

Aus dem Institut für Humangenetik

der Universität zu Lübeck

Direktorin: Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach

Array-CGH bei Patienten mit Intelligenzminderung

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Inga Mohrmann

aus Lübeck

Lübeck 2013

1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Y. Hellenbroich

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. O. Hiort

Tag der mündlichen Prüfung: 12.09.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.09.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Vorbemerkung:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist folgende Publikation entstanden:

Mohrmann I, Gillessen-Kaesbach G, Siebert R, Caliebe A, Hellenbroich Y: A de novo 0.57 Mb micro-deletion in chromosome 11q13.1 in a patient with speech problems, autistic traits, dysmorphic features and multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Med Genet*, 2011, 54(4):461-464 [102].

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Fragestellung	1
1	Allgemeine Einführung	1
1.1	Intelligenzminderung	1
1.2	Chromosomale Aberrationen	4
1.2.1	Numerische Aberrationen	4
1.2.2	Strukturelle Aberrationen	4
2	Humangenetische Untersuchungsmethoden	5
2.1	Konventionelle Zytogenetik	5
2.2	Molekulare Zytogenetik	7
2.2.1	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	7
2.2.2	Konventionelle CGH-Untersuchung	8
2.2.3	Array-CGH-Untersuchung	9
2.3	Copy Number Variations (CNV)	15
2.4	Datenbanken	17
2.4.1	DECIPHER	17
2.4.2	ECARUCA	18
2.4.3	OMIM	18
3	Fragestellung und Zielsetzung der Studie	19
II	Material, Methoden und Patienten	22
4	Erhebungsbogen	22

5	Studienkollektiv	22
6	Erhebung der Daten	23
7	Gruppeneinteilung und statistische Auswertung	24
III	Ergebnisse	25
8	Statistische Auswertung	25
9	Ausgewählte Patientenbeschreibungen	33
IV	Diskussion	68
10	Nutzen der Array-CGH-Untersuchung bei der Abklärung von Intelligenzminderung	68
11	Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund	70
12	Relation Duplikationen-Deletionen	92
13	Copy Number Variations	93
14	Ausblick	95
V	Zusammenfassung	96
VI	Literaturverzeichnis	98
VII	Tabellenverzeichnis	116

VIII	Abbildungsverzeichnis	117
IX	Anhang	120
X	Danksagung	137
XI	Lebenslauf	138

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bp	Basenpaare
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CGH	comparative genomic hybridisation
CNV	copy number variation
CTG	Cardiotokographie
del	Deletion
dupl	Duplikation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
et al.	und andere
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
IQ	Intelligenzquotient
k.A.	keine Angabe
Kb	Kilobase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Mb	Megabase
MEN1	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
s.o.	siehe oben
SNP	single nucleotide polymorphism
SNV	single nucleotide variant
s.u.	siehe unten
u.a.	unter anderem
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Teil I

Einleitung und Fragestellung

1 Allgemeine Einführung

1.1 Intelligenzminderung

Der Begriff der Intelligenzminderung, beziehungsweise der heute nicht mehr gebräuchliche Begriff der mentalen Retardierung beschreibt einen “Zustand von verzögerter oder unvollständiger Entwicklung der geistigen Fähigkeiten; besonders beeinträchtigt sind Fertigkeiten, die sich in der Entwicklungsperiode manifestieren und die zum Intelligenzniveau beitragen, wie Kognition, Sprache, motorische und soziale Fähigkeiten” [66]. Unter diesem Begriff werden alle Formen einer signifikanten Einschränkung der kognitiven und adaptiven Funktionen zusammengefasst, welche sich im Kindes- und Jugendalter manifestieren [10].

Bei Säuglingen und Kleinkindern wird häufig noch von einem Entwicklungsrückstand gesprochen. Ab dem Schulalter werden die Begriffe mentale Retardierung und Intelligenzminderung häufig noch synonym verwendet [61]. Der Terminus mentale Retardierung wird heute mehr und mehr durch den Begriff der Intelligenzminderung abgelöst.

Zur Objektivierung des Ausmaßes der Minderung der kognitiven Fähigkeiten werden standardisierte altersabhängige Intelligenztests herangezogen. Diese erlauben eine genaue Erfassung des Intelligenzprofils eines Kindes. Der Durchschnittswert ist bei diesen Intelligenztests standardmäßig mit einem IQ von 100 gleichgesetzt. Für eine “unterdurchschnittliche Intelligenz” zwischen 70 und 85 ist in der ICD-10 keine eigene Codierung vorgesehen. Oft werden Kinder, die eine solche unterdurchschnittliche Intelligenz aufweisen, anhand ihrer schwachen schulischen Leistungen als lernbehindert bezeichnet. Liegt der IQ unter 70, so wird die Diagnose einer Intelligenzminderung gestellt. Anhand des IQ-Wertes kann die Intelligenzminderung in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden (Tab. 1).

Tabelle 1

Einteilung der Intelligenzminderung nach der WHO-Klassifikation [66]

Klassifizierung	IQ
grenzwertig	70-85
leichte Intelligenzminderung	50-69
mittelgradige Intelligenzminderung	35-49
schwere Intelligenzminderung	20-34
schwerste Intelligenzminderung	<20

Man schätzt, dass in den Industrieländern etwa 2-3% der Bevölkerung von einer Intelligenzminderung betroffen sind (Tab. 2) [153]. Allerdings schwankt diese Angabe je nach Studie stark (1-10%) [84, 130, 132, 160]. Beim überwiegenden Teil der Betroffenen liegt eine gering ausgeprägte Intelligenzminderung vor, wohingegen ca. 0,4 % eine mittelschwere bis schwere Intelligenzminderung aufweisen [70].

Die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten gehört damit zu den häufigeren angeborenen Erkrankungen.

Auch in Zukunft ist mit einer ähnlich hohen Prävalenz dieses Krankheitsbildes zu rechnen. Zwar verbessern sich die Therapiemöglichkeiten bei einigen Ursachen der kognitiven Beeinträchtigung, gleichzeitig steigen aber aufgrund des therapeutischen Fortschritts auch die Lebenschancen von Kindern mit einem genetischen Defekt [158].

Tabelle 2

Prävalenz der Intelligenzminderung [in %] [130]

Prävalenz der Intelligenzminderung	
milde Intelligenzminderung	ca. 1,5-3%
Mittelschwere oder schwere Intelligenzminderung	ca. 0,4%

Trotz dieser hohen Prävalenz fand die Intelligenzminderung lange Zeit kaum Beachtung im Gesundheitswesen. Doch sie stellt nicht nur einen bedeutenden Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar, auch die Situation in den betroffenen Familien ist aufgrund der immer noch sehr begrenzten therapeutischen Möglichkeiten häufig ein Problem. Die Betreuung der oftmals schwer pflegebedürftigen Kinder ist sehr zeitintensiv und häufig ist ein hohes Maß an Unterstützung in den verschiedenen Lebensbereichen durch die Eltern notwendig. Dies führt nicht selten dazu, dass die Eltern aus Zeitmangel eigene soziale Kontakte und Freizeitaktivitäten aufgeben. Da diese Kinder oft über das Jugendalter hinaus zu Hause bei den Eltern wohnen, folgt nicht selten eine lebenslange Inanspruchnahme der betroffenen Eltern.

Hinzu kommt, dass die betroffenen Eltern oftmals aus Angst vor einem möglichen Wiederholungsrisiko einen weiteren Kinderwunsch aufgeben. Gerade bei der Planung einer weiteren Schwangerschaft ist es sehr wichtig, die Ursache der Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten ausfindig zu machen. Zum einen um die Eltern möglichst umfassend über ein mögliches Wiederholungsrisiko aufklären zu können und zum anderen um eine gezielte pränatale Diagnostik in einer folgenden Schwangerschaft anbieten zu können [50].

Die Ursachen einer Intelligenzminderung sind sehr vielschichtig (Tab. 3). Es kommen sowohl genetische als auch nicht-genetische Ursachen in Betracht [27].

Tabelle 3

Ursachen angeborener Intelligenzminderung (modifiziert nach Curry *et al.* [27])

Ursache	%
Chromosomale Anomalien	4-28
Erkennbare Dysmorphie-Syndrome	3-7
Bekannte monogene Erkrankungen	3-9
Strukturelle ZNS-Fehlbildungen	7-17
Komplikationen bei Frühgeburt	2-10
Umweltbedingte und teratogene Ursachen	5-13
Kulturell-familiäre Ursachen	3-12
Metabolische/endokrinologische Ursachen	1-5
unbekannt	30-50

Die Therapie einer Intelligenzminderung beschränkt sich meist auf entsprechende Fördermaßnahmen [158]. Bei einem frühzeitigen Beginn dieser Fördermaßnahmen kann jedoch ein deutlich positiver Effekt auf die geistige Entwicklung und damit die Selbstständigkeit des Kindes erzielt werden.

1.2 Chromosomale Aberrationen

1.2.1 Numerische Aberrationen

Unter numerischen Chromosomenaberrationen versteht man Anomalien der Anzahl der Chromosomen [74]. Sie entstehen meist durch eine Fehlverteilung der homologen Chromosomen in einer der beiden Zellteilungen der Meiose. Bei dieser so genannten meiotischen Non-Disjunction sind alle Zellen des Organismus von der Chromosomenaberration betroffen [72]. In seltenen Fällen kann es auch zu einer fehlerhaften Trennung der Chromatiden während der postzygotischen mitotischen Teilung kommen. Diese mitotische Non-Disjunction führt zu zwei oder mehreren Zellpopulationen mit unterschiedlichem Karyotyp in den verschiedenen Zellen eines Organismus (chromosomales Mosaik)[149].

Numerische Chromosomenaberrationen treten meist sporadisch auf. Von klinischer Bedeutung sind in erster Linie die Trisomien 13, 18 und 21, da die meisten anderen Trisomien nicht mit dem Leben vereinbar sind [158]. Die Wahrscheinlichkeit einer numerischen Chromosomenaberration beim Kind steigt mit dem Alter der Mutter.

1.2.2 Strukturelle Aberrationen

Durch Brüche an einem oder mehreren Chromosomen entstandene Veränderungen des Erbguts werden als strukturelle Chromosomenaberrationen bezeichnet [158]. Dabei kann es entweder zu Strukturumbauten innerhalb eines Chromosoms, z.B. einer Deletion, kommen oder sie treten zwischen verschiedenen Chromosomen, z.B. als Translokation, auf [74]. Es gibt sowohl balancierte als auch unbalancierte Strukturveränderungen.

Bei balancierten Chromosomenstörungen ändert sich die Gesamtmenge des Erbguts in der Regel nicht, das heißt es kommt weder zu einem Zugewinn noch zu einem Verlust von genetischem Material. Deshalb hat eine balancierte Translokation auch nur sehr selten Auswirkungen auf den Phänotyp der betreffenden Person. Solche balancierten Strukturveränderungen können deshalb unbemerkt über mehrere Generationen weiter vererbt werden. Nur wenn durch den Bruchpunkt ein dominantes Gen zerstört wird, kann es zu Auswirkungen auf das klinische Erscheinungsbild kommen [158].

Bei der Weitergabe balancierter Chromosomenaberrationen von einer Generation an die nächste können jedoch unbalancierte Strukturveränderungen des Karyotyps auftreten. Hierbei kommt es zu einem Verlust oder Zugewinn genetischen Materials. Solche unbalancierten Strukturumbauten verursachen ebenso wie die numerischen Aberrationen diverse Fehlbildungs- und Retardierungssyndrome und sind zudem eine wichtige Ursache von Fehl- und Totgeburten [74].

Weist ein Kind eine strukturelle Aberration auf, so sollte das Erbgut beider Elternteile untersucht werden. Ursache kann eine balancierte Translokation bei einem Elternteil sein. Solche balancierten Aberrationen kommen in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von 1 auf 500 vor. Die Träger sind dabei selbst meist phänotypisch völlig unauffällig [158]. Allerdings ist bei ihnen die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachkommen eine unbalancierte Translokation aufweisen, erhöht. In diesem Fall sollte eine qualifizierte genetische Beratung erfolgen und die Durchführung einer pränatalen Diagnostik erwogen werden.

2 Humangenetische Untersuchungsmethoden

2.1 Konventionelle Zytogenetik

In der konventionellen zytogenetischen Diagnostik werden die Chromosomen mit Bänderungstechniken angefärbt und anschließend lichtmikroskopisch analysiert.

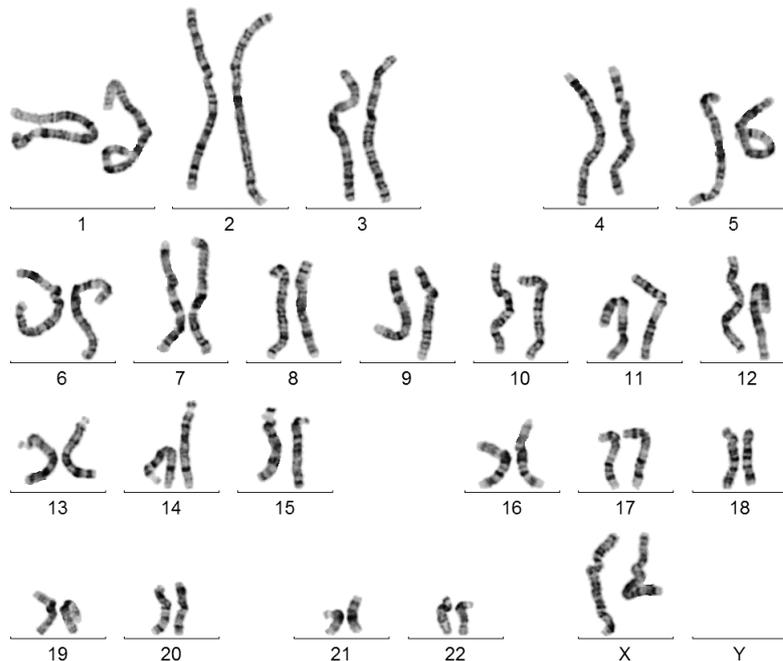
Die Chromosomenanalyse erfolgt postnatal normalerweise aus Lymphozyten des peripheren Blutes. In speziellen Fällen kann auch ein Nachweis aus anderen Materialien, beispielsweise einer Haut- oder Knochenmarkbiopsie erfolgen.

Eine pränatale zytogenetische Diagnostik ist aus Fruchtwasserzellen (nach Amniozentese), Plazentagewebe (nach Chorionbiopsie), Nabelschnurblut sowie aus Abortmaterial möglich [32, 44].

Die in der Praxis am häufigsten angewandte differentielle Färbemethode ist die Giemsa-Bänderung oder G-Bänderung (Abb. 1). Hierbei werden Metaphasechromosomen mit Giemsa-Farbstoff angefärbt. Mit Hilfe dieser G-Bänderung lassen sich in einer Routinechromosomenanalyse ca. 400-700 Banden unterscheiden [16].

Abbildung 1

Karyogramm einer weiblichen Patientin nach G-Bänderung (aus dem Institut für Humangenetik Lübeck)



Die konventionelle Karyotypisierung ist eine Methode der klassischen Zytogenetik. Mit Hilfe dieses Verfahrens können sowohl numerische als auch strukturelle Chromosomenaberrationen nachgewiesen werden. Ein Nachteil der Bänderungsmethoden besteht darin, dass das Auflösungsvermögen eng mit der Qualität der jeweiligen Chromosomenpräparation verknüpft ist. Bei der strukturellen Analyse von Karyogrammen können Aberrationen mit einer Mindestgröße von 4-10 Mb erkannt werden [134, 140,

151]. Die Chromosomenbänderung und mikroskopische Auswertung ist ein aufwendiges Verfahren, welches bis heute noch nicht automatisiert werden konnte.

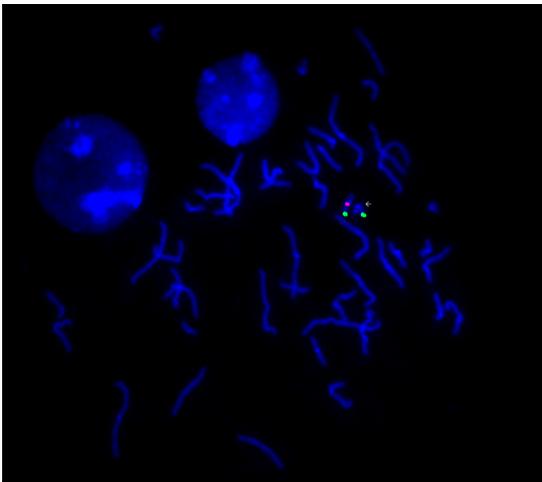
2.2 Molekulare Zytogenetik

2.2.1 Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Die seit 1991 angewandte Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) brachte eine entscheidende Erweiterung der zuvor zur Verfügung stehenden Darstellungsmethoden [16, 143]. Mit Hilfe dieser Methode kann festgestellt werden, ob eine bestimmte DNA-Sequenz im Genom eines Patienten vorhanden ist oder nicht (Abb. 2). Darüber hinaus kann ermittelt werden, wie oft und an welcher Position auf den Chromosomen sie vorhanden ist [126].

Abbildung 2

FISH-Diagnostik: Detektion einer Deletion in der Region 22q11.2 (DiGeorge-Region) (aus dem Institut für Humangenetik Lübeck)



Rotes Signal: Locus-spezifische Sonde

Grünes Signal: Kontrollsonde

Die FISH-Diagnostik hat vor allem dort einen hohen Stellenwert, wo komplizierte Strukturumbauten menschlicher Chromosomen vorliegen, beispielsweise bei chromosomal bedingten Syndromen und in der Tumorzytogenetik [16].

Mit der Einführung der FISH-Diagnostik konnte ein Auflösungsvermögen im Bereich weniger Kilobasen erreicht werden (Tab. 4) [143]. Allerdings hat die konventionelle Färbung der Chromosomen immer noch einen festen Platz in der Routinezytogenetik.

Tabelle 4

Auflösungsvermögen ausgewählter zytogenetischer Darstellungsmethoden (modifiziert nach Simoni und Wieacker [151])

Methode	Auflösung
konventionelle Chromosomenfärbung	4-10 Mb
Metaphasen-FISH	100 Kb
Array-CGH	bis < 1 Kb*

*abhängig vom verwendeten Array

2.2.2 Konventionelle CGH-Untersuchung

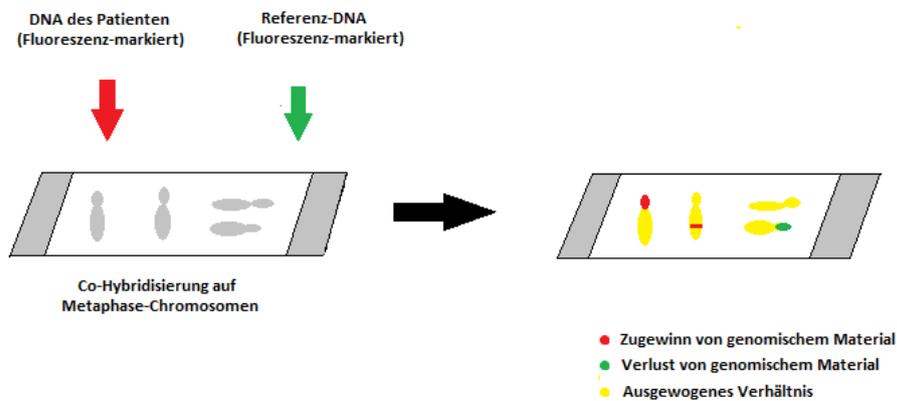
Die konventionelle komparative genomische Hybridisierung (CGH) wurde im Jahre 1992 von Kallioniemi *et al.* publiziert [68]. Mit der Einführung der CGH-Methode wurde es möglich, genomweit Hunderte von unterschiedlichen bekannten Chromosomenerkrankungen in nur einer Analyse zu diagnostizieren [123].

Bei der konventionellen CGH-Untersuchung werden die DNA des Patienten und eine Test-DNA mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markiert und anschließend gemeinsam auf Metaphasepräparaten hybridisiert (Abb. 3) [117]. Zudem werden spezifische DNA-Sequenzen hinzugegeben, um Signale von repetitiven Sequenzen zu unterdrücken. Das Verhältnis der Intensität der beiden Signale (Ratio) ist proportional zur vorhandenen Kopienzahl der jeweiligen chromosomalen Region. Damit können Bereiche genomischer Kopienzahlveränderungen ermittelt und Kandidatengene zugeordnet werden.

Durch die Verwendung von Metaphase-Chromosomen ist das Auflösungsvermögen dieser Methode jedoch im Regelfall auf 10-20 Mb beschränkt [117]. Im besten Fall kann eine Auflösung von 3-5 Mb erreicht werden [85]. Auch die Auflösung sehr dicht nebeneinander liegender Imbalancen ist beschränkt [68].

Abbildung 3

Prinzip der konventionellen CGH-Analyse (modifiziert nach Ropers [131])



2.2.3 Array-CGH-Untersuchung

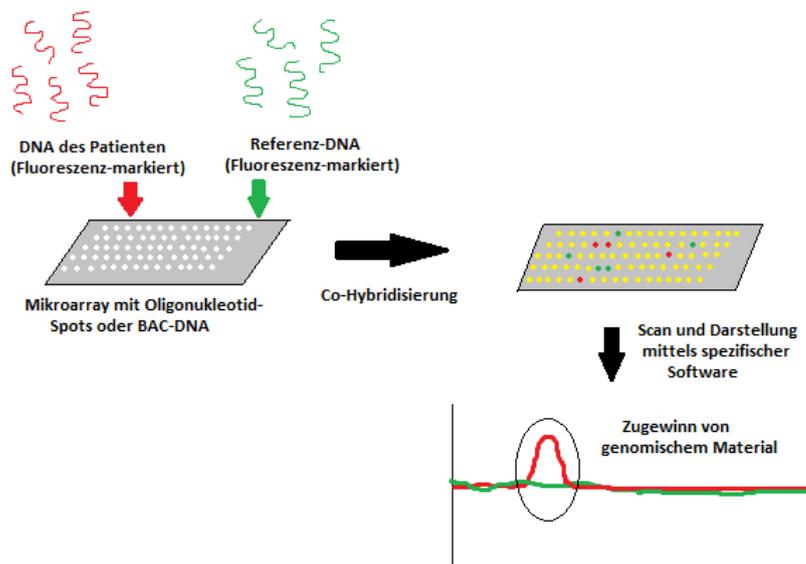
Durchführung

Die Technik der Microarray-basierten komparativen genomischen Hybridisierung (Array-CGH) wurde erstmals 1997 in der Arbeitsgruppe von Peter Lichter beschrieben [155]. Sie ist eine Weiterentwicklung der konventionellen CGH-Technik und ermöglicht eine genomweite Detektion von Deletionen und Duplikationen mit einer stark verbesserten Auflösung [154]. Dieses Verfahren erlaubt ebenso wie die konventionelle CGH-Technik die Beurteilung des gesamten Genoms. Der Vorteil liegt jedoch darin, dass zum einen ein deutlich höheres Auflösungsvermögen erzielt werden kann und zum anderen keine Kultivierung von Zellen notwendig ist.

Dazu werden etwa gleich große Mengen der DNA des Patienten und einer Referenz-DNA, in der Regel DNA aus einem Pool gesunder Kontrollpersonen, mit zwei unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert und anschließend gemischt (Abb. 4). Nach Suppression der repetitiven Sequenzen werden beide DNAs auf einem Chip kohybridisiert. Auf diesem Chip, auch Array genannt, befinden sich tausende kleine immobilisierte DNA-Fragmente, welche mit hoher Auflösung kleinste Abschnitte aller Chromosomen repräsentieren. Die DNA-Sonden sind dabei so auf dem Array angeordnet, dass sie das menschliche Erbgut möglichst gleichmäßig abdecken. Diese DNA-Fragmente können u.a. synthetisierte Oligonukleotide oder BAC-Klone sein [151].

Abbildung 4

Prinzip der Array-CGH-Analyse (modifiziert nach Feuk *et al.* [46])



Die Patienten- und die Referenz-DNA hybridisieren dann an die jeweils komplementären Sonden auf dem Chip. Dabei konkurrieren die beiden mit verschiedenen Farbstoffen markierten DNAs bei der Hybridisierung mit den DNA-Sonden auf dem Array. Chromosomale Bereiche, die in der Patienten-DNA im Vergleich zur Referenz-DNA vermehrt bzw. vermindert vorliegen, werden durch eine Verschiebung des Hybridisierungsverhältnisses sichtbar. Diese Verschiebung des Hybridisierungsverhältnisses führt zu einer Farbverschiebung des Fluoreszenzsignals. Diese kann anschließend mit Hilfe eines Scanners

detektiert werden. Mit Hilfe einer speziellen Software lassen sich die einzelnen Signale dann auf die jeweiligen Genregionen bezogen graphisch darstellen (Abb. 5) [126, 143, 176].

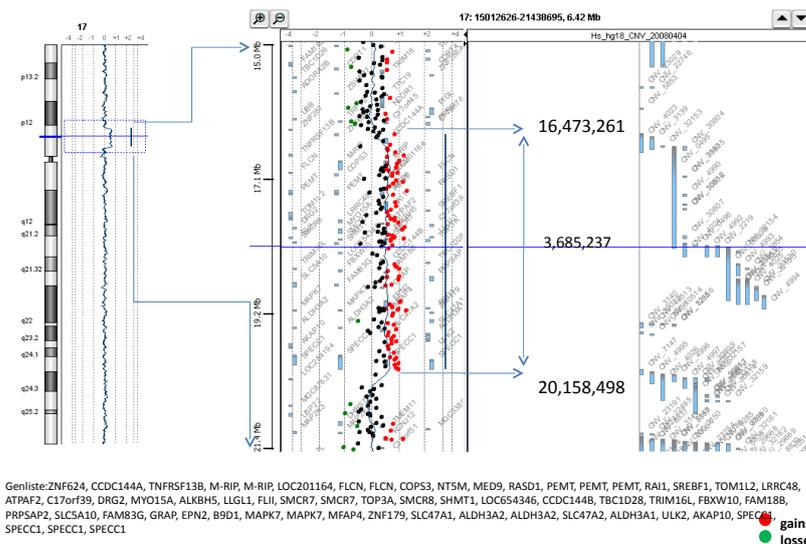
Generell gibt es zwei verschiedene Arten der molekularen Karyotypisierung. Zum einen die Oligonukleotid-Arrays, deren Funktionsweise soeben beschrieben wurde. Diese kamen bei allen in dieser Studie vorgeestellten Patienten zum Einsatz. Oligonukleotid-Arrays liefern nur Daten zu Kopienzahlveränderungen. Zum anderen gibt es sogenannte SNP-Arrays (SNP: single nucleotide polymorphism), die neben Zugewinnen und Verlusten auch Informationen über die Allelverteilung bekannter SNPs liefern. Inzwischen gibt es auch Kombinationen aus beiden, die zur Vergrößerung der Auflösung zwischen SNP-Markern auch nicht polymorphe Oligonukleotide zur reinen Kopienzahlbestimmung aufweisen [56, 112].

Im Rahmen der im Ergebnisteil folgenden Fallberichte wird das jeweilige Ergebnis der Array-CGH-Analyse graphisch dargestellt. Exemplarisch ist hier eine Abbildung gezeigt, auf der eine etwa 3,69 Mb große Duplikation der Region 17p11.2 zu sehen ist.

Abbildung 5

Array-CGH-Untersuchung: arr 17p11.2 (16,473,261-20,158,498)x3 (NCBI Build 36.1)

(aus dem Institut für Humangenetik Kiel)



Dieser Befund wurde mit einem 105K-Array der Firma Agilent® erhoben. Auf der linken Seite ist die Kartierung eines Zugewinns an genetischem Material der Chromosomenregion 17p11.2 sowie dessen genomische Position und Größe dargestellt. Zudem kann der Grad der Abweichung der Hybridisierungsintensitäten von Test- und Referenz-DNA (log₂ Ratio) abgelesen werden (normal: schwarze Punkte, Duplikation: rote Punkte, Deletion: grüne Punkte). Auf der rechten Seite wird diese duplizierte Region unter Auflistung der betroffenen Gene vergrößert dargestellt. Es ist jeweils die Position des ersten und letzten auffälligen Oligonukleotids genannt.

Indikationen

Vor allem in der Diagnostik unklarer Störungen der körperlichen und geistigen Entwicklung begleitet von auffallenden Merkmalen an Gesicht, Ohren und Gliedmaßen (Dysmorphien) hat die Array-CGH-Untersuchung heute einen festen Platz eingenommen. Faziale Auffälligkeiten, die häufig in Verbindung mit einer mentalen Beeinträchtigung auftreten, sind etwa ein pathologischer Augenabstand, eine auffällige Lidachse oder Auffälligkeiten an der Nase oder den Lippen.

Seit Anfang des Jahres 2011 sind in Deutschland durch den Beschluss der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) die Voraussetzungen für die Abrechenbarkeit dieser Untersuchung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung gegeben [18].

Der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) regelt, unter welchen Voraussetzungen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für eine Mikrorarray-Analyse übernehmen [33]. Der EBM ist ein Verzeichnis, nach dem sämtliche vertragsärztliche ambulante Leistungen in der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet werden. Er stellt somit die Gebührenordnung der gesetzlichen Krankenversicherung im deutschen Gesundheitssystem dar. Dieses Regelwerk wird von der kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen im Bewertungsausschuss der Ärzte auf Bundesebene vereinbart.

Dieser EBM besagt, dass bei einer geistigen Entwicklungsstörung unklarer Ätiologie einmal im Krankheitsfall die Kosten für eine Untersuchung des Erbgutes auf Mikrodeletionen oder -duplikationen mittels Mikroarray-Analyse von den gesetzlichen Krankenkassen getragen werden.

“Voraussetzung für die Berechnungsfähigkeit [...] ist die Erfüllung eines der folgenden Kriterien:

- Es liegt eine isolierte Intelligenzminderung, die mindestens einem IQ kleiner 70 entspricht, - dokumentiert im Rahmen einer neuropädiatrischen und/oder entwicklungsneurologischen Vordiagnostik klinisch und/oder mit standardisierten Testverfahren - bei einem Menschen älter als 3 Jahre vor.
- Es liegt eine geistige Behinderung in Kombination mit dysmorphologischen Merkmalen mit Beteiligung von zwei oder mehr Systemen vor.
- Es liegt eine tiefgreifende Entwicklungsstörung des Autismus-Formenkreises oder eine Fehlbildung und schwere Funktionsstörung des Gehirns, die nicht einer bekannten Ursache zuzuordnen ist, vor.
- Es liegen multiple angeborene Fehlbildungen vor.
- Es liegen multiple dysmorphologische Merkmale, die zytogenetisch nicht erfassbare chromosomale Aberrationen als Ursache implizieren, vor.” [33]

Zudem schreibt der EBM eine minimale Auflösung der Arrays von 200 kb vor. Nur dann ist die genetische Untersuchung bei gegebener medizinischer Indikation erstattungsfähig [56].

In der Praxis kommt die Array-CGH-Analyse vor allem bei Patienten zum Einsatz, bei denen die Chromosomenanalyse zwar einen unauffälligen Karyotyp zeigte, aber dennoch von einer genetischen Ursache des Fehlbildungs- und/oder Retardierungssyndroms ausgegangen wird. Auch zur näheren Charakterisierung sehr kleiner Veränderungen bei auffälligem Karyotyp findet die Array-CGH-Analyse Anwendung.

Inzwischen hat sich die Array-CGH-Analyse jedoch auch als primäre diagnostische Untersuchung bei Patienten mit unklarem Dysmorphie- und/oder Retardierungssyndrom etabliert [18, 98].

Um die klinische Relevanz eines Befundes eindeutig klären zu können, ist es meist notwendig, auch die Eltern des Patienten genetisch zu untersuchen, um herauszufinden, ob die gefundene Auffälligkeit neu entstanden ist oder vererbt wurde.

Vorteile

Die vor der Einführung der Array-CGH-Technik angewandten Verfahren zum Nachweis genetischer Veränderungen hatten alle ihre Beschränkungen.

Die Methoden der klassischen Zytogenetik erlauben zwar den Nachweis chromosomaler Veränderungen im gesamten Genom, die Auflösung ist allerdings durch den Einsatz des Lichtmikroskops begrenzt. So können mit Hilfe der konventionellen Chromosomenanalyse strukturelle Chromosomenveränderungen erst oberhalb einer Größe von 4-10 Millionen Basenpaaren identifiziert werden [134, 151]. Viele Mikrodeletionen und -duplikationen sind jedoch so klein, dass sie in der konventionellen Chromosomenanalyse nicht mehr detektiert werden können.

Bei den danach eingeführten molekularzytogenetischen Methoden wie der FISH-Analyse kann zwar eine weitaus höhere Auflösung erreicht werden, allerdings können mit dieser Methode immer nur ausgewählte Bereiche in der Erbsubstanz untersucht werden. Dies setzt die Kenntnis oder zumindest den Verdacht der chromosomalen Position der Veränderung voraus [2].

Ein wesentlicher Vorteil der Array-CGH-Technik ist also, dass das gesamte Genom eines Patienten mit hoher Auflösung auf Veränderungen der Kopienzahl einzelner DNA-Abschnitte hin untersucht werden kann. Mit Hilfe der klassischen Zytogenetik lassen sich bei Patienten, die eine Intelligenzminderung sowie zusätzliche dysmorphe Stigmata oder eine familiäre Häufung aufweisen, in ca. 4-5% der Fälle lichtmikroskopisch sichtbare Veränderungen nachweisen [29, 80, 146]. Mit der Durchführung eines Subtelomerscreenings (FISH oder MLPA) ist es bei rund 6% der Betroffenen möglich, die Ursache eines Fehlbildungs-Retardierungssyndroms zu finden [30, 47, 145].

In zahlreichen Studien konnte durch den Einsatz einer Array-CGH-Analyse mit einem Auflösungsvermögen von mindestens 1 Mb bei Patienten mit unauffälligen Befunden sowohl in der zytogenetischen Untersuchung als auch beim Subtelomerscreening in mittlerweile rund 10% der Fälle (je nach Studie 8-25%) genomische Imbalancen detektiert werden [29, 97, 134, 139, 145, 168]. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten war die genetische Auffälligkeit *de novo* aufgetreten. Das heißt, dass keiner der beiden Elternteile diese Imbalance im Genom aufweist. Zudem zeigte sich, dass bei Patienten die zusätzlich zu einer Intelligenzminderung auch noch kongenitale Anomalien oder Dysmorphiezeichen aufweisen, häufiger chromosomale Auffälligkeiten nachweisbar sind [134].

In unserer Studie verwendeten wir einen 105.000 und einen 244.000 Oligo-CGH Array (105 k- und 244 k-Array) der Firma Agilent®. Bei dem 105 k-Array decken die Oligos das gesamte Genom mit einem Auflösungsvermögen von 21,7 kb ab, beim 244 k-Array mit einem Auflösungsvermögen von 8,9 kb [118]. In Bereichen, in denen bereits Mikrodeletions- oder Mikroduplikationssyndrome bekannt sind, ist die Dichte der Oligos zudem höher.

Je nach Quelle und verwendetem Array können mit Hilfe von Oligo-Arrays in der Praxis Veränderungen ab einer Größe von 40-600 kb nachgewiesen werden [7, 180].

Mit Hilfe der Array-CGH-Analyse können jedoch nicht nur neue Aberrationen identifiziert werden, sondern es können auch bei zytogenetisch bereits detektierten chromosomalen Imbalancen die Größe der Veränderung sowie die Lokalisation der Bruchpunkte oder der Ursprung zusätzlichen Materials präzise bestimmt werden [165]. Dies führt dazu, dass Gene ermittelt werden können, die mit der Entstehung von Fehlbildungs-Retardierungssyndromen assoziiert sind. Diese Erkenntnisse können in der Folge zu einem besseren Verständnis der Korrelation von Genotyp und Phänotyp beitragen [139]. Einige Mikrodeletionssyndrome treten recht häufig auf und sind gut untersucht, beispielsweise das DiGeorge-Syndrom, das Williams-Beuren-Syndrom sowie das Angelman-Syndrom. Nicht selten werden

allerdings chromosomale Veränderungen nachgewiesen, die bislang noch kaum oder gar nicht detektiert wurden. Häufig umfasst die veränderte Region jedoch so viele Gene, dass ein Zusammenhang der Imbalance mit dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten als sehr wahrscheinlich erachtet werden muss. In diesen Fällen sind Datenbanken hilfreich, in denen Veränderungen bestimmter Regionen sowie der zugehörige Phänotyp des Patienten zusammengetragen werden. Wird die selbe Veränderung bei mehreren Patienten nachgewiesen, die übereinstimmende klinische Merkmale aufweisen, so können neue Mikrodeletions sowie -duplikationssyndrome definiert werden [152]. Auch durch den Vergleich von Patienten mit überlappenden Deletionen können klinisch relevante Gene identifiziert werden [18]. Array-CGH bietet den zusätzlichen Vorteil, dass der Befund schon wenige Tage nach der Probenentnahme zur Verfügung stehen kann, da eine zeitintensive Kultivierung von Zellen entfällt [12].

Grenzen

Ein Nachteil der Array-CGH-Untersuchung besteht darin, dass strukturelle Chromosomenveränderungen, wie balancierte Translokationen, Inversionen oder Polyploidien, bei denen es nicht zu einem Verlust von genetischem Material kommt, nicht nachweisbar sind [28]. Auch monogene Erkrankungen können mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung nicht detektiert werden [125]. Mosaikzustände mit einem geringen Anteil aberranter Zellen lassen sich mit Hilfe der Array-CGH-Analyse ebenfalls nicht zuverlässig finden [2, 41].

Studien haben zudem gezeigt, dass das menschliche Erbgut eine unerwartet hohe interindividuelle genetische Varianz aufweist. Das heißt, dass es einen hohen Anteil an Bereichen im menschlichen Genom gibt, deren Kopienzahl bei phänotypisch normalen Menschen variiert. Die Größe dieser sogenannten CNVs (copy number variations) kann zwischen einigen Kilobasen und mehreren Megabasen schwanken [11, 21, 60]. Derzeit wird mit Hilfe der Array-CGH-Methode noch ein hoher Anteil an Imbalancen im menschlichen Erbgut detektiert, deren prognostische Relevanz bislang noch nicht geklärt werden konnte.

Diese Erkenntnisse führen dazu, dass der Einsatz der Array-CGH-Technik in der Pränataldiagnostik stets sorgfältig abgewogen werden sollte. Zudem sollte der Untersuchung in jedem Fall eine ausführliche genetische Beratung vorausgehen, da durch den Einsatz der Array-CGH-Analyse Informationen gewonnen werden könnten, die nach dem heutigen Wissensstand nicht eindeutig als pathogen bzw. als harmlose Normvariante interpretierbar sind [41]. Dies kann bei der Schwangeren zu problematischen Entscheidungssituationen führen.

Vor der Durchführung einer molekularen Karyotypisierung muss mit dem Patienten bzw. den Sorgeberechtigten im Rahmen eines ausführlichen Aufklärungsgesprächs besprochen werden, dass durch die Array-CGH-Untersuchung Befunde erhoben werden können, die in keinem (direkten) Zusammenhang mit der initialen Fragestellung stehen [18]. Diese können jedoch weitreichende Folgen haben, wie beispielsweise der Nachweis einer Haploinsuffizienz in einem dosissensitiven Tumorsuppressorgen. Bei einem Patienten dieser Studie (Fallbeispiel 6) wurde ein derartiger Befund erhoben. Er weist eine 0,57 Mb große Deletion in 11q13.1 auf, welche den MEN1-Lokus betrifft [18, 102]. Dieser Patient war bereits vor Durchführung der Array-CGH-Untersuchung an einem Gastrinom des Pankreas erkrankt.

Da die Komplexität des menschlichen Genoms lange Zeit unterschätzt wurde, ist auch heute noch die Interpretation der Ergebnisse der Array-CGH-Analyse schwierig, so dass die konventionelle Zytogenetik zwar sinnvoll ergänzt aber noch nicht ersetzt werden kann. Die konventionelle Chromosomenanalyse

wird also zumindest in den nächsten Jahren die humangenetische Basisdiagnostik zur Abklärung einer Intelligenzminderung unklarer Genese bleiben.

Auch die etablierte FISH-Diagnostik, mit deren Hilfe balancierte Veränderungen im Genom nachweisbar sind, wird in naher Zukunft nicht durch die Array-CGH-Untersuchung ersetzt, sondern lediglich ergänzt werden.

2.3 Copy Number Variations (CNV)

Einen bis vor einigen Jahren unterschätzten Anteil an der Variation des Erbgutes haben die sogenannten CNVs (Copy Number Variations). Im Jahre 2004 erschienen die ersten Publikationen über Kopienzahlveränderungen bei phänotypisch normalen Individuen [65, 142]. Erst durch die Anwendung der Array-CGH-Analyse wurde es möglich, eine Vielzahl von Kopienzahlvarianten nachzuweisen und zu kartieren [105]. Damit einher ging die Erkenntnis, dass das menschliche Erbgut einen unerwartet hohen Anteil von Bereichen enthält, deren Kopienzahl bei phänotypisch gesunden Menschen variiert [9, 11].

Die Anzahl der momentan bekannten CNVs ist nicht genau bekannt. 2010 wurde die Zahl in der Database of Genomic Variants mit rund 67.000 angegeben [56].

CNVs sind als submikroskopische quantitative Variationen im Erbgut definiert, die größer als 1 kb sind und bei phänotypisch normalen Menschen variieren [60, 138]. Diese Veränderungen können in Form von Deletionen, Duplikationen, Insertionen und komplexen strukturellen Rearrangements auftreten [116, 127]. Ihnen wird heute zum einen ein hoher Stellenwert in der Evolution zugeschrieben und zum anderen liegt in diesen CNVs eine der Hauptursachen genetischer Variation [11, 60]. Denn im Gegensatz zu den mikroskopisch sichtbaren Veränderungen, die fast immer Ursache eines charakteristischen Krankheitsbildes wie beispielsweise dem Down-Syndrom sind, kommen die wesentlich kleineren CNVs auch bei gesunden Individuen vor [46, 116].

Bei den CNVs handelt es sich jedoch keineswegs nur um benigne Normvarianten, was der Begriff "Variation" suggerieren könnte [9]. Einerseits können CNVs als Varianten im Erbgut auftreten, die zur normalen phänotypischen Variation beitragen, andererseits können sie aber auch Auswirkungen auf die Prädisposition für multifaktorielle Erkrankungen haben [46, 118, 167].

Auch eine variable Penetranz von Erbkrankheiten bei den verschiedenen Familienmitgliedern kann durch das Vorhandensein von Polymorphismen erklärt werden. CNVs könnten auch die Erklärung dafür liefern, warum in einigen Individuen krankheitsverursachende Mutationen nur einen geringen Einfluss auf den Phänotyp haben. So wurde beispielsweise eine reduzierte Penetranz für das DiGeorge-Syndrom beim Vorhandensein bestimmter CNVs beobachtet [11]. In den letzten Jahren wurden erhebliche Forschungsanstrengungen unternommen, um Zusammenhänge zwischen Kopienzahlveränderungen und komplexen Krankheitsbildern aufzudecken. Ebenso konnten neue genetische Krankheitsbilder, vor allem einige Mikrodeletionssyndrome, definiert werden. Die Rolle der CNVs in der Pathogenese häufiger multifaktorieller Krankheiten sowie seltener genetischer Syndrome ist jedoch sehr komplex [9].

Mittlerweile konnte jedoch ein kausaler Zusammenhang zwischen einigen CNVs und spezifischen Erkrankungen nachgewiesen werden. So wurden beispielsweise Hinweise für eine Prädisposition für eine Schizophrenie oder Autismus beim Vorhandensein bestimmter CNVs gefunden [22, 52]. Andere Studien zeigten eine Korrelation zwischen CNVs und einem vermehrten Auftreten einer Glomerulonephritis oder einer Psoriasis [1, 64, 118]. Eine erhöhte Suszeptibilität für eine HIV-Infektion beim Auftreten einiger CNVs konnte ebenfalls nachgewiesen werden [53]. Auch in der Pathogenese der Intelligenzminderung spielen CNVs eine wichtige Rolle [29, 49, 88].

Henrichsen *et al.* konnten zeigen, dass CNVs nicht nur die Expression von Genen betreffen, die in ihrer Kopienzahl variieren, sondern auch die Regulation von eigentlich intakten DNA-Abschnitten beeinträchtigen können. Somit haben CNVs Einfluss auf das gesamte Transkriptom [60].

Intensive Studien der letzten Jahre brachten die Erkenntnis, dass CNVs ca. 2 bis 12 % des menschlichen

Erbgutes betreffen [116, 127, 177].

Damit weist es eine weitaus größere interindividuelle Varianz auf, als ursprünglich angenommen [9]. Informationen zu diesen CNVs werden u.a. in der Database of Genomic Variants (DGV) gesammelt (<http://projects.tcag.ca/variation/>) [65, 118]. Dort werden alle Varianten sowie deren Frequenz gesammelt, unabhängig davon, ob es sich dabei um pathogene oder nichtpathogene Veränderungen handelt [56].

