

Privates Franziskusgymnasium  
Franziskusweg 1  
52393 Hürtgenwald-Vossenack

Facharbeit  
im Grundkurs Biologie

Das Williams-Beuren-Syndrom

Unter besonderer Berücksichtigung der  
genetischen Ursachen und der Diagnose  
Technik

Am Beispiel von Wolfgang Matheis

Verfasser: Christian Matheis  
Fachlehrer: Herr Zens  
Abgabetermin: 31.01.2005 12:00 Uhr

# **Inhaltsverzeichnis:**

**1. Einleitung**

**2. Das William-Beuren-Syndrom (WBS)**

**3. Die genetischen Ursachen**

**4. Diagnose Techniken**

**5. Das Leben eines WBS-Patienten**

**6. Schluss**

## **1. Einleitung:**

Warum habe ich das Williams-Beuren-Syndrom - WBS - als Facharbeitsthema genommen?

Diese Frage lässt sich eigentlich recht schnell beantworten. Ich bin jetzt in der Jahrgangsstufe 12 und dort steht in einem Fach eine Facharbeit als Ersatz für eine Klausur an. Die gewählte Facharbeit soll nach Möglichkeit einen persönlichen Bezug zu dem Verfasser aufweisen und so kam ich auf das Thema WBS, denn mein Bruder Wolfgang Matheis leidet unter dieser Behinderung. Da ich schon ein wenig darüber wusste, mich jedoch schon immer mal mit diesem Thema näher auseinandersetzen wollte, habe ich mich mit meinem Biologie-Lehrer zusammengesetzt und ihm dieses als Thema vorgeschlagen. Er machte mir noch ein paar Einschränkungen, da das WBS als Aufgabe zu umfangreich ist beziehungsweise dann die Gefahr besteht, dass man nicht auf den Punkt kommt und die Krankheit nicht in ihrer Tiefe behandelt. Schließlich haben wir uns dann auf das Thema „Das Williams-Beuren-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung der genetischen Ursachen und der Diagnose Methoden am Beispiel von Wolfgang Matheis“ geeinigt. Im folgenden werde ich nun diese Behinderung ein wenig genauer vorstellen, dann auf die genetischen Ursachen, die zur Entstehung des WBS verantwortlich sind, eingehen, die Diagnose Technik heute vorstellen, meinen Bruder Wolfgang Matheis präsentieren und dabei sein Leben und seinen täglichen Tagesablauf etwas beleuchten. Zum Schluss werde ich Perspektiven für sein Leben, aber auch für das anderer Behinderter, die unter dem Williams-Beuren-Syndrom leiden, vorstellen, das heißt, ich werde versuchen zu zeigen, wie sie ihr Leben in Zukunft gestalten können, ob sie eventuell sogar fähig sind ihr Leben selbst in ihre Hände zu nehmen und dabei nicht mehr auf die Hilfe anderer Personen angewiesen zu sein.

## 2. Das Williams-Beuren-Syndrom

Das Williams-Beuren-Syndrom, welches auch durch die Buchstaben „WBS“ abgekürzt wird, ist benannt nach ihren Entdeckern Alois Josef Beuren und J. C. P. Williams. Erst im Jahr 1961 wurde das Williams-Beuren-Syndrom als Krankheit erkannt und der Öffentlichkeit als solche vorgestellt. Der australische Kardiologe J.C.P Williams hat zusammen mit seinem Team am Green Hospital in Auckland (Neuseeland) über Kinder mit ähnlichen Krankheitsbildern und ähnlichen phänotypischen Eigenschaften berichtet. Alle wiesen auch geistige Retardierungen auf, wodurch sich diese neue Krankheit von den bereits bekannten und sonst prognostizierten unterschied. Ungefähr zur gleichen Zeit wie J.C.P. Williams berichtete Alois Josef Beuren (1919 † 1984) in Deutschland an der Universität Göttingen von der gleichen Krankheit. Er ging sogar bei der Beschreibung noch etwas weiter als sein australischer Kollege, er beschrieb auch Zahnanomalien und Verengung der Lungenarterie und schrieb diese der neuen Behinderung zu. Dies ist auch der Grund, warum diese Behinderung im deutschsprachigen Raum als Williams-Beuren-Syndrom bezeichnet wird, während sie in der übrigen Welt eher unter dem Namen Williams-Syndrome bekannt ist. Es gibt unterschiedliche Angaben, mit welcher Häufigkeit das WBS bei neugeborenen Kindern auftritt, diese Zahlen schwanken von 1:50.000 bis hin zu 1:10.000<sup>1</sup>. Bei diesen Kindern sind einige phänotypische Merkmale vorhanden, die schon bei der Geburt und im Kleinkindalter auf eine Behinderung hinweisen. Solch ein phänotypisches Merkmal ist unter anderem die besondere Gesichtsform der betroffenen Patienten. Meistens wird diese Form als Elfen- oder Koboldgesicht bezeichnet, welche durch Gesichtsdysmorphien während der Schwangerschaft ausgelöst werden. Diese Gesichter zeichnen sich durch eine „abnorme Kleinheit des Schädels“<sup>2</sup> (Mikrozephalie) aus, wobei eine „Abflachung des Hinterkopfes und fliehende Stirn“<sup>1</sup> auftreten. Oft ist diese Mikrozephalie in Verbindung mit einer „unvollkommenen Ausbildung beziehungsweise Unterentwicklung“<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> vgl. Horst Romm/Klaus Sarmiski „Die phänotypischen Merkmale des WBS“

<sup>2</sup> Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke, S. 445

<sup>3</sup> Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke, S. 338

(Hypoplasie) des Mittelgesichtes anzufinden. Auch bei den Lippen treten Veränderungen auf; es finden sich „Einbuchtungen in der Mitte der Oberlippe“<sup>1</sup> (Philtrum) und auch die Nase ist von Dysmorphien betroffen. Ihre Nasenlöcher sind „nach vorn gelegen“<sup>2</sup>. Auffällig bei diesen Kindern ist auch ein Schielen in der Kindheit, was jedoch oft durch Pflaster auf einem Auge im Jugendalter ausgeglichen werden kann. Viele WBS Patienten sind auch auf eine Sehhilfe angewiesen, da eine Fehlbildung im Auge vorliegt. Weiterhin auffällig ist Kleinwuchs, der wie die anderen Eigenschaften durch einen Gendefekt ausgelöst wird. Doch dazu später mehr bei den genetischen Ursachen. Ein weiteres ebenfalls sehr auffälliges Merkmal sind die Zahnanomalien. Dabei treten oft große Lücken zwischen den einzelnen Zähnen auf, die auch durch das Tragen einer Klammer nicht behoben werden können. Menschen, die von dem Williams-Beuren-Syndrom betroffen sind, sind auch im normalen Leben von einem gesunden Menschen zu unterscheiden. Während in der Säuglingszeit, in der Kindheit und im Jugendalter Wachstumsstörungen vorliegen und diese Menschen oft etwas zurückgeblieben erscheinen, treten die typischen Alterserscheinungen, wie zum Beispiel graue Haare, faltige Haut oder aber auch raue und heisere Stimme bereits recht früh bei Williams-Beuren-Patienten auf. Dagegen ist die Lebenserwartung durchschnittlich, das heißt auch wenn diese Menschen früher altern, sterben sie nicht früher. Auffällig ist auch die Freundlichkeit der Menschen, die unter WBS leiden. Diese Menschen gehen offen auf andere Menschen zu und beginnen mit ihnen ein Gespräch. Oft ist es, wenn man einmal von den äußeren Merkmalen, wodurch diese Patienten zu erkennen sind absieht, schwer diese von anderen zu unterscheiden, da sie sehr deutlich sprechen und auch über einen großen Wortschatz verfügen. Was auch recht eigenartig scheint und fast nur bei Behinderten mit dem Williams-Beuren-Syndrom auftritt ist die Fähigkeit, Dinge recht genau zu beschreiben, jedoch nicht plastisch darstellen zu können. Dazu wird oft ein Beispiel von einem jungen Mädchen genommen. Sie leidet unter WBS, hat einen Intelligenzquotient von 49 und sie sollte bei einem Test einen Elefanten

---

<sup>1</sup> Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke, S. 537

<sup>2</sup> Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke, S. 720

zeichnen. Später sollte sie noch einiges dazu erklären. Auf dem gemalten Bild war der Elefant jedoch fast nicht zu erkennen, die Beschreibung dieses Tieres war jedoch sehr umfangreich und detailliert<sup>1</sup>. Diese Fähigkeit zeigen viele Betroffene auf, wie zum Beispiel auch die Fähigkeit, Menschen schnell wiederzuerkennen. Weiterhin auffällig ist, dass diese Menschen sehr musikalisch sind. Betroffene Patienten haben oft ein großes musikalisches Können und ihnen fällt es beispielsweise auch relativ leicht, schwere Taktarten zu klopfen. Natürlich gibt es auch hierbei Ausnahmen von der Regel, aber es gibt viele WBS-Patienten, die diese Fähigkeit aufweisen. Untersuchungen im Gehirn jener Menschen ergaben, dass die Regionen, die für das Sprachvermögen und das Hören zuständig sind, sehr groß ausgebreitet sind. Sie sind oft größer als bei einem gesunden Menschen und sind in manchen Fällen sogar so groß wie die eines Berufsmusikers. Daher kann es zum Teil auch vorkommen, dass jene ein absolutes Gehör besitzen, was auch unter „normalen“ Menschen sehr selten vorkommt. Durch bestimmte Tests konnten die Forscher nachweisen, dass diese musikalischen Fähigkeiten überwiegend über die linke Gehirnhälfte gesteuert werden. Bei anderen Untersuchungen wurde unter anderem auch festgestellt, dass WBS-Patienten einen Nervenschaltkreis im Hinterkopf nicht verwenden konnten, jedoch dies auch nur bei bestimmten geforderten Aufgaben. Bei einer anderen Aufgabe wollte man feststellen, welche Gehirnregion bei Aufgaben aus dem sprachlichen und grammatikalischen Feld mehr genutzt wird. Erstaunlicherweise benutzen aber Betroffene des Williams-Beuren-Syndroms die linke und die rechte Gehirnhälfte gleich oft bei dieser Art von Aufgaben. Bei einem gesunden Menschen wird dagegen eher die linke Hirnhälfte, als die rechte aktiv. Daraus schlossen die Forscher, dass sich die linke Hälfte nicht auf Sprache spezialisiert hat. Genau anders ist es, wenn es um das Erkennen von Gesichtern geht. Hier ist es die rechte Gehirnhälfte, die bei gesunden Menschen benutzt wird, wenn man andere Personen erkennt; bei diesen Behinderten jedoch die linke. Daraus ergab sich der Schluss, dass das Gehirn versucht durch neue Schaltkreise die

