

## Wie häufig ist eine *TBR1*-GbE?

*TBR1*-GbE sind extrem selten; weltweit wurden bislang etwa 40 Betroffene identifiziert (2020). Hierbei ist einschränkend anzumerken, dass viele Betroffene sicher derzeit noch nicht diagnostiziert wurden. Das Fehlen spezifischer Symptome erschwert eine Verdachtsdiagnose. Eine sichere Diagnose kann nur mit Hilfe von DNA-Sequenzierungstechnologien gestellt werden.

## Warum ist dies geschehen?

Wenn ein Kind gezeugt wird, muss das genetische Material der Eltern in der Eizelle und dem Spermium, aus denen das Kind entsteht, kopiert werden. Die biologische Kopiermethode ist nicht perfekt und gelegentlich treten zufällige, seltene Veränderungen im genetischen Code eines Kindes auf, die in der DNS der Eltern nicht vorhanden waren. Eine *TBR1*-GbE tritt auf, wenn eine dieser zufälligen Veränderungen das *TBR1*-Gen betrifft. Derartige Veränderungen der DNS geschehen auf natürliche Weise bei uns allen und sind nicht auf den Lebensstil oder irgendetwas, was jemand vor oder während der Schwangerschaft getan hat, zurückzuführen.

## Kann es wieder passieren?

Die Möglichkeit, ein weiteres Kind mit einer seltenen Genstörung zu bekommen, hängt vom genetischen Code der Eltern ab. In den meisten Familien ist diese genetische Veränderung bei dem Kind mit einer *TBR1*-GbE erstmalig aufgetreten; das wird 'de novo' genannt. Wenn die Eltern selbst nicht von einer *TBR1*-GbE betroffen sind, sind die Risiken, ein weiteres Kind mit der gleichen Erkrankung zu bekommen, sehr gering (<1%). Sehr selten kann ein Elternteil als Träger eines Keimbahnmosaiks identifiziert werden, was bedeutet, dass die Genvariante in der Ei- oder Samenzelle vorhanden sein kann, aber in einem Standard-Bluttest nicht nachweisbar ist. Wenn jemand mit einer *TBR1*-GbE ein eigenes Kind hätte, läge das Risiko, das betroffene Gen weiterzugeben, bei 50%. Niemand mit einer bekannten *TBR1*-GbE hat bisher Nachkommen gezeugt. Jede familiäre Situation ist anders, und ein klinischer Genetiker oder genetischer Berater kann eine familien-spezifische Beratung anbieten.

## Kann es geheilt werden?

Die *TBR1*-GbE kann derzeit nicht geheilt werden. Die Diagnosestellung bedeutet derzeit aber, dass eine adäquate Betreuung und Behandlung eingeleitet werden kann. Möglicherweise gibt es in der Zukunft klinische Studien zu möglichen Behandlungsansätzen.

### Facebook-Gruppen und andere Links:

Es gibt 3 *TBR1*-Genvarianten-Gruppen auf Facebook :  
<https://www.facebook.com/groups/508232163293215>

<https://www.facebook.com/groups/TBR1gene>

<https://www.facebook.com/%C3%81lvaro-GEN-TBR1-974245972744292>

Es gibt auch ein französisches Forum auf einer Website für seltene Krankheiten:  
<https://forums.maladiesraresinfo.org/tbr1-t2980.html>

## Management-Empfehlungen

- Es sollte eine Bewertung der sonderpädagogischen Bedürfnisse durchgeführt werden, damit passende zusätzliche Hilfe in der Schule bereit gestellt werden kann
- Eine Frühförderung durch Logo-, Physio- und Beschäftigungstherapeuten ist wichtig, ebenso wie eine kontinuierliche Therapie nach individuellem Bedarf
- ggf. Beratung durch Neurologen und/oder ein Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ); insbesondere im Zusammenhang mit einer möglichen Autismus-Spektrum-Störung
- ggf. Fütterungsmanagement (z.B. Sondennahrung als Baby)
- ggf. EEG (Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns) bei Verdacht auf Krampfanfälle
- ggf. Augenuntersuchung
- ggf. Hirnbildgebung mit MRT
- Überweisung in die klinische Genetik (zur Unterstützung bei der Interpretation von genetischen Testergebnissen, Beratung über eine zukünftige Schwangerschaft usw.)
- ggf. orthopädische Kontrolle

## Über uns - Unique



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group,  
The Stables, Station Road West,  
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.  
Tel +44(0)1883 723356  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org)  
[www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

Werden Sie Mitglied bei Unique und erhalten Sie Informationen, individuelle Unterstützung und Kontakte zu anderen betroffenen Familien. Unique ist ein gemeinnütziger Verein ohne staatliche Finanzierung, und wird ausschließlich aus Spenden und Zuschüssen finanziert. Wenn es Ihnen möglich sein sollte, bitte Spenden Sie über unsere Website unter [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate). Bitte helfen Sie uns, Ihnen zu helfen!