Lee *et al.* konnten in einer Studie nachweisen, dass CNVs, die bei Affen detektiert wurden, auch häufig in menschlichen Genomen existieren. Dies legt die Vermutung nahe, dass sogenannte Hotspots existieren, die eine besonders hohe Dichte an CNVs aufweisen [82]. Auch Cooper *et al.* fanden heraus, dass sich die Verteilung der CNVs auf perizentromere und subtelomere Regionen, die für hohe strukturelle Instabilität bekannt sind, konzentriert [24, 116]. Innerhalb dieser Hotspot-Regionen ist die Dichte an CNVs im Vergleich zum übrigen Genom um das Vierfache erhöht [144].

Durch die Array-basierte genomische Hybridisierung kann das Erbgut zwar mit einer nie dagewesenen Auflösung analysiert werden, problematisch wird es jedoch, wenn sich in der klinischen Diagnostik die Frage stellt, ob nachgewiesene CNVs einen Krankheitswert haben.

Wenn im Erbgut eines Kindes, welches beispielsweise eine Intelligenzminderung aufweist, mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung Aberrationen gefunden werden, ist es häufig schwierig zu entscheiden, ob diese überhaupt mit dem klinischen Erscheinungsbild in Zusammenhang stehen.

Lee *et al.* haben in ihrer Publikation Kriterien genannt, die für eine klinisch relevante CNV sprechen [59, 83]. Danach steigt die Wahrscheinlichkeit für eine phänotypische Relevanz der CNV:

- wenn die Aberration *de novo* entstanden ist, das heißt bei den Eltern nicht nachweisbar ist
- wenn die Aberration eine Überlappung mit einem bereits bekannten Mikrodeletions- bzw. Mikroduplikationssyndrom zeigt
- wenn die Aberration bereits als krankheitsverursachend in einer Datenbank aufgeführt ist, das heißt wenn bereits Patienten mit der selben Aberration und einem ähnlichen Phänotyp bekannt sind.

Ein weiterer Hinweis auf die phänotypische Relevanz einer nachgewiesenen Veränderung ist ihre Größe. Benigne Kopienzahlveränderungen sind meist kleiner als klinisch relevante CNVs [59].

Ist die detektierte Aberration noch nicht in einer Datenbank als benigne CNV aufgeführt, so kann dennoch nicht automatisch von einer klinischen Relevanz dieser Veränderung ausgegangen werden. Zu lückenhaft sind aktuell noch die Datenbanken, in denen solche Polymorphismen aufgelistet werden [21].

2.4 Datenbanken

2.4.1 DECIPHER

Für die weltweite Sammlung von submikroskopischen chromosomalen Deletionen, Duplikationen und Inversionen wurden internationale Datenbanken eingerichtet.

Die Datenbank DECIPHER (DatabasE of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources, <http://decipher.sanger.ac.uk/>) wurde im Jahre 2004 von Nigel Carter vom Sanger Institute und Helen Firth vom Addenbrooke's Hospital in Cambridge ins Leben gerufen [162].

Submikroskopisch kleine Veränderungen können überall im Genom vorkommen, so dass genetische Veränderungen an einem bestimmten Genlokus sehr selten auftreten. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, weltweit Informationen über seltene chromosomal bedingte Erkrankungen zu sammeln. Dabei wurde die Datenbank DECIPHER sowohl für Forschungszwecke als auch für den Gebrauch in der humangenetischen Patientenbetreuung eingerichtet. Alle humangenetischen Institute weltweit, die sich bei DECIPHER haben registrieren lassen, können sowohl die genetischen Veränderungen eines Patienten, als auch die klinischen Auffälligkeiten, die dieser aufweist, in die Datenbank eingegeben.

Eine weitere wichtige Hilfestellung kann DECIPHER geben, wenn es um die Entscheidung geht, ob die genetischen Veränderungen, die ein Patient aufweist, für seine klinischen Auffälligkeiten ausschlaggebend sind oder ob sie als Copy number variations lediglich eine Normvariante darstellen. Darüber hinaus können mit Hilfe internationaler Datenbanken neue Krankheitsbilder definiert werden und es können Erkenntnisse über die Funktionen einzelner Gene gewonnen werden. Auch können die Datenbanken dabei helfen, Gene zu identifizieren, die für spezifische Erbkrankheiten codieren, da sie einen weltweiten Austausch zwischen den humangenetischen Zentren über die klinischen Daten von sich überlappenden chromosomalen Erkrankungen ermöglichen[40].

Durch die Etablierung der Array-CGH-Methode finden Humangenetiker heute oftmals chromosomale Veränderungen bei ihren Patienten, die sie in ihrem eigenen Institut noch nie nachgewiesen haben. In dieser Situation kann die Interpretation der gefundenen genetischen Veränderungen durch internationale Datenbanken erleichtert werden. Die Daten werden dabei pseudonymisiert erfasst. Darüber hinaus haben nur registrierte Humangenetiker bzw. Zytogenetiker Zugriff auf diese Patientendaten [31].

2.4.2 ECARUCA

Die zweite große Datenbank für die Sammlung von submikroskopischen chromosomalen Veränderungen ist ECARUCA (European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations, <http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp>). Dieses Projekt wurde im Jahr 2003 von der European Cytogeneticists Association ins Leben gerufen. Die Arbeitsgruppe von Albert Schinzel aus Zürich ermöglichte dann die Etablierung dieser Datenbank.

ECARUCA wurde ursprünglich für die Sammlung von zytogenetischen und klinischen Daten seltener chromosomaler Erkrankungen humangenetischer Zentren in Europa gegründet. Inzwischen können aber weltweit Fallbeschreibungen von Humangenetikern über Patienten mit einer chromosomalen Imbalance eingegeben werden.

Somit ist auch ECARUCA eine Datenbank, die Daten über seltene Chromosomenstörungen sammelt und damit klinische und zytogenetische Informationen darüber zur Verfügung stellt, mit dem Ziel, eine bessere Korrelation zwischen Chromosomenveränderungen und möglichen Konsequenzen für den Phänotyp zu etablieren [34].

Diese Datenbanken sind von steigender Bedeutung, da die Zahl der nachgewiesenen chromosomal bedingten Syndrome aufgrund neuer Techniken wie MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) oder Array-CGH stark ansteigt, jedoch das klinische Detailwissen aufgrund der geringen Fallzahlen limitiert ist.

2.4.3 OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ist eine Datenbank, in der Gene des Menschen sowie deren Mutationen zusammengestellt sind. Dieser Katalog wird ständig aktualisiert und steht über das Internet jedem Benutzer zur Verfügung: <http://www.omim.org/>. Jeder bekannten erblichen Erkrankung wird eine OMIM-Nummer zugeordnet.

Die Datenbank enthält darüber hinaus Informationen über klinische Symptomatik, Erbgang, Molekulargenetik und wissenschaftliche Publikationen zu den einzelnen genetischen Krankheitsbildern.

OMIM gehört zum National Center for Biotechnology Information (NCBI) der USA.

3 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

In diese Studie wurden 108 Patienten, überwiegend Kinder, mit unklarer Intelligenzminderung eingeschlossen. Zur Klärung der Ursache der Intelligenzminderung wurde bei allen Patienten eine Array-CGH-Analyse durchgeführt. Ein Großteil der Kinder weist zusätzlich zu der Intelligenzminderung Dysmorphiezeichen oder Fehlbildungen auf.

Ziel der Studie ist es, durch den Vergleich der Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund mit den Patienten mit unauffälligem Ergebnis in der Array-CGH-Untersuchung statistisch signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen zu finden. Dafür wurden die beiden Kollektive bezüglich verschiedener klinischer Auffälligkeiten miteinander verglichen. Dabei wurden u.a. Schwangerschaftsanamnese, Geburtsanamnese, die psychomotorische Entwicklung, Dysmorphien und Fehlbildungen, sowie die aktuellen Körpermaße erhoben und miteinander verglichen.

Es wurde vor allem der Frage nachgegangen, ob Patienten, bei denen mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ursache ihrer Intelligenzminderung gefunden wurde, gehäuft bestimmte klinische Merkmale aufweisen. Ist dies der Fall, so kann diese Studie einen wichtigen Beitrag dazu leisten, Dysmorphiesyndrome zu erkennen, die eine Array-CGH-Untersuchung sinnvoll erscheinen lassen. Diese Ergebnisse können in Zukunft dazu beitragen, anhand der klinischen Symptome eine Vorauswahl an Patienten zu treffen, bei denen die kostspielige Array-CGH-Untersuchung überhaupt erfolgversprechend scheint. Wären solche klinischen Symptomkomplexe erkennbar, könnte die teure Untersuchung sehr viel gezielter eingesetzt werden, was wiederum helfen würde, Kosten im Gesundheitswesen einzusparen.

Ein Hauptziel dieser Studie ist es, mit Hilfe der erhobenen Daten eine Checkliste klinischer Auffälligkeiten zu erstellen, anhand derer die kostenintensive Array-CGH-Untersuchung wesentlich gezielter eingesetzt werden kann. Eine ähnliche Checkliste wurde im Jahre 2001 bereits von de Vries *et al.* im *Journal of Medical Genetics* publiziert (Tab. 5) [170]. De Vries *et al.* entwickelten diese Checkliste, um anhand der klinischen Auffälligkeiten der Kinder eine Vorauswahl für die Durchführung eines Subtelomerscreenings treffen zu können. Diese Checkliste sollte es ermöglichen, die Kinder, bei denen ein Subtelomerscreening diagnostisch gewinnbringend eingesetzt werden könnte, anhand ihrer klinischen Auffälligkeiten zu erkennen.

Im Rahmen dieser Studie soll nun eine ähnliche Checkliste für einen gezielteren Einsatz der Array-CGH-Untersuchung entstehen. Anhand der Summe und der Konstellation der klinischen Auffälligkeiten eines Kindes wäre damit eine Aussage darüber möglich, ob eine Array-CGH-Analyse von diagnostischem Nutzen sein wird.

Der aktuellen Studienlage zufolge kann mittlerweile bei ca. 10% der Patienten (je nach Studie 8-25%) mit unklarer Intelligenzminderung mit oder ohne Dysmorphiezeichen oder Fehlbildungen mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung höchstwahrscheinlich die genetische Ursache gefunden werden [29, 63, 134, 139, 145]. Diese Patienten sind für die Studie von besonderem Interesse. Da die weltweite Dokumentation von mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung detektierten Deletionen oder Duplikationen noch sehr lückenhaft ist, ist jede weitere Veröffentlichung auf diesem Gebiet wichtig, um die internationalen Datenbanken zu vervollständigen. In diesen humangenetischen Datenbanken werden submikroskopische chromosomale Veränderungen erfasst, die für bestimmte Retardierungssyndrome ursächlich sind. Zu zwei Patienten der Studie erschien jeweils ein Artikel im *European Journal of Medical Genetics* [102, 173].

Tabelle 5

Checkliste für Patienten mit submikroskopischen subtelomerischen Veränderungen (modifiziert nach de Vries *et al.* [170])

Auffälligkeiten	Score
Fälle von unklarer Intelligenzminderung in der Familienanamnese	
kompatibel mit Mendel'schem Erbgang	1
inkompatibel mit Mendel'schem Erbgang (einschließlich diskordante Phänotypen)	2
Pränatale Wachstumsretardierung	2
Postnatale Wachstumsauffälligkeiten	2
Für jede folgende Auffälligkeit einen Punkt (max. zwei Punkte)	
Mikrozephalie (1), Kleinwuchs (1)	
Makrozephalie (1), Hochwuchs (1)	
mindestens zwei faziale Dysmorphiezeichen	2
Insbesondere Hypertelorismus, Auffälligkeiten an der Nase oder an den Ohren	
Nicht-faziale Dysmorphiezeichen und kongenitale Anomalien	2
Jeweils einen Punkt pro Auffälligkeit (max. zwei Punkte)	
Insbesondere Auffälligkeiten an den Händen (1), Herzfehler (1),	
Hypospadie +/- nicht deszendierte Hoden (1)	

Die 16 Patienten dieser Studie, bei denen mit Hilfe der Array-CGH-Analyse mit hoher Wahrscheinlichkeit die genetische Ursache ihrer Intelligenzminderung nachgewiesen wurde, werden im Rahmen von ausführlichen Fallberichten im Ergebnisteil vorgestellt. Im Diskussteil werden diese Fallberichte dann noch einmal ausführlich im Kontext der aktuellen Fachliteratur diskutiert. Da der Großteil der nachgewiesenen genetischen Veränderungen bislang sehr selten oder noch gar nicht in der Literatur beschrieben wurde, sind diese Fallberichte wichtig, um ggf. neue genetische Krankheitsbilder zu erkennen.

Die weitere Erforschung der Möglichkeiten der Array-CGH-Untersuchung trägt dazu bei, Eltern, denen bisher nicht der Grund für die Intelligenzminderung ihres Kindes genannt werden konnte, in Zukunft die genetische Ursache der Erkrankung erklären zu können. Für die betroffenen Eltern ist es sehr wichtig, den Grund für die Erkrankung ihres Kindes zu kennen, auch wenn durch dieses Wissen keine kausale Therapie der Erkrankung möglich ist. Doch sowohl den Eltern als auch den Kindern wird mit der endgültigen Diagnosestellung eine Vielzahl weiterer, oftmals belastender, Untersuchungen erspart. Dies würde nicht zuletzt auch dazu beitragen, Kosten im Gesundheitswesen einzusparen. Zudem ist die Festlegung einer definitiven Diagnose oftmals sehr hilfreich, wenn es darum geht, beispielsweise aufgrund einer körperlichen Behinderung des Kindes benötigte Hilfsmittel bei Krankenkassen oder anderen Institutionen bewilligt zu bekommen.

Darüber hinaus ist das Wissen um die genetische Ursache der Erkrankung des Kindes vor allem dann

auch von großem Interesse für die Eltern, wenn weiterer Kinderwunsch besteht. In dieser Situation ist es sehr hilfreich für die Eltern, das mögliche Wiederholungsrisiko zu kennen, um darauf beruhend die Entscheidung für weitere Kinder treffen zu können [50].

Die durch diese Arbeit gewonnenen Ergebnisse können somit einen wichtigen Beitrag zur weiteren Erforschung und zum gezielteren Einsatz der Array-CGH-Untersuchung leisten.

Teil II

Material, Methoden und Patienten

4 Erhebungsbogen

Zu Beginn der Arbeit wurde ein Erhebungsbogen ausgearbeitet (s. Anhang). Mit Hilfe dieses Erhebungsbogens wurden Akten von Patienten aufgearbeitet, die sich in den Jahren 2006 bis 2010 im Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck vorstellten und bei denen anschließend eine Array-CGH-Untersuchung durchgeführt wurde. Diese Patientenakten wurden vor allem im Hinblick auf klinische Auffälligkeiten der Array-CGH-untersuchten Patienten hin untersucht. Dieser Erhebungsbogen gliedert sich in fünf große Abschnitte.

Im ersten Abschnitt werden allgemeine Daten zum Patienten gesammelt. So werden mit Hilfe dieses Abschnitts das Alter und Geschlecht der Patienten erfasst. Auch werden hier die Jahre der Vorstellung und der betreuende Arzt im Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck vermerkt.

Im zweiten Abschnitt werden die während der Beratung dokumentierten Befunde erhoben. Im Einzelnen sind dies die aktuellen Körpermaße sowie das Vorliegen von Fehlbildungen oder Dysmorphiezeichen. Zudem werden Auffälligkeiten in der psychomotorischen Entwicklung erfasst. Des Weiteren wird das Vorliegen sowie das Ausmaß einer Intelligenzminderung dokumentiert.

Im dritten Abschnitt wird die Familienanamnese erhoben. Diese beinhaltet Informationen zum Stammbaum des Patienten sowie die genaue Schwangerschafts- und Geburtsanamnese. Darüber hinaus werden in diesem Abschnitt auch Informationen über die Neonatalperiode sowie die frühkindliche Entwicklung dokumentiert. Eventuell vorhandene neuropädiatrische Auffälligkeiten werden ebenfalls in diesem Abschnitt vermerkt.

Der vierte Abschnitt umfasst relevante Vorbefunde anderer Fachrichtungen sowie Informationen zur durchgeführten humangenetischen Labordiagnostik.

Der fünfte Abschnitt enthält allgemeine Informationen, beispielsweise ob relevante Fotos des Patienten vorliegen. Zudem ist in diesem Abschnitt vermerkt, ob gegebenenfalls ein Fragebogen an die Eltern zur Erlangung weiterer Informationen versandt werden soll.

5 Studienkollektiv

Die Patienten waren alle in den Jahren 2006 bis 2010 zur Beratung in der genetischen Sprechstunde des Instituts für Humangenetik der Universität zu Lübeck. Die Studienteilnehmer gehören den Geburtsjahrgängen 1968 bis 2009 an, wobei die überwiegende Zahl der Patienten im frühen Kindesalter in der humangenetischen Sprechstunde vorgestellt wurde. Alle Studienteilnehmer weisen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Intelligenzminderung auf. Obwohl bei allen Patienten eine genetische Ursache der Intelligenzminderung vermutet wurde, konnte bei keinem der Studienteilnehmer mit herkömmlichen humangenetischen Methoden die Ursache ihrer Erkrankung ermittelt werden. Da dennoch eine genetische Ursache für die Intelligenzminderung wahrscheinlich schien, wurde bei allen Studienteilnehmern eine Array-CGH-Untersuchung durchgeführt.

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie die Daten von 115 Patienten retrospektiv aufgearbeitet, um den diagnostischen Wert von Array-CGH-Untersuchungen bei Patienten mit unklarer Intelligenzmin-

derung zu ermitteln. Von diesen 115 Patientenakten wurden sieben jedoch nicht in die statistische Auswertung aufgenommen, weil ihre Daten zu unvollständig für eine statistische Analyse waren. So wurden letztendlich die Daten von 108 Patienten in der statistischen Auswertung berücksichtigt (s. Tab. 6).

Bei 16 Patienten wurde mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung höchstwahrscheinlich die Ursache der Intelligenzminderung gefunden. Diese Patienten sind für die Studie von besonderem Interesse.

Tabelle 6

Übersicht des Studienkollektivs

Studienteilnehmer mit unauffälligem Array-CGH-Ergebnis	77 (davon elf CNVs)
Studienteilnehmer mit auffälligem Array-CGH-Ergebnis	16
Studienteilnehmer mit auffälligem Array-CGH-Ergebnis, jedoch Ausschluss CNV nicht erfolgt	15
Studienteilnehmer insgesamt	108

6 Erhebung der Daten

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine Mischung aus deskriptiver Querschnittsstudie und retrospektiver Kohortenstudie. Vor der Erhebung der Daten erfolgte zunächst eine ethische und rechtliche Beurteilung und Beratung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck. Anschließend wurden die Patientenakten mit Hilfe des dafür entworfenen Erhebungsbogens im Hinblick auf klinische Auffälligkeiten der Array-CGH-untersuchten Patienten aufgearbeitet. Der Schwerpunkt lag dabei besonders auf während der Vorstellung im Institut für Humangenetik dokumentierten Fehlbildungen und Dysmorphiezeichen sowie dem Ausmaß der Intelligenzminderung. Von Interesse waren auch durch die Eltern berichtete Auffälligkeiten während der Schwangerschaft und im Kleinkindesalter sowie Auffälligkeiten in der psychischen und motorischen Entwicklung des Kindes. Auch die Familienanamnese und die bisher durchgeführte Diagnostik wurden im Rahmen der Studie erfasst.

Die Patienten, die die wissenschaftlich interessantesten genetischen Veränderungen aufweisen, werden im Ergebnisteil in Form von einzelnen Fallberichten vorgestellt. Im Rahmen dieser Fallberichte erscheint auch ein Foto der Kinder, sofern die Eltern der Publikation eines Fotos ihres Kindes zugestimmt haben. Zudem ist das Ergebnis der Array-CGH-Analyse in Form einer Graphik dargestellt. Im Diskussionsteil werden diese genetischen Veränderungen und ihre Auswirkungen auf den Phänotyp des Patienten noch einmal einzeln beschrieben und in den Kontext der zur Verfügung stehenden Literatur eingebettet.

7 Gruppeneinteilung und statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe wird durch die Patienten gebildet, bei denen die Array-CGH-Analyse die Ursache ihrer Intelligenzminderung mit hoher Wahrscheinlichkeit aufdecken konnte. Ob die gefundene chromosomale Veränderung tatsächlich die (alleinige) Ursache der Intelligenzminderung darstellt, kann dabei jedoch oftmals nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden.

Die zweite Gruppe wird durch die Patienten gebildet, bei denen die Ursache ihrer Intelligenzminderung auch mit Hilfe der Array-CGH-Analyse nicht ermittelt werden konnte. Bei ihnen war das Ergebnis der Array-CGH-Analyse entweder unauffällig oder es war auffällig, entpuppte sich bei der anschließenden Untersuchung der Eltern jedoch lediglich als CNV. Dies ist dann der Fall, wenn bei einem klinisch unauffälligen Elternteil die selbe Veränderung im Genom nachgewiesen wird, wie bei dem intelligenzgeminderten Kind.

Die dritte Gruppe wird durch die Patienten gebildet, bei denen die Array-CGH-Analyse zwar einen auffälligen Befund ergab, jedoch unklar bleibt, ob dieser auffällige Befund tatsächlich die Ursache ihrer Intelligenzminderung darstellt. Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn die Eltern des Kindes nicht ebenfalls genetisch untersucht werden konnten und somit das Vorliegen einer CNV nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Bei den erhobenen Daten handelt es sich um nominal skalierte Daten zweier unverbundener Stichproben. Statt des für solche Stichproben häufig angewandten Chi-Quadrat-Tests nach Pearson kam hier aufgrund des geringen Stichprobenumfangs der exakte Test nach Fisher und Yates zum Einsatz. Dieser liefert auch für kleinere Stichprobenumfänge zuverlässige Resultate.

Grundlage des exakten Tests nach Fisher stellt eine Vierfeldertafel dar. Bei diesem Test sind bereits Aussagen möglich, wenn pro Feld der Kontingenztafel mindestens fünf Beobachtungen vorhanden sind. Der Test wurde angewandt, um die Frage zu klären, ob bei Patienten mit auffälligem Ergebnis in der Array-CGH-Analyse häufiger bestimmte klinische Auffälligkeiten zu beobachten sind. Jeder Patient hat dabei zwei Merkmale: Array-CGH-Befund (auffällig/unauffällig) und klinische Auffälligkeit (ja/nein). Daraus ergeben sich vier Teilgruppen, für die die Häufigkeiten in eine Kreuztabelle eingetragen werden.

Der exakte Test nach Fisher prüft die Unabhängigkeitshypothese: Merkmal 1 (auffälliger Array-CGH-Befund) hat keinen Einfluss auf Merkmal 2 (klinische Auffälligkeit). Es kann also die Wahrscheinlichkeit für die Zufälligkeit der beobachteten Verteilung berechnet werden. Wird die Nullhypothese abgelehnt, so ist ein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der Array-CGH-Analyse (auffällig/unauffällig) und der jeweiligen klinischen Auffälligkeit nachgewiesen. Der daraus ermittelte p-Wert trifft eine Aussage über das Signifikanzniveau der untersuchten Stichprobe. Als statistisch signifikant gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit $(p) \leq 0,05$.

Die statistische Auswertung erfolgte hauptsächlich mit Hilfe des Statistikprogramms Gnuplot 4.4. Drei Tortendiagramme wurden zudem mit Open Office Calc erstellt.

Zur graphischen Darstellung wurden überwiegend Balkendiagramme verwendet. Zur weiteren Spezifizierung einiger Merkmale wurden zudem gestapelte Balkendiagramme erstellt. In diesen Balkendiagrammen wurden jeweils die drei oben genannten Gruppen bezüglich des prozentualen Auftretens verschiedener Auffälligkeiten verglichen.

Die Geschlechtsverteilung innerhalb der drei Patientengruppen wurde mit Hilfe von Tortendiagrammen dargestellt. Diese Tortendiagramme stellen die Geschlechtsverteilung in absoluten Zahlen dar.

Teil III

Ergebnisse

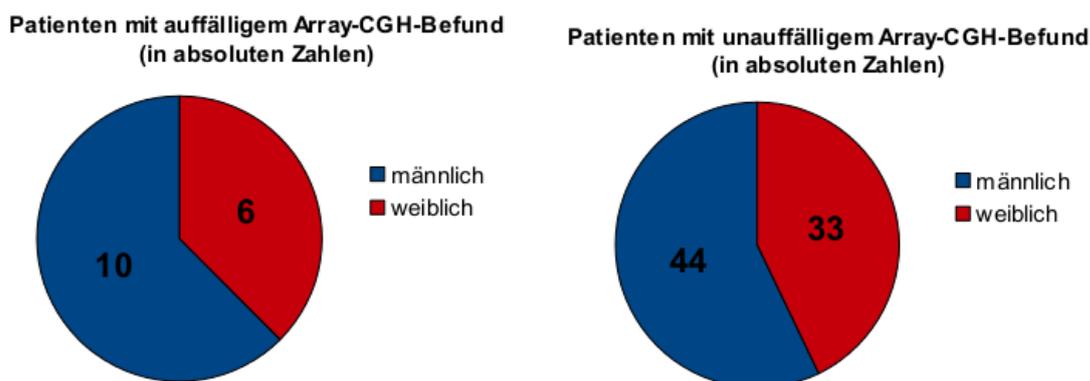
8 Statistische Auswertung

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patientenakten von 108 Patienten retrospektiv aufgearbeitet. Die Array-CGH-Untersuchung ergab bei 16 Patienten (14,8%) den Nachweis einer chromosomalen Imbalance als wahrscheinliche Ursache ihrer klinischen Auffälligkeiten. Bei weiteren 15 Patienten wurde eine Auffälligkeit im Erbgut entdeckt, allerdings konnte deren Krankheitsrelevanz nicht geklärt werden, da die Eltern nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung standen.

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten (s. Tab. 6) wurden bezüglich einer Vielzahl klinischer Auffälligkeiten untersucht. Die folgenden zwei Tortendiagramme (Abb. 6) dienen zunächst der näheren Charakterisierung des Studienkollektivs.

Abbildung 6

Zusammensetzung des Studienkollektivs (in absoluten Zahlen)



Nachdem die Daten aller Patienten erhoben waren, wurde das prozentuale Auftreten verschiedener klinischer Auffälligkeiten (s. Erhebungsbogen im Anhang) innerhalb der drei Gruppen

1. Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund
2. Patienten mit unauffälligem Array-CGH-Befund
3. Patienten mit auffälligen Array-CGH-Befund, jedoch Ausschluss CNV nicht erfolgt

miteinander verglichen.

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ konnten zwischen der Gruppe der Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund und der Gruppe mit unauffälligem Array-CGH-Befund in keinem der untersuchten Bereiche signifikante Unterschiede beobachtet werden (Tab. 7).

Tabelle 7

Vergleich der Häufigkeit von klinischen Auffälligkeiten in den Patientengruppen mit auffälligem bzw. unauffälligem Array-CGH-Befund

	Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund (n=16)	Patienten mit unauffälligem Array-CGH-Befund (n=77)	p-Wert*
Augenpartie auffällig (ja/nein)	13/3 (n=16)	54/23 (n=77)	0,543
Nase auffällig (ja/nein)	9/7 (n=16)	26/51 (n=77)	0,154
Mundpartie auffällig (ja/nein)	5/11 (n=16)	11/66 (n=77)	0,141
Gesichtsform auffällig (ja/nein)	6/10 (n=16)	21/56 (n=77)	0,545
Intelligenzminderung (leicht/mittelgradig-schwer)	6 / 8 (n=14)	38/29 (n=67)	0,388
Motorische Entwicklungsverzögerung (leicht/stark)	6/5 (n=11)	13/20 (n=33)	0,489
Sprachliche Entwicklungsverzögerung (leicht/stark)	3/11 (n=14)	9/43 (n=52)	0,708
Verzögerung des Sprachverständnisses (leicht/stark)	5/3 (n=8)	27/4 (n=31)	0,137
Nikotinkonsum (ja/nein)	1/15 (n=16)	11/65 (n=76)	0,684
Medikamenteneinnahme (ja/nein)	0/16 (n=16)	9/67 (n=76)	0,351
Alter über 35 Jahre (ja/nein)	0/15 (n=15)	10/63 (n=73)	0,2

*Bestimmung anhand des exakten Tests nach Fisher

In den Abbildungen 2-12 ist die prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Dysmorphiezeichen innerhalb der drei Patientengruppen dargestellt.

An den Augen (Abb. 7) zeigten 81,2% der Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund Dysmorphiezeichen, in der Gruppe der Patienten mit unauffälliger Array-CGH-Analyse waren es 70,1%. Darunter zusammengefasst werden insbesondere das Vorhandensein eines Hypertelorismus oder Epikanthus, eine auffällige Lidachsenstellung sowie ein Strabismus.

Im Bereich der Nase (Abb. 8) zeigten 56,2% der Kinder mit auffälligem Resultat in der Array-CGH-Untersuchung eine Auffälligkeit, in der Vergleichsgruppe mit unauffälligem Array-CGH-Befund waren es 33,8%. Häufige Dysmorphiezeichen an der Nase waren insbesondere eine breite Nasenwurzel sowie eine prominente Nasenspitze.

Abbildung 7

Häufigkeit von Dysmorphiezeichen im Bereich der Augen innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)

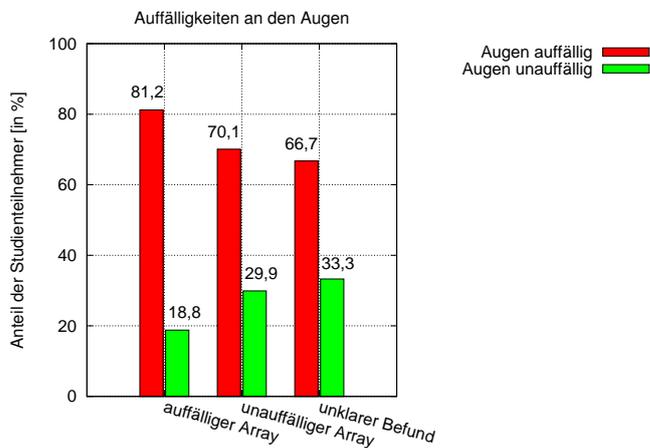
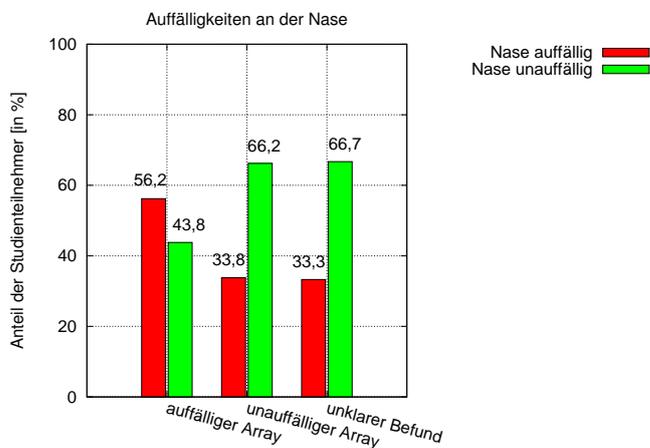


Abbildung 8

Häufigkeit von Dysmorphiezeichen im Bereich der Nase innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)



Im Mundbereich (Abb. 9) wiesen 31,3% der Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund Dismorphiezeichen auf, in der Gruppe mit unauffälliger Array-CGH-Analyse 14,3%. Häufige Auffälligkeiten in der Mundregion waren herabgezogene Mundwinkel sowie ein kleiner Mund.

Häufige Auffälligkeiten bezüglich der Gesichtsform (Abb. 10) waren v.a. eine prominente Stirn, ein betontes Kinn, eine Mittelgesichtshypoplasie sowie ein längliches Gesicht.

Abbildung 9

Häufigkeit von Dismorphiezeichen im Bereich des Mundes innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)

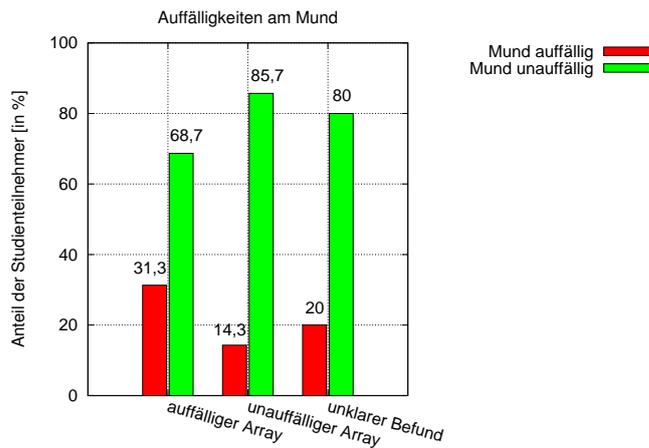
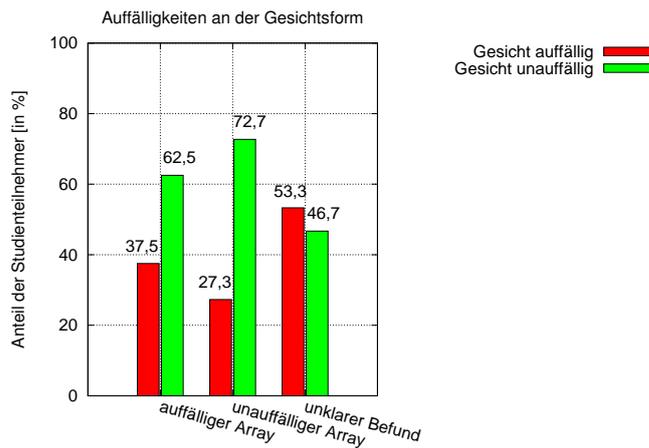


Abbildung 10

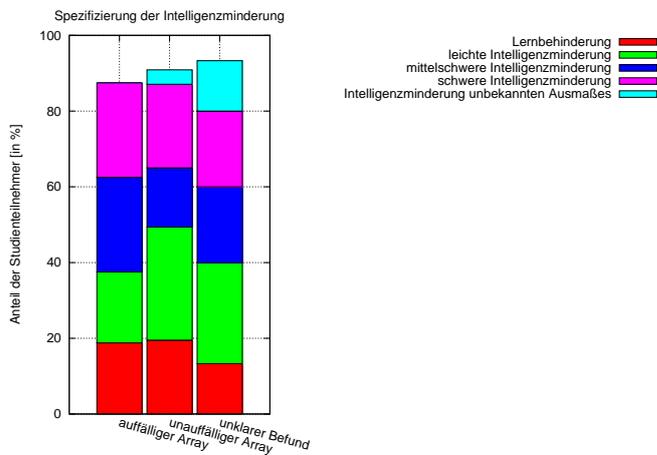
Häufigkeit von Auffälligkeiten bezüglich der Gesichtsform innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)



Das Ausmaß der Intelligenzminderung innerhalb der drei Patientengruppen ist in Abbildung 11 dargestellt. Dieses wurde überwiegend ohne standardisierte Intelligenztestung festgelegt. Bei zwei der Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund lag zum Zeitpunkt der Vorstellung im Institut für Humangenetik Lübeck das Ergebnis eines standardisierten Intelligenztests vor. Bei dem einen wurde der sogenannte Culture Fair Test durchgeführt und bei dem anderen der Snijders-Oomen Nicht-verbale Intelligenztest. In der Gruppe der Patienten mit unauffälligem Array-CGH-Befund wurde bei zehn Patienten ein standardisierter Intelligenztest durchgeführt (u.a. Kramer-Intelligenztest).

Abbildung 11

Ausmaß der Intelligenzminderung innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)



In den Abbildungen 12-14 ist das Ausmaß der motorischen (Abb. 12) und sprachlichen Entwicklungsverzögerung (Abb. 13) sowie das Ausmaß der Entwicklungsverzögerung bezüglich des Sprachverständnisses (Abb. 14) graphisch dargestellt. Auch in diesen Bereichen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Abbildung 12

Ausmaß der motorischen Entwicklungsverzögerung innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)

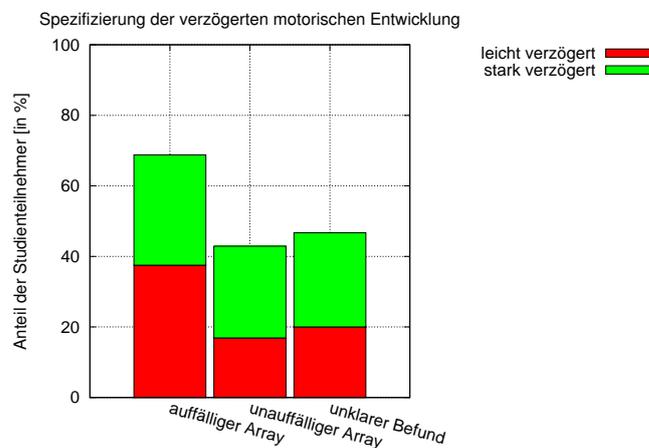


Abbildung 13

Ausmaß der Sprachentwicklungsverzögerung innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)

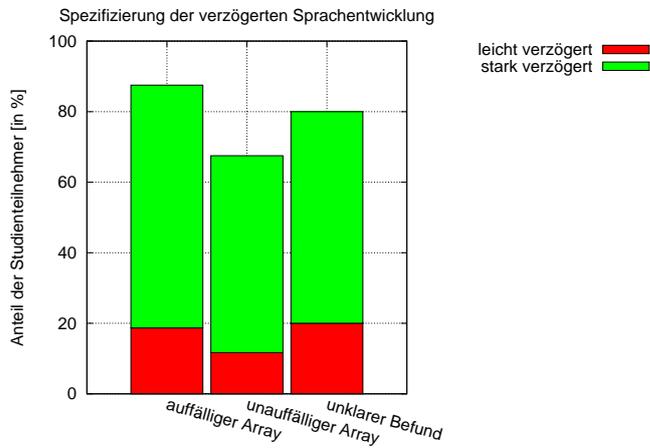
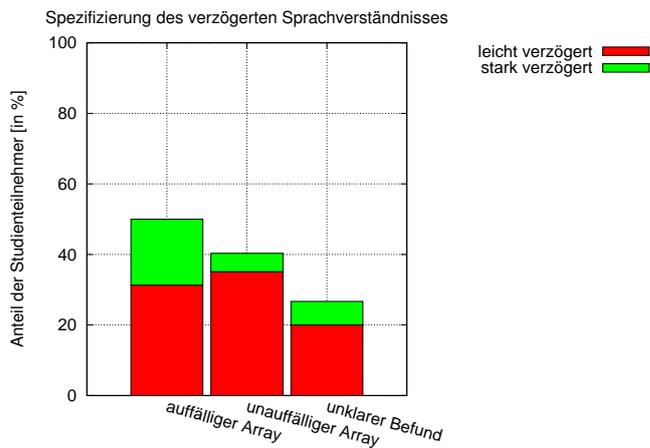


Abbildung 14

Ausmaß der Entwicklungsverzögerung bezüglich des Sprachverständnisses innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)



Die Abbildungen 15-17 zeigen den Nikotinkonsum (Abb. 15) bzw. die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft (Abb. 16) sowie das Alter der Mutter zum Geburtszeitpunkt (Abb. 17). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zeigten sich auch in diesen Bereichen nicht.

Abbildung 15

Nikotinkonsum während der Schwangerschaft innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)

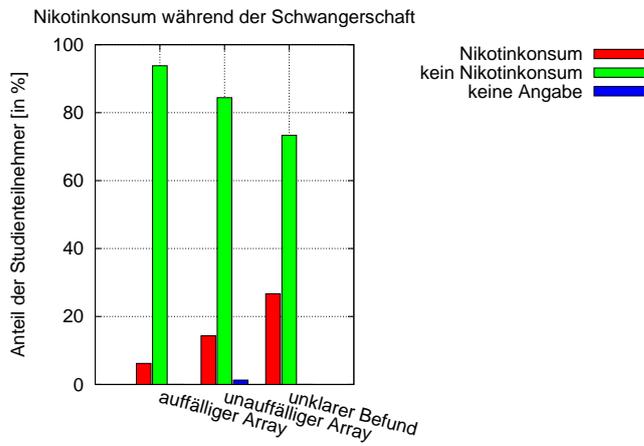


Abbildung 16

Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)

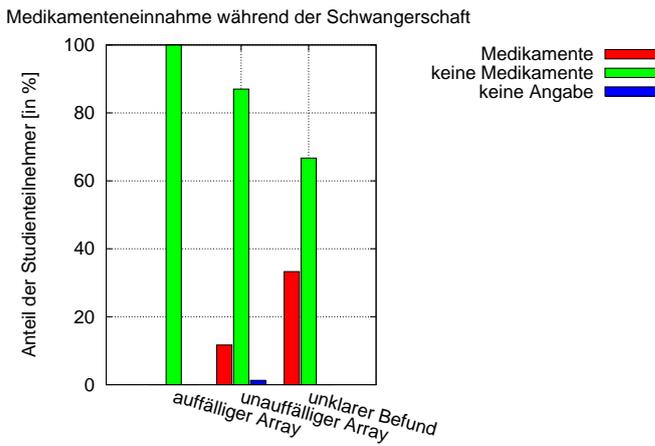
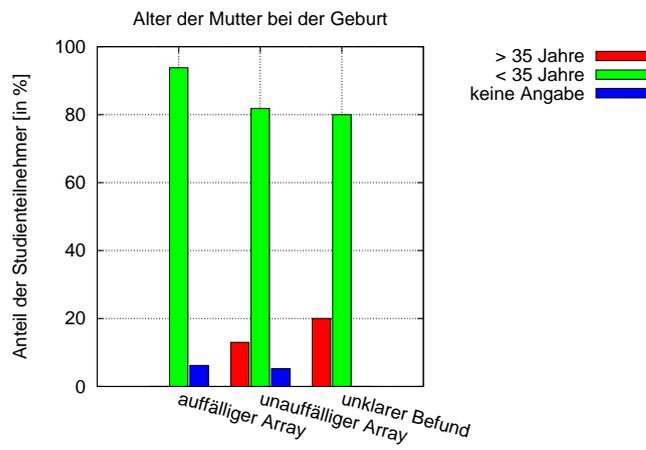


Abbildung 17

Alter der Mutter zum Geburtszeitpunkt innerhalb der drei Patientengruppen (in Prozent)



9 Ausgewählte Patientenbeschreibungen

Im folgenden Abschnitt werden die 16 Patienten dieser Studie, bei denen die Array-CGH-Analyse einen auffälligen Befund erbrachte, im Rahmen von klinischen Fallberichten vorgestellt. Jede Fallbeschreibung enthält eine Abbildung des Array-CGH-Befundes des Patienten. Sofern eine Einwilligungserklärung des Patienten bzw. dessen Eltern vorlag, beinhaltet der Fallbericht auch Fotos des jeweiligen Patienten. Die Beschreibung des siebten Patienten enthält zudem relevante radiologische Befunde. Die Patientenfotos sowie die radiologischen Befunde wurden vom Institut für Humangenetik Lübeck zur Verfügung gestellt. Die Abbildungen der Array-CGH-Befunde stammen aus dem Institut für Humangenetik Kiel.

Im Diskussionsteil werden die genetischen Veränderungen dieser 16 Patienten in den Kontext der aktuellen Fachliteratur gestellt.

1. Patientin: weiblich, 11 Jahre, arr cgh 9pter-p23 (0 Mb→11,5 Mb) x1, 15q25.3-qter (83,5 Mb→100 Mb)x3 (NCBI Build 35)

Die Patientin (Abb. 18 a, b) wurde im Alter von elf Jahren und drei Monaten erstmalig im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Ausschlaggebend war das komplexe Fehlbildungssyndrom, welches Ähnlichkeit mit einem Sotos-Syndrom aufweist. Zudem wurde in den ersten Lebensmonaten ein *sex reversal* festgestellt (Karyotyp 46,XY). Die Patientin weist eine schwere Intelligenzminderung mit insbesondere einer Sprachstörung auf.

Das Körpergewicht lag bei der Vorstellung im hiesigen Institut für Humangenetik im Normbereich (43,9 kg = +0,8 SD). Mit ihrem Kopfumfang und vor allem mit ihrer Körpergröße lag sie jedoch deutlich oberhalb des Altersdurchschnitts (Kopfumfang 55,5 cm = +1,7 SD, Körpergröße 167 cm = +3,3 SD).

An klinischen Auffälligkeiten zeigt sie auffallend kleine Ohren mit dysmorphen Ohrmuscheln sowie mit einem Ohrgrübchen rechts. Zudem weist sie einen hohen Gaumen, ein längliches Gesicht mit betontem Kinn, breite Zahnleisten sowie einen offenen Mund auf.

Abbildung 18 a, b

Frontal- und Profildfoto der elfjährigen Patientin, bei der eine Deletion 9pter → 9p23 sowie eine Duplikation 15q25.3 → qter nachgewiesen wurde



In der Ultraschalluntersuchung zeigte sich ein kleiner Uterus. Die Gonaden konnten nicht nachgewiesen werden, so dass mit großer Wahrscheinlichkeit eine komplette Gonadendysgenese vorliegt.

Im Alter von neun Jahren und neun Monaten wurde in der Röntgendiagnostik ein um 15 Monate akzeleriertes Knochenalter festgestellt.

Die Geburt erfolgte nach vorzeitiger Wehentätigkeit in der 34.+6. SSW per Sectio (Apgar: 6/8/9). Die Geburtsmaße waren unauffällig (Gewicht 2880 g = +0,9 SD, Größe 51 cm = +1 SD, Kopfumfang 34,5 cm = +1,3 SD).

