

AUSGABE

Magazin für Humangenetik · halbjährlich · ISSN 1869-439X

acht

themen

Evolution des
Intellekts

ADHS

Next Generation
Sequencing

Das Klinefelter-
Syndrom

Miller-Dieker-
Syndrom

Kinderhospiz

Reise zum
Grindelwald

genial

Herausgegeben vom genetikum®



Top-Thema

Evolution des Intellekts



Liebe Leserinnen und Leser,

das Genetikum versteht sich als eine Dienstleistungseinheit für Sie als Arzt, wenn Fragen aus dem Bereich der vererbten Erkrankungen berührt werden. Im Bereich der pädiatrischen Syndromologie stellen wir Ihnen in diesem Heft eine Erkrankung vor, für die glücklicherweise bereits klare Behandlungskonzepte vorliegen: das Klinefelter-Syndrom. Dazu kommen zwei neurologische Berichte über eine schon exakt beschriebene Gehirnentwicklungsstörung, das Miller-Dieker-Syndrom, und ein noch sehr diffuses Krankheitsbild mit Verhaltensdefekt, ADHS. Welche Gene für welche Verhaltensstörung verantwortlich sind, ist oft schwer herauszufinden, da Verhalten und Intelligenz komplexe Merkmale sind, deren Evolution wir erst rudimentär verstehen. Einen relativ einfachen Zugang zur Evolution der Intelligenz bietet hier das Top-Thema. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die neuen DNA-Sequenzier-Verfahren, das Next Generation Sequencing. Welche Diagnostik damit heute schon sinnvoll möglich ist, erfahren Sie in unserem Artikel.

Viel Spaß mit der neuen Ausgabe von gen.ial!

Ihr Dr. med. Karl Mehnert

Inhaltsübersicht

Top-Thema
Die Evolution der intellektuellen Fähigkeiten des Menschen 4

Erkrankungen aktuell
ADHS13

Kurz notiert
Aktuelles und Wissenswertes16

Genetische Diagnostik
Next Generation Sequencing17

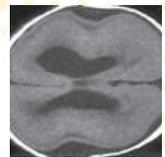
Syndrome der Humangenetik
Klinefelter Syndrom21
Miller-Dieker Syndrom24

Aus der Region
Das Kinderhospiz St. Nikolaus26

Reise und Kultur
Grindelwald und Jungfraumassiv30

Bücher und Medien
Film-Tipps34
Buch-Tipps36

genetische Intelligenz
Rätsel38





Weiblich ≠ männlich?

Die Evolution der intellektuellen Fähigkeiten des Menschen

Autor: Horst Hameister

Dass Intelligenz und kognitive Fähigkeiten des Menschen verschieden ausgeprägt sind, ist nichts Neues. Doch welche Rolle spielen dabei Geschlechtschromosomen? Auf der Basis neuer Genomdaten für den Menschen und andere Spezies hat sich ein Evolutionsgenetiker Gedanken zur Evolution der menschlichen Intelligenz gemacht.

Der wichtigste Einzelschritt in der Evolution ist die Fortpflanzung, also die Weitergabe der Gene an die nächste Generation. Dieser Weitergabe vorausgehend ist praktisch immer eine Paarung von verschiedenen Individuen, die bei der Hefe noch ganz einfach mit +/- und auf der Evolutionsstufe der Tiere und des Menschen als männlich und weiblich bezeichnet werden. Fortpflanzung ist also ein wesentliches biologisches Prinzip, und abgesehen von den asexuellen Mechanismen niederer Lebewesen hat sich Sex vielfach unabhängig voneinander und immer wieder sowohl bei Pflanzen als auch bei Tieren entwickelt. Sex ist dabei nicht als ein Mechanismus der Reproduktion entstanden, da diese Reproduktion asexuell wesentlich einfacher und schneller vonstatten gehen würde, sondern als ein Mechanismus, der die Vielfalt, damit die Diversität und letztendlich die Evolutionsgeschwindigkeit in der Lebenswelt erhöht. Denn während die asexuelle Fortpflanzung ein reiner Kopiermechanismus ist, bedeutet

sexuelle Fortpflanzung die Neukombination der genetischen Anlagen, die Rekombination, deren sichtbarer zytogenetischer Ausdruck als Crossing-over der Chromosomen bekannt ist. Durch diesen Mechanismus entstehen auch beim Menschen immer wieder neue, einzigartige Individuen, und in der Kombination der Gene unterscheiden sich alle jetzt lebenden 7 Milliarden Menschen voneinander.

Sex als Evolutionsmotor

Die Unterscheidung in + und - oder in „weiblich“ und „männlich“ hat im Laufe der Evolution zu einer morphologischen Differenzierung der Keimzellen geführt. Im männlichen Geschlecht werden eine extrem hohe Anzahl von kleinen, beweglichen Spermien hergestellt, und im weiblichen Geschlecht eine äußerst limitierte Anzahl von großen Eizellen. Damit ist der Wettbewerb eröffnet: Die vielen Spermien kämpfen um die wenigen zu befruchtenden Eizellen. Gleichzeitig mit dieser morphologischen Differenzierung haben die Eizellen – oder besser: die sie produzierenden weiblichen Organismen – sehr früh Mechanismen entwickelt, um zwischen dem Angebot der vielen Spermien bzw. der Spermien produzierenden männlichen Individuen zu wählen. Diese Auswahl, insbesondere wenn es zur Reproduktion kommt, geht in der Tierwelt fast ausschließlich vom weiblichen Geschlecht aus. Insgesamt erweisen sich Partner-

wahl und Sex als biologisch äußerst kompliziert und in vielen Fällen ineffizient, da Sex für den Organismus äußerst aufwendig werden kann. Trotzdem erweist sich Sex zwischen zwei Individuen durch die Möglichkeit der Neukombination von Genen der einfachen Form von asexueller Fortpflanzung immer wieder als überlegen.

Die Entwicklung des Y-Chromosoms

Beim Menschen liegt, wie bei vielen anderen Säugetieren und Pflanzenarten, eine chromosomale Geschlechtsbestimmung vor, die mit 46,XX für weiblich und 46,XY für männlich beschrieben ist. Die menschlichen Geschlechtschromosomen, also X- und Y-Chromosomen, haben sich vor ca. 160 Millionen Jahren auf der Stufe der Beuteltiere entwickelt (Abb. 1). Zuvor entsprachen diese

Geschlechtschromosomen Teilen von normalen Chromosomen (z. B. beim Schnabeltier und bei den Vögeln, Abb. 1 und 3). Auf einem Partner dieses späteren Geschlechtschromosomenpaars wurde nach und nach ein bestimmtes Gen zu einem Faktor, der für die Entwicklung zum männlichen Geschlecht verantwortlich ist. Dieser Faktor bzw. dieses Gen wird heute mit SRY, „sex determining region Y“, bezeichnet. Biologische Mechanismen sorgten dafür, dass dieses Männlichkeitsbestimmende Gen nicht mehr mit dem anderen Chromosomenpartner, dem späteren X-Chromosom, ausgetauscht werden konnte – das Chromosom mit dem SRY-Gen wurde zum Y-Chromosom, während das X-Chromosom seinen ursprünglichen Status weiter beibehielt. Dieses Männlichkeitsbestimmende Y-Chromosom hat im Laufe der letzten 160 Milli-

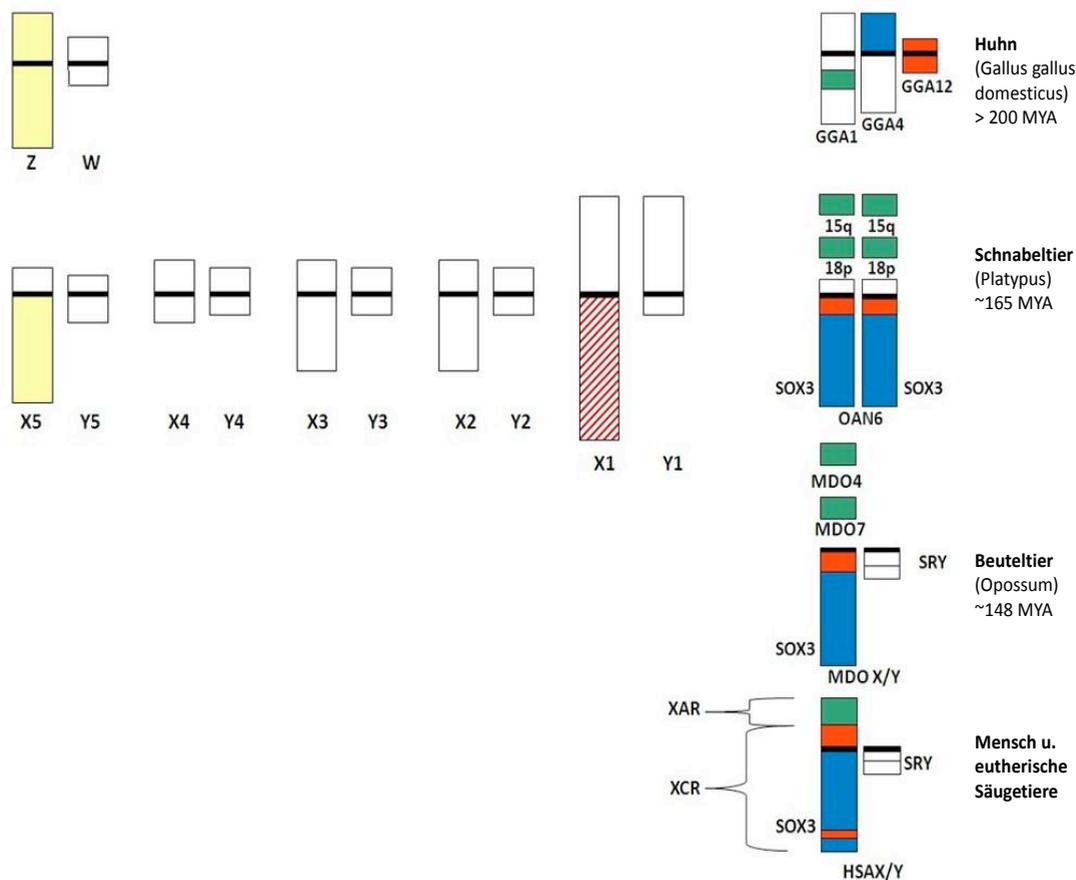


Abbildung 1: Schema der Geschlechtschromosomenentwicklung von Vögeln über Schnabeltiere und Beuteltiere bis zu den eutherischen Säugetieren einschließlich des Menschen. Bei Vögeln liegt noch ZW für weibliche und ZZ für männliche Geschlechtschromosomen vor (siehe auch Abb. 4), das praktisch das ursprüngliche System darstellt. Die Schnabeltiere stellen ein kompliziertes Übergangsstadium dar, mit 5 X- und 5 Y-Chromosomen, auf denen noch die Herkunft von dem ZW/ZZ-System zu erkennen ist. Bei den Beuteltieren ist erstmals unser jetziges X/Y-System aktiv. Das X-Chromosom besteht aus Bausteinen der autosomalen Vogelchromosomen GGA 1, GGA2 und GGA3, während das ursprüngliche Z-Chromosom wieder zu einem normalen Autosomen geworden ist. Aus dem autosomalen Gen SOX3 entwickelt sich auf dem Y-Chromosom das Gen SRY.

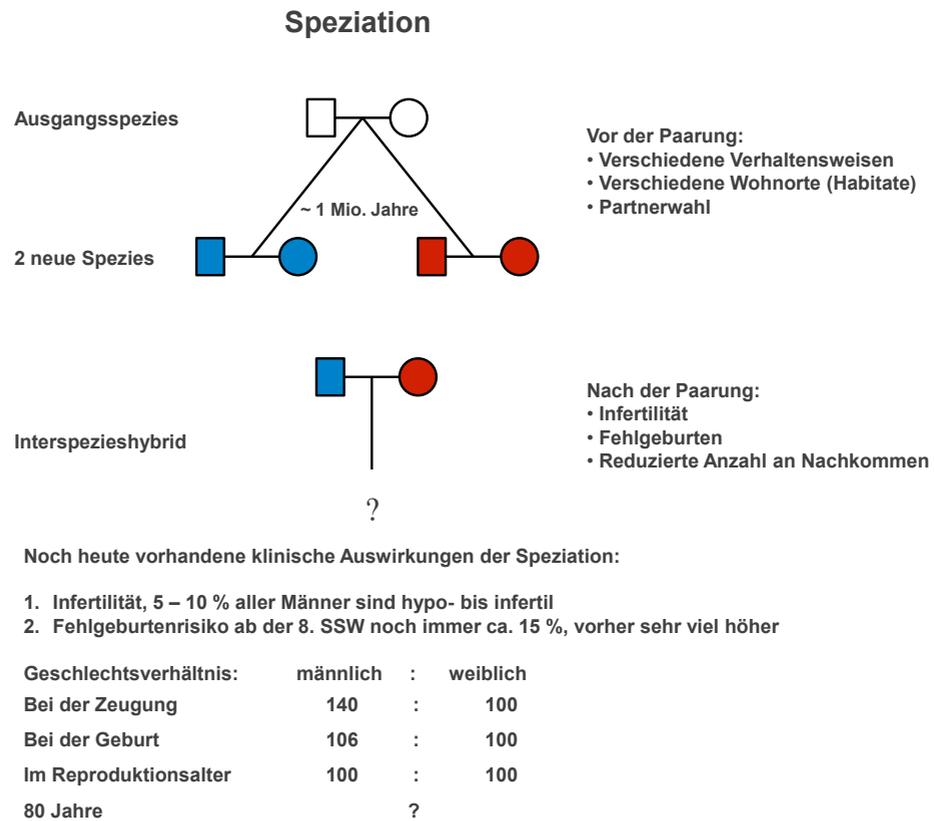


Abbildung 2: Schema der Speziation und der genetischen Speziations-Mechanismen, die auch heute noch beim Menschen aktiv sind.

onen Jahre fast alle anderen früheren Gene verloren, lediglich das SRY-Gen für die Bestimmung zum Männlichen behalten und schließlich verschiedene andere Gene akkumuliert, die eine Rolle in der Spermienproduktion spielen. Man spricht in diesem Zusammenhang von der Degeneration des Y-Chromosoms, und populistische Berechnungen wollen nahelegen, dass in 10 Millionen Jahren das Y-Chromosom völlig degeneriert und substanzial nicht mehr nachzuweisen sein wird. Einen solchen Prozess hat man tatsächlich in der Natur in verschiedenen anderen Spezies beobachtet. Dieser Prozess führt allerdings nicht zur Auslöschung des männlichen Geschlechts, sondern eher zu seiner Bestätigung, da das alte Y-Chromosom in diesen Fällen durch ein neues, noch stärker die Männlichkeit betonendes, noch reproduktionsfreudigeres bzw. fertileres Y-Chromosom ersetzt wird. In seiner Funktion als „männlich“ bestimmendes und fertiles Prinzip sind die Y-Chromosomen äußerst innovativ.

Speziation

Wie soeben für das Y-Chromosom beschrieben, erfahren die Genome bzw. Chromosomen oder auch Gene fortlaufende Veränderungen. Es werden beständig neue Tier- und Pflanzenarten entwickelt, die sich im Kampf um das Dasein bewähren oder wieder aussterben. Die Entstehung einer neuen Art oder Spezies, die Speziation, ist also ein wesentliches Element, und doch nur ein einzelner Schritt auf dem Weg der Evolution. Man beschäftigt sich bereits seit Längerem mit dem Prozess der Speziation und den Mechanismen, die zu einer neuen Spezies führen. Beim Menschen wird davon ausgegangen, dass dieser Prozess etwa 7 Millionen Jahre gedauert hat. Damals lebte nach diesen Berechnungen eine gemeinsame Vorläuferspezies von Mensch und Schimpanse, die über viele Zwischenstufen und Abzweigungen schließlich zum Menschen wurde. Artbildung kann jedoch auch sehr viel schneller ablaufen: Man hat beispielsweise in den fischreichen Seen von Ost-Afrika Artbildung beobachtet, die in weniger als 10 Generationen erfolgte.

