

Freiherr-vom-Stein-Gymnasium Rösrath

Das Rett Syndrom

am Beispiel von Katharina Petzold

Facharbeit
Biologie Leistungskurs

Schuljahr 2014/2015

Helen Lohmar Q1

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 3
1. Das Rett Syndrom	S. 3
1.1 Ursachen.....	S. 4
1.2 Symptome und Diagnose.....	S. 6
1.3 Verlauf.....	S. 8
1.4 Therapie- und Heilungsmöglichkeiten.....	S. 10
1.5 Forschung.....	S. 11
1.6 Das Rett Syndrom bei Jungen.....	S. 12
2. Fallbeispiel: Katharina Petzold	S. 13
2.1 Ursache.....	S. 13
2.2 Symptome	S. 14
2.3 Verlauf.....	S. 15
2.4 Therapie.....	S. 15
2.5 Das Rett Syndrom im Alltag.....	S. 16
3. Abschließender Vergleich	S. 17
4. Zusammenfassung	S. 17
5. Anhang	S. 19
6. Literaturverzeichnis	S. 23
7. Selbstständigkeitserklärung	S. 26

Einleitung

Die vorliegende Facharbeit befasst sich mit dem Rett Syndrom, einer schwerwiegenden neurologische Erkrankung. Im ersten Teil bearbeite ich die Ursachen, Symptome und Abläufe der Krankheit, um diese anhand des Fallbeispiels Katharina Petzold im zweiten Teil der Arbeit zu belegen oder weiter auszuführen. Der abschließende Vergleich dient dazu, die Krankheit am Fallbeispiel in den Gesamtzusammenhang einzuordnen. Ich habe mich für dieses Thema entschieden, da ich es einerseits sehr interessant finde, mich mit einer noch lange nicht ganz erforschten Krankheit, deren Vererbung anders als die mir bekannten Erbgänge verläuft, zu beschäftigen, ich andererseits aber auch durch die Familie Petzold einen Zugang zu der Krankheit habe, den ich zu anderen genetisch bedingten Krankheiten nicht hätte.

Mein besonderer Dank geht an Claudia Petzold, die mir während der gesamten Zeit für alle meine Fragen zur Verfügung stand und mich tatkräftig mit persönlichen Dokumenten unterstützt, aber auch mit Tipps zur weiteren Information versorgt hat. Ohne ihre Hilfe wäre meine Facharbeit in dieser Ausführung nicht zu Stande gekommen und ich danke ihr, dass ich die Krankheit anhand des Beispiels ihrer Tochter besser verstehen konnte.

1. Das Rett Syndrom

Das Rett Syndrom (RTT) ist eine schwerwiegende neurologische Entwicklungsstörung, die einer Mutation auf dem X-Chromosom zugrunde liegt und bei den Betroffenen zu einer schweren psychischen und physischen Erkrankung führt. Mit einer Prävalenz von 1:10.000 ist es nach der Trisomie 21 die häufigste Behinderung bei Mädchen.^{1 2}

Das Rett Syndrom ist eine fortschreitende Erkrankung³, die sich bei den betroffenen Mädchen und Frauen in „mentaler Retardierung und autistischem Verhalten“⁴ äußert.

Oft treten die frühesten Symptome zwischen dem sechsten und 18. Lebensmonat auf. Je nachdem, wie weit die Entwicklung bei den betroffenen Mädchen fortgeschritten ist, können manche schon laufen, andere jedoch sind ihr ganzes Leben lang auf einen

¹Sarimski, K., Förderung und pädagogisch-psychologische Therapiekonzepte bei Rett-Syndrom und Fra(X)-Syndrom, S.194

²o.A., Was ist das Rett Syndrom?, Rett Syndrom Deutschland e.V., 2010

³o.A., Rett- und atypisches Rett-Syndrom sowie X-gekoppelte mentale Retardierung

⁴Eichhorn, B., Rett Syndrom/Xp28 Duplikationssyndrom, Mittldeutscher Praxisverbund Humangenetik, Mai 2013

Rollstuhl angewiesen.⁵

Erstmals beschrieben wurde der Gendefekt 1966 von dem Wiener Mediziner Prof. Dr. Andreas Rett, der die heute als typisches Kriterium des Rett Syndroms geltenden Handstereotypien, die als waschende oder knetende Bewegungen gesehen werden können, als erstes festhielt.⁶

1.1. Ursachen

Die häufigste Ursache für das Rett Syndrom ist eine Mutation des Gens MECP2 (Methyl-CpG-Binding Protein 2), das sich am unteren Ende des langen Arms des X-Chromosoms in der chromosomalen Region Xp28 befindet (Abb.1).⁷

Huda Zoghbi identifizierte im Oktober 1999 nach Auswertung von Stammbäumen, in denen das Rett Syndrom aufgetreten war, eine Mutation in diesem Gen als Ursache des Rett Syndroms.

Das MECP2-Gen codiert das Protein MECP2, das die Aktivität einer Vielzahl anderer Gene reguliert. Es tritt in Zellen verschiedener Bereiche des menschlichen Körpers auf, hat aber vor allem eine große Bedeutung für das Aufrechterhalten der Synapsen zwischen den Nervenzellen im Gehirn. Viele Gene, deren Expression von MECP2 reguliert wird, spielen eine große Rolle in der normalen Gehirnentwicklung und -funktion.⁸

„[...] MeCP2 has specific functions in neuronal cells of the central nervous system. [...] MeCP2 localises both to the postsynaptic compartments of neuronal cells and to the nucleus, suggesting that MeCP2 links the regulation of transcription to synaptic activity.“⁹

Das MECP2-Gen besteht aus vier Exons und drei Introns, wobei 98% der codierenden Sequenzen in Exon drei und vier enthalten sind. Das Protein beinhaltet zwei funktionelle Domänen, die Methyl-CpG-Bindungsdomäne (MBD) und die transkriptionelle Repressordomäne (TRD).¹⁰ (Abb.2 (A))

⁵o.A., Was verursacht das Rett Syndrom?, Rett Syndrom Deutschland e.V. 2010

⁶o.A., Was ist das Rett Syndrom?, Elternhilfe für Kinder mit Rett Syndrom, 2010

⁷o.A., MECP2, Genetic Home Reference, 2013

⁸J. D. Watson, Molekularbiologie, S. 677

⁹Weaving, L. S., Rett syndrome: clinical review and genetic update, S.3f

¹⁰Hein, J., Quantitative Genexpressionsanalyse im respiratorischen Netzwerk an Mausmodellen für das Rett-Syndrom, S.5

„MeCP2 contains two well-defined functional domains: an N-terminal methyl-CpG binding domain (MBD) [...], essential for its selective binding to 5-methylcytosine; and a central transcriptional repression domain (TRD), [...] that recruits the transcriptional co-repressor Sin3A, histone deacetylases (HDACs) and other related chromatin-remodeling proteins.“¹¹

Wie der Name schon sagt, bindet MECP2 an methylierte CpG-Dinukleotide (Cytosinphosphatidyl-Guanin-Dinukleotide), die auf der menschlichen DNA oft im Promotorbereich der Gene liegen. Cytosine können mithilfe des Enzyms Methylase methyliert werden, wenn ihnen in 5'-Richtung Guanin folgt. Wenn MECP2 an diese CpG-Inseln bindet, bewirkt es mit dem Kofaktor Histonproteindeacetylase die Deacetylierung von Histonproteinen, die für die Kondensation der DNA verantwortlich sind. Die deacetylierten Histonproteine sorgen für eine stärkere Kondensation des betroffenen Bereichs der DNA, weshalb die Gene nicht mehr transkribiert werden können.^{12 13 14} Wenn MECP2 fehlt oder seine Funktion eingeschränkt ist, können die eigentlich von dem Protein regulierten Gene weiter transkribiert werden. Eine Überexpression dieser Gene im Gehirn führt zum Rett Syndrom.