In der Neonatalperiode fielen eine Trinkschwäche infolge einer Muskelhypotonie sowie ein mäßiger Ikterus auf.

Die motorische Entwicklung verlief deutlich verzögert. Krabbeln sei mit zwei Jahren und drei Monaten möglich gewesen, freies Sitzen mit einem Jahr und sechs Monaten. Frei gelaufen sei das Mädchen mit drei Jahren und sechs Monaten. Es besteht nach wie vor eine Muskelhypotonie.

Zum Sprechbeginn liegen keine genauen Informationen vor. Laut einem Brief vom Kinderarzt konnte die Patientin mit drei Jahren und acht Monaten erst einzelne Wörter sprechen. Zur Zeit besucht sie eine Integrationsschule.

Im Alter von vier Monaten wurde aufgrund der fazialen Auffälligkeiten eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Diese zeigte mit dem Karyotyp 46, XY ein *sex reversal*.

Die Array-CGH-Untersuchung zeigte eine etwa 11 Mb große Deletion der Region 9pter → 9p23 sowie eine ca. 16,5 Mb große Duplikation der Region 15q25.3 → qter (Abb. 19 a, b).

Die chromosomalen Auffälligkeiten konnten anschließend mittels FISH spezifiziert werden (Karyotyp: 46, XY, der (9)t(9;15)(p23;q25.3)ish der(9)t(9;15)(pter-, qter+)). Es liegt folglich eine unbalancierte Translokation zwischen einem Chromosom 9 und einem Chromosom 15 vor. Der terminale Bereich des kurzen Arms eines Chromosoms 9 ist bei der Patientin deletiert, stattdessen sitzt darauf der terminale Bereich des langen Arms eines Chromosoms 15. Somit liegt eine partielle Deletion 9p und eine partielle Duplikation 15q vor. Der Verlust der terminalen Region des Chromosoms 9 hat u.a. zu einer Haploinsuffizienz für den *DMRT1*- und *DMRT2*-Gen-Lokus geführt.

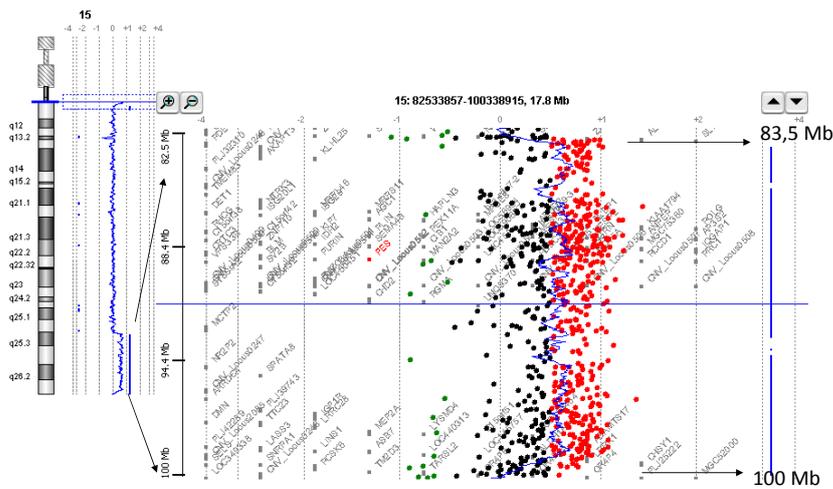
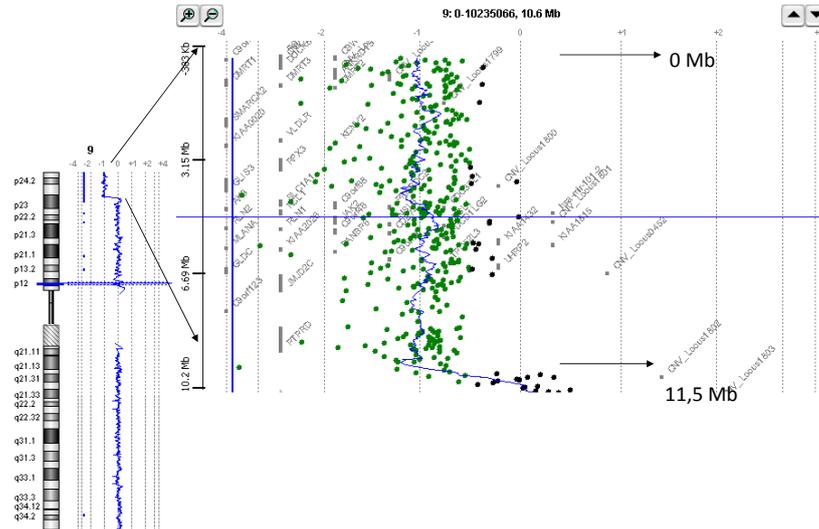
Zusätzlich konnte bei der Patientin eine partielle Trisomie 15q nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass u.a. der *IGF1R*-Genlokus dreifach vorliegt.

Bei den Eltern ließ sich die Veränderung mittels FISH-Untersuchung nicht nachweisen, so dass von einem *de novo* Ereignis auszugehen ist.

Über diese Patientin wurde vom hiesigen Institut für Humangenetik ein Fallbericht publiziert [5].

Abbildung 19 a, b

Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 9pter-p23 (0 Mb→11,5 Mb)x1, 15q25.3-qter (83,5 Mb→100 Mb)x3
(NCBI Build 35)



2. Patient: männlich, 5 Jahre, arr cgh 17q21.31 (41,088 Mb→41,566 Mb)x1
(NCBI Build 35)

Dieser Patient wurde zuletzt im Alter von fünf Jahren und drei Monaten im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Die Vorstellung erfolgte zur Abklärung einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung.

Das aktuelle Längenmaß lag zu diesem Zeitpunkt mit 105 cm (-1,4 SD) im unteren Normbereich. Der Kopfumfang war mit 49 cm (-2 SD) mikrozephal. Das Körpergewicht wurde zuletzt im Alter von vier Jahren und neun Monaten dokumentiert. Zu diesem Zeitpunkt betrug es 14 kg (-2,5 SD).

Bei der körperlichen Untersuchung fielen tief angesetzte Ohren auf. An den Augen besteht ein Hypermetropismus, ein Astigmatismus sowie eine Hyperopie, die rechts ausgeprägter ist als links (rechts 3,2 Dpt., links 2 Dpt.). Zudem wurde eine breite Nase mit einem betonten Nasenrücken beobachtet. Der Junge hält seinen Mund häufig geöffnet. Zusätzlich liegt eine Zahnfehlstellung mit sehr kleinen, spitz zulaufenden Zähnen vor. Der Patient weist zudem eine Muskelhypotonie auf.

Die Geburt erfolgte nach einer unauffälligen Schwangerschaft spontan in der 40. SSW. Die Geburtsmaße lagen im Normbereich (Gewicht 3180 g = -1,6 SD, Größe 53 cm = -0,3 SD, Kopfumfang 34,5 cm = -1,2 SD).

Die frühkindliche Entwicklung verlief altersentsprechend. Die grobmotorische Entwicklung sei unauffällig gewesen. So habe der Junge mit acht Monaten frei gesessen, frei gelaufen sei er mit 15 Monaten. Er habe jedoch Probleme mit der Feinmotorik.

Auch die sprachliche Entwicklung verlief anfänglich normal. Die Eltern berichteten, dass er mit zwölf Monaten die ersten Wörter gesprochen habe, dann sei aber ein Spracharrest aufgetreten. Bei der Vorstellung mit fünf Jahren und drei Monaten fing er jedoch wieder an, erste Wörter zu sprechen. Er kommuniziert über die Gebärdensprache, was jedoch wegen der feinmotorischen Defizite nur eingeschränkt möglich sei. Das passive Sprachverständnis hingegen wurde von den Eltern als gut beschrieben.

An neurologischen Auffälligkeiten berichteten die Eltern über häufiges Hinfallen ohne erkennbaren Grund. Zudem habe er bis zum zweieinhalften Lebensjahr zwei Krampfanfälle erlitten.

In der Familie soll eine Cousine mütterlicherseits unter einer Lernbehinderung leiden. Eine andere Cousine zeigt nach Angabe der Eltern autistische Züge.

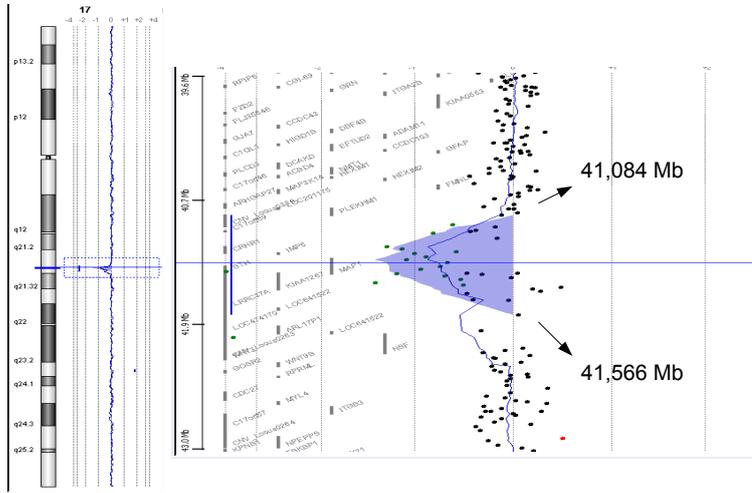
Die Chromosomenanalyse ergab bei dem Jungen ein unauffälliges Ergebnis. Die Array-CGH-Untersuchung zeigte eine etwa 0,5 Mb große Deletion in der Region 17q21.3 (Abb. 20).

Dieser Befund wurde mit Hilfe einer FISH-Analyse validiert (Sonden: RP11-256F16 und RP11-413P22).

Bei den Eltern ließ sich diese Veränderung mittels FISH-Analyse nicht nachweisen, so dass von einem *de novo* Ereignis auszugehen ist.

Abbildung 20

Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 17q21.31 (41,088 Mb→41,566 Mb)x1 (NCBI Build 35)



3. Patient: männlich, 12 Jahre, arr cgh 3p21.32p21.2 (42,993 Mb→53,580 Mb)x3 (NCBI Build 35)

Dieser Patient (Abb. 21 a, b) wurde im Jahre 2007 im Alter von zwölf Jahren und sechs Monaten erstmalig im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Grund der Beratung waren eine starke Intelligenzminderung sowie das Fehlen einer expressiven Sprachentwicklung.

Die Körpermaße bei der Vorstellung lagen im Normbereich (Gewicht 57 kg = +1,8 SD, Größe 147 cm = -0,7 SD, Kopfumfang 52,2 cm = -1,4 SD).

Der Patient zeigt bis auf tiefliegende Augen und eine angeborene Hufeisenniere, die bereits operiert wurde, keine fazialen oder körperlichen Dysmorphiezeichen.

Abbildung 21 a, b

Frontal- und Profilfoto des zwölfjährigen Patienten, bei dem eine Duplikation 3p21.32p21.2 nachgewiesen wurde



Auffallend sind jedoch stereotype Bewegungsmuster. So schaukelt der Patient beispielsweise stundenlang mit dem Oberkörper.

Einer komplikationslosen Schwangerschaft folgte eine Spontangeburt in der 39. SSW. Die Geburtsmaße waren unauffällig (Gewicht 3130g = -0,8 SD, Größe 47 cm = -1,5 SD).

Postpartal habe der Patient mehrere Male Zuckungen der Extremitäten und eine opisthotone Haltung gezeigt. Mehrere EEG-Untersuchungen konnten einen anfänglich bestehenden Epilepsieverdacht jedoch nicht bestätigen. Wegen Trinkschwierigkeiten war in den ersten Lebenstagen eine Sondenernährung notwendig.

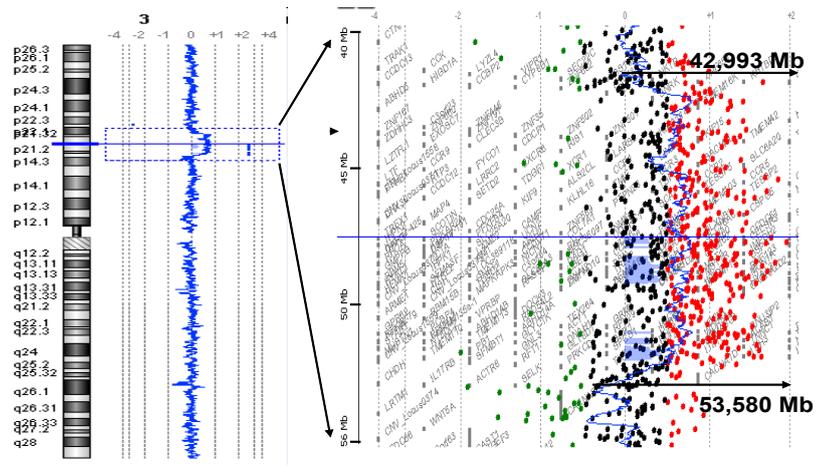
Die motorische Entwicklung sei verzögert verlaufen, freies Laufen war mit zwei Jahren und sechs Monaten möglich. Der Junge zeigt nach wie vor außer dem Wort „Mama“ keine expressive Sprachentwicklung. Das Sprachverständnis sei laut der Mutter etwas besser als die aktive Sprache. Zum Zeitpunkt der Vorstellung besuchte der Patient eine Schule für geistig behinderte Kinder.

Die konventionelle Chromosomenanalyse ergab einen numerisch unauffälligen Chromosomensatz. Allerdings zeigte sich bei dem Patienten, ebenso wie bei seiner Mutter, im Bereich des kurzen Arms eines Chromosoms 3 (3p13) eine Strukturauffälligkeit. Eine anschließend durchgeführte FISH-Analyse mit

einer Painting-Sonde für das Chromosom 3 ergab für beide Chromosomen einen unauffälligen Befund, so dass es sich wahrscheinlich um eine intrachromosomale strukturelle Veränderung handeln muss. Die Array-CGH-Untersuchung zeigte daraufhin eine etwa 10,5 Mb große Duplikation in der Region 3p21.32p21.2 (Abb. 22).

Abbildung 22

Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 3p21.32p21.2 (42,993 Mb→53,580 Mb)x3 (NCBI Build 35)



Diese Duplikation konnte anschließend mittels FISH bestätigt werden (BAC-Sonden RP11-175I8 und RP11-378M8).

Um die Chromosomenaberration bei dem Patienten und seiner Mutter genauer zu identifizieren und zu lokalisieren, wurde anschließend eine MCB-Untersuchung (multicolour chromosome banding) am Institut für Humangenetik der Universität Jena durchgeführt. Diese ergab bei dem Patienten eine unbalancierte Duplikation mit Bruchpunkten in 3p21.33 und 3p21.2, die in 3p13 inseriert.

Bei der Mutter konnte eine balancierte Inversion mit Bruchpunkten in 3p21.32 und 3p13 nachgewiesen werden.

4. Patient: männlich, 3 Jahre, arr cgh 1q21.1 (144,527 Mb→147,499 Mb)x1
(NCBI Build 36)

Dieser Patient wurde im Alter von drei Jahren und vier Monaten erstmalig im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Anlass der Beratung waren die deutliche Mikrozephalie sowie Probleme bei der Nahrungsaufnahme. Sein Gewicht und seine Größe lagen zu diesem Zeitpunkt im unteren Normbereich (Gewicht 12,3 kg = -1,8 SD, Größe 92,5 cm = -1,8 SD). Der Kopfumfang lag jedoch mit 46 cm (-3,6 SD) deutlich unterhalb des Altersdurchschnitts.

An fazialen Dismorphiezeichen weist der Patient einen leichten Epikanthus, eine etwas flache und breite Nasenwurzel sowie eine volle Unterlippe auf. Zudem fiel bei der Vorstellung eine hohe Stimme auf.

Die Schwangerschaft verlief bis zum siebten Monat unauffällig, dann folgte eine schwere Windpockeninfektion der Mutter. Die regelmäßig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen des Feten waren unauffällig. Die Geburt erfolgte per Sectio in der 36.+6. SSW. Das Geburtsgewicht (2040g = -2,4 SD) sowie der Kopfumfang bei der Geburt (31 cm = -2,3 SD) lagen unterhalb des Normbereichs. Die Geburtsgröße war hingegen unauffällig (48 cm = -0,9 SD). Der Patient zeigte zunächst ein unauffälliges Trinkverhalten. Später musste er dann mehrmals in der Kinderklinik wegen Nahrungsverweigerung stationär behandelt werden. Nach wie vor bestehen Fütterungsprobleme. Das Essen muss püriert werden und es kommt zu gelegentlichem Erbrechen.

Die motorische Entwicklung verlief bislang normal. Freies Laufen war mit zwölf Monaten möglich. Die Sprachentwicklung verlief laut der Mutter etwas verzögert. Nähere Angaben dazu standen jedoch nicht zur Verfügung.

Ein durchgeführter Schweißtest, sowie ein EEG und cMRT zeigten jeweils unauffällige Ergebnisse.

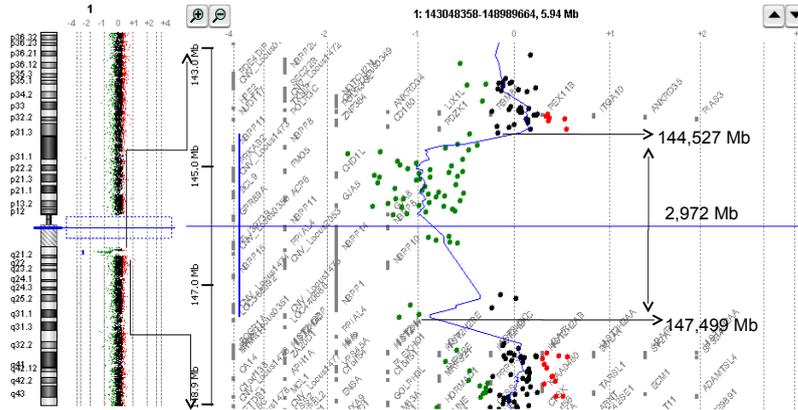
Auch die Chromosomenanalyse und ein Subtelomerscreening brachten keine auffälligen Befunde. Des Weiteren wurde eine maternale uniparentale Disomie 14 als mögliche Ursache der Symptomatik ausgeschlossen.

Die Array-CGH-Untersuchung zeigte eine ca. 2,97 Mb große Deletion in der chromosomalen Region 1q21.1 (Abb. 23).

Diese Deletion konnte anschließend mittels FISH bestätigt werden (Sonde RP11-433J22). Die Eltern weisen beide einen unauffälligen Karyotyp auf, die Deletion ist also beim Sohn *de novo* entstanden.

Abbildung 23

Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 1q21.1 (144,527 Mb→147,499 Mb)x1 (NCBI Build 36)



5. Patient: männlich, 5 Jahre, arr cgh 4p13p12 (45,542 Mb→47,258 Mb)x1
(NCBI Build 36)

Der Patient (Abb. 24 a, b) wurde im Alter von fünf Jahren und fünf Monaten erstmals im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Grund der Vorstellung war eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Die Familie stammt aus Turkmenistan. Die Körpermaße zum Zeitpunkt der Vorstellung waren unauffällig (Größe 110 cm = -0,9 SD, Kopfumfang 50,5 cm = -1 SD).

Im Gesicht fielen ein Epikanthus beidseits, eine breite Nasenwurzel, eine antevertierte Nasenspitze sowie ein schmales oberes Lippenrot auf.

Abbildung 24 a, b

Frontal- und Profilfoto des fünfjährigen Patienten, bei dem eine Deletion 4p13p12 nachgewiesen wurde



Der Junge weist zudem eine akzessorische Mamille an der linken Thoraxseite sowie eine Plattfußstellung beidseits auf. In den ersten Lebensjahren sei es zu rezidivierenden Otitiden gekommen, so dass im Alter von dreieinhalb Jahren eine Adenotomie mit Einlage von Paukenröhrchen erfolgte. Der Patient wirkt bei der Vorstellung muskulär etwas hypoton. Zudem weist er laut der Mutter eine Aufmerksamkeitsstörung auf und zeigt ein sehr aktives Verhalten. Dies konnte auch bei der Beratung im hiesigen Institut für Humangenetik beobachtet werden.

Nach einer unauffällig verlaufenen Schwangerschaft erfolgte eine unkomplizierte Spontangeburt in der 39.+3. SSW. Die Geburtsmaße lagen im Normbereich (Gewicht 4070 g = +1 SD, Größe 54 cm = +0,7 SD, Kopfumfang 36 cm = +0,3 SD). Nach der Geburt sei aufgefallen, dass die Fontanelle sehr klein bzw. beinahe verschlossen war.

Das Hauptproblem stellt aktuell die psychomotorische Entwicklungsverzögerung dar. Der Junge weist motorische Probleme, besonders im Bereich der Feinmotorik, auf. Vor allem die Sprachentwicklung verläuft deutlich verzögert. Zum Zeitpunkt der Vorstellung spricht er Zwei-Wort-Sätze. Zu Hause werde russisch und im Kindergarten deutsch gesprochen. Das Sprachverständnis sei ebenfalls verzögert. Insgesamt ist von einer mittelgradigen Intelligenzminderung auszugehen. Der Patient besuchte zum Zeitpunkt der Vorstellung einen Integrationskindergarten. Ein Bruder des Vaters soll ebenfalls

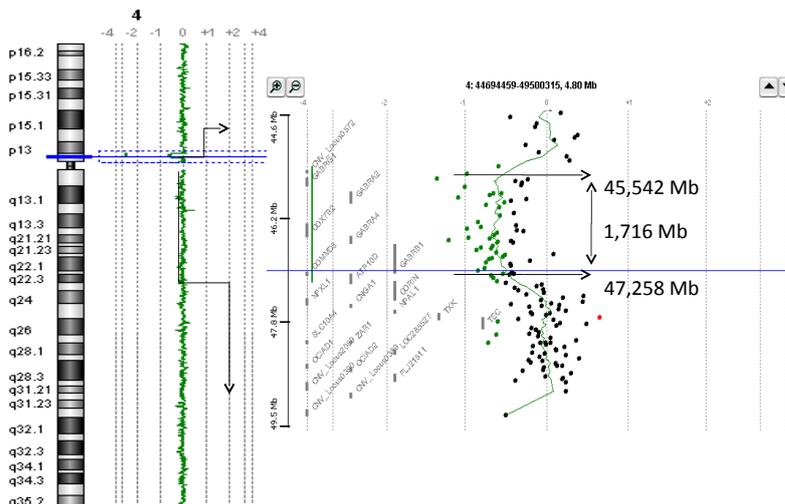
eine sehr verzögerte Sprachentwicklung gehabt haben, er habe die Hauptschule besucht. Die weitere Familienanamnese sei hinsichtlich einer Intelligenzminderung unauffällig.

Die Chromosomenanalyse zeigte eine parazentrische Inversion auf dem langen Arm eines Chromosoms 7, welche durch eine FISH-Analyse bestätigt wurde. Die Untersuchung des elterlichen Erbgutes ergab beim Vater einen unauffälligen Chromosomensatz. Bei der Mutter zeigte sich die selbe parazentrische Inversion auf dem langen Arm eines Chromosoms 7 wie beim Sohn, so dass es sich bei dieser Veränderung höchstwahrscheinlich um eine seltene familiäre Normvariante ohne klinische Relevanz handelt.

In der Array-CGH-Untersuchung fand sich bei dem Patienten eine etwa 1,7 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 4p13p12 (Abb. 25).

Abbildung 25

Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 4p13p12 (45,542 Mb→47,258 Mb)x1 (NCBI Build 36)



Dieser Befund konnte durch eine FISH-Analyse verifiziert werden (Sonde: RP11-90F11). Bei der durchgeführten FISH-Untersuchung konnte zudem gezeigt werden, dass die festgestellte Mikrodeletion in einem Mosaikstatus vorliegt. Da sich diese Veränderung bei den Eltern nicht nachweisen ließ, ist davon auszugehen, dass die Deletion in der Region 4p12p13 *de novo* aufgetreten ist.

6. Patient: männlich, 21 Jahre, arr 11q13.1 (64,115,241-64,684,501)x1 (NCBI Build 36)

Der Patient (Abb. 26 a, b) stellte sich im Alter von 19 bis 21 Jahren mehrmals im hiesigen Institut für Humangenetik vor. Die Körpermaße bei der letzten Vorstellung im Alter von 21 Jahren lagen im Normbereich (Gewicht 77 kg = +1 SD, Größe 170 cm = -1,1 SD, Kopfumfang 55,5 cm = -0,6 SD).

An klinischen Auffälligkeiten zeigte der junge Mann im Kopfbereich einen breiten Nasenrücken, eine leichte Retrognathie sowie eine angedeutete Synophris. An den Händen liegt eine leichte häutige Syndaktylie vor. Am linken Daumen und an der linken Großzehe ist der Nagel zudem kleiner als auf der rechten Seite. Vor allem an der linken Hand ist der Daumen sehr breit mit einem kurz wirkenden Endglied. Eine Röntgenuntersuchung der linken Hand zeigte eine leicht retardierte Skelettreife bei insgesamt relativ kurzen Fingergliedern, insbesondere einem kurzen Endglied des Daumens und einem kurzen Mittelglied des Kleinfingers. Am Körper weist der Patient auffallend viele Naevi auf. Die Sprache des jungen Mannes ist verwaschen und er hat eine relativ tiefe Stimme. Zudem leidet er unter Hypersalivation.

Abbildung 26 a, b

Frontal- und Profillfoto des 21-jährigen Patienten, bei dem eine Mikrodeletion 11q13.1 nachgewiesen wurde



Im Alter von zehn Jahren wurde eine spindelförmige aneurysmatische Aufweitung des Aortenbogens diagnostiziert, die jedoch nicht behandlungsbedürftig ist. Darüber hinaus wurde eine Hufeisenniere festgestellt.

Mit 19 Jahren litt der Patient unter häufiger Übelkeit. In der Sonographie wurde daraufhin ein Gastrinom des Pankreas festgestellt. Dieses konnte erfolgreich operativ entfernt werden.

An psychischen Auffälligkeiten zeige der Patient nach Angaben der Mutter autistische Züge. So werde er zum Teil aggressiv, wenn Änderungen in seinem häuslichen Umfeld oder in seinen Routinen vorgenommen würden. Er weist zudem eine Intelligenzminderung auf. Erstaunlicherweise ergab ein non-verbaler IQ-Test, der im Alter von 13 Jahren durchgeführt wurde, einen Wert von 113. Dies deutet darauf hin, dass seine Intelligenzminderung auf den sprachlichen Bereich beschränkt ist.

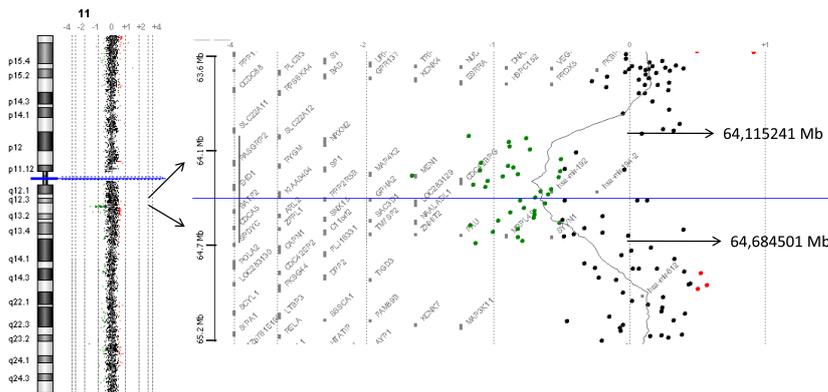
Die Geburt erfolgte spontan in der 42. SSW (Apgar: 7/8/8). Die Geburtsmaße waren unauffällig (Gewicht 3430 g = -0,8 SD, Größe 52 cm = -0,7 SD, Kopfumfang 34,5 cm = -0,8 SD). Postpartal zeigte der Patient eine vorübergehende Bradyarrhythmie im Sinne einer postnatalen Anpassungsstörung. Diese machte eine kurzzeitige intensivmedizinische Behandlung notwendig.

Die psychomotorische Entwicklung verlief verzögert. Freies Laufen war mit 18 Monaten möglich. Ins-

besondere die sprachliche Entwicklung war deutlich retardiert. So konnte der Patient mit vier Jahren nur einzelne Wörter sprechen. Auch das Sprachverständnis entwickelte sich sehr verzögert. Zur Zeit absolviert der junge Mann eine Ausbildung auf einem Bauernhof für intelligenzgeminderte Menschen. Die Chromosomenanalyse zeigte einen unauffälligen Befund. Mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung konnte jedoch eine etwa 0,57 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 11q13.1 nachgewiesen werden (Abb. 27).

Abbildung 27

Array-CGH-Untersuchung: arr 11q13.1 (64,115,241-64,684,501)x1 (NCBI Build 36)



Dieser Befund wurde durch eine FISH-Analyse bestätigt (Sonde: RP11-772K10). Die Eltern weisen beide einen unauffälligen Karyotyp auf, die Deletion ist also beim Sohn *de novo* entstanden.

Über diesen Patienten wurde ein Fallbericht im European Journal of Medical Genetics publiziert [102].

7. Patient: männlich, 15 Monate, arr 5q14.3 (87,646,931-91,754,042)x1 (NCBI Build 36.1)

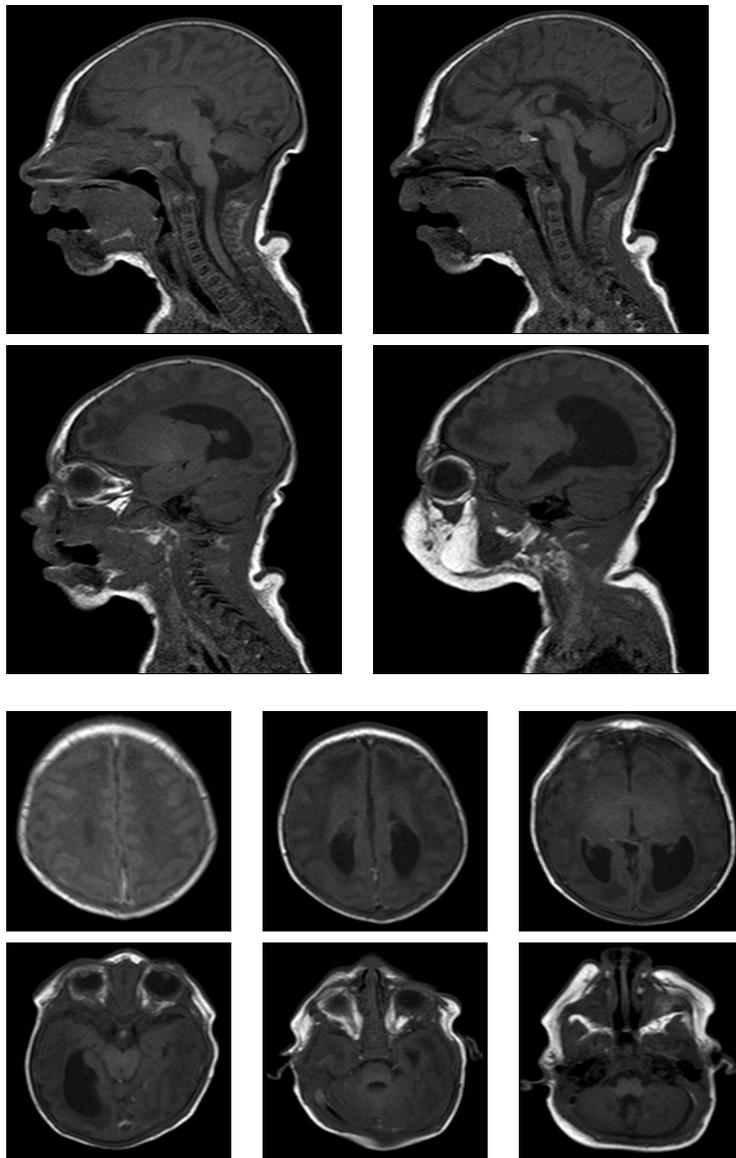
Der Patient wurde im Alter von 15 Monaten erstmals im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Anlass der Beratung war das komplexe Fehlbildungssyndrom des Jungen.

Körpergewicht und -größe lagen zum Zeitpunkt der Vorstellung im Normbereich (Gewicht 12 kg = +0,8 SD, Größe 76 cm = -1,5 SD). Der Kopfumfang war hingegen mit 43 cm (-3,4 D) deutlich mikrozephal.

Ein cMRT (Abb. 28 a-j) zeigt eine Balkenagenesie, einen Hydrozephalus internus sowie eine frontale Pachygyrie.

Abbildung 28 a-j

Das cMRT des Patienten zeigt eine Balkenagenesie, einen Hydrozephalus internus sowie eine frontale Pachygyrie



An fazialen Auffälligkeiten zeigt der Junge tiefliegende Augen sowie einen Telekanthus. Außerdem fallen eine breite Nasenwurzel, weite Narinen und eine fliehende Stirn auf. Am Rücken weist er einen Café-au-lait-Fleck sowie ein kleines sakrales Hautanhängsel auf. Die Mamillen des Patienten sind invertiert. Darüber hinaus sind beidseits mäßig ausgeprägte plantare Furchen erkennbar. Der Junge weist eine ausgeprägte Muskelhypotonie und eine schwere Intelligenzminderung auf.

Im Alter von 13 Monaten wurde eine Epilepsie diagnostiziert.

Schon in der Schwangerschaft fiel in der 36. SSW in der Ultraschalldiagnostik eine Mikrozephalie sowie eine Corpus-callosum-Agenesie und ein bilateraler Hydrozephalus internus auf. Eine daraufhin durchgeführte Amniozentese zeigte einen unauffälligen Befund.

Die Geburt erfolgte spontan in der 39.+2. SSW (Apgar: 9/10/10). Das Geburtsgewicht sowie die Geburtsgröße lagen im Normbereich (Gewicht 3360 g = -0,6 SD, Größe 52 cm = -0,2 SD). Der Kopfumfang war mit 31,3 cm (-3,3 SD) bereits bei der Geburt deutlich mikrozephal. Es ist dokumentiert, dass neonatal keine Anzeichen einer bestehenden Muskelhypotonie bestanden hätten.

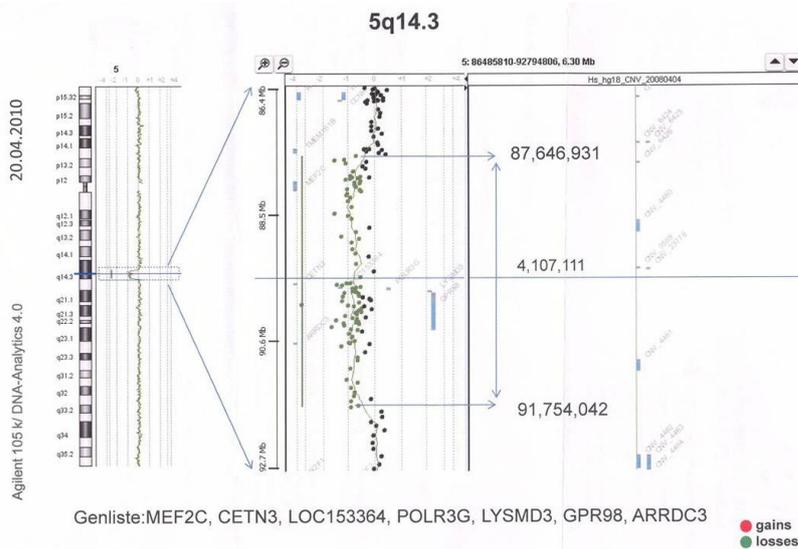
Zum Zeitpunkt der Vorstellung mit 15 Monaten sind kaum erkennbare Fortschritte in der psychomotorischen Entwicklung sichtbar. Es ist kein Krabbeln o.ä. möglich und es ist keinerlei Sprachentwicklung zu erkennen.

Der Vater berichtete, dass seine Mutter eine Fehlgeburt im fünften Schwangerschaftsmonat erlitten habe. Ansonsten sei die Familienanamnese unauffällig.

Die Chromosomenanalyse lieferte ein unauffälliges Ergebnis. In der Array-CGH-Untersuchung zeigte sich jedoch eine ca. 4,11 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 5q14.3 (Abb. 29).

Abbildung 29

Array-CGH-Untersuchung: arr 5q14.3 (87,646,931-91,754,042)x1 (NCBI Build 36.1)



Diese wurde mit Hilfe einer FISH-Analyse bestätigt (Sonden: RP11-1151L2 und RP11-81F23).

Eine Untersuchung beider Elternteile mit diesen FISH-Sonden lieferte einen unauffälligen Befund. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen Deletion und den klinischen Auffälligkeiten des Patienten ist damit sehr wahrscheinlich.

8. Patientin: weiblich, 6 Jahre, arr 7p22.3p22.1 (1,610,439-5,495,399)x1, 13q31.1q31.2 (82,576,295-86,608,117)x1 (NCBI Build 36)

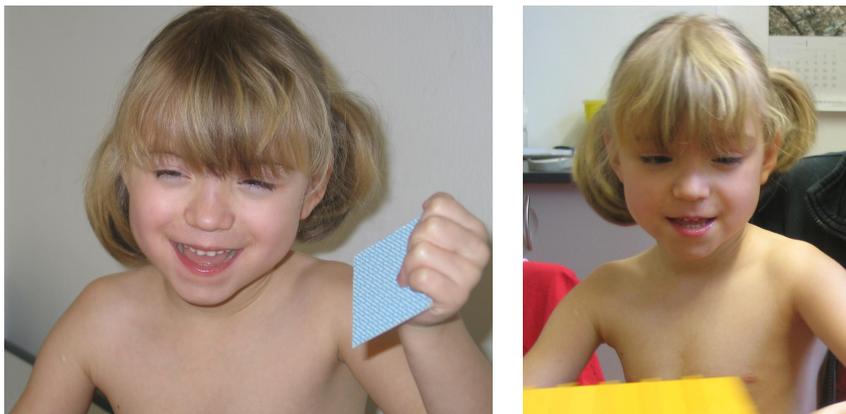
Die Patientin (Abb. 30 a, b) wurde im Alter von sechs Jahren und vier Monaten aufgrund einer erheblichen Sprachentwicklungsstörung und eines angeborenen komplexen Herzfehlers im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt.

Die Körpermaße lagen zu diesem Zeitpunkt alle unterhalb des Normbereiches (Gewicht 15 kg = -3,7 SD, Größe 108 cm = -2 SD, Kopfumfang 48 cm = -2,4 SD).

An den Augen fielen ein Hypertelorismus, ein Strabismus convergens sowie ein Epikanthus beidseits auf. Zudem weist die Patientin eine breite Nasenwurzel, ein flaches Philtrum, einen hohen Gaumen sowie ein schmales Lippenrot auf. In der Mitte der Stirn fällt eine Teleangiektasie im Sinne eines Storchenbisses auf, die bis zur Nase ausläuft. Des Weiteren besteht eine deutliche orofaziale Hypotonie mit ständig offener Mundhaltung.

Abbildung 30 a, b

Zwei Frontalfotos der sechsjährigen Patientin, bei der eine Mikrodeletion 7p22.3p22.1 sowie eine Mikrodeletion 13q31.1q31.2 nachgewiesen wurde



Am Körper fällt ein Hämangiom rechts gluteal auf sowie im Genitalbereich eine partielle Labiänsynchie im hinteren Drittel.

Das Mädchen litt von Geburt an unter einem komplexen Vitium cordis mit einem Sinus-venosus-Defekt, Verdacht auf eine partielle Lungenvenenfehleitmündung, links persistierender oberer Hohlvene und einem muskulären Ventrikelseptumdefekt mit links-rechts-Shunt. Im Alter von anderthalb Jahren wurde dieser Herzfehler erfolgreich operativ korrigiert.

Nach einer unauffällig verlaufenen Schwangerschaft kam es in der 39.+1. SSW zu einer unkomplizierten Spontangeburt (Apgar: 9/10/10). Das Geburtsgewicht sowie die Geburtsgröße lagen im Normbereich (Gewicht 2930 g = -1 SD, Größe 49 cm = -1 SD). Allerdings fiel schon bei der Geburt eine leichte Mikrozephalie auf (Kopfumfang 32 cm = -2 SD).

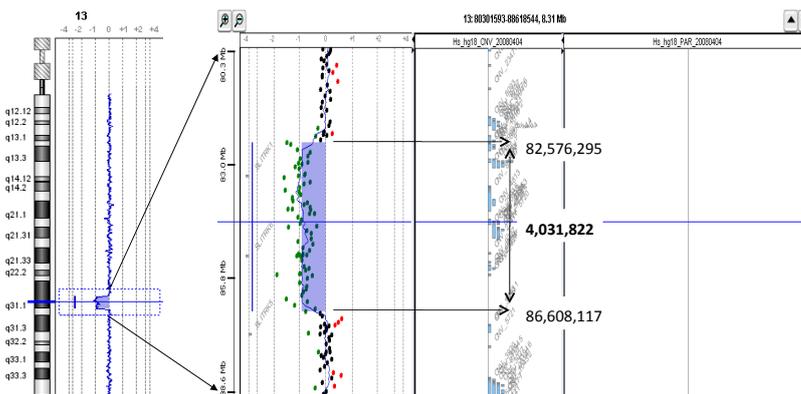
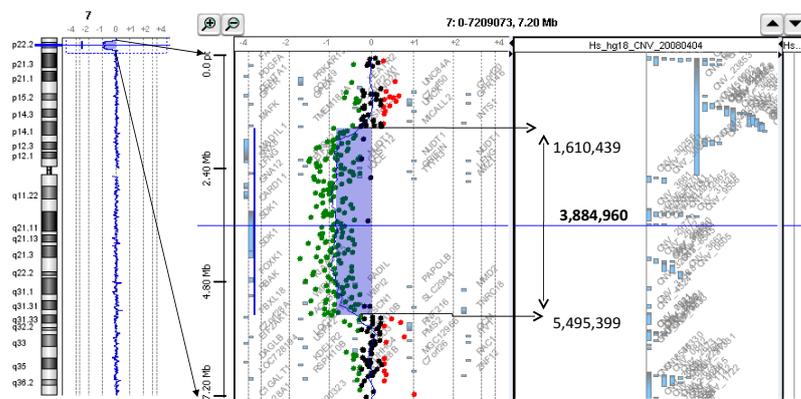
Die motorische Entwicklung verlief nur leicht verzögert. Krabbeln war mit zehn Monaten möglich, frei gelaufen sei die Patientin mit 20 Monaten. Stark verzögert verlief hingegen die Sprachentwicklung. Erste Wörter habe sie mit 14 Monaten gesprochen, bei der Vorstellung mit sechs Jahren und vier Monaten spricht sie jedoch nach wie vor nur Zwei-Wort-Sätze. Das Sprachverständnis scheint dagegen fast altersgerecht zu sein.

Es wurden ein EEG und ein cMRT durchgeführt, die beide einen unauffälligen Befund ergaben. Eine Röntgenuntersuchung der linken Hand zeigte ein um gut zwei Jahre retardiertes Skeletalter. Die Familienanamnese ist bezüglich Intelligenzminderungen oder Sprachentwicklungsstörungen leer.

Die Chromosomenanalyse zeigte einen unauffälligen Befund. Die Array-CGH-Untersuchung wies eine Deletion von ca. 3,88 Mb in der Chromosomenregion 7p22.3p22.1 und eine Deletion von etwa 4,03 Mb in der Region 13q31.1q31.2 nach (Abb. 31 a, b).

Abbildung 31 a, b

Array-CGH-Untersuchung: arr 7p22.3p22.1 (1,610,439-5,495,399)x1, 13q31.1q31.2 (82,576,295-86,608,117)x1 (NCBI Build 36)



Die Deletion auf dem Chromosom 7 konnte mittels FISH bestätigt werden (Sonde: RP11-1147L2). Die Verifizierung der Deletion am Chromosom 13 konnte bislang aus technischen Gründen nicht erfolgen. Die Mutter weist keine Mikrodeletion auf ihrem Chromosom 7 auf, der Vater konnte bisher noch nicht untersucht werden.

9. Patientin: weiblich, 18 Jahre, arr 2q37.1q37.3 (233,418,686-242,514,652)x1
(NCBI Build 36)

Die Patientin (Abb. 32 a-c) stellte sich erstmalig im Alter von 18 Jahren zur Klärung der Ursache ihrer deutlichen psychomotorischen Entwicklungsverzögerung im hiesigen Institut für Humangenetik vor.

Bei der Vorstellung fiel ein Kleinwuchs auf (Größe 150 cm = -2,5 SD). Das Körpergewicht lag mit 59,5 kg bezogen auf die Größe im Normbereich. Auch der Kopfumfang war unauffällig (53 cm = -1,1 SD). Die junge Frau weist multiple faziale Auffälligkeiten auf. Sie hat lange, leicht nach hinten rotierte Ohren mit dysmorphen Ohrmuscheln. An den Augen fallen die etwas breiten, niedrigen Lidspalten, die eingesunkenen Augäpfel, lange Wimpern sowie ein leichter Strabismus auf. Die Nase weist eine breite, prominente Nasenwurzel, einen breiten Nasenrücken sowie große, antevertierte Nasenlöcher auf. Weiterhin zeigt die Patientin schmale, diffus inserierte Augenbrauen, ein verstrichenes Philtrum sowie ein schmales Oberlippenrot. Auffällig sind auch die vollen, geröteten Wangen sowie eine Zahnfehlstellung. Insgesamt ist das Gesicht etwas breit mit einer prominenten Oberkieferregion und einem niedrigen Mittelgesicht. Die Kopfform ist dolichocephal mit einer etwas vorgewölbten Stirn. An der Haut fällt eine Pigmentstörung auf. Die Patientin hat zudem auffallend feste Haut an den Händen. Am Thorax ist ein weiter Mamillenabstand erkennbar. Darüber hinaus weist sie einen Fassthorax sowie eine Kyphoskoliose auf. Auch wurden bei der Vorstellung eine Brachydaktylie der End- und Metaphalangen sowie der Metacarpalia und eine Radiusdeformität beobachtet.

