



Foto: Andre Zetik für DIE ZEIT/www.andrezetik.com

Der elfjährigen Anna fehlt weniger als ein Promille der Erbinformation. Das hat drastische Folgen für ihr Gehirn. Ein selbstständiges Leben kann sie nie führen

Anna und die Denkfehler

Den Brief aus der Klinik hatten sie einen Tag vor Weihnachten bekommen. Auf dem Papier standen die Koordinaten. »1q21.1«. Iris Münster wird sie nicht mehr vergessen. »Es war unsere Erlösung.«

1q21.1, das sind Ortungsdaten, mit denen Genetiker sich in den Erbanlagen von Menschen zu rechtfinden. Für die Wissenschaftler besagt der Code: Chromosom Nummer eins (1), auf dessen langem Arm (q), Bänderungsbereich 21.1. Für Iris und Peter Münster* bedeutet er: Freispruch. Und die Erklärung für alles, was geschehen ist. Mit ihrem Leben. Mit ihrer Familie. Mit Anna, ihrer Tochter. 1q21.1 ist der Ort, der für Anna* zum Schicksal wurde. Aber Anna wird das nie verstehen.

An einem sonnigen Samstag wartet das Mädchen neben seiner Mutter in der Haustür. Ein Einfamilienhaus in Köln, eine ruhige Sackgasse, ein bürgerliches Viertel. Sie trägt Jeans und eine rot gemusterte lange Bluse. Wenn etwas an ihr auffällt, dann ihre Haare: rotblond, halblang, sehr dicht.

* Alle Namen von der Redaktion geändert

»Das ist Anna«, sagt ihre Mutter, »kommen Sie doch herein.« Anna streckt zur Begrüßung die Hand aus. Sie lächelt nicht, sagt nichts. Sie blickt zur Seite, schaut ihre Mutter an. »Nein, Anna, du musst ihn ansehen, wenn du die Hand gibst.« Anna zieht den Arm ein und versucht es noch einmal. Diesmal macht sie es richtig.

Das Mädchen ist fast elf Jahre alt. Dass mit ihrer Tochter etwas nicht stimmte, hatten die Münsters früh gemerkt. »Anna war einfach anders«, sagt Iris Münster über ihr viertes Kind. Anna reagierte nicht auf Geräusche. Zuerst dachten die Eltern, sie sei vielleicht taub. Ein Hörtest ergab das Gegenteil. War vielleicht mit Annas Gehirn etwas nicht in Ordnung? Die schlimme Ahnung sei stärker geworden, als das Kind zwei war, erzählt der Vater: »Da hat sie zum ersten Mal gekrampft.« Anna erlitt einen epileptischen Anfall, dann einen zweiten, dritten, vierten. Das ist ein häufiges Symptom bei geistig behinderten Kindern.

Die Ärzte waren ratlos. Auch in Annas Erbanlagen konnten die Humangenetiker der Essener Uni-Klinik zunächst nichts Ungewöhnliches entdecken: »Karyotyp XX, 46« – kein Chromosom zu

viel, keines zu wenig und alle heil, wie es schien. Was bei Anna nicht stimmte, zeigte sich erst, als sie in eine große Studie zu den Ursachen geistiger Behinderung aufgenommen wurde. Der Befund nach der aufwendigen molekulargenetischen Untersuchung von Vater, Mutter und Tochter passte in einen einzigen nüchternen Satz: »Wir fanden eine Deletion von 2,183 Megabasen in 1q21.1, de novo.« Das bedeutet: Annas Chromosom 1 fehlt ein Stück. Ungefähr 2 183 000 DNA-Bausteine – und mit ihnen 15 Gene – waren in ihrem Erbgut nicht zu finden. Von den Eltern hat sie den Genfehler nicht geerbt, weder ihr Vater noch ihre Mutter tragen den Defekt in sich. Er entstand erst bei Annas Zeugung. De-novo-Mutation nennen die Genetiker so etwas, ein neu entstandener Erbfehler. Eine kleine Laune der Natur.

