

Ätiologie und Pathogenese angeborener körperlicher und geistiger Behinderung

A. Schinzel

Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Rämistrasse 74, CH-8001 Zürich

Einleitung

Je nach Definition weisen 2-5 Prozent aller Neugeborenen angeborene Entwicklungsstörungen auf, die sich bereits bei Geburt manifestieren oder (wie Herzfehler und Nierenmissbildungen) theoretisch bei Geburt durch Spezialuntersuchungen erfassbar wären. Nicht enthalten in dieser Zahl sind multifaktorielle Erb-leiden mit späterer Manifestation wie genuine Epilepsie ohne primären Entwicklungsrückstand, Diabetes u.a. Hingegen schliesst die Zahl Fälle von verzögerter geistiger Entwicklung ein, deren Ursache nicht mit Wahrscheinlichkeit auf eine postnatal erworbene Hirnschädigung zurückgeführt werden kann.

Der folgende Beitrag gibt eine Uebersicht über Aetiologie und Pathogenese angeborener Entwicklungsstörungen aus dem Sichtwinkel des in der genetischen Beratung involvierten Humangenetiklers. Epidemiologische Gesichtspunkte müssen dabei in den Hintergrund treten.

Aetiologische Klassifikation angeborener Entwicklungsstörungen

Angeborene Entwicklungsstörungen kann man grob unterteilen in solche, die ausschliesslich genetisch bedingt sind (Chromosomenaberrationen und monogene Erb-leiden) und in nicht genetisch verursachte. Eine dritte Gruppe stellen diejenigen Defekte dar, an deren Zustandekommen mutmasslich sowohl genetische als auch exogene Faktoren beteiligt sind (sogenannte multifaktorielle Erb-leiden).

Tabelle 1: Aetiologische Klassifikation angeborener Entwicklungsstörungen

Mögliche Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen	
genetisch	monogene Erb-leiden Chromosomenaberrationen
kombiniert genetisch und exogen	häufige multifaktorielle Erb-leiden
exogen	teratogen bedingte Syndrome pränatale Infektionen Deformationen und Disruptionen
Ursache unbekannt,	die meisten isoliert oder kombiniert auftretenden Fehlbildungen (exkl. multifaktorielle Erb-leiden und bekannte Dysmorphiesyndrome)

In der Praxis ist es aber in sehr vielen Fällen nicht möglich, primär klar zu erkennen, ob ein angeborener Defekt genetisch- oder umweltbedingt ist, da entweder das klinische Bild einer Störung keine Rückschlüsse auf seine Aetiologie zulässt oder genetische und exogene Schädigungen in phänotypisch dem gleichen oder einem sehr ähnlichen klinischen Bild resultieren können.

Tabelle 2: Morphologische Klassifikation angeborener Entwicklungsstörungen

Isolierter Defekt einer Struktur	Multiple Strukturdefekte
Isol. Dysplasie eines Systems (z.B. ZNS)	Multiple Dysplasien
Wachstumsrückstand einer Struktur	Generalisierter Wachstum-rückstand
Kombinationen der Vorgenannten	

Bei der Determination der Aetiologie eines Falls einer angeborenen Entwicklungsstörung helfen uns mitunter einige Beobachtungen und Resultate genetischer, epidemiologischer und teratologischer Forschung.

Morphologische Klassifikation

Zunächst ist festzustellen, ob die angeborene Störung ein oder mehrere Organe oder Systeme betrifft und ob es sich um eine Missbildung, um Wachstumsrückstand oder um eine Dysplasie handelt (Tabelle 2). Angeborene Missbildungen sind in der Regel das Resultat eines unterbliebenen Schrittes in der Embryogenese (Ausbleiben des Neuralrohrverschlusses - Anencephalus oder Myelomeningocele; Unterbleiben der Fusion der paarigen Gaumenplatten - Gaumenspalte). Bei Wachstumsrückstand - generell oder lokalisiert - ist der Aufbau der Gewebe normal, aber die Zellzahl und somit das Volumen ist reduziert. Bei der Dysplasie ist meistens das Volumen auch vermindert, aber dazu ist das Gewebe auch morphologisch und/oder histologisch verändert. Missbildungen und Dysplasien sind zumeist primäre Anlagestörungen, und gewisse Dysplasien wie fast alle Skelettdysplasien sind fast ausschliesslich genetisch determiniert.