Abbildung 32 a-c

Frontal- und Profilfoto sowie Foto der Hand der 18-jährigen Patientin, bei der eine Deletion 2q37.1q37.3 nachgewiesen wurde



In ihrem Verhalten zeigt die Patientin ebenfalls Auffälligkeiten. So hat sie verschiedene Phobien sowie Probleme mit sozialen Kontakten, die sich allerdings mit zunehmendem Alter gebessert haben. Hinzu kommt eine bestehende Logorrhoe.

Nach einer unauffälligen Schwangerschaft erfolgte die Geburt per Notsectio in der 38. SSW aufgrund von CTG-Veränderungen (Apgar: 5/7/7). Bei der Geburt fiel grünliches Fruchtwasser auf. Die Geburtsmaße lagen im Normbereich (Gewicht 3150 g = 0 SD, Größe 49 cm = -0,6 SD, Kopfumfang 35 cm = +0,7 SD). Nach der Geburt war zunächst eine maschinelle Beatmung sowie eine zweiwöchige stationäre Behandlung notwendig. In Folge einer extremen neonatalen Hypotonie kam es zu Trinkproblemen an der Brust. Zudem fielen ein Strecken der Arme und Zuckungen des linken Beins auf. Die muskuläre Hypotonie bestand auch zum Zeitpunkt der Vorstellung mit 18 Jahren noch.

Die motorische Entwicklung verlief stark verzögert. Krabbeln konnte die Patientin mit vier Jahren, frei sitzen mit drei Jahren und frei laufen mit fünf Jahren. Auch die Sprachentwicklung war stark verzögert. Erste Wörter habe sie mit vier Jahren gesprochen. Zudem ist dokumentiert, dass sie mit sieben Jahren und acht Monaten lediglich in Vier-Wort-Sätzen gesprochen hat. Auch das Sprachverständnis habe sich verzögert entwickelt.

Die junge Frau weist zudem eine linksbetonte hypoton-ataktische cerebrale Bewegungsstörung auf. EEG und cMRT zeigten jedoch unauffällige Befunde. Die Patientin besuchte einer Förderschule mit dem Schwerpunkt Geistige Entwicklung.

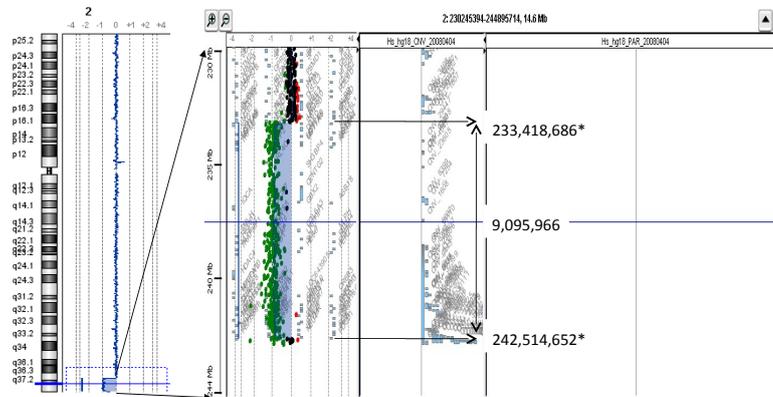
Der Bruder der Patientin ist grenzwertig leicht geistig behindert. Er weist z. T. auch EEG-Veränderungen sowie hyperaktive Phasen auf. Bei ihm ist die Ursache der Intelligenzminderung nicht geklärt. Die Auffälligkeiten bei den beiden Geschwistern sind zudem so deutlich unterschiedlich, dass nicht von einer gemeinsamen Ursache auszugehen ist. Eine Cousine mütterlicherseits weist eine Lernbehinderung ohne körperliche Auffälligkeiten auf. Auch sie soll keine Ähnlichkeit mit der Patientin aufweisen. Ansonsten ist die Familienanamnese bezüglich Intelligenzminderungen und Entwicklungsverzögerungen leer.

Die Chromosomenanalyse zeigte einen unauffällig Befund. Die Array-CGH-Untersuchung zeigte eine etwa 9,1 Mb große Deletion in 2q37.1q37.3, die am ehesten eine terminale Deletion darstellt (Abb. 33).

Eine weitere Untersuchung wurde von der Familie nicht gewünscht. Somit konnte nicht sicher bewiesen werden, dass diese Deletion bei der Patientin *de novo* entstanden ist.

Abbildung 33

Array-CGH-Untersuchung: arr 2q37.1q37.3 (233,418,686-242,514,652)x1 (NCBI Build 36)



10. Patientin: weiblich, 2 Jahre, arr 22q11.21 (17,274,635-19,791,952)x3 (NCBI Build 36.1)

Die Patientin (Abb. 34 a-c) wurde im Alter von einem Jahr und acht Monaten und im Alter von zwei Jahren und acht Monaten im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Grund der Vorstellungen war der komplexe Herzfehler in Verbindung mit der motorischen Entwicklungsverzögerung sowie fazialen Dysmorphiezeichen.

Das Körpergewicht und die Größe lagen bei der letzten Vorstellung im Normbereich (Gewicht 13 kg = -0,3 SD, Größe 94 cm = 0 SD). Es fiel jedoch eine Makrozephalie auf (Kopfumfang 52 cm = +2,5 SD).

Bei der Inspektion fielen faziale Dysmorphiezeichen auf. An den Augen wurden ein Telekanthus, ein diskreter Epikanthus sowie ein Hypertelorismus (Interkanthalabstand 3,8 cm) beobachtet. Weitere faziale Auffälligkeiten sind eine breite Nasenspitze, eine etwas eingesunkene Nasenwurzel, eine betonte Stirn sowie volle Wangen. Die Eltern berichteten jedoch, dass der Vater als Baby ähnlich ausgesehen habe.

Abbildung 34 a-c

Frontal- und Profilfoto sowie Foto der Hand der zweijährigen Patientin, bei der eine Duplikation 22q11.21 nachgewiesen wurde



Die Patientin hat zudem einen komplexen Herzfehler, bestehend aus einer schweren valvulären Pulmonalstenose, einer Trikuspidalinsuffizienz, einem persistierenden Foramen ovale, einer supra-valvulären Aortenstenose sowie einem persistierenden Ductus arteriosus.

Die Mutter erlitt vor der Schwangerschaft mit dem Mädchen einen Abort in der 7. SSW mit einem anderen Partner.

Die Geburt der kleinen Patientin erfolgte nach einer unauffälligen Schwangerschaft per Sectio in der 38.+1. SSW aufgrund einer Beckenendlage. Geburtsgewicht und -größe waren unauffällig (Gewicht

3290 g = +0,4 SD, Größe 50 cm = -0,4 SD). Auch bei der Geburt fiel bereits eine Makrozephalie auf (Kopfumfang 37 cm = +2 SD). In den ersten Lebenstagen sei wegen des Herzfehlers z.T. eine Magensonde notwendig gewesen.

Die motorische Entwicklung verlief leicht verzögert. Gekrabbelt sei das Mädchen mit 14 Monaten, freigesessen habe sie mit 15 Monaten und freies Laufen sei mit einem Jahr und sieben Monaten möglich gewesen. Die Sprachentwicklung sei nach Angabe der Eltern altersgemäß gewesen.

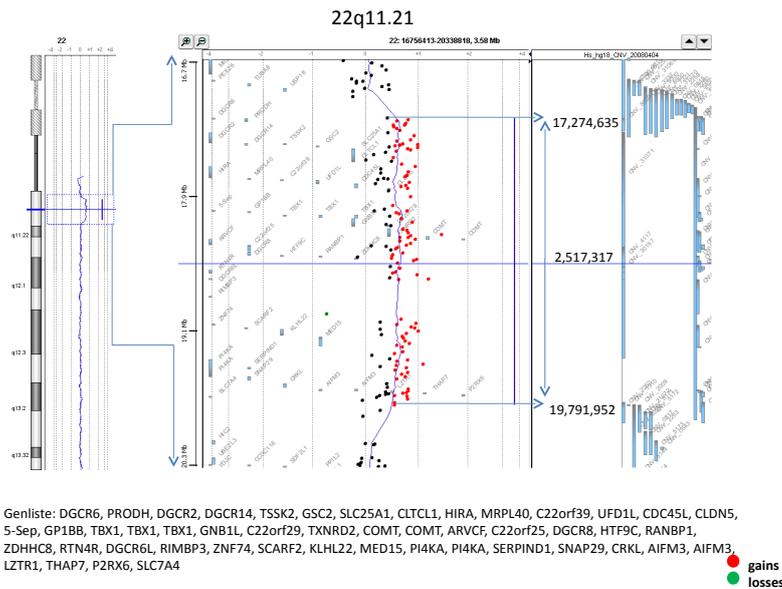
Eine Cousine der Mutter sei geistig behindert und hyperaktiv, sie besuche eine Sonderschule. Bei ihr werde ein Asperger-Syndrom diskutiert. Die weitere Familienanamnese ist bezüglich des Auftretens von Intelligenzminderungen und Herzfehlern unauffällig.

Die Chromosomenanalyse zeigte einen unauffälligen Befund. Die Array-CGH-Untersuchung zeigte eine ca. 2,52 Mb große Duplikation in der Region 22q11.21 (Abb. 35).

Die Eltern konnten bislang nicht genetisch untersucht werden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen Duplikation und den klinischen Auffälligkeiten der Patientin ist jedoch wahrscheinlich.

Abbildung 35

Array-CGH-Untersuchung: arr 22q11.21 (17,274,635-19,791,952)x3 (NCBI Build 36.1)



11. Patient: männlich, 5 Jahre, arr 16p11.2 (29,563,985-30,087,143)x3 (NCBI Build 36)

Der Patient wurde im Alter von fünf Jahren und zehn Monaten erstmals im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Anlass für die Beratung waren eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie Verhaltensauffälligkeiten.

Gewicht und Größe lagen zu diesem Zeitpunkt im Normbereich (18,2 kg = -1,2 SD, Größe 120 cm = +0,4 SD). Es fiel jedoch eine deutliche Mikrozephalie auf (Kopfumfang 48,5 cm = -2,6 SD).

An fazialen Auffälligkeiten zeigte der Junge tiefliegende Augen mit nach außen ansteigenden Lidachsen sowie einen auffallend langen geraden Nasenrücken. Zudem weist er eine prominente Stirn und einen etwas kleinen Mund auf. Insgesamt wirken die Gesichtszüge sehr zart. An der linken Leiste hat der Junge einen Café-au-lait-Fleck. Auch eine Fußfehlstellung fiel bei der Vorstellung auf.

Im Verhalten zeige der Junge ebenfalls Auffälligkeiten. So werde er z.T. plötzlich aggressiv. Die Mutter berichtet, dass er seine Routinen brauche, dann trete das aggressive Verhalten seltener auf. Der Patient zeige zudem stereotype Bewegungsmuster, beispielsweise ein Wedeln und Verdrehen der Arme. Dies trete vor allem bei Aufregung auf. Der Kinderarzt diagnostizierte einen Entwicklungsrückstand von ca. zweieinhalb Jahren.

Die Mutter berichtete, dass in der frühen Schwangerschaft eine ausgeprägte Übelkeit bestanden habe. Zudem seien in der 24. SSW vorzeitige Wehen aufgetreten.

Die Geburt erfolgte spontan in der 39. SSW (Apgar 9/10/10). Die Geburtsmaße waren unauffällig (Gewicht 3600 g = +0,3 SD, Größe 52 cm = 0 SD, Kopfumfang 35 cm = -0,2 SD). Nach der Geburt habe eine milde neonatale Hypotonie bestanden. Diese Muskelhypotonie besteht bis heute.

Die motorische Entwicklung sei hauptsächlich im Bereich der Feinmotorik verzögert. Der Patient konnte mit sieben Monaten frei sitzen und mit 16 Monaten frei laufen. Er habe bereits früh erste Wörter gesprochen, in Zwei- bis Drei-Wort-Sätzen habe er allerdings erst mit dreieinhalb Jahren gesprochen.

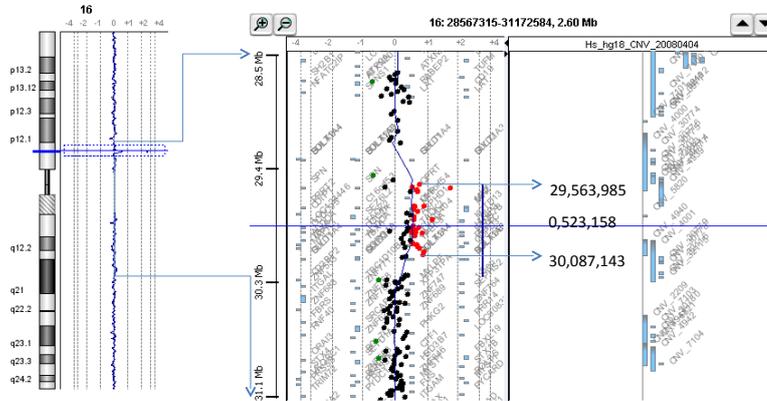
An neurologischen Auffälligkeiten zeigt der Junge Koordinationsstörungen. Zudem habe er einen fraglichen Krampfanfall erlitten. Das EEG zeigt einen unauffälligen Befund.

Die Chromosomenanalyse lieferte einen unauffälligen Befund. In der Array-CGH-Untersuchung wurde eine etwa 0,52 Mb große Duplikation der Region 16p11.2 detektiert (Abb. 36).

Das Erbgut der Eltern konnte bislang leider noch nicht untersucht werden.

Abbildung 36

Array-CGH-Untersuchung: arr 16p11.2 (29,563,985-30,087,143)x3 (NCBI Build 36)



12. Patient: männlich, 7 Jahre, arr 12p13.32p13.2 (5,228,203-10,358,763)x3, 12p13.2 (10,620,147-11,066,628)x1 (NCBI Build 36.1)

Der Patient wurde im Alter von sieben Jahren und einem Monat aufgrund eines globalen Entwicklungsrückstandes im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt.

Das Körpergewicht sowie der Kopfumfang lagen zu diesem Zeitpunkt im unteren Normbereich (Gewicht 19,3 kg = -1,7 SD, Kopfumfang 50,5 cm = -1,4 SD). Mit einer Körpergröße von 113 cm (-2 SD) lag er unter seinem Altersdurchschnitt. Die Eltern sind allerdings auch relativ klein (Mutter 159 cm, Vater 170 cm). Die Familie des Vaters stammt aus Italien.

An fazialen Auffälligkeiten zeigt der Junge lediglich einen Astigmatismus. Ansonsten fielen bei der Vorstellung keine weiteren Auffälligkeiten oder Dysmorphiezeichen auf.

Es wurde jedoch eine leichte Intelligenzminderung diagnostiziert. In einem IQ-Test (SON-IQ: 67) wurde eine Intelligenz im Grenzbereich zwischen Lernbehinderung und leichter Intelligenzminderung festgestellt.

Die Geburt erfolgte spontan nach Einleitung in der 38. SSW aufgrund eines gegen Ende der Schwangerschaft aufgetretenen Oligohydramnions (Apgar: 9/10/10). Die Geburtsmaße waren unauffällig, wobei die Geburtsgröße und der Kopfumfang im unteren Normbereich lagen (Gewicht 2940 g = -0,8 SD, Größe 48 cm = -1,8 SD, Kopfumfang 33 cm = -1,6 SD). Der Junge sei als Säugling auffallend ruhig gewesen und habe zudem eine leichte neonatale Hypotonie gezeigt.

Die motorische Entwicklung sei leicht verzögert verlaufen. Freies Laufen sei mit 18 Monaten möglich gewesen. Das Sprachverständnis sei ebenfalls retardiert, er verstehe Anweisungen häufig nicht altersentsprechend. Der Junge besuchte zum Zeitpunkt der Vorstellung als Integrationskind die erste Klasse einer normalen Grundschule. Er kam jedoch nicht gut mit.

Der Vater berichtete, dass drei seiner Geschwister im ersten Lebensjahr verstorben seien, eine Schwester des Vaters hatte zudem eine Totgeburt.

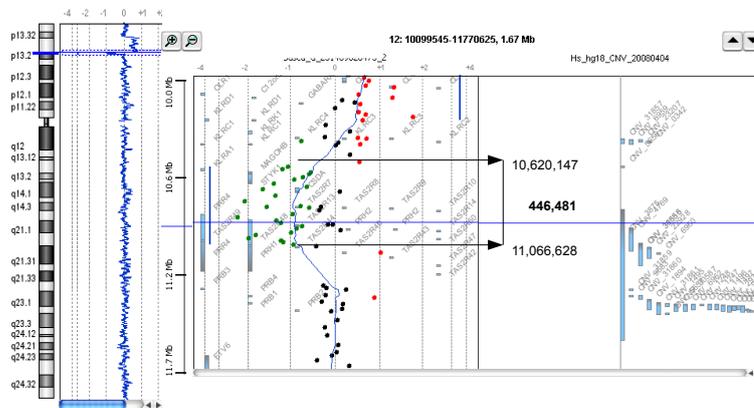
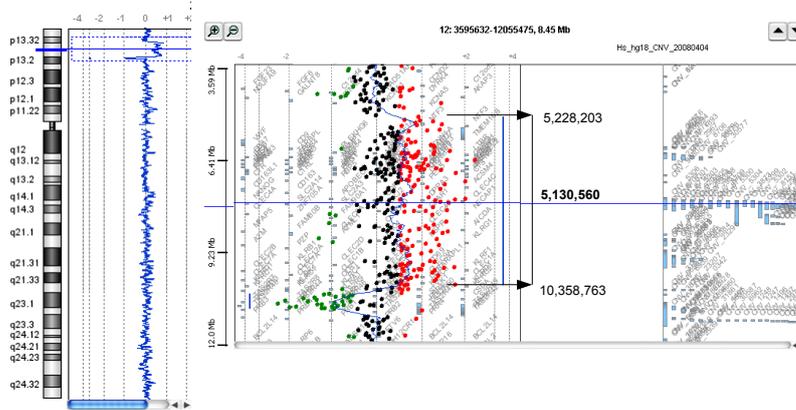
Eine Röntgenuntersuchung der linken Hand des Jungen zeigte ein um ein Jahr retardiertes Skeletalter. Darüber hinaus fiel in der Röntgendiagnostik eine etwas kurze und plumpe Mittelphalanx des fünften Fingers (Brachymesophalangie V) auf.

Die Chromosomenanalyse zeigte ein unauffälliges Ergebnis. Die Array-CGH-Untersuchung zeigte eine ca. 5,13 Mb große Duplikation in 12p13.32p13.2 und eine etwa 0,45 Mb großen Deletion in 12p13.2 (Abb. 37 a, b).

Dieser Befund wurde mit Hilfe einer FISH-Analyse bestätigt (Sonden: RP11-708P1 und RP11-959A16). Da beide Eltern einen unauffälligen Chromosomensatz aufweisen, ist von einem *de novo* Auftreten der Chromosomenveränderungen auszugehen.

Abbildung 37 a, b

Array-CGH-Untersuchung: arr 12p13.32p13.2 (5,228,203-10,358,763)x3, 12p13.2 (10,620,147-11,066,628)x1 (NCBI Build 36.1)



13. Patient: männlich, 8 Jahre, arr 10q26.2q26.3 (129,255,004-135,254,661)x1
(NCBI Build 36.1)

Der Patient (Abb. 38 a, b) wurde im Alter von acht Jahren und fünf Monaten aufgrund einer Intelligenzminderung im Sinne einer geistigen Behinderung im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt.

Das Körpergewicht war bei der Vorstellung normal (29 kg = +0,4 SD). Die Körpergröße und der Kopfumfang lagen im unteren Normbereich (Größe 122 cm = -1,8 SD, Kopfumfang 50,6 cm = -1,7 SD). Die Familie des Vaters stammt aus der Türkei, die Familie der Mutter aus Mazedonien.

Bei der Inspektion des Patienten fiel lediglich eine etwas dünne Oberlippe auf.

Abbildung 38 a, b

Frontal- und Profildfoto des achtjährigen Patienten, bei dem eine Deletion 10q26.2q26.3 nachgewiesen wurde



Auffälligkeiten bestünden vor allem im Verhalten des Jungen. So zeige er zeitweise eine extreme motorische Unruhe, sowie phasenweise über mehrere Tage anhaltende Lachanfalle. Zudem käme es ca. zwei Mal pro Woche zu Einnässen und z.T. auch zu Einkoten.

Die Geburt erfolgte nach einer unauffälligen Schwangerschaft spontan in der 37. SSW. Die Geburtsmaße lagen im Normbereich (Gewicht 2450 g = -1,4 SD, Größe 48 cm = -1 SD). In den ersten Lebenstagen sei eine Trinkschwäche aufgefallen, die sich im Verlauf gebessert habe.

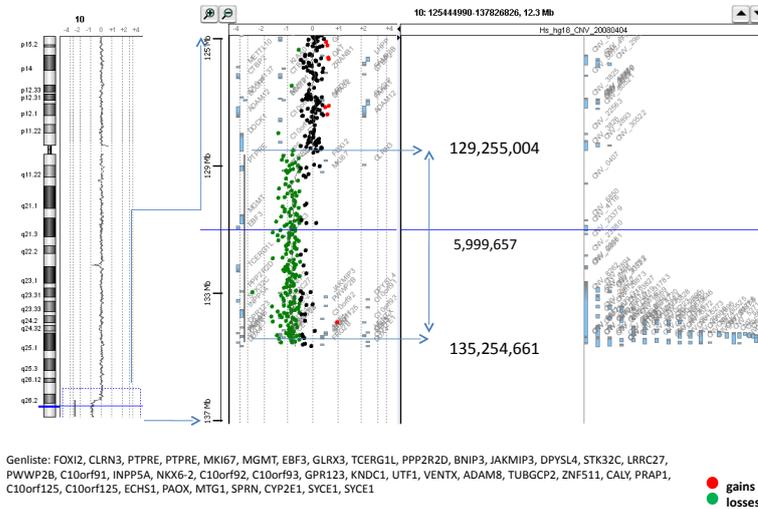
Die psychomotorische Entwicklung sei verzögert verlaufen. Frei gelaufen sei der Junge mit zweieinhalb Jahren. Auch Sprechen habe er spät gelernt. Das Sprachverständnis ist ebenfalls nicht altersentsprechend. Der Patient besucht eine Schule für geistig behinderte Kinder.

In der weiteren Verwandtschaft sei ein Fall einer geistigen Behinderung bekannt. Ansonsten sei die Familienanamnese bezüglich des Auftretens von Intelligenzminderungen leer. Auffällig ist jedoch, dass drei Geschwister der Großmutter mütterlicherseits (zwei Mädchen und ein Junge) im ersten Lebensjahr verstorben sind. Diese Großmutter hatte zudem eine Totgeburt im achten Schwangerschaftsmonat.

Bereits in der Chromosomenanalyse fiel eine terminale Deletion an einem Chromosom 10 auf. Mit Hilfe der Array-CGH-Untersuchung wurde daraufhin eine ca. 6 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 10q26.2q26.3 nachgewiesen (Abb. 39).

Abbildung 39

Array-CGH-Untersuchung: arr 10q26.2q26.3 (129,255,004-135,254,661)x1 (NCBI Build 36.1)



Die Deletion konnte in der FISH-Analyse bestätigt werden (Sonde: D10S240). Da der Array die Subtelomerbereiche nur unzureichend abdeckt, ist anzunehmen, dass auch diese Region deletiert ist.

Die Mutter des Jungen weist einen unauffälligen Chromosomensatz auf, der Vater stand für eine Chromosomenanalyse nicht zur Verfügung. Dennoch stellt die detektierte Veränderung mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ursache der geistigen Behinderung des Patienten dar.

14. Patient: männlich, 23 Monate, arr 4q35.1 (185,632,387-186,442,899)x3, 15q22.31 (64,522,419-64,655,992)x1, 17p11.2 (16,473,261-20,158,498)x3 (NCBI Build 36.1)

Der Patient wurde im Alter von einem Jahr und elf Monaten aufgrund einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt.

Seine Körpermaße waren zu diesem Zeitpunkt unauffällig (Gewicht 11 kg = -0,7 SD, Größe 84 cm = -0,9 SD, Kopfumfang 48,2 cm = -1,1 SD).

Bei der Vorstellung fielen folgende körperliche Merkmale auf: eine Ptosis beidseits, ein häufig geöffnet gehaltener Mund sowie eine Sichelfußstellung beidseits.

Die Mutter gibt an, bis zum vierten Schwangerschaftsmonat täglich vier Zigaretten geraucht zu haben. Ultraschalldiagnostisch fiel eine singuläre Nabelarterie auf. In der 28. SSW sei es zu Blutungen gekommen.

Aufgrund eines Geburtsstillstandes erfolgte die Geburt per Notsectio in der 39.+4. SSW (Apgar: 9/10/10). Die Geburtsmaße lagen im Normbereich (Gewicht 3130 g = -1 SD, Größe 50 cm = -0,9 SD, Kopfumfang 33,5 cm = -1,5 SD). In den ersten Lebenstagen fiel eine Trinkschwäche infolge einer muskulären Hypotonie auf. Diese Muskellhypotonie besteht auch aktuell noch.

Die motorische Entwicklung verlief zunächst deutlich verzögert, nach dem ersten Lebensjahr konnte die motorische Entwicklungsverzögerung jedoch teilweise ausgeglichen werden. Krabbeln konnte der Patient mit zwölf Monaten, frei Laufen mit 15 Monaten. Auch die Sprachentwicklung verlief nicht altersgemäß. Erste Wörter habe er mit 18 Monaten gesprochen, zum Zeitpunkt der Vorstellung mit knapp zwei Jahren spricht er einige Wörter.

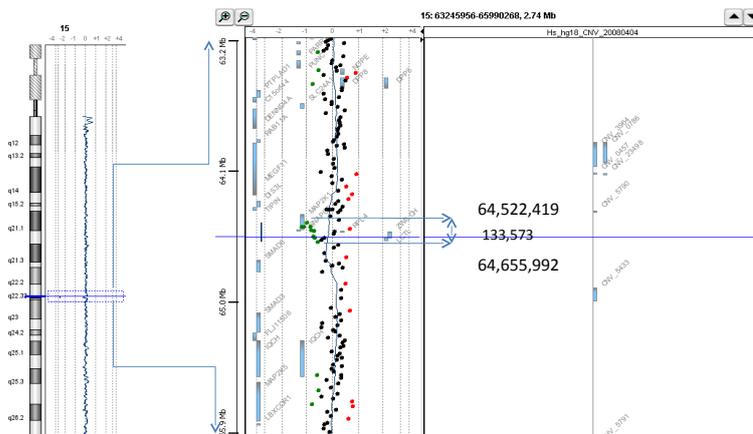
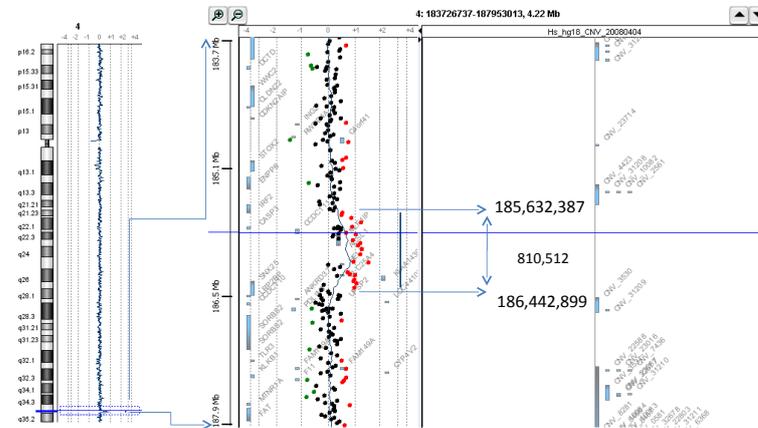
Die Mutter berichtete, dass ihr Bruder ebenfalls eine Entwicklungsverzögerung aufgewiesen habe. Diese sei jedoch möglicherweise durch die schwierige Geburt bedingt.

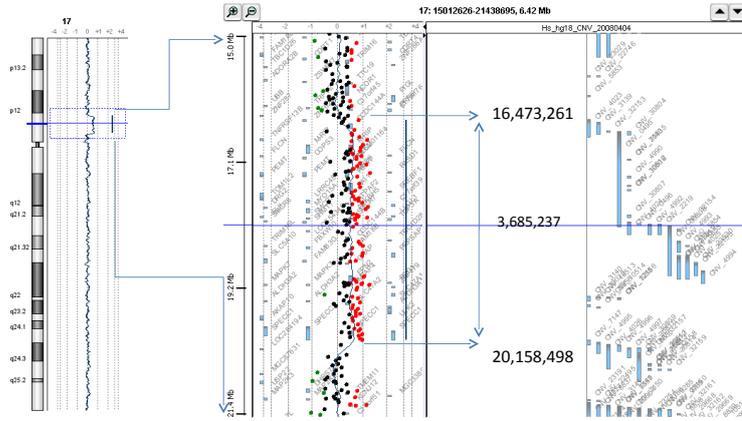
Die Chromosomenanalyse zeigte einen unauffälligen Befund. In der Array-CGH-Untersuchung wurden jedoch eine ca. 0,81 Mb große Duplikation der Region 4q35.1, eine ca. 0,13 Mb große Deletion der Region 15q22.31 sowie eine etwa 3,69 Mb große Duplikation der Region 17p11.2 detektiert (Abb. 40 a-c).

Die Eltern standen bisher noch nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung.

Abbildung 40 a-c

Array-CGH-Untersuchung: arr 4q35.1 (185,632,387-186,442,899)x3, 15q22.31 (64,522,419-64,655,992)x1, 17p11.2 (16,473,261-20,158,498)x3 (NCBI Build 36.1)





Genliste: ZNF624, CCDC144A, TNFRSF13B, M-RIP, M-RIP, LOC201164, FLCN, FLCN, COP53, NT5M, MED9, RASD1, PEMT, PEMT, PEMT, RAI1, SREBF1, TOM1L2, LRRC48, ATPAF2, C17orf39, DRG2, MYO15A, ALKBH5, LLGL1, FLII, SMC7, SMC7, TOP3A, SMC8, SHMT1, LOC654346, CCDC144B, TBC1D28, TRIM16L, FBXW10, FAM188B, PRPSAP2, SLC5A10, FAM83G, GRAP, EPN2, B9D1, MAPK7, MAPK7, MFAP4, ZNF179, SLC47A1, ALDH3A2, ALDH3A2, SLC47A2, ALDH3A1, ULK2, AKAP10, SPECC1, SPECC1, SPECC1, SPECC1

● gains
● losses

15. Patient: männlich, 2 Jahre, arr 7p22.1 (5,992,960-6,743,967)x3 (NCBI Build 36.1)

Der Patient wurde im Alter von zwei Jahren erstmalig aufgrund einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt.

Die Körpermaße waren unauffällig (Gewicht 12,5 kg = -0,2 SD, Größe 88 cm = 0 SD, Kopfumfang 49 cm = -0,1 SD).

Neben der allgemeinen Entwicklungsverzögerung besteht lediglich eine Sehschwäche ohne nähere Angaben. Ein MRT des Kopfes ergab einen unauffälligen Befund.

Bei der Mutter habe vor dieser Schwangerschaft zwei Jahre lang ein unerfüllter Kinderwunsch bestanden. Die Schwangerschaft verlief dann aber unauffällig und die Geburt erfolgte per Sectio aus Beckenendlage in der 38. SSW. Die Geburtsmaße waren unauffällig (Gewicht 2910 g = -1 SD, Größe 50 cm = -1 SD, Kopfumfang 35 cm = 0 SD).

Die motorische Entwicklung verlief verzögert. Der Patient habe spät frei gegessen, freies Laufen habe er mit 22 Monaten gelernt. Auch die Sprachentwicklung war verzögert. So habe er die ersten Wörter erst mit 24 Monaten gesprochen.

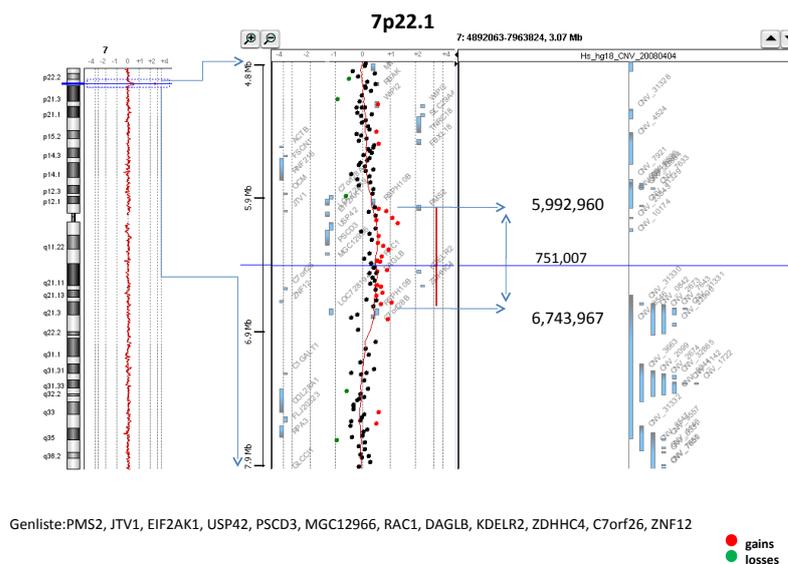
Die Mutter berichtete, dass ein Halbbruder von ihr ebenfalls eine Entwicklungsverzögerung aufweise. Die weitere Familienanamnese sei bezüglich des Auftretens von Entwicklungsverzögerungen unauffällig.

Die Chromosomenanalyse zeigte bei dem Jungen einen unauffälligen Befund. Die Array-CGH-Untersuchung wies eine etwa 0,75 Mb große Duplikation der Region 7p22.1 nach (Abb. 41).

Da beide Eltern einen unauffälligen Chromosomensatz in der Array-CGH-Untersuchung zeigten, ist von einem *de novo* Ereignis auszugehen.

Abbildung 41

Array-CGH-Untersuchung: arr 7p22.1 (5,992,960-6,743,967)x3 (NCBI Build 36.1)



16. Patient: männlich, 12 Jahre, arr 16p13.2p13.13 (9,273,040-11,180,683)x1
(NCBI Build 36)

Der Patient (Abb. 42 a-c) wurde im Alter von zwölf Jahren und elf Monaten erstmals im hiesigen Institut für Humangenetik vorgestellt. Grund der Vorstellung waren die schwere globale Entwicklungsretardierung des Jungen in Kombination mit einer Epilepsie unbekannter Ätiologie sowie einer ausgeprägten Mikrozephalie. Der schwer geistig behinderte Junge lebt in einem Heim für geistig und körperlich behinderte Kinder und Jugendliche.

Seine Größe, gemessen mit zwölf Jahren und sechs Monaten, sowie sein Gewicht, gemessen bei der Vorstellung, lagen im Normbereich (Größe 141 cm = -1,6 SD, Gewicht 33,9 kg = -1,1 SD). Der Kopfumfang war jedoch deutlich mikrozephal (48 cm = -4 SD).

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Junge tiefliegende Augen, einen Hypertelorismus sowie einen vermutlich verminderten Visus. Auf visuelle Reize reagiert er kaum oder gar nicht, aus augenärztlicher Sicht liegt am ehesten eine zentrale Verarbeitungsstörung vor.

Im Gesicht fallen zudem die relativ kurze Nase mit einer breiten Nasenwurzel sowie ein schmales Lippenrot auf. Der Mund ist konstant leicht geöffnet. Der Junge weist zudem eine leichte Brachydaktylie der Hände mit zum Endglied schmal zulaufenden Fingern auf.

Abbildung 42 a-c

Frontal- und Profilfoto sowie Foto der Hand des zwölfjährigen Patienten, bei dem eine Deletion 16p13.2p13.13 nachgewiesen wurde



Ein MRT des Kopfes zeigte eine moderate globale Hirnvolumenminderung.

Es besteht eine primäre Enuresis und Enkopresis diurna et nocturna. Phasenweise zeigt der Junge eine starke Hyperventilation.

Da zu den leiblichen Eltern kaum Kontakt besteht, stehen kaum Informationen über Schwangerschaft und Geburt sowie die frühkindliche Entwicklung des Jungen zur Verfügung. Nach Angaben des Heimleiters sei er als Frühgeborenes zur Welt gekommen. Die Geburtsmaße sind nicht bekannt. Die Eltern des Jungen haben noch drei weitere gemeinsame Kinder, die gesund und altersentsprechend entwickelt seien und bei der Mutter leben.

Der Junge kann sich aus der Bauchlage auf den Rücken drehen und frei sitzen. Das freie Laufen hat er nicht erlernt. Er lautiert viel, gezielte Wörter kann er nicht sprechen. Das Sprachverständnis ist sehr eingeschränkt oder gar nicht vorhanden.

Ein EEG ergab über der rechten Hemisphäre fokale epilepsietypische Muster. Seit dem sechsten Lebensjahr ist eine Epilepsie bekannt.

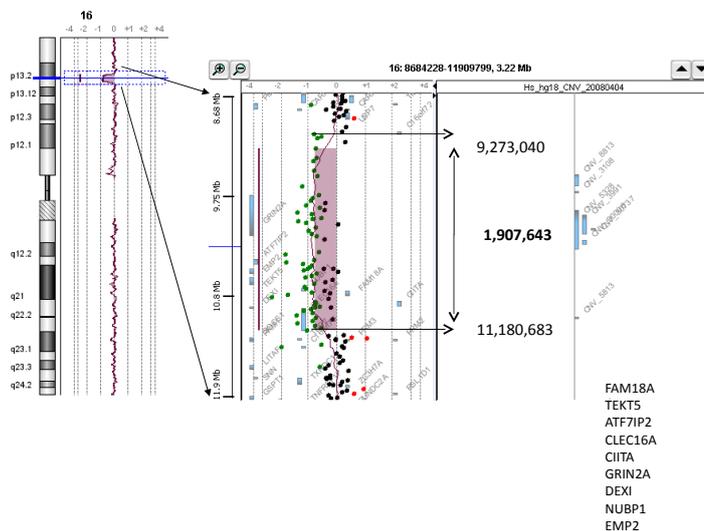
Die Chromosomenanalyse wies einen unauffälligen Befund auf. Die Array-CGH-Untersuchung zeigte eine etwa 1,9 Mb große Deletion der Region 16p13.2p13.13 (Abb. 43).

Dieser Befund wurde mit Hilfe einer FISH-Analyse validiert (Sonde: RP11-109M19).

Die Eltern standen bislang noch nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung.

Abbildung 43

Array-CGH-Untersuchung: arr 16p13.2p13.13 (9,273,040-11,180,683)x1 (NCBI Build 36)



Teil IV

Diskussion

In diesem Teil der Arbeit wird zunächst der Nutzen der Array-CGH-Analyse bei der Abklärung einer Intelligenzminderung diskutiert. Anschließend werden die genetischen Veränderungen der im Ergebnisteil vorgestellten Patienten in den Kontext der aktuellen Fachliteratur gestellt.

Danach wird die Relation von nachgewiesenen Duplikationen zu Deletionen in dieser Studie mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen. Da in dieser Studie zahlreiche CNVs unklarer Pathogenität nachgewiesen wurden, werden Konzepte zur besseren Beurteilbarkeit der Pathogenität von CNVs vorgestellt und diskutiert.

Abschließend wird ein kurzer Ausblick auf neue Sequenziertechnologien, das sogenannte *Next generation sequencing* (NGS), gegeben.

10 Nutzen der Array-CGH-Untersuchung bei der Abklärung von Intelligenzminderung

Die ursächliche Klärung einer Intelligenzminderung stellte bis vor wenigen Jahren ein großes Problem dar. So war es mit Hilfe der klassischen zytogenetischen Methoden nur bei ca. 4-5% der Patienten mit unklarer Intelligenzminderung sowie zusätzlichen Dysmorphiezeichen oder einer familiären Häufung möglich, genetische Veränderungen nachzuweisen [80, 146, 169]. Seit der Einführung der molekularen Untersuchungsmethoden weiß man, dass nur ein kleiner Teil der genetischen Ursachen einer Intelligenzminderung mikroskopisch sichtbare Chromosomenveränderungen darstellen. Seit der Einführung des Subtelomerscreenings (FISH und MLPA) ist es bei rund 6% der Betroffenen möglich, die höchstwahrscheinliche Ursache einer Intelligenzminderung, häufig in Kombination mit Fehlbildungen oder Dysmorphiezeichen, zu klären [30, 47, 145].

Erst die Einführung der Array-CGH-Methode hat zur Identifizierung hunderter verschiedener genetisch verursachter Formen der Intelligenzminderung geführt [122]. Je nach Studie kann inzwischen bei ca. 10% (je nach Studie 8-25%) der Kinder mit unklarer Intelligenzminderung mit oder ohne begleitende Dysmorphiezeichen oder Fehlbildungen mittels Array-CGH-Untersuchung die höchstwahrscheinliche Ursache der Erkrankung gefunden werden (s. Tab. 9, Anhang) [63].

Im Rahmen unserer Studie wurden die Patientenakten von 108 Patienten retrospektiv aufgearbeitet. Die Patienten, größtenteils Kinder, stellten sich in den Jahren 2006 bis 2010 aufgrund einer Intelligenzminderung unklarer Genese im Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck vor. Einschlusskriterium für diese Studie ist eine Intelligenzminderung ungeklärter Ursache. Bei den meisten Kindern trat diese Intelligenzminderung nicht isoliert, sondern in Kombination mit Dysmorphiezeichen oder Fehlbildungen auf. Häufig zu beobachtende Dysmorphiezeichen waren beispielsweise eine auffällige Lidachsenstellung oder eine auffällige Gesichtsform. Bei allen Patienten wurde eine Array-CGH-Untersuchung durchgeführt, um die Ursache der Intelligenzminderung zu klären.

Die Array-CGH-Untersuchung ergab bei 16 Patienten (14,8%) den Nachweis einer chromosomalen Imbalance als höchstwahrscheinliche Ursache ihrer klinischen Auffälligkeiten. Bei weiteren 15 Patienten

wurde eine Deletion oder Duplikation im Erbgut entdeckt, allerdings konnte deren Krankheitsrelevanz nicht abschließend geklärt werden, da die Eltern nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung standen. Die Detektionsrate dieser Studie deckt sich somit mit den Angaben in der Übersichtsarbeit von Hochstenbach *et al.* [63].

Ziel dieser Studie war es in erster Linie, zwischen den Patienten mit auffälligem Befund in der Array-CGH-Analyse und denen, bei denen eine wahrscheinliche Ursache ihrer Intelligenzminderung in der Array-CGH-Untersuchung nicht gefunden werden konnte, signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens verschiedener klinischer Auffälligkeiten zu finden.

Insgesamt führte die statistische Auswertung der Daten jedoch zu einem nicht erkennbar richtungsweisenden Ergebnis. Auch bezüglich der Schwere der Intelligenzminderung konnte zwischen den Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund und denen mit unauffälligem Ergebnis in der Array-CGH-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Allerdings erwies sich gerade bei der Beurteilung des Ausmaßes einer Intelligenzminderung die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patienten als schwierig. Beim Großteil der Patienten wurde keine standardisierte Intelligenztestung durchgeführt. Nur bei zwei der Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund und zehn der Patienten mit unauffälligem Befund in der Array-CGH-Analyse wurde das Ausmaß der Intelligenzminderung anhand eines standardisierten Intelligenztests ermittelt. Aber auch in diesen Fällen kamen unterschiedliche Testverfahren zur Anwendung, so dass auch in diesen Fällen keine vollständige Vergleichbarkeit gegeben ist. Bei den anderen Patienten wurde das Ausmaß der Intelligenzminderung von unterschiedlichen Untersuchern ohne Durchführung eines standardisierten Intelligenztests festgelegt. Erschwerend kommt hinzu, dass auch das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung sehr unterschiedlich war.

Insgesamt konnten anhand der Ergebnisse dieser Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der erhobenen klinischen Auffälligkeiten nachgewiesen werden. Aus diesem Grund war auch die Erstellung der im Methodenteil angedachten Checkliste klinischer Auffälligkeiten, anhand derer ein gezielter Einsatz der kostenintensiven Array-CGH-Untersuchung ermöglicht werden sollte, nicht realisierbar.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl limitiert ist. Vor allem muss berücksichtigt werden, dass innerhalb der verschiedenen Untergruppen sehr unterschiedliche Fallzahlen betrachtet wurden, was natürlich nur sehr begrenzte Aussagemöglichkeiten bedingt. Die Resultate der Studie können somit aufgrund der geringen Fallzahl allenfalls als Tendenz gewertet werden. Die Ergebnisse ermutigen jedoch zur Durchführung weiterer Studien mit größeren Fallzahlen, um diese Ergebnisse zu verifizieren.