Was Anna fehlt, ist winzig, weniger als ein Promille der Erbinformationen. Aber ihrem Gehirn mangelt es an einigen Genen, die es gebraucht hätte: Um alle Nervenbahnen zu bilden, damit diese zur richtigen Zeit wachsen, in die korrekte Richtung. Damit der Kopf perfekt funktioniert. Annas Hirn, sagt Peter Münster beim Kaffee am

großen Esstisch der Familie, sehe im MRT eigentlich völlig normal aus – »das haben wir dreimal wiederholt«. Aber was die Magnetresonanztomografie nicht zeigen kann: Das Hirn arbeitet nicht normal. Als Annas Intelligenz getestet wurde – »ein deprimierendes Moment«, sagt Iris Münster –, lag der ermittelte Wert auf der Schwelle zur schweren geistigen Behinderung.

Peter Münster ist Neurochirurg, spezialisiert auf Hirnoperationen bei Kindern. Er macht sich nichts vor. »IQ 50«, er hebt die Arme, lässt sie wieder fallen. Als habe er es zu oft schon erklärt: Egal, mit welchen Mitteln man sie fördert, seine Tochter wird nie ein normales Leben führen und immer von fremder Hilfe abhängig sein. »Am Anfang hatten wir ja die Hoffnung, vielleicht findet sich etwas Organisches.« Etwas, das man beheben könnte. »Aber dann merkt man – da geht nichts.« Anna blieb lange stumm. Sie kann auch jetzt nur wenig sprechen, verschluckt halbe Wörter. »Kaudi« bedeutet Kaugummi, »Schlanzug« ist Schlafanzug. Anna macht zwar langsame Fortschritte, aber im

Fortsetzung auf S. 40

Fortsetzung von S. 39

Vergleich zu anderen Kindern, sagt ihr Vater, »gibt die Schere immer weiter auseinander.«

Dafür ist Anna ein sehr mutiges Mädchen. Sie kennt kein Risiko, so gut wie keinen Schmerz. Angst hat sie nie. Auch keine Furcht vor großer Höhe wie ihre Mutter. Vielleicht liebt Anna deshalb die Fahrt mit der Drahtseilbahn hinauf in die Luft, quer über den Rhein, hinüber zu ihrem Lieblingsplatz am Ufer des Stroms. Oben in der Gondel, hoch über dem Wasser, zeigt Anna nach unten auf die Autokolonnen, die sich über die Brücke quälen: »Stau.« Derweil überfüllt ihre Mutter die Höhenangst: »Ich glaub, ich muss sterben«, klagt sie. »Sterben«, murmelt Anna das Echo und starrt reglos zum Horizont, ein verlorener Blick ins Irgendwo. Wie die Welt in Annas Kopf aussieht, kann man das nachvollziehen? Wie sich ihr Leben anfühlt? Können es wenigstens ihre Eltern?

Da schüttelt Iris Münster traurig den Kopf. »Wie kann ich das wissen? Eigentlich wisse sie nie, dass Anna manche Dinge gefallen. Es gibt klare Favoriten: die Seilbahn, das Tanzen, die Musik – vor allem die Songs von Lena. Vor ein paar Wochen war Anna mit der Mutter beim Lena-Konzert. Da habe sie getanzt und gelächelt, erzählt Iris Münster. Und Anna hat gelernt, einen Discman zu bedienen; auf dem hört sie die LenacD. Nur wenn sie etwas nicht will, merkt man es sofort und sehr deutlich. Dann liegt Anna auf dem Boden und schlägt um sich.«

Bis zu 400 000 Menschen in Deutschland leben von Geburt an mit so einer Störung des Gehirns. Oft sind sie auch körperlich beeinträchtigt. Humangenetikern glauben, dass nahezu alle diese Fälle genetische Ursachen haben. Doch bisher blieb die Suche nach den Defekten im Erbgut oft ergebnislos. Die Fachleute haben es mit einer höchst vielfältigen Gruppe von angeborenen, variabel verlaufenden Leiden zu tun.

