

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
– Allgemeine Pädiatrie –
Direktor: Prof. Dr. med. H. Omran

Das Fetale Alkohol-Syndrom und seine Differenzialdiagnosen

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Juliane Meyer
aus Münster

2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Roth

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

– Allgemeine Pädiatrie –

Direktor: Prof. Dr. med. H. Omran

Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Roth

ZUSAMMENFASSUNG

Das Fetale Alkohol-Syndrom und seine Differenzialdiagnosen

Juliane Meyer

Das Fetale Alkohol-Syndrom ist in Deutschland die häufigste Ursache für mentale Retardierung und dabei vollständig vermeidbar, da eine pränatale Alkoholexposition seine einzige Ursache darstellt. Eine Diagnosestellung gestaltet sich aufgrund der großen klinischen Variabilität, der Verflüchtigung der fazialen Merkmale mit dem Alter, der in vielen Fällen nicht eruierbaren Alkoholanamnese der Mutter sowie unzulänglicher Diagnoseinstrumente oftmals als schwierig. Aufgrund der zahlreichen Symptome, die mit dem Fetalen Alkohol-Syndrom vergesellschaftet sind, existieren viele Differenzialdiagnosen, die es auszuschließen gilt. Diese können ebenfalls mit einer Wachstumsretardierung, kraniofazialen Dysmorphien, Organfehlbildungen und/oder Störungen von Psyche und Verhalten einhergehen. Die vorliegende Arbeit handelt 22 genetisch bedingte Differenzialdiagnosen des Fetalen Alkohol-Syndroms ab, indem diese zunächst ausführlich vorgestellt und im Anschluss daran dem Fetalen Alkohol-Syndrom gegenübergestellt werden. Hierbei werden sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterscheidungsmöglichkeiten aufgezeigt. Schließlich wird dem Kliniker eine tabellarische Übersicht an die Hand gegeben, die helfen soll, differenzialdiagnostischen Fallen zu entgehen und an alternative Krankheitsbilder zu denken.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2014

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

Das Fetale Alkohol-Syndrom und seine Differenzialdiagnosen

am Universitätsklinikum Münster

in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

unter der Anleitung von

Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 22.10.2014

Juliane Meyer

Widmung

Diese Arbeit ist meinen Eltern
Elisabeth Meyer und Dr. Cornel-Rupert Meyer
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Methodik.....	3
3 Das Fetale Alkohol-Syndrom (FAS)	6
3.1 Definition, Einteilung, Klassifikation.....	6
3.2 Historie	7
3.3 Epidemiologie.....	8
3.4 Pathogenese	9
3.5 Symptomatik.....	10
3.6 Diagnostik.....	20
3.6.1 Majewski-Score	20
3.6.2 4-Digit-Diagnostic-Code	21
3.6.3 Fetal Alcohol Syndrome Questionnaire – FASQ	23
3.6.4 S3-Leitlinie zur Diagnostik des FAS.....	23
3.7 Therapie.....	26
3.8 Prognose	27
4 Übersicht: Symptomatik genetischer Erkrankungen	29
4.1 Dysmorphiemerkmale	29
4.2 Organfehlbildungen.....	31
4.3 Wachstum, Intellekt, Motorik, Sprache, Verhalten.....	31
5 Von der Arbeit ausgeschlossene Krankheitsbilder	33
5.1 Chromosom 15q-Duplikations-Syndrom (15qDS).....	33
5.2 Distale Trisomie 10q (DT10q)	35
5.3 Miller-Dieker-Syndrom (MDS).....	38
5.4 Ring-Chromosom 6 (RC6)	41
5.5 Trisomie 18 (T18).....	42

6 Genetisch bedingte Differenzialdiagnosen des FAS	45
6.1 Aarskog-Scott-Syndrom	45
6.2 Blepharophimosis-Ptosis-Epikanthus-inversus-Syndrom (BPES)	54
6.3 CHARGE-Syndrom (CS)	64
6.4 Cornelia-de-Lange-Syndrom (CdLS)	85
6.5 Dubowitz-Syndrom (DS)	98
6.6 Feingold-Syndrom (FS)	111
6.7 FG-Syndrom (FGS)	120
6.8 Floating-Harbor-Syndrom (FHS)	131
6.9 Geleophysische Dysplasie (GD)	141
6.10 Hallermann-Streiff-Syndrom (HSS)	151
6.11 Kabuki-Syndrom (KS)	164
6.12 Kampomele Dysplasie (KD)	181
6.13 Mikrodeletions-Syndrom 22q11 (MDS22q11)	194
6.14 Noonan-Syndrom (NS)	211
6.15 Okulodentodigitale Dysplasie (ODDD)	223
6.16 Peters-Plus-Syndrom (PPS)	232
6.17 Rubinstein-Taybi-Syndrom (RTS)	247
6.18 SHORT-Syndrom (SS)	260
6.19 Silver-Russell-Syndrom (SRS)	271
6.20 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)	286
6.21 Williams-Beuren-Syndrom (WBS)	303
6.22 3-M-Syndrom (3MS)	320
7 Zusammenfassung	329
8 Diskussion	332
Abkürzungsverzeichnis	334