11 Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund

Array-CGH-Befunde, die vor dem 01.01.2009 erstellt wurden, weisen eine leicht von der aktuellen Version abweichende Nomenklatur auf.

1. Patientin: weiblich, 11 Jahre, arr cgh 9pter-p23 (0 Mb→11,5 Mb) x1, 15q25.3-qter (83,5 Mb→100 Mb) x3 (NCBI Build 35)

Diese Patientin weist eine etwa 11 Mb große Deletion der Region 9pter → 9p23 sowie eine ca. 16,5 Mb große Duplikation der Region 15q25.3 → qter auf. Bei den Eltern ließ sich die Veränderung nicht nachweisen, so dass von einem *de novo* Ereignis auszugehen ist.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt das Mädchen ein *sex reversal* (Karyotyp 46,XY) sowie eine syndromale Erkrankung, die Ähnlichkeiten mit einem Sotos-Syndrom aufweist. Kinder mit einem Sotos-Syndrom weisen einen ausgeprägten Großwuchs pränatal und in den ersten Lebensjahren sowie eine Makrozephalie auf. Typisch sind auch charakteristische kraniofaziale Merkmale und eine geistige und motorische Entwicklungsverzögerung. Bei den meisten Patienten mit einem Sotos-Syndrom findet sich eine Veränderung des *NSD1*-Gens (nuclear-receptor-binding-SET-domain-containing protein 1) auf dem Chromosom 5q35.

Im Jahre 2010 wurde ein Fallbericht über diese Patientin publiziert [5]. In der Literatur lagen zu diesem Zeitpunkt bereits mehrere Beschreibungen von Patienten mit einer männlichen Gonosomenkonstellation und einer Deletion 9p vor, die ebenfalls ein *sex reversal* zeigen [87, 114, 166]. Der Verlust der terminalen Region des kurzen Arms des Chromosoms 9 führt u.a. zu einer haploiden Insuffizienz für den *DMRT1*- und *DMRT2*-Genlocus.

Zudem weist die Patientin eine partielle Trisomie 15q auf. Dadurch liegt u.a. der *IGF1R*-Genlocus dreifach vor. Es wurden bereits mehrere Patienten mit einer partiellen Trisomie 15q beschrieben, die einen Phänotyp aufweisen, der dem Sotos-Syndrom ähnelt [42, 69]. Charakteristische Merkmale bei Vorliegen eines Sotos-Syndroms sind u.a. eine Makrozephalie, eine akzelerierte Knochenreifung, große Hände und Füße sowie eine Intelligenzminderung. Die partielle Trisomie 15q der Patientin ist damit wahrscheinlich ursächlich für ihren Hochwuchs.

In der Datenbank DECIPHER wird eine zum Zeitpunkt der Vorstellung fünfjährige Patientin (ID 253919) beschrieben, die neben zwei kleinen Veränderungen am Chromosom 2 eine 5,3 Mb umfassende Duplikation der Region 15q26.2q26.3 aufweist. Die eine Veränderung am Chromosom 2 ist als CNV bekannt und die andere wurde von einem klinisch unauffälligen Elternteil weitergegeben. An klinischen Auffälligkeiten zeigt das Mädchen ebenfalls einen Hochwuchs sowie eine Intelligenzminderung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die nachgewiesenen Imbalancen mit hoher Wahrscheinlichkeit ursächlich für den komplexen Phänotyp der Patientin sind.

2. Patient: männlich, 5 Jahre, arr cgh 17q21.31 (41,088 Mb→41,566 Mb)x1
(NCBI Build 35)

Dieser Patient weist eine etwa 0,5 Mb große Deletion in der Region 17q21.31 auf. Bei den Eltern ließ sich diese Veränderung nicht nachweisen, so dass von einem *de novo* Ereignis auszugehen ist.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Junge u.a. eine Mikrozephalie, einen Kleinwuchs, diskrete faziale Dysmorphiezeichen und eine expressive Sprachstörung.

In der Literatur wird das Mikrodeletionssyndrom 17q21.31 (MIM 610443) erstmals im Jahre 2006 erwähnt.

Koolen *et al.* beschrieben drei Patienten mit einer interstitiellen Deletion 17q21.31 [77]. Alle drei Betroffenen zeigten eine Intelligenzminderung, muskuläre Hypotonie sowie faziale Auffälligkeiten.

Im Jahre 2008 beschrieben Koolen *et al.* 22 Patienten mit einem 17q21.31-Mikrodeletionssyndrom [76]. Sie schätzten die Prävalenz dieses Syndroms auf 1:16000. An klinischen Auffälligkeiten zeigen die Betroffenen eine Entwicklungsretardierung, eine muskuläre Hypotonie, ein freundliches Wesen sowie Verhaltensauffälligkeiten. Der Grad der Intelligenzminderung variiert dabei erheblich. An fazialen Dysmorphiezeichen fielen vor allem ein langes Gesicht sowie eine lange Nase mit aufgetriebener Nasenspitze auf. Zusätzlich wurden bei Patienten mit diesem Syndrom gehäuft Herzfehler (39%), eine Epilepsie (55%) sowie urologische Auffälligkeiten (37%) beobachtet. Bei 71% der männlichen Patienten wurde zudem ein Kryptorchismus beschrieben [78].

Mit Hilfe hoch auflösender Arrays gelang es Koolen *et al.* im Jahre 2008 die kritische Region für das 17q21.31-Mikrodeletionssyndrom auf eine 424 kb große Region einzuschränken (Chromosom 17: 41,046,729–41,470,954). Diese umfasst die sechs Gene *C17orf69*, *CRHR1* (MIM 122561), *IMP5* (MIM 608284), *MAPT* (MIM 157140), *STH* (MIM 607067) und *KANSL1* (MIM 612452).

In kürzlich veröffentlichten Studien konnte jetzt gezeigt werden, dass dem 17q21.31-Mikrodeletionssyndrom eine Haploinsuffizienz des *KANSL1*-Gens zugrunde liegt [75].

Insgesamt ist ein ursächlicher Zusammenhang der nachgewiesenen Deletion 17q21.31 mit dem Phänotyp des Patienten sehr wahrscheinlich.

3. Patient: männlich, 12 Jahre, arr cgh 3p21.32p21.2 (42,993 Mb→53,580 Mb)x3
(NCBI Build 35)

Die Array-CGH-Untersuchung zeigte bei diesem Patienten eine etwa 10,5 Mb große Duplikation in der Region 3p21.32p21.2. Es handelt sich dabei um eine unbalancierte Duplikation mit Bruchpunkten in 3p21.33 und 3p21.2, die in 3p13 inseriert. Bei der Mutter konnte eine balancierte Inversion mit Bruchpunkten in 3p21.32 und 3p13 nachgewiesen werden.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient eine schwere Intelligenzminderung, eine fehlende expressive Sprache und eine Nierenfehlbildung im Sinne einer Hufeisenniere mit doppelter Nierenanlage. Die Duplikation am Chromosom 3 beim Patienten steht mit großer Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang mit der paracentrischen Inversion am Chromosom 3 bei der Mutter. Dies führt dazu, dass von einem erhöhten Wiederholungsrisiko für weitere Schwangerschaften der Mutter ausgegangen werden muss.

Die bei dem Jungen detektierte Veränderung ist höchstwahrscheinlich die Ursache für seine klinische Symptomatik. Allerdings wurden in der Literatur und den Datenbanken bisher noch keine Fälle mit einer identischen chromosomalen Strukturveränderung publiziert.

4. Patient: männlich, 3 Jahre, arr cgh 1q21.1 (144,527 Mb→147,499 Mb)x1
(NCBI Build 36)

Dieser Patient zeigt eine ca. 2,97 Mb große Deletion in der Region 1q21.1. Die Eltern weisen beide einen unauffälligen Karyotyp auf, die Deletion ist also beim Sohn *de novo* entstanden.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a einen Kleinwuchs, eine Mikrozephalie, faziale Dysmorphiezeichen, eine hohe Stimme sowie ausgeprägte Fütterungsschwierigkeiten bei bislang normaler motorischer Entwicklung.

Die bei dem Patienten detektierte Mikrodeletion 1q21.1 mit vergleichbaren Bruchpunkten wurde im Rahmen von zwei größeren Studien bei insgesamt 48 Patienten beschrieben [14, 96].

Bei einigen Betroffenen wurde diese Chromosomenveränderung von einem klinisch weitestgehend unauffälligen Elternteil weitergegeben. Bei dem Patienten mit einer Deletion 1q21.1 in unserer Studie zeigten beide Elternteile in der FISH-Analyse einen unauffälligen Chromosomensatz. Somit ist die Mikrodeletion bei unserem Patienten *de novo* entstanden. Haldeman-Englert und Jewett geben den Prozentsatz der *de novo* Deletionen 1q21.1 mit 18-50% an [57].

Typische faziale Merkmale dieser Deletion scheinen eine prominente Stirn sowie tief sitzende Augen und eine betonte Nasenspitze zu sein. Häufig findet sich bei den Patienten eine Mikrozephalie. Einige der Patienten weisen einen Kleinwuchs bzw. eine Gedeihstörung auf. Auch variable Organfehlbildungen wurden beschrieben. Bei vielen der betroffenen Kinder wurde zudem über eine Entwicklungsverzögerung bzw. Lernschwierigkeiten berichtet. Auch Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Hyperaktivität, Konzentrationsschwierigkeiten, autistischen Zügen, Ängsten, Aggressionen und Depressionen wurden beobachtet. Einige Patienten mit einer Deletion 1q21.1 weisen einen kongenitalen Katarakt, chorioretinale und Iriskolobome, eine Linsenluxation sowie eine Mikrophthalmie auf. Seltener wurde auch über kongenitale Herzfehler berichtet. Zusammenfassend ist der Phänotyp dieser Deletion sehr variabel. Einige Personen weisen keinerlei klinische Symptomatik auf [57].

Im Institut für Humangenetik der Universität zu Kiel wurden innerhalb der letzten fünf Jahre bei fünf Patienten Veränderungen in der Chromosomenregion 1q21.2 (145-147 Mb) nachgewiesen. Einschließlich des hier vorgestellten Patienten zeigten insgesamt drei Patienten einen Verlust, zwei einen Zugewinn. Bei zwei der Patienten mit einer Mikrodeletion wurden die Eltern untersucht. Bei beiden konnte nachgewiesen werden, dass die Veränderung *de novo* entstanden ist. Alle drei Patienten mit einer Mikrodeletion haben eine Mikrozephalie, zwei sind kleinwüchsig. Die anderen zwei Kinder mit einer Deletion in diesem Bereich weisen zudem eine Entwicklungsverzögerung auf, während der hier vorgestellte Patient eine normale motorische Entwicklung zeigt [18].

In der Datenbank DECIPHER sind zwei Patientinnen mit einer ähnlichen Deletion 1q21.1 zu finden. Das eine Mädchen (ID 250214) wurde initial im Alter von neun Jahren vorgestellt. Sie weist eine 2,46 Mb große Deletion der Region 1q21.1q21.2 auf. Ob diese Deletion bei ihr neu aufgetreten ist, konnte nicht geklärt werden. An klinischen Auffälligkeiten zeigt sie, ebenso wie der hier vorgestellte Patient, eine Mikrozephalie, eine breite Nasenwurzel, ein geringes Geburtsgewicht sowie Fütterungsprobleme in den ersten Lebensjahren. Zudem weist sie u.a. eine sensorineurale Schwerhörigkeit, eine Nierendysplasie sowie eine geringe Körpergröße auf.

Die zweite Patientin bei DECIPHER (ID 257315) wurde im Alter von 20 Jahren untersucht. Neben der 3,23 Mb großen Deletion 1q21.1q21.2 wurde bei ihr noch eine Duplikation 16p13.13 detektiert. Allerdings wurden keine Angaben gemacht, ob die beiden Aberrationen bei ihr *de novo* aufgetreten sind. An klinischen Auffälligkeiten zeigt auch sie Fütterungsprobleme in den ersten Lebensjahren sowie eine Verzögerung der Sprachentwicklung. Beide Patientinnen weisen zusätzlich eine Intelligenzminderung

und eine fleckige Depigmentierung der Haut auf.

Der Patient mit der Deletion 1q21.1 in unserer Studie zeigt zwar klinisch nicht alle beschriebenen Symptome. Insgesamt ist die bei ihm bestehende Symptomatik jedoch gut vereinbar mit einer Deletion 1q21.1.

5. Patient: männlich, 5 Jahre, arr cgh 4p13p12 (45,542 Mb→47,258 Mb)x1
(NCBI Build 36)

Bei diesem Patienten wurde eine etwa 1,7 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 4p13p12 nachgewiesen. Bei der anschließenden FISH-Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die festgestellte Mikrodeletion in einem Mosaikstatus vorliegt. Da sich diese Veränderung bei den Eltern nicht nachweisen ließ, ist davon auszugehen, dass die Deletion *de novo* aufgetreten ist.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a eine Entwicklungsretardierung, Verhaltensauffälligkeiten und kraniofaziale Dysmorphiezeichen.

In der deletierten Region sind einige CNVs bekannt, die gesamte Region ist jedoch nicht als CNV bekannt. Weder in der Literatur noch in den Datenbanken DECIPHER und ECARUCA wurde bisher ein Patient mit einer identischen Deletion beschrieben.

Van de Graaf *et al.* publizierten einen Bericht über eine Patientin, bei der eine größere interstitielle Deletion 4p15.1p12 nachgewiesen wurde [54]. Bei ihr wurden ebenfalls eine Intelligenzminderung sowie einige faziale Merkmale beschrieben, die der hier vorgestellte Patient ebenfalls aufweist.

Da eine identische Mikrodeletion bislang nicht beschrieben wurde, kann die klinische Relevanz dieser Veränderung zum jetzigen Zeitpunkt nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass die detektierte Mikrodeletion ursächlich für die klinische Symptomatik des Patienten ist. Da die Mikrodeletion bei dem Jungen *de novo* aufgetreten ist, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht um einen Polymorphismus, d.h. eine Normvariante. Zudem ist die deletierte Region relativ groß und umfasst kodierende Bereiche. Weiterhin zeigt der Patient phänotypische Ähnlichkeiten zu der von Van de Graaf *et al.* beschriebenen Patientin, auch wenn die bei ihr detektierte Deletion einen größeren Bereich umfasst [54].

Zusammenfassend ist also davon auszugehen, dass die nachgewiesene Deletion für die ausgeprägten Verhaltensauffälligkeiten, die psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie die kraniofazialen Auffälligkeiten ursächlich ist.

6. Patient: männlich, 21 Jahre, arr 11q13.1 (64,115,241-64,684,501)x1 (NCBI Build 36)

Bei dem Patienten wurde eine etwa 0,57 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 11q13.1 nachgewiesen. Die Eltern weisen beide einen unauffälligen Karyotyp auf, die Deletion ist also beim Sohn *de novo* entstanden.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a. eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung, ein Gastrinom des Pankreas, faziale Dysmorphiezeichen sowie breite Daumen mit kurzen Endphalangen.

Die deletierte Region enthält u.a. das *MEN1*-Gen. Somit wurde im Nachhinein deutlich, dass das Gastrinom des Patienten im Rahmen einer Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) aufgetreten war.

Bei der MEN1 handelt es sich um eine Erkrankung, bei der es zu Neoplasien der endokrinen Drüsen kommt. Besonders häufig betroffen sind dabei die Nebenschilddrüsen, die Hypophyse sowie der endokrine Anteil des Pankreas. Keiner der beiden Elternteile weist diese Mikrodeletion auf, sie ist damit bei dem Patienten *de novo* entstanden.

Diese Mikrodeletion ist vermutlich auch die Ursache der Lernschwierigkeiten bei dem Patienten. Ein abschließender Beweis wäre allerdings erst erbracht, wenn weitere Patienten mit der selben Mikrodeletion und einer Intelligenzminderung beschrieben würden. Bislang wurde in den internationalen Datenbanken und in der wissenschaftlichen Literatur noch kein Patient mit einer vergleichbaren Deletion beschrieben. Dieser Patient wurde im Rahmen eines Imbalance Letters im European Journal of Medical Genetics vorgestellt [102].

7. Patient: männlich, 15 Monate, arr 5q14.3 (87,646,931-91,754,042)x1 (NCBI Build 36.1)

Bei dem Patienten wurde eine ca. 4,11 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 5q14.3 nachgewiesen. Eine Untersuchung beider Elternteile lieferte einen unauffälligen Befund, die Deletion ist also beim Sohn *de novo* entstanden.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a. eine komplexe Hirnfehlbildung (Balkenagenesie, Hydrozephalus internus, frontale Pachygyrie) und eine schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerung.

In dem deletierten Bereich sind CNV-Regionen bekannt, der gesamte Bereich ist jedoch nicht als CNV-Region bekannt. Engels *et al.* beschrieben drei Patienten mit überlappenden Mikrodeletionen in der Region 5q14.3q15 [38]. Alle Patienten zeigten Hirnfehlbildungen, eine schwere Intelligenzmindering mit fehlender aktiver Sprache, ein Anfallsleiden, muskuläre Hypotonie, die Unfähigkeit zu Laufen sowie diskrete faziale Dysmorphiezeichen. Bei allen drei Patienten ist die Region von 88,45 Mb bis 90,09 Mb deletiert, welche auch bei dem hier beschriebenen Patienten deletiert ist. Die beschriebenen Hirnfehlbildungen waren u.a. eine Vermisaplasie, eine Aplasie des hinteren Anteils des Corpus callosum, multiple Plexuszysten, eine Atrophie der supra- und infratentoriellen Regionen sowie eine unspezifische Leukenzephalopathie.

Ursächlich für die Gehirnfehlbildungen ist vermutlich eine Haploinsuffizienz des *MEF2C*-Gens [81, 109, 110, 181]. Dieses kodiert für einen für die Gehirnentwicklung wichtigen Transkriptionsfaktor.

Shimojima *et al.* beschrieben kürzlich einen Patienten mit einer 3,4 Mb großen Deletion 5q14.3, der ebenfalls eine Gehirnfehlbildung, eine Mikrozephalie sowie Krampfanfälle in der Anamnese aufweist [147]. Bei diesem Patienten betrifft die Deletion jedoch nicht das *MEF2C*-Gen. Der Autor vermutet, dass die Deletion in diesem Fall durch einen Positionseffekt Auswirkungen auf das *MEF2C*-Gen hat.

Homozygotie bzw. compound Heterozygotie für Mutationen in *GPR98* wurde bei Patienten beschrieben, die das klinische Bild eines Usher-Syndroms Typ IIC zeigen [62]. In einer Familie, in der febrile und afebrile Krampfanfälle vorkommen, zeigte sich bei den Betroffenen ebenfalls eine Mutation in diesem Gen [106].

In der Datenbank DECIPHER wird ein zum Zeitpunkt der Vorstellung fünfjähriges Mädchen (ID 135) beschrieben, welches eine mit 3,93 Mb ähnlich große *de novo* Deletion 5q14.3 aufweist, wie der hier beschriebene Patient. An klinischen Zeichen zeigt sie epilepsietypische Potentiale im EEG sowie Fieberkrämpfe. Auch sie weist eine deutliche muskuläre Hypotonie sowie eine globale Entwicklungsverzögerung auf.

Ein weiteres Mädchen (ID 250244), welches bei der initialen Vorstellung drei Jahre alt war, zeigt eine deutlich kleinere *de novo* Deletion 5q14.3, welche 0,11 Mb umfasst. Sie weist, ebenso wie der hier beschriebene Patient, eine Balkenagenesie, eine globale Entwicklungsverzögerung, eine Epilepsie, muskuläre Hypotonie sowie eine breite Nasenwurzel auf. Zusätzlich zeigt sie autistische Züge sowie eine nicht näher beschriebene Störung der Myelinisierung.

Insgesamt sind die bei dem hier vorgestellten Patienten vorliegenden Symptome gut vereinbar mit einer Deletion der Region 5q14.3.

8. Patientin: weiblich, 6 Jahre, arr 7p22.3p22.1 (1,610,439-5,495,399)x1, 13q31.1q31.2 (82,576,295-86,608,117)x1 (NCBI Build 36)

Bei der Patientin war eine Deletion von ca. 3,88 Mb in der Chromosomenregion 7p22.3p22.1 und eine Deletion von etwa 4,03 Mb in der Region 13q31.1q31.2 nachweisbar. Die Verifizierung der Deletion am Chromosom 13 konnte bislang aus technischen Gründen nicht erfolgen. Bei der Mutter konnte eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 7 ausgeschlossen werden, der Vater stand bislang nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung. Ein *de novo* Auftreten der Deletion 7p22.3p22.1 konnte somit nicht bewiesen werden.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt die Patientin u.a. eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung, einen Herzfehler und eine Mikrozephalie.

In dem in 7p deletierten Bereich befindet sich u.a. das *LFNG*-Gen. Mutationen dieses Gens wurden bei Patienten mit der autosomal-rezessiv erblichen Spondylocostalen Dysostose Typ 3 nachgewiesen (MIM 609813). In der Literatur sind einige Berichte über Patienten mit einer terminalen Deletion 7p zu finden [19, 159]. An klinischen Auffälligkeiten weisen diese Patienten einen Kleinwuchs, eine Mikrozephalie, eine Genitalhypoplasie, Herzfehler sowie eine Entwicklungsverzögerung auf. Folglich zeigt die hier beschriebene Patientin die selben Auffälligkeiten, die bei Patienten mit größeren Deletionen in dieser Region nachgewiesen wurden.

Richards *et al.* publizierten kürzlich einen Bericht über einen 16 Monate alten Jungen mit einer weniger als 400 kb umfassenden interstitiellen Deletion 7p22 [129]. Er weist eine Fallot'sche Tetralogie, Fehlbildungen im Bereich des zweiten Schlundbogens sowie milde Dysmorphiezeichen auf. Durch die Zusammenführung der molekularen Daten dieses Patienten mit den bislang in der Literatur zu findenden Daten weiterer isoliert und *de novo* aufgetretener 7p Deletionen kamen Richards *et al.* zu der Annahme, dass eine weniger als 200 kb umfassende Region auf 7p22 ursächlich für das Auftreten von Herzfehlern ist. Diese Region umfasst die Gene *MAD1L1*, *FTSJ2*, *NUDT1*, *SNX8* und *EIF3B*. Richards *et al.* halten es für sehr wahrscheinlich, dass eines oder mehrere dieser fünf Gene, alleine oder in Kombination, eine wichtige, wenn auch heute noch ungeklärte Rolle in der Embryonalentwicklung des Herzens spielen [129]. Die Mikrodeletion der hier beschriebenen Patientin umfasst ebenfalls diese fünf Gene.

In der in 13q31.1q31.2 deletierten Region liegen die Gene *SLITRK1* und *SLITRK6*. In der Literatur sind Fallberichte über Patienten zu finden, die Mutationen in *SLITRK1* aufweisen und das klinische Bild eines Tourette-Syndroms zeigen. Brown *et al.* publizierten eine Übersicht von Patienten mit einer interstitiellen Deletion 13q [13]. Ke *et al.* beschrieben eine Familie, in der klinisch unauffällige Mitglieder eine etwa 9 Mb große Deletion in der Region 13q31 aufwiesen, die mit zytogenetischen Methoden detektiert und mittels CGH validiert wurde [71].

Insgesamt scheint ein ursächlicher Zusammenhang der Deletion 7p22.3p22.1 mit dem komplexen Herzfehler des Mädchens sehr wahrscheinlich. Bei der in der Region 13q31.1q31.2 nachgewiesenen Mikrodeletion hingegen könnte es sich auch um eine Normvariante ohne klinische Bedeutung handeln.

9. Patientin: weiblich, 18 Jahre, arr 2q37.1q37.3 (233,418,686-242,514,652)x1
(NCBI Build 36)

Bei der Patientin wurde eine etwa 9,1 Mb große Deletion 2q37.1q37.3 nachgewiesen, die wahrscheinlich eine terminale Deletion darstellt. Eine weitere Untersuchung wurde von der Familie nicht gewünscht. Somit konnte nicht sicher bewiesen werden, dass diese Deletion bei der Patientin *de novo* entstanden ist.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt die Patientin u.a. faziale Dysmorphiezeichen, eine Intelligenzminderung sowie Deformitäten der Hände und Füße.

Eine terminale Deletion 2q37 wurde schon bei mehreren Patienten beschrieben. Sie geht einher mit einer Intelligenzminderung, fazialen Dysmorphiezeichen (rundes Gesicht, tiefliegende Augen, dünne Oberlippe), Verhaltensauffälligkeiten sowie einer Brachymetaphalangie [3, 73, 148].

Seit kurzem ist das mit einer terminalen Deletion 2q37 assoziierte sog. Brachydaktylie-Mentale-Retardierung(BDMR)-Syndrom (MIM 600430) bekannt.

In der deletierten Region liegt u.a. das Gen *HDAC4*. Kürzlich beschrieben Morris *et al.* ein Kind mit einer Deletion im Bereich dieses Gens [104]. Dieser Junge wies eine Intelligenzminderung, Verhaltensauffälligkeiten, autistische Züge sowie Auffälligkeiten im Bereich des Skeletts, einschließlich einer Brachydaktylie, auf. Die Mutter des Jungen, die ähnliche Symptome wie dieser in deutlich abgeschwächter Form zeigte, wies eine balancierte Translokation auf. Diese führte zu einer Monosomie 2q37.1 sowie einer Trisomie 10q26.1 beim Sohn.

Auch Mazzone *et al.* beschrieben kürzlich zwei Kinder mit einem BDMR-Syndrom, die starke Probleme mit sozialen Kontakten in den ersten vier Lebensjahren aufwiesen [92]. Die autistischen Symptome besserten sich bei diesen Kindern, ebenso wie bei der hier vorgestellten Patientin, mit zunehmendem Alter.

Da eine weitere Untersuchung von der Familie unserer Patientin nicht gewünscht wurde, konnte nicht sicher bewiesen werden, dass die Deletion bei der Patientin *de novo* entstanden ist. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den klinischen Auffälligkeiten der Patientin und der nachgewiesenen Deletion scheint jedoch wegen der Ähnlichkeit der klinischen Auffälligkeiten unserer Patienten mit den in der Literatur beschriebenen Symptomen sehr wahrscheinlich.

In der Datenbank DECIPHER finden sich neun Patienten mit einer ähnlichen Deletion. Zur besseren Übersicht werden die Deletionen sowie die klinischen Auffälligkeiten der Patienten in Form einer Tabelle dargestellt (Tab. 8).

Tabelle 8

Auswahl von Patienten mit einer Deletion 2q37 aus DECIPHER

ID	Geschlecht, Alter bei Vorstellung	Genetische Veränderung	De novo	Klinische Auffälligkeiten
865	weiblich, k.A.	2,89 Mb große Deletion 2q37.3 (zusätzlich 3,32 Mb große Duplikation 22q13.31q13.33)	k.A.	Intelligenzminderung autistische Züge Makrozephalie Adipositas tiefe Stimme
2170	weiblich, 3 Jahre	0,84 Mb große Deletion 2q37.3	k.A.	Intelligenzminderung Stereotypien Fütterungsprobleme in der frühkindlichen Phase Muskelhypotonie Mikrozephalie niedrige Stirn tiefliegende Augen kleine Nase große Ohren Klinodaktylie Gelenklaxizität
248441	männlich, 1 Jahr	8,04 Mb große Deletion 2q36.3q37.2 (zusätzlich 0,46 Mb große Deletion 2q36.1)	k.A.	Intelligenzminderung Fütterungsprobleme in der frühkindlichen Phase Rhizomelie der oberen und unteren Extremität vergrößerter Abstand zwischen 3. und 4. Finger Hüftdysplasie Skoliose Muskelhypotonie prominente Stirn tiefliegende Augen kleine Nase

248985	weiblich, 17 Jahre	1,54 Mb große Deletion 2q37.1q37.2 (zusätzlich 2,82 Mb große Duplikation 20p13)	ja	Intelligenzminderung autistische Züge Osteomalazie kurze Metacarpalia Auffälligkeiten an den Metatarsalia dissoziierte Patella Steifheit der Gelenke neurogene Inkontinenz
249331	weiblich, k.A.	9,1 Mb große Deletion 2q37.1q37.3	k.A.	Intelligenzminderung aggressives Verhalten Ventrikelseptumdefekt Mikrozephalie prominente Ohren hoher Haaransatz
250317	männlich, 9 Jahre	2,98 Mb große Deletion 2q37.3	ja	Intelligenzminderung Krampfanfälle Brachydaktylie
250622	weiblich, k.A.	1,95 Mb große Deletion 2q37.3	k.A.	Intelligenzminderung Ataxie Tetraplegie Spastizität sensineurale Schwerhörigkeit Kamptodaktylie Syndaktylie der 2.-3. Zehe Cafe-au-Lait-Flecken niedriger Haaransatz niedrige Stirn
251750	männlich, 6 Jahre	1,06 Mb große Deletion 2q37.2	ja	Intelligenzminderung autistische Züge
257439	weiblich, 9 Jahre	4,45 Mb große Deletion 2q37.3 (zusätzlich 6,65 Mb große Duplikation 10p15.3p14)	ja	Intelligenzminderung kurze Metacarpalia Skoliose Cutis laxa angeborene Zwerchfellhernie

*fettgedruckt: diese oder sehr ähnliche Symptome weist die hier vorgestellte Patientin ebenfalls auf

10. Patientin: weiblich, 2 Jahre, arr 22q11.21 (17,274,635-19,791,952)x3 (NCBI Build 36.1)

Bei der Patientin wurde eine ca. 2,52 Mb große Duplikation in der Region 22q11.21 nachgewiesen. Die Eltern konnten bislang nicht genetisch untersucht werden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen Duplikation und den klinischen Auffälligkeiten der Patientin ist jedoch wahrscheinlich. An klinischen Auffälligkeiten zeigt das Mädchen u.a. einen komplexen Herzfehler, faziale Dysmorphiezeichen sowie eine Makrozephalie.

Das Mikrodeletionssyndrom 22q11 ist das häufigste Mikrodeletionssyndrom des Menschen [103]. Es führt u. a. zum DiGeorge-Syndrom (DGS, OMIM 188400), zum velokardiofazialen Syndrom (VCFS, OMIM 192430) sowie zum Takao-Syndrom (Conotruncal Heart Malformations=CTHM, OMIM 217095). Da diese Syndrome fließende Übergänge zeigen, werden sie unter dem Begriff Mikrodeletionssyndrom 22q11 zusammengefasst.

In den letzten Jahren erschienen auch immer mehr Publikationen über Mikroduplikationen in diesem Bereich, so dass auch das Mikroduplikationssyndrom 22q11 (OMIM 608363) inzwischen ein bekanntes Syndrom darstellt. Der Phänotyp variiert stark. Es sind sowohl Patienten mit normalem Phänotyp, als auch solche mit schweren klinischen Auffälligkeiten beschrieben worden [120, 175]. Im Jahre 1999 erschien die erste Veröffentlichung über eine Mikroduplikation 22q11.2 [35].

Ensauer *et al.* untersuchten in ihrer Studie Patienten, bei denen sich der Verdacht auf eine Mikrodeletion 22q11.2 mit molekularzytogenetischen Methoden nicht validieren ließ [39]. Unter 653 Patienten fanden sie 13, die eine Mikroduplikation der Region 22q11.2 aufwiesen. Bei allen Betroffenen fand man eine kognitive Einschränkung unterschiedlicher Ausprägung. Faziale Auffälligkeiten, die bei mehr als der Hälfte der Patienten beobachtet wurden, waren hoch sitzende Augenbrauen, nach unten abfallende Lidachsen sowie ein Hypertelorismus. 46% der Patienten wiesen ein langes schmales Gesicht, 50% eine leichte Retro-/Mikrognathie und 45% kleinere Ohrmuscheldysplasien auf. Eine velopharyngeale Insuffizienz wurde bei 70% der Patienten beobachtet. Zudem konnten Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und Hörminderungen jeweils bei fast der Hälfte der Patienten beobachtet werden. In der Studie von Ensauer *et al.* zeigten zwei der 13 Patienten mit einer Mikroduplikation 22q11.2 einen Herzfehler. Der eine Patient wies eine Fallot'sche Tetralogie auf, während der andere ein hypoplastisches Linksherz-Syndrom mit verengtem Aortenbogen zeigte. Die Patientin mit einer Mikroduplikation 22q11.2 in unserer Studie leidet ebenfalls unter einem komplexen Herzfehler mit supralvalvulärer Aortenstenose.

Häufige Auffälligkeiten bei einem 22q11.2-Mikroduplikationssyndrom (modifiziert nach Wentzel *et al.* [175]):

Intelligenzminderung	97%
Psychomotorische	67%
Entwicklungsverzögerung	
Wachstumsverzögerung	63%
Muskuläre Hypotonie	43%
<u>Dysmorphismen:</u>	
- Hypertelorismus	70%
- Breiter Nasenrücken	53%
- Mikrognathie	52%
- Velopharyngeale Insuffizienz	48%
- Dysplastische Ohren	45%
- Epikanthus	42%
- Abfallende Lidspalte	41%

Sonstiges:

Mikrozephalie

Ptosis

Hör-und Sehfehler

Herzfehler

Krampfleiden

Urogenitale

Auffälligkeiten

Über die Häufigkeit kongenitaler Herzfehler bei Patienten mit Mikroduplikationen im Bereich 22q11 erschienen eine Vielzahl an Publikationen. Sparkes *et al.* berichteten über zwei Patienten mit angeborenem Vitium cordis und einer Mikroduplikation 22q11.2 [157]. Rosa *et al.* untersuchten in einer Kinderklinik ein Kollektiv von 204 Kindern mit angeborenen Herzfehlern auf das Vorhandensein von Chromosomendefekten [133]. 14,2% der Kinder wiesen einen Chromosomendefekt auf, keine dieser Auffälligkeiten beinhaltet jedoch eine Mikroduplikation 22q11.2. Bei 2% der Patienten wurde jedoch eine Mikrodeletion im Bereich 22q11.2 detektiert.

Menten *et al.* beschreiben eine Patientin mit einer Mikroduplikation im Bereich 22q11, die eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, einen Truncus arteriosus sowie eine leichte Intelligenzminderung aufweist [97].

Ein Gen, welches in kausalem Zusammenhang mit dem 22q11.2-Deletionssyndrom gesehen wird, ist das Gen *TBX1*. Es könnte sein, dass Duplikationen, die dieses Gen betreffen, einen ähnlichen Phänotyp zur Folge haben, wie Deletionen in diesem Bereich. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass es hinsichtlich der Symptome von Deletionen und Duplikationen der Region 22q11.2 zahlreiche Überschneidungen gibt.

Die gesteigerte Expression des *TBX1*-Gens zusammen mit epigenetischen Faktoren oder der Regulation durch andere Gene bietet eine mögliche Erklärung für die große phänotypische Varianz des 22q11.2-Duplikationssyndroms [113, 175].

Ein weiteres Mädchen dieser Studie weist eine 1,37 Mb große Duplikation der Region 22q11.23 auf. Dieses Mädchen hat die Duplikation von ihrer phänotypisch unauffälligen Mutter geerbt. Da in dieser

Arbeit nur die Patienten im Rahmen von Fallberichten vorgestellt werden, die eine *de novo* Veränderung aufweisen, existiert zu diesem Mädchen kein Fallbericht. An klinischen Auffälligkeiten zeigt sie eine ausgeprägte globale Entwicklungsverzögerung mit einer schweren Intelligenzminderung sowie eine Adipositas. Bis zum neunten Lebensmonat entwickelte sich das Mädchen normal, dann setzte ein therapieresistentes komplex-fokales Anfallsleiden ein.

Es existieren bereits zahlreiche Fallberichte über Menschen, die diese Mikroduplikation tragen, jedoch keinerlei klinische Auffälligkeiten und eine durchschnittliche Intelligenz aufweisen [25, 97, 119]. Des Weiteren ist bekannt, dass zwei Individuen die selbe Mikroduplikation aber völlig verschiedene Phänotypen aufweisen können. Da diese Phänotyp-Unterschiede sogar innerhalb einer Familie auftreten können, ist es sehr schwierig, überhaupt festlegen, ob klinische Auffälligkeiten durch den Nachweis einer solchen Mikroduplikation zu erklären sind [25, 179]. Courtens *et al.* warfen in ihrer Publikation die Frage auf, ob Mikroduplikationen im Bereich 22q11.2 als Polymorphismen auftreten oder ob sie genetische Grundlage eines Syndroms mit einer großen klinischen Variabilität und geringer Penetranz sind.

Dies bestätigt, dass auch Imbalancen, die von einem phänotypisch unauffälligen Elternteil weitergegeben wurden, einen Einfluss auf den Phänotyp haben können. Dies kann durch variable Penetranz und/oder Expressivität geschehen, ebenso wie durch epigenetische Veränderungen oder dadurch, dass rezessive Mutationen nun einen Einfluss auf den Phänotyp haben [97]. Vor diesem Hintergrund scheint es sinnvoll, Familienmitglieder von Patienten, bei denen ein 22q11.2-Mikroduplikationssyndrom nachgewiesen wurde, ebenfalls auf Veränderungen in dieser Region hin zu untersuchen [175].

Aberrationen, die von einem phänotypisch unauffälligen Elternteil weitergegeben wurden, werden häufig als benigne Normvarianten betrachtet. Schwierig wird es, wenn die Veränderungen eine Region betreffen, in der Gene liegen, deren Mutation bekanntermaßen in einem kausalen Zusammenhang mit einem Krankheitsbild stehen.

In diesem Fall kann eine sichere Interpretation der Genotyp-Phänotyp-Korrelation sehr schwierig sein [175].

Die große Varianz in der Ausprägung des Phänotyps erschwert die genetische Beratung, insbesondere, wenn diese Veränderung pränatal detektiert wird. Zwar kann diese Veränderung pränatal nachgewiesen werden, es ist jedoch zur Zeit noch unmöglich, eine Voraussage über den späteren Phänotyp des Fetus zu treffen. Anhand dieses Mikroduplikationssyndroms wird deutlich, dass durch die Einführung immer hochauflösender molekulargenetischer Methoden die kausale Verknüpfung einer nachgewiesenen Chromosomenveränderung mit einem auffälligen Phänotyp kritisch hinterfragt werden muss.

Insgesamt sind die bei der hier vorgestellten Patientin vorliegenden Symptome gut vereinbar mit einer Duplikation der Region 22q11.2.

11. Patient: männlich, 5 Jahre, arr 16p11.2 (29,563,985-30,087,143)x3 (NCBI Build 36)

Bei dem Patienten wurde eine etwa 0,52 Mb große Duplikation der Region 16p11.2 detektiert. Das Erbgut der Eltern konnte bislang leider nicht untersucht werden, so dass ein *de novo* Auftreten der Duplikation nicht bewiesen werden konnte.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a. eine Entwicklungsretardierung, kraniofaziale Dysmorphiezeichen, Verhaltensauffälligkeiten und stereotype Bewegungsmuster.

Weiss *et al.* beschrieben im Jahre 2008 erstmals eine Mikroduplikation der Region 16p11.2 [174].

Im Jahre 2010 erschien eine Publikation von Fernandez *et al.*, in der Patienten mit einer Störung aus dem Spektrum des Autismus mittels eines Mikroarrays auf genetische Veränderungen hin untersucht wurden [45]. Bei sechs Patienten wurde eine Veränderung der Region 16p11.2 detektiert. Drei Patienten zeigten eine Duplikation in diesem Bereich und drei eine Deletion.

Zusätzlich fassten Fernandez *et al.* die klinischen Auffälligkeiten von 15 Patienten aus zehn Familien zusammen, bei denen bereits eine Mikroduplikation 16p11.2 beschrieben wurde. Acht dieser Patienten wiesen einen Autismus unterschiedlichen Schweregrades auf, drei Patienten zeigten eine Entwicklungsverzögerung ohne autistische Züge, zwei litten unter einer Schizophrenie, einer zeigte Ängste und eine Depression und einer litt unter einer motorischen Entwicklungsverzögerung mit autistischen Zügen. Sieben Patienten, bei denen der IQ ermittelt wurde, wiesen IQ-Werte zwischen 55 und 110 auf. Vier Patienten wurden zudem auf faziale Dysmorphiezeichen untersucht. Sie zeigten jedoch keine Auffälligkeiten. Bei sechs Patienten wurde zudem geprüft, ob die Duplikation familiär weitergegeben wurde. Bei fünf der Patienten trug ein Elternteil die selbe Duplikation. Es liegt somit die Vermutung nahe, dass ein Teil der Träger dieser Duplikation klinisch unauffällig ist, die Duplikation jedoch die Wahrscheinlichkeit für psychiatrische Erkrankungen erhöht. Insgesamt kamen Fernandez *et al.* zu dem Schluss, dass Veränderungen der Region 16p11.2 zu sehr unterschiedlichen klinischen Bildern führen. Somit ist es ausgesprochen schwierig, eine Voraussage darüber zu treffen, wie sich eine pränatal diagnostizierte Mikroduplikation dieses Bereiches auf den Phänotyp des Kindes auswirken wird.

McCarthy *et al.* fanden in ihrer Studie heraus, dass eine Mikroduplikation der Region 16p11.2 das Risiko für das Auftreten einer Schizophrenie um das 8- bis 24-fache erhöht [93]. In einer Metaanalyse mehrerer psychiatrischer Erkrankungen konnten McCarthy *et al.* zudem einen deutlichen Zusammenhang der Mikroduplikation 16p11.2 mit Schizophrenie, bipolaren Störungen sowie Autismus zeigen. Auch Rosenfeld *et al.* zeigten im Jahre 2010 an der bisher größten Kohorte von Patienten mit einer Veränderung der Region 16p11.2, dass Mikrodeletionen und -duplikationen dieser Region mit einem vermehrten Auftreten von kognitiven Defiziten, globalen Entwicklungsverzögerungen sowie Verhaltensauffälligkeiten assoziiert sind [135].

Im Institut für Humangenetik der Universität zu Kiel war eine etwa 0,6 Mb große Deletion bzw. Duplikation in 16p11.2 die am häufigsten nachgewiesene pathogene Veränderung [18]. Das Genom von insgesamt 1310 Patienten wurde dort innerhalb der letzten fünf Jahre untersucht. 17 Patienten zeigten einen ca. 0,6 Mb großen Zugewinn oder Verlust in 16p11.2. Dies macht einen Anteil von etwa 1,3% der wegen einer Entwicklungsretardierung untersuchten Patienten aus. Ein ähnlich häufiges Auftreten wurde auch in anderen Instituten beobachtet.

Zehn dieser Patienten wiesen eine Deletion auf. Bei fünf von ihnen konnte durch die genetische Untersuchung der Eltern bewiesen werden, dass die Deletion *de novo* aufgetreten ist. Den hier vorgestellten Patienten eingeschlossen wiesen sieben Patienten eine Duplikation 16p11.2 auf. In den zwei Familien, in denen beide Elternteile genetisch untersucht werden konnten, war jeweils ein klinisch unauffälliges Elternteil Träger der Duplikation.

Außer bei dem hier vorgestellten Patienten wurde noch bei einem anderen Patienten mit einer Duplikation dieser Region eine Mikrozephalie dokumentiert. Die motorische Entwicklung verlief bei den Kindern mit einer Duplikation überwiegend zeitgerecht, während die Sprachentwicklung gehäuft verzögert verlief. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte deutliche Verhaltensauffälligkeiten.

In der Datenbank DECIPHER wird ein fünfjähriger Junge (ID 248766) mit einer ähnlichen Mikroduplikation beschrieben, der diese Veränderung von einem klinisch unauffälligen Elternteil geerbt hat. Er zeigt ebenso wie der hier beschriebene Patient autistische Züge und eine verzögerte Sprachentwicklung. Zusätzlich bestand bei ihm ein geringes Geburtsgewicht und er zeigt im Alter von fünf Jahren einen proportionierten Minderwuchs.

Eine zweite Patienten (ID 254540) zeigt ebenfalls eine Mikroduplikation dieser Region und zusätzlich eine *de novo* Deletion der Region 8q23.3. Ob die Veränderung der Region 16p11.2 *de novo* aufgetreten ist, ist nicht bekannt. Auch sie weist autistische Züge sowie eine globale Entwicklungsretardierung auf. Zusätzlich zeigt sie mikroskopische Veränderungen des ZNS sowie einen Strabismus und leidet zudem unter Krampfanfällen.

Insgesamt scheint ein ursächlicher Zusammenhang der detektierten Mikroduplikation mit dem klinischen Bild des Patienten wegen der Ähnlichkeit der klinischen Auffälligkeiten mit den in der Literatur beschriebenen Symptomen sehr wahrscheinlich. Da die Eltern des Jungen nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung standen, konnte jedoch nicht geklärt werden, ob die Veränderung bei dem Jungen *de novo* entstanden ist.

12. Patient: männlich, 7 Jahre, arr 12p13.32p13.2 (5,228,203-10,358,763)x3, 12p13.2 (10,620,147-11,066,628)x1 (NCBI Build 36.1)

Bei dem Patienten wurde eine ca. 5,13 Mb große Duplikation der Region 12p13.32p13.2 und eine etwa 0,45 Mb großen Deletion der Region 12p13.2 nachgewiesen. Da beide Eltern einen unauffälligen Chromosomensatz aufweisen, ist von einem *de novo* Auftreten der Chromosomenveränderungen auszugehen.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a. eine globale Entwicklungsretardierung mit einem IQ im Grenzbereich zwischen einer Lernbehinderung und einer leichten geistigen Behinderung.