Artbildungsmechanismen

Die Forschung unterscheidet zwischen zwei grundsätzlich verschiedenen Artbildungsmechanismen (Abb. 2):

Erstens diejenigen Mechanismen, die sich vor der eigentlichen Paarung bemerkbar machen, wie etwa unterschiedliche Tag- bzw. Nachtaktivität oder lokale Trennung durch zum Beispiel Kontinentalverschiebung. Liegt keine solche lokale Trennung vor, ist diese Form der Artbildung sehr viel schwieriger zu bewerkstelligen. Trotzdem gibt es inzwischen gut belegte Beispiele für eine Artbildung ohne lokale Trennung, wie die bereits erwähnten Fische in afrikanischen Seen, und bei der menschlichen Artbildung in Ost-Afrika, bei der ebenfalls keine große lokale Trennung vorgelegen haben kann. Darüber hinaus spielt vor der Paarung natürlich auch die Partnerwahl eine ausschlaggebende Rolle.

Zweitens gibt es Artbildungsmechanismen, die sich nach der Paarung bemerkbar machen, und zwar durch eine verminderte Fruchtbarkeit, durch ein frühes Absterben der gezeugten Nachkommen

oder durch die Unmöglichkeit, überhaupt in dieser Kombination Nachkommen zu zeugen. Letztere Mechanismen werden experimentell untersucht, indem man unter künstlichen Laborbedingungen zwei Arten miteinander kreuzt, die in der freien Natur kein Paarungsverhalten zeigen würden. Solche Untersuchungen werden seit Jahrzehnten im großen Stil mit verschiedenen Maus- und Drosophila-Spezies durchgeführt, sind aber z.B. auch von Kreuzungen zwischen Pferd und Esel bekannt. Bei den Kreuzungsanalysen zeigte sich, dass die Gene für Fruchtbarkeit und Lebensvitalität besonders auf dem X-Chromosom angereichert sind. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem „large X chromosome effect“. Dieser Effekt wurde sowohl für alle möglichen Formen von X-Chromosomen in der Tierwelt als auch für das menschliche X-Chromosom nachgewiesen.

Die Rolle des X-Chromosoms

Doch warum ist das X-Chromosom so bevorzugt bei diesem Prozess? Neue Genveränderungen, also Mutationen, verhalten sich fast immer rezessiv.

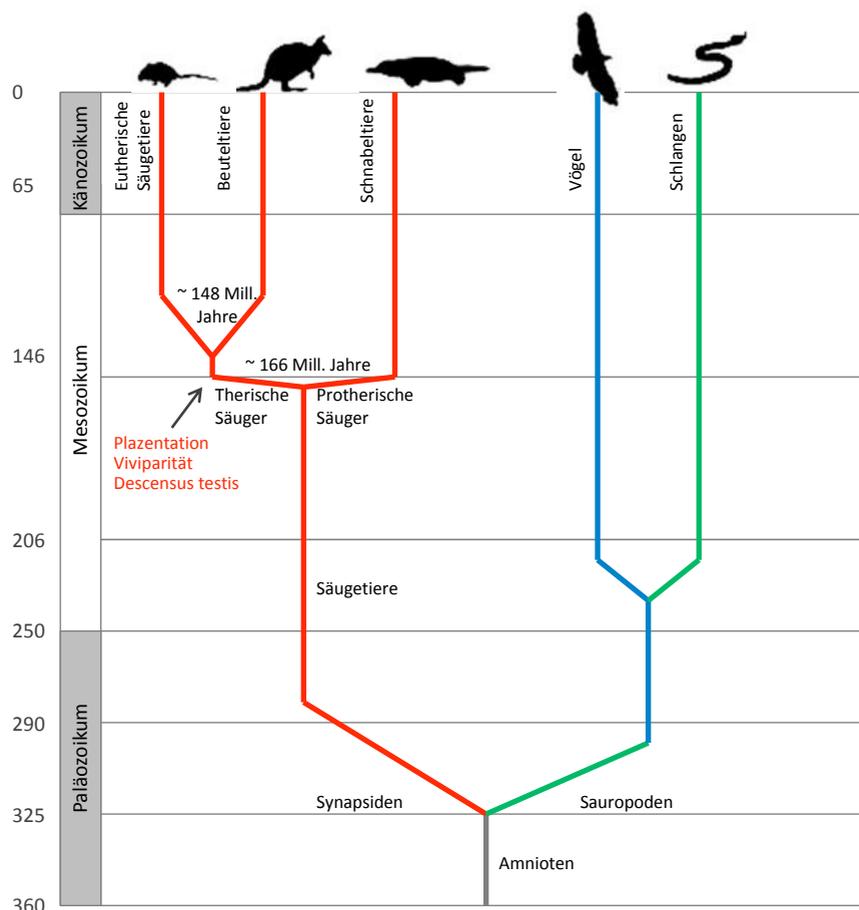


Abbildung 3: Schema der Entwicklung der Wirbeltiere.



Unter den Patienten mit geistiger Behinderung überwiegt das männliche Geschlecht um ca. 30 %. Es gibt viele X-chromosomale Erkrankungen (Gene) mit geistiger Behinderung (mentale Retardierung= MR). Gene, die im Defektzustand die Intelligenz (kognitive Funktionen) beeinträchtigen, tragen im Normalzustand zur Intelligenz bei.



Im Jahr 2007:

- Insgesamt **ca. 1000 verschiedene MR-Gene**
- Davon **217 X-chromosomale MR-Gene** (21,71% aller MR- Gene sind X-chromosomal)

Allgemein gilt:

- Das X-Chromosom entspricht 5 % des Gesamtgenoms, d. h. eine mehr als 4-fach erhöhte Anzahl von MR-Genen auf dem X-Chromosom



→ für die Intelligenz besteht ein „large X chromosome effect.“

Tabelle 1: "large X chromosome effect" für Intelligenzgene



Diese rezessiven Mutationen können erst dann positiv selektiert werden, wenn sie homozygot sind. Und dieser homozygote Status wird erst erreicht, wenn zwei Individuen mit genau diesen Mutationen sich paaren. Das kann potentiell unendlich viele Generationen dauern – doch Speziation muss schnell ablaufen. Es darf keine lange „Durststrecke“ mit relativ unfruchtbaren und in ihrer Vitalität eingeschränkten Hybridspezies geben. Und

hier kommt die Bedeutung des X-Chromosoms ins Spiel. Denn auf dem X-Chromosom, das in jedem männlichen Individuum nur einfach vorhanden ist, können neue Mutationen sofort selektioniert werden, entweder positiv, wenn es sich um eine verbessernde Mutation handelt (was selten der Fall ist), oder negativ im Falle einer verschlechternden Mutation.

Korrelationskoeffizienten von IQ-Testergebnissen in ganzen Familien

Vater	– Mutter	=	0.74	(assortative mating)
Mutter	– Tochter	=	0.68	
Vater	– Tochter	=	0.66	
Mutter	– Sohn	=	0.61	
Vater	– Sohn	=	0.44	
Bruder	– Schwester	=	0.55	

Vererbung des IQs in Familien:

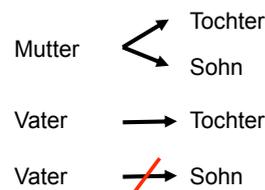


Tabelle 2: Intrafamiliäre Korrelationsdaten der Intelligenz

Es wird also über das männliche Geschlecht selektiert – ein allgemeiner Mechanismus, der nicht nur für den Menschen, sondern für die gesamte Tierwelt gilt. Auf dem X-Chromosom konzentrieren sich so vermehrt Gene, die mit intrauterinem oder frühem Absterben bzw. mit der allgemeinen Vitalität im Zusammenhang stehen. Die daraus resultierende, früh in der Entwicklung stattfindende höhere männliche Absterberate wird in der Natur durch ein verschobenes Geschlechtsverhältnis ausgeglichen. Bei der Geburt beträgt das Verhältnis männlich zu weiblich z.B. beim Menschen immer noch 106:100, bei der Zeugung 140:100, und neue Daten aus der in vitro Fertilisation legen ein noch extremeres Geschlechtsverhältnis nahe. Es sterben also sehr viel mehr männliche Feten in der frühen Entwicklung ab als weibliche (Abb. 2). Entsprechend wurde beim Menschen eine dreifach höhere Konzentration von Genen für Sex und Reproduktion auf dem X-Chromosom gefunden. Ärzte erleben dies täglich in der Reproduktionssprechstunde, in der 5 bis 10 % aller Männer sich als hypo- bis infertil erweisen. Beide Beobachtungen,

die hohe Rate an männlicher Infertilität und die höhere Absterberate im männlichen Geschlecht, sind auf X-chromosomale Effekte zurückzuführen. Aus diesen Beobachtungen lässt sich ebenfalls ableiten, dass der Artbildungsprozess beim Menschen noch längst nicht abgeschlossen ist.

Selektionsmerkmal Intelligenz

Der large X chromosome effect gilt in der Natur universell allerdings nicht nur, wie gezeigt, für die nach der Paarung wirksamen Mechanismen bzw. Gene der Artbildung, sondern auch für die Mechanismen vor der Paarung, und zwar insbesondere in Bezug auf sexuell selektierte Merkmale. Es besteht auch für diese Merkmale eine besondere Häufung auf dem X-Chromosom.

Eines dieser Merkmale scheint beim Menschen die Intelligenz bzw. kognitive Fähigkeiten zu sein. Nach diesem Merkmal muss bereits seit prähistorischen Zeiten selektiert worden sein, denn nur ein seit Jahrmillionen stattfindender Prozess konnte zu einer so umfassenden genetischen Verände-

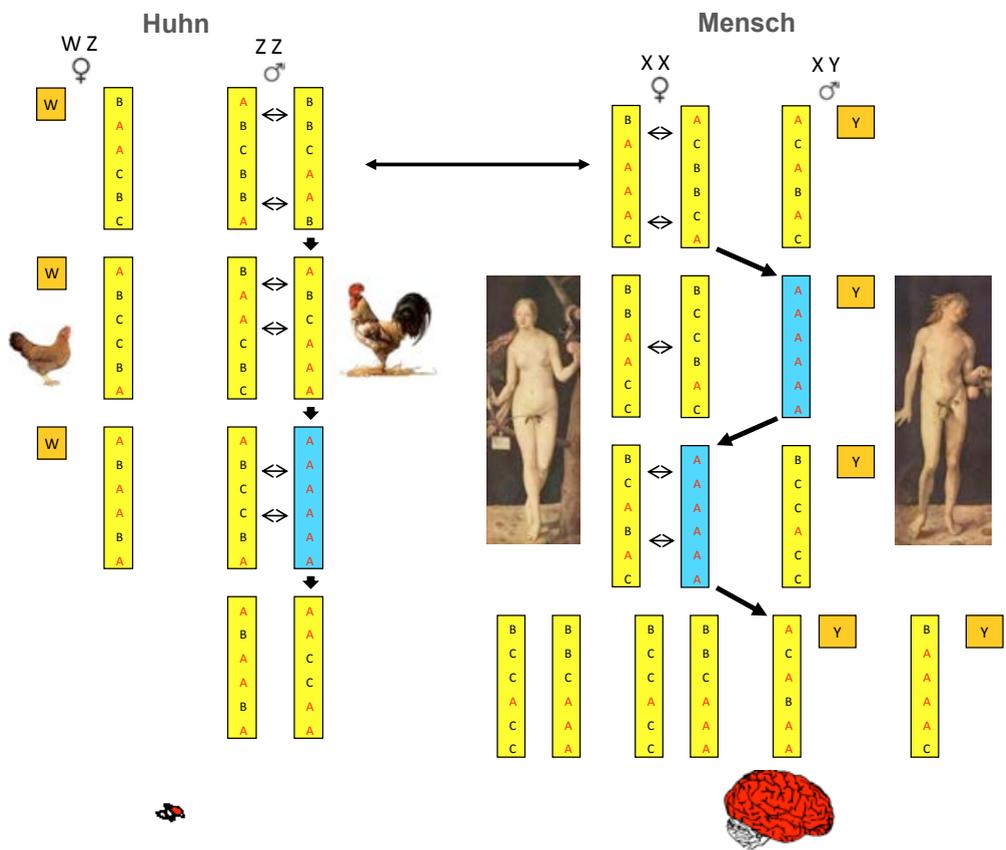


Abbildung 4: Einseitige Z-Chromosomenevolution bei Vögeln im männlichen Geschlecht und der obligate Austausch zwischen den Geschlechtern bei der X-Chromosomenevolution in Säugetieren, was als Voraussetzung für die Evolution unseres Gehirns gesehen wird.

IQ-Verteilung

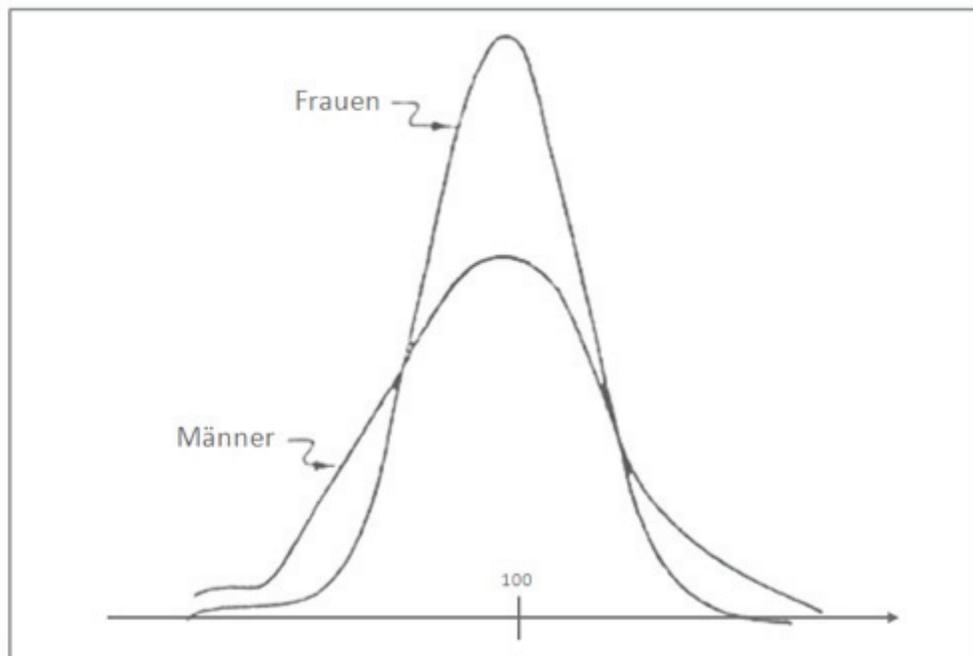


Abbildung 5: IQ-Verteilung im männlichen und weiblichen Geschlecht.

Die Forschung führt zu der Erkenntnis, dass Gene auf den Chromosomen wiederzufinden ist. Medizinisch genetische Befunde zeigen bereits seit über 100 Jahren, dass unter den geistig retardierten Patienten das männliche Geschlecht überwiegt: In entsprechenden Einrichtungen finden sich etwa 1/3 mehr männliche Patienten als weibliche. Dafür sind in der Vergangenheit verschiedene soziokulturelle Gründe verantwortlich gemacht worden; doch die Forschung der letzten 20 Jahre hat gezeigt, dass stattdessen insbesondere genetische Gründe vorliegen. Die Gene, die im mutierten Zustand zu einer geistigen Behinderung bzw. einer Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten führen, sind im Normalzustand an der Ausbildung dieser kognitiven Fähigkeiten beteiligt. Eine Datenanalyse zeigt, dass diese Gene auf dem X-Chromosom 4-mal häufiger vorkommen als auf den anderen Chromosomen (Tab. 1). Mit anderen Worten, das X-Chromosom trägt etwa 1/5 zu dem Merkmal der kognitiven Funktionen bei, obwohl es nur ein 20stel der DNA-Menge ausmacht. Es besteht also für Intelligenz oder kognitive Funktionen ein large X chromosome effect, wie es für ein typisches Speziationsmerkmal zu erwarten war.