Während des alternativen Splicings, einem Vorgang im Zuge der Transkription bei Eukaryoten, kontrolliert MECP2 die Produktion verschiedener Versionen der Proteine. Dieses Splicing ist wichtig für eine normale Kommunikation zwischen Nervenzellen im Gehirn.

Bis heute wurden schon mehr als 390 Mutationen des MECP2-Gens bei Rett-Patienten identifiziert. Diese reichen von Punktmutationen, die nur ein Basenpaar betreffen, bis hin zu großen Insertionen oder Deletionen, die das gesamte Leseraster verschieben. Funktionsstörungen des Gens können die Menge des produzierten Proteins beeinflussen oder dessen Struktur verändern.¹⁵

Das Rett Syndrom wird in den meisten Fällen vom Vater an die Tochter vererbt, weil es erst bei der Spermienbildung zu einer Mutation des Gens kommt. Die Vererbung folgt einem X-chromosomal-dominanten Erbgang. Die Wahrscheinlichkeit, mehr als ein erkranktes Mädchen zu bekommen, ist demnach sehr gering.¹⁶

¹¹Xu, X., A novel DNA-binding feature of MeCP2 contributes to Rett syndrome

¹²Klein, W., Strehl, H., Epplen, J. T., Molekulargenetische Diagnostik beim Rett-Syndrom, in: Dt. Ärzteblatt, 2001

¹³Bonifer, C., Chromatin Mechanisms Regulating Gene Expression In Health And Disease, 2013

¹⁴Marschik, P., Funktionelle Hirnentwicklung beim Rett Syndrom: frühe Auffälligkeiten und funktionsdiagnostische Besonderheiten, Klin Neurophysiol, 2011, S.22f

¹⁵O.A., MECP2, Genetic Home Reference, 2013

¹⁶O.A., Was verursacht das Rett Syndrom?, Rett Syndrom Deutschland e.V., 2010

In Ausnahmefällen kann jedoch das pathogene Allel der Mutter zugeordnet werden. Da in jeder weiblichen Zelle nur eins der beiden X-Chromosome vollständig aktiv ist und das andere als Barr-Körperchen (durch X-Inaktivierung) vorliegt, ist die Ausprägtheit des Rett Syndroms unterschiedlich. In manchen Fällen kann es vorkommen, dass der Großteil der aktiven X-Chromosome nicht das mutierte MECP2-Gen enthält, weshalb die Frau keine oder eine nur schwache Ausprägung zeigt (z.B. leicht autistische Züge), und deswegen das Rett Syndrom nicht diagnostiziert wird. In solchen Fällen liegt die Wahrscheinlichkeit, ein erkranktes Kind zu bekommen, bei 50%.

Natürlich können auch Jungen das mutierte X-Chromosom der Mutter erben, jedoch fällt bei ihnen die Krankheit schwerer aus, da sich das mutierte Gen in allen Zellen des Körpers ausprägt.

Sehr selten kann auch eine Mutation des CDKL5-Gens die Ursache für das Rett Syndrom sein. Wenn neben den typischen Symptomen schon erstaunlich früh (zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat) Epilepsien aufgetreten sind, kann die Ursache des Rett Syndroms einer Mutation in diesem Gen zu Grunde liegen.¹⁷

1.2.Symptome und Diagnose

Die Diagnose erfolgt zunächst anhand der Symptome. Man unterscheidet dabei zwischen dem klassischen Rett Syndrom, bei dem alle Hauptkriterien und kein Ausschlusskriterium auftreten, und dem atypischen Rett Syndrom, bei dem nur zwei der Hauptkriterien und fünf der elf unterstützenden Kriterien erkennbar sein müssen.

Die Hauptkriterien für die Diagnose sind:

- relativ normale bis normale körperliche wie mentale Entwicklung bis zu einem Alter von sechs bis 18 Monaten
- Handstereotypien
- Beeinträchtigung bis Verlust der Lautsprache und der Handfunktion
- Apraxien (Störungen in der Ausführung zielgerichteter Bewegungen trotz motorischer Fähigkeit), Gangstörungen, falls das Gehen erlernt worden ist. Dabei ist „das Gangbild schwankend, unsicher und breitbasig, die Beine sind durchgestreckt und das Gehen erfolgt auf Zehenspitzen.“¹⁸
- Zittern, vor allem in stressigen oder aufregenden Situationen
- durchschnittlicher Kopfumfang bei der Geburt, jedoch vermindertes

¹⁷ O.A., Was ist das Rett Syndrom?, Rett Syndrom Deutschland e.V., 2010

¹⁸ Hunter, Kathy, Das Rett Syndrom Handbuch, 1999, S.28f 18.02.

Kopfwachstum im Vergleich mit Normwerten zwischen einem Alter von drei Monaten und drei Jahren

Während die Hauptkriterien für eine Diagnose des klassischen Rett Syndroms alle vorhanden sein müssen, sind die folgenden Kriterien nur unterstützend, treten jedoch bei den meisten Patientinnen auf.

Zu ihnen gehören:

- Atembeschwerden, wie z.B. Atempausen (Apnoe), Hyperventilieren, und Luftschlucken
- orthopädische Auffälligkeiten, wie Rückgratverkrümmung (Skoliose) und Osteoporose. Diese Symptome treten jedoch erst mit einem Alter von ca. acht Jahren auf.
- auffallend verlangsamtes EEG
- Epilepsie (ca .60% der Patientinnen)
- Spastiken/Muskelversteifungen/Verkrampfungen
- Minderwuchs und im Vergleich zu der Körpergröße kleine Füße
- Zähneknirschen (Bruxismus)
- verminderte Durchblutung der Beine, was zu kalten und bläulichen Füßen und Unterschenkeln führt
- unterbrochenes Schlafmuster
- schnelle Reizbarkeit oder Erregung
- Angstzustände
- unpassende Lach- oder Weinattacken
- Fehlen des Nachahmungstriebes
- scheinbares Desinteresse an „Umwelt und Mitmenschen“¹⁹
- Zurückgezogenheit
- Speichelfluss
- Kau- und Schluckprobleme^{20 21 22 23}

Das Rett Syndrom kann ausgeschlossen werden, wenn eins oder mehr der folgenden Kriterien zutreffen:

¹⁹o.A., Was ist das Rett Syndrom?, Elternhilfe für Kinder mit Rett Syndrom, 2010

²⁰Huppke, P., A19 Rett-Syndrom

²¹o.A., Rett Syndrome, rett syndrome research trust

²²o.A., Was ist das Rett Syndrom?, Elternhilfe für Kinder mit Rett-Syndrom, 2010

²³Hunter, Kathy, Das Rett Syndrom Handbuch, 1999, S.28f

- Mikrozephalie bei der Geburt
- perinatale Hirnschädigung
- Organvergrößerungen
- Existenz einer anderen fortschreitenden, neurologische Erkrankung
- Netzhautentzündung
- perinatales Hirntrauma oder Infektionen, die neurologische Behinderungen hervorrufen²⁴