Pathogenese angeborener Entwicklungsstörungen

Eine angeborene Missbildung wird als primär bezeichnet, wenn eine bestimmte Struktur von vornherein nicht regelrecht angelegt wird,

als sekundär, wenn eine primär regelrecht geformte Struktur sekundär zerstört oder in ihrer Form verändert wird. Im ersteren Fall spricht man von einer Disruption, in letzteren von einer Deformation. Je früher in der Embryo-/Fetogenese eine solche Störung einsetzt und je generalisierter sie wirkt, desto grösser ist auch das Ausmass des gesetzten Schadens und desto eher werden multiple Defekte (Komplexe oder Sequenzen) die Folge sein. Malformationen der frühen Embryogenese werden demgemäss neben dem direkt aufgetretenen Defekt noch Sekundärdefekte zur Folge haben. Als Beispiel sei der Prune Belly Komplex (oder Urethra-Obstruktionssequenz) genannt. Am Anfang steht entweder eine Behinderung der Blasenentleerung infolge von Prostataagenesie (die zur Abknickung der Urethra führt) oder Urethralklappen oder Urethra-Atresie oder -Agnesie. In der Folge schwillt die Blase an, ihre Wand verdickt sich. Der Urin-Rückstau führt, wenn die Schädigung in die frühe Embryogenese fällt, zur Aplasie oder Dysplasie der Nieren, später zu Hydronephrose und Hydroureteren. Die Volums- und Druckzunahme im Unterbauch verunmöglicht den Descensus der Testes, und infolge des erhöhten Innendrucks können sich die vorderen paarigen Bauchmuskeln nicht bilden (Aplasie) oder, wenn sie schon vorhanden sind, atrophieren sie infolge des Drucks. Dies führt zum faltigen, ausladenden Abdomen, das der Störung den Namen verliehen hat. Die Sequenz manifestiert sich klinisch am auffälligsten an ihren sekundären Befunden, während die primär vorliegende Obstruktion unter Umständen, wenn sie nämlich während der Embryogenese wieder behoben wurde, gar nicht mehr feststellbar ist (Pagon et al., 1979). Ein ähnliches faltiges Abdomen resultiert auch aus fetalem Ascites, dann aber natürlich ohne Nieren- und Blasenveränderungen (Nakayama et al., 1984). Unterschiedliches Spektrum und wechselndes Ausmass einer primären Störung lassen sich besonders eindrücklich an der Holoprosencephalie-Sequenz demonstrieren. Der primäre Defekt liegt in prächordalen Notochord. Aus dieser Struktur, die bei Holoprosencephalie in variablem Ausmass defekt ist, gehen die prosencephalen Mitellinienstrukturen, das periphere Riechhirn und die Mittelgesichtsstrukturen mit knöcherner Nasenkapsel, Zwischenkiefer und Trennungsstrukturen der Orbitae hervor. Je nach Ausmass des Notochorddefekts resultieren Störungen der Gehirn- und Gesichtsentwicklung, die von Agnesie der peripheren Riechhirns bis zur Fusion der Hemisphären, der Augen und Orbitae und Agnesie der Prämaxilla und der knöchernen Nase reichen (DeMyer, 1975).