Seit den 60er Jahren existiert allerdings auch bereits ein weiterer überzeugender Hinweis auf die besondere Bedeutung des X-Chromosoms für die Vererbung von kognitiven Eigenschaften. Damals wurden in Familien mit Vater, Mutter, Sohn und Tochter die IQ-Werte untersucht und Korrelationen untereinander berechnet (Tab. 2). Zu sehen ist eine hohe Korrelation zwischen Vater und Mutter, was indes nicht auf Genetik, sondern auf „assortative mating“ beruht, also der Auswahl des Partners basierend auf Merkmalen, die den eigenen ähnlich sind (siehe auch Abb. 4). Eine hohe Korrelation der Intelligenz besteht auch zwischen Vater und Tochter und ebenso zwischen Mutter und Tochter und Mutter und Sohn. Es besteht aber praktisch keine Korrelation zwischen der Intelligenz des Vaters und der des Sohnes, da der Vater dem Sohn lediglich das Y-Chromosom weitergibt, mit allen Genen für das „Männlichwerden“ und für die Spermatogenese. Die für Intelligenz besonders günstige Kombination seines X-Chromosoms gibt der Vater nur an seine Töchter weiter.

Henne oder Ei?

Es stellt sich jedoch die Frage: Ist diese Anreicherung der Merkmale für sowohl kognitive Funkti-

onen als auch Sex und Reproduktion auf dem X-Chromosom das Resultat einer langfristigen, kontinuierlichen Selektion, oder wurde ein bestimmtes Chromosom mit einer schon vorher bestehenden Anreicherung für diese Gene als Geschlechtschromosom ausgewählt? Durch eine vergleichende Betrachtung der Genomdaten von vielen weiteren Spezies kann diese Frage heute beantwortet werden. Wie bereits erwähnt, wurde das heutige X-Chromosom vor etwa 160 Mio. Jahren eingeführt. Diese recht genaue Festlegung ist möglich, da unser heutiges X-Chromosom erstmals bei den Beuteltieren (vor ca. 148 Mio. Jahren) auftritt und bei den Schnabeltieren (ca. vor 165 Mio. Jahren) noch nicht vorhanden ist (Abb. 3). Ein Vorläufergenom für alle Säugetiere stellt das außerordentlich konservierte Genom der Vögel dar, bei denen noch kein X/Y-, sondern ein Z/W-Geschlechtschromosomensystem vorliegt.

Bei den Vögeln wurde als Beispielgenom das des Huhns als erstes sequenziert. Durch vergleichende genomische Betrachtungen kann man im Genom des Huhns direkt die Bausteine identifizieren, aus denen später das X-Chromosom gebildet wurde (Abb. 1). Mit den heute relativ einfach durchzuführenden genomweiten Expressionsanalysen per Chip-Technik war es möglich zu zeigen, dass für die spätere Bildung des X-Chromosoms tatsächlich vor etwa 160 Mio. Jahren die Bausteine ausgewählt wurden, die schon von vornherein die höchste Dichte an gehirnspezifisch exprimierten Genen aufwiesen. Das gilt jedoch nicht für die Gene für Sex und Reproduktion, die heute ebenfalls auf dem X-Chromosom angereichert sind. Diese Gene wurden tatsächlich in einem langen Prozess selektioniert und unterliegen also dynamischen Veränderungen, die die Gene für Gehirnfunktionen nicht aufweisen.

Konservatismus in der Evolution

Die neurologischen Funktionen unterliegen damit entgegen logischer Erwartung den wenigsten evolutionären Veränderungen. Das spätere X-Chromosom, das diese enkodiert, liegt als ein normales Chromosomenpaar bereits im Genom des Schnabeltieres vor (Abb. 1), das selbst einen sehr komplizierten chromosomalen Geschlechtsbestimmungsmechanismus aufweist. In einem zweiten Schritt wurde dann auf einem Partner dieses Chromosomenpaars in einem dynamischen Prozess ein mehr oder weniger zufälliges Gen zu dem geschlechtsbestimmenden SRY entwickelt. Damit stellt sich dieser viele Male untersuchte Schritt der Entwicklung menschlicher Geschlechtschromosomen in einem neuen Licht dar. Der entscheidende Schritt war die Neukombination von bestehenden

Chromosomenbausteinen mit einer besonderen Konzentration von gehirnspezifischen Genen zu einem neuen Chromosom. Die Entwicklung des SRY-Gens zum männlich bestimmenden Gen ist dagegen ein nachgeschalteter, sekundärer Schritt, der sich in der Tierwelt schon viele Male in ähnlicher Weise abgespielt hat – und eventuell noch abspielen wird, falls das jetzige Y-Chromosom tatsächlich irgendwann in Zukunft vollkommen degenerieren sollte.

Diese Evolutionsgeschichte des X-Chromosoms betont den äußerst konservativen Charakter der Evolution. Durch die Genomanalyse zeigte sich zunächst, dass für die spezifisch menschliche Entwicklung kaum neue Gene zur Verfügung gestellt wurden. Die Evolution zum Menschen bedient sich praktisch desselben genetischen Tool-Kits, das für alle anderen Säugetiere und sogar für alle Wirbeltiere einschließlich der Vögel benutzt wird. Für die Funktionen in dem beim Menschen am höchsten entwickelten Organ, dem Gehirn, werden also dieselben Gene benutzt, die für dieselben Funktion in viel früheren Organismen verwendet wurden.

Es stellt für Genetiker schon lange ein Fazinosum dar, dass dieser Befund einer hoch konservierten Genfunktion für die wichtigen neurologischen Prozesse einer höchst konservierten Genanordnung auf dem X-Chromosom entspricht, die sich sowohl beim Elefanten und den Primaten als auch beim Menschen wiederfindet – und dazwischen liegen mehr als 100 Millionen Jahre Evolution. Heute hat man festgestellt, dass es sehr wahrscheinlich besonders nützlich war, die wertvollen neurologischen Qualitäten auf demjenigen Chromosom zu konservieren, das durch seine Funktion als Geschlechtschromosom am stabilsten gegen chromosomale Umbauten geschützt war.

Vorteile des XX/XY-Chromosomensystems

Die Einführung des XX/XY-Geschlechtschromosomensystems hat noch einen zweiten Vorteil gegenüber dem vorher bestehenden ZW/ZZ-Geschlechtschromosomensystem der Vögel (Abb. 4). Eine einmal selektionierte, besonders günstige Genkombination wird im X/Y-System zwischen den Geschlechtern obligat ausgetauscht, d.h. diese Kombination begünstigt sowohl Mann als auch Frau. Im vorherigen Geschlechtschromosomensystem der Vögel hingegen erfolgt eine direkte Weitergabe nur im männlichen Geschlecht.

Beim Menschen besitzen jedoch Frauen potentiell zwei Kopien der wertvollen Genanordnung, während Männer mit nur einer Kopie praktisch benachteiligt sind, da sich insbesondere Mutationen in diesen Genen als X-chromosomale Defekte sofort nachteilig bemerkbar machen. Tatsächlich

ist es so, dass exakte IQ-Messungen für Mädchen und Jungen eine unterschiedliche IQ-Kurve ergeben. Der durchschnittliche IQ-Wert, so wie er heute bestimmt wird, liegt im weiblichen Geschlecht etwas höher als im männlichen Geschlecht, und die IQ-Kurve im weiblichen Geschlecht ist sehr viel symmetrischer (Abb. 5). Im männlichen Geschlecht erweisen sich diese durchschnittlichen IQ-Kurven als betont variabler. Das ist erwartungsgemäß besonders im unteren IQ-Bereich mit den häufiger durch geistige Behinderung betroffenen männlichen Patienten der Fall. Aber auch im höheren IQ-Bereich von >135 übertrifft die Häufigkeit im männlichen Geschlecht die im weiblichen Geschlecht (Abb. 5). Eine mögliche Interpretation dieser Daten ist, dass eine bestimmte und besonders günstige Genanordnung zwar besonders gut funktioniert, dafür allerdings sehr selten ist, so dass rein statistisch gesehen gleich zwei Kopien dieser Genanordnung zu erben, wie es im weiblichen Geschlecht notwendig wäre, noch unwahrscheinlicher wird.

Es soll hier nicht verschwiegen werden, dass diese IQ-Verteilung in der heutigen Diskussion politisch äußerst brisant ist. Als vor etwa 10 Jahren der damalige Präsident der berühmten Harvard Universität, Larry Summers, gefragt wurde, warum immer noch so viele Männer auf hohe Positionen in Harvard berufen werden, gab er als Beweis dafür diese IQ-Verteilung an und musste anschließend seine Position als Harvard-Präsident aufgeben – was ihn allerdings nicht daran hinderte, danach eine politische Karriere anzutreten.

Hinzugefügt werden sollte an dieser Stelle auch, dass es immer wieder Versuche gibt, durch genetische Untersuchungen herauszufinden, welche genetischen Varianten für hohe Intelligenz verantwortlich sind. Eine kürzlich vorgenommene Untersuchung zeigte, dass eine solche Genvariante tatsächlich existiert. Der Besitz dieser Genvariante verleiht dem Träger durchschnittlich etwa 1,3 Punkte mehr auf der IQ-Skala, was allerdings bei einer Einzelperson nicht messbar ist. Verantwortlich für wirklich überragende Intelligenz ist also wahrscheinlich eine Kombination vieler Gene und nicht ein einzelnes Gen. Andererseits kann durch Mutation und damit Fehlfunktion eines einzelnen Gens sehr wohl eine geistige Behinderung verursacht werden, wie es durch die vielen Gene vor allem auf dem X-Chromosom belegt ist, deren Mutationen sich nachteilig auswirken.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Abschließend soll noch einmal darauf hingewiesen werden, wie sehr das konservative Prinzip in der Evolution vorherrschend ist. Es wurde festgestellt,

dass der Mensch für die besondere Entwicklung der geistigen Fähigkeiten keine neuen, zusätzlichen Gene besitzt, die seine nächsten Verwandten nicht haben. An diesem Genbestand sind seit etwa 450 Millionen Jahren keine grundsätzlichen Änderungen erfolgt. Die erst in den letzten Jahren möglichen Untersuchungen der Genexpressionsmuster zeigen darüber hinaus einen hohen Grad von Konservierung dieser Muster im Gehirn. Die einmal entwickelten Mechanismen für Reizaufnahme und Reizbeantwortung sind über die vielen Hunderte Millionen Jahre der Evolution beibehalten worden. Die komplexen neurologischen Fähigkeiten unseres Gehirns werden durch das feinst regulierte Zusammenspiel der Genexpression ermöglicht, und so schließt sich der Kreis zu der schon in früheren Artikeln behandelten Epigenetik. Epigenetische Regulationsmechanismen sind am weitesten verbreitet und am höchsten entfaltet für die Gehirnfunktion, was sich wiederum aus den inzwischen bekannten Genen ableiten lässt, deren Mutationen zu einer Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten führen. Viele dieser Gene haben etwas mit den epigenetischen Mechanismen der Chromatinmodifikation und -konfiguration zu tun. Das gilt auch für die jetzt erstmals beschriebene Genvariante, die den IQ-Wert ein wenig anhebt.

Autor

Prof. Dr. med.
Horst Hameister

Bereich

genetische Beratung

Kontakt

genetikum®
Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm

Telefon

0731/98490-0

E-Mail

hameister@genetikum.de



ADHS

Das Aufmerksamkeitsdefizit bei Kindern aus genetischer Sicht

Autor: Jobst Meyer

Wohl kaum eine psychiatrische Störung entzweit Fachleute und Eltern in einem so hohen Maße wie die Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern. Fragen zur Diagnostik sowie Therapie werden nicht nur in Fachblättern, sondern auch in der Tagespresse immer wieder thematisiert. Während bei Kinder- und Jugendpsychiatern kaum Zweifel darüber bestehen, dass es sich bei ADHS um eine psychiatrische Störung mit hoher Heritabilität handelt, sind fachfremde Mediziner und Laien oft skeptisch; der Begriff „Modekrankheit“ ist vielfach zu hören und zu lesen. Psychiatrische Genetiker versuchen derzeit, in internationalen Konsortien mittels Chip-basierter genomweiter Assoziationsstudien den Ursachen von ADHS auf die Spur zu kommen.

Eine der ersten Beschreibungen von ADHS geht auf Englands ersten Professor für Medizin im Kindesalter, Sir George Frederick Still (1868 - 1941) zurück, der das Krankheitsbild im Rahmen von drei Vorlesungen am „Royal College of Physicians“ im Jahr 1902 vorstellte und es im gleichen Jahr im Fachmagazin „The Lancet“ auch publizierte. Seine

Studie umfasste 43 Kinder, die er unter anderem als aggressiv, impulsiv und disziplinos beschrieb. Zur Verdeutlichung der Symptomatik wird vielfach der deutsche Kinderarzt Dr. Heinrich Hoffmann bemüht, der wahrscheinlich als Vorlage für seine berühmte Zeichnung „Der Zappelphilipp“ (1844) das Bild „Die unterbrochene Mahlzeit“ (1838) seines Freundes Herrmann von Rustige benutzte.

Eine epidemische Gehirnhautentzündung von 1917 bis 1918 in Nordamerika ließ bei den überlebenden Kindern ein Syndrom von Hyperaktivität und Impulsivität zurück; als dessen Ursache wurde „brain damage“ angenommen. Einen Hinweis auf die Richtigkeit dieser Annahme bieten heute so genannte „bildgebende Verfahren“, die bei ADHS-Kindern unter anderem verkleinerte Basalganglien (Nucleus caudatus, Thalamus, Globus pallidus und Putamen) ergaben. Diese Gehirnregionen stehen in Zusammenhang mit Bewegung und Lernen; der Thalamus fungiert als Filter für Sinnesreize. Dies alles sind Funktionen, die bei ADHS-Patienten als beeinträchtigt gelten.

Modekrankheit oder Störung?

Heute wird ADHS gemäß den Vorgaben des DSM-IV und ICD-10 diagnostiziert. Lehrer- und Elternbewertungen gehören dabei zum Standard-Repertoire, ebenso wie ein Intelligenztest. Trotz der Aufnahme der Störung in diese Diagnosesysteme bestehen nicht nur in der Öffentlichkeit, sondern

auch gelegentlich in der medizinischen Fachwelt Zweifel an der Validität der Störung. Oftmals wird sie als „Modekrankheit“ bezeichnet und ein gesunder Lebenswandel zu ihrer Vermeidung empfohlen. Insbesondere solle Kindern mit ADHS-Anzeichen genügend Bewegung (Sport, Landleben) und Beschäftigung ermöglicht werden. Generell wird der Einfluss von Umweltfaktoren in der Öffentlichkeit, aber auch vielfach von Psychotherapeuten als sehr hoch eingeschätzt. Dem gegenüber steht die durch Zwillingsstudien ermittelte hohe Heritabilität von ca. 75 - 80 %. In nahezu allen Studien und Metaanalysen, die sich mit möglichen Umwelteinflüssen beschäftigt haben, sticht als einzige Konstante das Rauchen während der Schwangerschaft hervor, während Faktoren wie sozioökonomischer Status, Ernährung oder Fernsehkonsum eher von untergeordneter Bedeutung erscheinen.