Damit das Denkganzen regelgerecht heranreifen, lernen und auf wechselnde Anforderungen der Umwelt reagieren kann, müssen nach vorsichtigen Schätzungen die kodierten Informationen aus mindestens 10 000 Genen präzise abgerufen werden, jede einzelne zur rechten Zeit. Der Humangenetiker Hans-Hilger Ropers vom Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin rechnet damit, dass Ausfälle in Hunderten verschiedener Erbanlagen kognitive Einbußen zur Folge haben können.

Für die Eltern war der Befund eine Erlösung: »Wir haben keine Schuld.«

Als geistig behindert gilt in Deutschland, wer bei gängigen IQ-Tests weniger als 71 Punkte erreicht. Bis vor einigen Jahren konnte man eine Ursache in den Erbmolekülen nur entdecken, wenn der Defekt im Mikroskop zu sehen war: etwa beim Downsyndrom (Trisomie 21), bei dem das Chromosom 21 dreimal in den Zellen vorkommt, oder bei großen Fehlkonstruktionen in den Chromosomen. Inzwischen aber orten die Fachleute mithilfe von hochsensiblen Genscips, die mit Unmengen molekularer Sonden bestückt sind, auch »submikroskopische« Veränderungen im Erbgut: Die modernste Variante dieses Verfahrens – im Fachjargon: Array Comparative Genome Hybridisation – durchsucht das Erbgut mit zwei Millionen dieser Gensonden; es erlaubt bei jedem dritten der bislang rätselhaften Fälle eine Diagnose. Auch in Annas Erbgut spürte die empfindliche Ortungstechnik schließlich die Ursache ihrer Behinderung auf.

Die Münsterer hatten unbedingt wissen wollen, was mit ihrer Tochter los ist – selbst wenn die Diagnose weder Heilung noch bessere Förderung für Anna verspräche. Der Befund war dennoch eine Erleichterung. »Da wussten wir, dass wir keine Schuld haben«, sagt Iris Münster. »Wir haben bei ihr nichts falsch gemacht.« Weil Anna einen neu entstandenen Gendefekt hat, müssen sich die Eltern auch nicht mit dem Vorwurf quälen, sie hätten die Behinderung an ihre Tochter vererbt.

André Reis hat dieses Aufatmen bei vielen Eltern erlebt. Der Direktor des Instituts für Humangenetik am Erlanger Uni-Klinikum fahndet nach Erbddefekten, die das Gehirn schädigen. Die Klärung, sagt er, könne den Eltern nicht nur Schuldgefühle nehmen, sie beantwortet ihnen auch wichtige Fragen: Kann das beim nächsten Kind wieder passieren? Oder: Könnten die gesunden Geschwister später kranke Kinder bekommen?

In Reis' Wartezimmer sitzen viele besorgte, zweifelhafte, ratlose Eltern mit ihren Kindern. Sie haben beobachtet, dass mit den Kleinen etwas nicht stimmt. Manche sind fast noch Babys, aber sie sehen

nicht normal aus: Sie haben Fehlbildungen am Körper, oder ihre Gesichter sind deformiert. Manche sehen man äußerlich nichts an, aber sie alle sind in ihrer Entwicklung so weit zurückgeblieben, dass ein Kinderarzt sie zu Reis in die Klinik überwiesen hat: Sie fangen nicht an zu sprechen, sie lernen nicht sitzen, können nicht laufen. Sie reagieren nicht auf ihre Eltern wie andere Kinder. »Wenn Kinder die *milietones* verpassen«, sagt Reis, »dann macht man sich Sorgen. Spätestens wenn die Einschulung bevorsteht, können die Eltern der Frage nicht mehr ausweichen: Ist unser Kind behindert?«