Dieser Informationsleitfaden ist kein Ersatz für eine persönliche medizinische Beratung. Familien sollten sich in allen Fragen zur genetischen Diagnose, des Verlaufsmagements und der Gesundheitsfürsorge an einen medizinisch qualifizierten Arzt oder Kliniker wenden. Informationen über genetische Veränderungen unterliegen einem raschen Wandel, und obwohl die Informationen in diesem Leitfaden zum Zeitpunkt der Veröffentlichung als die besten verfügbaren angesehen wurden, können sich einige Punkte zu einem späteren Zeitpunkt geändert haben. Unique tut sein Bestes, um mit den sich ändernden Informationen Schritt zu halten und die veröffentlichten Leitfäden bei Bedarf zu überarbeiten. Diese Broschüre wurde von Dr. Sophie Nambot, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Frankreich, und Unique (AP) zusammengestellt. Sie wurden in Deutsche übertragen von PD Dr. Thomas Liehr, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Jena, Deutschland. Version 1 (AP), Version 1.1 (AP)  
Copyright © Unique 2020

Unterstützungsgruppe für seltene Chromosomenstörungen Charity-Nummer 1110661  
Eingetragen in England und Wales Firmennummer 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

## Die *TBR1*-Gen bedingte Erkrankung (*TBR1*-GbE)



rarechromo.org

## Was ist eine *TBR1*-GbE?

Die *TBR1*-GbE wird durch Veränderungen (auch als Varianten oder Mutationen bekannt) im, oder eine Deletion des *TBR1*-Gens verursacht.

Kinder mit einer *TBR1*-GbE haben neurologische Entwicklungsprobleme. Sie weisen eine leichte bis schwere Entwicklungsverzögerung (DD) und intellektuelle Behinderung (ID) auf. Etwa 75% der Betroffenen haben autistische Züge. Abgesehen von DD/ID und autistischen Merkmalen sind die meisten anderen *TBR1*-GbE-assoziierten Merkmale entweder unspezifisch oder selten.

## *TBR1*-GbE Merkmale

### Die meisten Kinder haben:

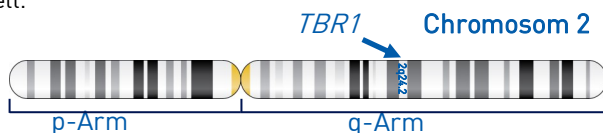
- Entwicklungsverzögerung
- Leichte bis schwere ID
- Autistische Züge
- Verhaltensstörungen (hauptsächlich Aufmerksamkeitsdefizit und aggressives Verhalten)
- Hypotonie (niedriger Muskeltonus/Schlaffheit)
- und Verzögerung der Entwicklung der Feinmotorik

### Weitere mögliche Auffälligkeiten sind:

- Besonderheiten des Gesichtes (sog. Dysmorphien)
- Skelettauffälligkeiten
- Intrauterine Wachstumsretardierung
- Abnormale Bewegungsmuster
- Krampfanfälle / abnormales EEG (Elektroenzephalogramm) ohne Krampfanfälle
- Abnormale MRT-Befunde des Gehirns (Magnetresonanztomographie)
- Verstopfung
- Fütterungsprobleme
- Kleiner Kopfumfang (Mikrozephalie)

## *TBR1* und Chromosom 2q24.2

Das *TBR1*-Gen befindet sich in der Mitte des langen ('q'-) Armes von Chromosom 2 in einer Region, bezeichnet als 2q24.2. Die Abkürzung *TBR1* ist eine Abkürzung für den sog. T-Box-Hirntranskriptionsfaktor 1 – ein Protein, das im Gehirn eine Rolle spielt.



Menschen haben zwei Kopien von Chromosom 2 und damit zwei Kopien des *TBR1*-Gens. Die *TBR1*-GbE wird dadurch verursacht, dass eine Kopie des *TBR1*-Gens nicht richtig funktioniert.

Dies kann auf eine Veränderung (eine Variante) innerhalb des Gens zurückzuführen sein, welche seine Funktion stört, oder auf den Verlust (Deletion) des Gens oder eines Teils davon. Die andere Kopie des *TBR1*-Gens ist davon nicht betroffen und kann so ihre gewohnte Funktion ausüben. Diese Art der genetischen Veränderung wird autosomal-dominant vererbt. D.h. die Veränderung liegt auf einem Autosom (Chromosom 1-22) und Symptome treten schon auf wenn eine der beiden Kopien verändert ist (dominant).

Das *TBR1*-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der genetischen Kontrolle bezüglich Entwicklung und Aufrechterhaltung des menschlichen Gehirns. Es ist ein hirnspezifischer Faktor, der insbesondere in der Großhirnrinde exprimiert wird. *TBR1* reguliert die Expression mehrerer Gene, die mit ID- und Autismus-Spektrum-Erkrankungen assoziiert sind.