Deformationen und Deformationssequenzen haben in aller Regel ihren Ursprung im dritten Trimenon, aufgrund der zunehmenden räumlichen Beengung des Feten. Determinierende Faktoren sind Grösse und Form des Uterus und des mütterlichen Beckens, Stand der Schwangerschaft, Kindslage, Grösse des Feten, Fruchtwassermenge, Tonus der Uterus- und Bauchdeckenmuskulatur. Demgemäss treten Deformationen vermehrt auf bei Primiparae, Kleinen Müttern mit kleinen, hypoplastischen oder gar missgebildeten Uteri, Oligo- oder Anhydramnion, grossen Kindern, Zwillingsschwangerschaft, Uebertragung und abnormen Kindslagen. Erste Anhaltspunkte für diese Pathogenese ergeben nicht selten anamnestische Befunde wie Mangel an Fruchtwasser, Beckenendlage, tiefer Stand des Schädels, Vorliegen von Uterusfehlbildungen oder Myomen, chronischer Fruchtwasserverlust u.a.. Die häufigsten Befunde beim Neugeborenen sind: Asymmetrischer Schädel, Schiefhals, Skoliose mit Verformung des knöchernen Thorax, Klumpfuss, Handstellungsanomalien, Luxation in den Hüft- und anderen Gelenken, und Lungenhypoplasie. Wiederholte Aborte oder Frühgeburten vor der Geburt eines deformierten Kindes müssen an eine Uterusmissbildung denken lassen. Eine zu kurze Nabelschnur in Kombination mit Deformationen und gelegentlich auch Disruptionen deutet auf eine Beengung des Feten im ersten und/oder zweiten Trimenon oder auf ein neurologisches Defizit hin, da der Zug des strampelnden Kindes den Wachstumsreiz für die Nabelschnur bildet. Von praktischer Bedeutung für die betroffene Familie ist, dass das Risiko für einen Wiederholungsfall in erster Linie von den anatomischen Verhältnissen der Mutter abhängt und meist verschwindend gering ist. Liegt eine Uterusmissbildung vor, lässt sich das Risiko zumindest stark reduzieren, wenn diese operativ korrigiert wird. Der Ursprung von Disruptionen und Disruptionssequenzen ist entweder amniogen oder hämatogen. Im ersteren Fall bilden sich nach Einriss des Amnions (das Chorion bleibt dabei intakt) amniotische Stränge, die frei in der Fruchthöhle flottieren und fetale Partien umschlingen und abschnüren können. Meistens sind Extremitäten betroffen, aber bei früher Ruptur können auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (wenn Amnionfetzen vom Feten verschluckt werden) oder Abschnürungen ganzer Hirnareale die Folge sein. Die Ursache der Ruptur und des Anhaftens am Fetus dürften meist Infektionen der Eihäute darstellen. Nach hämatogener Aussaat von Erregern (fetale Infektion nach Passage der Plazentaschranke) können chronische Entzündungen in beliebigen Organen zu Zerstörung und Narbenbildung führen, mit dem Endzustand von verkalkten Arealen im Gehirn, Herzscheidewanddefekten oder Corneatrübungen. Hämatogene Verschleppung von Thromben führt zu embolischem Gewebsuntergang. Dies lässt sich besonders eindrücklich rekonstruieren an Zwillingsschwangerschaften, wenn eine gemeinsame Plazenta vorliegt und ein Partner aus welchen Gründen auch immer abgestorben ist. Da gemeinsame Plazenten eineiiger Zwillinge zumeist Gefässkollateralen auf Arterien- und Venenebene aufweisen, können Emboli aus dem Kreislauf des abgestorbenen in denjenigen des überlebenden Zwillinges gelangen. Da der fetale Kreislauf Leber und Lungen umgeht, gelangen solche Thromben direkt in die

Tabelle 3: Pathogenetische Klassifikation angeborener Entwicklungsstörungen

Pathogenese angeborener Entwicklungsstörungen	
primär	Struktur von vornherein regelwidrig angelegt
sekundär	Struktur primär regelrecht angelegt, sekundär zerstört oder verformt
unbekannt	

Peripherie des Zwillings. Die häufigste Lokalisation sind Hirngefäße; bei Geburt manifestiert sich dies als kongenitale Mikrocephalie, in einem Teil der Fälle verbunden mit porencephalen Zysten. Im Verlauf zeigen diese Kinder immer einen schweren geistigen Rückstand und Zeichen tetraspastischer Zerebralparese. Neuroradiologische Abklärungen konnten verschiedentlich zeigen, dass die porencephalen Zysten zentralwärts ihren Ausgang von einer obturierten Hirnarterie nehmen. Die zweithäufigste Lokalisation, und meist kombiniert mit der vorgenannten, ist das Mesenterialarterienetz, und die Manifestation bei Geburt ist Dünndarmarterie aufgrund von Untergang eines Darmsegments. Bei der Revision lässt sich ein keilförmiger Gewebsuntergang mit Ausgangspunkt von einem verschlossenen Ast der Mesenterialarterie erkennen. Seltener, aber wahrscheinlich häufig nicht erkannt, sind Zysten in anderen Organen wie Leber und Nieren, zirkumskripte Hautläsionen, Mazeration einer Extremität, und Obturation von Halsarterien, die zum klinischen Bild des Goldenhar-Komplexes führen (Schinzel, 1984). Gefäßverschlüsse durch Emboli und aus anderen Gründen (etwa pränatalen Infektionen) finden natürlich auch in der Embryogenese von Einlingen statt. Die meisten Fälle von kongenitalen porencephalen Zysten, Zysten in anderen Organen, und viele Fälle transversaler einseitiger Extremitätendefekte sind durch Gefäßverschluss bedingt. Bei Defekten der Gliedmasse lassen sich die Arterienverschlüsse relativ einfach durch eine Kontrastmitteldarstellung demonstrieren. Von Bedeutung für die betroffene Familie ist vor allem, dass solche Ereignisse praktisch immer nicht-genetischer Natur sind und nicht familiär auftreten.