Es war Reis' Labor, dem im Fall der Familie Münster damals der genetische Befund gelang. Für solche Untersuchungen gibt es in deutschen Kliniken ein abgestuftes Verfahren: Es beginnt mit einer körperlichen Untersuchung, die Familiengeschichte wird über drei Generationen protokolliert. Dann folgt eine klassische Chromosomenanalyse unter

darunter. »Die Eins«, fragt die Lehrerin. Annas Nachbar Paul identifiziert die Karte sicher, er darf sie an die Tafel pappen. »Anna, die Zwei?« Anna nimmt die Drei. Die Lehrerin will mit ihr die Punkte zählen, »eins ...«. Anna sagt: »... drei.« »Naja«, seufzt die Lehrerin, »ab an die Tafel.« Nächster Versuch, die Lehrerin hält eine weitere Karte hoch. »Anna, das ist die ...?« – »Nein«, sie schüttelt den Kopf. Jeder spürt nun, sie ist genervt. Ihre Nachbarin Jule, ein Mädchen mit Downsyndrom, stupst sie an: »Anna ...«. Keine Reaktion mehr, Anna starrt in die Luft. Als würde sie grübeln, warum sie anders ist. Als würde sie trauern um ein Dasein, das ein paar fehlende Erbanlagen ihr genommen haben. Dann steht sie plötzlich auf, kommt herüber, schiebt das laufende Tonband und den Schreibblock fort – und bricht einem das Herz. Greift nach den Händen, zieht sie an sich und legt ihr Gesicht hinein wie in

tung von Woche, Monat oder Jahr nicht, ihre Woche ist eine Folge regelmäßiger Ereignisse: Montag hat sie Schwimmen und Tanzen. Dienstag kommt ihre Betreuerin. Nichts am Mittwoch, reiten geht sie am Donnerstag. Am Freitag ist nur kurz Schule, und dann kommt der Opa, um sie abzuholen. »Wenn man ihr sagt, wir fahren in einer Stunde«, sagt Iris Münster, »kann sie damit nichts anfangen.« Es gibt Zeitmesser für Behinderte, auf denen ein Symbol, etwa für eine Stunde, mit jeder Minute kleiner wird. »Anna würde davor sitzen bleiben und das beobachten«, sagt die Mutter: »Sie wartet aktiv.«

Auch Schuhe binden ist eine Hürde. Dieser hochkomplexe Bewegungsvorgang muss im Kopf geplant werden, bis die Bewegungen irgendwann automatisiert sind. Als sie unbedingt grüne Chucks haben wollte – Kleidung ist Anna normalerweise egal –, sahen die Eltern ihre Chance gekommen: Sie sollte sie kriegen, sobald sie die

Die Ursache zu kennen erleichtert betroffenen Familien auch praktische Dinge: Verhandlungen mit Krankenkassen, die teure Behandlungen wie Gymnastik, Sprachförderung und Ergotherapie oft ablehnen. »Bring ja doch nichts«, das habe er häufig zu hören bekommen, erzählt Peter Münster. Ohne klare Diagnose sei es schwierig, bei der Kasse Therapien durchzusetzen. Bei diesem Thema gerät der Arzt in Rage, die Verweigerungsstrategie der Kassen findet er armselig. Da heißt es dann: »Angeborene Retardierung, angeborene Epilepsie. Ende der Geschichte.«

Für die Verweigerungsstrategie gibt es Gründe. Ein bis zwei Millionen Euro, sagen die Statistiken, kostet ein Mensch wie Anna in seinem Leben die Krankenkassen. Da werden die geistig Behinderten zu einem wirtschaftlichen Faktor. Am schwersten haben es jene Familien, die auf der Suche nach der Ursache für eine Behinderung nicht ans Ziel kommen. Bei der Fehlführung versagen die bislang gängigen Methoden in fast jedem zweiten Fall.