## Entwicklung

### ■ Physische Entwicklung

Kinder mit einer *TBR1*-GbE können selbständig gehen, aber dieser Entwicklungsschritt kann leicht bis stark verzögert sein. Hypotonie und/oder Überstreckbarkeit der Gelenke können hierbei ursächlich sein.

### ■ Lernen

Kinder mit *TBR1*-GbE haben typischerweise Lernschwierigkeiten und erhalten oft die Diagnose einer geistigen Behinderung (ID). Sie benötigen in der Regel zusätzliche Hilfe in der Schule. Obwohl die meisten zunächst eine Regelschule besuchen können, kann sich die Sekundarstufe als zu anspruchsvoll für sie erweisen, und die Kinder können auf Sonderschulen wechseln oder in Regelschulen mit pädagogischen Gesundheitsfürsorgeplänen bleiben.

### ■ Verhalten

Kinder mit seltenen genetischen Erkrankungen haben oft Verhaltens-, Sozialkontakt- und/oder Kommunikationsschwierigkeiten, und die Schwächen in diesen Bereichen bedeuten, dass die Kinder ständig betreut und die Familien frühzeitig unterstützt werden sollten. Verhaltensstörungen sind bei *TBR1*-GbE häufig, insbesondere autistische Züge, Aufmerksamkeitsdefizitsymptome, Ängste und aggressives Verhalten. Betroffene Kinder werden von ihren Eltern aber auch als glücklich und liebevoll beschrieben.

### ■ Sprache

Alle Kinder mit *TBR1*-GbE, die bisher identifiziert wurden, haben eine mittlere bis schwere Sprachverzögerung. Einige Kinder sind nonverbal. Hör- und Sehbehinderungen müssen so früh wie möglich erkannt und korrigiert werden, um diesbezügliche Nachteile zu minimieren.

### ■ Wachstum

Das Wachstum ist im Allgemeinen normal. Von einigen Kindern wurde berichtet, dass sie kleinwüchsig seien, aber von anderen Kindern ist wiederum bekannt, dass sie eher „zu groß“ sind.

## Aus medizinischer Sicht zu beachten:

### ■ Neurologische Auffälligkeiten

Ein niedriger Muskeltonus (Hypotonie) und feinmotorische Einschränkungen sind in der frühen Kindheit häufig, und tragen insgesamt zu einer Entwicklungsverzögerung bei. Gangstörungen und auffällige Bewegungen, wie unkontrollierte Muskelkrämpfe (Dystonie), unfreiwillige schnelle und ruckartige Körperbewegungen (Chorea) oder unfreiwillige, rhythmische Muskelkontraktionen (Tremor) wurden bei einigen betroffenen Kindern beobachtet.

Veränderungen der Gehirnstruktur, die mittels MRT nachgewiesen wurden, sind abnormer Kortex, abnorme Hippocampi und dünne/ fehlende vordere Kommissur. Dies alles sind direkte Folgen der Dysfunktion des *TBR1*-Proteins und erklären gleichzeitig die kognitiven Schwierigkeiten.

### ■ Krampfanfälle

Bei einigen wenigen Kindern mit *TBR1*-GbE traten Anfälle auf, darunter Absencen (plötzlicher Bewusstseinsverlust), tonisch-klonische (wenn sich die Muskeln versteifen = tonisch, wenn Arme/Beine zucken = klonisch), und generalisierte Anfälle (Bewusstseinsstörung mit Bewegung der Arme und Beine). Betroffene sprechen auf die typische medikamentöse Behandlung von Epilepsien an. Einige Kinder haben ein auch abnormales EEG ohne klinische Krampfanfälle.

### ■ Besonderheiten des Gesichtes

Etwas mehr als die Hälfte der bisher identifizierten Kinder mit *TBR1*-GbE weisen geringfügige und unspezifische Gesichtsbesonderheiten auf, wie eine hohe oder prominente Stirn, einen breiten Nasenrücken, eine lange Rille zwischen Nase und Oberlippe (Philtrum), einen vorstehenden Kiefer (Prognathie) und einen breiten Mund.

### ■ Skelettauffälligkeiten

Skelettanomalien zeigen etwa die Hälfte der betroffenen Kinder. Sie sind meist nur gering und variabel ausgeprägt, und können "lockere" Gelenke (Gelenkhypermobilität, Plattfüße (*Pes planus*), Verkrümmung der Wirbelsäule (Skoliose) und/oder Gelenkverformung einschließen.

## Andere, weniger häufige Auffälligkeiten

■ **Verstopfung** kann auftreten und leicht bis schwerwiegend sein; diese betrifft etwa 25% der Kinder mit *TBR1*-GbE.

■ **Fütterstörungen.** Bei etwa 15% der in der medizinischen Fachliteratur beschriebenen Kinder wurden Ernährungsprobleme festgestellt, die zu schweren Komplikationen und/oder Operationen wie der Nissen-Fundoplikation [ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)] führen können.

■ **Schielen** ist die einzige bisher bekannte Sehstörung bei Betroffenen mit *TBR1*-GbE, und ist eher selten.