

15q11.2 Mikrodeletionen

Quellen

Die Informationen in dieser Broschüre entstammen teilweise der publizierten medizinischen Literatur. Der erstgenannte Autor und das Publikationsdatum erlaubt es Ihnen, die Zusammenfassungen oder Originalartikel im Internet auf PubMed zu suchen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Wenn Sie es wünschen, können Sie die meisten Artikel auch von *Unique* beziehen. Diese Broschüre greift auch auf Informationen zurück, die *Unique* 2011 in einer Umfrage bei ihren Mitgliedern durchgeführt hat. Als die Broschüre geschrieben wurde, hatte *Unique* 15 Mitglieder mit einer 15q11.2 Mikrodeletion. Das jüngste betroffene Mitglied war drei Jahre alt, die ältesten waren bereits erwachsen. In der medizinischen Literatur werden 189 weitere Menschen mit dieser Mikrodeletion erwähnt. Die Mehrheit (100/189) davon erhielt die Diagnose, weil sie an Studien teilnahmen über Patienten mit Schizophrenie oder Epilepsie, und über die meisten dieser Betroffenen gibt es nur sehr wenige Informationen (Mefford 2009; de Kovel 2010; Grozeva 2011; Stefansson 2011).

15q11.2 Deletionen

Eine 15q11.2 Deletion ist eine sehr seltene genetische Variante, bei der ein winziges Stück des Chromosoms 15 fehlt. Dieses Stück liegt auf dem Abschnitt q11.2 des Chromosoms 15. Weil das fehlende Stück sehr klein ist, nennt man die Deletion auch «Mikrodeletion».

Die in dieser Broschüre erwähnten Informationen über die 15q11.2 Mikrodeletionen stammen von Patienten, die sich einem genetischen Test unterzogen haben, weil sie zum Beispiel eine Entwicklungsverzögerung oder gesundheitliche Probleme haben, ein ungewöhnliches Verhalten zeigen oder weil bereits bei jemandem in der Familie eine 15q11.2 Mikrodeletion diagnostiziert worden war.

Dadurch ergibt sich eine verzerrte Stichprobe. Wenn wir in der allgemeinen Bevölkerung nach 15q11.2 Mikrodeletionen suchen würden, hätten wir eine repräsentative Stichprobe, aber eine solche Studie wäre sehr schwierig durchzuführen. Zum jetzigen Zeitpunkt können wir über die Auswirkungen einer 15q11.2 Mikrodeletion daher keine gesicherten Aussagen machen – es gibt noch zu viele offene Fragen. Diese Broschüre enthält aber die nach heutigem Stand bestmögliche Information über diese Deletion.

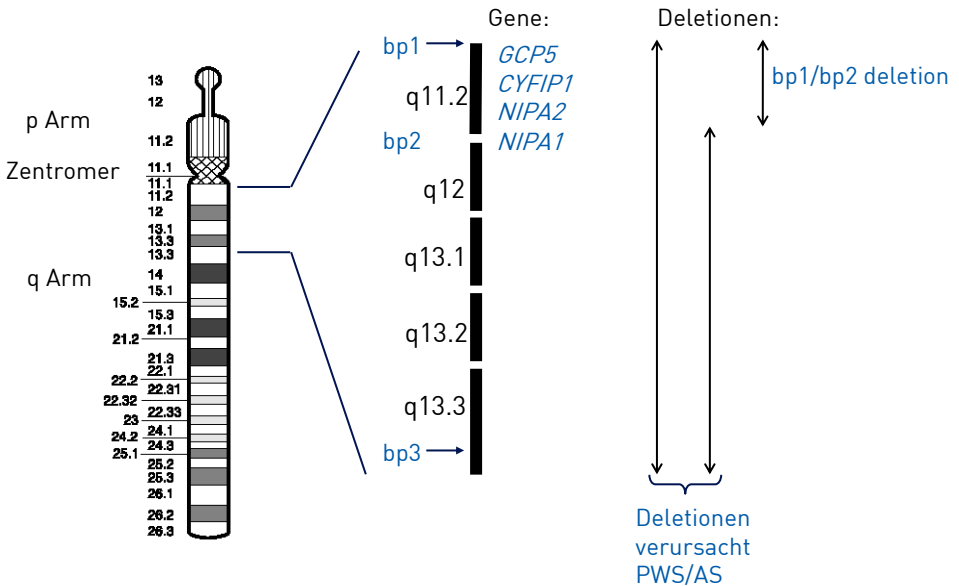
Die Merkmale von Menschen mit einer 15q11.2 Mikrodeletion variieren stark, mitunter sogar innerhalb einer Familie. Die Betroffenen können eine Entwicklungsverzögerung, eine Lernbehinderung oder Verhaltensauffälligkeiten zeigen. Viele Menschen mit dieser Mikrodeletion haben allerdings keine offensichtlichen körperlichen Probleme, Lernschwierigkeiten oder Verhaltensauffälligkeiten.