Bei Kindern, bei denen die diagnostischen Kriterien zutreffen, kann eine DNA-Analyse vorgenommen werden, die die Diagnose bestätigt.²⁵

Vor 1999 wurde die Diagnose ausschließlich nach den Symptomen gestellt, weshalb nur schwere Fälle als Rett Syndrom diagnostiziert wurden. Nachdem man nun das MECP2-Gen als Ursache des Rett Syndroms identifiziert hat, stellt die DNA-Analyse einen Weg dar, auch schon vor dem Auftreten der ersten Symptome die Gewissheit zu haben, dass die Tochter erkrankt ist. Außerdem können nun auch mildere Formen des Rett Syndroms diagnostiziert werden, was bei der Frage nach der Wahrscheinlichkeit der Vererbung eine große Rolle spielt.^{26 27}

Bei der molekulargenetischen Untersuchung werden sowohl alle vier Exons auf Mutationen untersucht, als auch eine Duplikations- und Deletionsanalyse durchgeführt.²⁸

Auch molekulargenetische Pränataldiagnostik ist möglich, jedoch sollte diese einer ausführlichen Besprechung bei der genetischen Beratung zu Grunde liegen.

1.3. Verlauf

Der Verlauf des Rett Syndroms wurde von Hagberg und Witt-Engerström in vier ineinander übergehende Stadien mit besonderen Charakteristika eingeteilt (Abb.3):²⁹

Das **erste Stadium** beginnt zwischen dem sechsten bis 18. Lebensmonat und ist

²⁴Schnermann, E., „Diagnose: Rett-Syndrom“ - Und dann? Mehr Selbstbestimmung durch alternative Kommunikation, S.14ff

²⁵Majo Clinic Mitarbeiter, Diseases and Conditions Rett syndrome Tests and Diagnosis

²⁶o.A., Die Geschichte des Rett Syndroms, Elternhilfe für Kinder mit Rett-Syndrom, 2010

²⁷Zoghbi, H. Y., The Strength of Families: Solving Rett Syndrome, Youtube-Video

²⁸Laccone, F. A., Das Rett Syndrom, in: medizinischegenetik, 2006, Nr.18, S.180

²⁹Witt-Engerström, I., Evaluation of clinical signs, S. 26ff

gekennzeichnet durch Entwicklungsverlangsamung und spätere Stagnation der Entwicklung. Die Mädchen entwickeln ein mangelndes Interesse an ihrer Umwelt, was sich in seltenem Blickkontakt und einer Abnahme der Aktivitäten kennzeichnet. Zielgerichtete und sinnvolle Handbewegungen sind erlernt worden, jedoch treten schon bald Probleme in deren Umsetzung auf.

Im **zweiten Stadium** setzt eine regressive Entwicklung ein, die zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr stattfindet. Sie kennzeichnet sich durch den Verlust der bis dahin erworbenen Sprache und der Funktion der Hände; die Handstereotypien und die Epilepsie treten erstmalig auf. Weder können bereits erworbene Wörter ausgesprochen werden, noch lernen die Betroffenen neue. Außerdem wird das autistische Verhalten stärker, indem sich die Mädchen isolieren, weswegen das Rett Syndrom oft mit frühkindlichem Autismus verwechselt wird. Dieser Rückzug „ist jedoch ein Zeichen für den inneren Kampf, den jedes Mädchen mit Rett Syndrom gegen die beginnende Apraxie führt.“³⁰ Obwohl die Beweglichkeit vorhanden wäre, sind die Mädchen unfähig, geordnete Bewegungen auszuführen.

Das **dritte Stadium** wird als pseudostationäre Phase bezeichnet und wird geprägt von einer Stabilisierung und leichten Verbesserung der Zustände. Diese Phase beginnt zwischen dem dritten und vierten Lebensjahr und kann bis zu zehn Jahre andauern. Das autistische Verhalten wird unauffälliger, weil sich die Sozialkompetenz der Mädchen verbessert. Auch manche groben Handfunktionen können wieder erlernt werden. Trotz dieser Verbesserungen treten epileptische Anfälle, Muskelversteifungen und Stereotypien weiterhin auf und werden sogar teilweise stärker. Durch die Apraxien wird ein unsicheres Gehen deutlich.

Das **vierte Stadium** wird von starken und schnellen Verschlechterungen in der Motorik gekennzeichnet. Skoliose und Apraxien schreiten weiter fort und führen bei vielen Mädchen und Frauen dazu, dass sie auf den Rollstuhl angewiesen sind. Oft bleibt der Wachstumsschub während der Pubertät aus, weshalb die Frauen kleinwüchsig sind, jedoch verbessert sich ihr Sozialverhalten und die Zahl der Anfälle nimmt ab.³¹

Die Lebenserwartung ist grundsätzlich normal, jedoch tritt häufig ein plötzlicher Tod ein (ca. 22% der Todesfälle). „Die Ursachen dafür liegen möglicherweise in einer Dysfunktion des autonomen Nervensystems bzw. in einer Instabilität der kardialen

³⁰Schnermann, E., „Diagnose: Rett-Syndrom“ - Und dann? Mehr Selbstbestimmung durch alternative Kommunikation, S.14ff

³¹Antwerpes, F., Rett.Syndrom nach Andreas Rett

Erregungsleitungen.“³² ³³ ³⁴ MECP2 wird in der Entwicklung des Gehirns unterschiedlich stark benötigt, was erklärt, wieso sich die Betroffenen des Rett Syndroms in den ersten Monaten ihres Lebens normal entwickeln. Die Aktivität und somit auch die Konzentration von MECP2 steigt mit der Zeit stetig an, sein Fehlen oder eine Fehlfunktion fällt demnach erst nach einer Zeit von sechs bis 18 Monaten auf.³⁵

1.4. Therapie- und Heilungsmöglichkeiten

Bislang gibt es keine Heilungsmöglichkeiten für das Rett Syndrom, jedoch können Therapien die einzelnen Symptome lindern und damit die Lebensqualität verbessern. Die Therapien sind individuell anzuwenden, weil nicht jede Therapie für jedes Mädchen oder jede Frau geeignet ist und man Überforderungen verhindern möchte.

Anwendbare Therapien sind:

- Musiktherapie
- therapeutisches Schwimmen
- Delfintherapie
- Hippotherapie (therapeutisches Reiten)
- Ergotherapie
- Logopädie
- Physiotherapie
- orthopädische Therapie für die Behandlung von Skoliose oder Kontrakturen

Außerdem gibt es medikamentöse Therapien, die vor allem zur Behandlung von epileptischen Anfällen angewendet werden.

Bei frühzeitiger, progredienter Skoliose kann eine orthopädische Operation durchgeführt werden.³⁶ ³⁷

³²Laccone, F. A., Das Rett Syndrom, in: medizinischegenetik, 2006, Nr.18, S.176

³³Sarimski, K., Individuelle Variabilität in Entwicklungs- und Verhaltensmerkmalen und psychosoziale Belastung, Z. Kinder-Jugendpsychiatr, 2003, Nr. 31, S. 124f

³⁴Eberheißinger, R., Rett-Syndrom, o.J.