Hinweise auf genetische bzw. nicht-genetische Aetiologie angeborener Entwicklungsstörungen

Nebst den oben ausgeführten Punkten zur Pathogenese stehen uns noch eine Reihe weiterer klinischer, anamnestischer und labortechnischer Hilfsmittel zur Verfügung zur Abklärung, ob eine angeborene Entwicklungsstörung genetisch determiniert ist oder nicht.

Klinisches Bild

Das klinische Bild vieler und vor allem der häufigeren Missbildungskomplexe, Assoziationen und Syndrome ist so gut bekannt, dass dem Eingearbeiteten anhand einer sorgfältigen klinischen Untersuchung eine Diagnose oder Verdachtsdiagnose möglich ist. Chromosomenaberrationen gehen z.B. mit multiplen Dysmorphien und Missbildungen einher; ausserdem weisen die meisten Träger Wachstumsrückstand und Intelligenzdefekt auf. Das klinische Bild einer Reihe von Aberrationen ist so typisch und so gut bekannt, dass eine Verdachtsdiagnose ohne weiteres möglich ist. In den anderen Fällen wird man die Chromosomenuntersuchung mit Verdacht auf eine Aberration anordnen, ohne dass man diese spezifizieren kann. Ebenso lassen sich eine grosse Zahl von Dismorphiesyndromen klinisch erkennen, deren Ursache eine Genmutation, ein

teratogener Einfluss oder eine unbekannt Schädigung ist. Man weiss, wenn man die klinische Diagnose gestellt und differentialdiagnostisch u.U. noch eingengt hat, was für ein Erbgang vorliegt, oder nach welchem Teratogen man spezifisch fragen muss, oder dass das besagte Syndrom oder der Komplex normalerweise sporadisch vorliegt und das Risiko für Geschwister und weitere Verwandte sehr gering ist, obschon man die Aetiologie und vielleicht auch die Pathogenese nicht kennt. Man kann sogar noch weiter gehen: Bei nicht klassifizierbaren Dismorphiesyndromen und Komplexen kann man mitunter aus dem Charakter und der Kombination der Befunde auf eine mutmasslich genetische oder nicht-genetische Aetiologie schliessen.

Konkordanzverhältnisse bei Zwillingen

Bei klar abgrenzbaren Entwicklungsstörungen ermöglichen Beobachtungen an eineiigen Zwillingen Rückschlüsse auf deren Aetiologie. Tritt eine solche Schädigung bei eineiigen Zwillingen immer diskordant auf, so ist eine genetische Aetiologie sogut wie ausgeschlossen. Liegt sie immer konkordant vor, ist eine exogene Aetiologie unwahrscheinlich, wenn auch nicht ausgeschlossen. Wesentlich schwieriger ist es, sichere Schlüsse zu ziehen, wenn sowohl Konkordanz als auch Diskordanz vorkommen und wenn bei konkordanten Paaren die Expression stark schwankt.