Was bedeutet der Begriff «15q11.2 Mikrodeletion»?

Das Chromosom 15 ist eines von 23 Chromosomenpaaren in unseren Körperzellen, die das Erbgut enthalten. Wie in der Abbildung auf der nächsten Seite zu sehen ist, besitzt ein Chromosom einen kurzen Arm (p) und einen langen Arm (q). Die Chromosomen bestehen aus DNA. Diese enthält den Bauplan für die Entwicklung und das Funktionieren unseres Körpers. Die Struktur der DNA ähnelt einer Strickleiter, deren Sprossen aus kleinen chemischen Bausteinen, den sogenannten Basenpaaren, bestehen. Genetiker bestimmen die Länge eines Chromosomenabschnittes anhand der Anzahl Basenpaare (so wie man die Länge einer Strecke in Meter angibt). Da es auf einem Chromosom Millionen von Basenpaaren gibt, werden die Einheiten gekürzt: Tausend Basenpaare ergeben eine Kilobase, was man als 1Kb schreibt (so wie



man 1000 Meter als 1 Kilometer oder eben 1 km bezeichnet), und eine Million Basenpaare ergeben entsprechend eine Megabase, die man als 1Mb bezeichnet. Die 15q11.2 Region des langen Arms des Chromosoms 15 enthält sich wiederholende DNA-Sequenzen, die man als Bruchstelle (break-point: bp) 1 bis 5 bezeichnet: bp1, bp2, bp3, bp4 und bp5. Bei 15q11.2 Mikrodeletionen fehlt ein 500Kb (0.5Mb) grosses Stück zwischen bp1 und bp2. Grössere Deletionen, die auch bp3 einschliessen, verursachen entweder das Prader-Willi-Syndrom (PWS) oder das Angelman-Syndrom (AS) – je nachdem, von welchem Elternteil die Deletion geerbt wurde.



Array CGH Bericht

Das Labor, das eine 15q11.2 Mikrodeletion findet, erstellt einen Bericht, der in etwa so aussieht:

arr[hg19] 15q11.2 (22765637-23217454)x1 (bp1bp2)

arr Für die Analyse wurde eine Mikroarray-Technologie benutzt

hg19 Menschliche Genom-Version 19. Das bezieht sich auf die Referenz-DNA-Sequenz, auf welche sich die Nummerierung der Basenpaare bezieht. Sobald mehr Informationen über das menschliche Erbgut vorliegen, werden neue Versionen erstellt, die sich in der Anzahl Basenpaare unterscheiden können.

15q11.2 Betroffen ist das Chromosom 15 und auf diesem die Bande q11.2.
(22765637-23217454)x1

Das Stück zwischen den Basenpaaren 22765637 und 23217454 ging verloren. Subtrahiert man die erste Zahl von der zweiten, erhält man die Grösse des fehlenden Stücks, ausgedrückt in der Anzahl fehlender Basenpaare, nämlich 451894 (also 452Kb). x1 bedeutet, dass nur eine Kopie dieser Basenpaare vorhanden ist – und nicht zwei Kopien wie bei einem gesunden Menschen.

bp1bp2 bp1 bezieht sich auf die Bruchstelle 1, bp2 auf die Bruchstelle 2 (siehe Abbildung oben). Das Stück zwischen den Bruchstellen 1 und 2 fehlt.

Erscheinungsbild: Was erwartet uns?

Da die 15q11.2 Mikrodeletion erst bei wenigen Menschen diagnostiziert wurde, ist noch unklar, wie breit das Spektrum der möglichen Auswirkungen diese Deletion sein kann. Zudem variieren die Merkmale zwischen den verschiedenen Betroffenen, sogar innerhalb einer Familie. Sie können sich bei den Betroffenen unterschiedlich stark auswirken, und bei manchen ist eine Beeinträchtigung schwierig zu erkennen.

Am meisten beschriebene Merkmale:

- Lernschwierigkeiten: Der Grad variiert zwar von Kind zu Kind, doch die meisten profitieren von unterstützenden Massnahmen in Sonderschulen.
- Verhaltens- und emotionale Störungen, unter anderem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und/oder Autismus bei einigen Kindern
- Verzögerte Sprachentwicklung bei einigen Kindern

Gibt es Menschen mit einer 15q11.2 Mikrodeletion, die sich normal entwickelten und weder Sprach- noch Lernschwierigkeiten noch gesundheitliche Probleme haben?

Ja, es gibt Menschen mit einer sogenannten stummen 15q11.2 Mikrodeletion. Bei einigen Eltern von Kindern mit einer 15q11.2 Mikrodeletion sind keine ungewöhnlichen Merkmale oder Entwicklungsverzögerungen zu beobachten, obwohl auch sie die Deletion aufweisen (Doornbos 2009; Stefansson 2011; von der Lippe 2011; *Unique*).