Abbildungsverzeichnis	336
Tabellenverzeichnis	338
Literaturverzeichnis	339
Anhang	I

1 Einleitung

Das Fetale Alkohol-Syndrom (FAS) ist in Deutschland die häufigste Ursache für mentale Retardierung und dabei vollständig vermeidbar, da eine pränatale Alkoholexposition seine einzige Ursache darstellt. Mögliche Symptome, die mit dem Krankheitsbild assoziiert sind, umfassen eine prä- und postnatale Wachstumshemmung, typische kraniofaziale Dysmorphien, Organfehlbildungen und Störungen von Psyche und Verhalten.

Eine Diagnosestellung gestaltet sich allerdings oftmals als schwierig, da das FAS zum einen mit einer großen klinischen Variabilität einhergeht und sich die fazialen Charakteristika mit dem Alter verflüchtigen können und zum anderen die Alkoholanamnese der Mutter in vielen Fällen nicht eruierbar ist. Darüber hinaus sind viele Diagnoseinstrumente in erster Linie auf die körperliche Symptomatik ausgerichtet und schenken den möglichen Verhaltensauffälligkeiten, die bei einem FAS auch isoliert bestehen können, zu wenig Beachtung.

Aufgrund der großen Bandbreite an Symptomen, die mit dem FAS vergesellschaftet sind, existieren viele Differenzialdiagnosen, die es auszuschließen gilt. Diese Krankheitsbilder gehen ebenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Symptome einher.

Ein sauberer Diagnostik-Prozess ist in diesem Zusammenhang aus vielerlei Gründen besonders wichtig.

Erstens sollte eine Verdachtsäußerung gegenüber der Mutter gut überlegt sein. Möglicherweise liegen die Ursachen für einen mutmaßlichen Fall eines FAS doch woanders und die Mutter wird fälschlicherweise für das klinische Bild ihres Kindes verantwortlich gemacht.

Zweitens sollte auch eine vermeintlich gesicherte Diagnose eines FAS einmal mehr kritisch hinterfragt werden. So wurde in der Humangenetik Münster eine Frau vorgestellt, die aufgrund eines Glas Wein zu Beginn der Schwangerschaft bis dato von einem FAS bei ihrem Kind ausgegangen war. Nach sorgfältiger Diagnostik wurde

schließlich eine genetische Ursache für das Kind festgestellt und die unbegründeten Schuldgefühle der Mutter konnten abgebaut werden.

Drittens kommt der frühzeitigen Diagnosestellung, liegt denn tatsächlich ein FAS vor, eine große Bedeutung zuteil. Sie hat unmittelbare Auswirkungen auf das Kind, die alkoholranke Mutter, seine Betreuer, mögliche weitere betroffene Geschwister und die Gesellschaft.

Zunächst einmal ist die gesicherte Diagnose Voraussetzung für eine möglichst frühzeitig einsetzende Förderung des Kindes und erforderliche Zusatzuntersuchungen zum Ausschluss von Hör- und Sehstörungen, Herzfehlern, orthopädischen Erkrankungen, Zahnanomalien und zerebralen Bewegungsstörungen, die im Rahmen eines FAS sinnvoll erscheinen (Löser, 1995). Außerdem lassen sich, sobald die Diagnose einmal gesichert ist, weitere unnötige Untersuchungen, die sowohl für das Kind als auch die Eltern belastend und für den Staat teuer sein können, verhindern. Für viele Familien bedeutet die Diagnose eine enorme Erleichterung, weil sie das Verhalten ihres FAS-Kind endlich verstehen und einordnen können und sich nicht mehr an Selbstvorwürfen und Versagensgedanken aufreiben müssen. Wenn die Diagnose gestellt ist, ermöglicht dies den Zugang zu Interventionen und Hilfsangeboten, die die Entwicklung des Kindes positiv beeinflussen sollen und mögliche Folgeerscheinungen wie Arbeitslosigkeit, psychische Störungen, Delinquenz, unangemessenes Sexualverhalten und eine störanfällige Schullaufbahn abmildern können (Chudley et al., 2005). Ein weiterer Vorteil einer erkannten Alkoholembryopathie stellt eine mögliche Suchtprophylaxe dar, da FAS-Kinder ein erhöhtes Risiko aufweisen, selber eine Sucht zu entwickeln (Löser, 1995).