Komplexe Vererbung

ADHS geht mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einher, von diesen seien insbesondere Substanzmissbrauch (und damit oft genug Konflikte mit dem Gesetz), Angststörungen und Depression genannt. Vor allem depressive Symptome finden sich häufig bei Erwachsenen mit ADHS; diese Gruppe gerät zunehmend in den Fokus der Forschung.

Wie bei den meisten psychiatrischen Störungen wird auch bei ADHS eine komplexe Vererbung angenommen. Komplexe Vererbung, im Gegensatz zu monogener Vererbung, bedeutet, dass die Mendelschen Regeln nicht angewandt werden können. Bei der Ausprägung des Phänotyps, der weitgehend sporadisch und nicht familiär gehäuft auftritt, ergibt sich bei der komplexen Vererbung in der Regel eine Normalverteilung. Beispiele für komplexe Vererbung stellen etwa die Intelligenz, der „Body Mass Index“, die Körpergröße und eben auch Aufmerksamkeit und Aktivität dar. Es wird angenommen, dass allelische Varianten vieler Gene wie auch Umweltfaktoren zusammenwirken, um einen solchen komplex vererbten Phänotyp hervorzubringen. Die Normalverteilung des Ausmaßes an „Aktivität“ hat zwangsläufig zur Folge, dass ein so genannter „cut off“ definiert werden muss, ab dem bei einem Kind die Diagnose „ADHS“ gestellt werden kann. Dies wiederum bedeutet, dass ein bestimmtes Kind noch als „sehr lebhaft“ eingestuft werden kann, während ein anderes Kind bei vergleichbarem Phänotyp die Diagnose „ADHS“ erhält. Konträre Diskussionen sind in solchen Fällen natürlich vorprogrammiert. Je weiter man sich jedoch in den extremen Bereich der Normalverteilung begibt, desto klarer stellt sich das Störungsbild auch für den medizinischen

Laien dar. Die Übergänge zum Autismus sind hier fließend.

Studien und Ergebnisse

Die Methoden der Wahl, um genetische Faktoren bei komplexer Vererbung zu identifizieren, stellen genetische Assoziationsstudien dar. Diese können unterteilt werden in hypothesengeleitete und hypothesenfreie Studien. Bei ersteren werden Varianten von einem oder mehreren Kandidatengenomen entweder im Fall-Kontroll-Design oder bei Trios (Vater-Mutter-Kind) mittels des „Transmission-Disequilibrium-Tests“ (TDT) sowie bei „Affected Sib Pairs“ (zwei Geschwister) untersucht. Beim TDT wird die Weitergabe von Allelen heterozygoter und nicht betroffener Eltern an ihre Kinder erhoben und bei den Geschwisterpaaren werden die von beiden Geschwistern gemeinsam ererbten Allele bestimmt. Beides kann Auskunft darüber geben, ob ein Allel, ein Genotyp oder ein Haplotyp eines zuvor ausgewählten Gens einen Teil der durch dieses Gen beeinflussten Varianz des Phänotyps erklärt. Auf Grund seiner Bedeutung für das „Belohnungssystem“ des Gehirns, von dem angenommen wird, dass es bei ADHS-Kindern gestört ist und durch ständig neue Reize einer dauernden Aktivierung bedarf, steht das dopaminerge System seit langem im Fokus der Forschung. Insbesondere das für den Dopamintransporter kodierende Gen *DAT1* war vielfach Gegenstand von hypothesengeleiteten Assoziationsstudien. Einschränkung sollte hier erwähnt sein, dass solche genetischen Assoziationsstudien sehr häufig nicht über die notwendige statistische Power verfügen; falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse sind eine häufige Konsequenz aus den geringen Fallzahlen. Aus diesem Grund versuchen internationale Konsortien in den letzten Jahren mit großem Erfolg, genügend große Stichproben mit weit mehr als tausend Patienten zu rekrutieren, die mittels DNA-Chips im Rahmen von so genannten „genomweiten Assoziationsstudien“ genotypisiert werden. Auf diese Weise können Tausende von Patienten mit bis zu zwei Millionen SNP-Markern („single nucleotide polymorphisms“) innerhalb kürzester Zeiträume (Tage oder Wochen) genetisch untersucht werden. Eine der größten Studien der letzten Zeit ergab, dass bei einigen wenigen ADHS-Patienten eine Deletion des Glutamatrezeptorgens *GRM5* vorliegt. Dieser Befund weist auf eine monogene Vererbung in einigen Fällen hin.

Potentielle Vorteile von Familienstudien

Die Rekrutierung von ADHS-Patienten fördert nahezu immer auch Familien zutage, in denen mehrere Mitglieder von ADHS betroffen sind, sodass



„Die unterbrochene Mahlzeit“, Herrmann von Rustige (1838)

für diese Ausnahmefälle eine monogene (Mendelsche) Vererbung angenommen werden kann. Das Studium solcher Familien bietet daher Chancen, mittels humangenetischer Methoden kausative Gene mit hoher Penetranz zu finden, die aus genetischer Sicht unter Umständen auch einen Rückschluss auf das generelle Störungsbild erlauben. Obwohl sich die Rekrutierung von Großfamilien in der Regel aufwendig gestaltet, sollte diese Strategie nicht unversucht bleiben, denn monogen vererbte Phänotypen sind aus Sicht der Genetik immer leichter aufzuklären als komplex vererbte. Aus dieser Perspektive hilfreich gestalten sich sicher auch Bemühungen, verstärkt ADHS im Erwachsenenalter zu erforschen. Auch zu diesem Thema hat sich mittlerweile ein internationales Konsortium, IMPACT, gebildet.

Fazit

Es ist festzustellen, dass die genetische ADHS-Forschung derzeit auf einem sehr guten Weg ist.

Die Identifizierung kausativer Gene und modulierender Genvarianten mittels moderner Methoden wird in Zukunft eine differenziertere Diagnose und individuelle Therapie von ADHS-Patienten im Schul- und Erwachsenenalter ermöglichen.

Weitere Informationen

- ⊗ Int. Konsortien zur Genetik des ADHS
- ⊗ Int. Multicentre ADHD Genetics (IMAGE)
- ⊗ <http://medicine.tcd.ie/neuropsychiatric-genetics/adhd/image-project.php>
- ⊗ Int. Multicentre persistent ADHD collaboration (IMPACT)
- ⊗ http://www.umcn.nl/Research/Departments/HumanGenetics/Pages/BrainFunctionGenetics_more.aspx

Autor

Prof. Dr. rer. nat.
Jobst Meyer

Bereich

Verhaltensgenetik

Kontakt

Universität Trier
Fachbereich 1
Abt. Verhaltensgenetik
Johanniterufer 15
54290 Trier

Telefon

0651/2013713

E-Mail

meyerjo@uni-trier.de

Triple-X-Studie / Triplo-X-Treffen

Zusammen mit dem Institut für Humangenetik der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Wolfram Henn und Frau Dr. Barbara Oehl-Jaschkowitz von der Gemeinschaftspraxis für Humangenetik in Homburg führt das Genetikum derzeit eine Triplo-X-Studie durch.



Der erste Teil der Studie ist bereits abgeschlossen und es konnten 56 Mädchen und Frauen mit dem Triplo-X-Syndrom in die Studie eingeschlossen werden; die Daten werden derzeit ausgewertet. Die Durchführung einer weiteren Studie ist geplant. Daran werden auch Herr Prof. Dr. Jobst Meyer aus dem Fachbereich für Verhaltensgenetik der Universität Trier und die Diplompsychologin Frau Hänig von der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Homburg beteiligt sein. Das Genetikum plant für den Herbst erneut ein Treffen für Frauen und Mädchen mit Triplo-X. Möglicherweise können dann auch schon erste Ergebnisse aus der Studie vorgestellt werden.

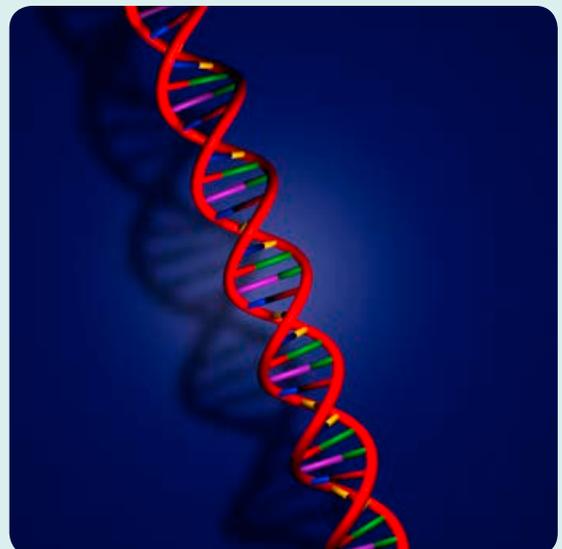
Blondes Haar, dunkle Haut

Natürlich blondes Haar ist beim Menschen selten und kommt fast ausschließlich in Europa und, erstaunlicherweise, in Ozeanien vor: Auf den Salomoninseln nordöstlich von Australien haben 10 Prozent der dunkelhäutigen Bevölkerung blonde Haare. Da diese Kombination sehr selten ist, wurde viel über den Ursprung der hellen Haare spekuliert.

Doch weder die Ernährung noch europäische Seefahrer aus vergangenen Jahrhunderten sind dafür verantwortlich. Ein Team von Forschern um Eimear E. Kenny vom Department of Genetics der Universität Stanford (Kalifornien/USA) und Nicholas J. Timpson vom MRC Centre for Causal Analyses

in Translational Epidemiology der Universität Bristol (Großbritannien) hat herausgefunden, dass bei diesen hellhaarigen Melanesiern nur eine einzelne Genvariante für das blonde Haar verantwortlich ist, die in anderen Teilen der Welt praktisch nicht vorkommt.

Die Wissenschaftler identifizierten ein Gen mit dem Namen TYRP1, das für ein an der Melaninproduktion beteiligtes Protein codiert. Die Variante des Gens führt vermutlich dazu, dass die Aktivität des Proteins reduziert ist und in den Haaren weniger Melanin produziert wird. Etwa 26 Prozent der 918 untersuchten Melanesier tragen diese Genvariante, sodass die Forscher vermuten, dass eine Person nur dann blond ist, wenn beide Genkopien in dieser Version vorliegen.



Next Generation Sequencing

Technik im Fokus

Autor: Marius Kuhn / Horst Hameister

Neue DNA-Sequenzier-Techniken, zusammengefasst unter dem Namen „Next Generation Sequencing“, haben mittlerweile Eingang in die genetische Praxis gefunden. Welche Vorteile bietet diese neue Technik und wie wird sie in der genetischen Diagnostik zur Zeit eingesetzt? Eine Antwort darauf finden Sie in diesem Beitrag.

Seit etwa zehn Jahren wird an verschiedenen neuen Methoden der DNA-Sequenzierung experimentell gearbeitet. Diese Methoden haben inzwischen die Sequenzier-Technik revolutioniert und werden unter dem Begriff Next Generation Sequencing (NGS) zusammengefasst. Mittlerweile werden auch die ersten Ergebnisse in der wissenschaftlichen Literatur vorgestellt, die mit diesen neuen Techniken erhalten wurden. Diese Techniken haben nicht nur die DNA-Sequenzierung auf eine völlig neue Basis gestellt, sondern sie sind dabei, auch auf vielen anderen Gebieten der Biologie das experimentelle Vorgehen zu revolutionieren. Neueste Nachrichten legen nahe, dass auch dies nur ein Schritt zu einer noch viel weitergehenden Vereinfachung der Genomsequenzierung sein wird.

Massives paralleles Sequenzieren

Über 30 Jahre lang hat alleine die Sanger-Sequenzierung durch das Kettenabbruch-Verfahren die Szene beherrscht. Hier erfolgt in einer Reaktion

die Sequenzierung eines Einzelfragments mit bis zu 800 Basenpaaren durch Kettenabbrüche und elektrophoretische Auftrennung der unterschiedlich langen Syntheseprodukte. Ein Sequenzierroboter erreicht je nach Modell etwa 100 kb pro Tag. In den großen Labors standen 20 und mehr dieser Sequenzierroboter nebeneinander, um einen höheren Durchsatz zu erlangen. Bei der Next Generation Sequencing-Technik wird ein vollkommen anderes Vorgehen gewählt. Es werden in massiver Weise parallel Tausende bis Millionen von verschiedenen DNA-Fragmenten gleichzeitig sequenziert. Dies wird durch die Fixierung eines Einzelfragments an einer Oberfläche ermöglicht, beispielsweise kleiner Kügelchen (beads) oder einer Glasoberfläche ähnlich der DNA-Chips. Dieses Einzelfragment wird anschließend um ein Vielfaches amplifiziert. Die Sequenzierung erfolgt lokal begrenzt an der besagten Oberfläche und bleibt an ihr gebunden. Dadurch können parallel Tausende bis Millionen Fragmente gleichzeitig praktisch im selben Volumen synthetisiert werden. Die neuen Geräte erlauben es zudem, die Sequenzierreaktion selbst jeweils Base für Base spezifisch sichtbar zu machen. Die Methoden, um diese Sequenzierreaktionen optisch aufzunehmen, sind sehr unterschiedlich – auch das zeigt, welchen erstaunlichen Innovationsschub es hier in kurzer Zeit gegeben hat. Anschließend müssen die Sequenzen dieser meist sehr kurzen Einzelfragmente von 25

bis 400 Basenpaaren geordnet aneinandergereiht werden. Das geschieht in der Humangenetik unter Zuhilfenahme des bekannten menschlichen Referenzgenoms, dessen Mastermatrix seit 2001 bekannt ist. Bei bisher unbekanntem Genom, wie zum Beispiel denen verschiedener Mikroorganismen, erfordert diese Genomassemblierung ganz andere bioinformatische Techniken. Möglich wird dieser exakte Genomaufbau jedoch, weil das Genom insgesamt nicht nur einmal synthetisiert wird, sondern so viele Fragmente, dass sie zusammen dem 30-fachen des ganzen Genoms entsprechen. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer „30-fachen Genom-Coverage“. Diese Zahlen mögen noch einmal einen Eindruck davon geben, was in diesem Fall massives paralleles Sequenzieren heißen kann.

Mit dieser Hochdurchsatzsequenzierung ist es möglich, ein menschliches Genom in einem Sequenzierlauf zu analysieren. Es folgen jedoch noch weitere arbeitsintensive Schritte: zunächst das bereits erwähnte Anordnen der Sequenzen zu einem Genom, und anschließend das Auswerten der Sequenzdaten. Für diese Schritte wird eine ausgeklügelte bioinformatische Expertise benötigt, die die herkömmliche Auswertung bei weitem übersteigt.

Whole Exome Sequencing

Die durchschnittliche Abweichung der DNA-Sequenzdaten zwischen zwei Menschen beträgt etwa 1:1.000; das heißt, in jedem neu sequenzierten Genom finden sich über drei Millionen Einzelbasen-Sequenzvarianten zum Referenzgenom. Es ist also praktisch unmöglich, bei einem Patienten die für seine Erkrankung verantwortliche Sequenzvariante bzw. Mutation in diesem Heuhaufen zu erkennen. Da man so mit diesen Daten heute keine Diagnostik betreiben kann, hat man das Next Generation Sequencing für die Praxis auf relevante Genombereiche eingeschränkt. Am bekanntesten ist heute wohl das Whole Exome Sequencing. Dabei werden nur die Exons der Gene sequenziert, also die Sequenzen, die in Eiweiße übersetzt werden (siehe Abb. 2). Das gesamte Exom macht nur etwa ein bis zwei Prozent der DNA aus und ist in seiner Sequenz sehr viel höher konserviert als die übrige DNA. Trotzdem muss man bei einem solchen Whole Exome Sequencing noch mit etwa 20.000 bis 50.000 Varianten rechnen. Um diese Varianten in ihrer Qualität zu unterscheiden, werden verschiedene Kriterien angewandt. Insbesondere werden nur solche Varianten analysiert, die auch tatsächlich zu einer Aminosäure-Substitution bzw. zu einer Spleiß-Variante oder Stopp-Mutation führen. Zuvor werden jedoch schon bekannte



Abb. 1: Qualitätskontrolle eines Sequenzierlaufes. Die Aufnahme im Monitor zeigt einen kleinen Bereich der Picotiterplatte. Die einzelnen Punkte spiegeln die jeweiligen Wells wieder, wobei sich in einem Well genau ein „bead“ befindet. Grün: auswertbare Sequenzierungen, die den Filterkriterien entsprechen, Rot: nicht berücksichtigte Sequenzierungen, da sie den Qualitätsfilter nicht passieren konnten.