Das Spektrum der Auswirkungen von einigen genetischen Krankheiten auf die Entwicklung, die Gesundheit und das Verhalten reicht von kaum wahrnehmbar bis hin zu schwersten Störungen.

Wenn jemand in der Familie nur schwach von der 15q11.2 Mikrodeletion betroffen ist, werden dann andere Personen in der Familie ebenfalls nur milde Auswirkungen haben?

Nicht unbedingt. Diese Mikrodeletion kann sich auf verschiedene Personen einer Familie unterschiedlich auswirken. So kann eine Person nur schwach oder gar nicht betroffen sein, während die Deletion bei anderen stärkere und offensichtliche Folgen mit sich bringt. In der medizinischen Literatur sind zwei Familien beschrieben, bei denen die Mikrodeletion in jeweils drei Generationen vorkommt (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

Wie sind die Aussichten?

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keinen Grund zur Annahme, dass Menschen mit einer 15q11.2 Mikrodeletion eine verkürzte Lebensdauer hätten. In der medizinischen Literatur sind mehrere Erwachsene beschrieben worden und auch bei *Unique* sind zwei betroffene Erwachsene als Mitglieder registriert (siehe Seite 9).

Schwangerschaft

Die meisten Mütter von Kindern mit einer 15q11.2 Mikrodeletion hatten in der Schwangerschaft keine Probleme, brachten ihr Kind normal zur Welt und bemerkten erst nach der Geburt, dass es von der Mikrodeletion betroffen ist. Es liegen Informationen über 17 Schwangerschaften mit einem Baby mit einer 15q11.2 Mikrodeletion vor. Bei zwölf Müttern traten während der Schwangerschaft keine Probleme auf und bei den Ultraschalluntersuchungen wurden auch keine unüblichen Befunde festgestellt. Bei drei

Kindern wurde eine intrauterine Wachstumsretardierung festgestellt: Sie wuchsen zu langsam und waren dementsprechend für die jeweilige Schwangerschaftswoche kleiner als erwartet. Eine Mutter litt an Bluthochdruck. Bei einem Baby wurde beim Ersttrimester-Screening eine erhöhte Nackentransparenz festgestellt. Diese gibt an, wieviel Flüssigkeit sich unter der Nackenhaut des Kindes befindet. Eine erhöhte Menge an Flüssigkeit weist auf ein erhöhtes Risiko hin, dass das Kind eine chromosomale Krankheit aufweist. Die Mutter entschied sich zu einer Chorionzottenbiopsie, bei der aber die Mikrodeletion nicht entdeckt wurde, weil sie zu klein war. Bei einer Ultraschalluntersuchung in der 20. Schwangerschaftswoche wurde dann aber ein Herzfehler entdeckt. Ein anderes Baby kam zwei Wochen zu früh zur Welt, da es von der Plazenta nicht mehr mit genügend Nährstoffen versorgt worden war. Bei einer anderen Mutter wurde eine Oligohydramnie, also eine Verminderung der Fruchtwassermenge, festgestellt (Murthy 2007; Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

Ernährung und Wachstum

Ernährungsschwierigkeiten scheinen nicht häufig zu sein. Bei fünf Kindern zeigten sich als Baby oder Kleinkinder jedoch Schwierigkeiten beim Füttern; zwei davon wurden bis zum Alter von 12 respektive 18 Monaten über eine Magensonde ernährt. Ein anderes Kind hatte Schluckprobleme, die nach einem Jahr durch eine Esstherapie behoben werden konnten (Doornbos 2009; *Unique*).

Die Mehrheit der Kinder scheint keine Wachstumsprobleme zu haben und eine normale Grösse und ein normales Gewicht zu erreichen. Drei Kinder jedoch wurden als kleingewachsen beschrieben (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

Entwicklung: sitzen, sich bewegen, gehen (Grobmotorik)

Die Grobmotorik ist bei Kindern mit einer 15q11.2 Mikrodeletion oft nicht betroffen. Bei 44 Prozent (29/66) der in der medizinischen Literatur beschriebenen Kindern sowie bei zwei Mitgliedern von *Unique* wurden jedoch Verzögerungen in der motorischen Entwicklung festgestellt. Betroffene dürften etwas länger brauchen als gesunde Gleichaltrige, um sich drehen, sitzen, krabbeln oder gehen zu lernen. Die Kinder profitieren häufig von Physiotherapie. Einige Kinder haben ein ungewöhnliches Gangbild oder Schwierigkeiten mit der Koordination (Murthy 2007; Doornbos 2009; Burnside 2011; *Unique*).

Ungefähr 20 Prozent (13/67) der in der medizinischen Literatur beschriebenen Kinder und sechs Mitglieder von *Unique* haben eine Hypotonie (einen tiefen Muskeltonus) (Murthy 2007; Doornbos 2009; Burnside 2011; *Unique*).