---

<sup>1</sup> Vgl. <http://www.simmformation.de/html/williams-syndrom.html>;  
[http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article\\_id=573491  
&page=fe\\_seiten](http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article_id=573491&page=fe_seiten)

nicht vorhandenen zu ersetzen, damit es trotzdem funktionieren kann. Dies gelingt jedoch nicht in allen Fällen und dadurch sind die geistigen Behinderungen zu erklären, die auch bei dem Williams-Beuren-Syndrom auftreten

### **3. Die genetischen Ursachen**

Jeder Körper besteht aus 23 Chromosomenpaaren und aus insgesamt 46 einzelnen Chromosomen. Von diesen 46 sind wiederum 2 geschlechtsspezifische. Bei der Frau zum Beispiel gibt es 2 „X“ Chromosome (XX) und beim Mann ein „X“ und ein „Y“ Chromosom (XY). Diese geschlechtsspezifischen Chromosomen nennt man „Gonosomen“, die 44 anderen, die körperspezifisch sind, das heißt also für bestimmte Eigenschaften einer Person, wie zum Beispiel Augenfarbe, Haarfarbe u.ä., werden Autosome genannt. „In den Chromosomen ist die gesamte genetische Information für die Entwicklung und Funktion der Zellen enthalten“ (<http://home.t-online.de/home/horst.romm/lit/fish2.htm>), daher sind diese enorm wichtig und bereits kleinste Veränderungen haben große, zum Teil verheerende Wirkungen. Es gibt zur Zeit zwei Theorien, die die Entstehung des Williams-Beuren-Syndrom erklären: Die eine besagt, dass eine Spontandeletion während der Meiose, also der Bildung der Keimzellen eines Elternteiles für den Verlust Genmaterials auf einem der beiden 7-er Chromosomen verantwortlich ist. (vgl. Horst Romm/Klaus Sarmiski „Die phänotypischen Merkmale des WBS“) Doch Howard M. Lenhoff, der Vizepräsident der Williams Syndrome Foundation, sagt ganz klar „das Williams Syndrom entstand bei der Zeugung.“ (<http://www.wbs-bayern/lit/facts5.htm>). Dies ist auch noch einmal in einem Artikel in der WBS Umschau von 1996 unter dem Titel „Williams-Beuren-Syndrom Was ist das eigentlich?“ erläutert. Dort steht unter anderem: „Das Williams-Beuren-Syndrom entsteht meistens spontan bei der Zeugung“ (WBS Umschau Nr. 19/1996, Seite 4). Das würde bedeuten, dass eine Mikrodeletion bei der Vereinigung von Eizelle und Spermium entstand. Durch diese Mikrodeletion ist ein Stück Erbmaterial auf dem Chromosom 7 verloren gegangen. Jedoch nur auf einem der beiden Chromosome 7. Auf dem anderen liegt keine Deletion vor und dieses funktioniert ohne Fehler und produziert auch

alle nötigen Proteine, die durch die entsprechenden Gene codiert werden. Bei vielen Betroffenen des Williams-Beuren-Syndrom, nahezu bei 95%, tritt auch eine supralvalvuläre Aortenstenose auf. Eine supralvalvuläre Aortenstenose ist „eine Oberhalb der Organklappe“<sup>1</sup> „angeborene oder erworbene Verengung der Aorta infolge Einengung des Aortenklappenansatzringes oder infolge Verwachsung der Aortenklappenränder“<sup>2</sup>. Diese tritt auf, weil das für die Elastizität nötige Gen Elastin nicht genügend Proteine herstellt und der Körper somit nicht in der Lage ist, alle Organe genügend zu dehnen. Dadurch erkannten die Forscher ein Fehlen dieses Elastin-Gens. Bestätigt wurde dies durch weitere Probleme bei Organen, die sich dehnen müssen und durch eine hohe Bruchneigung. Dadurch ließ sich auch die frühzeitige Faltenbildung, wie unter 2. beschrieben, erklären. Durch das Fehlen des Elastin-Gens ließen sich diese Umstände erklären, aber auf die Frage warum Betroffene des Williams-Beuren-Syndroms auch unter geistiger Retardierung litten, hatte man noch keine Antwort. Die einzige Möglichkeit, die dieses erklären konnte, war, dass nicht nur das Stück auf dem das Elastin-Gen war fehlt, sondern auch noch die Umgebung davon.

## Chromosom 7      Bande 7q11,23



Dadurch untersuchten die Forscher das Chromosom 7 genauer und fanden tatsächlich auf dem anderen Teil dieses Chromosoms, auf dem keine Gene fehlten, weitere und nicht nur das Elastin. Zu diesen weiteren Genen zählen unter anderem „LIM-Kinase 1, FZD3, RFC2 und WSCR1“ ([http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article\\_id=573491&page=fe\\_seiten](http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article_id=573491&page=fe_seiten)). Diese sind wiederum im Gehirn aktiv und durch ihr Fehlen könnte die geistige Retardierung zu erklären sein (vgl. [http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article\\_id=573491&page=fe\\_seiten](http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article_id=573491&page=fe_seiten)). Jedoch weiß man auch heute noch nicht genau, welche Aufgabe die einzelnen Gene im Einzelnen haben. Man kann also nicht eindeutig sagen Gen xy ist für die

---

<sup>1</sup> Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke, S. 662

<sup>2</sup> Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke, S. 109



geistige Entwicklung zuständig, während Gen xyz die körperliche Belastbarkeit steuert. Jedoch haben die Forscher einige Vermutungen. So vermuten sie zum Beispiel, dass das Enzym LIM-Kinase 1 mit der Fähigkeit räumliche Beziehungen zu erfassen zusammen hängt (vgl. [http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article\\_id=573491&page=fe\\_seiten](http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article_id=573491&page=fe_seiten)). Damit könnte man erklären, warum ein Fehlen dieses Gens, welches zusammen mit dem Elastin fehlt, zu den Problemen bei Behinderten mit dem WBS der räumlichen Wahrnehmung führt oder aber auch warum sie alltägliche oder bekannte Dinge, wie in dem erwähnten Beispiel mit dem Elefanten, der von einem jungen Mädchen gezeichnet werden sollte, nicht zeichnen können. Abschließend kann man sagen, dass die Behinderung des Williams-Beuren-Syndromes „autosomal dominant vererbt wird“ (WBS Umschau Nr. 16/1995, Seite 3)

#### **4. Diagnose Technik**

Wie schon erwähnt, wird das Williams-Beuren-Syndrom durch eine Deletion auf einem Arm des Chromosoms 7 hervorgerufen. Diese Deletion ist jedoch zu klein, um sie mit Lichtmikroskopen zu sehen, geschweige denn zu untersuchen. Daher wendet man heute, sobald ein Verdacht auf diese Art der Behinderung vorliegt andere molekularbiologische Techniken an. Dazu zählt auch der „FISH-Test“. Das Wort „FISH“ steht dabei für „Fluoreszenz in situ Hybridisierung“. Mit eben diesem Test kann die Deletion an dem Chromosom 7 in der Region beziehungsweise direkt um das Elastin-Gen nachgewiesen werden. Der Test funktioniert auf folgende Art und Weise: Zuerst muss man der betroffenen Person Blut abnehmen, damit ein Test überhaupt durchgeführt werden kann. Diese Blutprobe wird dann in einem Labor mit einer DNS-Sonde untersucht. Dabei setzt sich diese Sonde an ein Gen, in dem Fall der DNS-Sonde, die zur Überprüfung des WBS eingesetzt wird, setzt sie sich an das Elastin-Gen und dort geht sie eine Bindung mit dem entsprechenden Gen ein. Man kann nur eine Sonde pro Gen nehmen, da diese speziell für die entsprechenden Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin) des jeweiligen Gens bestimmt sind. Dort angelangt geht sie eine komplementäre Basenpaarbindung ein. Diese

Basenpaarbildung nennt man auch Hybridisierung. Dann wird ein Fluoreszenzfarbstoff freigesetzt, der eindeutig anzeigt, dass an dieser Stelle eine Basenpaarbildung stattgefunden hat. Dadurch kann man zweifelsfrei feststellen, ob ein bestimmtes Gen vorhanden ist oder nicht. Falls dieses Gen nicht an der Stelle vorhanden ist, kann die Sonde keine Basenpaarbindung eingehen, nicht leuchten und somit wäre dann geklärt, dass dieses Gen fehlt. Diese Methode wird zur eindeutigen Klärung der Frage, ob ein Kind unter dem Williams-Beuren-Syndrom leidet, eingesetzt.

## **5. Das Leben eines WBS-Patienten**

Mein Bruder Wolfgang Matheis leidet, wie es bei dieser Krankheit üblich ist, seit seiner Geburt unter dem Williams-Beuren-Syndrom. Doch dieses Syndrom ist nicht direkt bei der Geburt festgestellt worden. Wolfgang ist im Simmerather St. Brigida Krankenhaus per Kaiserschnitt auf die Welt gekommen und dabei hatte er zwar die typischen Eigenschaften, die bereits unter 2. „Das Williams-Beuren-Syndrom“ beschrieben wurden, doch diese sind damals keinem Arzt aufgefallen. Erst als ich geboren wurde, wurde die Behinderung prognostiziert. Aber auch nicht im Simmerather Krankenhaus, sondern im Klinikum der TH in Aachen. Dorthin musste ich, weil ich vom sogenannten „Krippentod“ betroffen war. Als ich dann dort im Klinikum lag, kam mich auch Wolfgang besuchen und dabei ist er sofort Prof. Dr. Habedank aufgrund seiner eisernen Stimme und dem Elfengesicht aufgefallen. Daraufhin wurden zahlreiche Untersuchungen an ihm durchgeführt und letztendlich kam man zu der Diagnose: Williams-Beuren-Syndrom. Durch die Diagnose der Behinderung hat sich viel für meine Eltern verändert. Zuerst einmal brach ein gewisses Bild, was Eltern von ihren Kindern haben, zusammen, doch sie lernten schnell mit der Behinderung zu leben und Wolfgang nach seinen Möglichkeiten entsprechend zu fördern. Mit 3 ½ Jahren begann neben dem Sonderkindergarten für Behinderte der Lebenshilfe in Aachen eine Sprachtherapie (Logopädie), bei der sie mit Wolfgang jede Woche einmal nach Stolberg fahren mussten. Als er circa 4 Jahre alt war, sind meine Eltern auf eine Annonce in einer medizinischen Zeitung gestoßen. Die Annonce war von Herrn Wandschneider und zwei Familien verfasst worden, deren Kinder