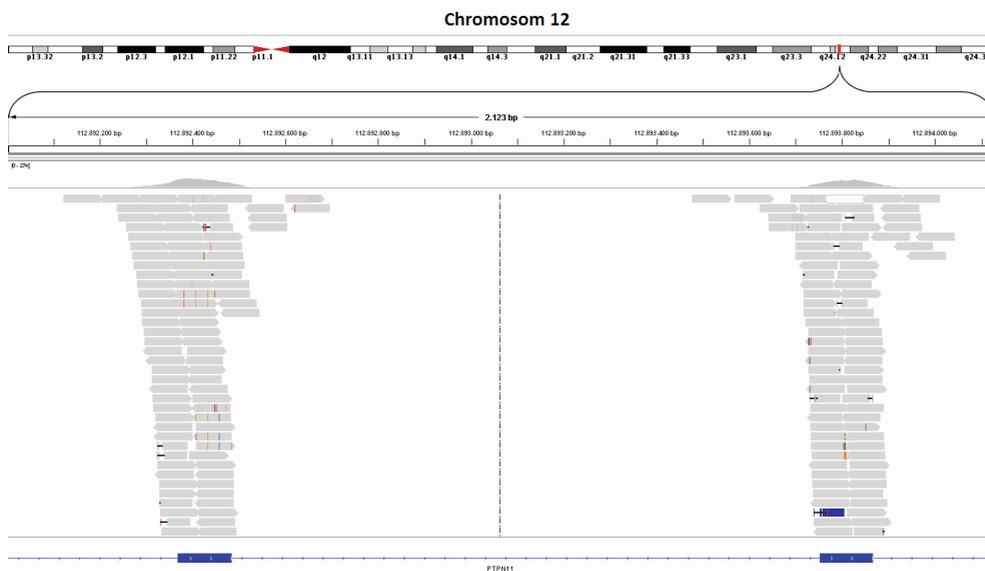


Abb. 2: Darstellung einer Exom-Sequenzierung mit der Plattform „Genome Analyzer II“ der Firma Illumina. Die Visualisierung erfolgte im Genome Browser IGV (Integrated Genomic Viewer). Zu sehen sind Exon 5 (links) und Exon 6 (rechts) des PTPN11-Gens aus der Region des Chromosoms 12q24.13 und die Zusammensetzung der einzeln sequenzierten Fragmente.

Sequenz-Varianten bzw. Polymorphismen ausgeschlossen. Nach all diesen Ausschlussverfahren verbleiben typischerweise immer noch etwa 150 bis 500 solcher individueller bzw. privater Sequenz-Varianten bei einem Patienten. Daher ist es nötig, bei der weiteren Analyse dieser Varianten ganz individuell vorzugehen, um die tatsächlich alleinige pathogene Mutation aufzufinden. Da hilft ein tiefes biochemisches Verständnis des Krankheitsbilds des Patienten, eine ungefähre vorherige Lokalisation im Genom und manchmal kann auch die Familiensituation sehr informativ sein. An dieser Stelle ist immer noch das Können des klinischen Genetikers gefragt.

Anwendungsbeispiele

Die Methode des Whole Exome Sequencing wurde tatsächlich angewandt, um für schon lange bekannte Krankheitsbilder die pathogene Mutation und damit auch das verursachende Gen zu finden. Die erste erfolgreiche Anwendung gelang der Arbeitsgruppe Ng et al. im Jahre 2010, die für das Miller-Syndrom, eine akrofaziale Dysostose, krankheitsverursachende Veränderungen im DHODH-Gen identifizierten, das zuvor noch nicht mit dieser Erkrankung assoziiert wurde. Ein weiteres bekanntes Beispiel ist das Kabuki-Syndrom, für das im selben Jahr bei Patienten Mutationen im MLL2-Gen beschrieben wurden.

Man erhält durch das Whole Exome Sequencing allerdings auch für viele Gene, die man eigentlich nicht untersuchen wollte, Varianten, die nach allen uns bekannten Kriterien pathogen sind. Es

stellt sich dann das Problem, wie man den Patienten gegenüber mit dieser Information umgeht.

Targeted Exon Sequencing

Der Ansatz des Whole Exome Sequencing ist für die genetische Praxis auf Grund des hohen Aufwandes hinsichtlich der bioinformatischen Bearbeitung und der möglichen Probleme derzeit kaum gangbar. In der Praxis setzt sich zur Zeit eine Anwendung durch, bei der eine weitere Beschränkung vorgenommen wird: „Targeted Exon Sequencing“. Diese Technik ist bei genetisch heterogenen Krankheitsbildern informativ. Am Genetikum wird diese Technik derzeit für die Diagnostik des Noonan-Syndroms und seiner verwandten Krankheitsbilder angewandt. Mutationen sind in verschiedenen Genen möglich. Zum jetzigen Zeitpunkt sind dies die Gene PTPN11, BRAF, HRAS, KRAS, MEK1, MEK2, RAF1 und SOS1. Bisher wurde bei dieser Diagnostik stufenweise zunächst das am häufigsten betroffene PTPN11-Gen und anschließend ein Gen nach dem anderen sequenziert. Jetzt ist es möglich, alle ca. 100 Exons dieser acht Gene parallel in einer Reaktion zu vervielfältigen und zu analysieren. Dies ist sowohl sehr viel zeitsparender als auch kostengünstiger als das Whole Exome Sequencing.

Eine besondere Schwierigkeit dieser Technik soll jedoch nicht unerwähnt bleiben. Sie betrifft bei diesem gezielten Analysieren von einzelnen Genen die Präparation der entsprechenden DNA-Abschnitte des Patienten, die als Template für die Sequenzierreaktion dienen (in diesem Fall die



Abb. 3: Herausnehmen einer Picotiterplatte nach einem Sequenzierlauf auf dem GS Junior. Auf dieser Platte fanden bis zu 200,000 Sequenzierreaktionen parallel statt.

Autor

Dipl. Ing. (FH)
Marius Kuhn

Bereich

Molekulargenetik /
NGS

Kontakt

genetikum®
Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm

Telefon

0731/9849-0

E-Mail

kuhn@genetikum.de

Autor

Prof. Dr. med.
Horst Hameister

Bereich

genetische Beratung

Kontakt

genetikum®
Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm

Telefon

0731.98490-0

E-Mail

hameister@genetikum.de

ca. 100 Exons, die die acht Gene repräsentieren). Diese Präparation muss garantieren, dass diese Templates alle vollständig und in annähernd gleicher Häufigkeit angereichert werden, und ebenso muss die Fixierung dieser Templates auf den Oberflächen sehr gleichmäßig erfolgen, damit die Sequenzierreaktion die gewünschten Bereiche gleichermaßen und vollständig abdeckt. Der Vorteil einer solchen gezielten Analyse von bekannten Genen ist nicht nur der sehr viel kostengünstigere Ansatz und die schnellere Durchführung, sondern beispielsweise auch die Begrenzung der bioinformatischen Bearbeitung auf wenige bekannte Gene. Eine Kostenersparnis erfolgt allerdings nur bei einer gleichzeitigen Untersuchung mehrerer Patienten. Dies gelingt bei einem hohen Probenaufkommen oder durch das Sammeln von Patientenproben, was die Bearbeitungszeit nicht zwingend verkürzt und ein ständiges Abwägen der beiden Faktoren Kosten und Zeit erfordert.

Neue Testverfahren und ihre Ergebnisse

Die einzelnen Plattformen, mit denen das Next Generation Sequencing zur Zeit durchgeführt wird, unterscheiden sich sehr voneinander und es werden laufend neue Plattformen entwickelt. Jede einzelne Plattform hat verschiedene Vor-, aber auch Nachteile – beispielsweise sind für das Erkennen von Copy-Number-Varianten und strukturellen Umlagerungen des Genoms nicht alle

Plattformen geeignet. Erstaunlich ist jedoch, welche Informationsfülle man durch dieses massive parallele Sequenzieren bei einer bis zu 30-fachen Genomabdeckung erreichen kann. Dies soll zum Abschluss beispielhaft an dem neuen Test für das Down-Syndrom gezeigt werden, der am mütterlichen Blut durchgeführt wird. Es ist schon lange bekannt, dass bei Schwangeren degradierte DNA des Embryos im Serum der Mutter mit einem variablen Anteil von im Mittel 10% vorkommt. Diese DNA hat eine relativ kurze Halbwertszeit von wenigen Minuten im mütterlichen Blut. Bei der neuen Technik wird die gesamte DNA aus dem mütterlichen Serum extrahiert und massiv durch Next Generation Sequencing sequenziert. Dabei gelingt es tatsächlich bei einer Schwangerschaft mit Trisomie 21 einen Dosisunterschied von Chromosom 21-DNA, die im Embryo in dreifacher Kopienzahl vorliegt, im Serum der Mutter nachzuweisen.

Schlussbemerkung

Am genetikum werden in Zukunft weitere Gen-Panels mit gezielter Anreicherung und Sequenzierung angeboten. Darunter fallen muskuläre und neuromuskuläre Erkrankungsbilder sowie Skelett- und Bindegewebserkrankungen, von denen bekannt ist, dass sie genetisch heterogen sind und deren Analyse mit den bisherigen Techniken viel zu aufwendig gewesen wäre.



Klinefelter-Syndrom

47, XXY – ein „X“ zu viel macht den entscheidenden Unterschied

Autor: Eva Daumiller

Das Klinefelter-Syndrom bezeichnet die Auswirkungen einer besonderen Chromosomenkonstellation bei Jungen bzw. Männern, die zusätzlich zum normalen Chromosomensatz 46,XY, ein weiteres X-Chromosom in sich tragen. Weil sich eine breite Variabilität in der Ausprägung der Symptome findet, wird das Syndrom oft nicht erkannt.

Vom Vollbild der Klinefelter-Symptomatik betroffene Männer sind überdurchschnittlich groß und wirken besonders langbeinig und langarmig. Sie haben schmale Schultern und breite Hüften und weisen eine spärliche Körperbehaarung mit fehlendem oder vermindertem Bartwuchs auf. Sie entwickeln eine Gynäkomastie und haben eine Hodenatrophie und es kann eine Azoospermie vorliegen. Im höheren Lebensalter können diese Männer eine Skoliose sowie eine Osteoporose entwickeln. Häufig wird auch ein Diabetes mellitus beobachtet. Das Risiko für Brustkrebs ist erhöht (nur einer von 100.000 Männern erkrankt an Brustkrebs, Patienten mit Klinefelter-Syndrom haben eine 15- bis 50- fache Risikoerhöhung auf etwa 1:2000 bis 1:10000).

Die Ausprägung in der Schwere der Symptomatik ist jedoch individuell sehr verschieden. Nur wenige zeigen das klinische Vollbild; meist liegt es in unterschiedlich abgeschwächter Form vor.

Häufigkeit

Einer von etwa 500-600 Männern ist Träger des 47,XXY-Karyotyps. Man nimmt an, dass nur 25 bis 30 % der Patienten mit Klinefelter-Syndrom diagnostiziert und nur weniger als 10% vor der Pubertät entdeckt werden.

Karyotyp

Das Syndrom wird nachgewiesen durch ein überzähliges X-Chromosom in der Chromosomenanalyse: Karyotyp 47,XXY. Normalerweise liegen 46 Chromosomen vor. 22 Autosomen und 2 Geschlechtschromosomen, X- und Y- Chromosom, wobei durch das SRY-Gen auf dem Y- Chromosom das männliche Geschlecht determiniert wird.

90% aller Träger des Klinefelter-Syndroms zeigen den Karyotyp 47,XXY; 7% der Patienten weisen Mosaikformen auf wie z.B. 47,XXY/46,XY. Klar abzutrennen vom klassischen Klinefelter-Syndrom sind Karyotyp-Varianten mit weiteren überzähligen X- und Y-Chromosomen (z.B. 48,XXXYY oder 49,XXXXYY, 49,XXXYYY). Bei diesen Patienten liegen zusätzlich eine geistige Retardierung und weitere Fehlbildungen vor.

Erstbeschreibung

Der amerikanische Arzt H.F. Klinefelter veröffentlichte 1942 in Boston einen Aufsatz, in dem er das Syndrom erstmals beschrieben hatte. 1950 entdeckte M.L. Barr bei Klinefelter-Patienten ein kon-

densiertes Kernkörperchen in den Zellen, das sogenannte Barrkörperchen. Dieses Barrkörperchen stellte sich später als inaktiviertes X-Chromosom heraus. Erst in den späten Fünfziger Jahren wurde von P.A. Jacobs und J.A. Strong die genetische Ursache in Form eines zusätzlichen X-Chromosoms durch Analyse von Chromosomenpräparaten aus Knochenmarkszellen entdeckt.

Entstehung

Diese numerische Chromosomenaberration entsteht durch Fehlverteilung der Chromosomen während der Keimzellbildung, also der Ei- oder Spermienbildung. In 2/3 der Fälle kommt das überzählige X-Chromosom von der Mutter. Die Häufigkeit der mütterlichen Fehlverteilungen in den meiotischen Teilungen nimmt mit dem Alter der Mutter zu. Für die restlichen Fälle konnte eine väterliche Herkunft nachgewiesen werden.

Kinder

Manchmal sind die Jungen mit Klinefelter-Syndrom etwas entwicklungsverzögert, zeigen eine Sprachschwäche und haben Konzentrations- und Kontaktschwierigkeiten. Diagnostisch hinweisend können auch extremitätenbetonter Hochwuchs oder Hodenhochstand sein.

Intellektuell scheinen sie 5 bis 10 Prozentpunkte unter dem Intelligenzquotienten (eher bezogen auf den sprachlichen IQ) der Geschwister zu liegen. Unterstützend sollten also bei Bedarf Sprach- und Bewegungstherapien angeboten werden.

Pubertät

Meist fallen die vom Klinefelter-Syndrom betroffenen Jungen erst in der Pubertät auf, wenn die

Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale ausbleibt, da in den unterentwickelten Hoden zu wenig Testosteron gebildet wird. Achsel-, Scham-, und Körperbehaarung sind ebenso wie der Bartwuchs stark vermindert.

Bei Hormonanalysen finden sich niedrige Androgenwerte, sowie hohe Gonadotropinwerte (LH und FSH) und hohe Estradiolwerte. Ein Klinefelter-Patient sollte etwa im Alter von 11 Jahren einem Kinderendokrinologen vorgestellt werden, damit der richtige Zeitpunkt für den Start der Therapie gewählt werden kann.

Therapie

Ab der Pubertät sollte eine Testosteron-Therapie in Form von Pflastern, Depotspritzen oder Gels erwogen werden. Nicht alle Patienten brauchen eine Hormontherapie. In Abhängigkeit der Ausprägung des Testosteronmangels wird die Therapie oft erst im Erwachsenenalter nötig. Es wird individuell, je nach klinischem Bild und Hormonwerten, die jeweilige Dosis (auch unterschiedlich im zeitlichen Verlauf) bestimmt. Diese Substitution erfolgt dann meist ein Leben lang.