³⁵Zoghbi, H. Y., The Strength of Families: Solving Rett Syndrome, Youtube-Video

³⁶Huppke, P., A19 Rett-Syndrom

³⁷o.A., Therapien, Elternhilfe für Kinder mit Rett-Syndrom, 2010

1.5.Forschung

Das Rett Syndrom ist keine neurodegenerative Erkrankung, was eine wichtige Erkenntnis für die Forschung an der Heilung der Krankheit darstellt. Mithilfe von Mausmodellen konnte der britische Genetiker Adrian Bird nachweisen, dass das Rett Syndrom reversibel ist. Durch das externe Zufügen des Proteins MECP2 erreichte er bei den Tieren den Verlust der fortgeschrittenen neurologischen Symptome. Diese Methode kann jedoch nicht bei Menschen angewendet werden, da die Gefahr besteht, dass eine zu hohe Dosis zu den Symptomen des MECP2-Duplikationssyndroms führt. Das MECP2-Duplikationssyndrom bedeutet eine Verdopplung des gesamten Gens, das hauptsächlich bei Jungen auftritt und ähnliche Symptome zeigt, wie das Rett Syndrom bei Mädchen (s. 1.6).³⁸

Einen anderen Ansatz der Forschung stellt die Gentherapie dar. Dabei wird versucht, mit Hilfe von Vektoren eine gesunde Kopie des betroffenen Gens in die Zelle einzuführen. Jedoch könnte auch dann die Gefahr bestehen, dass zu viel MECP2 gebildet wird. Diese Therapie befindet sich momentan in der präklinischen Phase, darf also noch nicht an Menschen getestet werden. Veröffentlichte Mausstudien zeigen die Aufhebung einiger Symptome, weshalb eine auch an Menschen anwendbare Gentherapie in naher Zukunft möglich werden könnte.

Eine weitere mögliche Behandlung ist die Aktivierung des „stummen“ MECP2-Gens, das sich in der Zelle befindet. Für diese Methode wäre es nicht unbedingt notwendig, zu wissen, welche Funktionen das Protein hat, da diese immer noch nicht vollständig erforscht sind. Es wird auch überlegt, das gesamte inaktive X-Chromosom in den betroffenen Zellen zu aktivieren, jedoch ist diese Methode sehr umstritten, da sie zu einer erhöhten Expression anderer Gene führen könnte. Die Arbeit an dieser Behandlungsmöglichkeit befindet sich derzeit noch in der grundlegenden Forschung.

Außerdem wird versucht, mit Hilfe von bestimmten Medikamenten die Translation von MECP2 auch dann zu ermöglichen, wenn sich eine Nonsense-Mutation auf dem Gen befindet. Diese Methode würde nicht die Mutation beheben, aber den Schweregrad reduzieren.^{39 40}

³⁸Petzold, C., Gespräch vom 03.03.2015

³⁹O.A., Rett Syndrome, rett syndrome research trust

⁴⁰Coenraads, M., Curing Rett Syndrome. How Do We Get There?, Youtube-Video

Schon lange ist bekannt, dass MECP2 als Repressor die Expression anderer Gene reguliert, jedoch stellt sich immer noch die Frage, welche Gene genau betroffen sind. Neueste Erkenntnisse, veröffentlicht am 11.03.2015 in der Zeitschrift „Nature“, ergaben, dass vor allem die Expression langer Genen, die über 100.000 Nukleotide beinhalten, im Gehirn steigt, wenn MECP2 nicht vorhanden ist. Dementsprechend konnte eine Unterexpression eben dieser Gene bei Mäusen mit dem MECP2-Duplikationssyndrom festgestellt werden, was die These unterstützt. Außerdem konnte eine Verbindung zwischen der Ausprägtheit der Symptome des Rett Syndroms und der Stärke der Überexpression der Gene anhand von Mausmodellen bewiesen werden.

In den Nervenzellen unseres Gehirns wurde der vermehrte Gebrauch von langen Genen nachgewiesen, die benötigt werden, um die Verbindungen der Neuronen während der Gehirnentwicklung aufrecht zu erhalten, während in anderen Zellen unseres Körpers eher kurze Gene verwendet werden.

Topoisomerasehemmer, die zur Zeit vor allem im Zuge einer Chemotherapie bei Krebs-Patienten angewendet werden, verringern die Expression von langen Genen. Beim Hinzufügen einer geringen Dosis des Medikaments Topotecan zu Zellen ohne MECP2 konnte eine geringere Expression der langen Gene beobachtet werden. Diese Erkenntnisse stellen einen neuen möglichen Weg dar, das Rett Syndrom zu heilen, jedoch stellt sich die Frage, ob Topotecan möglicherweise zu gefährlich für Mädchen oder Frauen mit Rett Syndrom sei.^{41 42}

1.6. Das Rett Syndrom bei Jungen

Wie schon erwähnt, betrifft das Rett Syndrom hauptsächlich Mädchen, kann in wenigen Fällen aber auch bei Jungen diagnostiziert werden, wenn sie das mutierte Gen von ihrer Mutter erben. Die Betroffenen unterscheiden sich phänotypisch jedoch stark von den Mädchen, weil die klassischen Symptome wie die Handstereotypien nicht auftreten. Sie zeigen oft eine „kongenitale Enzephalopathie“⁴³ oder starke mentale Retardierung. Da Jungen nicht die Möglichkeit der X-Inaktivierung haben, ist ihr Phänotyp meistens stärker. Bei Mutationen, die die Funktion von MECP2 zu stark einschränken oder das Protein vollständig außer Funktion setzen, ist das Rett Syndrom für Jungen letal. Jungen,

⁴¹Canavan, J., Research from Greenberg Lab at Harvard Suggests Novel Avenue for Treatment of Rett Syndrome, Youtube-Video, 11.03.2015

⁴²O.A., RSRT-funded research from Harvard points to potential new Avenue for treatment, rett syndrome research trust, März 2015

⁴³Laccone, F. A., Das Rett Syndrom, in: medizinischegenetik, 2006, Nr.18, S. 178

die neben dem Rett Syndrom auch am Klinefelter Syndrom leiden (47,XXY), zeigen, wie auch die Mädchen, das klassische Rett Syndrom, da sie die Möglichkeit zur X-Inaktivierung besitzen.⁴⁴ Das MECP2-Duplikationssyndrom, bedeutet, wie schon in 1.5 genannt, eine Duplikation des gesamten Gens, die fast nur Jungen betrifft. Die meisten Patienten erben die Duplikation von den Müttern, die jedoch aufgrund der X-Inaktivierung größtenteils asymptomatisch sind. Die Wahrscheinlichkeit für eine Vererbung liegt bei diesen Konduktorinnen bei 50%. Die Patienten zeigen unter anderem „schwere mentale Retardierung, eine progressive Spastik und die Neigung zu epileptischen Anfällen“⁴⁵. Daran sieht man, dass sowohl eine Überexpression des Gens (entstehend durch die Duplikation), als auch eine Fehlfunktion bzw. das Fehlen des Proteins im Gehirn zu einer neurologischen Krankheit mit ähnlichen Symptomen führt. Das MECP2-Gen hat zwei Bereiche, die besonders wichtig für seine Funktion sind (MBD und TRD, s. 1.1). Falls die Mutation nicht einen dieser Bereiche betrifft, hat der Junge eine Lebenserwartung von ungefähr 40 Jahren, wird jedoch einer der Bereiche beschädigt, stirbt der Junge meistens innerhalb der ersten zwei Jahre an schweren Atemproblemen und Fehlbildungen.⁴⁶

Die unterschiedlichen Symptome und Ausprägungen des Rett Syndroms hängen demnach bei Mädchen mit der X-Inaktivierung und bei Jungen mit der Art der Mutation zusammen. Bis heute kann man noch keine eindeutige Zuordnung von bestimmten Mutationen zu den Symptomen vornehmen.⁴⁷

2. Fallbeispiel: Katharina Petzold

Katharina wurde am 04.11.2005 geboren. Sie hat einen älteren Bruder, der, wie seine Eltern auch, völlig gesund ist. Im Mai 2007 wurde das Rett Syndrom nach vorherigem Verdacht molekulargenetisch durch den Nachweis einer Mutation bestätigt.