Anna wachtet oft, wenn ein anderes Kind Hilfe braucht, sagt die Lehrerin

Die Genomforschung dürfte dies ändern. »Wenn wir mit den Standardverfahren am Ende der Fahnenstange angekommen sind, dann wird sequenziert«, sagt André Reis. Inzwischen sind die Preise für die Entzifferung ganzer Genome so weit gefallen, dass die Humangenetiker in ungeklärten Fällen sämtliche Gene der Betroffenen und ihrer Eltern entschlüsseln können, um verantwortliche Mutationen zu identifizieren. Noch wird, aus Zeit- und Kostengründen, meist nur das Exom untersucht – jene 1,5 Prozent des Erbguts, in denen die Informationen für den Aufbau der Proteine des Körpers codiert sind. Wie effektiv solche Analysen sind, zeigt der Berliner MPI-Forscher Ropers diese Woche im Fachblatt *Nature*: Mit Genvergleichen innerhalb von Familien konnten er und ein Team deutscher und iranischer Forscher in zahlreichen Fällen die verantwortlichen Defekte finden (siehe Kasten).

Untersuchungen werden auch in den Nachbarländern vorangetrieben. Die Suche gilt den Ursachen neuropsychiatrischer Leiden – von der geistigen Behinderung über Autismus bis zur Schizophrenie. Dabei werden die Forscher bald eine kritische Masse an heißen Erkenntnissen angehäuft haben: Sobald sich das Fehlerspektrum überblicken lässt, können Embryos, Föten und künftige Eltern auf risikante Gendefekte untersucht werden.

Verschwinden dann Kinder wie Anna aus unserer Gesellschaft? »Hätten wir die Diagnose in der Schwangerschaft erhalten, wäre Anna trotzdem auf die Welt gekommen«, sagt Iris Münster, »eine Abtreibung hätte ich nicht gewollt.«

Bei der Erkundung kognitiver Behinderung treibt die Forscher ein weiteres Motiv: die Suche nach den genetischen Fundamenten der Hochintelligenz. Könnte es sein, dass dort, wo defekte Genocodes den IQ auf 40 beschränken, zuweilen auch Varianten vorkommen, die Menschen zu höchster Denkfähigkeit verhelfen? Sind Dummheit und Intelligenz womöglich das Resultat feiner Unterschiede in der Komposition derselben Erbanlagen? Die Idee geistert seit geraumer Zeit durch Fachblätter und Konferenzen; ob sie stimmt, weiß niemand zu sagen. Vielleicht liegen auch Gene für Hochintelligenz ausgerechnet an jenem Ort 1q21.1, dort wo ein Defekt Anna um einen großen Teil des Verstandes gebracht hat.

Ihrer Einfühlbarkeit und ihrem Verantwortungsbewusstsein hat der Missgriff der Natur nichts anhaben können. »Das macht sie zur Mutter der Klasse«, sagt die Lehrerin, »sie guckt ganz genau, welches Kind spezielle Hilfe braucht. Wenn der Tisch gedeckt wird, achtet sie darauf, dass alle Löffel und Gabel haben. Ob etwas runterfällt, sieht sie schon, bevor es passiert. Und Anna ist diejenige, die beim Klassenausflug nachfragt, ob man die Medizin für die anderen Kinder eingepackt hat.« Wie präzise Anna auf ihre Klassenkameraden achtet, zeigt sie ganz plözlich. Lea, einem Mädchen mit Downsyndrom, ein kleines Kunststück gelang, kommt Anna mit zwei Stäben durch den Raum gesprungen. Sie hebt die Hand und klatscht ganz cool ab: »Gimme five« kann Anna zwar nicht sagen. Aber die Geste ist perfekt.

Dann singt sie mit den anderen: »Um halb drei ist die Schule aus, dann gehen wir nach Haus.« Anna weiß es genauer: »Dann kommt mein Taxi.«



In der Schule hat Anna oft Mühe. Rechnen oder Lesen wird sie nie können. Dafür ist sie ein sehr mutiges Mädchen. Angst oder Schmerz kennt sie kaum



dem Mikroskop. Findet sich keine Veränderung, die eine Behinderung erklären könnte, prüfen die Forscher gezielt bekannte Gene, deren Defekt eine Retardierung hervorruft. Bleiben auch diese Tests ohne Ergebnis, durchsuchen die Experten das Erbgut mit den Genscips. Bei Anna zeigte sich der Befund erst auf dieser Stufe: in der feinen Zackenlinie, die als Ergebnis ausgeworfen wurde. Die Chips »sehen« Auffälligkeiten, sobald diese mehr als 10 000 Genbausteine umfassen. Bei Anna fehlten über zwei Millionen – sie verursachten einen gewaltigen Ausschlag: Deletion in 1q21.1.