Die Testosterongabe bewirkt die Vermännlichung des Körperbaus, die Bildung von Körperbehaarung und des Bartwuchses, das Tieferwerden der Stimme und das Wachstum des Penis. Das sexuelle Verlangen wird dadurch angeregt. Die Wachstumsfugen schließen sich, wodurch das Längenwachstum beendet wird.

Unter der Testosterontherapie sind fortlaufende Kontrollen des Blutbildes, der Leberenzyme, sowie die Kontrolle auf Prostatakarzinom und auf Brustkrebs erforderlich.



Abb. 1: Barr-Körperchen

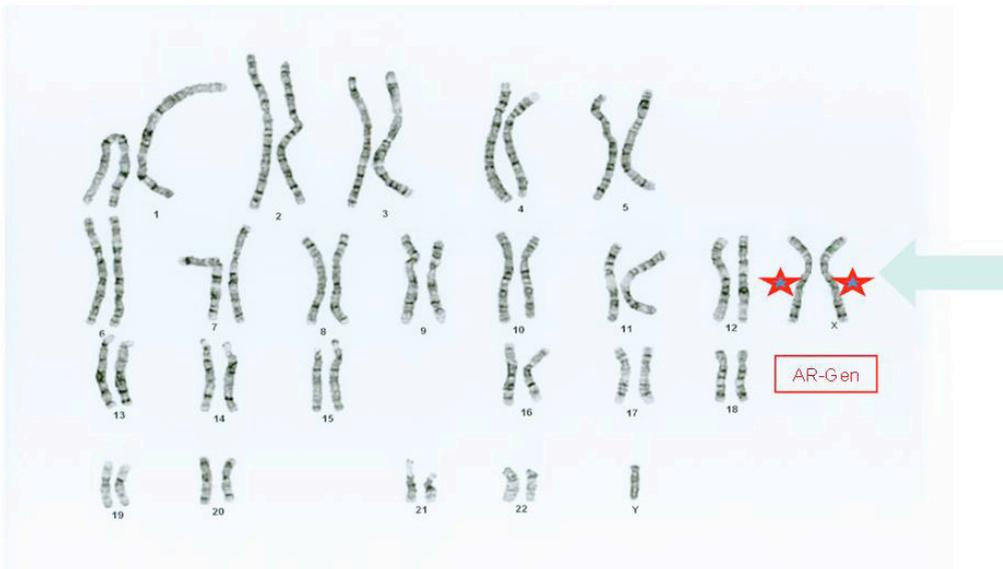


Abb. 2: Karyogramm mit XXY

Vor der Hormon-Substitution kann eine genetische Untersuchung des CAG-Repeat Polymorphismus im AR-Gen durchgeführt werden. Hier wird der Androgen-Rezeptor-Typ bestimmt. Bei kurzen Repeats (unter 20) ist die Testosteron/Androgenwirkung besser, da auf eine Androgentherapie besser angesprochen wird. Bei längeren Repeats ist die Androgen-Aktivität erniedrigt, sodass die medikamentöse Therapie mit Testosteron nicht gut wirkt (eventuell muss dann die Dosis erhöht werden).

Kinderwunsch

Früher galten Männer mit Klinefelter-Syndrom als zeugungsunfähig, da sie wenig bis gar keine Spermien produzieren. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten finden sich Spermien im Hodenbiopsat. Eine Hormontherapie hat leider zur Folge, dass bei diesen Männern die Gewinnung von Spermien weniger gut gelingt als bei unbehandelten Patienten. Es ist daher empfehlenswert, vor einer Testosterontherapie Spermien zu asservieren.

Zu Beginn der Pubertät gibt es ein Zeitfenster mit zunächst steigenden Testosteronwerten. Hier scheint der beste Zeitpunkt zu sein, Spermien im Ejakulat oder durch Hodenbiopsie zu gewinnen, um sie für eine spätere Sterilitätsbehandlung einzufrieren (Kryokonservierung).

Mittlerweile können Klinefelter-Patienten mit den Techniken der modernen Reproduktionsmedizin möglicherweise Vater werden. Hierbei kommen zwei Methoden, die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und die Testikuläre Spermienextraktion (TESE) zur Anwendung. Nach einer Hormonbehandlung der Frau werden die reifen Eizellen entnommen. Die bei der Hodenbiopsie gewonnenen Spermien werden in vitro in die Ei-

zellen injiziert. Die Erfolgsquote nimmt für Männer über 35 Jahre rapide ab, weswegen eine Fertilisationsbehandlung besser in jüngeren Jahren erfolgen sollte. Die erzielten Schwangerschaftsraten unterscheiden sich nicht von denen der Kontrollgruppe. Mehrheitlich hatten die Kinder nach dieser Behandlung normale Karyotypen. Es gab aber auch Söhne, die wiederum ein Klinefelter-Syndrom zeigten oder Mädchen, die ein Triple-X-Syndrom aufwiesen.

Genetische Beratung

In einem persönlichen Gespräch werden genetische Ursachen, Vererbungsmuster, Möglichkeiten der Diagnostik, Therapie und Prognose erörtert. werdende Eltern, die einen Sohn mit Klinefelter-Syndrom erwarten, oder Eltern, bei deren Kindern der Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom geäußert wurde, bzw. Betroffene im Erwachsenenalter können sich an die Beratungsstellen des Genetikums wenden.

Selbsthilfegruppe

Es steht auch eine deutsche Selbsthilfegruppe zur Verfügung, zu finden unter www.klinefelter.de. Franz Schorpp, ehemaliger Vorsitzender, setzt sich für einen offenen Umgang mit dem Syndrom ein: „Das Klinefelter-Syndrom ist viel zu wenig bekannt. Ich rate allen Betroffenen ganz offen damit umzugehen und sich an unsere Selbsthilfegruppe zu wenden, denn man kann sich in die Problematik überhaupt nicht rein denken, wenn man das Klinefelter-Syndrom nicht hat.“

Das nächste Treffen findet am 22.09.2012 in Regensburg statt. Anmeldung unter der Telefonnummer 09462 / 5673.

Autor

Dr. rer. nat.
Eva Daumiller

Bereich

Zytogenetik

Kontakt

genetikum®
Elsa-Brandström-Str. 10
71032 Böblingen

Telefon

07031/721818

E-Mail

daumiller@genetikum.de

Miller-Dieker-Syndrom

Ein kurzer Einblick

Autor: Helena Böhler-Rabel

Typisches Kennzeichen des Miller-Dieker-Syndroms ist eine schwere Lissenzephalie, also Gyrierungsstörung. Es liegt eine Pachygyrie oder eine Agyrie vor. Teilweise ist bereits die Schwangerschaft durch ein Polyhydramnion gekennzeichnet. Zum Geburtszeitpunkt kann der Kopfumfang noch im Normbereich liegen.

Schnell entwickelt sich jedoch im ersten Lebensjahr eine Mikrozephalie. Meist liegt früh eine allgemeine muskuläre Hypotonie vor, es bestehen häufig Fütterungsprobleme mit Tendenz zur Aspirationspneumonie. In der ersten Zeit nach der Geburt werden die Kinder in der Regel von ihren Eltern als nicht wesentlich auffällig empfunden. Es bestehen dysmorphe Stigmata, wie ein schmaler bitemporaler Durchmesser des Kopfes, eine hohe vorstehende Stirn und faziale Dysmorphien mit Epikanthus, mongoloider Lidachsenstellung und kurzer Nase mit nach oben gerichteten Nasenlöchern. Zusätzlich können körperliche Fehlbildungen, wie beispielsweise Herzfehler, vorliegen.

Verlauf

Meist setzt im Alter von spätestens sechs Monaten eine nur schwierig zu behandelnde Epilepsie ein. In diesem Zeitraum kommt es häufig zu einer sehr deutlichen Entwicklungsverzögerung, wobei möglicherweise die Schwere der Entwicklungsver-

zögerung auch in Abhängigkeit von der Behandelbarkeit der Epilepsie stehen könnte.

Die psychomotorische Entwicklung bleibt in der Regel rudimentär, häufig bleiben die Kinder im Stadium eines Säuglings stehen. Viele Kinder versterben innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, häufig in Folge von Aspirationspneumonien. Selten werden Personen mit einem Miller-Dieker-Syndrom erwachsen.

Hintergründe

Ursache des Miller-Dieker-Syndroms ist eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 17 in der Region p13.3. Im Bereich dieser Deletion liegen mehrere Gene, wobei insbesondere das LIS1-Gen als verursachend für die Lissenzephalie gilt. Dieses Gen kodiert für ein Protein, das eine wichtige Rolle bei der neuronalen Migration im Gehirn spielt.

Weitere Gene, die im Bereich dieser Deletion liegen, sind möglicherweise für zusätzliche Auffälligkeiten, wie zum Beispiel Herzfehler und andere, verantwortlich.

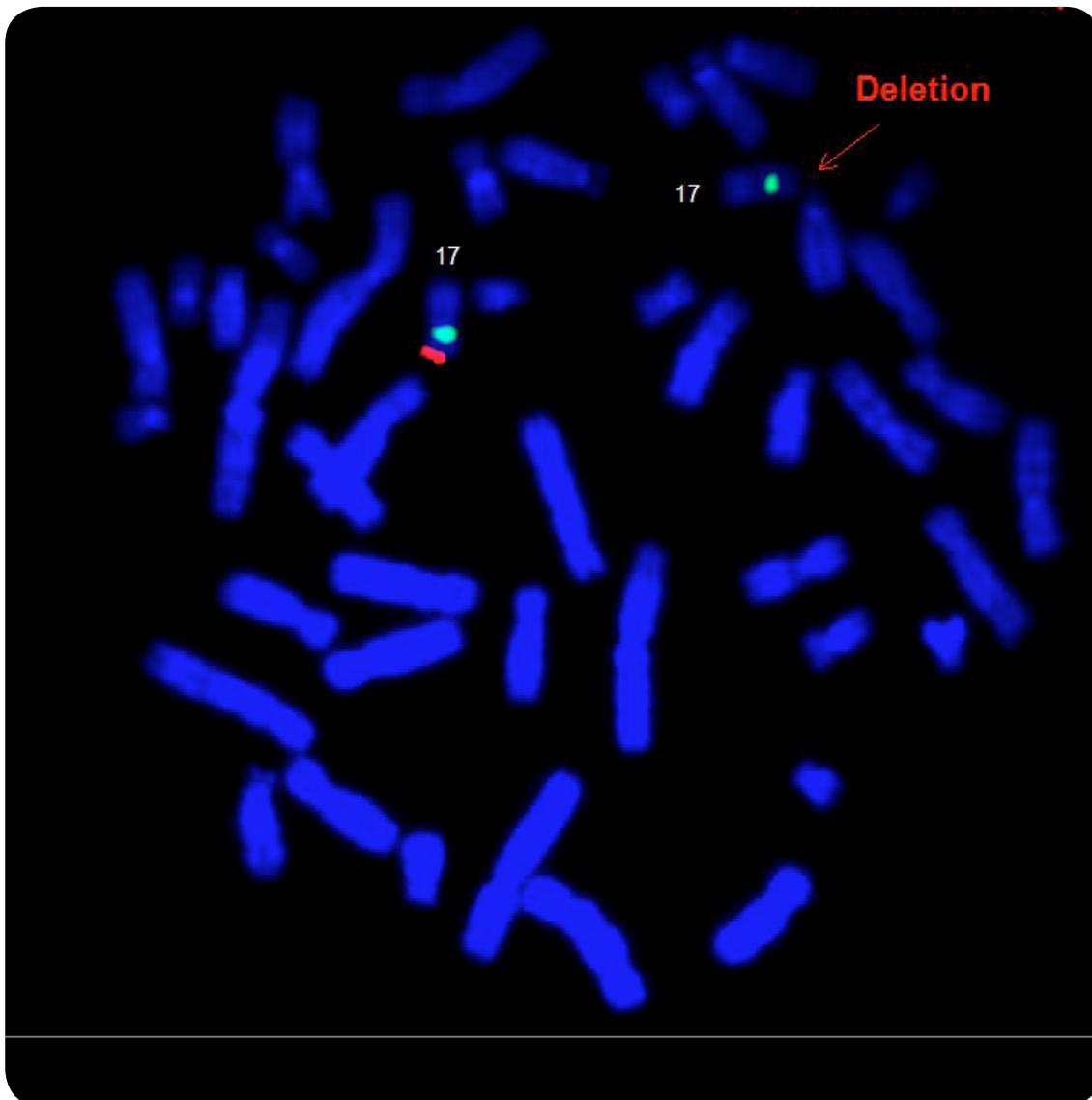
Deletion als Ursache

In nahezu 80% der Fälle handelt es sich um eine neu entstandene Deletion, sodass in weiteren Schwangerschaften lediglich ein sehr niedriges Wiederholungsrisiko im Rahmen eines Keimzellmosaiks besteht.

Bei ungefähr 20% der Betroffenen ist die Deletion ererbt. In diesem Fall trägt ein Elternteil meist eine balancierte Chromosomentranslokation.

Pränatal-Diagnostik

Den Eltern eines betroffenen Kindes kann eine vorgeburtliche Untersuchung bezüglich eines Miller-Dieker-Syndroms mittels Fruchtwasseruntersuchung oder Chorionzottenbiopsie (FISH, MLPA) angeboten werden.



Autor

Helena Böhler-Rabel
FÄ Humangenetik

Bereich

Genetische Beratung

Kontakt

genetikum®
Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm

Telefon

0731/9849-0

E-Mail

boehler-rabel@genetikum.de

Abb. 1: Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit Lokus-spezifischer Sonde für die Mikrodeletion 17p13.3 beim Miller-Dieker-Syndrom (grün: Kontrollsonde für Chromosom 17, rot: Sonde für die chromosomale Region 17p13.3)

Das Kinderhospiz St. Nikolaus

Einblicke und Hintergründe

Autor: Sabrina Zimmermann / Petra Freilinger

Im Frühjahr bekamen wir die Möglichkeit, das Kinderhospiz St. Nikolaus in Bad Grönenbach, welches mitten im schönen Allgäu liegt, zu besuchen. Im Gespräch mit der Leiterin des Hospizes Frau Grimm und Frau Pschorn vom Förderverein Kinderhospiz im Allgäu e. V. konnten wir einen Einblick in die Arbeit und die Ziele der Einrichtung erhalten.

Hospiz bedeutet im wörtlichen Sinne eigentlich „Herberge“ oder auch „Gastfreundschaft“. Auch das Kinderhospiz St. Nikolaus ist eine Herberge – eine Herberge für Familien mit einem unheilbar und lebensbegrenzt erkrankten Kind. Vor allem Kinder mit genetischen Erkrankungen finden hier Platz. Etwa 75% der dort betreuten Kinder leiden an einer genetischen Erkrankung, wie z.B. einer schweren Chromosomenstörung, einer Muskel- oder Stoffwechselerkrankung oder einer Erkrankung des Nervensystems. Tumorerkrankungen kommen dagegen bei etwa nur 3 % der betreuten Kinder vor.

Eine Oase auf Zeit

Die Eltern kommen mit ihren erkrankten Kindern nicht primär zur Sterbebegleitung in das Kinderhospiz, sondern die Familien werden von den Mitarbeitern des Hospizes auf einem Stück ihres Weges betreut. Bereits ab der Diagnosestellung kön-

nen Familien mit ihrem Kind zu einem Aufenthalt in das Kinderhospiz kommen und werden dort von einem interdisziplinären und professionellen Team in den verschiedenen Lebensphasen, so auch in der Sterbe- und Trauerphase, begleitet. Das Kinderhospiz ist für die Familien eine „Oase auf Zeit“, in der es möglich ist, sich zu erholen und Kraft zu schöpfen. Nicht nur betroffene Kinder werden herzlich im Kinderhospiz aufgenommen, sondern auch deren Eltern und Geschwister. Für Familien stellt dieser Ort eine wertvolle Gelegenheit des gegenseitigen Austausches von Erfahrungen und Ängsten dar, da alle Gäste des Hospizes ein ähnliches Schicksal teilen. Das Kinderhospiz St. Nikolaus ermöglicht den Familien das Abschalten vom Alltag zu erleichtern, sich auszuruhen, zu genießen, und Kraft zu tanken.