“ Er sitzt, geht, steigt Treppen, rennt, hüpf und gallopiert. Seine Lieblingsbeschäftigung ist Trampolinspringen. ” – 4½ Jahre

“ Seine linke Körperseite hat einen geringen Muskeltonus. Er läuft, ist aber etwas ungeschickt, und er hat Mühe mit Stufen, kann sie aber hochgehen. Er kann kaum hüpfen und ist nicht in der Lage, Fahrrad zu fahren, aber er kann mit einem Dreirad fahren. Er hat einmal in der Woche Physiotherapie in der Schule und führt die empfohlenen Übungen zuhause durch. ” – 5 Jahre

Entwicklung: Hand-Augen-Koordination und Geschicklichkeit (Feinmotorik) und Selbstpflege

Die Feinmotorik kann bei einigen Kindern beeinträchtigt sein, so dass sie später als üblich damit beginnen, zum Beispiel nach Spielzeug zu greifen oder ihre Trinkflasche zu halten.

Einige Kinder bekommen Ergotherapie, um diese Schwierigkeiten zu bewältigen (von der Lippe 2011; *Unique*).

“ Er konnte seine Flasche nicht halten bis er ein Jahr alt war und konnte erst mit rund 15 Monaten aus einer Schnabeltasse trinken. Er hatte auch Mühe, Gebrauchsgegenstände zu bedienen und konnte dies erst, nachdem er drei Jahre alt war. Er ist noch nicht trocken und hat Schwierigkeiten, sich selbst anzuziehen; seine Fähigkeiten zur Selbstpflege sind daher nicht altersentsprechend entwickelt. ” – 4½ Jahre

“ Er ist trocken (sowohl am Tag als auch in der Nacht) und nässt nie ins Bett. Er kann seine Zähne selbst putzen und die Schuhe korrekt anziehen. Er hat Schwierigkeiten, einen Schreibstift zu halten, aber hat hierbei durch die Schule bereits Fortschritte gemacht. ” – 5 Jahre

Verzögerte Sprachentwicklung

Einige Kinder mit einer 15q11.2 Mikrodeletion – aber nicht alle – haben eine verzögerte Sprachentwicklung. Von den *Unique*-Mitgliedern ist ein 3,5-Jähriger in der Sprachentwicklung ungefähr ein Jahr verzögert; ein 4,5-Jähriger hatte eine Verzögerung beim Sprechen, die sich jedoch verbesserte, so dass er nun ganze Sätze spricht; ein anderer 4,5-Jähriger kann nicht sprechen; ein 5-Jähriger spricht zwar, doch nicht so gut wie Gleichaltrige; ein 6-Jähriger hat eine verzögerte Sprachentwicklung und bekommt Sprachtherapie; und ein 9-Jähriger spricht fließend zwei Sprachen und hat keine Sprachverzögerung. In der medizinischen Literatur wurde bei 92 Prozent der Betroffenen eine Sprachentwicklungsstörung festgestellt, wobei die Kinder bis zum Alter von 6 bis 8 Jahren nicht in ganzen Sätzen reden konnten. Ein 11-jähriger Junge hatte Mühe mit der Artikulation und war in der Sprachtherapie in Behandlung. Bevor er sprechen lernte, benützte er PECs (ein Bildaustausch-Kommunikationssystem) und Gebärden zur Kommunikation (Doornbos 2009; Burnside 2011; von der Lippe 2011; *Unique*). Für die Verzögerung der Sprachentwicklung gibt es viele Gründe, unter anderem eine fehlende Verbindung zwischen der Fähigkeit, zu lernen, und der Fähigkeit, zu sprechen.

“ Er konnte nicht sprechen bis er fast drei Jahre alt war. Seit er die Sprachtherapie besucht, macht er aber grosse Fortschritte. Bevor er sprechen konnte, benützte er für die Kommunikation erfolgreich PECs und Gebärden. Nun spricht er in ganzen Sätzen. ” – 4½ Jahre

“ Er begann mit 19 Monaten zu reden und macht nun 4- oder 5-Wörter-Sätze. Er ist nicht so weit wie seine Altersgenossen und stottert manchmal, und wenn er aufgeregt oder verärgert ist, hat er Mühe zu sprechen. ” – 5 Jahre

Lernen

Mindestens 38 Betroffene, die in der medizinischen Literatur beschrieben wurden oder Mitglied von *Unique* sind, haben keine Lernschwierigkeiten. Es gibt allerdings auch Betroffene, sowohl in der Literatur als auch Mitglieder von *Unique*, die Schwierigkeiten beim Lernen haben. Das Spektrum an benötigter Hilfe ist dabei gross. Bei zwei Betroffenen wurden grenzwertige Lernschwierigkeiten beschrieben, bei vier Betroffenen eine leichte und bei einer Person eine mässige Lernschwierigkeit. Bei fünfzehn weiteren Personen wurden generell «Lernprobleme» diagnostiziert. Viele Kinder mit einer

Lernschwierigkeit profitieren vom Unterricht in einer Sonderschule und/oder von einer 1:1-Betreuung in der Regelschule (*Unique*).