2.1. Ursache

Die Ursache für das Rett Syndrom bei Katharina konnte durch eine DNA-Analyse von ihr und ihren Eltern eindeutig bestimmt werden. Da im Jahr 2007, in dem die Analysen unternommen worden sind, noch nicht die Möglichkeit der Diagnose durch DNA-Chips

⁴⁴o.A., Rett-Syndrom, Labor Dr. Wisplinghoff, Zentrum für Mykologie Köln, 2015

⁴⁵Hein, J., Quantitative Genexpressionsanalyse im respiratorischen Netzwerk an Mausmodellen für das Rett-Syndrom, Dissertation, Göttingen, 2010, S.1

⁴⁶Zoghbi, H. Y., The Strength of Families: Solving Rett Syndrome, Youtube-Video

⁴⁷o.A., Was verursacht das Rett Syndrom?, Rett Syndrom Deutschland e.V., 2010

bestand, musste eine aufwendige Sequenzierung des MECP2-Gens vorgenommen werden. Im Exon 4 wurde schließlich die Mutation c.397C>T; p.Arg133Cys entdeckt. Bei Katharina handelt es sich demnach um eine Missense-Mutation, bei der durch den Austausch der 397sten Base Cytosin durch Thymin ersetzt wurde, weshalb bei der Primärstruktur von MECP2 an der 133sten Stelle die Aminosäure Cystein, statt Arginin, codiert wird. Wie man in Abb. 2 (B) sehen kann, befindet sich die 133. Aminosäure in der Methyl-CpG-Bindungsdomäne, die, wie schon in 1.1 erläutert, für das Binden von MECP2 an methylierte Cytosine verantwortlich ist. Das legt den Schluss nahe, dass die Mutation bei Katharina bewirkt, dass das Protein schlechter an die Promotorbereiche der von MECP2 regulierten Gene bindet, was zu einer Überexpression dieser nun nicht mehr regulierten Gene führt, die wiederum das Rett Syndrom verursachen. Da es sich bei Katharina nur um eine Missense-Mutation handelt, fällt das Rett Syndrom bei ihr vergleichsweise milde aus. Einen mildereren Verlauf des Rett Syndroms könnte man auch auf die bevorzugte Inaktivierung des mutierten X-Chromosoms zurückführen, jedoch ist dies bei Katharina nicht bewiesen.

Durch DNA-Analysen der Eltern, die sowohl bei Katharinas Mutter, als auch bei ihrem Vater unauffällig waren, handelt es sich bei der bei Katharina aufgetretenen Mutation um eine Neumutation in der Keimbahn ihres Vaters.

2.2.Symptome

Die bei Katharina aufgetretenen Symptome decken sich mit den diagnostischen Kriterien des klassischen Rett Syndroms (s. 1.2). Diese beinhalteten eine unauffällige Schwangerschaft und Geburt sowie Entwicklung bis zum 18. bis 20. Lebensmonat, die typischen waschenden oder knetenden, oft auch klatschenden Handstereotypien, die fast genau an ihrem dritten Geburtstag auftraten, Apraxien, Verlust der Lautsprache und der Handfunktion und das Zittern, besonders in Stresssituationen. Da die ersten Symptome bei Katharina erst verhältnismäßig spät aufgetreten sind, kann sie laufen, ohne ein auffälliges, schwankendes Gangbild zu haben.

Neben den genannten diagnostischen Kriterien leidet Katharina seit ihrem vierten Lebensjahr an Epilepsie. Im ersten Jahr konnten die Anfälle so weit verringert werden, dass sie nur alle sechs Wochen auftraten, der letzte Anfall ist jetzt sogar schon über ein Jahr her. Die EEGs, die bei Katharina gemacht wurden, sind alle unauffällig, sie wären nur während eines Anfalls auffällig, was sie von vielen anderen Mädchen mit Epilepsie

im Zuge des Rett Syndroms abgrenzt.

Bis zu einem Alter von sechs Jahren hatte sie außerdem schwere Schlafstörungen, die sich jedoch im Laufe der Zeit verbessert haben.

2.3. Verlauf

Ende Februar 2007 stellten sich Katharinas Eltern erstmals mit ihrer Tochter beim Sozialpädiatrischen Zentrum Bonn vor, nachdem sie bei ihr die ersten Symptome beobachtet hatten.

Das erste Stadium der Entwicklungsverlangsamung und Stagnation begann in Katharinas 20. bis 22. Lebensmonat. Die ersten Symptome des Rett Syndroms äußerten sich bei ihr mit dem verlangsamten Erlernen neuer Wörter und schlechterem Ausführen neuer Bewegungen. Dieses erste Stadium dauerte bis zu einem Alter von drei Jahren an. Mit dem ersten Auftreten der Handstereotypien und der Epilepsie begann das zweite Stadium, in dem sich die typische, regressive Entwicklung vor allem durch den Verlust ihrer Fähigkeiten im sprachlichen Bereich äußerte. Vor dem Verlust ihrer Sprache war Katharina dazu in der Lage, 48 Wörter und zwei Zwei-Wort-Sätze zu sprechen. Ein Autismus-ähnliches Verhalten kann wegen fehlendem Augenkontakt beobachtet werden, sie wirkt verschlossen und hat unpassende Schrei- und Lachattacken.

Heute, mit 9 ½ Jahren, ist Katharinas Zustand stabil, weitere Verschlechterungen können nicht festgestellt werden, die epileptischen Anfälle treten, wie schon erwähnt, sehr selten auf. Die Handstereotypien sowie das Zittern oder Verkrampfungen nehmen jedoch nicht ab. Wie lange diese dritte Phase, also das pseudostationäre Stadium, andauert, kann man nicht voraussehen, jedoch ist klar, dass den nächsten Schritt die Pubertät darstellt. Viele andere Mädchen mit der gleichen Mutation haben einen ähnlichen Verlauf wie Katharina, jedoch gibt es auch Ausnahmen, die sich komplett anders entwickeln. Wegen dieser Unregelmäßigkeiten lässt sich keine Prognose für den weiteren Verlauf des Rett Syndroms bei Katharina stellen. Die meisten Mädchen mit einer Mutation der 133. Aminosäure können laufen, was für das Rett Syndrom eher untypisch ist.

2.4. Therapie

Allgemein werden die Therapien gemacht, um Katharina Abwechslung zu bieten und ihr damit Aufmerksamkeit zu schenken. Es ist wichtig für Rett-Patienten, neue

Beschäftigungen zu finden, da sich sonst im weiteren Verlauf Depressionen entwickeln könnten.