Stammbäume

Wenn eine angeborene Entwicklungsstörung abgrenzbar, d.h. spezifisch ist und nicht extrem selten auftritt, lassen sich aufgrund von Stammbaumerhebungen an Serien von Fällen meist Aussagen über die Aetiologie bzw. einen Erbgang machen. Aufgrund solcher Untersuchungen wissen wir von einer grossen Zahl spezifischer angeborener Defekte, dass sie entweder einem bestimmten Erbgang folgen oder dass verschiedene Erbgänge möglich sind (genetische Heterogenität) oder dass sie in der Regel nicht familiär auftreten. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die betreffende Störung sowohl als Wirkung eines pathologischen Gens als auch nicht genetisch bedingt zustande kommen kann (Phänokopie). Bei Stammbaumbefunden muss man sich allerdings vor allzu simplen Interpretationen hüten. Familiäres Vorliegen einer Störung, z.B. bei Geschwistern, lässt nicht zwingend auf rein genetische Aetiologie schliessen: auch die Umwelt, und insbesondere Exposition zu Teratogenen, kann in verschiedenen Schwangerschaften ähnlich sein. Umgekehrt gibt es dominante Erleiden, deren Träger sich nicht fortpflanzen und die daher immer sporadisch als Neumutationen auftreten.

Teratogene und pränatale Infektionen

Vor allem bei unklaren Wachstums- und Entwicklungsrückständen kombiniert mit Dysmorphien und allenfalls kongenitalen Missbildungen muss man immer auch an eine teratogene Schädigung denken. Sobald ein solcher Verdacht besteht, kann - mit der nötigen Vorsicht, falls angezeigt - eine spezifische Anamnese auf Teratogene oder auf ein bestimmtes Teratogen erhoben werden.

Teratogene Expositionen werden meistens nicht ungefragt angegeben. Einige durch Teratogene verursachte Dysmorphiesyndrome weisen ein so typisches, spezifisches klinisches Bild auf, dass bereits ein dringender Verdacht erhoben werden kann, die meisten Fälle teratogener Exposition zeigen aber relativ unspezifische Befunde, die ohne eine positive Anamnese keine sicheren Diagnosen erlauben (Schinzel 1982). Die Bestätigung der Anamnese ist das A und O für die Klassifikation eines Falles. Bei pränatalen Infekten stehen am Anfang eine mögliche anamnestische Exposition und hinweisende klinische Befunde. Die Bestätigung wird durch mikrobiologisch-virologische und-/oder immunologische Untersuchungen erbracht.

Tabelle 4: Eine Auswahl wichtiger Teratogene

<p>Medikamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Antiepileptika Narkotika Orale Gerinnungshemmer Retinoide Cytostatika <p>Suchtgifte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zigaretten Alkohol Heroin <p>Physikalische Agentien</p> <ul style="list-style-type: none"> Strahlen Hitze Sauerstoffmangel
--

Spezialuntersuchungen

Für den Nachweis bzw. Ausschluss einer Reihe von genetisch bedingten Geburtsgebrechen bedarf es Spezialuntersuchungen. Diese werden, bei Kenntnis der für die entsprechende Diagnose typischen Befunde, gezielt eingesetzt. Besteht der Verdacht auf eine Chromosomenaberration, ist eine Chromosomenuntersuchung durchzuführen. Stoffwechseldefekte werden durch spezifische metabolische Untersuchungen erfasst, endokrinologische Leiden durch Hormonteste. Gewisse Speicherkrankheiten lassen sich histologisch, histochemisch und biochemisch erfassen, ebenso genetische und andere Hauterkrankungen. Für die Diagnose bei Skelettdysplasien und Knochen-Systemerkrankungen stehen die Röntgenuntersuchung und allenfalls histologische und/oder biochemische Untersuchungen zur Verfügung. Wichtig für die betroffene Familie ist, dass die zur Verfügung stehenden Mittel gezielt und sparsam eingesetzt werden.

Zusammenfassung

Zwei bis fünf Prozent aller Neugeborenen weisen angeborene strukturelle Defekte auf. Diese verteilen sich auf eine grosse Zahl teilweise extrem seltener Leiden. Aetiologisch können wir angeborene körperliche und geistige Behinderungen einteilen in rein genetisch bedingte, rein umweltbedingte und (mutmasslich) aus einer Kombination ungünstiger genetischer und Umweltfaktoren hervorgegangene. In vielen Fällen ist eine ätiologische Klassifikation