Ein Vater, der die Mikrodeletion auf seinen Sohn vererbte, beschrieb sich selbst als «nicht sehr gut in der Schule» und hatte vor allem Mühe mit dem Lesen. Sein 11-jähriger Sohn wurde diagnostiziert, nachdem er beim Lesen und Schreiben Schwierigkeiten hatte. Eine Mutter hatte ebenfalls Probleme mit Lesen und Schreiben. Bei zwei weiteren Personen wurden Gedächtnisprobleme beschrieben (Murthy 2007; Doornbos 2008; de Kovel 2010; von der Lippe 2011).

“ Er ist sehr intelligent und scheint in der geistigen Entwicklung gleich weit, wenn nicht sogar etwas weiter zu sein als Gleichaltrige. Er hat ein hervorragendes Gedächtnis und ist meist sehr liebevoll und fröhlich. ” – 4½ Jahre

“ Er hat Lernschwierigkeiten, aber sein Gedächtnis scheint gut zu sein. Er kann nicht lesen, aber ein einfaches Gesicht zeichnen. Er liebt Puzzles, schaut gerne Bücher an, zeichnet und bastelt gerne und mag Brettspiele. ” – 5 Jahre

Erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle

Rund 27 Prozent (24/90) der beschriebenen Fälle mit einer 15q11.2 Mikrodeletion leiden an epileptischen Anfällen. Gemäss einer Studie mit fünf Familien hatten 12 von 18 Personen mit der Mikrodeletion Epilepsie. In vier dieser Familien erbte die Person, die epileptische Anfälle hatte, die Mikrodeletion von einem Elternteil, der selbst keine Epilepsie hatte. In drei Familien litt ein Elternteil, der selbst nicht die Mikrodeletion hatte, an epileptischen Anfällen. Das lässt vermuten, dass die 15q11.2 Mikrodeletion allein keine Epilepsie auslöst, dass sie aber das Risiko für epileptische Anfälle erhöhen könnte (Doornbos 2009; de Kovel 2010; Burnside 2011; *Unique*).

Einige Babies mit einer 15q11.2 Mikrodeletion werden mit einer Missbildung geboren, andere nicht. Missbildungen können jedes Organ betreffen: Es scheint kein einheitliches Muster zu geben.

Viele Babies mit einer 15q11.2 Mikrodeletion werden völlig gesund geboren. Andere aber kommen mit einer mehr oder weniger schweren Missbildung zur Welt. Die meisten Missbildungen, die bei Personen mit einer 15q11.2 Mikrodeletion diagnostiziert wurden, wurden nur bei einigen wenigen Betroffenen beobachtet. Sie könnten also rein zufällig entstanden sein, und es ist noch unklar, ob die hier beschriebenen Geburtsgebrechen tatsächlich durch die 15q11.2 Mikrodeletion verursacht werden.

Bei zwei in der medizinischen Literatur beschriebenen Kindern war das Herz betroffen. Ein Baby hatte einen Kammerscheidewanddefekt (ein Loch in der Wand zwischen den beiden Herzkammern). Das andere Kind hatte eine nicht durchgängige

Lungenschlagaderklappe (die Klappe zwischen der rechten Herzkammer und der Lungenarterie öffnete sich nicht). Das führt dazu, dass sauerstoffarmes Blut nicht von der rechten Herzkammer in die Lunge fliessen kann, um Sauerstoff aufzunehmen. Die falsche Entwicklung der Lungenschlagaderklappe kann auch dazu führen, dass die rechte Herzkammer nur sehr klein ausfällt (oder gänzlich fehlt) und nicht ausreichend Blut in die Lunge pumpen kann. Von den Mitgliedern von *Unique* mit einer 15q11.2 Mikrodeletion berichtete niemand über Herzfehler (Doornbos 2009).

Kinder und Erwachsene mit der Mikrodeletion haben mitunter Anomalien an den Händen und/oder Füßen. Zwei Kinder wurden mit Klumpfüssen geboren. Ein Kind hatte lange

Zehen. Ein anderes Kind hatte bei mehreren Fingern sogenannte Schwanenhalsdeformationen (dabei ist das Mittelgelenk des Fingers überstreckt und das letzte Fingergelenk permanent nach unten gebeugt). Dieses Kind hatte zudem Kontrakturen in den Ellbogen, Handgelenken und Fingern und litt an juveniler Arthritis (Gelenksentzündung). Bei einem weiteren Kind wurde ein seitlich abgeknickter kleiner Finger beschrieben (Klinodaktylie), und ein anderes Kind hatte überbewegliche Gelenke (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

Ein Baby wurde mit einer Mikrozephalie (einem vergleichsweise kleinen Kopf) geboren und eines mit einer Plagiozephalie (einer Abflachung des Hinterkopfes) (Doornbos 2009). Drei Kinder kamen mit einer Gaumenspalte zur Welt (einer Öffnung im Gaumen) und eines davon hatte auch eine Tracheolaryngomalazie (eine Erweichung des Kehlkopfes und/oder der Luftröhre) (Murthy 2007; Doornbos 2009).