ebenfalls unter dem WBS litten. Es war ein Aufruf um ein erstes Treffen betroffener Familien in Hannover zu veranstalten. Meine Eltern sind daraufhin nach Hannover gefahren, um an diesem Treffen teilzunehmen, betroffene Familien zu treffen und um etwas zu lernen, wie man mit der Behinderung umgehen soll. Nach diesem Treffen sollten noch ein paar weitere folgen, bis dann schließlich im Alter von 5  $\frac{3}{4}$  Jahren ein großes in Kiel stattfinden sollte. Dort wurden die WBS-Kinder von Dr. Pankau untersucht und die Eltern gründeten den Bundesverband Williams-Beuren-Syndrom. In seinem Leben bekam Wolfgang verschiedene Therapien wie die bereits erwähnte Logopädie, Krankengymnastik, die er auch heute noch bekommt, damit er nicht zu steif wird, Ergotherapie und Hippotherapie, die ihm sehr viel brachte. Dadurch wurde er ruhiger und konzentrierter. Von 1990 bis 2001 ging mein Bruder dann schließlich in die „rheinische Schule für Körperbehinderte in Aachen-Kalverbenden“. Zu Ende der Schulzeit nahm er an einem Praktikum in der „Werkstatt für Behinderte Menschen“ (WfbM) in Eschweiler teil. Dort war Wolfgang in der Gartengruppe, was ihm viel Spaß bereitete. In diese wurde er dann auch nach seiner Schulentlassung übernommen und dort arbeitete er bis zum April 2004; seit dem arbeitet er in Imgenbroich in der dortigen Behindertenwerkstatt der Caritas in der Metallverarbeitung. Dort müssen die Behinderten verschiedene Arbeiten verrichten, wie zum Beispiel Metallschienen passend schneiden und durchbohren und später verpacken. Diese Produkte werden dann in der Automobilindustrie, dem Fensterbau und anderen Industriezweigen verwendet. Mein Bruder arbeitet zudem noch als Hausmeister in der WfbM Imgenbroich. Dabei muss er dann verschieden Arbeiten, wie Rasen mähen oder Laub aufsammeln.

Doch wie sieht die Zukunft von Wolfgang aus? Das ist eine Frage, die man nicht einfach so beantworten kann, da es zu ungewiss ist, was passieren wird. Daher sind die folgenden Möglichkeiten nur Überlegungen und noch keinerlei Pläne. Eine Möglichkeit wäre, dass mein Bruder irgendwann in ein Behindertenheim zieht. Dort wäre er dann die ganze Zeit betreut und müsste sich nicht um notwendige Dinge, wie zum Beispiel Einkaufen und Essen kochen kümmern, das würde dann alles für ihn erledigt. Eine andere Möglichkeit wäre, dass er in ein „betreutes Wohnen“ einzieht. Dann hätte er mehr Freiräume aufgrund der eigenen Wohnung. Der Nachteil hierbei besteht allerdings darin,

dass er sich dort komplett selbst versorgen muss und daher auf sehr viel Hilfe angewiesen ist.

Doch bereits heute ist er auf Hilfe angewiesen. Dies beginnt beim Aufstehen morgens und endet beim Schlafengehen abends. Über den ganzen Tag benötigt er Hilfestellungen. Morgens zum Beispiel muss man ihn Waschen, die Zähne putzen und die Kleidung zurecht legen. In der Werkstatt, in der er von 8 bis 16 Uhr beschäftigt ist, bekommt er mittags eine warme Mahlzeit, hat in der Zwischenzeit mehrere Pausen und bekommt Hilfestellungen bei den Arbeiten, die er allein nicht verrichten kann. Im Nachmittag muss man ihn dann wieder umziehen, abends duschen und ihm etwas zu essen machen. Die Freizeit, in der er sich alleine beschäftigt, verbringt mein Bruder mit dem Hören diverser CDs und dem durchblättern von Zeitschriften, zum Beispiel über das THW, in dem er am Wochenende tätig ist; dort nimmt er jedoch nicht an den Einsätzen teil.

## **6. Schluss**

Ich hoffe, dass ich durch diese Arbeit einen kleinen Einblick in das Thema „Williams-Beuren-Syndrom“ liefern konnte. Diese Krankheit ist eine sehr spezielle Behinderung und kommt dementsprechend auch sehr selten vor. Meine Informationen habe ich größtenteils aus dem Internet genommen, wobei dies zum Teil auch recht schwierig war, da auf einer Site etwas anderes stand, als auf der nächsten. Daher habe ich mir zusätzlich noch einige Unterlagen von meinen Eltern geholt. Diese sind Mitglied und Mitbegründer des Bundesverbandes Williams-Beuren-Syndrom und erhalten dadurch die Zeitschrift des Verbandes „Umschau“. Darin sind ebenfalls einige interessante Artikel zu finden gewesen, die ich auch in diese Arbeit hab einfließen lassen. Des weiteren habe ich die Zeitschrift „eine Orientierungshilfe für Pädagogen“, die von der Regionalgruppe Bayern-Süd herausgegeben wurde, zu Hilfe genommen. Darin war ein sehr interessanter Artikel über die phänotypischen Eigenschaften der Behinderten enthalten.

## Literaturverzeichnis:

- Das Williams-Beuren-Syndrom - Eine Orientierungshilfe für Pädagogen (Hrsg.: Regionalgruppe Bayern-Süd)
- Umschau; Zeitschrift des Bundesverbandes Williams-Beuren-Syndrom e.V. Nr. 19/1996
- Umschau; Zeitschrift des Bundesverbandes Williams-Beuren-Syndrom e.V. Nr. 16/1995
- Duden, das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke 4. Auflage
- <http://www.wbs-bayern/it/index.html>
- <http://www.humangenetik.gwdg.de/Seiten/Infoblatt%20Williams-Beuren.html>
- <http://flexicon.doccheck.com/Williams-Beuren-Syndrom>
- <http://www.simmformation.de/html/williams-syndrom.html>
- [http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article\\_id=573491&page=fe\\_seiten](http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article_id=573491&page=fe_seiten)

## Internetartikel:

Williams-Beuren-Syndrom und Hirnfunktionen [01.02.1998]

**Anhand einer kaum bekannten Erbkrankheit, die außer körperlichen Beeinträchtigungen eine merkwürdige Mischung geistiger Schwächen und Stärken bedingt, sucht man neue Aufschlüsse über die Organisation des menschlichen Gehirns zu gewinnen.**

Eine Heranwachsende mit einem Intelligenzquotienten (IQ) von nur 49 sollte einen Elefanten zeichnen und erzählen, was sie darüber wußte. Auf der Skizze war der Dickhäuter fast nicht wiederzuerkennen, seine Beschreibung aber fiel beeindruckend detailreich aus, geradezu poetisch (Bild 1 rechts unten).

Solche sprachlichen Fähigkeiten sind recht typisch für Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom, einer seltenen genetisch bedingten Erkrankung, die erst seit einiger Zeit die Aufmerksamkeit von Wissenschaftlern verschiedener Fachrichtungen auf sich zieht. Davon Betroffene weisen zwar nicht alle die gleichen, aber doch oft ähnliche Stärken und Schwächen auf. Überwiegend werden sie als leicht bis mäßig geistig behindert eingestuft; in Standardtests, mit denen man den IQ bestimmt, schneiden sie im allgemeinen unter Durchschnitt ab. Im Lesen, Schreiben und Rechnen sind sie gewöhnlich schlecht, verblüffen aber mit bestimmten anderen Fähigkeiten - so außer mit ihren verbalen Ausdrucksmöglichkeiten auch beim Wiedererkennen von Personen am Gesicht. Generell scheinen sie einfühlsam, gesprächsfreudig und umgänglich zu sein. Einzelfällen nach zu urteilen verfügen einige zudem über erstaunliche musikalische Fähigkeiten (Bild 1 links). Auf andere Aufgaben

können sie sich meist nur kurze Zeit konzentrieren, doch beim Musikhören sowie beim Erlernen und Spielen eines Instruments entwickeln sie oftmals erstaunliche Ausdauer. Noten vermögen solche Menschen in der Regel nicht zu lesen, aber manche haben ein fast oder sogar vollkommen absolutes Gehör und ein unglaubliches Rhythmusgefühl; ein Junge lernte zum Beispiel schnell, auf einer Trommel mit einer Hand den schwierigen 7/4-Takt zu schlagen, während die andere im 4/4-Takt blieb. Etliche andere können noch nach Jahren beispielsweise Melodien und Strophen langer Balladen wiedergeben; einer trägt sogar Lieder in 25 Sprachen vor. Bei viel Erfahrung singen Talentierte auch mehrstimmig im Chor, improvisieren instrumental oder dichten ohne weiteres Liedertexte. Aufgrund solcher Fälle wurden vor einiger Zeit erstmals Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom systematisch auf ihre Musikalität untersucht. Demnach können die Jungen und Mädchen Melodien gut unterscheiden; außerdem sind sie erheblich mehr als gesunde Gleichaltrige an Musik interessiert und sprechen viel stärker gefühlsmäßig darauf an. Ein solches Kind sagte einmal: "Musik ist meine liebste Art zu denken." Für Forscher interessant ist das Syndrom unter anderem auch, weil man sich von der Untersuchung der merkwürdigen Leistungsdiskrepanzen neue Aufschlüsse über die Organisation und Anpassungsfähigkeit unseres Gehirns verspricht. Einige Teams versuchen, im Gehirn von Patienten Besonderheiten aufzuspüren und herauszufinden, wie diese sich auf Intelligenz und andere Leistungen auswirken. Weitere Gruppen arbeiten daran, die zugrundeliegenden genetischen Anomalien im Detail aufzuklären. Wie man seit 1993 weiß, fehlt einem der beiden Exemplare von Chromosom Nummer 7 in jeder Körperzelle ein winziges Stück mit Platz für mindestens 15 Gene. Nachdem einige der darauf gelegenen Erbfaktoren mittlerweile identifiziert sind, kann man nun der Frage nachgehen, auf welche Weise ihr Verlust bereits bekannte neuroanatomische und sonstige Besonderheiten hervorruft. Dieser fachübergreifende Ansatz zur Erforschung des Williams-Beuren-Syndroms - von den Genen zur Neurobiologie und letztlich zum Verhalten - könnte beispielhaft klären helfen, wie Gene Entwicklung und Funktion unseres Gehirns beeinflussen. Auch in medizinischer Hinsicht sind die Studien von Interesse. So gibt der Ausfall zumindest eines der identifizierten Gene bereits Aufschluß, warum die meisten Patienten an bestimmten körperlichen Gebrechen leiden. Ein darauf fußender Gentest erleichtert die Frühdiagnose des Syndroms, so daß man betroffenen Kindern von klein auf helfen kann, ihr Entwicklungspotential in vollem Umfang auszuschöpfen. (Selbst Mediziner waren bis vor einiger Zeit kaum mit dem Krankheitsbild vertraut; dies und das Fehlen zuverlässiger Nachweisverfahren haben das prompte Erkennen erschwert.) Der Gentest erlaubt zudem eine vorgeburtliche, wenn auch nicht gänzlich spezifische Diagnose.