in eine dieser Gruppen aber auf Anhieb nicht möglich. In solchen Fällen helfen mitunter klinische, epidemiologische und anamnestische Beobachtungen und Studien wie Stammbaum, Schwangerschaftsanamnese auf Infektionen und Traumen, Teratogene, Kindsbewegungen, Blutungen u.a., sowie eine grosse Palette von Spezialuntersuchungen. Pathogenetisch können angeborene Entwicklungsstörungen primäre Fehlbildungen (Malformationen) sein oder durch sekundäre Deformation oder Zerstörung (Disruption) primär regelrecht angelegter Strukturen verursacht sein. Klinische Beobachtungen lassen in vielen Fällen Rückschlüsse auf die Pathogenese eines individuellen Falles zu. Die Bedeutung der Festlegung der Aetiologie und Pathogenese einer angeborenen Entwicklungsstörung liegt für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen in der Handhabung, die letztere für die Abschätzung des Wiederholungsrisikos bieten.

Résumé

Etiologie et pathogénèse des défauts de structure congénitaux

Deux à cinq pour cent des nouveaux-nés montrent un défaut congénital de structure. Ceux-ci sont très variés et, pour la plupart, très rares. Ces déficiences corporelles et mentales congénitales peuvent être classées étiologiquement selon qu'elles sont strictement génétique, strictement environnementale ou multifactorielle, c'est-à-dire procédant d'une combinaison défavorable de facteurs génétiques et environnementaux. Souvent cependant, l'attribution des cas à l'un de ces groupes n'est pas immédiatement possible. Ces cas exigent une description et une étude cliniques, épidémiologiques et anamnestiques, tels que l'arbre généalogique, l'anamnèse de la grossesse concernant les infections, les traumatismes, les tératogènes, les mouvements foetaux, les saignements, etc., ainsi que de nombreux actes d'investigation spécifiques.

D'un point de vue pathogénétique, ces troubles du développement peuvent être des défauts primaires (malformations) ou des défauts secondaires affectant des structures originellement saines. Les observations cliniques permettent souvent de conclure sur la pathogénèse d'un cas. La détermination de l'étiologie et de la pathogénèse d'un défaut congénital de développement est importante pour le patient et sa famille, parce qu'elle permet d'estimer le risque d'une récurrence pour les grossesses futures.

Summary

Aetiology and pathogenesis of congenital developmental disorders.

Two to five percent of newborn infants present with congenital structural defects. This incidence contains mostly rare to extremely rare conditions. Aetiologically, these consist of defects secondary to genetic and environmental causes, with a third group of defects which are presumed to be due to an unfavorable combination of genetic and environmental factors. In many individual patients, however, allocation into one of these groups is difficult or even impossible. The following clinical and epidemiologic observations may help in some cases to arrive at a classification; pedigree, pregnancy history (infections, teratogens, bleeding, foetal movements etc.), clinical picture and various complementary investigations. Pathogenetically, we may classify congenital structural defects into primary

defects (malformations) and secondary ones, if a primarily correctly formed structure has secondarily been deformed (deformation) or destroyed (disruption). In many cases, these clinical observations will then allow a classification into one of the groups. The importance of the determination of the aetiology and pathogenesis of structural defects for the individual family is in the subsequent implications for determination of the risk of recurrence.

Literatur

- 1) DeMyer W.: Median facial malformations and their implication for brain malformations. Birth Defects, Orig. Art.Ser. 1975; XI, 7: 155-181
- 2) Nakayama D.K., Harrison M.R., Chinn D.H., de Lorimier A.A.: The pathogenesis of Prune Belly. Am. J. Dis. Child 1984; 138: 834-836

- 3) Pagon R.A., Smith D.W., Shepard T.H.: Urethral obstruction malformation complex: A cause of abdominal muscle deficiency and the "prune belly". J. Pediatr. 1979; 94: 900-906
- 4) Schinzel A.: Exogene Ursachen angeborener Entwicklungsstörungen. Der Informierte Arzt (Gazette Médicale) 1984; 7: 22-35
- 5) Schinzel A.: Exogene fetale Schädigung durch Teratogene, insbesondere Antiepileptika. Pädiat. Fortbild. Praxis 1982; 55: 176-189

Korrespondenzadresse: Prof. A. Schinzel, Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Rämistrasse 74, CH-8001 Zürich, Schweiz