion
<b>Mitochondriopathien</b>	mt			Punktmutationen
<b>KSS</b>		tRNA <sup>Leu</sup>	G12315A A123020G	
<b>Leigh-Syndrom</b>		Komplex-V, ATPase 6	A8993G A8993C	
<b>LHON</b>		ND1 ND4 ND6	G3460A G11778A G14459A A14484G	
<b>MELAS</b>		Cytb	G15257A	
<b>MERRF</b>		tRNA <sup>Leu</sup> tRNA <sup>Arg</sup>	A3243G A8344G	
<b>MMC</b>		tRNA <sup>Leu</sup> tRNA <sup>Arg</sup>		A3260G C4320T T8993C/G
<b>NARP</b>		ATP6		
<b>Muskeldystrophie Typ Duchenne</b>	xr	Dystrophin	Xp21.2	Frameshift Deletion/Insertion
<b>Myotone Dystrophie</b>	ad	Dystrophia myotonica-Proteinkinase (DMPK)	19q13.2-q13.3	Trinukleotid-Repeat (CTG)
<b>Myotubuläre Myopathie</b>	xr	MTM1-Gen, Myotubularin	Xq28	Frameshift Missense
<b>Neurofibromatose Typ 1</b>	ad	NF1-Gen, Neurofibromin	17q11.2	Deletionen Insertionen Punktmutationen
<b>Typ 2</b>	ad	NF2-Gen, Schwannomin oder Merlin	22q11-13.1	Nonsense Frameshift Missense
<b>Parkinson-Krankheit</b>	ad	PARK1, α-Synuklein	4q21	Missense
	ar	PARK2, Parkin	6q25	Missense
	ad	PARK3, ?	2p13	Missense
<b>Prionkrankheiten (CJD, GSS, FFI)</b>	ad	Prionprotein-Gen (PRNP)	20pter-p12	Missense
<b>Rett-Syndrom</b>	xd	MECP2	Xq28	Missense, Nonsense
<b>spastische Spinalparalyse</b>	ad	SPG3A, GTPase, Atlastin	14q11-q21	Missense Splice-Site
	ad	SPG4, Spastin	2p21-24	Splice-Site Missense Nonsense Deletion Insertion
<b>spinale Muskelatrophien</b>	ar/ad	SMN, NAIP	5q12.2-13.3	Deletionen
<b>Spinozerebelläre Ataxie</b>				
<b>SCA1</b>	ad	ATX1, Ataxin 1	6p23	CAG-Repeat
<b>SCA2</b>	ad	ATX2, Ataxin 2	12q24	CAG-Repeat
<b>SCA3</b>	ad	MJD1, Ataxin 3	14q32	CAG-Repeat
<b>SCA4</b>	ad	SCA4	16q22.1	?
<b>SCA5</b>	ad	SCA5	11p11-q11	?
<b>SCA6</b>	ad	CACNA1A, CACNL1A4	19p13	CAG-Repeat
<b>SCA7</b>	ad	SCA7, OPCA3	3p21.1-p12	CAG-Repeat
<b>SCA8</b>	ad	SCA8	13q21	CTA/CTG-Repeat
<b>SCA10</b>	ad	SCA10	22q13	Pentanukleotid ATTCT
<b>SCA11</b>	ad	SCA11	15q14-q21.3	?
<b>SCA12</b>	ad	PPP2R2B/PP2A	5q31-q33	CAG-Repeat
<b>SCA13</b>	ad	SCA13	19q13.2-q13.4	?
<b>SCA14</b>	ad	SCA14	19q13.4-qter	?
<b>SCA15</b>	ad	SCA15	?	?
<b>SCA16</b>	ad	SCA16	8q22.1-q24.1	?
<b>SCA17</b>	ad	TATA-box-binding-protein	6q27	CAG(?)
<b>tomakulöse Neuropathie (HNPP)</b>	ad	PMP22	17p11.2	Deletion
<b>Tuberöse Sklerose</b>				
<b>TSC1</b>	ad	TCS1-Gen, Hamartin	9q34.3	Punktmutationen
<b>TSC2</b>	ad	TSC2-Gen, Tuberin	16q13.3	(Nonsense) Deletionen Insertionen
<b>Wilson-Krankheit</b>	ar	ATB7B	13q14.3	Framshift (Deletion Insertion) Missense

der CLN stehen routinemäßig genanalytische Untersuchungen bei der CLN1 und CLN2 zur Verfügung.