Ein Kind hatte eine multizystische Nierendysplasie (dabei entwickeln sich beim Fötus anstatt einer Niere mehrere Zysten mit entsprechend geringer oder keiner Nierenfunktion). Ein Teenager litt als Kind an einem Reflux, wobei der Urin von der Blase zurück in die Niere fließt und diese schädigen kann (von der Lippe 2011; *Unique*).

Bei einem weiteren Kind wurde in breiter Hals und eine Trichterbrust diagnostiziert (Doornbos 2009).

Ein anderes Kind hatte 13 Rippen und eine Hypospadie (dabei liegt die Mündung der Harnröhre nicht vorne beim Penis, sondern auf der Unterseite) (Doornbos 2009).

Bei einem Kind wurde ein Kryptorchismus festgestellt (dabei liegen die Hoden nicht im Hodensack, sondern meist im Bauchraum). Die Hoden können durch eine Operation in die korrekte Lage gebracht werden (Doornbos 2009).

Ein Baby hatte einen Nabelbruch (dabei treten Gewebe oder auch Darmschlingen durch eine Schwachstelle im Nabelbereich nach aussen und bilden dort einen Bruchsack) (Doornbos 2009).

Andere Belange

■ Atmung

Drei Kinder litten häufig an Brustinfektionen und eines hatte Asthma (Doornbos 2009; *Unique*).

■ Sehen

Mehrere Betroffene haben Probleme mit den Augen. Drei Kinder hatten einen Silberblick (ein geringes Schielen nach innen, aussen, oben oder unten); ein Kind ist kurzsichtig; eines ist weitsichtig; und eines hat eine Einstülpung des unteren Augenlids (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

■ Gehör

Drei Kinder haben einen geringen Hörverlust aufgrund wiederkehrender Ohrinfektionen; sie alle haben Paukenröhrchen im Trommelfell (ein kleines Röhrchen zur Belüftung). Ein Teenager und ein Erwachsener tragen aufgrund ihres Hörverlustes Hörgeräte (Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

Verhalten

Normalerweise sind Kinder mit einer 15q11.2 Mikrodeletion fröhlich und sehr herzlich. Sie scheinen ein erhöhtes Risiko für eine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu haben, was sich in Ruhelosigkeit und einer kurzen Aufmerksamkeitsspanne äussert.

In der medizinischen Literatur wurde ADHS bei rund einem Drittel (21/59) der Personen

mit 15q11.2 Mikrodeletion beschrieben und auch bei Mitgliedern von *Unique* wurde ADHS diagnostiziert. Autistische Verhaltenszüge oder Autismus-Spektrum-Störungen wurden in der Literatur bei fast einem Drittel (19/59) diagnostiziert, ebenso bei *Unique*-Mitgliedern. Eine Autismus-Diagnose kann sehr hilfreich sein, wenn es darum geht, auf Dienstleistungen zuzugreifen und verschiedene Therapien auf ein Kind mit Autismus zuzuschneiden. Ein Drittel (20/59) der in der Literatur beschriebenen Kinder haben Wutausbrüche, Zwangsstörungen oder verletzen sich selbst. Von Zwangsstörungen betroffene Menschen fühlen sich gezwungen, Handlungen und/oder Gedanken häufig zu wiederholen (Murthy 2007; Doornbos 2009; Burnside 2011; von der Lippe 2011; *Unique*). In der medizinischen Literatur wird ein 24 Jahre alter Patient beschrieben, bei dem sowohl das Asperger-Syndrom (dieses zeichnet sich aus durch Schwächen in der sozialen Interaktion sowie durch eingeschränkte, stereotype Aktivitäten und Interessen) als auch eine Psychose (eine psychische Störung, die mit einem zeitweiligen und weitgehenden Verlust des Realitätsbezuges einhergeht) diagnostiziert wurden. Der Betroffene braucht einen klar geregelten Alltag und muss immer wieder daran erinnert werden, alltägliche Verrichtungen zu machen. Sein 12-jähriger Bruder hat ebenfalls eine 15q11.2 Mikrodeletion, ähnliche Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen, Kommunikation und Konzentration, und auch er braucht klar geregelte Strukturen im Alltag. Bei ihm wurden phobische Angststörungen beobachtet, aber es wurde keine Psychose diagnostiziert (von der Lippe 2011).