### **Langsam wachsendes Wissen**

Typische Ausprägungen des Williams-Beuren-Syndroms, mit dem weltweit schätzungsweise jeweils eines von 20000 Kindern zur Welt kommt, sind anscheinend bereits im Volkswissen überliefert: Sie könnten - wie einer von uns (Lenhoff) aufgrund ethnologischer Untersuchungen schließt - zu einigen der uralten Volksmärchen über Elfen, Kobolde und andere Zauberwichte inspiriert haben (siehe Kasten auf Seite 67). In der Medizin hingegen wurde das Leiden erst vor knapp 40 Jahren an einer Kombination gewisser Symptome als eigenständiges Krankheitsbild erkannt. Im Jahre 1961 berichteten der Herzspezialist J. C. P. Williams und seine Mitarbeiter am Green-Hospital in Auckland (Neuseeland) über vier Kinder mit mehreren auffälligen

Gemeinsamkeiten: ähnlichen Herz-Kreislaufanomalien, insbesondere einer mäßigen bis starken Verengung der Hauptschlagader dicht oberhalb der Aortenklappe, einem sogenannten Elfen- oder Koboldgesicht (geprägt von einer nach oben weisenden Nase mit flacher Wurzel und kleinem Kinn) und geistiger Behinderung. Unabhängig davon veröffentlichte wenig später Alois J. Beuren mit seinen Mitarbeitern an der Universität Göttingen ebenfalls eine Beschreibung des Syndroms und ergänzte sie in der Folge um weitere charakteristische Zeichen wie auffällige Zahnanomalien und eine Verengung der Lungenarterien (sie tritt in mehr als 80 Prozent der Fälle auf). Da Beuren erstmals das Vollbild dieser Erkrankung darstellte, hat man sie im deutschen Sprachraum - anders als im englischen - später auch mit seinem Namen versehen. Mittlerweile sind weitere Merkmale und Probleme bekannt, die mehr oder weniger häufig mit dem Leiden einhergehen. Manche machen sich schon in sehr frühem Lebensalter bemerkbar. Nicht selten haben Säuglinge dann Schwierigkeiten mit dem Saugen, leiden an Magenschmerzen, Verstopfung und Durchfällen oder bekommen einen Bruch (eine Hernie). Außerdem können Schlafstörungen, Reizbarkeit und Koliken auftreten, verursacht manchmal durch ein anderes häufiges Krankheitszeichen: einen erhöhten Calciumspiegel im Blut. Wenn die Kinder heranwachsen, wird ihre Stimme rauh und heiser, und ihre körperliche Entwicklung erweist sich wie die geistige fast immer als verzögert. So können sie einer Studie zufolge erst mit durchschnittlich 21 Monaten laufen und gehen dann oft nur auf den Fußballen, in der Regel mit einer gewissen Unbeholfenheit, die sich nie verliert. Auch die Feinmotorik ist gestört. Ferner sind solche Menschen sehr geräuschempfindlich und im Vergleich zu ihren Altersgenossen oft klein; und schließlich scheinen sie vorzeitig zu altern (unter anderem bekommen sie relativ früh graue Haare und eine faltige Haut).

### **Den Genen auf der Spur**

Vor rund fünf Jahren begann die immer genauere Beschreibung des Krankheitsbildes hinter genetischen Erkenntnissen zurückzutreten, unter anderem dank einer Studie an Personen ohne Williams-Beuren-Syndrom, aber mit einer supralvalvulären Aortenstenose, der erwähnten Verengung der Hauptschlagader. Bei einem Teil dieser Patienten schien das Leiden ererbt zu sein. Dort fanden Amanda K. Ewart und Mark T. Keating von der Universität von Utah in Salt Lake City, Colleen A. Morris von der Universität von Nevada in Reno sowie weitere Wissenschaftler, daß eines der beiden Exemplare des Gens für Elastin mutiert war; dieses Protein, dem Kollagen verwandt, ist Hauptbestandteil des elastischen Bindegewebes vieler Organe, die sich wie die Arterien, die Lunge, der Darm und die Haut oft dehnen und wieder zusammenziehen müssen. Da beim Falle des Williams-Beuren-Syndrom diese Aortenstenose verbreitet auftritt und wie bei ihrer erblichen Form weitere Organe und Gewebe beeinträchtigt sind, in denen es auf Elastizität ankommt, lag bei ihm das Mitwirken eines ähnlich gearteten Erbdefekts nahe. Und tatsächlich fehlte das Elastin-Gen auf einem der beiden Exemplare von Chromosom Nummer 7. Schädlich ist ein solcher Verlust wohl deshalb, weil beide Kopien gebraucht werden, damit das Protein in ausreichender Menge entsteht. Wie man heute weiß, ist er bei ungefähr 95 Prozent aller vom Williams-Beuren-Syndrom Betroffenen nachzuweisen. Die Forschergruppe war sich damals natürlich sogleich bewußt, daß eine verminderte Elastin-Produktion zwar verschiedene körperliche Beeinträchtigungen wie die supralvalvuläre Aortenstenose, Bruchneigung und frühzeitige Faltenbildung der Haut erklären

half, nicht aber die Kognitions- und Verhaltensauffälligkeiten. Wären alle Symptome des Williams-Beuren-Syndrom allein durch Mangel des einen Proteins verursacht, hätten auch jene Personen, die nur an erblicher supralvalvulärer Aortenstenose litten, einen niedrigen IQ aufweisen müssen. Wie die genaue Überprüfung der Chromosomen von Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom dann offenbarte, fehlten auch Abschnitte beidseits des Elastin-Gens; dem Umfang nach lagen hier wohl etliche weitere Gene. Davon hat man einige mittlerweile identifiziert (Bild 2 links). Die Gene LIM-Kinase 1, FZD3 und WSCR1 beispielsweise sind im Gehirn aktiv und könnten seine Entwicklung und Funktion beeinflussen, durch ihr Fehlen somit entsprechende Defekte verursachen. Welche Aufgaben die von ihnen codierten Proteine im einzelnen haben, ist allerdings noch nicht bekannt. Amanda Ewart und ihre Kollegen vermuten, das Enzym LIM-Kinase 1 (dessen Gen immer zusammen mit dem für Elastin verlorengelht) habe möglicherweise mit der Fähigkeit zum Erfassen räumlicher Beziehungen zu tun. Dies wäre eine Erklärung dafür, warum Personen mit Williams-Beuren-Syndrom selbst einfache, alltägliche Gegenstände kaum aus dem Gedächtnis zeichnen können (siehe Mitte des Kastens auf Seite 65). Ein weiteres auf dem verlorenen Abschnitt identifiziertes Gen, RFC2, codiert für ein Protein, das bei der Verdopplung der Erbsubstanz DNA mitwirkt; aber wie es zum Krankheitsbild beiträgt, ist bisher völlig offen. So gering die genetischen Kenntnisse über das Syndrom noch sind - die Entdeckung der Deletion im Chromosom 7 hat bereits praktischen Nutzen erbracht. Man kann nun den Müttern solcher Kinder versichern, daß nicht etwa von ihnen zu verantwortende Einflüsse während der Schwangerschaft die Krankheit hervorgerufen haben; vielmehr fehlte schon der befruchtenden Samen- oder der Eizelle zufällig das betreffende Stück DNA. Und die Erkenntnis, daß das Williams-Beuren-Syndrom bereits bei Defekt auch nur eines der beiden von Mutter oder Vater ererbten Chromosomen 7 auftritt, gibt gesunden Geschwistern betroffener Personen die Gewähr, in dieser Hinsicht unbelastet zu sein: Ihr Risiko, zufällig Kinder mit dieser Krankheit zu bekommen, ist nicht größer als das anderer Menschen. Schließlich kann man das mikroskopische Verfahren, mit dem die Deletion des Elastin-Gens ursprünglich aufgespürt wurde, nun in abgewandelter Form zu diagnostischen Zwecken einsetzen (Bild 2 rechts).

### **Das kognitive Profil**

Die noch nicht abgeschlossene genetische Analyse ergänzt die schon länger währenden Bemühungen, die charakteristischen neurobiologischen Kennzeichen des Syndroms dingfest zu machen. Diese Forschungen, an denen sich inzwischen mehrere Institute beteiligen, begannen vor rund 15 Jahren. Damals rief mich (Ursula Bellugi) eines Abends in meinem Labor am Salk-Institut für biologische Studien im kalifornischen La Jolla eine Frau an, die wußte, daß man sich hier mit den neurobiologischen Grundlagen der Sprache befaßte; ihre Tochter, erklärte sie, leide am Williams-Syndrom und könne vielleicht als Versuchsperson interessant sein. Das dreizehnjährige Mädchen hätte einen IQ von ungefähr 50, gelte als geistig behindert und lese und schreibe tatsächlich wie eine Erstkläblerin; beim Reden jedoch könne es sich sehr schön ausdrücken. Damals wie heute haben Wissenschaftler Schwierigkeiten, im Gehirn zwischen Steuerungsmechanismen der Sprache und solchen des Denkens zu unterscheiden, denn im allgemeinen gehen sprachliche Leistungen mit entsprechenden kognitiven einher, so daß sie schwer zu trennen sind. Daß diese Fähigkeiten bei dem Mädchen höchst