Sowohl die duplizierte als auch die deletierte Region enthalten Polymorphismen, keine der beiden Regionen ist jedoch in voller Länge als polymorphe Region beschrieben worden.

In dem duplizierten Bereich 12p13.32p13.2 liegen zahlreiche Gene, deren ursächlicher Zusammenhang mit Erkrankungen des Menschen bekannt ist. So führen Mutationen im *VWF*-Gen zum von Willebrand-Syndrom (MIM 613554). Mutationen des *TNFRSF1A*-Gens stehen in Zusammenhang mit dem familiären periodischen Fieber (MIM 142680). Veränderungen des *SCNN1A*-Gens führen zum Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1 (MIM 264350), des *AICDA*-Gens zur Immundefizienz mit Hyper-IgM Typ 2 (MIM 605258) und des *TPI1*-Gens zur Triosephosphat-Isomerase-Defizienz (MIM 190450).

In der deletierten Region in 12p13.2 liegen hingegen keine Gene, deren Zusammenhang mit Erkrankungen des Menschen bekannt ist.

Patienten mit vergleichbaren Veränderungen sind aus den Datenbanken ECARUCA und DECIPHER bislang nicht bekannt. In DECIPHER wird ein Patient (ID 251331) mit einer 1,5 Mb großen *de novo* Deletion in 12p13.2 beschrieben. Diese Deletion enthält den bei dem hier beschriebenen Patienten deletierten Bereich. An klinischen Auffälligkeiten sind ein ausdrucksarmes Gesicht, ein hoher Gaumen, eine Aorteninsuffizienz sowie eine Intelligenzminderung beschrieben.

Ein ursächlicher Zusammenhang der klinischen Symptomatik des Patienten mit der nachgewiesenen Duplikation sowie Deletion in 12p13 ist naheliegend, da die Veränderungen bei dem Jungen *de novo* aufgetreten sind. Ein abschließender Beweis wäre allerdings erst erbracht, wenn weitere Patienten mit einer Entwicklungsretardierung und einer der beiden Veränderungen beschrieben würden.

13. Patient: männlich, 8 Jahre, arr 10q26.2q26.3 (129,255,004-135,254,661)x1
(NCBI Build 36.1)

Bei dem Patienten wurde eine ca. 6 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 10q26.2q26.3 nachgewiesen. Die Mutter des Jungen weist einen unauffälligen Chromosomensatz auf, der Vater stand für eine Chromosomenanalyse nicht zur Verfügung. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen Deletion und den klinischen Auffälligkeiten des Patienten ist jedoch wahrscheinlich.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a. eine psychomotorische Entwicklungsretardierung und Verhaltensauffälligkeiten.

Terminale Deletionen in 10q26 sind ein etabliertes Deletionssyndrom [26]. Die Mehrzahl der Betroffenen weist eine geistige Behinderung auf. Der Schweregrad kann jedoch selbst innerhalb einer Familie sehr stark variieren. Die Kinder kommen häufig mit einem niedrigen Geburtsgewicht zur Welt und es besteht oftmals eine Mikrozephalie. Im Größenwachstum bleiben die Betroffenen meist hinter dem Altersdurchschnitt zurück. Auch Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Hyperaktivität und starker Impulsivität wurden bei diesen Kindern vermehrt beobachtet [89]. Ein Teil der Betroffenen entwickelt ein cerebrales Anfallsleiden. Auch faziale Dysmorphien, wie eine prominente Nase mit betonter Nasenwurzel, eine dünne Oberlippe sowie dysmorphe Ohrmuscheln wurden gehäuft beobachtet. Auch Organfehlbildungen, wie Herzfehler, Nierenfehlbildungen und Genitalfehlbildungen bei Jungen werden beschrieben.

Aus der Datenbank DECIPHER sind einige Patienten mit einer Deletion in 10q26 bekannt, die ähnliche klinische Auffälligkeiten wie der hier beschriebene Patient zeigen. Ein zum Zeitpunkt der Vorstellung siebenjähriges Mädchen (ID 2753) weist neben einer 4,8 Mb großen *de novo* Duplikation der Region 22q13.31q13.33 auch eine 3 Mb große *de novo* Deletion der Region 10q26.3 auf. An klinischen Auffälligkeiten zeigt sie wie der hier vorgestellte Patient Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Hyperaktivität und extrem kurzen Aufmerksamkeitsspannen sowie eine Intelligenzminderung.

Ein weiterer 20-jähriger Patient (ID 251425) zeigt neben einer 0,5 Mb großen Duplikation der Region 1p35.1 eine 10,6 Mb große *de novo* Deletion der Region 10q26.13q26.3. Ob die Duplikation 1p35.1 bei dem jungen Mann *de novo* aufgetreten ist, war nicht zu ermitteln. Wie der hier geschilderte Patient weist er einen Kleinwuchs, eine Intelligenzminderung und Fütterungsprobleme in der Neonatalperiode auf.

Eine dritte Patientin ohne Altersangabe (ID 254397) weist eine 7 Mb große Deletion in 10q26.13q26.3 auf. Ob diese Veränderung bei dem Mädchen neu aufgetreten ist, ist jedoch nicht bekannt. Auch sie zeigt Verhaltensauffälligkeiten, wie z.B. Stereotypien und eine Intelligenzminderung.

Waggoner *et al.* publizierten im Jahre 1999 einen Artikel über drei Patienten mit einer partiellen Deletion der Region 10q25 bzw. 10q26 und gaben zugleich einen Überblick über bisher bekannte Patienten mit diesem Deletionssyndrom [172]. Auch sie bestätigten, dass Patienten mit Deletionen in diesem Bereich gehäuft schwere Verhaltensauffälligkeiten gepaart mit hyperaktivem Verhalten zeigen.

Insgesamt sind die Symptome des hier beschriebenen Patienten vereinbar mit einer Deletion in 10q26.2q26.3. Da der Vater nicht für eine Chromosomenanalyse zur Verfügung stand, kann jedoch nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden, ob die Chromosomenveränderung *de novo* aufgetreten ist.

14. Patient: männlich, 23 Monate, arr 4q35.1 (185,632,387-186,442,899)x3, 15q22.31 (64,522,419-64,655,992)x1, 17p11.2 (16,473,261-20,158,498)x3 (NCBI Build 36.1)

Bei dem Patienten wurden eine ca. 0,81 Mb große Duplikation der Region 4q35.1, eine ca. 0,13 Mb große Deletion der Region 15q22.31 sowie eine etwa 3,69 Mb große Duplikation der Region 17p11.2 detektiert. Da die Eltern bislang nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung standen, konnte nicht geklärt werden, ob die Veränderungen bei dem Patienten *de novo* aufgetreten sind.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Junge u.a. eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung.

Die Duplikation in 17p11.2 führt zum klinischen Bild des Potocki-Lupski-Syndroms (MIM 610883). Betroffene fallen nach der Geburt durch eine postpartale Hypotonie mit Gedeihstörung auf, später weisen diese Kinder meist eine globale Entwicklungsverzögerung auf.

Im Institut für Humangenetik der Universität zu Kiel wurde innerhalb der letzten fünf Jahre einschließlich des hier vorgestellten Jungen bei drei Patienten die zum Smith-Magenis-Syndrom (Deletion 17p11.2) reziproke Duplikation nachgewiesen. Alle drei Patienten zeigen eine unspezifische globale Entwicklungsverzögerung sowie eine muskuläre Hypotonie. Bei den anderen zwei Patienten mit einer Duplikation in diesem Bereich wurde jeweils ein hämodynamisch nicht bedeutsamer Herzfehler festgestellt [18].

In der Datenbank DECIPHER wird ein 11-jähriger Junge (ID 251668) beschrieben, der eine 3,56 Mb große *de novo* Duplikation 17p11.2 aufweist. Zusätzlich wurde bei diesem Jungen noch eine 0,16 Mb große *de novo* Deletion 7p21.2 detektiert. An klinischen Auffälligkeiten zeigt er, ebenso wie der hier beschriebene Patient, Fütterungsprobleme in der frühen Kindheit, eine Muskelhypotonie sowie eine Intelligenzminderung mit einer Sprachentwicklungsverzögerung.

Die Veränderung auf dem Chromosom 17 dürfte damit wohl in einem kausalen Zusammenhang mit der Entwicklungsstörung stehen. Die Bedeutung der beiden anderen Veränderungen auf Chromosom 4 und Chromosom 15 bleibt jedoch unklar.

15. Patient: männlich, 2 Jahre, arr 7p22.1 (5,992,960-6,743,967)x3 (NCBI Build 36.1)

Bei dem Patienten wurde eine etwa 0,75 Mb große Duplikation der Region 7p22.1 nachgewiesen. Da beide Eltern einen unauffälligen Chromosomensatz aufweisen, ist von einem *de novo* Auftreten der Chromosomenveränderung auszugehen.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient eine globale Entwicklungsverzögerung.

In der duplizierten Region befindet sich u.a. das *PMS2*-Gen. Heterozygote Mutationen dieses Gens führen zum Hereditären Nicht Polypösen Kolonkarzinom (HNPCC) (MIM 120435). Die übrigen Gene wurden bislang nicht mit Erkrankungen des Menschen in Verbindung gebracht. Zwar liegen in dem duplizierten Bereich einzelne kleine benigne CNVs, die gesamte Region ist jedoch nicht als CNV bekannt. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer Duplikation in dieser Region und einer globalen Entwicklungsverzögerung wurde bislang nicht beschrieben.

Chui *et al.* publizierten im Jahre 2011 einen Artikel über einen 28-jährigen Mann peruanischer Herkunft, der eine 1,7 Mb umfassende *de novo* Mikroduplikation 7p22.1 aufweist [20]. An klinischen Auffälligkeiten zeigt er, ebenso wie der hier beschriebene Patient, eine Sprachentwicklungsverzögerung sowie zusätzlich faziale Dismorphiezeichen. Im Gegensatz zu dem hier vorgestellten Jungen weist der junge Mann jedoch nur ausgeprägte Defizite im sprachlichen Bereich auf, die sonstige Entwicklung verlief altersentsprechend.

In der Datenbank DECIPHER wird ein zweijähriger Junge (ID 254379) beschrieben, der eine 0,75 Mb große *de novo* Duplikation 7p22.1 aufweist. Er zeigt an klinischen Auffälligkeiten, ebenso wie der hier vorgestellte Patient, lediglich eine Intelligenzminderung.

Somit scheint ein kausaler Zusammenhang der globalen Entwicklungsverzögerung des hier beschriebenen Jungen mit der bei ihm nachgewiesenen Duplikation 7p22.1 sehr wahrscheinlich.

16. Patient: männlich, 12 Jahre, arr 16p13.2p13.13 (9,273,040-11,180,683)x1
(NCBI Build 36)

Bei dem Patienten wurde eine etwa 1,9 Mb große Deletion der Region 16p13.2p13.13 nachgewiesen. Da die Eltern bislang nicht für eine genetische Untersuchung zur Verfügung standen, konnte nicht geklärt werden, ob die Veränderung bei dem Patienten *de novo* aufgetreten ist.

An klinischen Auffälligkeiten zeigt der Patient u.a. eine globale Hirnvolumenminderung mit einer schweren globalen Entwicklungsretardierung, einer Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten. Zusätzlich besteht der Verdacht auf eine zentrale visuelle Verarbeitungsstörung und es fielen faziale Dysmorphiezeichen und eine ausgeprägte Mikrozephalie auf.

Reutlinger *et al.* publizierten im Jahre 2010 eine Studie, in der neben zwei anderen Patienten auch der hier beschriebene Patient im Rahmen eines Fallberichtes vorgestellt wurde [128].

Eine identische Deletion wurde bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. Allerdings sind einige weitere Patienten mit unterschiedlich großen Deletionen in dieser Region bekannt, die ebenfalls eine Epilepsie sowie eine psychomotorische Retardierung unterschiedlichen Ausmaßes aufweisen. Es wird vermutet, dass ein Funktionsverlust eines bestimmten Gens ursächlich für das Auftreten einer Epilepsie ist.

In ECARUCA wird ein Patient (ID 4364) beschrieben, bei dem eine etwa 1 Mb große Deletion in 16p13.2 nachgewiesen wurde (8,9-9,9 Mb). Dieser Patient leidet unter einer Rolando-Epilepsie und ist leicht intelligenzgemindert.

Zudem ist im Institut für Humangenetik in Kiel ein Patient bekannt, der eine 2,6 Mb große Deletion der Region 16p13.2p13.13 aufweist (7,9-10,5 Mb). Bei diesem Patienten wurde eine schwere globale Entwicklungsstörung sowie ein therapieresistentes Anfallsleiden diagnostiziert. Wie bei dem hier beschriebenen Patienten treten Blinzelmyoklonien und myoklonische Anfälle auf. Es wurde ein Pseudo-Lennox-Syndrom festgestellt. Die psychomotorische Retardierung, die bei den Patienten mit dieser Deletion besteht, ist vermutlich dadurch zu erklären, dass die Funktion mehrerer in diesem Bereich lokalisierter Gene beeinträchtigt ist, die für die Gehirnentwicklung eine entscheidende Rolle spielen.

Auffällig ist, dass sowohl der hier vorgestellte Patient, als auch die beiden aus ECARUCA und aus dem Institut für Humangenetik in Kiel bekannten Patienten eine (partielle) Deletion des *GRIN2A*-Lokus (9,764450-10,181787) aufweisen. Es ist bekannt, dass *GRIN2A* für die alpha-2-Untereinheit des NMDA-Rezeptors kodiert und somit eine Rolle in der glutaminergen Erregungsausbreitung im zentralen Nervensystem spielt. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine Haploinsuffizienz für *GRIN2A* zu einer Störung der Gedächtnisfunktion führt [8, 137].

Endele *et al.* konnten mit ihrer Studie bestätigen, dass auch beim Menschen sowohl Veränderungen im Gen *GRIN2A* als auch im Gen *GRIN2B*, welches auf Chromosom 12 lokalisiert ist, zu einer beeinträchtigten Gehirnfunktion führen [36]. Ihre Studie zeigte, dass Veränderungen des *GRIN2A*-Lokus vor allem Epilepsien zur Folge haben, während Mutationen des *GRIN2B*-Lokus in erster Linie zum Auftreten von Intelligenzminderungen führen.

Insgesamt scheint ein ursächlicher Zusammenhang der detektierten Deletion mit den klinischen Auffälligkeiten des Patienten sehr wahrscheinlich.

12 Relation Duplikationen-Deletionen

Im Rahmen dieser Studie wurden die Array-CGH-Befunde von 108 Patienten, die sich in den Jahren 2006 bis 2010 aufgrund einer Intelligenzminderung unklarer Genese im Institut für Humangenetik Lübeck vorstellten, zusammengetragen. Bei den Patienten handelt es sich größtenteils um Kinder. Die meisten von ihnen weisen zusätzlich zu der Intelligenzminderung Dymorphiezeichen oder Fehlbildungen auf. Zur ursächlichen Klärung der Intelligenzminderung wurde bei allen Patienten eine Array-CGH-Analyse durchgeführt. Insgesamt wurden in diesem Kollektiv mit Hilfe der Array-CGH-Methode neun pathogenetische Deletionen, fünf pathogenetische Duplikationen und eine unbalancierte Translokation nachgewiesen. Somit beträgt das prozentuale Verhältnis 60% Deletionen (53% interstitiell und 7% terminal), 33% Duplikationen und 7% Translokationen.

Diese Relation von Deletionen zu Duplikationen soll in diesem Abschnitt mit Ergebnissen bereits vorhandener Studien verglichen werden.

Hochstenbach *et al.* haben 2011 in einer Übersichtsarbeit u.a. die Relation von Duplikationen und Deletionen bei Patienten mit Intelligenzminderung anhand von 36 Studien ausgewertet (Tab. 9, Anhang) [63]. Im Einklang mit der Annahme, dass Deletionen schwerwiegendere Auswirkungen haben, als Duplikationen, machen diese mit 67% (59% interstitiell und 8% terminal) den höchsten Anteil der relevanten Aberrationen aus [112]. Duplikationen machen einen Anteil von 21% an den bei Patienten mit Intelligenzminderung nachgewiesenen Aberrationen aus und unbalancierte Translokationen 7%. Andere Imbalancen werden sehr selten nachgewiesen.

Dieses Überwiegen der Deletionen kann sowohl technische als auch biologische Ursachen haben [97].

Auf der technischen Seite kommt die Tatsache in Betracht, dass bei der Array-CGH-Analyse die Wahrscheinlichkeit eine Duplikation nicht zu detektieren höher ist, als eine Deletion zu übersehen.

Zum anderen kann auch ein biologischer Bias bestehen. Da Duplikationen generell einen milderen klinischen Phänotyp bedingen, kann schon innerhalb des Patientenkollektivs ein Bias zugunsten der Patienten mit einer Deletion bestehen [23, 97].

Zudem scheinen im menschlichen Erbgut wesentlich häufiger Deletionen als Duplikationen aufzutreten. Van Ommen zeigte in einer Studie, dass bei einem von acht neu geborenen Kindern eine *de novo* Deletion nachweisbar sei, während eine neu aufgetretene Duplikation nur bei jedem 50 Neugeborenen vorkomme [111]. Dies würde bedeuten, dass Deletionen im menschlichen Erbgut sechsmal häufiger vorkommen als Duplikationen. Bei Kindern mit einem Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom wurden Deletionen doppelt so häufig nachgewiesen wie Duplikationen.

Die Relation von pathogenetischen Deletionen zu Duplikationen in dieser Studie entspricht somit in etwa den Ergebnissen anderer aktueller Studien (s. Tab. 9, Anhang).

13 Copy Number Variations

In dieser Studie wurden zusätzlich zu den *de novo* Veränderungen zahlreiche CNVs unklarer Pathogenität nachgewiesen. Die Bedeutung von CNVs in der Pathogenese vieler Erkrankungen ist noch nicht abschließend geklärt. Zudem wird der Begriff in der Literatur uneinheitlich benutzt.

So führten Cooper *et al.* eine Studie mit 15.767 Kindern durch, die eine Intelligenzminderung oder eine angeborene Fehlbildung aufweisen [23]. Ziel dieser Studie war es, die Rolle von CNVs in der Pathogenese angeborener kindlicher Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrome besser zu verstehen. Dabei verwenden Cooper *et al.* den Begriff CNV für jede Mikrodeletion oder Mikroduplikation, unabhängig von der Pathogenität der Veränderung. Häufig wird der Begriff jedoch nur im Zusammenhang mit benignen Veränderungen verwendet.

Bereits in vorherigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass große CNVs (> 400 kb) bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern, neurologischen Fehlbildungen oder neuropsychiatrischen Erkrankungen signifikant häufiger vorkommen [55, 95, 141]. Cooper *et al.* kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass CNVs besonders häufig bei Kindern mit kraniofazialen Auffälligkeiten und Herzfehlern vorkommen und seltener bei Kindern mit Epilepsie und Autismus [23].

Andere Studien zeigten, dass bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), schwerer Depression oder Tourette-Syndrom im Durchschnitt mehr CNVs nachweisbar sind, als in der Normalbevölkerung [63].

Die Zuordnung von Gen-Loci zu bestimmten klinischen Fehlbildungen ist jedoch häufig schwierig.

Zum einen kommen viele CNVs nur sehr selten vor. Um aber eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation sicher zu beweisen, müssten viele Patienten mit der selben genetischen Veränderung einen sehr ähnlichen Phänotyp aufweisen. Dabei wäre es auch wichtig, dass die Patienten nicht mehrere große CNVs aufweisen, da sonst ein sicherer Nachweis der Krankheitsrelevanz bestimmter CNVs nicht möglich ist. Zudem umfassen größere CNVs sehr viele Gene. Somit ist es selbst dann schwierig, die krankheitsverursachenden Gene zu identifizieren, wenn ein kausaler Zusammenhang der CNV und dem klinischen Erscheinungsbild nachgewiesen wurde.

Hinzu kommt häufig eine variable Expressivität der genetischen Veränderung.

Insgesamt kamen Cooper *et al.* in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass 14,2% der Entwicklungsverzögerungen durch CNVs mit einer Größe über 400 kb zu erklären sind [23]. Darüber hinaus konnten sie 14 neue oder bisher nur sehr vereinzelt beschriebene krankheitsrelevante CNVs identifizieren.

Mittlerweile sind zahlreiche Aberrationen bekannt, die für Entwicklungsstörungen disponieren, jedoch von einem nichtbetroffenen Elternteil weitergegeben wurden. Dies schließt jedoch einen kausalen Zusammenhang der Aberration mit dem Phänotyp des Kindes nicht generell aus [18]. Als Ursache wird eine unvollständige Penetranz angenommen [56]. So wurden beispielsweise an den Loci 15q13.3 und 16p11.2 CNVs bei einem nichtbetroffenen Elternteil und bei einem oder mehreren betroffenen Kindern nachgewiesen. In diesem Zusammenhang wurde ein "second hit" diskutiert. In vielen Fällen konnte ein derartiges Ereignis jedoch nicht nachgewiesen werden [56]. In solchen Fällen können internationale Datenbanken sehr hilfreich für die Beurteilung der Pathogenität der Veränderung sein.

Die S2-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ empfiehlt in 8.4.4., "dass sowohl die zum Zeitpunkt der Analyse in den Datenbanken als nicht pathogen gelisteten CNVs als auch familiäre CNVs zumindest dokumentiert und auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden, da diese im Einzelfall relevant sein oder aufgrund neuer Erkenntnisse relevant werden können"[56, 136].

Zur besseren Beurteilbarkeit der Pathogenität von CNVs wurden in verschiedenen Arbeitsgruppen inzwischen Algorithmen entwickelt [51].

14 Ausblick

In den letzten Jahren wurden neue Sequenziertechnologien entwickelt, die unter dem Begriff *Next generation sequencing* (NGS) zusammengefasst werden. Diese erlauben die parallele Sequenzierung vieler Gene bis hin zum gesamten Genom [107].

Zunehmend zum Einsatz kommt derzeit eine Sequenzierung des Exoms. Dieser kodierende Bereich macht nur ca. 1,5% des gesamten menschlichen Genoms aus. Er enthält jedoch den Großteil der bekannten krankheitsassoziierten Mutationen. Deshalb besteht die Hoffnung, dass sich die Exom-Sequenzierung zu einem sehr effizienten Verfahren entwickelt, um die genetischen Grundlagen verschiedener Erkrankungen zu identifizieren.

Die Exom-Sequenzierung ermöglicht es bereits, ein gesamtes menschliches Genom innerhalb weniger Wochen zu sequenzieren [123]. Durch den Einsatz dieser Technologie können die krankheitsverursachenden Gendefekte auch bei sehr seltenen oder extrem heterogenen Erkrankungen identifiziert werden [123].

Schwierigkeiten bestehen jedoch noch bei der Interpretation der umfangreichen Datenmengen. Eine große Herausforderung stellt die Identifizierung der jeweiligen krankheitsassoziierten Mutation unter der Vielzahl an detektierten Varianten dar. Nachgewiesen werden können bei der Sequenzierung von Exomen grundsätzlich SNVs (Single Nucleotide Variants), kleinere Insertions- und Deletionsvarianten (sog. Indels), CNVs und Translokationen [107]. Die allermeisten dieser nachgewiesenen Sequenzvarianten stellen harmlose Polymorphismen dar [123]. Die Priorisierung und Interpretation der Varianten stellt zur Zeit noch das größte Problem dieser neuen Methode dar [107].

Rauch *et al.* publizierten 2012 eine Studie, im Rahmen derer 51 Patienten mit überwiegend schwerer isolierter Intelligenzminderung mit Hilfe der Exom-Sequenzierung untersucht wurden [124]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei 45-55% dieser Patienten eine *de novo* Mutation ursächlich für die isolierte schwere Intelligenzminderung ist.

De Ligt *et al.* untersuchten das Erbgut von 100 Patienten mit schwerer Intelligenzminderung unklarer Genese mittels Exom-Sequenzierung [86]. Sie wiesen bei 53% dieser Patienten eine neu aufgetretene Mutation nach.

Diese Studien lassen das große diagnostische Potenzial dieser neuen Sequenzierverfahren gerade auch in der Diagnostik der unklaren Intelligenzminderung erahnen. Die nächsten Jahre werden zeigen, welchen Stellenwert die neuen Technologien im Bereich der Forschung und Diagnostik einnehmen werden.

Teil V

Zusammenfassung

Hauptziel dieser Studie war es, den diagnostischen Nutzen einer relativ neuen Untersuchungsmethode zu ermitteln. Diese hoch auflösende Technologie wird als Array-CGH-Untersuchung (vergleichende Genomhybridisierung) bezeichnet. Sie ermöglicht die ursächliche Abklärung unklarer Störungen der geistigen Entwicklung mit einer zuvor nicht erreichten Genauigkeit.

Anfangs wurde die Array-CGH-Methode in erster Linie in der Tumordiagnostik eingesetzt. Nach und nach etablierte sich diese Technik auch in der Abklärung von Störungen der geistigen Entwicklung und unklaren Entwicklungsverzögerungen sowie in der Diagnostik von Fehlbildungssyndromen [18, 51].

Ein Ziel dieser Arbeit war es, einen Beitrag dazu zu leisten, bestimmte Retardierungssyndrome (Kombinationen von Krankheitssymptomen) zu erkennen, die eine Array-CGH-Untersuchung sinnvoll erscheinen lassen. Diese Ergebnisse könnten in Zukunft dazu beitragen, nach der klinischen Symptomatik eine Vorauswahl an Patienten zu treffen, bei denen die kostenintensive Array-CGH-Untersuchung erfolgversprechend scheint. Wenn solche klinischen Symptomkomplexe erkennbar wären, könnte die teure Untersuchung sehr viel gezielter eingesetzt werden, was u.a. helfen würde, Kosten im Gesundheitswesen einzusparen.

Insgesamt wurden in diese Studie 108 Patienten eingeschlossen. Diese stellten sich in den Jahren 2006 bis 2010 zur Beratung in der genetischen Sprechstunde des Humangenetischen Instituts der Universität zu Lübeck vor. Bei den Patienten handelte es sich um Kinder mit einer Intelligenzminderung unterschiedlichen Schweregrades, häufig assoziiert mit multiplen kongenitalen Anomalien.

Zu Beginn der Studie entwarfen wir einen Erhebungsbogen (s. Anhang). Anhand dieses Erhebungsbogens wurden die Patientenakten hauptsächlich in Bezug auf klinische Auffälligkeiten der Kinder analysiert. Anschließend wurde das Patientenkollektiv in drei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe von Patienten mit auffälligem Befund in der Array-CGH-Analyse sowie eine Vergleichsgruppe von Patienten mit unauffälligem Befund in der Array-CGH-Untersuchung. Eine dritte Gruppe wird von Patienten gebildet, bei denen in der Array-CGH-Analyse zwar eine Auffälligkeit im Erbgut entdeckt wurde, deren Eltern jedoch nicht untersucht werden konnten, um festzustellen, ob die Imbalance *de novo* aufgetreten ist.

Im Anschluss daran wurden die Daten statistisch ausgewertet und in den Kontext der bereits vorhandenen Fachliteratur zu diesem Themengebiet gestellt.

Bei der statistischen Auswertung konnten zwischen der Gruppe der Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund und der Gruppe mit unauffälligem Array-CGH-Befund in keinem der untersuchten Bereiche signifikante Unterschiede beobachtet werden. Aus diesem Grund war auch die Erstellung der angedachten Checkliste klinischer Auffälligkeiten, anhand derer ein gezielter Einsatz der kostenintensiven Array-CGH-Untersuchung ermöglicht werden sollte, nicht realisierbar.

Bei 16 der insgesamt 108 Patienten (14,8%) wurde eine neu aufgetretene Imbalance im Erbgut detektiert. Diese 16 Patienten werden in Form von Fallberichten im Ergebnisteil der Dissertation vorgestellt. Im Diskussionsteil werden die einzelnen Imbalancen dann in den Kontext der aktuellen Literatur gestellt.

Im Rahmen dieser Fallberichte konnten wir zur näheren Charakterisierung des Phänotyps der Duplikation 17p11.2 beitragen. Auch konnten wir das Spektrum der klinischen Symptomatik bei Patienten

mit einer partiellen Monosomie 9p und partiellen Trisomie 15q, interstitiellen Duplikation in 16p11.2 sowie interstitiellen Deletion 1q21.1 ergänzen.

Bei einem jungen Mann wurde zudem eine Deletion im Bereich des *MEN1*-Lokus nachgewiesen. Nachträglich konnte so ein im Alter von 18 Jahren aufgetretenes Gastrinom in den Kontext einer Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) gestellt werden.

Diese Studie unterstreicht die Bedeutung der Array-CGH-Analyse bei der ursächlichen Abklärung einer Intelligenzminderung bzw. angeborener Fehlbildungen.

Teil VI

Literaturverzeichnis

- [1] AITMAN, TJ ; DONG, R ; VYSE, TJ ; NORSWORTHY, PJ ; JOHNSON, MD ; SMITH, J ; MANGION, J ; ROBERTON-LOWE, C ; MARSHALL, AJ ; PETRETTO, E ; HODGES, MD ; BHANGAL, G ; PATEL, SG ; SHEEHAN-ROONEY, K ; DUDA, M ; COOK, PR ; EVANS, DJ ; DOMIN, J ; FLINT, J ; BOYLE, JJ ; PUSEY, CD ; COOK, HT: Copy number polymorphism in Fcgr3 predisposes to glomerulonephritis in rats and humans. *Nature*. 439(7078) (2006), S. 851–855.
- [2] ALBERTSON, DG ; PINKEL, D: Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. *Human Molecular Genetics*. Vol. 12, Review Issue 2. (2003), S. 145–152.
- [3] ALDRED, MA ; SANFORD, RO ; THOMAS, NS ; BARROW, MA ; WILSON, LC ; BRUETON, LA ; BONAGLIA, MC ; HENNEKAM, RC ; ENG, C ; DENNIS, NR ; TREMBATH, RC: Molecular analysis of 20 patients with 2q37.3 monosomy: definition of minimum deletion intervals for key phenotypes. *J Med Genet*. 41(6) (2004), S. 433–439.
- [4] ARADHYA, S ; MANNING, MA ; SPLENDORE, A ; CHERRY, AM: Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A*. 143A(13) (2007), S. 1431–1441.
- [5] ARGYRIOU, L ; HIORT, O ; MEINECKE, P ; WÜNSCH, L ; VOLLETH, M ; HINRICHS, F ; CALIEBE, A ; GILLESSEN-KAESBACH, G: A de novo unbalanced translocation leading to partial monosomy 9p23-pter and partial trisomy 15q25.3-qter associated with 46,XY complete gonadal dysgenesis, tall stature and mental retardation. *Clin Dysmorphol*. 19(4) (2010), S. 190–194.
- [6] ASTON, E ; WHITBY, H ; MAXWELL, T ; GLAUS, N ; COWLEY, B ; LOWRY, D ; ZHU, XL ; ISSA, B ; SOUTH, ST ; BROTHMAN, AR: Comparison of targeted and whole genome analysis of post-natal specimens using a commercially available array based comparative genomic hybridisation (aCGH) microarray platform. *J Med Genet*. 45(5) (2008), S. 268–274.
- [7] BALDWIN, EL ; LEE, JY ; BLAKE, DM ; BUNKE, BP ; ALEXANDER, CR ; KOGAN, AL ; LED-BETTER, DH ; MARTIN, CL: Enhanced detection of clinically relevant genomic imbalances using a targeted plus whole genome oligonucleotide microarray. *Genet Med*. 10(6) (2008), S. 415–429.
- [8] BANNERMAN, DM ; NIEWOEHNER, B ; LYON, L ; ROMBERG, C ; SCHMITT, WB ; TAYLOR, A ; SANDERSON, DJ ; COTTAM, J ; SPRENGEL, R ; SEEBURG, PH ; KÖHR, G ; RAWLINS, JN: NMDA receptor subunit NR2A is required for rapidly acquired spatial working memory but not incremental spatial reference memory. *J Neurosci*. 28(14) (2008), S. 3623–3630.
- [9] BARTHOLDI, D: Medizinische Genetik: Copy number variants (CNV). Krankheitsverursachend, Risikofaktor oder bedeutungslose Normvariante? *Schweiz Med Forum*. 8(51-52) (2008), S. 1007–1008.

- [10] BATTAGLIA, A ; CAREY, JC: Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 117C(1) (2003), S. 3–14.
- [11] BECKMANN, JS ; ESTIVILL, X ; ANTONARAKIS, SE: Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet.* 8(8) (2007), S. 639–646.
- [12] BEERS, EH van ; NEDERLOF, PM: Array-CGH and breast cancer. *Breast Cancer Res.* 8(3) (2006), S. 210.
- [13] BROWN, S ; GERSEN, S ; ANYANE-YEBOA, K ; WARBURTON, D: Preliminary definition of a "critical region" of chromosome 13 in q32: report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature. *Am J Med Genet.* 45(1) (1993), S. 52–59.
- [14] BRUNETTI-PIERRI, N ; BERG, JS ; SCAGLIA, F ; BELMONT, J ; BACINO, CA ; SAHOO, T ; LALANI, SR ; GRAHAM, B ; LEE, B ; SHINAWI, M ; SHEN, J ; KANG, SH ; PURSLEY, A ; LOTZE, T ; KENNEDY, G ; LANSKY-SHAFFER, S ; WEAVER, C ; ROEDER, ER ; GREBE, TA ; ARNOLD, GL ; HUTCHISON, T ; REIMSCHISEL, T ; AMATO, S ; GERAGHTY, MT ; INNIS, JW ; OBERSZTYN, E ; NOWAKOWSKA, B ; ROSENGREN, SS ; BADER, PI ; GRANGE, DK ; NAQVI, S ; GARNICA, AD ; BERNES, SM ; FONG, CT ; SUMMERS, A ; WALTERS, WD ; LUPSKI, JR ; STANKIEWICZ, P ; CHEUNG, SW ; PATEL, A: Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet.* 40(12) (2008), S. 1466–1471.
- [15] BRUNO, DL ; GANESAMOORTHY, D ; SCHOUMANS, J ; BANKIER, A ; COMAN, D ; DELATYCKI, M ; GARDNER, RJ ; HUNTER, M ; JAMES, PA ; KANNU, P ; MCGILLIVRAY, G ; PACTER, N ; PETERS, H ; RIEUBLAND, C ; SAVARIRAYAN, R ; SCHEFFER, IE ; SHEFFIELD, L ; TAN, T ; WHITE, SM ; YEUNG, A ; BOWMAN, Z ; NGO, C ; CHOY, KW ; CACHEUX, V ; WONG, L ; AMOR, DJ ; SLATER, HR: Detection of cryptic pathogenic copy number variations and constitutional loss of heterozygosity using high resolution SNP microarray analysis in 117 patients referred for cytogenetic analysis and impact on clinical practice. *J Med Genet.* 46(2) (2009), S. 123–131.
- [16] BUSELMAIER, W ; TARIVERDIAN, G: *Humangenetik für Biologen*, Springer Verlag. (2006), S. 70–75.
- [17] BUYSSE, K ; DELLE CHIAIE, B ; VAN COSTER, R ; LOEYS, B ; DE PAEPE, A ; MORTIER, G ; SPELEMAN, F ; MENTEN, B: Challenges for CNV interpretation in clinical molecular karyotyping: lessons learned from a 1001 sample experience. *Eur J Med Genet.* 52(6) (2009), S. 398–403.
- [18] CALIEBE, A ; PLATZER, K ; ARGYRIOU, L ; BENS, S ; HELLENBROICH, Y ; HUSEMEYER, N ; NAGEL, I ; MARTIN-SUBERO, JI ; SPORNS, P ; STEFANOVA, I ; TÖNNIES, H ; VATER, I ; WEIMER, J ; SIEBERT, R ; GILLESSEN-KAESBACH, G: *Array-CGH Erfahrungen aus Schleswig-Holstein.* *Medgen.* 24 (2012), S. 99–107
- [19] CHOTAI, KA ; BRUETON, LA ; HERWERDEN, L van ; GARRETT, C ; HINKEL, GK ; SCHINZEL, A ; MUELLER, RF ; SPELEMAN, F ; WINTER, RM: Six cases of 7p deletion: clinical, cytogenetic, and molecular studies. *Am J Med Genet.* 51(3) (1994), S. 270–276.
- [20] CHUI, JV ; WEISFELD-ADAMS, JD ; TEPPERBERG, J ; MEHTA, L: Clinical and molecular characterization of chromosome 7p22.1 microduplication detected by array CGH. *Am J Med Genet A.* 155A(10) (2011), S. 2508–2511.

- [21] CONRAD, DF ; PINTO, D ; REDON, R ; FEUK, L ; GOKCUMEN, O ; ZHANG, Y ; AERTS, J ; ANDREWS, TD ; BARNES, C ; CAMPBELL, P ; FITZGERALD, T ; HU, M ; IHM, CH ; KRISTIANSOON, K ; MACARTHUR, DG ; MACDONALD, JR ; ONYIAH, I ; PANG, AW ; ROBSON, S ; STIRRUPS, K ; VALSesia, A ; WALTER, K ; WEI, J ; WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM ; TYLER-SMITH, C ; CARTER, NP ; LEE, C ; SCHERER, SW ; HURLES, ME: Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*. 464(7289) (2010), S. 704–712.
- [22] COOK, EH J. ; SCHERER, SW: Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*. 455(7215) (2008), S. 919–923.
- [23] COOPER, GM ; COE, BP ; GIRIRAJAN, S ; ROSENFELD, JA ; VU, TH ; BAKER, C ; WILLIAMS, C ; STALKER, H ; HAMID, R ; HANNIG, V ; ABDEL-HAMID, H ; BADER, P ; MCCrackEN, E ; NIYAZOV, D ; LEPPIG, K ; THIESE, H ; HUMMEL, M ; ALEXANDER, N ; GORSKI, J ; KUSSMANN, J ; SHASHI, V ; JOHNSON, K ; REHDER, C ; BALLIF, BC ; SHAFFER, LG ; EICHLER, EE: A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. 43(9) (2011), S. 838–846.
- [24] COOPER, GM ; NICKERSON, DA ; EICHLER, EE: Mutational and selective effects on copy-number variants in the human genome. *Nat Genet*. 39 (2007), S. 22–29.
- [25] COURTENS, W ; SCHRAMME, L ; LARIDON, A: Microduplication 22q11.2: a benign polymorphism or a syndrome with a very large clinical variability and reduced penetrance? - Report of two families. *Am J Med Genet A*. 146A(6) (2008), S. 758–763.
- [26] COURTENS, W ; WUYTS, W ; ROOMS, L ; PERA, SB ; WAUTERS, J: A subterminal deletion of the long arm of chromosome 10: a clinical report and review. *Am J Med Genet A*. 140(4) (2006), S. 402–409.
- [27] CURRY, CJ ; STEVENSON, RE ; AUGHTON, D ; BYRNE, J ; CAREY, JC ; CASSIDY, S ; CUNNIFF, C ; GRAHAM, JM J. ; JONES, MC ; KABACK, MM ; MOESCHLER, J ; SCHAEFER, GB ; SCHWARTZ, S ; TARLETON, J ; OPITZ, J: Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet*. 72(4) (1997), S. 468–477.
- [28] DARAI-RAMQVIST, E ; STÅHL, T Diaz d. ; SANDLUND, A ; MANTRIPRAGADA, K ; KLEIN, G ; DUMANSKI, J ; IMREH, S ; KOST-ALIMOVA, M: Array-CGH and multipoint FISH to decode complex chromosomal rearrangements. *BMC Genomics*. 7 (2006), S. 330.
- [29] DE VRIES, B ; PFUNDT, R ; LEISINK, M ; KOOLEN, D ; VISSERS, L ; JANSSEN, I ; REIJMERSDAL, S van ; NILLESEN, W ; HUYS, E ; LEEUW, N de ; SMEETS, D ; SISTERMANS, E ; FEUTH, T ; RAVENSWAAIJ-ARTS, C van ; KESSEL, AD van ; SCHOENMAKERS, E ; BRUNNER, H ; VELTMAN, J: Diagnostic genome profiling in mental retardation. *The American Journal of Human Genetics*. 77 (2005), S. 606–616.
- [30] DE VRIES, BB ; WINTER, R ; SCHINZEL, A ; RAVENSWAAIJ-ARTS, C van: Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet*. 40(6) (2003), S. 385–398.
- [31] DatabasE of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources, [http://decipher.sanger.ac.uk/\[Stand:31.03.2011\]](http://decipher.sanger.ac.uk/[Stand:31.03.2011])
- [32] DIEDRICH, K ; HOLZGREVE, W ; JONAT, W ; SCHULTZE-MOSGAU, A ; SCHNEIDER, KT ; WEISS, JM: Gynäkologie und Geburtshilfe. Kapitel 15: Pränatale Diagnostik und genetische Beratung

von W. Holzgreve, S. Tercanli und P. Miny. 2. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg, (2007), S. 469–472.

- [33] Einheitlicher Bewertungsmaßstab der gesetzlichen Krankenversicherung in der Fassung mit Wirkung vom 01. April 2011, <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.html>
- [34] European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations, <http://agserver01.azn.nl:8080/ecaruca/ecaruca.jsp> [Stand: 31.03.2011]
- [35] EDELMANN, L ; PANDITA, RK ; SPITERI, E ; FUNKE, B ; GOLDBERG, R ; PALANISAMY, N ; CHAGANTI, RS ; MAGENIS, E ; SHPRINTZEN, RJ ; MORROW, BE: A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genet.* 8(7) (1999), S. 1157–1167.
- [36] ENDELE, S ; ROSENBERGER, G ; GEIDER, K ; POPP, B ; TAMER, C ; STEFANOVA, I ; MILH, M ; KORTÜM, F ; FRITSCH, A ; PIENKA, FK ; HELLENBROICH, Y ; KALSCHUEUR, VM ; KOHLHASE, J ; MOOG, U ; RAPPOLD, G ; RAUCH, A ; ROPERS, HH ; SPICZAK, S von ; TÖNNIES, H ; VILLENEUVE, N ; VILLARD, L ; ZABEL, B ; ZENKER, M ; LAUBE, B ; REIS, A ; WIECZOREK, D ; VAN MALDERGEM, L ; KUTSCHE, K: Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet.* 42(11) (2010), S. 1021–1026.
- [37] ENGELS, H ; BROCKSCHMIDT, A ; HOISCHEN, A ; LANDWEHR, C ; BOSSE, K ; WALLDORF, C ; TOEDT, G ; RADLWIMMER, B ; PROPPING, P ; LICHTER, P ; WEBER, RG: DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology.* 68(10) (2007), S. 743–750.
- [38] ENGELS, H ; WOHLLEBER, E ; ZINK, A ; HOYER, J ; LUDWIG, KU ; BROCKSCHMIDT, FF ; WIECZOREK, D ; MOOG, U ; HELLMANN-MERSCH, B ; WEBER, RG ; WILLATT, L ; KREISS-NACHTSHEIM, M ; FIRTH, HV ; RAUCH, A: A novel microdeletion syndrome involving 5q14.3-q15: clinical and molecular cytogenetic characterization of three patients. *Eur J Hum Genet.* 17(12) (2009), S. 1592–1599.
- [39] ENSENAUER, RE ; ADEYINKA, A ; FLYNN, HC ; MICHELS, VV ; LINDOR, NM ; DAWSON, DB ; THORLAND, EC ; LORENTZ, CP ; GOLDSTEIN, JL ; McDONALD, MT ; SMITH, WE ; SIMON-FAYARD, E ; ALEXANDER, AA ; KULHARYA, AS ; KETTERLING, RP ; CLARK, RD ; JALAL, SM: Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. *Am J Hum Genet.* 73(5) (2003), S. 1027–1040.
- [40] Community Research and Development Information Service Europa, http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=PRINT_OFFR_DE&SESSION=&ACTION=D&RCN=5220 [Stand: 31.03.2011]
- [41] EVANGELIDOU, P ; SISMANI, C ; IOANNIDES, M ; CHRISTODOULOU, C ; KOUMBARIS, G ; KALLIKAS, I ; GEORGIU, I ; VELISSARIOU, V ; PATSALIS, PC: Clinical application of whole-genome array CGH during prenatal diagnosis: Study of 25 selected pregnancies with abnormal ultrasound findings or apparently balanced structural aberrations. *Mol Cytogenet.* 3 (2010), S. 24.
- [42] FAIVRE, L ; GOSSET, P ; CORMIER-DAIRE, V ; ODENT, S ; AMIEL, J ; GIURGEA, I ; NASSOGNE, MC ; PASQUIER, L ; MUNNICH, A ; ROMANA, S ; PRIEUR, M ; VEKEMANS, M ; DE BLOIS, MC ; TURLEAU, C: Overgrowth and trisomy 15q26.1-qter including the IGF1 receptor gene: report of two families and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 10(11) (2002), S. 699–706.