Was ein Defekt dort im Genom anrichten kann, sieht man, wenn man Anna in den Unterricht begleitet. Sie geht auf eine Förderschule, in ihrer Klasse sind drei Kinder mit einer autistischen Störung, vier haben das Downsyndrom. Die Rechenlehrerin singt einen Reim, in dem die Zahlen von eins bis zehn vorkommen. Bei jeder Zahl hält sie ebenso viele Finger hoch. Anna schaut ratlos auf ihre eigenen Hände. Dann guckt sie zur Seite.

»Eins oder viele«, sagt die Lehrerin später, »das sind ihre Zahlen.« Auch mit den Zahlenkarten erlebt Anna regelmäßig Niederlagen. Darauf ist jeweils eine Zahl gedruckt und entsprechend viele Punkte

ein Nest. Um sich zu vergewissern, dass man sie noch gern hat, obwohl sie nicht rechnen kann.

Anna merkt genau, dass sie Dinge nicht kann, die man können sollte. Etwa Lesen: Sie besitzt ein Buch – *Das nasse Grab* –, das nimmt sie mit in den Urlaub und tut so, als würde sie lesen, wie ihre Schwester und beide Brüder. Ihr großes Problem ist, dass sie ihren Geschwistern hinterherwill, und das stößt sie deutlich an ihre Grenzen, erzählt Iris Münster. »Das ist sehr frustrierend für sie.« Oft reagiert Anna dann aggressiv.

Ihr Defizit sind Abstraktionen. »Bei lebenspraktischen Aufgaben ist sie super«, sagt ihre Lehrerin. »Wenn sie Tee kocht, nimmt sie die richtigen zwei Teesbeutel.« Aber malt man ihr eine große Zwei auf ein Blatt Papier, bedeutet das für Anna gar nichts. Formales Denken, im Kopf mit Symbolen zu jonglieren, das kommt in ihrer Welt kaum vor. Schreiben, lesen oder rechnen wird sie nie lernen können.

Genauso wenig ist Zeit eine Größe in ihrem Universum. Dass »jetzt« eben jetzt stattfindet und »morgen« erst nach einem Mal schlafen – es wäre schön, wenn sie das irgendwann begreifen würden, sagt Peter Münster. Seine Tochter kennt die Bedeu-

Schuhe selber zubinden könnte. Fehlanzeige. Die Chucks wurden trotzdem gekauft. Und die Mutter bindet sie zu.

Im Labyrinth des menschlichen Erbguts ist 1q21.1 bis heute ein ziemlich rätselhafter Ort. Er wimmelt so von wiederholten Buchstabenfolgen, dass die Lesemaschinen in den Genlabors ins Stocken geraten. Daher gibt es dort noch immer große Abschnitte voller unbekannter Erbinformation. Die verschaltete Bauweise in diesem Abschnitt verursacht häufig Vervielfältigungen oder Verluste. Und bis heute können die Genetiker nicht recht erklären, warum Defekte in diesem Bereich unterschiedlichste Folgen haben.

Doch immerhin, ein wenig Gewissheit gibt es doch über den Verlauf von Annas Krankheit. Denn sie ist nicht die Erste, bei der ein 1q21.1-Verlust entdeckt wurde. Die Erfahrung mit anderen Betroffenen lässt zumindest eine Hoffnung zu: Die Sache wird mit zunehmendem Alter wohl nicht schlimmer.

»Was erwartet uns, was erwartet sie?«, sagt Peter Münster. »Ich wollte das wissen.« Seine größte Sorge sei, und da wird seine Stimme leise: »Was wird mit ihr, wenn wir nicht mehr da sind. Ich wollte Dinge regeln, damit sie gut versorgt ist.«