Aufenthalt & Finanzierung

Acht Familien können gleichzeitig im Haus St. Nikolaus untergebracht werden. Ein Platz wird stets frei gehalten, für den Fall, dass eine Familie aufgrund einer familiären Krisensituation einen Aufenthalt dringend benötigt oder weil eine Sterbebegleitung erforderlich wird. Seit der Eröffnung im Jahr 2007 waren etwa 250 Familien für einen Aufenthalt, der bis zu 10 Tagen dauern kann, zu Gast im Kinderhospiz St. Nikolaus. Manche Familien waren schon mehrmals dort, sodass es bis heute etwa 800 Familienbesuche gab.

Natürlich muss so ein Aufenthalt auch finanziert werden. Die Familien werden hierbei von den Krankenkassen unterstützt, allerdings werden nur 28 Tage im Jahr für ein erkranktes Kind erstattet. Der Aufenthalt der Eltern und Geschwister wird durch die Finanzierung der Krankenkasse nicht gestützt. Der Förderverein, der auch das Kinderhospiz St. Nikolaus gründete, sichert die Einrichtung finanziell, damit alle Kosten für die Betreuung und Pflege der erkrankten Kinder und deren Familien getragen werden können. Der Verein kümmert sich um die Spenden- und Sponsorenakquise, die Mitgliederwerbung sowie die Öffentlichkeits- und Pressearbeit. 900 000 Euro benötigt der Verein jährlich an Spenden- und Fördergeldern, um den Familien mit ihren erkrankten Kindern weiterhin einen Aufenthalt in St. Nikolaus zu ermöglichen.

Familien unterstützen

Für Familien ist das Kinderhospiz St. Nikolaus ein Ort der Entlastung und Erholung. Wenn es vielleicht auch im ersten Moment widersprüchlich erscheinen mag, ist es auch ein Ort der Freude und des Spaßes. Das Kinderhospiz bietet viele verschiedene Möglichkeiten für jedes einzelne Mitglied einer Familie. Es werden gemeinsam Ausflüge angeboten, bei denen sich die Gastfamilien untereinander kennen lernen können. Im Raum der Sinne können die Gäste in eine entspannte Atmosphäre bei Musik- und Lichtspielen abtauchen. Austoben können sich Kinder im Trampolinraum, auch können sie verschiedene Mal- und Bastelangebote annehmen. Darüberhinaus werden Musik-,

Wasser-, Physio-, Ergotherapien und sogar Therapiestunden mit Tieren angeboten.

Vor allem aber auch in Zeiten des Trauerns um ein verstorbenes Kind ist die Unterstützung durch das Kinderhospiz notwendig. Den Familien wird stets eine Trauerbegleitung angeboten. Wenn Eltern es wünschen, wird für das verstorbene Kind eine Trauerfeier gehalten. Da ein Kinderhospiz schließlich doch immer mit dem Tod verbunden ist, werden die Familien auch bei ihrem ersten Aufenthalt mit dem Thema Sterben konfrontiert, was mit dem sogenannten „Fahnenritual“ verbunden ist. Familien, die das erste Mal zu Gast im Kinderhospiz sind, können für ihr erkranktes Kind eine individuelle Fahne mit dem Namen und Geburtsdatum gestalten. Alle Fahnen sind im Haus aufgereiht und ziehen wie eine bunte Lebenslinie durch das gesamte Haus. Nach dem Tod eines Kindes kommt seine Fahne in den Erinnerungsgarten von St. Nikolaus. Die Familien können so immer wieder die Fahne ihres verstorbenen Kindes besuchen und jährlich wird ein Erinnerungstag zum Gedenken an die verstorbenen Kinder veranstaltet.

Das qualifizierte Team

Die erkrankten Kinder, sowie deren Geschwister und Eltern werden von einem qualifizierten, professionellen und insbesondere vertrauenswürdigen Mitarbeiterteam gepflegt und betreut. Selbst die Partnerschaft der Eltern wird durch das Kinderhospiz unterstützt, da diese Zeit für sich selbst in Anspruch nehmen können, da sie ihre Kinder in guten Händen wissen. Etwa 52 Mitarbeiter sind



Frontansicht auf das Gebäude

im Kinderhospiz angestellt, davon 25 im Pflegebereich, die in Früh- und Spätdiensten eingeteilt sind. Auch einige ehrenamtliche Mitarbeiter setzen sich für die Familien und das gesamte Kinderhospiz ein. Das Gefühl der Gemeinschaft ist nicht nur unter den Mitarbeitern im Kinderhospiz, sondern auch zwischen den Mitarbeitern und den einzelnen Familien deutlich zu spüren.

Wohlfühlen in schweren Zeiten

Ein besonderer Vorteil des Kinderhospizes St. Nikolaus ist die wunderschöne Umgebung des Allgäus – aber auch die gute Lage nicht weit von den Städten Memmingen und Kempten bietet den Familien viele Möglichkeiten. Auch der Bodensee, die Alpen, die Schweiz und Österreich sind schnell zu erreichen. Dadurch bieten sich für die Familien viele Freizeitaktivitäten im Raum Bad Grönenbach an.

Ein weiterer Grund für die sehr angenehme Atmosphäre des Hauses ist auch seine Bauweise, die Ausstattung und die bunte und helle Gestaltung der Gesamtfläche von etwa 1.300 qm². Die geräumigen und schön eingerichteten Elternzimmer befinden sich im Obergeschoss, getrennt von den Zimmern der erkrankten Kinder im Erdgeschoss. Die räumliche Trennung ist beabsichtigt, damit auch den Eltern die Möglichkeit von erholsamem Schlaf gegeben werden kann und sie sich nicht

Anschrift

Kinderhospiz St. Nikolaus
Gerberstraße 28
87730 Bad Grönenbach

Kontakt

Telefon 08334/989110
E-Mail: verein@kinderhospiz-nikolaus.de
Internet: www.kinderhospiz-nikolaus.de

um das Kind sorgen müssen. Das Team des Hospizes übernimmt auch die nächtliche Betreuung. Den Familien werden schließlich auch Gemeinschafts- und Freizeiträume, Wohn- und Essküche, ein Kreativraum, ein Schwimmbad und eine Werkstatt angeboten, in welchen sich die Eltern, Geschwister und die erkrankten Kinder wohlfühlen können.

Erfahrungen im Hospiz

Bei unserem Besuch im Kinderhospiz St. Nikolaus durften wir eine Familie kennenlernen, deren Tochter am Miller-Dieker-Syndrom erkrankt ist (weitere Informationen zu diesem Syndrom finden Sie weiter vorne in dieser Ausgabe). Die Familie erzählte von ihren persönlichen Erfahrungen während ihrer Aufenthalte in Bad Grönenbach.



Kinderzimmer in freundlicher Gestaltung



Seitenansicht auf das Hospiz an einem Sommertag

Das Hospiz bietet der gesamten Familie Erholung, Entlastung und vor allem Zeit. Die Eltern kommen gerne nach Bad Grönenbach, weil sie großes Vertrauen in das Personal haben. Auch die dadurch ermöglichte Zweisamkeit zum Beispiel bei einem Spaziergang oder bei einem Theaterbesuch genießt das Paar sehr, während ihr Kind im Hospiz rundum versorgt wird. Sie können sich Zeit für ihre Partnerschaft nehmen. Sie sind froh über die Möglichkeit, Momente für sich, für den Partner und für die Kinder zu genießen. Die Familie schätzt das angenehme Klima zwischen den Gästen ebenso wie die Gemeinschaft, die z. B. auch durch gemeinsames tägliches Essen gestärkt wird. „Es ist wertvoll, dass es so ein Haus gibt“, so die Mutter

des Kindes. Familien finden im Kinderhospiz St. Nikolaus Erholung, Lebensfreude, Geborgenheit und Gemeinschaft.

Tag der offenen Tür

Wer selbst einen Einblick in das Kinderhospiz Bad Grönenbach bekommen möchte, kann das beim „Gänseblümchenfest“ tun, welches jährlich im Mai oder Juni stattfindet oder im Rahmen des „Tages der offenen Tür“ am 25. November diesen Jahres. Es besteht dann die Möglichkeit, das bunte, helle und freundliche Haus und dessen qualifiziertes Team kennen zu lernen.

Jede Spende hilft!

Spendenkonten

Sparkasse Memmingen-Lindau-Mindelheim
Konto-Nr. 10 229 706
BLZ 731 500 00

VR-Bank Memmingen eG
Konto-Nr. 133 78 90
BLZ 731 900 00

Grindelwald und Jungfraumassiv

Eine Reise für die Sinne

Autor: Christoph Wartenberg

Wer bei klarer Sicht die Autobahn A6 von Bern nach Süden fährt, dem bietet sich ein grandioses Panorama: In der Ferne erkennt man das Jungfrau-Massiv im Berner Oberland, eine der berühmtesten Formationen der Alpen. An der reizvollen Stadt Thun und teilweise unmittelbar an den Ufern des Thuner Sees entlang kommt man kurz vor Interlaken, der Stadt, die Thuner- und Briener See verbindet, an die Abfahrt nach Grindelwald und zum Lauterbrunnental.

Grindelwald liegt unmittelbar unterhalb der berühmt-berüchtigten Eiger-Nordwand, die zusammen mit Mönch und Jungfrau das Dreigestirn des Berner Oberlandes bildet. Das Bergdorf ist, wie alle alpinen Ziele, Anfang des vergangenen Jahrhunderts für den Tourismus erschlossen worden, vor allem von englischen Bergsteigern, wie etliche Gräber von Absturzopfern auf dem Dorffriedhof bezeugen. Aber im Gegensatz zu mondänen Destinationen wie dem unweit gelegenen Gstaad hat sich Grindelwald eine relativ familiäre Atmosphäre erhalten. Das Fünf-Sterne Grand-Hotel Regina erinnert noch an die englischen Lords, wird

aber heute vornehmlich von russischen Millionären frequentiert. Die Masse der Besucher wohnt in gemieteten Chalets oder Ferienwohnungen, die in allen Preisklassen vorhanden sind.

Eindrucksvolle Landschaft

Nach Grindelwald fährt man jedoch nicht, um seinen teuren Pelz vorzuführen, sondern wegen der atemberaubenden Landschaft, die der Besucher fast ganzjährig genießen kann. Zahlreiche Skipisten und auch im Winter gangbare Wanderwege und eine alpine Märchenlandschaft im Sommer



Eigernordwand

sorgen das ganze Jahr über für Besucher. Gibt es ab Ostern im Tal gerne mal 25 Grad, ist es auf den höheren Lagen erfrischender.

Hinauf auf fast 3500 Meter

Das touristische Aushängeschild von Grindelwald ist, neben der tollen Landschaft mit der imponierenden Eigernordwand und dem schönen Wetterhorn, das Jungfrauoch, auf das eine berühmte Bergbahn, durch die Eigernordwand hindurch auf 3454 Meter fährt, zum höchsten Bahnhof Europas. Auf der Fahrt gibt es zwei Stellen, an denen die Bahn für Touristen hält, das Eismeer und die Eigerfenster, die beide umwerfende Ausblicke gewähren.

Das Unesco-Welterbe

Vom Jungfrauoch aus, das besonders bei Japanern beliebt ist, da auch der japanische Kaiser Hirohito hierher kam, kann man den großen Aletsch-Gletscher, Unesco-Weltnaturerbe, auf seinem Weg ins Wallis sehen und spannende Ski- oder Wandertouren unternehmen. In das Bergeis wurden Tunnel geschlagen, in denen man Eisplastiken bewundern kann. Wer sich über die vielen Inder wundert: Bollywood dreht hier seine Himalaya-Szenen, denn die vorhandene Infrastruktur erlaubt wesentlich günstigere Produktionen, als in den abgelegenen Regionen im asiatischen Hochland.



Eiger

Goethe lässt grüßen

Aber damit ist die nähere Umgebung von Grindelwald touristisch mitnichten erschöpft. Von der Kleinen Scheidegg (oder vom Lauterbrunnental) aus kommt man ins autofreie Wengen, Ziel der berühmten Lauberhornabfahrt im Ski-Weltcup. Weiter hinten im Lauterbrunnental sind die im Berginneren gelegenen Trümmelbach-Wasserfälle ab Mitte April ein Erlebnis. Der Staubbachfall bei Lauterbrunnen wurde bereits von Goethe im „Gesang der Geister über den Wassern“ besungen. Kinofreunde besuchen weiter hinten im Tal das Schilthorn, in dessen Gipfelrestaurant weite Teile des James-Bond-Films „Im Geheimdienst ihrer Majestät“ gedreht wurden. Auch die nur mit der Schilthornseilbahn oder der Bahn von Lauterbrunnen erreichbare Gemeinde Mürren ist einen Halt wert: Auf einer Höhenterrasse bieten sich erhebbende Berganblicke.



Grindelwald Kirche



Wetterhorn

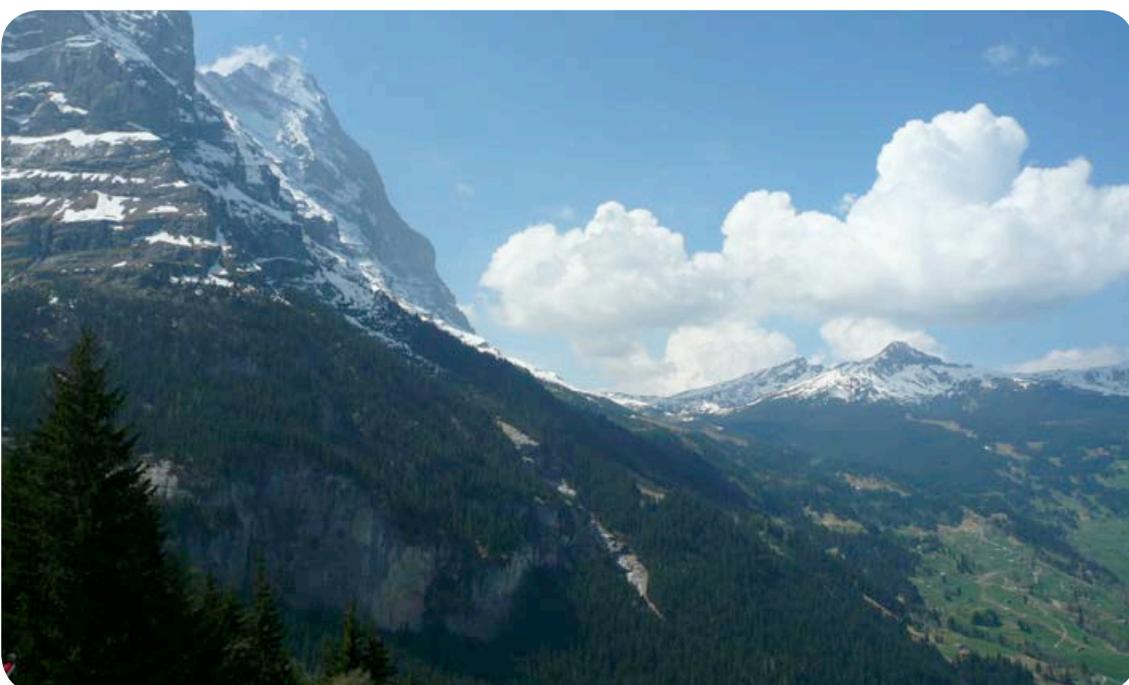


Panorama von Bern nach Süden, unten Thuner See

Und zum Schluss: Bern und Meiringen

Die schweizerische Bundeshauptstadt Bern, etwa eine Fahrtstunde entfernt, ist mit ihrer Altstadt, den vielen attraktiven Geschäften unter den Arkaden der historischen Häuser, dem namengebenden Bärengraben und den belebten Plätzen genauso reizvoll wie das auf halber Strecke liegende Thun, das am Ufer des gleichnamigen Sees gelegen ein eindrucksvolles Schloss und eine quirlige Altstadt

bietet. In der Gegenrichtung am Ende des Briener Sees liegt Meiringen, das den Anspruch auf die Erfindung der Meringe (ein Schaumgebäck aus Eischnee und Zucker) erhebt, aber eigentlich wegen Sherlock Holmes berühmt ist, der dort von seinem Erzfeind Professor Moriarty an den Reichenbachfällen ‚getötet‘ wurde. Im Untergeschoss der alten englischen Dorfkirche in Meiringen findet sich sogar ein kleines Sherlock-Holmes-Museum.