- [43] FEGERT, JM ; EGGERS, C ; RESCH, F: Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters. 2. Auflage. Springer Verlag Berlin Heidelberg. (2012), S. 785–797.
- [44] FEIGE, A ; REMPEN, A ; WÜRFEL, W ; JAWNY, J ; ROHDE, A: Frauenheilkunde- Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik. Kapitel 7: Schwangerenvorsorge. 3. Auflage. Urban und Fischer Verlag München. (2006), S. 325–327.
- [45] FERNANDEZ, BA ; ROBERTS, W ; CHUNG, B ; WEKSBERG, R ; MEYN, S ; SZATMARI, P ; JOSEPH-GEORGE, AM ; MACKAY, S ; WHITTEN, K ; NOBLE, B ; VARDY, C ; CROSBIE, V ; LUSCOMBE, S ; TUCKER, E ; TURNER, L ; MARSHALL, CR ; SCHERER, SW: Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *J Med Genet.* 47(3) (2010), S. 195–203.
- [46] FEUK, L ; CARSON, AR ; SCHERER, SW: Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet.* 7(2) (2006), S. 85–97.
- [47] FLINT, J ; WILKIE, AO ; BUCKLE, VJ ; WINTER, RM ; HOLLAND, AJ ; MCDERMID, HE: The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet.* 9(2) (1995), S. 132–140.
- [48] FRIEDMAN, J ; ADAM, S ; ARBOUR, L ; ARMSTRONG, L ; BAROSS, A ; BIRCH, P ; BOERKOEL, C ; CHAN, S ; CHAI, D ; DELANEY, AD ; FLIBOTTE, S ; GIBSON, WT ; LANGLOIS, S ; LEMYRE, E ; LI, HI ; MACLEOD, P ; MATHERS, J ; MICHAUD, JL ; MCGILLIVRAY, BC ; PATEL, MS ; QIAN, H ; ROULEAU, GA ; VAN ALLEN, MI ; YONG, SL ; ZAHIR, FR ; EYDOUX, P ; MARRA, MA: Detection of pathogenic copy number variants in children with idiopathic intellectual disability using 500 K SNP array genomic hybridization. *BMC Genomics.* 10 (2009), S. 526.
- [49] FRIEDMAN, JM ; BAROSS, A ; DELANEY, AD ; ALLY, A ; ARBOUR, L ; ARMSTRONG, L ; ASANO, J ; BAILEY, DK ; BARBER, S ; BIRCH, P ; BROWN-JOHN, M ; CAO, M ; CHAN, S ; CHAREST, DL ; FARNOUD, N ; FERNANDES, N ; FLIBOTTE, S ; GO, A ; GIBSON, WT ; HOLT, RA ; JONES, SJ ; KENNEDY, GC ; KRZYWINSKI, M ; LANGLOIS, S ; LI, HI ; MCGILLIVRAY, BC ; NAYAR, T ; PUGH, TJ ; RAJCAN-SEPAROVIC, E ; SCHEIN, JE ; SCHNERCH, A ; SIDDIQUI, A ; VAN ALLEN, MI ; WILSON, G ; YONG, SL ; ZAHIR, F ; EYDOUX, P ; MARRA, MA: Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet.* 79(3) (2006), S. 500–513.
- [50] GÖHRING, I: Positionsklonierung eines neuen Gens für syndromale Mentale Retardierung. Med. Diss. Erlangen. (2009)
- [51] GILLESSEN-KAESBACH, G ; SIEBERT, R: Stellenwert der Array-basierten molekularen Karyotypisierung in der Humangenetik. *Medgen.* 24 (2012), S. 84–85
- [52] GLESSNER, JT ; WANG, K ; CAI, G ; KORVATSKA, O ; KIM, CE ; WOOD, S ; ZHANG, H ; ESTES, A ; BRUNE, CW ; BRADFIELD, JP ; IMIELINSKI, M ; FRACKELTON, EC ; REICHERT, J ; CRAWFORD, EL ; MUNSON, J ; SLEIMAN, PM ; CHIAVACCI, R ; ANNAIAH, K ; THOMAS, K ; HOU, C ; GLABERSON, W ; FLORY, J ; OTIENO, F ; GARRIS, M ; SOORYA, L ; KLEI, L ; PIVEN, J ; MEYER, KJ ; ANAGNOSTOU, E ; SAKURAI, T ; GAME, RM ; RUDD, DS ; ZURAWIECKI, D ; MCDOUGLE, CJ ; DAVIS, LK ; MILLER, J ; POSEY, DJ ; MICHAELS, S ; KOLEVZON, A ; SILVERMAN, JM ; BERNIER, R ; LEVY, SE ; SCHULTZ, RT ; DAWSON, G ; OWLEY, T ;

- McMAHON, WM ; WASSINK, TH ; SWEENEY, JA ; NURNBERGER, JI ; COON, H ; SUTCLIFFE, JS ; MINSHEW, NJ ; GRANT, SF ; BUCAN, M ; COOK, EH ; BUXBAUM, JD ; DEVLIN, B ; SCHELLENBERG, GD ; HAKONARSON, H: Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature*. 459(7246) (2009), S. 569–573.
- [53] GONZALEZ, E ; KULKARNI, H ; BOLIVAR, H ; MANGANO, A ; SANCHEZ, R ; CATANO, G ; NIBBS, RJ ; FREEDMAN, BI ; QUINONES, MP ; BAMSHAD, MJ ; MURTHY, KK ; ROVIN, BH ; BRADLEY, W ; CLARK, RA ; ANDERSON, SA ; O'CONNELL, RJ ; AGAN, BK ; AHUJA, SS ; BOLOGNA, R ; SEN, L ; DOLAN, MJ ; AHUJA, SK: The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science*. 307(5714) (2005), S. 1434–1440.
- [54] GRAAF, G Van d. ; SIJSTERMANS, JM ; ENGELEN, JJ ; SCHRANDER-STUMPEL, CT: Mild phenotype in interstitial 4p deletion: another patient and review of the literature. *Genet Couns*. 8(1) (1997), S. 13–18.
- [55] GREENWAY, SC ; PEREIRA, AC ; LIN, JC ; DEPALMA, SR ; ISRAEL, SJ ; MESQUITA, SM ; ERGUL, E ; CONTA, JH ; KORN, JM ; MCCARROLL, SA ; GORHAM, JM ; GABRIEL, S ; ALTSHULER, DM ; QUINTANILLA-DIECK MDE, L ; ARTUNDUAGA, MA ; EAVEY, RD ; PLENGE, RM ; SHADICK, NA ; WEINBLATT, ME ; DE JAGER, PL ; HAFLER, DA ; BREITBART, RE ; SEIDMAN, JG ; SEIDMAN, CE: De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet*. 41(8) (2009), S. 931–935.
- [56] HACKMANN, K ; ENGELS, H ; SCHRÖCK, E: Molekulare Karyotypisierung in der genetischen Diagnostik-Technologien und Anwendungen. *Medgen*. 24 (2012), S. 86–93.
- [57] HALDEMAN-ENGLERT, C ; JEWETT, T: (Updated 2011). 1q21.1 Microdeletion. In: GeneReviews at GeneTests Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2012. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 03.08.2012.
- [58] HAYASHI, S ; IMOTO, I ; AIZU, Y ; OKAMOTO, N ; MIZUNO, S ; KUROSAWA, K ; OKAMOTO, N ; HONDA, S ; ARAKI, S ; MIZUTANI, S ; NUMABE, H ; SAITOH, S ; KOSHO, T ; FUKUSHIMA, Y ; MITSUBUCHI, H ; ENDO, F ; CHINEN, Y ; KOSAKI, R ; OKUYAMA, T ; OHKI, H ; YOSHIHASHI, H ; ONO, M ; TAKADA, F ; ONO, H ; YAGI, M ; MATSUMOTO, H ; MAKITA, Y ; HATA, A ; INAZAWA, J: Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 56(2) (2011), S. 110–124.
- [59] HEINRICH, U ; VOSS, H von ; ROST, I: Array-CGH in der Routinediagnostik bei geistiger Entwicklungsstörung / Array CGH in the routine diagnostic work-up of mental retardation. *LaboratoriumsMedizin*. 32(5) (2008), S. 298–307.
- [60] HENRICHSEN, CN ; CHAIGNAT, E ; REYMOND, A: Copy number variants, diseases and gene expression. *Hum. Mol. Genet*. 18(1) (2009), S. 1–8.
- [61] HENZE, A: Entwicklung eines Elternfragebogens zur Entwicklungsdiagnostik und Datenerhebung bei Kindern mit idiopathischer mentaler Retardierung für das Lübecker Subtelomer-Screening. *Med . Diss. Lübeck*. (2008)
- [62] HILGERT, N ; KAHRIZI, K ; DIELTJENS, N ; BAZAZZADEGAN, N ; NAJMABADI, H ; SMITH, RJ ; VAN CAMP, G: A large deletion in GPR98 causes type IIC Usher syndrome in male and female members of an Iranian family. *J Med Genet*. 46(4) (2009), S. 272–276.

- [63] HOCHSTENBACH, R ; BUIZER-VOSKAMP, JE ; VORSTMAN, JA ; OPHOFF, RA: Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research. *Cytogenet Genome Res.* 135(3-4) (2011), S. 174–202.
- [64] HOLLOX, E ; HUFFMEIER, U ; ZEEUWEN, P ; PALLA, R ; LASCORZ, J ; RODIJK-OLTHUIS, D ; KERKHOF, P van d. ; TRAUPE, H ; JONGH, G de ; HEIJER, M den ; REIS, A ; ARMOUR, J ; SCHALKWIJK, J: Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* 40(1) (2008), S. 23–25.
- [65] IAFRATE, AJ ; FEUK, L ; RIVERA, MN ; LISTEWNIK, ML ; DONAHOE, PK ; QI, Y ; SCHERER, SW ; LEE, C: Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet.* 36(9) (2004), S. 949–951.
- [66] ICD-10, International Classification of Diseases, <http://www.icd-code.de>[Stand:31.03.2011]
- [67] JAILLARD, S ; DRUNAT, S ; BENDAVID, C ; ABOURA, A ; ETCHEVERRY, A ; JOURNEL, H ; DELAHAYE, A ; PASQUIER, L ; BONNEAU, D ; TOUTAIN, A ; BURGLEN, L ; GUICHET, A ; PIPIRAS, E ; GILBERT-DUSSARDIER, B ; BENZACKEN, B ; MARTIN-COIGNARD, D ; HENRY, C ; DAVID, A ; LUCAS, J ; MOSSER, J ; DAVID, V ; ODENT, S ; VERLOES, A ; DUBOURG, C: Identification of gene copy number variations in patients with mental retardation using array-CGH: Novel syndromes in a large French series. *Eur J Med Genet.* 53(2) (2010), S. 66–75.
- [68] KALLIONIEMI, A ; KALLIONIEMI, OP ; SUDAR, D ; RUTOVITZ, D ; GRAY, JW ; WALDMAN, F ; PINKEL, D: Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science.* 258 (1992), S. 818–821.
- [69] KANT, SG ; KRIEK, M ; WALENKAMP, MJ ; HANSSON, KB ; RHIJN, A van ; CLAYTON-SMITH, J ; WIT, JM ; BREUNING, MH: Tall stature and duplication of the insulin-like growth factor I receptor gene. *Eur J Med Genet.* 50(1) (2007), S. 1–10.
- [70] KARCH, D: Klinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie. Ursachen der mentalen Retardierung. Vortrag Fortbildungsakademie der Deutschen Gesellschaft Neurologie, Mannheim (2002)
- [71] KE, YY ; LEE, DJ ; MA, GC ; LEE, MH ; WANG, BT ; CHEN, M: Interstitial deletion 13q31 associated with normal phenotype: cytogenetic study of a family with concomitant segregation of reciprocal translocation and interstitial deletion. *J Formos Med Assoc.* 106(7) (2007), S. 582–588.
- [72] KIECHLE, M: Gynäkologie und Geburtshilfe. Kapitel 3.2.: Sexuelle Differenzierung und ihre Störungen von D. Emmerich und C. Keck. 1. Auflage. Urban und Fischer Verlag München. (2007), S. 21–22.
- [73] KITSIOU-TZELI, S ; SISMANI, C ; IOANNIDES, M ; BASHIARDES, S ; KETONI, A ; TOULIATOU, V ; KOLIALEXI, A ; MAVROU, A ; KANAVAKIS, E ; PATSALIS, PC: Array-CGH analysis and clinical description of 2q37.3 de novo subtelomeric deletion. *Eur J Med Genet.* 50(1) (2007), S. 73–78.
- [74] KOLETZKO, B: Kinder- und Jugendmedizin. Kapitel 3: Medizinische Genetik in der Pädiatrie von J. Murken und T. Grimm. 13. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg. (2007), S. 24–43.

- [75] KOOLEN, DA ; KRAMER, JM ; NEVELING, K ; NILLESEN, WM ; MOORE-BARTON, HL ; ELMSLIE, FV ; TOUTAIN, A ; AMIEL, J ; MALAN, V ; TSAI, AC ; CHEUNG, SW ; GILISSEN, C ; VERWIEL, ET ; MARTENS, S ; FEUTH, T ; BONGERS, EM ; VRIES, P de ; SCHEFFER, H ; VISSERS, LE ; BROUWER, AP de ; BRUNNER, HG ; VELTMAN, JA ; SCHENCK, A ; YNTEMA, HG ; VRIES, BB de: Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet.* 44(6) (2012), S. 639–641.
- [76] KOOLEN, DA ; SHARP, AJ ; HURST, JA ; FIRTH, HV ; KNIGHT, SJ ; GOLDENBERG, A ; SAUGIER-VEBER, P ; PFUNDT, R ; VISSERS, LE ; DESTRÉE, A ; GRISART, B ; ROOMS, L ; AA, N Van d. ; FIELD, M ; HACKETT, A ; BELL, K ; NOWACZYK, MJ ; MANCINI, GM ; PODDIGHE, PJ ; SCHWARTZ, CE ; ROSSI, E ; DE GREGORI, M ; ANTONACCI-FULTON, LL ; MCLELLAN, MD 2. ; GARRETT, JM ; WIECHERT, MA ; MINER, TL ; CROSBY, S ; CICCONE, R ; WILLATT, L ; RAUCH, A ; ZENKER, M ; ARADHYA, S ; MANNING, MA ; STROM, TM ; WAGENSTALLER, J ; KREPISCHI-SANTOS, AC ; VIANNA-MORGANTE, AM ; ROSENBERG, C ; PRICE, SM ; STEWART, H ; SHAW-SMITH, C ; BRUNNER, HG ; WILKIE, AO ; VELTMAN, JA ; ZUFFARDI, O ; EICHLER, EE ; VRIES, BB de: Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 45(11) (2008), S. 710–720.
- [77] KOOLEN, DA ; VISSERS, LE ; PFUNDT, R ; LEEUW, N de ; KNIGHT, SJ ; REGAN, R ; KOOY, RF ; REYNIERS, E ; ROMANO, C ; FICHERA, M ; SCHINZEL, A ; BAUMER, A ; ANDERLID, BM ; SCHOUMANS, J ; KNOERS, NV ; KESSEL, AG van ; SISTERMANS, EA ; VELTMAN, JA ; BRUNNER, HG ; VRIES, BB de: A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet.* 38(9) (2006), S. 999–1001.
- [78] KOOLEN, DA ; VRIES, BBA de: (Updated 2010). 17q21.31 Microdeletion Syndrome. In: *GeneReviews at GeneTests Medical Genetics Information Resource* (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2012. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed 03.08.2012.
- [79] KREPISCHI-SANTOS, AC ; VIANNA-MORGANTE, AM ; JEHEE, FS ; PASSOS-BUENO, MR ; KNJNENBURG, J ; SZUHAI, K ; SLOOS, W ; MAZZEU, JF ; KOK, F ; CHEROKI, C ; OTTO, PA ; MINGRONI-NETTO, RC ; VARELA, M ; KOIFFMANN, C ; KIM, CA ; BERTOLA, DR ; PEARSON, PL ; ROSENBERG, C: Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. *Cytogenet Genome Res.* 115(3-4) (2006), S. 254–261.
- [80] LAMONT, MA ; DENNIS, NR ; SEABRIGHT, M: Chromosome abnormalities in pupils attending ESN/M schools. *Arch Dis Child.* 61 (1986), S. 223–226.
- [81] LE MEUR, N ; HOLDER-ESPINASSE, M ; JAILLARD, S ; GOLDENBERG, A ; JORIOT, S ; AMATI-BONNEAU, P ; GUICHET, A ; BARTH, M ; CHAROLLAIS, A ; JOURNAL, H ; AUVIN, S ; BOUCHER, C ; KERCKAERT, JP ; DAVID, V ; MANOUVRIER-HANU, S ; SAUGIER-VEBER, P ; FRÉBOURG, T ; DUBOURG, C ; ANDRIEUX, J ; BONNEAU, D: MEF2C haploinsufficiency caused by either microdeletion of the 5q14.3 region or mutation is responsible for severe mental retardation with stereotypic movements, epilepsy and/or cerebral malformations. *J Med Genet.* 47(1) (2010), S. 22–29.
- [82] LEE, AS ; GUTIÉRREZ-ARCELUS, M ; PERRY, GH ; VALLENDER, EJ ; JOHNSON, WE ; MILLER, GM ; KORBEL, JO ; LEE, C: Analysis of copy number variation in the rhesus macaque genome

identifies candidate loci for evolutionary and human disease studies. *Hum Mol Genet.* 17(8) (2008), S. 1127–1136.

- [83] LEE, C ; IAFRATE, AJ ; BROTHMAN, AR: Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet.* 39 (2007), S. 48–54.
- [84] LEONARD, H ; WEN, X: The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 8(3) (2002), S. 117–134.
- [85] LICHTER, P ; JOOS, S ; BENTZ, M ; LAMPEL, S: Comparative genomic hybridization: uses and limitations. *Semin Hematol.* 37(4) (2000), S. 348–357.
- [86] LIGT, J de ; WILLEMSSEN, MH ; BON, BW van ; KLEEFSTRA, T ; YNTEMA, HG ; KROES, T ; SILFHOUT, AT Vulto-van ; KOOLEN, DA ; VRIES, P de ; GILISSEN, C ; ROSARIO, M del ; HOISCHEN, A ; SCHEFFER, H ; VRIES, BB de ; BRUNNER, HG ; VELTMAN, JA ; VISSERS, LE: Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 15;367(20) (2012), S. 1921–1929.
- [87] LIVADAS, S ; MAVROU, A ; SOFOCLEOUS, C ; VLIET-CONSTANTINIDOU, C van ; DRACOPOULOU, M ; DACOU-VOUTETAKIS, C: Gonadoblastoma in a patient with del(9)(p22) and sex reversal: report of a case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet.* 143(2) (2003), S. 174–177.
- [88] LU, X ; SHAW, CA ; PATEL, A ; LI, J ; COOPER, ML ; WELLS, WR ; SULLIVAN, CM ; SAHOO, T ; YATSENKO, SA ; BACINO, CA ; STANKIEWICZ, P ; OU, Z ; CHINAULT, AC ; BEAUDET, AL ; LUPSKI, JR ; CHEUNG, SW ; WARD, PA: Clinical implementation of chromosomal microarray analysis: summary of 2513 postnatal cases. *PLoS One.* 28;2(3) (2007), S. e327.
- [89] LUKUSA, T ; FRYNS, JP: Pure distal monosomy 10q26 in a patient displaying clinical features of Prader-Willi syndrome during infancy and distinct behavioural phenotype in adolescence. *Genet Couns.* 11(2) (2000), S. 119–126.
- [90] LYBAEK, H ; MEZA-ZEPEDA, LA ; KRESSE, SH ; HØYSAETER, T ; STEEN, VM ; HOUGE, G: Array-CGH fine mapping of minor and cryptic HR-CGH detected genomic imbalances in 80 out of 590 patients with abnormal development. *Eur J Hum Genet.* 16(11) (2008), S. 1318–1328.
- [91] MANOLAKOS, E ; VETRO, A ; KEFALAS, K ; RAPTI, SM ; LOUZOU, E ; GARAS, A ; KITSOS, G ; VASILEIADIS, L ; TSOPLOU, P ; ELEFThERIADES, M ; PEITSIDIS, P ; ORRU, S ; LIEHR, T ; PETERSEN, MB ; THOMAIDIS, L: The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. *Mol Cytogenet.* 3 (2010), S. 22.
- [92] MAZZONE, L ; VASSENA, L ; RUTA, L ; MUGNO, D ; GALES, O ; FICHERA, M: Brief Report: Peculiar Evolution of Autistic Behaviors in Two Unrelated Children with Brachidactyly-Mental Retardation Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 42(10) (2012), S. 2202–2207.
- [93] MCCARTHY, SE ; MAKAROV, V ; KIROV, G ; ADDINGTON, AM ; MCCLELLAN, J ; YOON, S ; PERKINS, DO ; DICKEL, DE ; KUSENDA, M ; KRASTOSHEVSKY, O ; KRAUSE, V ; KUMAR, RA ; GROZEVA, D ; MALHOTRA, D ; WALSH, T ; ZACKAI, EH ; KAPLAN, P ; GANESH, J ; KRANTZ, ID ; SPINNER, NB ; ROCCANOVA, P ; BHANDARI, A ; PAVON, K ; LAKSHMI, B ; LEOTTA, A ; KENDALL, J ; LEE, YH ; VACIC, V ; GARY, S ; IAKOUCHEVA, LM ; CROW, TJ ; CHRISTIAN, SL ; LIEBERMAN, JA ; STROUP, TS ; LEHTIMÄKI, T ; PUURA, K ; HALDEMAN-ENGLERT, C ;

- PEARL, J ; GOODELL, M ; WILLOUR, VL ; DEROSSE, P ; STEELE, J ; KASSEM, L ; WOLFF, J ; CHITKARA, N ; MCMAHON, FJ ; MALHOTRA, AK ; POTASH, JB ; SCHULZE, TG ; NÖTHEN, MM ; CICHON, S ; RIETSCHER, M ; LEIBENLUFT, E ; KUSTANOVICH, V ; LAJONCHERE, CM ; SUTCLIFFE, JS ; SKUSE, D ; GILL, M ; GALLAGHER, L ; MENDELL, NR ; CONSORTIUM, Wellcome Trust Case C. ; CRADDOCK, N ; OWEN, MJ ; O'DONOVAN, MC ; SHAIKH, TH ; SUSSER, E ; DELISI, LE ; SULLIVAN, PF ; DEUTSCH, CK ; RAPOPORT, J ; LEVY, DL ; KING, MC ; SEBAT, J: Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet.* 41(11) (2009), S. 1223–1227.
- [94] McMULLAN, DJ ; BONIN, M ; HEHIR-KWA, JY ; VRIES, BB de ; DUFKE, A ; RATTENBERRY, E ; STEEHOUWER, M ; MORUZ, L ; PFUNDT, R ; LEEUW, N de ; RIESS, A ; ALTUG-TEBER, O ; ENDERS, H ; SINGER, S ; GRASSHOFF, U ; WALTER, M ; WALKER, JM ; LAMB, CV ; DAVISON, EV ; BRUETON, L ; RIESS, O ; VELTMAN, JA: Molecular karyotyping of patients with unexplained mental retardation by SNP arrays: a multicenter study. *Hum Mutat.* 30(7) (2009), S. 1082–1092.
- [95] MEFFORD, HC ; CLAUIN, S ; SHARP, AJ ; MOLLER, RS ; ULLMANN, R ; KAPUR, R ; PINKEL, D ; COOPER, GM ; VENTURA, M ; ROPERS, HH ; TOMMERUP, N ; EICHLER, EE ; BELLANNE-CHANTELOT, C: Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy. *Am J Hum Genet.* 81(5) (2007), S. 1057–1069.
- [96] MEFFORD, HC ; SHARP, AJ ; BAKER, C ; ITSARA, A ; JIANG, Z ; BUYSSE, K ; HUANG, S ; MALONEY, VK ; CROLLA, JA ; BARALLE, D ; COLLINS, A ; MERCER, C ; NORGA, K ; RAVEL, T de ; DEVRIENDT, K ; BONGERS, EM ; LEEUW, N de ; REARDON, W ; GIMELLI, S ; BENA, F ; HENNEKAM, RC ; MALE, A ; GAUNT, L ; CLAYTON-SMITH, J ; SIMONIC, I ; PARK, SM ; MEHTA, SG ; NIK-ZAINAL, S ; WOODS, CG ; FIRTH, HV ; PARKIN, G ; FICHERA, M ; REITANO, S ; LO GIUDICE, M ; LI, KE ; CASUGA, I ; BROOMER, A ; CONRAD, B ; SCHWERZMANN, M ; RÄBER, L ; GALLATI, S ; STRIANO, P ; COPPOLA, A ; TOLMIE, JL ; TOBIAS, ES ; LILLEY, C ; ARMENGOL, L ; SPYSSCHAERT, Y ; VERLOO, P ; DE COENE, A ; GOOSSENS, L ; MORTIER, G ; SPELEMAN, F ; BINSBERGEN, E van ; NELEN, MR ; HOCHSTENBACH, R ; POOT, M ; GALLAGHER, L ; GILL, M ; MCCLELLAN, J ; KING, MC ; REGAN, R ; SKINNER, C ; STEVENSON, RE ; ANTONARAKIS, SE ; CHEN, C ; ESTIVILL, X ; MENTEN, B ; GIMELLI, G ; GRIBBLE, S ; SCHWARTZ, S ; SUTCLIFFE, JS ; WALSH, T ; KNIGHT, SJ ; SEBAT, J ; ROMANO, C ; SCHWARTZ, CE ; VELTMAN, JA ; VRIES, BB de ; VERMEESCH, JR ; BARBER, JC ; WILLATT, L ; TASSABEHJI, M ; EICHLER, EE: Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med.* 359(16) (2008), S. 1685–1699.
- [97] MENTEN, B ; MAAS, N ; THIENPONT, B ; BUYSSE, K ; VANDESOMPELE, J ; MELOTTE, C ; RAVEL, T de ; VAN VOOREN, S ; BALIKOVA, I ; BACKX, L ; JANSSENS, S ; DE PAEPE, A ; DE MOOR, B ; MOREAU, Y ; MARYNEN, P ; FRYNS, JP ; MORTIER, G ; DEVRIENDT, K ; SPELEMAN, F ; VERMEESCH, JR: Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports. *J Med Genet.* 43(8) (2006), S. 625–633.
- [98] MILLER, DT ; ADAM, MP ; ARADHYA, S ; BIESECKER, LG ; BROTHMAN, AR ; CARTER, NP ; CHURCH, DM ; CROLLA, JA ; EICHLER, EE ; EPSTEIN, CJ ; FAUCETT, WA ; FEUK, L ; FRIEDMAN, JM ; HAMOSH, A ; JACKSON, L ; KAMINSKY, EB ; KOK, K ; KRANTZ, ID ; KUHN,

- RM ; LEE, C ; OSTELL, JM ; ROSENBERG, C ; SCHERER, SW ; SPINNER, NB ; STAVROPOULOS, DJ ; TEPPERBERG, JH ; THORLAND, EC ; VERMEESCH, JR ; WAGGONER, DJ ; WATSON, MS ; MARTIN, CL ; LEDBETTER, DH: Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 86(5) (2010), S. 749–764.
- [99] MING, JE ; GEIGER, E ; JAMES, AC ; CIPRERO, KL ; NIMMAKAYALU, M ; ZHANG, Y ; HUANG, A ; VADDI, M ; RAPPAPORT, E ; ZACKAI, EH ; SHAIKH, TH: Rapid detection of submicroscopic chromosomal rearrangements in children with multiple congenital anomalies using high density oligonucleotide arrays. *Hum Mutat.* 27(5) (2006), S. 467–473.
- [100] MIYAKE, N ; SHIMOKAWA, O ; HARADA, N ; SOSONKINA, N ; OKUBO, A ; KAWARA, H ; OKAMOTO, N ; KUROSAWA, K ; KAWAME, H ; IWAKOSHI, M ; KOSHO, T ; FUKUSHIMA, Y ; MAKITA, Y ; YOKOYAMA, Y ; YAMAGATA, T ; KATO, M ; HIRAKI, Y ; NOMURA, M ; YOSHIURA, K ; KISHINO, T ; OHTA, T ; MIZUGUCHI, T ; NIKAWA, N ; MATSUMOTO, N: BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet A.* 140(3) (2006), S. 205–211.
- [101] MÄNNIK, K ; PARKEL, S ; PALTA, P ; ZILINA, O ; PUUSEPP, H ; ESKO, T ; MÄGI, R ; NÕUKAS, M ; VEIDENBERG, A ; NELIS, M ; METSPALU, A ; REMM, M ; OUNAP, K ; KURG, A: A parallel SNP array study of genomic aberrations associated with mental retardation in patients and general population in Estonia. *Eur J Med Genet.* 54(2) (2011), S. 136–143.
- [102] MOHRMANN, I ; GILLESSEN-KAESBACH, G ; SIEBERT, R ; CALIEBE, A ; HELLENBROICH, Y: A de novo 0.57 Mb microdeletion in chromosome 11q13.1 in a patient with speech problems, autistic traits, dysmorphic features and multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Med Genet.* 54(4) (2011), S. 461–464.
- [103] MOLESKY, MG: Chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Neonatal Netw.* 30(5) (2011), S. 304–311.
- [104] MORRIS, B ; ETOUBLEAU, C ; BOURTHOUMIEU, S ; REYNAUD-PERRINE, S ; LAROCHE, C ; LEBBAR, A ; YARDIN, C ; ELSEA, SH: Dose dependent expression of HDAC4 causes variable expressivity in a novel inherited case of brachydactyly mental retardation syndrome. *Am J Med Genet A.* 158A(8) (2012), S. 2015–2020.
- [105] MURKEN, J ; GRIMM, T ; HOLINSKI-FEDER, E: Taschenlehrbuch Humangenetik. Kapitel 1: Grundlagen der Genetik: Aufbau des Genoms und Weitergabe der genetischen Information von Poeggel, G und Meitinger, T. 7. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. (2006), S. 14–15.
- [106] NAKAYAMA, J ; FU, YH ; CLARK, AM ; NAKAHARA, S ; HAMANO, K ; IWASAKI, N ; MATSUI, A ; ARINAMI, T ; PTÁČEK, LJ: A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Ann Neurol.* 52(5) (2002), S. 654–657.
- [107] NEVELING, K ; HOISCHEN, A: Exom-Sequenzierung zur Identifizierung von Krankheitsgenen. *Medgen.* 24 (2012), S. 4–11.
- [108] NEWMAN, WG ; HAMILTON, S ; AYRES, J ; SANGHERA, N ; SMITH, A ; GAUNT, L ; DAVIES, LM ; CLAYTON-SMITH, J: Array comparative genomic hybridization for diagnosis of developmental delay: an exploratory cost-consequences analysis. *Clin Genet.* 71(3) (2007), S. 254–259.

- [109] NOVARA, F ; BERI, S ; GIORDA, R ; ORTIBUS, E ; NAGESHAPPA, S ; DARRA, F ; DALLA BERNARDINA, B ; ZUFFARDI, O ; VAN ESCH, H: Refining the phenotype associated with MEF2C haploinsufficiency. *Clin Genet.* 78(5) (2010), S. 471–477.
- [110] NOWAKOWSKA, BA ; OBERSZTYN, E ; SZYMAŃSKA, K ; BEKIEŚSKA-FIGATOWSKA, M ; XIA, Z ; RICKS, CB ; BOCIAN, E ; STOCKTON, DW ; SZCZĄUBA, K ; NAWARA, M ; PATEL, A ; SCOTT, DA ; CHEUNG, SW ; BOHAN, TP ; STANKIEWICZ, P: Severe mental retardation, seizures, and hypotonia due to deletions of MEF2C. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 153B(5) (2010), S. 1042–1051.
- [111] OMMEN, GJ van: Frequency of new copy number variation in humans. *Nat Genet.* 37(4) (2005), S. 333–334.
- [112] ONEDA, B ; RAUCH, A: Molekulare Karyotypisierung in der Diagnostik neurokognitiver Entwicklungsstörungen. *Medgen.* 24 (2012), S. 94–98.
- [113] OU, Z ; BERG, JS ; YONATH, H ; ENCISO, VB ; MILLER, DT ; PICKER, J ; LENZI, T ; KEEGAN, CE ; SUTTON, VR ; BELMONT, J ; CHINAULT, AC ; LUPSKI, JR ; CHEUNG, SW ; ROEDER, E ; PATEL, A: Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. *Genet Med.* 10(4) (2008), S. 267–277.
- [114] OUNAP, K ; UIBO, O ; ZORDANIA, R ; KIHIO, L ; ILUS, T ; OIGLANE-SHLIK, E ; BARTSCH, O: Three patients with 9p deletions including DMRT1 and DMRT2: a girl with XY complement, bilateral ovotestes, and extreme growth retardation, and two XX females with normal pubertal development. *Am J Med Genet A.* 130A(4) (2004), S. 415–423.
- [115] PANI, AM ; HOBART, HH ; MORRIS, CA ; MERVIS, CB ; BRAY-WARD, P ; KIMBERLEY, KW ; RIOS, CM ; CLARK, RC ; GULBRONSON, MD ; GOWANS, GC ; GREGG, RG: Genome rearrangements detected by SNP microarrays in individuals with intellectual disability referred with possible Williams syndrome. *PLoS One.* 5(8) (2010), S. e12349.
- [116] PERNE, AM: Einfluss der Genkopiezahlvariation der beta-Defensine drei und vier auf die Inzidenz der Sepsis. *Med. Diss. Bonn.* (2010)
- [117] PINKEL, D ; SEGRAVES, R ; SUDAR, D ; CLARK, S ; POOLE, I ; KOWBEL, D ; COLLINS, C ; KUO, WL ; CHEN, C ; ZHAI, Y ; DAIRKEE, SH ; LJUNG, BM ; GRAY, JW ; ALBERTSON, DG: High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet.* 20 (1998), S. 207–211.
- [118] PÖLITZ, A: Hochauflösende Array-CGH-Analysen zum Nachweis submikroskopischer Aberrationen bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS). *Mathemat.-naturwissenschaftl. Diss. Düsseldorf.* (2010)
- [119] PORTNOÏ, MF: Microduplication 22q11.2: a new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet.* 52(2-3) (2009), S. 88–93.
- [120] PORTNOÏ, MF ; LEBAS, F ; GRUCHY, N ; ARDALAN, A ; BIRAN-MUCIGNAT, V ; MALAN, V ; FINKEL, L ; ROGER, G ; DUCROCQ, S ; GOLD, F ; TAILLEMITE, JL ; MARLIN, S: 22q11.2 duplication syndrome: two new familial cases with some overlapping features with DiGeorge/velocardiofacial syndromes. *Am J Med Genet A.* 137(1) (2005), S. 47–51.

- [121] QIAO, Y ; HARVARD, C ; TYSON, C ; LIU, X ; FAWCETT, C ; PAVLIDIS, P ; HOLDEN, JJ ; LEWIS, ME ; RAJCAN-SEPAROVIC, E: Outcome of array CGH analysis for 255 subjects with intellectual disability and search for candidate genes using bioinformatics. *Hum Genet.* 128(2) (2010), S. 179–194.
- [122] RAUCH, A: Genetik der mentalen Retardierung und Intelligenzminderung. *Pädiatrie.* 6 (2010), S. 10–14.
- [123] RAUCH, A: Next-Generation-Sequenzierung: Ein Quantensprung in der Aufklärung genetischer Erkrankungen. *Schweiz Med Forum.* 12(3) (2012), S. 44–46.
- [124] RAUCH, A ; WIECZOREK, D ; GRAF, E ; WIELAND, T ; ENDELE, S ; SCHWARZMAYR, T ; ALBRECHT, B ; BARTHOLDI, D ; BEYGO, J ; DI DONATO, N ; DUFKE, A ; CREMER, K ; HEMPEL, M ; HORN, D ; HOYER, J ; JOSET, P ; RÖPKE, A ; MOOG, U ; RIESS, A ; THIEL, CT ; TZSCHACH, A ; WIESENER, A ; WOHLLEBER, E ; ZWEIER, C ; EKICI, AB ; ZINK, AM ; RUMP, A ; MEISINGER, C ; GRALLERT, H ; STICHT, H ; SCHENCK, A ; ENGELS, H ; RAPPOLD, G ; SCHRÖCK, E ; WIEACKER, P ; RIESS, O ; MEITINGER, T ; REIS, A ; STROM, TM: Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet.* 380(9854) (2012), S. 1674–1682.
- [125] RAVEL, TJ de ; DEVRIENDT, K ; FRYNS, JP ; VERMEESCH, JR: What’s new in karyotyping? The move towards array comparative genomic hybridisation (CGH). *Eur J Pediatr.* 166(7) (2007), S. 637–643.
- [126] READ, A ; DONNAI, D: *Angewandte Humangenetik*, de Gryter. (2008)
- [127] REDON, R ; ISHIKAWA, S ; FITCH, KR ; FEUK, L ; PERRY, GH ; ANDREWS, TD ; FIEGLER, H ; SHAPERO, MH ; CARSON, AR ; CHEN, W ; CHO, EK ; DALLAIRE, S ; FREEMAN, JL ; GONZÁLEZ, JR ; GRATACÒS, M ; HUANG, J ; KALAITZOPOULOS, D ; KOMURA, D ; MACDONALD, JR ; MARSHALL, CR ; MEI, R ; MONTGOMERY, L ; NISHIMURA, K ; OKAMURA, K ; SHEN, F ; SOMERVILLE, MJ ; TCHINDA, J ; VALSESIA, A ; WOODWARK, C ; YANG, F ; ZHANG, J ; ZERJAL, T ; ZHANG, J ; ARMENGOL, L ; CONRAD, DF ; ESTIVILL, X ; TYLER-SMITH, C ; CARTER, NP ; ABURATANI, H ; LEE, C ; JONES, KW ; SCHERER, SW ; HURLES, ME: Global variation in copy number in the human genome. *Nature.* 444(7118) (2006), S. 444–454.
- [128] REUTLINGER, C ; HELBIG, I ; GAWELCZYK, B ; SUBERO, JI ; TÖNNIES, H ; MUHLE, H ; FINSTERWALDER, K ; VERMEER, S ; PFUNDT, R ; SPERNER, J ; STEFANOVA, I ; GILLESSEN-KAESBACH, G ; SPICZAK, S von ; BAALLEN, A van ; BOOR, R ; SIEBERT, R ; STEPHANI, U ; CALIEBE, A: Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia.* 51(9) (2010), S. 1870–1873.
- [129] RICHARDS, EG ; ZAVERI, HP ; WOLF, VL ; KANG, SH ; SCOTT, DA: Delineation of a less than 200 kb minimal deleted region for cardiac malformations on chromosome 7p22. *Am J Med Genet A.* 55A(7) (2011), S. 1729–1734.
- [130] ROELVELD, N ; ZIELHUIS, GA ; GABREËLS, F: The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 39 (1997), S. 125–132.

- [131] ROPERS, HH: Molecular basis of hereditary cognitive disorders. Research Report from Webservice - Max Planck Institute for Molecular Genetics. (2004)
- [132] ROPERS, HH ; HAMEL, BC: X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet.* 6 (2005), S. 46–57.
- [133] ROSA, RF ; ZEN, PR ; RICACHINEVSKY, CP ; PILLA, CB ; PEREIRA, VL ; ROMAN, T ; VARELLA-GARCIA, M ; PASKULIN, GA: 22q11.2 duplication and congenital heart defects. *Arq Bras Cardiol.* 93(4) (2009), S. 55–57.
- [134] ROSENBERG, C ; KNIJNENBURG, J ; BAKKER, E ; VIANNA-MORGANTE, AM ; SLOOS, W ; OTTO, PA ; KRIEK, M ; HANSSON, K ; KREPISCHI-SANTOS, ACV ; FIEGLER, H ; CARTER, NP ; BIJLSMA, EK ; HAERINGEN, A van ; SZUHAI, K ; TANKE, HJ: Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *Letters to JMG. J Med Genet.* 43 (2006), S. 180–186.
- [135] ROSENFELD, JA ; COPPINGER, J ; BEJJANI, BA ; GIRIRAJAN, S ; EICHLER, EE ; SHAFFER, LG ; BALLIF, BC: Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. *J Neurodev Disord.* 2(1) (2010), S. 26–38.
- [136] S2-LEITLINIE: *Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V., Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. Med Genet.* 23, 281-323. 2011
- [137] SAKIMURA, K ; KUTSUWADA, T ; ITO, I ; MANABE, T ; TAKAYAMA, C ; KUSHIYA, E ; YAGI, T ; AIZAWA, S ; INOUE, Y ; SUGIYAMA, H ; MISHINA, M: Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Nature.* 373 (1995), S. 151–155.
- [138] SCHERER, SW ; LEE, C ; BIRNEY, E ; ALTSHULER, DM ; EICHLER, EE ; CARTER, NP ; HURLES, ME ; FEUK, L: Challenges and standards in integrating surveys of structural variation. *Nat Genet.* 39 (2007), S. 7–15.
- [139] SCHOUMANS, J ; RUIVENKAMP, C ; HOLMBERG, E ; KYLLERMAN, M ; ANDERLID, BM ; NORDENSKJÖLD, M: Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet.* 42(9) (2005), S. 699–705.
- [140] SCHUFFENHAUER, S: Klinische Zytogenetik-gestern, heute, morgen: ein Überblick. *Med Genet.* 11 (1999), S. 354–358.
- [141] SEBAT, J ; LAKSHMI, B ; MALHOTRA, D ; TROGE, J ; LESE-MARTIN, C ; WALSH, T ; YAMROM, B ; YOON, S ; KRASNITZ, A ; KENDALL, J ; LEOTTA, A ; PAI, D ; ZHANG, R ; LEE, YH ; HICKS, J ; SPENCE, SJ ; LEE, AT ; PUURA, K ; LEHTIMÄKI, T ; LEDBETTER, D ; GREGERSEN, PK ; BREGMAN, J ; SUTCLIFFE, JS ; JOBANPUTRA, V ; CHUNG, W ; WARBURTON, D ; KING, MC ; SKUSE, D ; GESCHWIND, DH ; GILLIAM, TC ; YE, K ; WIGLER, M: Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science.* 316(5823) (2007), S. 445–449.
- [142] SEBAT, J ; LAKSHMI, B ; TROGE, J ; ALEXANDER, J ; YOUNG, J ; LUNDIN, P ; MÂNÉR, S ; MASSA, H ; WALKER, M ; CHI, M ; NAVIN, N ; LUCITO, R ; HEALY, J ; HICKS, J ; YE, K ; REINER, A ; GILLIAM, TC ; TRASK, B ; PATTERSON, N ; ZETTERBERG, A ; WIGLER, M:

- Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*. 305(5683) (2004), S. 525–528.
- [143] SEYFFERT, W: Lehrbuch der Genetik , 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag. (2003), S. 1036–1038.
- [144] SHARP, AJ ; LOCKE, DP ; MCGRATH, SD ; CHENG, Z ; BAILEY, JA ; VALLENTE, RU ; PERTZ, LM ; CLARK, RA ; SCHWARTZ, S ; SEGRAVES, R ; OSEROFF, VV ; ALBERTSON, DG ; PINKEL, D ; EICHLER, EE: Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. *Am J Hum Genet*. 77(1) (2005), S. 78–88.
- [145] SHAW-SMITH, C ; REDON, R ; RICKMAN, L ; RIO, M ; WILLATT, L ; FIEGLER, H ; FIRTH, H ; SANLAVILLE, D ; WINTER, R ; COLLEAUX, L ; BOBROW, M ; CARTER, NP: Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet*. 41(4) (2004), S. 241–248.
- [146] SHEVELL, M ; ASHWAL, S ; DONLEY, D ; FLINT, J ; GINGOLD, M ; HIRTZ, D ; MAJNEMER, A ; NOETZEL, M ; SHETH, RD: Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 60(3) (2003), S. 367–380.
- [147] SHIMOJIMA, K ; OKUMURA, A ; MORI, H ; ABE, S ; IKENO, M ; SHIMIZU, T ; YAMAMOTO, T: De novo microdeletion of 5q14.3 excluding MEF2C in a patient with infantile spasms, microcephaly, and agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet A*. 158A(9) (2012), S. 2272–2276.
- [148] SHRIMPTON, AE ; BRADDOCK, BR ; THOMSON, LL ; STEIN, CK ; HOO, JJ: Molecular delineation of deletions on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Clin Genet*. 66(6) (2004), S. 537–544.
- [149] SIEGENTHALER, W ; BLUM, HE: Klinische Pathophysiologie. Kapitel 1.2.: Allgemeine Pathophysiologie. 9. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. (2006), S. 27–29.
- [150] SIGGBERG, L ; ALA-MELLO, S ; JAAKKOLA, E ; KUUSINEN, E ; SCHUIT, R ; KOHLHASE, J ; BÖHM, D ; IGNATIUS, J ; KNUUTILA, S: Array CGH in molecular diagnosis of mental retardation - A study of 150 Finnish patients. *Am J Med Genet A*. 152A(6) (2010), S. 1398–1410.
- [151] SIMONI, M ; WIEACKER, P: Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S: Andrologie-Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg,. (2009), S. 126–128.
- [152] SLAVOTINEK, AM: Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet*. 124(1) (2008), S. 1–17.
- [153] SLAVOTINEK, AM ; ROSENBERG, M ; KNIGHT, S ; GAUNT, L ; FERGUSON, W ; KILLORAN, C ; CLAYTON-SMITH, J ; KINGSTON, H ; CAMPBELL, RHA ; FLINT, J ; DONNAI, D ; BIESECKER, L: Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomers. *J Med Genet*. 36(5) (1999), S. 405–411.