unterschiedlich entwickelt waren weckte die Hoffnung, die normalen Vorgänge eben durch Untersuchung eines Teildefizits jeweils für sich besser verstehen zu können. Deshalb traf ich mich von da an regelmäßig mit dem Mädchen. In der wissenschaftlichen Literatur, in der ich mich über die kognitiven Stärken und Schwächen beim Williams-Beuren-Syndrom kundig machen wollte, fand sich indes - von allgemeinen Behauptungen abgesehen - so gut wie nichts. Bevor man aber überhaupt daran denken konnte, jene Hirnbereiche und neuralen Vorgänge zu erfassen, die für die besonderen kognitiven Eigenschaften beim Williams-Beuren-Syndrom verantwortlich sind, brauchte man ein detaillierteres Profil der Leistungsmerkmale. Also entwickelte unser Team zunächst Tests, die Vergleiche sowohl mit gesunden Personen als auch mit einer anderen Gruppe geistig Behinderter ermöglichten: Menschen mit Down-Syndrom (die früher auch als Mongolismus bezeichnete Erbkrankheit beruht auf einem überschüssigen - dritten - Chromosom 21). Die Forschungsarbeiten dauern noch an. Wir untersuchen jeweils Gruppen Heranwachsender, die nach Alter, Geschlecht und IQ vergleichbar sind (beim Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom liegt der IQ zwischen 40 und 100, im Mittel aber bei etwa 60). Eines freilich wurde von Anfang an deutlich: Die Versuchspersonen mit Williams-Beuren-Syndrom hatten zwar deutliche Schwächen in den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten, sprachen aber spontan meist grammatikalisch einwandfrei. Insgesamt erbrachten sie in allen Aufgaben, die das Verstehen und Formulieren grammatikalisch richtiger Sätze erfordern, deutlich bessere Leistungen als die Probanden mit Down-Syndrom. Vielen gelang es sogar, relativ komplizierte englische Fragezusätze wie "doesn't she?" zu konstruieren und einer Aussage wie "Leslie likes fish" (Leslie mag gern Fisch) nachzustellen. Man muß dazu erst einmal die ursprüngliche Aussage nehmen ("Leslie likes fish"), das Subjekt durch das passende Fürwort ersetzen ("She likes fish"), dann ein konjugiertes Hilfsverb hinzufügen, verneinen und zusammenziehen ("She doesn't like fish"), das ursprüngliche Verb und das Objekt weglassen (so daß nur "She doesn't" übrigbleibt) und nun noch die Wortstellung umdrehen, so daß eine Frage entsteht ("...", doesn't she?"). Ferner stellten wir am Salk-Institut und später weitere Arbeitsgruppen bei Versuchspersonen mit Williams-Beuren-Syndrom oft einen größeren Wortschatz fest, als nach ihrem geistigen Alter zu erwarten war. Wenn sie etwa einige Tiere aufzählen sollten, nannten sie vielfach auch so exotische wie Yak, Chihuahua (eine Zwerghunderasse), Steinbock, Kondor und Einhorn. Im allgemeinen pflegten diese Probanden sogar lebhafter und ausdrucksvoller zu reden als gesunde Kinder. Auf geradezu amüsante Weise äußerte sich ihre Begabung, als sie zu einer nicht beschrifteten Bilderserie eine Geschichte erfinden sollten. Dabei variierten sie häufig Tonlage, Lautstärke, Wortlänge und Rhythmus, um die emotionale Wirkung ihrer Erzählung zu verstärken. Außerdem fesselten sie ihr Publikum viel stärker mit dramatischen Höhepunkten ("Und plötzlich - platsch!"; "Und Bumm!"; "Aaaach!"), als Personen mit Down-Syndrom es vermochten (siehe untere Hälfte des Kastens auf Seite- 65). Aufgrund der Redegewandtheit und Kontaktfreudigkeit überschätzt allerdings das Lehrpersonal unter Umständen das Urteilsvermögen solcher Kinder und fördert sie dann nicht, wie es angemessen und erforderlich wäre. Eine denkbare Erklärung für das gute verbale Ausdrucksvermögen wäre, daß der Defekt von Chromosom Nummer 7 - anders als das überzählige Chromosom 21 beim Down-Syndrom - nicht merklich gewisse Fähigkeiten mindert, welche die Sprachverarbeitung stützen. Dazu paßt der Befund anderer Wissenschaftler, daß das Kurzzeitgedächtnis für

Sprachlaute - das sogenannte phonologische Arbeitsgedächtnis, das offenbar erheblich zum Lernen und Verstehen von Sprache beiträgt - relativ wenig beeinträchtigt ist. Hinwiederum deuten neuere Untersuchungen an französischen und italienischen Betroffenen darauf hin, daß ihr Vermögen zur Konjugation von Verben sowie zur Geschlechtszuordnung und Pluralbildung nicht vollständig ausgebildet ist. (Französisch und Italienisch sind in dieser Hinsicht aufschlußreich, weil sie eine viel reichhaltigere, anspruchsvollere Morphologie als das Englische haben.) Demnach dürften die unbeeinträchtigten Hirnregionen und das intakte sprachliche Kurzzeitgedächtnis zwar viele verbale Fähigkeiten ermöglichen, aber für eine vollständige Beherrschung der Sprache unter Umständen nicht ausreichen. Krasse Defizite zeigen sich dagegen im typischen Fall bei Aufgaben, die visuelle Verarbeitung erfordern, wie dem Abzeichnen von Bildern. Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom haben damit aber oft andere Probleme als solche mit Down-Syndrom, was nahelegt, daß jeweils andere hirnanatomische Ursachen vorliegen. Ersteren kann es zum Beispiel unterlaufen, daß sie Einzelbestandteile des dargestellten Objekts beachten, nicht aber seine Gesamtgestalt; etwas Ähnliches kommt bei Patienten vor, die in der rechten Hirnhälfte einen Schlaganfall erlitten haben. Personen mit Down-Syndrom dagegen nehmen eher die Gesamtgestalt wahr, übersehen aber viele Details, ähnlich wie Patienten mit einem Schlaganfall in der linken Hirnhälfte (siehe Kastenmitte auf Seite 65). Nun ist die linke Hemisphäre bei den allermeisten Menschen für die Sprache besonders wichtig, die rechte dagegen eher für die visuellräumlichen Fähigkeiten. Darum könnte man im Falle des Williams-Beuren-Syndroms aus dem allgemeinen kognitiven Profil, das sich aus den verschiedenen Tests ergibt, auf Entwicklungsstörungen in der rechten Hirnhälfte schließen. Die emotionale Ausdrucksstärke der Betroffenen (die ebenfalls als Funktion dieser Hemisphäre gilt) läßt allerdings ebenso Zweifel an einer solchen doch zu simplen Interpretation aufkommen wie mindestens eine weitere bemerkenswerte Leistung: Wenn Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom sich Aufnahmen unbekannter Gesichter merken sollen (wiederum eine Aufgabe vermehrt für die rechte Hirnhälfte), schneiden sie sogar genauso gut ab wie Erwachsene aus der allgemeinen Bevölkerung.

### **Neuroanatomische Besonderheiten**

Für komplexere Verhältnisse sprechen auch Befunde am Gehirn, erhoben sowohl bei der Autopsie Verstorbener wie mittels Kernspintomographie am Lebenden (das Schnittbildverfahren stellt insbesondere Weichgewebe kontrastreich dar). Die Gruppe am Salk-Institut fand so anatomische Abweichungen, beispielsweise eine anomale Häufung von Neuronen im Bereich der visuellen Felder, die letztlich die visuellräumlichen Fähigkeiten beeinträchtigen. Nicht beeinträchtigt scheint hingegen ein neuronales Netzwerk, das Strukturen in den Stirn- und Schläfenlappen sowie im Kleinhirn umfaßt; in ihm ist demnach wohl ein anatomisches Korrelat für die unerwartet guten sprachlichen Fähigkeiten zu suchen. Im einzelnen zeigte sich, daß die Großhirnrinde bei Personen mit Williams-Beuren- oder Down-Syndrom insgesamt weniger Raum einnimmt als bei normalen Altersgenossen, daß aber in einzelnen Regionen deutliche Volumenunterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen. So sind die Stirnlappen und die limbischen Bereiche der Schläfenlappen bei Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom relativ besser ausgebildet (Bild 3). Dem limbischen System, das noch weitere Strukturen umfaßt, wird besondere Bedeutung unter anderem im Zusammenhang mit Emotionen und Gedächtnis zugeschrieben. Seine relativ gute Entwicklung

dürfte also einer der Gründe sein, warum diese Patientengruppe recht expressiv und einfühlsam ist. Auch ihr Kleinhirn, das Cerebellum, hat normale Größe, und ihr Neocerebellum (das als entwicklungsgeschichtlich jüngster Teil des Kleinhirns gilt) ist manchmal sogar mächtiger ausgebildet als das normaler Altersgenossen. (Beim Down-Syndrom hingegen erwies es sich als kleiner.) Dieser letzte Befund gewinnt besondere Bedeutung im Kontext anderer Forschungsergebnisse. Noch vor kurzem hielt man das Kleinhirn für jenen Teil des Zentralnervensystems, der hauptsächlich Gleichgewichtsreaktionen und Körperbewegungen koordiniert. Wie jedoch Steven E. Petersen und seine Kollegen von der Washington-Universität in Saint Louis (Missouri) mittlerweile herausgefunden haben, wird es auch aktiv, wenn man nach einem passenden Verb zu einem vorgegebenen Substantiv sucht (wie "sitzen" zu "Stuhl"). Zudem hatten entsprechende Tests an Patienten mit Kleinhirnverletzungen nicht nur motorische Störungen, sondern auch kognitive Defizite offenbart. Und wie man aus anatomischen Untersuchungen weiß, kommuniziert das Neocerebellum intensiv mit einem Teil der Stirnrinde, der - wie das Neocerebellum - bei Menschen größer ist als bei Menschenaffen. Da nur Menschen über eine echte Sprache verfügen, könnten beide Strukturen - so die Vermutung einiger Wissenschaftler - sich im Laufe der Evolution gemeinsam als Grundlage einer flüssigen Sprachverarbeitung entwickelt haben und deshalb von den gleichen Genen kontrolliert werden. Die relativ wenig beeinträchtigte Stirnrinde, das vergrößerte Neocerebellum und die recht flüssige Sprache von Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom lassen diese Vorstellung durchaus plausibel erscheinen - ebenso die, daß das Neocerebellum bei der Sprachverarbeitung mitspielt.