Um Katharinas Symptome zu verbessern oder mögliche Symptome vorzubeugen, machen ihre Eltern mit ihr regelmäßig fast alle zur Verfügung stehenden Therapien:

Die **Musiktherapie** dient zur Aufmerksamkeitsförderung und der verbesserten Wahrnehmung. Katharina hat, wie viele Erkrankte auch, eine große Faszination für Musik und ist sehr sensibel für die einzelnen Musikelemente wie Rhythmus und Melodie. Wie auch bei anderen Mädchen mit Rett Syndrom fördert die Musiktherapie bei Katharina das eigene Wohlbefinden, aber auch die Handstereotypien können sich zeitweise verringern.⁴⁸

Schon seit der Diagnose reitet Katharina einmal in der Woche im Rahmen der **Hippotherapie**. Dies ist wichtig, um die Skoliose vorzubeugen, die ohne Therapie bei den meisten Rett-Patienten auftritt.

Im Sommer wird Katharina wahrscheinlich die Möglichkeit zu einer **Delfintherapie** in Florida bekommen. Delfintherapien werden vor allem angewendet, weil sie für die Mädchen tolle Erlebnisse sind. Es können jedoch auch Verbesserungen, wie das Wiedererlernen des Greifens, auf die Delfintherapie zurückgeführt werden.

2.5. Das Rett Syndrom im Alltag

Durch den Verlust der Lautsprache und der sinnvollen Handfunktion sind die betroffenen Mädchen und Frauen sehr stark in ihrer Kommunikation gestört. Ein weiterer Punkt, der dies unterstützt, ist die Unwissenheit über das Verständnis der Erkrankten. Es kann nicht gesagt werden, ob Katharina versteht, was man ihr sagt, sie jedoch in dem Moment aufgrund ihrer Krankheit nicht dazu in der Lage ist, angemessen zu reagieren, oder ob sie die Worte wirklich nicht versteht. Dies wird dadurch unterstützt, dass sie auf eine Frage oder einen Befehl an einem Tag gar nicht reagiert, am nächsten Tag jedoch auf genau die gleiche Frage oder den gleichen Befehl eine angemessene Handlung folgen lässt. Claudia Petzold sagt, es sei Ansichtssache zu meinen, dass Katharina verstehe, was man ihr sagt, oder nicht. Sie glaubt fest daran, dass Katharina alles versteht, jedoch nicht immer in dem Moment antworten kann, obwohl sie eine Antwort hätte.

⁴⁸Hänel, R., Musiktherapie eines Mädchens mit Rett-Syndrom und die „Brücke“ zum pädagogischen Alltag, in: Zeitschrift für Heilpädagogik, Nr. 10, 2002, S. 424

Um die Kommunikation von Rett-Patienten zu erleichtern, gibt es viele Arten der unterstützenden Kommunikation. Katharina benutzte am Anfang der Erkrankung vor allem Symbolkarten. Wenn sie sich beispielsweise eine bestimmte Mahlzeit wünschte, zeigte sie auf die entsprechende Karte. Wichtig sind jedoch vor allem die Ja/Nein-Karten, die Katharina bei leichten Fragen sehr helfen. Da das Prinzip der Symbolkarten recht aufwendig ist, benutzt Katharina heute häufig einen Computer, der mit Augensteuerung funktioniert. Dieser erkennt Katharinas Augenbewegung und drückt damit aus, was sie sagen will. Mit sprechenden Tasten, die man herunterdrückt und diese dann zuvor aufgenommene Kurznachrichten wiedergeben, besitzt Katharina eine weitere Art der alternativen Kommunikation.⁴⁹

Katharina geht in der Woche bis 15:00 Uhr in eine Regelschule bzw. OGS, in der sie über Auswahlmöglichkeiten Fragen oder Aufgaben, auch zu selbst gelesenen Texten, richtig beantworten bzw. lösen kann. Wenn sie eine Aufgabe verstanden hat, kann sie durch zeigen oder darauf schauen die Aufgabe lösen. Reiten, Schwimmen und Logopädie hat Katharina regelmäßig an drei Nachmittagen in der Woche.

3. Abschließender Vergleich

Katharinas Erkrankung zeigt einen typischen Verlauf, der alle Kriterien für das klassische Rett Syndrom beinhaltet. Wegen der X-Inaktivierung und den vielen möglichen Mutationen sind die Symptome zwar meistens bei allen Betroffenen gleich, jedoch können die Ausprägungen stark variieren. Bei Katharina liegt aufgrund ihrer Missense-Mutation ein milder Verlauf vor, weshalb sie laufen kann und epileptische Anfälle, im Gegensatz zu anderen Patienten, die bis zu 20 epileptische Anfälle pro Tag haben können, sehr selten auftreten. Katharina führt mit ihrer sehr gut für sie sorgenden Familie ein für Mädchen mit Rett Syndrom glückliches Leben und hat Glück, dass sie von ihrer Mutter die Möglichkeit auf die bestmöglichen Therapiekonzepte und unterstützende Kommunikation bekommt.

Zusammenfassung

Das Rett Syndrom ist eine meistens vom Vater vererbte, neurologische Erkrankung, die fast nur bei Mädchen auftritt. Die Ursache liegt in einer Mutation des MECP2-Gens,

⁴⁹Gespräch mit C. Petzold

lokalisiert auf dem X-Chromosom, die zu Einschränkungen in der Funktion des codierten Proteins MECP2 führt. Diese Funktion ist vor allem die Regulation der Expression anderer Gene im Gehirn, deren Überexpression beim Fehlen von MECP2 zum Rett Syndrom führt. Den Verlauf des Rett Syndroms kann man in vier Stadien mit unterschiedlichen Merkmalen einteilen. Nach einer normalen Schwangerschaft und Entwicklung in den ersten sechs bis 18 Monaten setzt erst eine Verlangsamung und Stagnation ein, die im zweiten Stadium zu einer regressiven Entwicklung führt. Das Mädchen verliert ihre zuvor erlernten Fähigkeiten im sprachlichen und motorischen Bereich, typische Symptome sind Handstereotypien, Apraxien und autismus-ähnliches Verhalten, die oft in Verbindung mit Epilepsien und orthopädischen Auffälligkeiten stehen. Das dritte Stadium ist geprägt von leichten Verbesserungen der Symptome, jedoch halten die nur bis zum Beginn des vierten Stadiums an, in dem sich vor allem die motorischen Fähigkeiten weiter verschlechtern. Heilungsmöglichkeiten gibt es noch keine, jedoch können durch Therapien, die vor allem die Wahrnehmung und die Motorik fördern, die Symptome gelindert werden. Die Forschung für die Heilung des Rett Syndroms hat schon einige Behandlungsmöglichkeiten, wie die Gentherapie oder die Aktivierung des stummen Gens auf dem inaktiven X-Chromosom der Mädchen, hervorgebracht, jedoch sind einige davon mit einem zu hohen Risiko belastet, da auch eine zu hohe Konzentration, die durch die Therapien entstehen könnte, zu ähnlichen Symptomen führt (s. MECP2-Duplikationssyndrom). Die wenigen Jungen, die betroffen sind, weil sie von ihrer Mutter das mutierte Gen geerbt haben, sind in den meisten Fällen nicht lebensfähig, oder leiden unter starker mentaler Retardierung und Enzephalopathie.