18 von 69 in der medizinischen Literatur beschriebenen Patienten mit einer 15q11.2 Mikrodeletion leiden unter einer Schizophrenie. Eine Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung mit verschiedenen psychologischen Symptomen, unter anderem Halluzinationen (Dinge hören oder sehen, die es nicht gibt) und Wahnvorstellungen (unrealistische Annahmen). Eine Schizophrenie kann durch eine Kombination von medikamentöser Behandlung (beispielsweise mit Antipsychotika) und psychologischer Interventionen (etwa einer kognitiven Verhaltenstherapie) behandelt werden. Bei all diesen Patienten war zuerst eine Schizophrenie diagnostiziert worden, und erst als sie an einer von mehreren grossen Studien mit Schizophreniepatienten teilnahmen, wurde bei ihnen die 15q11.2 Mikrodeletion entdeckt. Im Rahmen solcher Studien wurden bei 59 von 69 Menschen ohne Schizophrenie eine 15q11.2 Mikrodeletion diagnostiziert. Das lässt vermuten, dass die Mikrodeletion allein nicht ausreicht (auch nicht in derselben Familie), um eine Schizophrenie auszulösen, dass sie aber das Risiko erhöhen kann, an einer Schizophrenie zu erkranken (Mefford 2009; Stefansson 2011).

“ Seine Lieblingsbeschäftigungen sind Musikhören mit seinem CD-Player und das Zusammenstecken von Verlängerungskabeln, um Geräte an die Steckdosen anzuschliessen. Er mag auch animierte Filme und er hilft gerne seinen Eltern beim Kochen. Er mag Routine und wenn Sachen in einer bestimmten Reihenfolge erledigt werden. Wenn man sich daran hält, verhält er sich normal – wenn nicht, neigt er zu Zwangsverhalten, was problematisch werden kann. Er kann sehr aggressiv werden und er ist hyperaktiv. Seine sozialen Fähigkeiten sind nicht altersentsprechend entwickelt. Als er 27 Monate alt war, wurde bei ihm Autismus diagnostiziert. Er bevorzugt es, mit Erwachsenen zu interagieren. Er toleriert zwar Gleichaltrige, aber er scheint nicht mit ihnen spielen zu wollen. Er mag eins-zu-eins-Interaktionen und reagiert in einer Gruppe ängstlich. Er erhält jeden Tag ABA-Therapie (Angewandte Verhaltensanalyse), die sehr erfolgreich verläuft und ihn dazu gebracht hat, sprechen zu lernen und ein Teil seiner Klasse zu werden. ” – 4½ Jahre

“ Er ist freundlich, aber er hat Mühe mit seinen Altersgenossen. Er nimmt alles gelassen, doch wenn etwas nicht so läuft, wie er es möchte, bekommt er einen Wutausbruch und dann ist es schwierig, ihn wieder zu beruhigen. Er ist emotional noch unreif und bekommt mehrmals pro Woche einen Wutausbruch. ” – 5 Jahre

Erwachsene mit einer 15q11.2 Mikrodeletion

In der medizinischen Literatur wurden mehrere Erwachsene beschrieben, und auch *Unique* hat zwei erwachsene Mitglieder mit dieser Mikrodeletion. Sowohl die beiden *Unique*-Mitglieder als auch einige in der Literatur beschriebenen Erwachsene haben weder Entwicklungsverzögerungen noch gesundheitliche Probleme und haben erst nach der Diagnose ihrer Kinder erfahren, dass sie Träger der Mikrodeletion sind. Einige der in der Literatur erwähnten Eltern haben die Mikrodeletion an ihre Kinder vererbt; drei davon hatten Lernschwierigkeiten und einer hatte eine gute Ausbildung, aber seit seiner Kindheit Probleme bei der Interaktion mit anderen Leuten. Zwei Grossmütter ohne Symptome erfuhren nach der Diagnose ihres Enkelkindes, dass sie Trägerinnen der Mikrodeletion sind (Murthy 2007; Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*).

Aktuelle Forschung über die 15q11.2 Mikrodeletion

Eine 15q11.2 Mikrodeletion ist winzig und kann daher nur mit molekularen Techniken wie Mikroarrays (Array-CGH) oder gezielten zytogenetischen Tests mittels FISH entdeckt werden. Diese beiden Techniken zeigen, ob bestimmte Gene vorhanden sind oder nicht. Die Merkmale eines 15q11.2 Mikrodeletions-Syndroms sind vermutlich das Resultat eines Verlustes verschiedener Gene in dieser Region. Die typische 15q11.2 Mikrodeletion ist 500Kb gross und umfasst vier Gene: *NIPA1*, *NIPA2*, *CYFIP1* und *TUBGCP5* (siehe Abbildung auf Seite 3). Wir wissen noch nicht genug über die Funktion dieser Gene und wie das Vorkommen von nur einer Kopie der Gene zu den beschriebenen Merkmalen führt. Aber *CYFIP1* wurde in Zusammenhang gebracht mit einem erhöhten Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, und es gibt Anzeichen dafür, dass eine Deletion des *TUBGCP5*-Gens zu einem erhöhten Risiko für Verhaltensauffälligkeiten bei den Betroffenen führt (Doornbos 2009).