- [154] SNIJDERS, AM ; NOWAK, N ; SEGRAVES, R ; BLACKWOOD, S ; BROWN, N ; CONROY, J ; HAMILTON, G ; HINDLE, AK ; HUEY, B ; KIMURA, K ; LAW, S ; MYAMBO, K ; PALMER, J ; YLSTRA, B ; YUE, JP ; GRAY, JW ; JAIN, AN ; PINKEL, D ; ALBERTSON, DG.: Assembly of microarrays for genomewide measurement of DNA copy number. *Nat Genet.* 29 (2001), S. 263–264.
- [155] SOLINAS-TOLDO, S ; LAMPEL, S ; STILGENBAUER, S ; NICKOLENKO, J ; BENNER, A ; DÖHNER, H ; CREMER, T ; LICHTER, P: Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer.* 4 (1997), S. 399–407.
- [156] Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, <http://www.dgspj.de>[Stand:30.05.2013]
- [157] SPARKES, R ; CHERNOS, J ; DICKE, F: Duplication of the 22q11.2 region associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 15(2) (2005), S. 229–231.
- [158] SPEER, CP ; GAHR, M: Pädiatrie. Kapitel 4: Humangenetik von G. Gillessen-Kaesbach und A.E. Kulozik. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg. (2009), S. 33–64, 261–262.
- [159] SPELEMAN, F ; CRAEN, M ; LEROY, J: De novo terminal deletion 7p22.1-pter in a child without craniosynostosis. *J Med Genet.* 26(8) (1989), S. 528–532.
- [160] STRØMME, P ; HAGBERG, G: Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 42 (2000), S. 76–86.
- [161] THURESSON, AC ; BONDESON, ML ; EDEBY, C ; ELLIS, P ; LANGFORD, C ; DUMANSKI, JP ; ANNERÉN, G: Whole-genome array-CGH for detection of submicroscopic chromosomal imbalances in children with mental retardation. *Cytogenet Genome Res.* 118(1) (2007), S. 1–7.
- [162] Wellcome Trust Sanger Institute, http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@msh_publishing_group/documents/web_document/wtx053180.pdf[Stand: 31.03.2011]
- [163] TUCKER, T ; MONTPETIT, A ; CHAI, D ; CHAN, S ; CHÉNIER, S ; COE, BP ; DELANEY, A ; EYDOUX, P ; LAM, WL ; LANGLOIS, S ; LEMYRE, E ; MARRA, M ; QIAN, H ; ROULEAU, GA ; VINCENT, D ; MICHAUD, JL ; FRIEDMAN, JM: Comparison of genome-wide array genomic hybridization platforms for the detection of copy number variants in idiopathic mental retardation. *BMC Med Genomics.* 4 (2011), S. 25.
- [164] TYSON, C ; HARVARD, C ; LOCKER, R ; FRIEDMAN, JM ; LANGLOIS, S ; LEWIS, ME ; VAN ALLEN, M ; SOMERVILLE, M ; ARBOUR, L ; CLARKE, L ; MCGILIVRAY, B ; YONG, SL ; SIEGEL-BARTEL, J ; RAJCAN-SEPAROVIC, E: Submicroscopic deletions and duplications in individuals with intellectual disability detected by array-CGH. *Am J Med Genet A.* 139(3) (2005), S. 173–185.
- [165] VELTMAN, JA ; SCHOENMAKERS, EF ; EUSSEN, BH ; JANSSEN, I ; MERKX, G ; CLEEF, B van ; RAVENSWAAIJ, CM van ; BRUNNER, HG ; SMEETS, D ; KESSEL, AG van: High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of array-based comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet.* 70(5) (2002), S. 1269–1276.

- [166] VIALARD, F ; OTTOLENGHI, C ; GONZALES, M ; CHOISSET, A ; GIRARD, S ; SIFFROI, JP ; McELREAVEY, K ; VIBERT-GUIGUE, C ; SEBAOUN, M ; JOYÉ, N ; PORTNOÏ, MF ; JAUBERT, F ; FELLOUS, M: Deletion of 9p associated with gonadal dysfunction in 46,XY but not in 46,XX human fetuses. *J Med Genet.* 39(7) (2002), S. 514–518.
- [167] VISSERS, L ; BHATT, S ; JANSSEN, I ; XIA, Z ; LALANI, S ; PFUNDT, R ; DERWINSKA, K ; VRIES, B de ; GILISSEN, C ; HOISCHEN, A ; NESTERUK, M ; WISNIOWIECKA-KOWALNIK, B ; SMYK, M ; BRUNNER, H ; CHEUNG, S ; KESSEL, A van ; VELTMAN, J ; STANKIEWICZ, P: Rare pathogenic microdeletions and tandem duplications are microhomology-mediated and stimulated by local genomic architecture. *Hum. Mol. Genet.* 18(19) (2009), S. 3579–3593.
- [168] VISSERS, LE ; VRIES, BB de ; OSOEGAWA, K ; JANSSEN, IM ; FEUTH, T ; CHOY, CO ; STRAATMAN, H ; VLIET, W van d. ; HUYS, EH ; RIJK, A van ; SMEETS, D ; RAVENSWAAIJ-ARTS, CM van ; KNOERS, NV ; BURGT, I van d. ; JONG, PJ de ; BRUNNER, HG ; KESSEL, AG van ; SCHOENMAKERS, EF ; VELTMAN, JA: Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet.* 73(6) (2003), S. 1261–1270.
- [169] VRIES, BB de ; PFUNDT, R ; LEISINK, M ; KOOLEN, DA ; VISSERS, LE ; JANSSEN, IM ; REIJMERSDAL, S ; NILLESEN, WM ; HUYS, EH ; LEEUW, N ; SMEETS, D ; SISTERMANS, EA ; FEUTH, T ; RAVENSWAAIJ-ARTS, CM van ; KESSEL, AG van ; SCHOENMAKERS, EF ; BRUNNER, HG ; VELTMAN, JA: Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet.* 77(4) (2005), S. 606–616.
- [170] VRIES, BB de ; WHITE, SM ; KNIGHT, SJ ; REGAN, R ; HOMFRAY, T ; YOUNG, ID ; SUPER, M ; McKEOWN, C ; SPLITT, M ; QUARRELL, OW ; TRAINER, AH ; NIERMEIJER, MF ; MALCOLM, S ; FLINT, J ; HURST, JA ; WINTER, RM: Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet.* 38(3) (2001), S. 145–150.
- [171] WAGENSTALLER, J ; SPRANGER, S ; LORENZ-DEPIEREUX, B ; KAZMIERCZAK, B ; NATHRATH, M ; WAHL, D ; HEYE, B ; GLASER, D ; LIEBSCHER, V ; MEITINGER, T ; STROM, TM: Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation. *Am J Hum Genet.* 81(4) (2007), S. 768–779.
- [172] WAGGONER, DJ ; CHOW, CK ; DOWTON, SB ; WATSON, MS: Partial monosomy of distal 10q: three new cases and a review. *Am J Med Genet.* 86(1) (1999), S. 1–5.
- [173] WEICHERT, J ; SCHRÖER, A ; AMARI, F ; SIEBERT, R ; CALIEBE, A ; NAGEL, I ; GILLESSEN-KAESBACH, G ; MOHRMANN, I ; HELLENBROICH, Y: A 1Mb-sized microdeletion Xq26.2 encompassing the GPC3 gene in a fetus with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. Report, antenatal findings and review. *Eur J Med Genet.* 54(3) (2011), S. 343–347.
- [174] WEISS, LA ; SHEN, Y ; KORN, JM ; ARKING, DE ; MILLER, DT ; FOSSDAL, R ; SAEMUNDSEN, E ; STEFANSSON, H ; FERREIRA, MA ; GREEN, T ; PLATT, OS ; RUDERFER, DM ; WALSH, CA ; ALTSHULER, D ; CHAKRAVARTI, A ; TANZI, RE ; STEFANSSON, K ; SANTANGELO, SL ; GUSELLA, JF ; SKLAR, P ; WU, BL ; DALY, MJ; Ph.D. for the Autism C.: Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med.* 358(7) (2008), S. 667–675.

- [175] WENTZEL, C ; FERNSTRÖM, M ; OHRNER, Y ; ANNERÉN, G ; THURESSON, AC: Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet.* 51(6) (2008), S. 501–510.
- [176] WESSENDORF, S ; FRITZ, B ; WROBEL, G ; NESSLING, M ; LAMPEL, S ; GOETTEL, D ; KUEPPER, M ; JOOS, S ; HOPMAN, T ; KOKOCINSKI, F ; DOHNER, H ; BENTZ, M ; SCHWAENEN, C ; LICHTER, P: Automated screening for genomic imbalances using matrix-based comparative genomic hybridization. *Lab Invest.* 82 (2002), S. 47–60.
- [177] WONG, KK ; LEEUW, RJ de ; DOSANJH, NS ; KIMM, LR ; CHENG, Z ; HORSMAN, DE ; MACAULAY, C ; NG, RT ; BROWN, CJ ; EICHLER, EE ; LAM, WL: A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome. *Am J Hum Genet.* 80(1) (2007), S. 91–104.
- [178] XIANG, B ; LI, A ; VALENTIN, D ; NOWAK, NJ ; ZHAO, H ; LI, P: Analytical and clinical validity of whole-genome oligonucleotide array comparative genomic hybridization for pediatric patients with mental retardation and developmental delay. *Am J Med Genet A.* 146A(15) (2008), S. 1942–1954.
- [179] YOBB, TM ; SOMERVILLE, MJ ; WILLATT, L ; FIRTH, HV ; HARRISON, K ; MACKENZIE, J ; GALLO, N ; MORROW, BE ; SHAFFER, LG ; BABCOCK, M ; CHERNOS, J ; BERNIER, F ; SPRYSK, K ; CHRISTIANSEN, J ; HAASE, S ; ELYAS, B ; LILLEY, M ; BAMFORTH, S ; MCDERMID, HE: Microduplication and triplication of 22q11.2: A highly variable syndrome. *Am J Hum Genet.* 76 (2005), S. 865–876.
- [180] YU, S ; BITTEL, DC ; KIBIRYEVA, N ; ZWICK, DL ; COOLEY, LD: Validation of the Agilent 244K oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization platform for clinical cytogenetic diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 132(3) (2009), S. 349–360.
- [181] ZWEIER, M ; GREGOR, A ; ZWEIER, C ; ENGELS, H ; STICHT, H ; WOHLLEBER, E ; BIJLSMA, EK ; HOLDER, SE ; ZENKER, M ; ROSSIER, E ; GRASSHOFF, U ; JOHNSON, DS ; ROBERTSON, L ; FIRTH, HV ; KRAUS, C ; EKICI, AB ; REIS, A ; RAUCH, A: Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. *Hum Mutat.* 31(6) (2010), S. 722–733.

Teil VII

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Einteilung der Intelligenzminderung nach der WHO-Klassifikation	1
Tab. 2:	Prävalenz der Intelligenzminderung	2
Tab. 3:	Ursachen angeborener Intelligenzminderung	2
Tab. 4:	Auflösungsvermögen ausgewählter zytogenetischer Darstellungsmethoden	7
Tab. 5:	Checkliste für Patienten mit submikroskopischen subtelomerischen Veränderungen	20
Tab. 6:	Übersicht des Studienkollektivs	23
Tab. 7:	Vergleich der Häufigkeit von klinischen Auffälligkeiten in den Patientengruppen mit auffälligem bzw. unauffälligem Array-CGH-Befund	26
Tab. 8:	Auswahl von Patienten mit einer Deletion 2q37 aus DECIPHER	80-81
Tab. 9:	Übersicht über die bisherigen Studien zur Detektionsrate von genomweiten Array-CGHs bei Patienten mit Intelligenzminderung, bei denen zuvor keine Auffälligkeiten in der zytogenetischen Untersuchung nachweisbar waren	121-123
Tab. 10:	Übersicht aller Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund in dieser Studie	124-129

Teil VIII

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Karyogramm einer weiblichen Patientin nach G-Bänderung	5
Abb. 2:	FISH-Diagnostik: Detektion einer Deletion in der DiGeorge-Region	7
Abb. 3:	Prinzip der konventionellen CGH-Analyse	8
Abb. 4:	Prinzip der Array-CGH-Analyse	9
Abb. 5:	Array-CGH-Untersuchung: arr 17p11.2 (16,473,261-20,158,498)x3 (NCBI Build 36.1)	10
Abb. 6:	Zusammensetzung des Studienkollektivs	25
Abb. 7:	Häufigkeit von Dysmorphiezeichen im Bereich der Augen innerhalb der drei Patientengruppen	27
Abb. 8:	Häufigkeit von Dysmorphiezeichen im Bereich der Nase innerhalb der drei Patientengruppen	27
Abb. 9:	Häufigkeit von Dysmorphiezeichen im Bereich des Mundes innerhalb der drei Patientengruppen	28
Abb. 10:	Häufigkeit von Auffälligkeiten bezüglich der Gesichtsform innerhalb der drei Patientengruppen	28
Abb. 11:	Ausmaß der Intelligenzminderung innerhalb der drei Patientengruppen	29
Abb. 12:	Ausmaß der motorischen Entwicklungsverzögerung innerhalb der drei Patientengruppen	29
Abb. 13:	Ausmaß der Sprachentwicklungsverzögerung innerhalb der drei Patientengruppen	30
Abb. 14:	Ausmaß der Entwicklungsverzögerung bezüglich des Sprachverständnisses innerhalb der drei Patientengruppen	30
Abb. 15:	Nikotinkonsum während der Schwangerschaft innerhalb der drei Patientengruppen	31
Abb. 16:	Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft innerhalb der drei Patientengruppen	31
Abb. 17:	Alter der Mutter zum Geburtszeitpunkt innerhalb der drei Patientengruppen	32

Abb. 18 a, b:	Frontal- und Profilfoto der elfjährigen Patientin, bei der eine Deletion 9pter → 9p23 sowie eine Duplikation 15q25.3 → qter nachgewiesen wurde	33
Abb. 19 a, b:	Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 9pter-p23 (0 Mb→11,5 Mb) x1, 15q25.3-qter (83,5 Mb→100 Mb) x3 (NCBI Build 35)	35
Abb. 20:	Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 17q21.31 (41,088 Mb→41,566 Mb)x1 (NCBI Build 35)	37
Abb. 21 a, b:	Frontal- und Profilfoto des zwölfjährigen Patienten, bei dem eine Duplikation 3p21.32p21.2 nachgewiesen wurde	38
Abb. 22:	Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 3p21.32p21.2 (42,993 Mb→53,580 Mb)x3 (NCBI Build 35)	39
Abb. 23:	Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 1q21.1 (144,527 Mb→147,499 Mb)x1 (NCBI Build 36)	41
Abb. 24 a, b:	Frontal- und Profilfoto des fünfjährigen Patienten, bei dem eine Deletion 4p13p12 nachgewiesen wurde	42
Abb. 25:	Array-CGH-Untersuchung: arr cgh 4p13p12 (45,542 Mb→47,258 Mb)x1 (NCBI Build 36)	43
Abb. 26 a, b:	Frontal- und Profilfoto des 21-jährigen Patienten, bei dem eine Mikrodeletion 11q13.1 nachgewiesen wurde	44
Abb. 27:	Array-CGH-Untersuchung: arr 11q13.1 (64,115,241-64,684,501)x1 (NCBI Build 36)	45
Abb. 28 a-j:	Das cMRT des Patienten zeigt eine Balkenagenesie, einen Hydrozephalus internus sowie eine frontale Pachygyrie	46
Abb. 29:	Array-CGH-Untersuchung: arr 5q14.3 (87,646,931-91,754,042)x1 (NCBI Build 36.1)	47
Abb. 30 a, b:	Zwei Frontalfotos der sechsjährigen Patientin, bei der eine Mikrodeletion 7p22.3p22.1 sowie eine Mikrodeletion 13q31.1q31.2 nachgewiesen wurde	48
Abb. 31 a, b:	Array-CGH-Untersuchung: arr 7p22.3p22.1 (1,610,439-5,495,399)x1, 13q31.1q31.2 (82,576,295-86,608,117)x1 (NCBI Build 36)	49
Abb. 32 a-c:	Frontal- und Profilfoto sowie Foto der Hand der 18-jährigen Patientin, bei der eine Deletion 2q37.1q37.3 nachgewiesen wurde	51

Abb. 33:	Array-CGH-Untersuchung: arr 2q37.1q37.3 (233,418,686-242,514,652)x1 (NCBI Build 36)	53
Abb. 34 a-c:	Frontal- und Profilfoto sowie Foto der Hand der zweijährigen Patientin, bei der eine Duplikation 22q11.21 nachgewiesen wurde	54
Abb. 35:	Array-CGH-Untersuchung: arr 22q11.21 (17,274,635-19,791,952)x3 (NCBI Build 36.1)	55
Abb. 36:	Array-CGH-Untersuchung: arr 16p11.2 (29,563,985-30,087,143)x3 (NCBI Build 36)	57
Abb. 37 a, b:	Array-CGH-Untersuchung: arr 12p13.32p13.2 (5,228,203-10,358,763)x3, 12p13.2 (10,620,147-11,066,628)x1 (NCBI Build 36.1)	59
Abb. 38 a, b:	Frontal- und Profilfoto des achtjährigen Patienten, bei dem eine Deletion 10q26.2q26.3 nachgewiesen wurde	60
Abb. 39:	Array-CGH-Untersuchung: arr 10q26.2q26.3 (129,255,004-135,254,661)x1 (NCBI Build 36.1)	61
Abb. 40 a-c:	Array-CGH-Untersuchung: arr 4q35.1 (185,632,387-186,442,899)x3, 15q22.31 (64,522,419-64,655,992)x1, 17p11.2 (16,473,261-20,158,498)x3 (NCBI Build 36.1)	63-64
Abb. 41:	Array-CGH-Untersuchung: arr 7p22.1 (5,992,960-6,743,967)x3 (NCBI Build 36.1)	65
Abb. 42 a-c:	Frontal- und Profilfoto sowie Foto der Hand des zwölfjährigen Patienten, bei dem eine Deletion 16p13.2p13.13 nachgewiesen wurde	66
Abb. 43:	Array-CGH-Untersuchung: arr 16p13.2p13.13 (9,273,040-11,180,683)x1 (NCBI Build 36)	67

Teil IX

Anhang

Vorgehen bei unklarer Intelligenzminderung [43, 156]

Anamnese

- Familienanamnese (Blutsverwandtschaft der Eltern, Behinderungen in der Familie, frühe Entwicklung der Eltern/Geschwister)
- Pränatale Risiken (Pränatale Dystrophie, Noxen in der Schwangerschaft, Gestose, Infektion, schlecht eingestellter Diabetes)
- Komplikationen während der Geburt oder in der Neonatalperiode (Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Hirnblutung oder -infarkt)
- Postnatale Risiken (Infektion, traumatische Schädigung des ZNS, massive Vernachlässigung und/oder Misshandlung)

Körperliche Untersuchung

- Dokumentation von Dysmorphien und Fehlbildungen

Intelligenztestung

- Standardisierte Intelligenztestung
- Ausführliche Entwicklungsdiagnostik, wenn Intelligenztestung nicht möglich

Weiterführende Diagnostik

- Sprach- und Hörprüfung
- Neuroradiologische Untersuchungen
- Neurologische Untersuchungen
- Stoffwechseldiagnostik
- Hormonanalysen
- Serologisch-immunologische Untersuchungen

Humangenetische Diagnostik

- Chromosomenanalyse
- Subtelomeranalyse
- Spezielle molekulargenetische Diagnostik
- Array-CGH
- Ggf. Hochdurchsatz-Sequenzierung („next generation sequencing“, NGS)

Tabelle 9

Übersicht über die bisherigen Studien zur Detektionsrate von genomweiten Array-CGHs bei Patienten mit Intelligenzminderung, bei denen zuvor keine Auffälligkeiten in der zytogenetischen Untersuchung nachweisbar waren (modifiziert nach Hochstenbach *et al.* [63])

Publikation	Jahr	Array-Typ	Anzahl der Sonden auf dem Array	Anzahl der Patienten ^a	Patienten mit pathogenetischen Del./Dup.	inter. Del. ^b	term. Del. ^b	Dup. ^b	unbal. Transl. ^b	andere ^b
Vissers <i>et al.</i> [168]	2003	BAC	3.569	20	2 (10%)	2	0	0	0	0
Shaw-Smith <i>et al.</i> [145]	2004	BAC	3.431	50	7 (14%)	6	0	1	0	0
Schoumans <i>et al.</i> [139]	2005	BAC	2.600	41	4 (9,8%)	4	0	0	0	0
De Vries <i>et al.</i> [29]	2005	BAC	32.447	100	10 (10%)	7	0	2	0	1
Tyson <i>et al.</i> [164]	2005	BAC	2.600	22	3 (13,7%)	0	1	2	0	0
Ming <i>et al.</i> [99]	2006	SNP	116.204	10	2 (20%)	2	0	0	0	0
Krepischi-Santos <i>et al.</i> [79]	2006	BAC	3.500	95	16 (16,8%)	12	0	3	1	0
Rosenberg <i>et al.</i> [134]	2006	BAC	3.431	81	13 (16%)	5	3	3	1	1
Friedman <i>et al.</i> [49]	2006	SNP	116.204	100	11 (11%)	8	0	2	0	1
Menten <i>et al.</i> [97]	2006	BAC	3.431	140	19 (13,6%)	10	0	3	5	1
Miyake <i>et al.</i> [100]	2006	BAC	2.173	30	5 (16,7%)	3	0	1	1	0
Newman <i>et al.</i> [108]	2007	BAC	3.040	36	5 (13,8%)	3	0	1	0	1

Publikation	Jahr	Array- Typ	Anzahl der Sonden auf dem Array	Anzahl der Patienten^a	Patienten mit patho- genetischen Del./Dup.	inter. Del.^b	term. Del.^b	Dup.^b	unbal. Transl.^b	andere^b
Engels <i>et al.</i> [37]	2007	BAC	>6.000	60	6 (10%)	5	0	1	0	0
Thuresson <i>et al.</i> [161]	2007	BAC	~3.000	48	3 (6,3%)	3	0	0	0	0
Aradhya <i>et al.</i> [4]	2007	oligo	44.290	20	10 (50%)	8	0	2	0	0
Wagenstaller <i>et al.</i> [171]	2007	SNP	116.204	67	11 (16,7%)	8	0	3	0	0
Aston <i>et al.</i> [6]	2008	BAC	2.600	131	16 (12,2%)	10	2	3	1	0
Xiang <i>et al.</i> [178]	2008	oligo	44.290	50	9 (18%)	5	2	1	1	0
Lybaek <i>et al.</i> [90]	2008	BAC	3.523	20	4 (20%)	3	0	1	0	0
Bruno <i>et al.</i> [15]	2009	SNP	250.000	117	18 (15,4%)	13	3	2	0	0
McMullan <i>et al.</i> [94]	2009	SNP	500.000	120	18 (15%)	11	3	3	0	1
Buyse <i>et al.</i> [17]	2009	BAC	3.431	298	26 (8,7%)	17	2	4	2	1
Buyse <i>et al.</i> [17]	2009	oligo	44.290	703	74 (10,5%)	55	2	17	0	0
Friedman <i>et al.</i> [48]	2009	SNP	500.000	100	16 (16%)	9	2	1	2	2
Jaillard <i>et al.</i> [67]	2010	oligo	44.290	132	19 (14,4%)	13	0	5	0	1
Siggberg <i>et al.</i> [150]	2010	oligo	44.290	45	7 (15,6%)	5	0	2	0	0
Siggberg <i>et al.</i> [150]	2010	oligo	244.000	105	21 (20%)	12	0	9	0	0
Qiao <i>et al.</i> [121]	2010	BAC	3.500	141	9 (6,4%)	4	3	1	0	1
Qiao <i>et al.</i> [121]	2010	oligo	105.000	96	9 (11,1%)	6	0	3	0	0
Qiao <i>et al.</i> [121]	2010	oligo	385.000	18	2 (11,1%)	2	0	0	0	0
Pani <i>et al.</i> [115]	2010	SNP	500.000	31	6 (19,4%)	0	3	3	0	0
Hayashi <i>et al.</i> [58]	2010	BAC	4.600	536	102 (19%)	49	20	16	16	1

Publikation	Jahr	Array- Typ	Anzahl der Sonden auf dem Array	Anzahl der Patienten ^a	Patienten mit patho- genetischen Del./Dup.	inter. Del. ^b	term. Del. ^b	Dup. ^b	unbal. Transl. ^b	andere ^b
Manolakos <i>et al.</i> [91]	2010	oligo	44K-180K	82	3 (3,7%)	1	0	1	0	1
Männik <i>et al.</i> [101]	2011	SNP	372.000	77	18 (23,4%)	12	0	3	3	0
Tucker <i>et al.</i> ^c [163]	2011	oligo	244.000	30	7 (23,3%)	6	0	1	0	0
Tucker <i>et al.</i> ^c [163]	2011	oligo	385.000	30	7 (23,3%)	6	0	1	0	0
Tucker <i>et al.</i> ^c [163]	2011	SNP	500.000	30	7 (23,3%)	6	0	1	0	0
Diese Studie	2012	oligo	105.000	108	16 (14,8%)	8	1	5	1	1
gesamt				3.860	543 (13,8%)	327	47	105	34	14

^aBei allen Patienten wurde zuvor eine Karyotypisierung durchgeführt. 19,2% der Patienten wurden zudem vor der Array-Untersuchung per FISH, MLPA oder Genotypisierung auf subtelomerische Imbalancen hin untersucht.

^bDup. = Duplikation; inter. Del. = interstitielle Deletion; term. Del. = terminale Deletion; unbal. Transl. = unbalancierte Translokation; andere: multiple Imbalancen innerhalb eines Chromosoms, Mosaikzustände u.a.

^cIn der Studie von Tucker *et al.* wurden drei verschiedene Arrays anhand der Untersuchung von 30 Patienten-Genomen miteinander verglichen.

Tabelle 10

Übersicht aller Patienten mit auffälligem Array-CGH-Befund in dieser Studie (aufsteigend nach verändertem Chromosom)

Fall	klinische Beschreibung	Array-CGH-Befund
1	Mikrozephalie, Fütterungsprobleme, leichter Epikanthus, etwas flache, breite Nasenwurzel, volle Unterlippe, hohe Stimme, Sprachentwicklungsverzögerung, geringes Geburtsgewicht, geringer Geburts-Kopfumfang	arr cgh 1q21.1 (144,527 Mb → 147,499 Mb)x1 (NCBI Build 36)
2	Kleinwuchs, Mikrozephalie, Pigmentstörung, sehr feste Haut an den Händen, lange, leicht nach hinten rotierte Ohren, dysmorphe Ohrmuscheln, etwas breite, niedrige Lidspalten, eingesunkene Augäpfel, lange Wimpern, leichter Strabismus, große, antevertierte Nasenlöcher, breite, prominente Nasenwurzel, breiter Nasenrücken, dolichocephale Kopfform, etwas vorgewölbte Stirn, etwas breites Gesicht, schmales Oberlippenrot, schmale diffus inserierte Augenbrauen, Zahnfehlstellung, prominente Oberkieferregion, verstrichenes Philtrum, niedriges Mittelgesicht, volle, gerötete Wangen, Faßthorax, Kyphoskoliose, Finger- und Fußdeformitäten, Brachydaktylie (End- und Metaphalangen, Metacarpalia), Radiusdeformität, weiter Mamillenabstand, muskuläre Hypotonie, Ängste, Logorrhoe, besonders frühkindlich Probleme mit sozialen Kontakten, starke psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, niedriger Apgar-Wert (5/7/7), extreme neonatale Hypotonie, linksbetonte hypoton-ataktische cerebrale Bewegungsstörung, im EEG z.T. Zeichen einer fokal gesteigerten Erregbarkeit	arr 2q37.1q37.3 (233,418,686-242,514,652)x1 (NCBI Build 36)

3	starke Intelligenzminderung, keine expressive Sprache, Hufeisenniere, motorische Retardierung, Adipositas, tiefliegende Augen, stereotype Bewegungsmuster	arr cgh 3p21.32p21.2 (42,993 Mb → 53,580 Mb)x3 (NCBI Build 35)
4	Myopie, Hyperopie, Epikanthus, breite Nasenwurzel, antevertierte Nasenspitze, schmales oberes Lippenrot, Plattfußstellung bds., akzessorische Mamille an der linken Thoraxseite, leichte muskuläre Hypotonie, Aufmerksamkeitsstörungen, sehr aktiv, Intelligenzminderung, psychomotorische Entwicklungsverzögerung, motorische Probleme, bes. im Bereich der Feinmotorik, ausgeprägte Sprachentwicklungsverzögerung	arr cgh 4p13p12 (45,542 Mb → 47,258 Mb)x1 (NCBI Build 36)
5	Ptois bds., offene Mundhaltung, Sichelfußstellung bds., Muskelhypotonie, globale Entwicklungsverzögerung, singuläre Nabelarterie, neonatale Trinkschwäche	arr 4q35.1 (185,632,387-186,442,899)x3 und arr 15q22.31 (64,522,419-64,655,992)x1 und arr 17p11.2 (16,473,261-20,158,498)x3 (NCBI Build 36.1)
6	Mikrozephalie, kleines sakrales Hautanhängsel, Cafe-au-Lait-Fleck auf dem Rücken, tiefliegende Augen, Telekanthus, breite Nasenwurzel, weite Narinen, fliehende Stirn, bds. mäßig ausgeprägte plantare Furchen, Balkenagenesie, Hydrozephalus internus, frontale Pachygyrie, invertierte Mamillen, ausgeprägte Muskelhypotonie, schwere globale Entwicklungsverzögerung, Epilepsie	arr 5q14.3 (87,646,931-91,754,042)x1 (NCBI Build 36.1)
7	Intelligenzminderung, globale Entwicklungsverzögerung	arr cgh 7p22.1 (5,992,960-6,743,967)x3 (NCBI Build 36.1)

8	<p>Untergewicht, Kleinwuchs, Mikrozephalie, Hypertelorismus, Strabismus convergens, Hyperopie, Epikanthus, breite Nasenwurzel, schmales Lippenrot, flaches Philtrum, Teleangiectasie i.S. eines Storchenbisses im Mittelgesicht bis zur Nase auslaufend, deutliche orofaziale Hypotonie mit ständig offener Mundhaltung, hoher Gaumen, komplexes Vitium cordis mit einem Sinus-venosus-Defekt, V.a. partielle Lungenvenenfehleimündung, links persistierender oberer Hohlvene und einem muskulären VSD mit li./re.-Shunt, Hämangiom re. gluteal, im Genitalbereich partielle Labiencynechie im hinteren Drittel, erhebliche Sprachentwicklungsstörung, Intelligenzminderung, geringes Geburtsgewicht, geringe Geburtsgröße, Mikrozephalie bei Geburt, retardiertes Skeletalter</p>	<p>arr 7p22.3p22.1 (1,610,439-5,495,399 Mb)x1 und arr 13q31.1q31.2 (82,576,295-86,608,117)x1 (NCBI Build 36)</p>
9	<p>Sex reversal (46,XY), syndromale Erkrankung ähnlich dem Sotos-Syndrom, Hochwuchs, Makrozephalie, dysmorphe Ohrmuscheln, kleine Ohren, Ohrgrübchen rechts, hoher Gaumen, längliches Gesicht, betontes Kinn, breite Zahnleisten, offener Mund, kleiner Uterus, V.a. komplette Gonadendysgenese, psychomotorische Retardierung mit insbes. einer Sprachstörung, Muskelhypotonie</p>	<p>arr cgh 9pter-p23 (0 Mb → 11,5 Mb)x1 und 15q25.3-qter (83,5 Mb → 100 Mb)x3 (NCBI Build 35)</p>
10	<p>Kleinwuchs, etwas dünne Oberlippe, extreme motorische Unruhe, z.T. mehrere Tage anhaltende Lachanfalle, Enkopresis/Enuresis nocturna, Intelligenzminderung, globale Entwicklungsverzögerung, neonatale Trinkschwäche</p>	<p>arr 10q26.2q26.3 (129,255,004-135,254,661)x1 (NCBI Build 36.1)</p>

11	<p>viele Naevi, am linken Daumen und an der linken Großzehe kleinerer Nagel als auf der rechten Seite, insbes. an der linken Hand ein breiter Daumen mit einem kurz wirkenden Endglied, breiter Nasenrücken, leichte Retrognathie, angedeutete Synophris, leichte häutige Syndaktylie, Hufeisenniere, spindelförmige aneurysmatische Aufweitung des Aortenbogens, Gastrinom des Pankreas, verwaschene Sprache mit relativ tiefer Stimme, Hypersalivation, autistische Züge, Intelligenzminderung, IQ von 113 (→ MR wohl auf den sprachlichen Bereich beschränkt), postnatale Anpassungsstörung, verzögerte psychomotorische Entwicklung, mit 4 Jahren nur einzelne Wörter, leicht retardierte Skelettreife bei insgesamt rel. kurzen Fingergliedern, insbes. ein kurzes Endglied des Daumens und ein kurzes Mittelglied des Kleinfingers</p>	<p>arr 11q13.1 (64,115,241-64,684,501)x1 (NCBI Build 36)</p>
12	<p>Kleinwuchs, Mikrozephalie, Astigmatismus, leichte Intelligenzminderung, SON-IQ: 67, globaler Entwicklungsrückstand, drei Geschwister vom Vater sind im ersten Lebensjahr verstorben, leicht verzögerte motorische Entwicklung, Sprachentwicklung eher früh, aber Sprachverständnis nicht altersentsprechend, leicht retardiertes Skeletalter, Brachymesophalangie V</p>	<p>arr 12p13.32p13.2 (5,228,203-10,358,763)x3 und arr 12p13.2 (10,620,147-11,066,628)x1, (NCBI Build 36.1)</p>

13	<p>Mikrozephalie, ein Cafe-au-Lait-Fleck an der linken Leiste, tiefliegende Augen mit nach außen ansteigenden Lidachsen, langer gerader Nasenrücken, zarte Gesichtszüge, prominente Stirn, etwas kleiner Mund, Fußfehlstellung, Muskelhypotonie, z.T. aggressives Verhalten, braucht Routinen, stereotype Bewegungsmuster (Wedeln und Verdrehen der Arme, v.a. bei Aufregung), psychomentele Retardierung um ca. 2,5 Jahre, globale Entwicklungsverzögerung, Entwicklungsverzögerung v.a. im Bereich der Feinmotorik, Koordinationsstörungen, ein fraglicher Krampfanfall</p>	<p>arr 16p11.2 (29,563,985-30,087,143)x3 (NCBI Build 36)</p>
14	<p>Mikrozephalie, Hypertelorismus, tiefliegende Augen, Visus vermindert, fixiert kaum (V.a. zentrale Verarbeitungsstörung), relativ kurze Nase, breite Nasenwurzel, schmales Lippenrot, offene Mundhaltung, leichte Brachydaktylie der Hände mit zum Endglied schmal zulaufenden Fingern, z.T. starke Hyperventilation, primäre Enuresis und Enkopresis diurna et nocturna, schwere Intelligenzminderung, schwere globale Entwicklungsverzögerung, Lautiert mit 13 Jahren, Laufen nie erlernt, Sprachverständnis evtl. gar nicht vorhanden, Frühgeborenes, grünes Fruchtwasser, Epilepsie seit dem 6. LJ (über der re. Hemissphäre fokale epilepsietyp. Muster), moderate globale Hirnvolumenminderung</p>	<p>arr 16p13.2p13.13 (9,273,040-11,180,683)x1 (NCBI Build 36)</p>

15	<p>tief angesetzte Ohren, Hypertelorismus, Astigmatismus, Hyperopie, betonter Nasenrücken, breite, klobige Nase, häufig offener Mund, Zahnfehlstellung mit sehr kleinen, spitz zulaufenden Zähnen, muskuläre Hypotonie, Intelligenzminderung, psychomotorische Entwicklungsverzögerung, feinmotorische Defizite, kaum expressive Sprache, zwei Krampfanfälle bis zum 2,5 LJ, häufiges Hinfallen ohne erkennbaren Grund</p>	<p>arr cgh 17q21.31 (41,088 Mb → 41,566 Mb)x1 (NCBI Build 35)</p>
16	<p>Makrozephalie, Telekanthus, Hypertelorismus, diskreter Epikanthus, breite Nasenspitze, etwas eingesunkene Nasenwurzel, betonte Stirn, Vitium cordis: schwere valvuläre Pulmonalstenose, Trikuspidalinsuff., PFO, supra-valvuläre Aortenstenose, persist. Ductus arteriosus, leichte motorische Entwicklungsverzögerung, Makrozephalie bei Geburt</p>	<p>arr 22q11.21 (17,274,635-19,791,952)x3 (NCBI Build 36.1)</p>

Erhebungsbogen zu klinischen Symptomen Array-CGH-untersuchter Patienten

1. Allgemeines

Alter: _____

Geschlecht: männlich weiblich

Jahr(e) der Vorstellung(en) im Institut
für Humangenetik der Universität zu Lübeck:

betreuender Arzt im Institut für
Humangenetik der Universität zu Lübeck:

2. Vorstellung

(im Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck)

Gemessene Daten im Alter von ___ Jahren

Gewicht: _____ kg

Größe: _____ cm

Kopfumfang: _____ cm

Fehlbildungen und Dysmorphiesyndrome

Haut: nein ja Anmerkung: _____

Haare: nein ja Anmerkung: _____

Haaransatz: nein ja Anmerkung: _____

Nägel: nein ja Anmerkung: _____

Ohren: nein ja

- tief angesetzt: nein ja

- nach hinten rotiert: nein ja

- Dysmorphien: _____

- Hörvermögen: _____

Augen: nein ja

- Hintergrund: _____

- Hyper-/ Hypotelorismus: _____

- Interkanthalabstand: _____

- Interpupillarabstand: _____

- Sehvermögen:

 - Myopie: nein ja

 - Hyperopie: nein ja

- Epikanthus: _____

Nase: nein ja Anmerkung: _____

Schädelform: nein ja Anmerkung: _____

Gesichtsform: nein ja Anmerkung: _____

andere faciale Dysmorphien:
 nein ja Anmerkung: _____

Thoraxdeformität:
 nein ja Anmerkung: _____

Wirbelsäulendeformität:
(Skoliose o.ä.)
 nein ja Anmerkung: _____

Extremitätenfehlbildungen:
 nein ja Anmerkung: _____

Organfehlbildungen:
 nein ja Anmerkung: _____

kardio-vaskuläre Auffälligkeiten:

nein ja Anmerkung: _____

andere kongenitale Anomalien:

nein ja Anmerkung: _____

Sonstiges:

Psychische Auffälligkeiten im Alter von __ Jahren

Verhaltensauffälligkeiten:

nein ja Anmerkung: _____

soziales Verhalten auffällig:

nein ja Anmerkung: _____

Intelligenzminderung:

nein ja Ausmaß: _____

IQ-Test:

nein ja Ergebnis: _____

Entwicklungsstand zum Zeitpunkt der Vorstellung auffällig:

nein ja Anmerkung: _____

3. Familienanamnese

Stammbaum

Schwangerschaftsanamnese

wievielte Schwangerschaft: 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Alter der Mutter: _____ Jahre

Alter des Vaters: _____ Jahre

Dauer der Schwangerschaft: _____ Wochen

vorher Aborte/Totgeburten:

nein ja Anmerkung: _____

Schwangerschaft natürlich entstanden:

ja nein Anmerkung: _____

Ultraschallauffälligkeiten in der Schwangerschaft:

nein ja Anmerkung: _____

weitere vorgeburtliche Diagnostik:

nein ja Ergebnis: _____

Medikamente: nein ja Anmerkung: _____

Alkohol: nein ja Anmerkung: _____

Drogen: nein ja Anmerkung: _____

Eltern blutsverwandt:

nein ja Anmerkung: _____

weitere Betroffene in der Familie:

nein ja Anmerkung: _____

relevante Vorerkrankungen in der Familie:

nein ja Anmerkung: _____

Sonstiges:

Geburtsanamnese:

Geburt spontan Sectio

Gewicht: _____ g

Größe: _____ cm

Kopfumfang: _____ cm

Apgar-Wert: _____

Neonatalperiode

neonatale Hypotonie: nein ja Anmerkung: _____

neonatale Fütterungsschwierigkeiten:

nein ja Anmerkung: _____

Schlafverhalten auffällig:

nein ja Anmerkung: _____

Meilensteine der Entwicklung

Krabbeln: _____ Monate

freies Sitzen: _____ Monate

freies Laufen: _____ Monate

erste Worte: _____ Monate

erste vollständige Sätze: _____ Monate

Sprachverständnis auffällig:

nein ja Anmerkung: _____

Kindergarten, Schullaufbahn auffällig:

(Förderschule etc.) nein ja Anmerkung: _____

neuropädiatrische Auffälligkeiten:

nein ja Anmerkung: _____

zerebrale Anfälle: nein ja Anmerkung: _____
(Epilepsie etc.)

Ataxie: nein ja Anmerkung: _____

4. Durchgeführte Diagnostik

Relevante Vorbefunde anderer Fachrichtungen

Stoffwechselfdiagnostik:

nein ja Anmerkung: _____

Radiologie: nein ja Anmerkung: _____

Neuroradiologie: nein ja Anmerkung: _____

Neurologie: nein ja Anmerkung: _____

EEG: nein ja Anmerkung: _____

EMG: nein ja Anmerkung: _____

CMRT: nein ja Anmerkung: _____

Sonstiges: _____

Humangenetische Labordiagnostik

(immer mit Datum und Ort)

Chromosomenanalyse:

nein ja Anmerkung: _____

Subtelomerscreening:

nein ja Anmerkung: _____

weitere molekulargenetische Diagnostik:

nein ja Anmerkung: _____

Array-Daten

Array auffällig: nein ja

welcher Array wurde benutzt: _____

welche genomische Region ist deletiert/dupliziert:

Bestätigung durch FISH mit welchen Sonden:

Eltern untersucht:
nein ja Anmerkung: _____

Sonstiges: _____

5. Sonstiges/ Anmerkungen

relevante Photos der Patienten: nein ja
(wenn Einwilligungserklärung vorliegend)

Fragebogen an Eltern notwendig: nein ja

Sonstiges: _____

Teil X

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Y. Hellenbroich für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie die menschlich und fachlich herausragende Betreuung dieser Arbeit. Sein großes Interesse, sowie sein Engagement und seine Geduld waren von großem Wert und machten die Durchführung meiner Arbeit erst möglich.

Mein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. G. Gillessen-Kaesbach für die zahlreichen Anregungen und die Bereitschaft, meine Dissertation stets durch ihr fachliches Wissen zu unterstützen.

Herrn Prof. Dr. med. R. Siebert und Frau Dr. med. A. Caliebe vom Institut für Humangenetik in Kiel danke ich herzlich für die Korrektur meiner Publikation im European Journal of Medical Genetics. Bei Frau Dr. med. A. Caliebe bedanke ich mich zudem herzlich dafür, dass sie mir die Abbildungen der Array-CGH-Befunde zur Verfügung gestellt hat.

Allen anderen Mitarbeitern des Instituts für Humangenetik der Universität zu Lübeck danke ich für ihre vielfältige Unterstützung.

Mein abschließender herzlicher Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die nicht zuletzt durch ihre moralische Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Teil XI

Lebenslauf

Name	Mohrmann
Vorname	Inga
Geburtsdatum	23.02.1985
Geburtsort	Lübeck



Schulbildung

1991-1995	Grundschule Krummesse
1995-2004	Oberschule zum Dom (Lübeck)
2004	Erwerb des Abiturs

Hochschulausbildung

2004-2005	Verwaltungsfachhochschule in Reinfeld (Schleswig-Holstein) (duales Studium bei der Deutschen Rentenversicherung)
seit Oktober 2005	Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
März 2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2008	Beginn der Doktorarbeit am Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck bei Herrn PD Dr. med Y. Hellenbroich Thema: Array-CGH bei Patienten mit Intelligenzminderung
August 2011	Praktisches Jahr: 1. Terial: Allgemeinmedizin bei Dres. med. Niebuhr/Ruser/Günther (Lübeck) 2. Terial: Chirurgie in der Asklepios Klinik Bad Oldesloe 3. Terial: Innere Medizin im DRK-Krankenhaus Mölln-Ratzeburg

November 2012

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Studentische
Hilfskraft**

2007/2008

Am Institut für Physiologie der Universität zu Lübeck
(Leiter: Prof. Dr. W. Jelkmann)

**Berufliche Tätigkeit
seit April 2013**

Assistenzärztin in der Inneren Medizin im DRK-Krankenhaus
Mölln-Ratzeburg

Veröffentlichungen

Weichert J, Schröer A, Amari F, Siebert R, Caliebe A, Nagel I, Gillessen-Kaesbach G, Mohrmann I, Hellenbroich Y: 1Mb-sized microdeletion Xq26.2 encompassing the GPC3 gene in a fetus with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. Report, antenatal findings and review. Eur J Med Genet, 2011, 54(3):343-347 [173].

Mohrmann I, Gillessen-Kaesbach G, Siebert R, Caliebe A, Hellenbroich Y: A 0.57 Mb microdeletion in chromosome 11q13.1 in a patient with speech problems, autistic traits, dysmorphic features and multiple endocrine neoplasia type 1. Eur J Med Genet, 2011, 54(4):461-464 [102].