Eiger (2. Berg) hinten Lauberhorn (li) und Männlichen

buchtipps

Von Seilschaften...



Heinrich Harrer (Autor)
Die weiße Spinne – Die Geschichte der
Eiger-Nordwand

Verlag: Ullstein
Taschenbuch: 9,95 EUR



Die Eignordwand ist ein Synonym für tödliche Bergtragödien, und in der Tat haben hier viele ehrgeizige Bergsteiger ihr Leben verloren – der Friedhof von Grindelwald zeugt davon. Die Eignordwand ist eine etwa 1650 Meter hohe, fast senkrechte Bergwand, die zu den gefährlichsten Touren der Alpen gehört. Dabei geht es nicht einmal so sehr um den Schwierigkeitsgrad, als vielmehr um die schnell wechselnden Wetterverhältnisse und den Steinschlag.

Der Österreicher Heinrich Harrer, damals im Großdeutschen Reich als Deutscher unterwegs, hat zusammen mit seiner Seilschaft (Heckmair, Vörg und Kasperek) als erster die Eignordwand bezwungen und 1958 mit „Die weiße Spinne“ die grundlegende Geschichte der Eignordwand veröffentlicht.

Die weiße Spinne ist ein zentrales Feld in der Eignordwand (so genannt wegen seiner spinnenartigen Schneefelder), das man auch aus dem Tal erkennen kann.

Harrer erzählt Geschichten von Heroismus und bitterer Tragik, immer vor dem Hintergrund seiner eigenen Besessenheit, die „Mord-Wand“ zu bezwingen. Die unglaublichen Dramen, die sich dort innerhalb weniger Jahrzehnte ereignet haben, bewegen auch heute noch. Wenn auch der höchste Berg schon lange erstiegen ist, moderne Kletterer wesentlich schwierigere Routen bewältigen und ein einst so mörderisches Hindernis wie die Eignordwand inzwischen von Extrembergsteigern in wenigen Stunden erklettert wird, bleibt diese Wand doch eine Schicksalswand, deren Geschichte immer wieder faszinierend ist.

Christoph Wartenberg



Copyright Ullstein Verlag

... und Königen



Copyright Dumont Verlag

Siddhartha Mukherjee (Autor)
Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie

Verlag: Dumont
Taschenbuch: 26,00 EUR

„Wir stellen uns Krebs als Geißel unserer Zeit vor. Das ist falsch. Krebs gehörte immer zu uns. Er wird heute lediglich sichtbarer, weil wir viele andere Krankheiten heilen können.“

Siddhartha Mukherjees Buch „Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biografie“ zeichnet das Porträt einer Erkrankung mit vielen Gesichtern im Wandel der Zeiten. Misserfolge und Erfolge der Ärzte und Forscher, vermischt mit Anekdoten und Patientengeschichten, alles auf 670 Seiten – und das, weil 2004 eine Patientin sagte: „Ich bin bereit weiterzukämpfen. Aber ich muss wissen, wer mein Gegner ist.“ Mukherjee wusste auf die einfache Frage ‚Was ist Krebs?‘ keine Antwort. Also schrieb er eine.

„In gewisser Weise ist dies die Geschichte eines Krieges. Auch hier gibt es Siege und Niederlagen, Feldzüge über Feldzüge, Helden und Hybris, Überleben und Widerstand – und, zwangsläufig, die Verwundeten, die Verurteilten, die Vergessenen, die Toten.“

Es ist zwar heute möglich, mit Genetik und Grundlagenforschung die Biologie der verschiedenen Krebsarten besser zu verstehen und gezielt nach ihren Achillesfersen zu suchen. Trotzdem, betont Mukherjee, ist es wichtig, sich einen skeptischen Blick zu bewahren – denn obwohl man Tumorerkrankungen heute therapieren kann, ist eine Heilung noch in weiter, vielleicht nie zu erreichender Ferne.

Dass das Buch 2011 den Pulitzer-Preis gewann, und vom TIME Magazine als „eines der 100 einflussreichsten Bücher der letzten 100 Jahre“ betitelt wird, mag darauf hinweisen, dass es sich um einen großen Wurf handelt. Sein Stil kann zwar zuweilen „ausschweifend, wuchernd und unberechenbar wie ein Krebsgeschwür“ sein – harte Worte der Süddeutschen Zeitung. Doch es ist genau dieser Detailreichtum, der das Buch lebendig macht, durch die Geschichten von zahlreichen Marotten und Eitelkeiten der Forscher und den kleinen Details des Lebens, die die Gedanken der Patienten nachvollziehbar machen.

„Die Geschichte des Krebses ist schließlich nicht die Geschichte von Ärzten, sie ist die Geschichte der Patienten, die kämpfen und überleben und von einem Aufbäumen der Krankheit zum nächsten ziehen.“

Kritisch bemerkt Mukherjee, dass etliche Patienten vielleicht nicht länger, aber vermutlich besser gelebt hätten ohne radikale, auszehrende Therapie. Auch die Krebsvorsorge betrachtet er – mit Ausnahme der Rauchprävention – mit Skepsis. Doch die Demut und der Respekt vor dieser Krankheit, die sich allzu oft jeglichen Heilungsversuchen entzieht, sind ihm immer wieder anzumerken – ohne dass er dabei lamoryant oder langweilig wird. Interessante Lektüre nicht nur für Wissenschaftler, sondern auch für Laien, seien sie nun Patienten oder Literaturliebhaber.

Jasmin Allousch

filmtipps

Vom Denken...

Expedition ins Gehirn (2006)

Petra Höfer und Freddie Röckenhaus

„Das menschliche Gehirn kombiniert die Optik einer aufgeblasenen Walnuss mit der Konsistenz eines weich gekochten Eis. Doch nichts im ganzen Universum ist so kompliziert wie dieser glibberige Klumpen aus über 100 Milliarden Nervenzellen.“

Das weiß das Regisseur-Duo Petra Höfer und Freddie Röckenhaus ganz genau und ist mit seiner dreiteiligen Dokumentationsreihe „Expedition ins Gehirn“ diesem im wahrsten Sinne des Wortes denk-würdigen Organ auf der Spur. Beraten von international führenden Wissenschaftlern, darunter Prof. Gerhard Roth von der Universität Bremen, verknüpft die Reihe Porträts von autistischen Genies mit neurologischer Forschung. Ein neues Verfahren der realen Gehirn-Darstellung macht es dabei möglich, erstmals 3-D-Animationen aus den computertomografischen Daten der Protagonisten für das Fernsehen zu verwenden.



Copyright colourFIELD tell-a-vision

Die drei Teile der Serie gehen dem Phänomen der „Savants“ genannten Menschen nach. Von den zur Zeit etwa 100 bekannten Savants weltweit sind die Hälfte Autisten, und bei vielen liegt der Intelligenzquotient unter 70 – und doch sind sie perfekte Jazzpianisten, außergewöhnliche Maler oder Zahlen-Genies. Der erste Teil der Reihe widmet sich eben diesen „Gedächtnis-Giganten“, die den Forschern wichtige Hinweise darauf geben, woher das Gedächtnis überhaupt kommt und wie es auch in ‚normalen‘ Menschen funktioniert. Der zweite Teil, „Der Einstein-Effekt“, befasst sich mit dem Zusammenhang von Autismus und Kreativität, um zu erklären, warum Menschen dazu in der Lage sind Gedanken zu denken, die vorher noch von niemandem gedacht wurden. Und der dritte Teil mit dem Titel „Der große Unterschied“ geht schließlich der etwas abenteuerlichen Theorie nach, ob sich durch Forschungen am Savant-Syndrom nicht doch nachweisen lassen könnte, dass Männer und Frauen extrem unterschiedlich „verkabelt“ sind.

Höfer und Röckenhaus, die auch aus anderen Dokumentationsreihen wie „California Dreamin‘“ (2001) und „Imperium der Viren“ (2008) bekannt sind, gelang es mit „Expedition ins Gehirn“, gleichzeitig wissenschaftlichen Ansprüchen zu genügen und unterhaltsam zu sein. Als „eine über weite Strecken brillante Produktion“ gelobt und 2006 für den Deutschen Filmpreis nominiert, gehört die Dokumentationsreihe „zum Informativsten und Kurzweiligsten, was es seit langer Zeit aus dem Bereich der Wissenschaft im deutschen Fernsehen zu sehen gab, und braucht sich nicht hinter den vielgerühmten BBC-Produktionen zu verstecken.“

Die DVD zur Reihe ist zur Zeit im Handel erhältlich.

Jasmin Allousch

... und Klettern

Nordwand (2008)

Philip Stölzl

Im Jahr 2008 gelang dem Regisseur Philip Stölzl, u.a. durch seine Regiearbeiten zum Film „Goethe!“ bekannt, die filmische Umsetzung des bereits in den Buchtipps vorgestellten Harrer-Buches „Die weiße Spinne“.

Genauer gesagt geht es in „Nordwand“ um den Versuch der vier Bergsteiger Toni Kurz, Andreas Hinterstoisser, Willy Angerer und Edi Rainer, im Jahr 1936 erstmals die Eiger-Nordwand zu besteigen – und tragisch zu scheitern.

Die Besteigung verläuft zunächst planmäßig, doch als das Wetter umschlägt nimmt die Katastrophe ihren Lauf. Kälte, Schnee und Lawinen bedrängen plötzlich die Bergsteiger. Aus der Ersteigung der Nordwand wird ein Kampf um Leben und Tod, den am Ende jeder der genannten Akteure verliert: Der letzte Überlebende Toni Kurz stirbt sogar vor den Augen seiner Retter.

Das Bergsteiger-Drama von Philipp Stölzl glänzt durch seine hervorragend gefilmten Kletterszenen und die monumentale Kulisse des Berges. Die Kameraführung erhielt im gleichen Jahr, als Bestätigung für hervorragende Arbeit, den deutschen Filmpreis 2009.

Zu loben ist auch die Darbietung der Schauspieler um Hauptdarsteller Benno Fühmann, die vor den Dreharbeiten ein intensives Bergsteigertraining absolvierten und so im Film sehr authentisch erscheinen. Gedreht wurde der Film größtenteils an den Originalschauplätzen in Österreich und in der Schweiz.

Auf Grund seiner ästhetischen Wirkung und der Handlung, die im Jahr 1936 spielt, warfen einige Kritiker dem Film eine gewisse Parallele zu Leni Riefenstahls „Triumph des Willens“ vor.

Andere Kritiker hingegen lobten die dargestellte Rohheit der Natur, da sich der Film somit wohltuend von vergleichbaren Hollywood-Filmen abhebt. Insgesamt zählt „Nordwand“ wohl zu einer sehr gelungenen Umsetzung einer Bergtragödie, die auf wahren Begebenheiten beruht. Regisseur Stölzl hat sich zwar auch die künstlerische Freiheit für einige fiktionale Handlungselemente genommen – doch das tut der Eindringlichkeit des Films keinen Abbruch.

Seit 2009 ist der Film auch als Blu-ray oder DVD in der CineProject Filmedition von 20th Century Fox Home Entertainment erhältlich.

Christoph Wartenberg



Brain teaser

Eurokrise

das rätsel

Fall

Drei Patienten gehen gleichzeitig in die Apotheke. Jeder möchte eine Packung Ibuprofen kaufen, zu je 15 Euro. Die Apothekerin bietet eine Dreier-Packung zu 30 Euro an, so dass jeder nur 10 Euro bezahlt. Als die Kunden gerade die Apotheke verlassen haben, fällt ihr auf, dass die Ibuprofen heute sogar für nur 25 Euro verkauft werden. Also gibt sie der PTA 5 Euro in die Hand, um den Kunden das Geld zurückzugeben. Die PTA denkt sich aber, dass man 5 Euro nicht gut teilen kann, steckt 2 Euro selbst ein und gibt jedem Kunden 1 Euro zurück. Die Kunden haben also $10 - 1 = 9$ Euro pro Person bezahlt, also in der Summe 27 Euro, 2 Euro hat die PTA einkassiert, macht $27 + 2 = 29$ Euro.

Frage

Wo ist der eine Euro geblieben?

Die Lösungen finden Sie hier:

www.genetikum.de/raetsel



www.genetikum.de

Impressum gen.ial

Name: gen.ial – Magazin für Humangenetik. **ISSN:** 1869-439X. **Herausgeber:** genetikum® – Genetische Beratung & Diagnostik, Wegenerstr. 15, 89231 Neu-Ulm, www.genetikum.de, info@genetikum.de. **Chefredaktion:** Dr. med. Karl Mehnert. **Redaktion:** Dipl.-Biol. Petra Freilinger, MBA, Telefon 0731/98490-0. **Verlag:** Deutsches Zentrum für Medizinmarketing, Abt. Verlagswesen, Westendstraße 19 5, 60325 Frankfurt am Main, www.medicinmarketing.org, Verlagsnummer ISBN 3-939065. **Autoren dieser Ausgabe:** Prof. Dr. med. Horst Hameister, Prof. Dr. Jobst Meyer, Dipl.-Ing. Marius Kuhn, Dr. rer. nat. Eva Daumiller, Helena Böhler-Rabel, Sabrina Zimmermann, Dipl.-Biol. Petra Freilinger, MBA, Christoph Wartenberg, Jasmin Allousch, M.A. **Lektorat:** Jasmin Allousch, M.A. **Errscheinungsweise:** 2x jährlich. **Druckauflage:** 5000. **Abonnement:** Einzelheft 8 € inkl. MwSt. und Porto. Für Kunden des genetikum® ist das Abonnement auf Anfrage kostenlos. Wenn Sie das Magazin beziehen möchten, wenden Sie sich bitte an Frau Dipl.-Biol. Petra Freilinger, MBA, unter 0731/98490-16.

Verantwortlich für die Artikel sind die Autoren selbst. Alle Urheberrechte beachten. Hinweise auf Produkte, die keinen Vermerk zu Urheberrechten haben, können dennoch rechtlich geschützt sein. Kopien und Vervielfältigungen sind nur mit ausdrücklicher Genehmigung des genetikum® und des Deutschen Zentrums für Medizinmarketing gestattet.



genetikum | Wegenerstraße 15 | 89231 Neu-Ulm

gen.iale ausblicke

In der nächsten Ausgabe von gen.ial werden neue spannende Themen darin enthalten sein.

Wir freuen uns über eine Rückmeldung, wie Ihnen dieses Magazin gefallen hat. Bitte schicken Sie Vorschläge und Anregungen direkt an Frau Petra Freilinger (petra.freilinger@genetikum.de).

Die Themen der nächsten Ausgabe:

- ⊗ **Aktuelles rund um die genetische Beratung**
- ⊗ **Stand der humangenetischen Diagnostik**
- ⊗ **Interessante Fallbeispiele aus der Gynäkologie, Pädiatrie und Neurologie**
- ⊗ **Interessante Film- und Buchtipps**
- ⊗ **Tipps aus der Region**
- ⊗ **Und vieles mehr ...**