Bei Katharina fällt die Krankheit aufgrund der Missense-Mutation im MECP2-Gen, die nur eine Aminosäure betrifft, vergleichsweise milde aus. Weil das Rett Syndrom bei ihr erst in einem Alter von ca. 20 Monaten aufgetreten ist, kann sie laufen und hat nur sehr selten epileptische Anfälle. Die Handstereotypien, Verlust der Lautsprache, Apraxien und fehlender Augenkontakt sind jedoch auch bei ihr zu beobachten. Um ihren Alltag zu erleichtern, macht Katharina nicht nur eine Vielzahl von Therapien, sondern besitzt auch Mittel zu alternativer Kommunikation.

Anhang

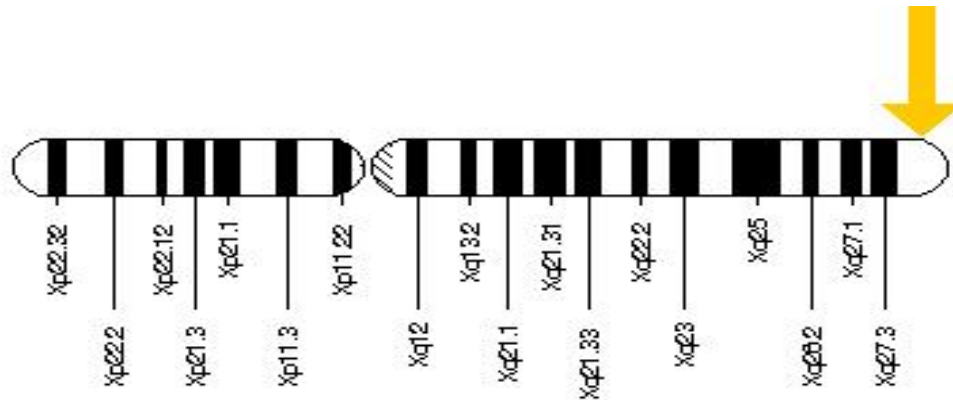


Abb. 1 Lage des Gens MECP2 in der chromosomalen Region Xp28 auf dem X-Chromosom⁵⁰

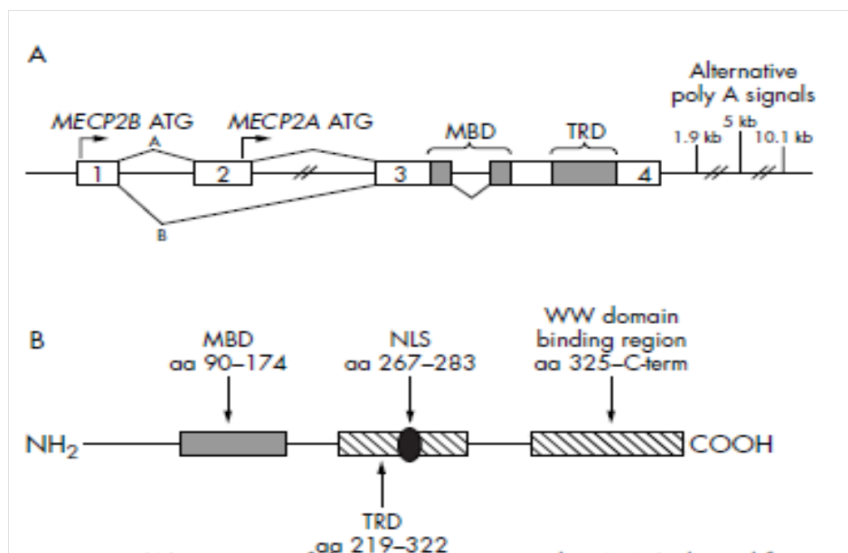


Abb. 2: (A) Struktur vom MECP2-Gen und der mRNA; durch alternatives Splicing entsteht entweder die A-Isoform oder die B-Isoform. Die B-Isoform hat die höchste Expression im Gehirn, also führen besonders Mutationen in dieser Isoform zum Rett Syndrom.

(B) Struktur der B-Isoform von MECP2, insgesamt 486 Aminosäuren; MBD, methyl-CpG-binding domain; TRD, transcription repression domain; NLS, nuclear localisation signal⁵¹

Youtube-Video: Ein Gesicht des Rett Syndroms
https://www.youtube.com/watch?v=kFdIS5_nmto

⁵⁰ o.A., MECP2, Genetics Home Reference, Dezember 2013

⁵¹Weaving, L. S., Rett syndrome: clinical review and genetic update, S.3

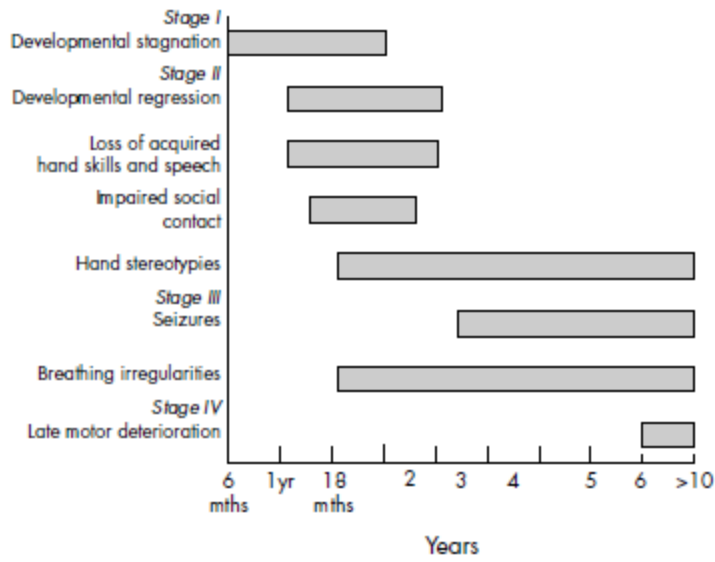


Abb. 3: Stadien des klassischen Rett Syndroms, abgeleitet von Hagberg und Witt-Engerström⁵²

⁵² Weaving, L. S., Rett syndrome: clinical review and genetic update, S.2



Katharina in der Gondel zum Skifahren



Die Ja-/Nein-Karten sind an ihrer Jacke befestigt.



Katharina mit dem augengesteuerten Computer



Handstereotypien⁵³

⁵³Petzold, C.