### **Musikalisches Gehirn**

Jüngst hat man auch anatomische Merkmale identifiziert, die eine Teilerklärung für das offenkundig gute Musikempfinden beim Williams-Beuren-Syndrom bieten könnten. So waren in den Schläfenlappen der wenigen bisher daraufhin untersuchten Gehirne die primäre Hörrinde und ein ihr benachbartes Sprachfeld - das Planum temporale, das vermutlich sowohl für das Sprachvermögen als auch für die Musikalität bedeutsam ist - überproportional vergrößert (Bild 3 unten). Mehr noch, dieses Feld ist zwar allgemein in der linken Hirnhälfte größer als in der rechten, aber bei manchen Personen mit Williams-Beuren-Syndrom hat es linksseitig Ausmaße, wie sie sonst eigentlich für Berufsmusiker typisch sind. In dieses Bild fügen sich auch gut Beobachtungen von Audrey Don von der Universität Windsor in Ontario (Kanada). Sie war es, die sich als erste wissenschaftlich mit den musikalischen Fähigkeiten beim Williams-Beuren-Syndrom beschäftigt hatte; und ihrer Ansicht nach sind das musikalische wie das sprachliche Talent der Betroffenen größtenteils darauf zurückzuführen, daß sie akustische Muster ungestört wahrnehmen - was wiederum bedeutet, daß auch die zugehörigen Hirnbereiche intakt sein sollten. Weitere Aufschlüsse über die Entwicklung des Gehirns unter Einfluß des Chromosomendefekts lieferten Vergleiche der elektrischen Aktivität bei bestimmten Anforderungen. Waren beispielsweise grammatikalische Fähigkeiten gefordert, wurde die linke Hirnhälfte normaler Menschen stärker aktiv als die rechte, wie bei sprachlichen Aufgaben zu erwarten. Bei Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom dagegen fiel die Reaktion auf beiden Seiten gleich stark aus - ein Indiz, daß die linke Hemisphäre sich nicht wie sonst auf Sprache spezialisiert hat. Und während bei normalen Erwachsenen im allgemeinen die rechte Hirnhälfte dominiert, wenn Gesichter zu erkennen sind, ist es bei Personen mit Williams-Beuren-Syndrom

genau umgekehrt. Derartige Beobachtungen sprechen dafür, daß in einem Gehirn-, dessen normale Entwicklungsvorgänge durcheinandergeraten sind, die Zuständigkeiten umverteilt werden, wobei neu ausgebildete Schaltkreise die Funktionen der gestörten, so gut es geht, übernehmen. Noch steht die Erforschung des Williams-Beuren-Syndroms ziemlich am Anfang; gleichwohl hat sie schon zur Klärung der Hirnorganisation beigetragen. Zudem läßt sie den generellen Befund "geistige Behinderung" in einem neuen Licht sehen: Ein niedriger IQ kann erstaunliche intellektuelle Teilfähigkeiten verschleiern. Das sollte dazu anregen, auch bei anderen als retardiert abgestempelten Menschen nach ungenutzten Potentialen zu suchen und sie zu fördern. Dazu müßten sich Wissenschaftler und die Gesellschaft allerdings die Mühe dazu machen.

### **Literaturhinweise**

Hemizygoty at the Elastin Locus in a Developmental Disorder: Williams Syndrome. Von A. K. Ewart und anderen in: Nature Genetics, Band 5, Heft 1, Seiten 11 bis 16, September 1993.

Cognitive and Neural Development: Clues from Genetically Based Syndromes. Von U. Bellugi, E. S. Klima und P. P. Wang in: The Lifespan Development of Individuals: Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial Perspectives: A Synthesis. Nobel Symposium. Herausgegeben von D. Magnusson. Cambridge University Press, 1996.

Real-World Source for the "Little People": The Relationship of Fairies to Individuals with Williams Syndrome. Von Howard M. Lenhoff in: Nursery Realms: Children in the Worlds of Science Fiction, Fantasy and Horror. Herausgegeben von Gary Westfahl und George Slusser. Universität von Georgia (im Druck).

**Ursula Bellugi, Frank Greenberg, Howard M. Lenhoff und Paul P. Wang**  
([http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article\\_id=573491&page=fe\\_seiten](http://www.wissenschaft-online.de/sixcms/list.php?article_id=573491&page=fe_seiten))

(September 2004) Als seltene Erbkrankheit ist das Williams-Beuren Syndrom (WBS) Genetikern schon seit gut 50 Jahren bekannt. Mit einem tiefen Blick ins Gehirn haben Forscher vom Nationalen Institut für Geistige Gesundheit (NIMH) in den USA nun jedoch Veränderungen im Denkorgan der Betroffenen sichtbar gemacht, welche die Denkschwächen der Patienten erklären können. Gleichzeitig liefern die mit Hilfe der Kernspintomografie angefertigten dreidimensionalen Detailkarten der Nervenbahnen Hinweise darauf, wie sich mit einem maßgeschneiderten Lernprogramm manche Probleme überwinden ließen. Wie der deutsche Andreas Meyer-Lindenberg und dessen Kollegen in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Neuron* (Bd. 43, S. 623, 2004) berichten, fanden sie einen Nervenschaltkreis im Hinterkopf, den Patienten mit Williams-Beuren Syndrom im Gegensatz zu gesunden Versuchsteilnehmern bei bestimmten Aufgaben nicht aktivieren konnten. Bei ihrer Untersuchung konzentrierten sich die Wissenschaftler auf die Unfähigkeit von Williams-Beuren Patienten, Objekte als Gefüge aus Einzelteilen zu erkennen und nach diesem "Puzzle-Prinzip" eine Kopie zu erstellen. So scheitern sie beispielsweise an der Aufgabe, einen Elefanten aus dem Gedächtnis zu zeichnen, obwohl sie das Tier sehr wohl präzise und mit einem großen Wortschatz beschreiben können. Außer mit diesem "räumlich-visuellen Konstruktionsdefizit" fallen WBS-Patienten auch durch ihre außerordentliche Freundlichkeit und eine Reihe körperlicher Defekte auf (siehe "Das Wichtigste in Kürze"). "Weil das WBS im Vergleich zu anderen geistigen Erkrankungen bereits sehr gut erforscht ist,

stellt das Leiden eine einzigartige Gelegenheit dar, um zu studieren, wie Gene unsere Fähigkeit beeinflussen, soziale und räumliche Welten zu konstruieren", meint der Leiter der Forschungseinrichtung, NIMH-Direktor Thomas Insel. In einem begleitenden Kommentar lobt den auch die renommierte WBS-Expertin Helen Tager-Flusberg von der Boston University School of Medicine die Untersuchung in den höchsten Tönen: Sie sei "bedeutsam, weil sie eine neue Ära in der Erforschung des Williams-Beuren Syndroms einläutet". Unter anderem könne man daraus lernen, daß das Gehirn dieser Patienten sich **nicht** völlig anders entwickle als bei Gesunden. Um herauszufinden, an welche Stelle des Gehirns die Problemverarbeitung ins Stocken gerät, musste Meyer-Lindenberg zunächst 13 besonders begabte Patienten finden - die "Einsteins unter den Betroffenen", nennt sie der Forscher. Durchschnittliche WBS-Patienten, deren Intelligenzquotient (IQ) etwa bei 60 liegt, wären für den Vergleich mit gesunden Probanden (sie haben einen IQ von etwa 100) ungeeignet gewesen, erklärte der Forscher. Während der Untersuchung mussten alle Versuchsteilnehmer in einem Kernspintomografen liegend spezielle Aufgaben lösen, wie etwa Puzzle-ähnliche Teile zu einem Viereck zu kombinieren, Gesichter zu erkennen oder gleichartige geometrische Objekte wie Kreise, Würfel und Dreiecke zu finden. Beide Gruppen nutzen dabei gleich stark eine Hirnregion, die den Objekten eine Bedeutung zuweist - der sogenannte "Was"-Schaltkreis. Eine eng benachbarte Anordnung von Nervenzellen - der "Wo"-Schaltkreis - wurde jedoch nur bei den gesunden Versuchsteilnehmern aktiv. Die WBS-Patienten waren demnach unfähig, die Lage der richtig erkannten Objekte zu bestimmen. Schließlich gelang es den Wissenschaftlern um Meyer-Lindenberg sogar, in enger Nachbarschaft zum "Wo"-Schaltkreis eine kleine Region zu orten, in der die WBS-Patienten eindeutig weniger Nervenzellen hatten. Alles deutet darauf hin, dass dieser Mangel an Nervenzellen dazu führt, daß die nachgeschaltete "Wo"-Region nicht genug Daten erhält. Die gute Nachricht lautet für Meyer-Lindenberg, daß sich dieses Defizit womöglich ausgleichen läßt: "Die Lage der Abnormalität legt eine Strategie nahe, um die Funktion der räumlich-visuellen Konstruktion zu verbessern", sagte er. Die fehlenden Nervenzellen wirken laut Meyer-Lindenberg wie eine Straßensperre. Diese Sperre sollte aber vorwiegend jene Reize betreffen, die nicht an Bewegungen gebunden sind. Daraus folgt, dass man den "Wo"-Schaltkreis bei WBS-Patienten womöglich doch über einen Umweg aktivieren kann, wenn den Betroffenen die (Lern-)Reize in bewegter Form präsentiert werden. Beispielsweise könnte man Personen, die die gedruckte Gebrauchsanweisung zum Zusammenbau eines Schrankes nicht verstehen, stattdessen einen kurzen Film zeigen. Auch andere Lerninhalte ließen sich mit dieser Strategie besser zugänglich machen, hofft Meyer-Lindenberg. In Zusammenarbeit mit seinen Kooperationspartnern solle dieser Ansatz nun auch in der Praxis mit einer kleinen Zahl von WBS-Kindern und -Jugendlichen erprobt werden. **[Quellen: Originalartikel in *Neuron* (Bd. 43, S. 623, 2004), Kommentar zum Artikel in *Neuron* (Bd. 43, S. 595, 2004), Pressemitteilung des NIMH, Gespräch mit Meyer-Lindenberg, Merck Manual, 17. Auflage, Harrison Online.]**

### **Williams-Beuren Syndrom: Das Wichtigste in Kürze**

Nach Angaben des Bundesverbandes Williams-Beuren Syndrom leben in Deutschland über 1500 Patienten mit der Krankheit, davon sind 80 Prozent

Kinder und Jugendliche, die zumeist schwer- oder schwerstpflegebedürftig sind. Ihnen fehlen bis zu 21 Gene, die hintereinander auf einem kleinen Stück Erbsubstanz des Chromosoms Nr. 7 liegen (links, rot). Die Folge ist unter anderem ein Defekt beim Vitamin D- Stoffwechsel, der zu 8-10fach erhöhten Blutwerten einer bestimmten Vitamin D-Variante führt. Die Betroffenen erleben deshalb in ihrer Kindheit eine vorübergehende Übersättigung des Blutes mit Kalzium (Hyperkalzämie), Auch leiden sie meist unter einer verengten Hauptschlagader (Aortenstenose), die neben der Geistesschwäche selbst und einem sogenannten "Elfengesicht" zu den Erkennungsmerkmalen des Williams-Syndroms zählen. Inzwischen weiß man, daß die Aortenstenose Folge einer verminderten Produktion des Eiweißes Elastin ist, dessen Bauplan ebenfalls auf dem Chromosom Nr. 7 liegt. Probleme beim Erfassen räumlicher Beziehungen erschweren WBS-Kindern das Lernen. Dazu kommt, dass die Kinder - ebenfalls als Folge einer veränderten Hirnentwicklung - meist sehr redegewandt und kontaktfreudig sind. "Deshalb unterschätzt das Lehrpersonal mitunter das Urteilsvermögen dieser Kinder und fördert sie nicht ausreichend", berichtet die WBS-Expertin Ursula Bellugi vom Salk-Institut nahe dem kalifornischen San Diego. Trotz ihres mittleren Intelligenzquotienten von etwa 60, der deutlich unter dem Bevölkerungsdurchschnitt von 100 liegt, haben viele WBS-Betroffene ein erstaunliches musikalisches Talent mit absolutem Gehör und großem Rhythmusgefühl. Eine weitere WBS-Expertin, Audrey Don von der Universität Windsor im kanadischen Ontario, glaubt, das musikalische und sprachliche Talent der Betroffenen sei darauf zurückzuführen, dass sie akustische Muster ungestört wahrnehmen.