Das **Louis-Bar-Syndrom** (Ataxia teleangiectatica) wird zwar den autosomal-rezessiven Ataxie-Krankheiten zugeordnet, betrifft aber wegen der erhöhten Chromosomenbrüchigkeit als Folge eines gestörten DNS-Reparaturmechanismus verschiedene Organsysteme. Die namensgebenden Teleangiectasien sind meist erst im Jugendalter, manchmal gar nicht, im Bereich der Konjunktiven, der Wangen und Ohrmuscheln nachweisbar. Ein Mangel an Immunglobulinen und eine Erhöhung des Alpha-Feto-Proteins machen die Diagnose sehr wahrscheinlich. Neben der neurologischen Symptomatik (Ataxie, Dysarthrie, okuläre Apraxie, Nystagmus, extrapyramidale Symptome, teilweise geistige Behinderung) können rezidivierende, schwerwiegende bakterielle Infekte, Lymphome und Leukosen, Pigmentierungsstörungen und chronische Diarrhoen auftreten. Eine Vielzahl von Punktmutationen sind im ATM-Gen nachweisbar (Kreuz, 2001). Als „Mädchen mit den lachenden Augen“ werden die Mädchen mit einem **Rettsyndrom** bezeichnet. Nach einem symptomfreien Intervall kommt es im 7. bis 18. Lebensmonat zu einer Entwicklungsretardierung und zum Verlust bereits erworbener Fähigkeiten, zu Demenz, Autismus, Verlust des Handgebrauches, Ataxie, spastischen Paresen, Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten. Das Kopfwachstum stagniert, der pubertäre Wachstumsschub bleibt aus, die Fußentwicklung ist verzögert. Ventilationsstörungen, vasomotorische Störungen, Obstipationen, die Entwicklung einer Kyphoskoliose und von Gelenkkontrakturen komplizieren die Symptomatik. Lange Zeit gab dieses Krankheitsbild Neuropädiatern und Genetikern Rätsel auf. Erst 1999 wiesen Amir et al. im Methyl-CpG-Bindungs-Protein 2-Gen (MECP2) auf dem langen Arm des X-Chromosoms Punktmutationen, die zu Missense- und Nonsense-Mutationen führen, nach.

### **Bedeutung der genetischen Beratung**

#### *Differentialdiagnostik*

Mehr als andere genetisch bedingte Krankheiten weisen neurogenetische Krankheitsbilder Besonderheiten auf, die bei der Diagnostik zu berücksichtigen sind, sind doch hierbei die höheren Nervenfunktionen unmittelbar betroffen. Genetisch bedingte Krankheiten zie-

hen auch immer familiäre Kreise, werden doch durch die Genanalyse auch Risiken für nahe-stehende Verwandte präzisiert. Dient die molekulargenetische Analyse auf der einen Seite mittlerweile zur Differentialdiagnostik einer großen Anzahl neurologischer Krankheitsbilder, ist auf der anderen Seite immer die unmittelbare Auswirkung auf den Patienten und die mittelbare Auswirkung auf potentielle Risikopersonen zu beachten. Nicht von ungefähr hat der Europarat in seiner „Bioethikkonvention“ 1997 beschlossen, dass jede genetische Untersuchung im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen soll und auch der Berufsverband Medizinische Genetik e.V. fordert in seinen Richtlinien, dass mit jeder genetischen Untersuchung eine genetische Beratung angeboten werden soll. Die genetische Beratung stellt somit den Rahmen dar, in dem neben der Eigenanamnese und der eingehenden Stammbaumanalyse auch ausreichend Raum und Zeit zum Besprechen der persönlichen, psychischen, familiären und sozialen Auswirkungen einer Genanalyse vorhanden sind.

#### *Prädiktivdiagnostik*

Die genetische Beratung ist erst recht zu fordern, wenn es sich um die Prädiktivdiagnostik einer gesunden Risikoperson handelt. Neben den erwähnten persönlichen und psychischen Auswirkungen und den Auswirkungen auf familiäre und soziale Systeme, gilt es in diesen Fällen auch die arbeits- und versicherungsrechtlichen Aspekte und, gar im Fall einer Pränataldiagnostik, auch die ethischen Aspekte zu beleuchten. Die Richtlinien zur Durchführung der molekulargenetischen Prädiktivdiagnostik bei Huntingtonscher Krankheit bzw. bei Heredoatxien stellen den optimalen Rahmen dar, wie er auch bei den anderen Krankheitsbildern angewendet werden sollte. Nicht zuletzt kann der neurologisch erfahrene genetische Berater zur Differentialdiagnostik unklarer Krankheitsbilder und zur Prävention psychischer Dekompensationen bei Patienten und Risikopersonen beitragen.

Literatur beim Verfasser

#### **Korrespondenzadresse:**

OA Dr. med. Dipl.-Med. Friedmar R. Kreuz  
 Institut für Klinische Genetik  
 Leiter der Genetischen Beratungsstelle  
 am Institut für Klinische Genetik  
 Medizinische Fakultät  
 Carl Gustav Carus der TU Dresden  
 Fetscherstraße 74, 01307 Dresden  
 Telefon: 0351/458-4277, Telefax: 0351/458-4316  
 E-mail: Friedmar.Kreuz@mailbox.tu-dresden.de