Literaturverzeichnis

Antwerpes, Dr. Frank, Rett-Syndrom nach Andreas Rett, 2014, o.O., 10.03.2015
abrufbar unter: <http://flexikon.doccheck.com/de/Rett-Syndrom>

Bonifer, Constanze, Cockerill, Peter N., Madame Curie Bioscience Database, Chromatin Mechanisms Regulating Gene Expression in Health And Disease, National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2013, o.O., 15.03.2015
abrufbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45032/>

Canavan, Jeff, Research from Greenberg Lab at Harvard Suggests Novel Avenue for Treatment of Rett Syndrome, rett syndrome research trust, reverse Rett, Youtube-Video, veröffentlicht: 11.03.2015, o.O., 13.03.2015
abrufbar unter: https://www.youtube.com/watch?v=jRsD8_wokjQ

Coenraads, Monica, Curing Rett Syndrome: How Do We Get There?, Youtube-Video, 23.04.2013, NYC, 10.03.2015
abrufbar unter: <https://www.youtube.com/watch?v=SIjUE72mU2g&t=37>

Eberheißinger, Roman; Rett-Syndrom, Information/Kontakt, Fragen und Antworten zu meinem Kind mit Behinderung, o.J., Universität Würzburg, 18.03.2015
Abrufbar unter: <http://www.intakt.info/informationen-und-recht/diagnose-behindert/rett-syndrom/>

Eichhorn, Dr. rer. medic. Birgit, Rett Syndrom/Xp28 Duplikationssyndrom, Mitteldeutscher Praxisverbund Humangenetik, Mai 2013, o.O., 10.03.2015
abrufbar unter: <http://www.genetik-dresden.de/node/131>

o.A., MECP2, Genetics Home Reference, Dezember 2013, o.O., 10.03.2015
abrufbar unter: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MECP2>

Hänel, Regina, Musiktherapie eines Mädchens mit Rett-Syndrom und die „Brücke“ zum pädagogischen Alltag, in: Zeitschrift für Heilpädagogik, Nr. 10, 2002, o.O., S. 424-430, 15.03.2015
abrufbar unter:
http://rett.de/fileadmin/content/Rett/Therapien/Musik/Haenel_Regina.pdf

Hein, Janine, Quantitative Genexpressionsanalyse im respiratorischen Netzwerk an Mausmodellen für das Rett-Syndrom, Dissertation, Göttingen, 2010

Hinderhofer, Kathrin, Rett-Syndrom Erforderliches Probematerial, Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Humangenetik, 10.03.2015
abrufbar unter: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Rett-Syndrom-G.118008.0.html>

Hunter, Kathy, Das Rett Syndrom Handbuch, USA, 1999

Huppke, P., A19 Rett-Syndrom, Leitlinien Pädiatrie, 2014, München, 10.03.2015
abrufbar unter: http://www1.us.elsevierhealth.com/LLKJM/chapter_A019.php

Klein, Dr. med. Wolfram; Strehl, Henning; Epplen, Jörg Thomas, Molekulargenetische Diagnostik beim Rett-Syndrom, Dt. Ärzteblatt, 2001, Bochum, Nr. 21, 10.03.2015

abrufbar unter:

<http://www.aerzteblatt.de/archiv/27318/Molekulargenetische-Diagnostik-beim-Rett-Syndrom>

Laccone, Franco. A., Das Rett Syndrom, in: medizinischegenetik, 2006, o.O., Nr.18
Marschik, P. B., Lanator, I., Freilinger, M., Prechtel, H., F., R., Einspieler, C.,
Funktionelle Hirnentwicklung beim Rett Syndrom: frühe Auffälligkeiten und
funtionsdiagnostische Besonderheiten, in: Klinische Neurophysiologie, 2001, Nr.42

Petzold, Claudia, Gespräch vom 03.03.2015

o.A., Was ist das Rett Syndrom?, Rett Syndrom Verein für Forschungsförderung, 2010,
o.O., 10.03.2015

abrufbar unter: http://www.rett-syndrom-deutschland.de/rett_syndrom/was-ist-das-rett-syndrom.html

o.A., Rett Syndrome, rett syndrome research trust, 2015, o.O., 13.03.2015

abrufbar unter: <http://www.rsrt.org/rett-and-mecp2-disorders/rett-syndrome/>

o.A., RSRT-funded research from Harvard points to potential new Avenue for treatment,
Rett Syndrome Research Trust Blog, März 2015, o.O., 13.03.2015

abrufbar unter: <https://rettsyndrome.wordpress.com/2015/03/11/research-from-harvard-university-points-to-potential-new-avenue-for-treatment-of-rett-syndrome/>

o.A., Rett- und atypisches Rett-Syndrom sowie X-gekoppelte mentale Retardierung,
Ruhr-Universität Bochum, Humangenetik, 10.03.2015

abrufbar unter: http://www.ruhr-uni-bochum.de/mhg/molgen_rtt_mrxarx_congenital-variant.php

Sarimski, Klaus, Förderung und pädagogisch-psychologische Therapiekonzepte bei
Rett-Syndrom und Fra(X)-Syndrom, in: medizinischegenetik, 2006, o.O., Nr.18

Sarimski, Klaus, Individuelle Variabilität in Entwicklungs- und Verhaltensmerkmalen
und psychosoziale Belastung, Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie, 2003, o.O., Nr. 31

Schnermann, Eva; Schmidt, Henning, „Diagnose: Rett-Syndrom“ - Und dann? Mehr
Selbstbestimmung durch alternative Kommunikation, 2001, o.O., 13.03.2015

abrufbar unter: http://rett.de/fileadmin/content/PDF/rett-syndrom_und_dann.pdf

o.A., Was ist das Rett-Syndrom?; Therapien; Geschichte des Rett Syndroms, Elternhilfe
für Kinder mit Rett-Syndrom, 2001, o.O., 15.03.1015

abrufbar unter: <http://rett.de/index.php?id=9&L=1>; <http://rett.de/index.php?id=63&L=1>;
<http://rett.de/index.php?id=14&L=1>

o.A., Was ist das Rett Syndrom?, Was verursacht das Rett Syndrom?, Rett Syndrom
Deutschland e.V., 2001, o.O., 15.03.2015

abrufbar unter: http://www.rett-syndrom-deutschland.de/rett_syndrom/was-ist-das-rett-syndrom.html; http://www.rett-syndrom-deutschland.de/rett_syndrom/was-verursacht-das-rett-syndrom.html

Watson, James D.,(Stephen P. Bell, Alexander Gann, Tania A. Baker, Richard Losick,

Michael Levine), Molekularbiologie, o.O., 62011

Weaving, L.S., Ellaway, C. J., Gecz, J., Christodoulou, J., Rett syndrome: clinical review and genetic update, in: Journal of Medical Genetics, 2005, o.O., Nr.42, 10.03.2015

abrufbar unter:

http://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/fracp_resources/Rett_JMG_Jan_2005.pdf

o.A., Rett-Syndrom, Labor Dr. Wisplinghoff, Zentrum für Mykologie Köln, 2015, Köln, 18.03.2015

abrufbar unter:

<http://www.wisplinghoff.de/de/analysenverzeichnis/analysenverzeichnis/molekulargenetik.html?cHash=d1c4c52ab7e668cb4994d48a0d687672&type=0&uid=3657>

Witt-Engerström, I., Evaluation of clinical signs, 1993, o.O., in: Hagberg, B.: Rett Syndrome. Clinical and biological aspects, London, S. 26ff

Zoghbi, Huda Y., The Strength of Families: Solving Rett Syndrome, Youtube-Video, 2003, Howard Hughes Medical Institute, 10.03.2015

abrufbar unter: <https://www.youtube.com/watch?v=o0n8ym2KXRM>

Xu, Xin; Pozzo-Miller, Lucas, A novel DNA-binding feature of MeCP2 contributes to Rett syndrome, Frontiers in Cellular Neuroscience, University of Alabama at Birmingham, 09.03.2013, 18.03.2015

abrufbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2013.00064/full>

Selbstständigkeitserklärung:

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Facharbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst, keine anderen als die im Literaturverzeichnis aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt und alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht und mit genauen Quellenangaben versehen habe.

Ort, Datum

Unterschrift