Das FAS-Kind als Manifestation einer Alkoholkrankheit bietet außerdem die Chance, die Sucht der Mutter als solche zu erkennen und zu behandeln, ihr zumindest aber Beratung und Hilfestellung anzubieten.

Eine gestellte Diagnose bedeutet immer auch die Möglichkeit der Sekundärprophylaxe für weitere Geschwisterkinder (Chudley et al., 2005). Außerdem kann sie bei älteren Geschwistern, bei denen das Vorliegen eines FAS bislang fraglich war, den entscheidenden Hinweis liefern, in diese Richtung zu denken.

Nicht zuletzt ermöglicht die Diagnose eines FAS auch die Inanspruchnahme sozialer Leistungen. Das Gutachten von Rechtsanwältin Gila Schindler unter Beteiligung von Dr. med. Heike Hoff-Emden stellt dar, welche Sozialleistungen Menschen, die von FASD betroffen sind, zustehen (Schindler & Hoff-Emden, 2011)

Ziel dieser Arbeit ist es, das FAS von verschiedenen genetischen Syndromen abzugrenzen, indem auf Gemeinsamkeiten aufmerksam gemacht wird und Unterschiede, die eine Differenzierung ermöglichen, erläutert werden.

2 Methodik

In den S3-Leitlinien, die auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit erstellt wurden, werden die Differenzialdiagnosen des FAS anhand ihrer Symptomatik drei unterschiedlichen Kategorien zugeordnet: Wachstumsstörungen (1), faziale Auffälligkeiten (2) und ZNS-Auffälligkeiten (3) (siehe folgende Tabelle). Die aufgelisteten Krankheitsbilder können sowohl abgrenzbare Differenzialdiagnosen des FAS darstellen, als auch zusätzlich zum FAS, als Komorbidität, existent sein. Die Zusammenstellung der Differenzialdiagnosen erhebt *keinen* Anspruch auf Vollständigkeit.

1 Wachstumsstörungen
1.1 Pränatale Wachstumsstörungen
1.1.1 Fetale Pathologie (ungestörte intrauterine Versorgung)
<u>Endogen</u>
-Fehlbildungen
-Genetische Syndrome
-Stoffwechselerkrankungen
<u>Exogen</u>
-Intrauterine Infektionen z.B. Röteln, Cytomegalie, Toxoplasmose, Herpes simplex, HIV, EBV, Parvovirus B19
-Strahlenexposition
1.1.2 Gestörte intrauterine Versorgung
<u>Präplazentar</u>
-Maternale Erkrankungen: Präeklampsie, Hypotonie, Anämie, zyanotische Vitien, Kollagenosen, chronische Nierenerkrankungen
-Toxische Einflüsse, Nikotin, Drogen
-Erhöhte maternale psychosoziale Belastung (Stress)
<u>Plazentar</u>
-Plazenta praevia
-Gestörte Plazentation (Uterusfehlbildung, Myome)
-Auf die Plazenta beschränkte Chromosomenstörungen
1.2 Postnatale Wachstumsstörungen

<ul style="list-style-type: none"> -Familiärer Kleinwuchs -Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung -Skelettdysplasie (z.B. Hypochondroplasie, Achondroplasie, Osteogenesis imperfecta) -Metabolische Störungen -Renale Erkrankungen -Hormonelle Störungen -Genetische Syndrome (z.B. Trisomie 21) -Chronische Erkrankungen -Malabsorption oder Mangelernährung (v.a. Mangel an Vitamin D, Calcium, Eiweiß, generelle Unterernährung) -Psychosozialer Kleinwuchs
2 Faziale Auffälligkeiten
2.1 Toxische Effekte in der Schwangerschaft
<ul style="list-style-type: none"> -Antikonvulsiva -Toluol -Maternale Phenylketonurie
2.2. Genetisch bedingte Erkrankungen
<ol style="list-style-type: none"> 1. Aarskog-Scott-Syndrom 2. Blepharophimosis-Ptoisis-Epikanthus-inversus-Syndrom 3. Cornelia-de-Lange-Syndrom 4. Di-George-Syndrom (VCFS) (Mikrodeletion 22q11) 5. Dubowitz-Syndrom 6. Feingold-Syndrom 7. Geleophysische Dysplasie 8. Hallermann-Streiff-Syndrom 9. Kabuki-Syndrom 10. Noonan-Syndrom 11. Peters-Plus-Syndrom 12. Rubinstein-Taybi-Syndrom 13. SHORT-Syndrom 14. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom 15. Williams-Beuren-Syndrom 16. 3-M-Syndrom
3 ZNS-Auffälligkeiten
3.1 Funktionelle ZNS-Auffälligkeiten
<ul style="list-style-type: none"> -Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung -Intelligenzminderung unterschiedlichen Grades -Umschriebene Entwicklungsstörung des Sprechens und der Sprache -Umschriebene Entwicklungsstörung motorischer Funktionen -Umschriebene Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten -Einfache Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörung -Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens -Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem aufsässigem Verhalten -Kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen -Stereotypien -Aggressivität -Delinquenz -Suchterkrankungen -Reaktive Bindungsstörung des Kindesalters/Posttraumatische Belastungsstörung -Sexuelle Verhaltensabweichung -Angststörung/Panikstörung -Affektive Störung