(<http://www.simmformation.de/html/williams-syndrom.html>)

## **Williams-Beuren-Syndrom**

*Nach J.C. Williams, australischer Kardiologe und Alois Beuren, deutscher Kardiologe*

*Synonyme: Elfin-Face-Syndrom, WB-Syndrom, Williams-Syndrom*

*Abkürzung: WBS*

### **Definition**

Das **Williams-Beuren-Syndrom** ist eine seltene Erbkrankheit, die unter lebend geborenen Säuglingen mit einer Häufigkeit von 1:20.000 auftritt.

### **Ursache**

Der Erkrankung liegt ein Defekt auf Chromosom 7 zugrunde, bei dem das Elastin-Gen und weitere benachbarte Gene fehlen. Die Deletion des Elastin-Gens wird bei ca. 96 % aller WBS-Patienten gefunden.

### **Klinik**

Man findet charakteristische Gesichtsdysmorphien (Kobold-, Elfengesicht): Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom zeigen häufig eine leichte Mikrozephalie in Kombination mit einer Hypoplasie des Mittelgesichtes, ein langes Philtrum und nach ventral gerichtete Nasenlöcher; daneben treten Herzfehler (vor allem supravulväre Aortenstenosen) und geistige Retardierung auf. Die geistigen Fähigkeiten entsprechen denen eines idiot savant: WBS-Kinder zeigen oft einen eigenartigen Umgang mit Sprache und fangen in sehr frühem Alter an zu lesen (Hyperlexie). Einige Kinder verfügen darüber hinaus über ein absolutes Gehör.

## Diagnose

Die Diagnose erfolgt per Chromosomenanalyse mit Hilfe des FISH-Tests aus heparinisiertem Blut. Eine solche Diagnostik ist vor allem beim Vorliegen einer isolierten supralvalvulären Aortenstenose indiziert, um eine selektive Deletion des Elastin-Gens ( $\Delta 7q11.23$ ) von einem Williams-Beuren-Syndrom abzugrenzen; daneben empfiehlt sich eine Chromosomenanalyse bei geistiger Retardierung und Gesichtsdysmorphien.

## Therapie

Zur Zeit (2003) gibt es keine ursächliche Therapie des WBS. Die Therapie ist symptomatisch und beschränkt sich auf die Behandlung der im Krankheitsverlauf auftretenden Gesundheitsprobleme.

(<http://flexicon.doccheck.com/Williams-Beuren-Syndrom>)

## Informationsblatt

### Williams-Beuren-Syndrom (Williams-Syndrom)

Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom haben eine Entwicklungsverzögerung mit supralvalvulärer Aortenstenose, fazialen Dysmorphien (sog. Elfengesicht), tiefer heiserer Stimme, mentaler Retardierung und freundlichem Wesen. Die Häufigkeit wird auf mindestens 1/10 000 Neugeborene geschätzt. Das Williams-Beuren Syndrom wird hervorgerufen durch eine hemizygoten Deletion im Chromosom 7 (7q11.23), die das Elastin-Gen einschließt.

Bei isolierter supralvalvulärer Aortenstenose ohne weitere Merkmale des Williams-Beuren Syndroms findet man zu 5% eine Deletion im Elastin-Gen.

Details und Literatur zum **Williams-Beuren** Syndrom im OMIM-Katalog (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?194050>).

Der Nachweis bzw. Ausschluß der Mutation wird mittels Fluoreszenz- in situ Hybridisierung an Chromosomenpräparaten durchgeführt (Probenmaterial und Anmeldung).

([http://www.humangenetik.gwdg.de/Seiten/Infoblatt% 20Williams-Beuren.html](http://www.humangenetik.gwdg.de/Seiten/Infoblatt%20Williams-Beuren.html))

### Der FISH Test

Seit der ersten Beschreibung des Williams-Beuren-Syndroms in der Literatur wurde mit zytogenetischen Methoden nach der genetischen Ursache gesucht. Hierzu wurden lichtmikroskopisch gebänderte Chromosomen bei der Zellteilung (in Mitosen) aus Blutzellen (periphere Lymphozyten) auf strukturelle Auffälligkeiten hin untersucht. Die dabei gefundenen Auffälligkeiten variierten je nach Patient und ergaben kein einheitliches Bild.

Erst 1993 gelang es mit neuen molekulargenetischen Techniken nachzuweisen, daß die genetische Ursache für das Syndrom auf den Verlust von genetischem Material (einer Deletion) im Chromosom 7 zurückzuführen ist.

Hiervon betroffen ist in der Regel das Elastin-Gen und danebenliegende, benachbarte Gene in der Region 7q11.

Diese Deletion ist jedoch so klein, daß sie mit den klassischen lichtmikroskopischen Techniken nicht nachzuweisen ist. Mit Hilfe neuer molekularbiologischer Techniken läßt sich die Deletion heute sehr gut erforschen und der Erkenntnisstand wächst schnell. Derzeit wird von mehreren Arbeitsgruppen intensiv der Frage nachgegangen, wieviel genetisches Material bei den Personen mit WBS jeweils verlorengegangen ist. Es wird untersucht,

welche Unterschiede es zwischen den Betroffenen gibt, wie groß die Deletion ist, wie stark sie variiert und ob sie ihren Ursprung bei der Mutter oder dem Vater hatte.

Inzwischen gibt es soviel Erfahrung mit dem FISH-Test (FISH steht für Fluoreszenz in situ Hybridisierung), daß er sich sehr gut zur Diagnose bei dem Verdacht auf WBS eignet und auch immer häufiger von den genetischen Beratungsstellen eingesetzt wird. Es wird davon ausgegangen, daß über 95% der Personen mit dem klinischen Verdacht auf WBS eine Deletion im Chromosom 7 in der Region des Elastin-Gens haben, die mit dem FISH-Test nachgewiesen werden kann. Wegen seiner Bedeutung wird hier versucht, den Test in einer auch dem Laien verständlichen Form kurz darzustellen, ohne allzuviel genetische Grundkenntnisse vorauszusetzen (s. a. "Das erste Gen..."). Im klinischen Fachhandel werden inzwischen viele Arten von DNS-Sonden angeboten. Bei den DNS-Sonden handelt es sich um kleine Stücke Chromosomenmaterials (DNS), die mit verschiedenen Markern, z.B. Fluoreszenzfarbstoffen, gekoppelt sind. Die derzeit gebräuchliche DNS-Sonde zum Nachweis von WBS beinhaltet einen Bereich der DNS-Sequenz des Elastin-Gens.

In dem linken Bild wird schematisch gezeigt, wie eine DNS-Sonde mit einem Fluoreszenzfarbstoff auf einem Objekträger (in situ) mit den Chromosomen aus dem Blut der zu untersuchenden Person reagiert. Die Sonde lagert sich in der Region des Elastin-Gens auf dem Chromosom 7 an (sie hybridisiert). Diese spezifische Reaktion ist möglich, da jedes Gen eine eigene, charakteristische Sequenz der vier DNS-Bausteine (Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin) aufweist. Die DNS-Sonde findet nur hier das passende Gegenstück für eine Bindung.

Um ein möglichst sicheres Untersuchungsergebnis zu erzielen, wird in der Praxis meistens noch zusätzlich eine zweite DNS-Sonde eingesetzt (die Markierungen an den Chromosomenenden).

Wenn nun auf einem Chromosom die entsprechende Erbinformation verlorengegangen ist und somit eine Deletion vorliegt, kann die DNS-Sonde dort nicht binden und entsprechend ist an dieser Stelle kein leuchtendes Signal bei der mikroskopischen Analyse der Zellen beobachtbar. Eine qualitative Aussage zum Verdacht auf WBS wird somit möglich.

In den letzten Jahren wurden viele derartige DNS-Sonden für das Elastin Gen und die benachbarten Gene entwickelt. Dies kann im Einzelfall auch eine quantitative Analyse über Ausmaß und Herkunft der Deletion ermöglichen.

Derzeit geht man davon aus, daß in der Regel die Deletion auf dem Chromosom 7 spontan bei der Bildung der Keimzellen eines Elternteils neu entstanden ist. Eine genetische Veranlagung hierfür ist nicht bekannt. Der FISH-Test ist fast immer nur für das Kind im Ergebnis positiv und für die Eltern negativ.

Da die Spontanmutation sehr selten vorkommt, ist es entsprechend unwahrscheinlich, daß eine Familie 2 Kinder mit WBS hat (Ausnahme: eineiige Zwillinge) oder die Geschwister ebenfalls Kinder mit WBS haben werden. Eine Untersuchung der Geschwister mit dem FISH-Test ist nicht erforderlich und



erscheint nur angezeigt, wenn klinische Verdachtsmomente auf WBS vorliegen, die eine zusätzliche Abklärung erfordern. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, daß man den Geschwistern die Entscheidung über eine derartige Untersuchung bei Volljährigkeit selber überlassen sollte.

In einigen Fällen kann es vorkommen, daß jemand mit dem FISH-Test einen positiven Befund hat, jedoch nicht das WBS. Hier kann es sein, daß nur das Elastin-Gen fehlt. Es fehlen die typischen Gesichtszüge, die Lernschwäche, die Hyperkalzämie und andere charakteristische Merkmale des WBS. Der Verlust des Elastin-Gens verursacht die Probleme am Herzen und den Blutgefäßen. Es gibt Familien, in denen allein das fehlende Elastin-Gen vererbt wird und damit auch die Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS). Ebenso gibt es auch Kinder mit WBS, denen das Elastin-Gen fehlt und trotzdem keine Herzprobleme auftreten.

Der FISH-Test könnte im Prinzip auch in der Pränatalen Diagnostik während einer Schwangerschaft eingesetzt werden. Die Wahrscheinlichkeit für eine Familie, ein zweites Kind mit WBS zu bekommen ist jedoch sehr niedrig. Zudem sind mit der Untersuchung (Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie) Risiken verbunden. Bisher wurde in der Literatur nur in sehr wenigen Einzelfällen die familiäre Weitergabe der Deletion berichtet. Es wird jedoch davon ausgegangen, daß eine Person, die das Williams - Beuren - Syndrom hat, dieses mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% (1:1) an die Nachkommenschaft weitergibt.

Bei Bedarf wäre im konkreten Einzelfall diese Frage in einer genetischen Beratungsstelle abzuklären, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der auf einen zukommenden Entscheidungs- und Gewissenskonflikte.