Man muss sich bewusst sein, dass die Identifizierung der Gene, die für bestimmte Merkmale des 15q11.2 Mikrodeletions-Syndroms verantwortlich sind, zwar interessant und für weitere Studien hilfreich ist. Sie führt aber nicht direkt und sofort zu einer besseren Behandlungsmöglichkeit. Ausserdem bedeutet der Verlust eines vermeintlich verantwortlichen Gens nicht unbedingt, dass die damit verbundenen Symptome tatsächlich auftreten. Oft spielen für das Auftreten oder Fehlen eines bestimmten Merkmals auch andere genetische Faktoren oder Umwelteinflüsse eine Rolle.

Wie kam es zu der Mikrodeletion?

Um herauszufinden, weshalb die 15q11.2 Mikrodeletion besteht, müssen mit einem Bluttest die Chromosomen der Eltern untersucht werden.

Von einigen Eltern weiss man, dass sie die Mikrodeletion an ihre Kinder vererbt haben (Murthy 2007; Doornbos 2009; von der Lippe 2011; *Unique*). Bei manchen Kindern aber wurde die 15q11.2 Mikrodeletion entdeckt, obwohl beide Elternteile normale Chromosomen hatten. Genetiker sprechen in diesem Fall von einer *de novo* (dn) Deletion, was so viel wie “neu” bedeutet. *De novo* 15q11.2 Mikrodeletionen entstehen durch eine Veränderung des Chromosoms 15, die entweder während der Bildung der Spermien oder Eizellen auftritt, oder in einem sehr frühen Stadium der Schwangerschaft durch einen Fehler bei der Zellteilung.

Ob die Mikrodeletion aber vererbt wurde oder *de novo* entstand: Die Eltern haben nichts getan, was die Mikrodeletion auslöste, und sie hätten auch nichts tun können, um sie zu verhindern. Nach heutigem Wissen kann weder die Umwelt noch die Ernährung noch der Lebensstil zu dieser Chromosomenveränderung führen. Niemand trägt also Schuld für die Mikrodeletion.

Kann es wieder passieren?

Die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres Kind mit einer 15q11.2 Mikrodeletion zu bekommen, hängt von den Chromosomen der Eltern ab und kann durch einen Bluttest ermittelt werden. Wenn beide Elternteile normale Chromosomen haben, ist das Risiko für ein weiteres Kind mit einer 15q11.2 Mikrodeletion mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht höher als dasjenige von einem anderen Paar (unter einem Prozent). Es besteht aber ein sehr kleines Risiko, dass die Deletion während der Bildung der Ei- oder Samenzellen entstanden ist. In diesem Fall gibt es ein winziges Risiko, dass die Eltern trotz offensichtlich normaler Chromosomen ein weiteres von der Deletion betroffenes Kind bekommen könnten.

In Familien allerdings, bei denen die Mikrodeletion von einem Elternteil auf das Kind weitergegeben wurde, steigt die Wahrscheinlichkeit für ein weiteres Kind mit dieser Deletion auf rund 50 Prozent in jeder Schwangerschaft. Ihr Genetiker kann Sie vor einer erneuten Schwangerschaft diesbezüglich beraten. Pränatale Diagnostikmethoden für die Untersuchung der Chromosomen des noch ungeborenen Kindes sind zum Beispiel die Chorionzottenbiopsie und die Fruchtwasserpunktion. Die Tests liefern normalerweise sehr genaue Resultate, werden aber nicht überall durchgeführt.

Inform Network Support



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Werden Sie Mitglied bei Unique, um sich mit anderen Familien zu vernetzen und Informationen und Unterstützung zu erhalten

Unique ist eine gemeinnützige Organisation, die keine staatliche Unterstützung erhält und sich nur durch Spenden finanziert. Bitte unterstützen Sie uns mit einer Spende über unsere Website www.rarechromo.org
Bitte helfen Sie uns, Ihnen zu helfen!

Diese Broschüre ist kein Ersatz für eine persönliche medizinische Beratung. Betroffene Familien sollten in allen Fragen zu genetischer Diagnostik, Unterstützung und Gesundheit einen qualifizierten Mediziner konsultieren. Wir glauben, dass diese Informationen die besten sind, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung erhältlich waren. Die Informationen wurden zusammengestellt von *Unique* und überprüft von Dr Charlotte von der Lippe, Universität von Oslo, Norwegen, und von Professor Maj Hultén, Professor für reproduktive Genetik an der Universität von Warwick, UK, und medizinischer Berater von *Unique*. 2012. Deutsche Übersetzung: Ingun Katharina Dellai-Schöbi überprüft von Dr Armand Bottani.

Version 1.0 (SW) 2012

Version 1.1 (SW) 2014

Copyright © Unique 2012

Übersetzung Copyright © Unique 2017 (CA)