(<http://www.wbs-bayern/lit/index.html>)

### **Das erste Gen, das direkt mit dem Williams Syndrom in Verbindung steht**

Eine wissenschaftliche Erklärung für WS Familien

von Howard M. Lenhoff,

Vizepräsident der Williams Syndrome Foundation, USA und

Professor für Entwicklungs- und Zellbiologie an der Universität von Kalifornien, Irvine

(übersetzt von Horst Romm)

### **Die Entdeckung - ein Verlust des Gens für Elastin durch eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 7:**

Dr. Colleen Morris und ihre Mitarbeiter haben schlüssig nachgewiesen, daß fast allen Personen mit Williams Syndrom, die getestet wurden, das Gen für Elastin in einem der zwei Chromosomen fehlt, die „Chromosom 7“ genannt werden. Die normalen Eltern besitzen hingegen beide Kopien dieses Gens. Jeder Mensch ohne WS hat zwei Chromosomen 7, je eins von seinen beiden Eltern. In der Fachsprache bezeichnet man das Fehlen eines Gens oder eines kleinen Bereiches von einem Chromosom als Mikrodeletion. Eines der Gene, das mit der Mikrodeletion in dem Chromosom 7 bei WS Personen verlorengegangen ist, ist das Gen, das die Synthese von Elastin kontrolliert. Ein Protein, das wichtig ist für die Funktion von sich zusammenziehendem Gewebe, wie Herz und Arterien.

### **Ist eine Mikrodeletion eine Mutation?**

Nein, nicht im engen Sinne. Ein Gen ist ein bestimmter Bereich auf der langen DNS-Helix, das Information für die Zelle bereit hält, um ein bestimmtes Eiweiß wie Hämoglobin oder Elastin herstellen zu können. Die DNS-Helix besteht aus

einer spezifischen Anordnung von vier kleinen Molekülen, die hier kurz A, G, T und C genannt werden und die miteinander verbunden sind. Eine Mutation tritt auf, wenn ein fremdes Agens, wie z.B. Strahlung, eine beständige Veränderung in einem der vier A,G,T und C Moleküle bewirkt. Im Kontrast hierzu handelt es sich um eine Deletion, wenn ein Gen oder eine kleine Anzahl an Genen von einem Chromosom entfernt werden.

### **Wo entstand die Mikrodeletion?**

Die Mikrodeletion muß in dem Spermium oder der Eizelle entstanden sein, die sich zur befruchteten Eizelle vereinten, aus dem das Kind mit WS erwachsen ist. Wir können davon ausgehen, daß während der Schwangerschaft mit dem WS Kind nichts geschehen konnte, was zu dieser Mikrodeletion führte. Das Williams Syndrom entstand bei der Zeugung, und nicht danach.

### **Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, daß eine Familie zwei Kinder mit WS hat?**

Extrem niedrig, mit Ausnahme von identischen (eineiigen) Zwillingen.

### **Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, daß eine Schwester oder ein Bruder von einem Individuum mit WS ein Kind mit WS bekommt?**

Ebenfalls extrem niedrig, mit derselben Wahrscheinlichkeit wie andere Menschen aus der Bevölkerung.

### **Kann die Mikrodeletion von einem WS Individuum, das ein Kind bekommt, weitergegeben werden?**

Ja. Die Wahrscheinlichkeit beträgt 50 zu 50, daß ein WS Elternteil seinem Kind das Chromosom mit der Mikrodeletion weitergibt. Das Elternteil mit dem WS hat zwei 7er Chromosomen, ein Chromosom mit Mikrodeletion und eins ohne. Eins von diesen beiden Chromosomen ist in der Keimzelle (Spermium oder Eizelle), aus der eventuell das Kind entsteht. Falls es das Chromosom mit der Mikrodeletion ist, dann wird das Kind auch ein WS Kind sein. Falls es das Chromosom ohne die Mikrodeletion ist, dann wird das Kind kein WS Kind sein. Es ist allein eine Frage der Wahrscheinlichkeit, ob ein WS Elternteil das Chromosom mit der Mikrodeletion an sein Kind weitergibt.

### **Wird diese Entdeckung die frühzeitige Diagnose von WS ermöglichen?**

Ja. Denn es ist möglich, mit einem Fluoreszenz-Farbstoff gezielt das vollständige Chromosom 7 (das ohne Mikrodeletion) zu markieren (anzufärben), das defekte Chromosom 7 (das mit der Mikrodeletion) wird dabei nicht markiert. Es besteht die Möglichkeit, Zellen des jungen Embryo, die man mit dem Verfahren der Amniocentesis oder Chorionzottenanalyse gewonnen hat, zu analysieren. Auch die Zellen eines WS Kindes kann man, völlig unabhängig vom Alter, analysieren lassen. Vielleicht der wichtigste Gesichtspunkt bei solch einer frühen Diagnose ist, daß nun die Möglichkeit besteht, diesen chromosomalen Test als schlüssigen diagnostischen Hinweis für WS einzusetzen, wenn die Bewertungen von anderen Merkmalen des Syndroms fraglich sind. Nichtsdestotrotz, es besteht immer noch die Möglichkeit, daß es einen kleinen Prozentsatz an WS Personen gibt, die nicht diese Mikrodeletion aufweisen.

### **Erklärt die Entdeckung der Mikrodeletion von dem Elastin Gen bei WS Individuen auch die Merkmale des Syndroms?**

Nicht ganz. Die Mikrodeletion von dem Elastin Gen kann beeinflussen: die typischen Gesichtszüge, die tiefe Stimme, Divertikulose (die Bildung einer sackförmigen Ausstülpung) von Blase und Dickdarm; und Herz , Nabel/Leistenbruch, und die damit verbundenen Probleme, die bei WS Individuen auftreten. Warum? Weil ausreichende Mengen von dem Eiweiß

Elastin für die normale Funktion von Herz, Aorta und anderen sich zusammenziehenden (kontraktilen) Geweben und Organen benötigt werden. Es ist sehr interessant zu wissen, daß es WS Kinder, die eine Mikrodeletion des Elastin Gen aufweisen, sowohl mit als auch ohne Herzprobleme gibt.

### **Welche Fragen gibt es, die noch einer Antwort bedürfen?**

Es ist zur Zeit noch ungeklärt, z.B., welchen Zusammenhang es gibt zwischen dem Fehlen von dem Elastin-Gen und Hyper-kalzämie, mentaler Retardierung, musikalischen Fähigkeiten und anderen Merkmalen des WS. Eine Möglichkeit, die noch näher untersucht werden muß, ist die Annahme, daß ein Gen oder mehrere Gene, die diese anderen Merkmale verursachen, in der Nähe des Elastin Gens sitzen. Durch die direkte Nachbarschaft gehen sie ebenfalls mit der Mikrodeletion verloren. Es ist auch möglich, daß die Mikrodeletion im Chromosom Nummer 7 bei WS Individuen hinsichtlich ihrer Größe variiert, mit einer unterschiedlichen Anzahl an verlorengegangenen Genen. Dies trifft möglicherweise für Individuen zu, die einige der WS Symptome aufweisen, aber trotzdem kaum mit Bestimmtheit zu diagnostizieren sind. Eine solche Variation in der Größe der Mikrodeletion erklärt möglicherweise zum Teil auch die große Variabilität hinsichtlich der Symptome bei verschiedenen Individuen. Obwohl wir nun dem Verständnis über die genetische Basis des WS viel näher gekommen sind, bedarf es noch einiger genetischer Forschung. Dank der Pionierarbeit von Dr. Morris und ihren Mitarbeitern sieht der Weg nun kürzer und klarer aus.

(<http://www.wbs-bayern/lit/index.html>)

## **Genetische Grundlagen**

**- oder -**

### **Wie kommt es zu dem Verlust an Chromosomenmaterial?**

In jeder Zelle des Körpers sind 22 Chromosomenpaare und 2 XX oder 1 X und 1 Y Chromosom/en (insgesamt 46 Chromosomen). In den Chromosomen ist die gesamte genetische Information für die Entwicklung und Funktion der Zellen enthalten.

Da die Chromosomen doppelt (von Vater und Mutter) vorhanden sind, werden viele Proteine auch von zwei Genen (die sich unterscheiden können) parallel gebildet.

Auf diesem Bild ist eine Blutzelle (Lymphozyt) in der Zellteilung (Mitose) abgebildet. Jedes Chromosom besteht in diesem Stadium aus zwei identischen Chromosomenhälften (Chromatiden). Etwas später werden die Chromosomen in der Längsachse auseinandergehen und in die zwei Tochterzellen kommt jeweils eine Chromatide

Bei der Bildung der Keimzellen (Spermium bzw. Eizelle) wird die Anzahl der Chromosomen in einer Reduktionsteilung (Meiose) halbiert. Die Meiose dient dazu, die Anzahl der Chromosomen stabil zu halten.

Bevor die Meiose beginnt, lagern sich einzelne Chromosomen (I) aneinander an. Durch Bruch und Wiedervereinigung (Crossingover) wird Material ausgetauscht.

der Austausch an zwei nicht ganz identischen Positionen statt (II, inhomologe Rekombination), entstehen zwei unterschiedliche Chromosomen (III). Auf dem einen Chromosom (ac) fehlen Gene und auf dem anderen Chromosom (abbc) kommen Gene doppelt vor.

Möglicherweise haben gleichartige DNS-Sequenzen, die auf dem Chromosom 7 in der Region 7q11 mehrfach vorkommen, auf den Fehler bei der Paarung einen Einfluß.

Die jetzt anschließende Meiose sorgt dafür, daß von jedem Chromosomenpaar nur noch ein Chromosom in einer Zelle übrigbleibt. Das Verhältnis an Chromosomen von der Mutter und vom dem Vater fällt unterschiedlich aus. "Die Gene werden gemischt." Übrig bleiben in jeder Zelle 23 Chromosomen. Bei der Verschmelzung der Keimzellen sind dann wieder 23 Chromosomenpaare in jeder Zelle.

Im folgenden Bild wird mit zwei Chromosomen eine Meiose schematisch dargestellt. Die zwei Farben stehen für die Herkunft der Chromosomen von Vater und Mutter. Das zweifarbige Chromosom symbolisiert die Entstehung einer Deletion durch eine inhomologe Rekombination (s.o.).

Im ersten Schritt werden die Chromosomenpaare getrennt, aus 46 Chromosomen werden 23 in jeder Zelle.

Im zweiten Schritt werden die Chromatiden getrennt.

Die Keimzelle mit der Deletion, die das WBS verursacht, wird bereits vor der Zeugung angelegt. Durch die Beteiligung dieser Keimzelle bei der Zeugung entsteht das Kind mit WBS. Dieser Mechanismus verdeutlicht, daß das Verhalten der Eltern während der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Entstehung des Syndromes hat.

Diese Thematik ist auch in dem Beitrag "Das erste Gen ..." in anderer Form aufbereitet.

(<http://www.wbs-bayern/mit/index.html>)