-Depressive Störung -Epilepsien anderer Genese
3.2 Mikrozephalie
-Familiäre Mikrozephalie -Genetische Syndrome (siehe 2.2) -Pränatale Mangelversorgung, toxische Schädigung, Infektion -Hypoxisch-ischämische Hirnschädigung -Maternale Erkrankungen -Postnatale Mangelernährung -Stoffwechselstörungen -Chronische Erkrankungen

Tabelle 1: Differenzialdiagnosen des FAS (Landgraf & Heinen, 2012)

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf Punkt 2.2 der Tabelle und handelt ausführlich genetisch bedingte Erkrankungen ab, die Differenzialdiagnosen des FAS darstellen. Den 16 Differenzialdiagnosen, die die S3-Leitlinien auflisten, wurden sechs weitere Krankheitsbilder hinzugefügt: das CHARGE-Syndrom, das FG-Syndrom, das Floating-Harbor-Syndrom, die Kampomele Dysplasie, die Okulodentodigitale Dysplasie und das Silver-Russell-Syndrom.

Diese Krankheitsbilder wurden anhand der Kriterien der klinischen Relevanz und des Verwechslungspotentials ausgewählt.

Nach ausführlicher Literaturrecherche wurden in diesem Zusammenhang außerdem fünf Krankheitsbilder von der Arbeit ausgeschlossen. Die Gründe hierfür werden in Kapitel 5 näher erläutert.

Die vorliegende Arbeit handelt in alphabetischer Reihenfolge 22 genetisch bedingte Differenzialdiagnosen des FAS ab, wobei jedes Kapitel gleichermaßen aufgebaut ist. Zunächst wird die jeweilige Erkrankung detailliert dargestellt, um sie im Anschluss, im Rahmen einer ausführlichen Gegenüberstellung, vom FAS abzugrenzen, wobei auf Gemeinsamkeiten aufmerksam gemacht wird und Unterschiede, die eine Differenzierung ermöglichen, dargelegt werden.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde im Inhaltsverzeichnis auf die Auflistung der Unterpunkte des Kapitels 6 (.1 Definition, Einteilung, Klassifikation, .2 Historie, .3 Epidemiologie, .4 Pathogenese, .5 Symptomatik, .6 Diagnostik, .7 Therapie, .8 Prognose und 9. Gegenüberstellung) verzichtet.

3 Das Fetale Alkohol-Syndrom (FAS)

3.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Fetale Alkohol-Syndrom bezeichnet eine durch Alkoholkonsum der Mutter in der Schwangerschaft hervorgerufene irreversible Schädigung des kindlichen Organismus unterschiedlichen Schweregrades im Sinne einer prä- und postnatalen Wachstumshemmung, typischen kraniofazialen Dysmorphien, Organfehlbildungen sowie Störungen von Psyche und Verhalten (Löser, 1995; Mukherjee & Turk, 2004).

Anders als die Terminologie es beschreibt, ist das FAS *nicht* auf eine *fetale* Schädigung beschränkt, sondern wirkt sich als sogenannte Embryofetopathie sowohl in der Embryo- als auch Fetalzeit toxisch auf den kindlichen Organismus aus, weshalb der Begriff „embryofetales Alkoholsyndrom“ präziser ist (Löser, 1995).

Unter dem Oberbegriff der *Fetalen Alkoholspektrumstörungen* (FASD = Fetal Alcohol Spectrum Disorder) werden sämtliche Krankheitsbilder, die Folge einer pränatalen Alkoholexposition sind, zusammengefasst, wobei die Übergänge meist fließend sind (Banakar, Kudlur & George, 2009).

Definitionsgemäß wird die Bezeichnung FAS ausschließlich für das Vollbild einer Alkoholembryopathie und die Symptomkombination aus fazialen Dysmorphien, Wachstumsretardierung und neurokognitiven Defiziten bei vorhandener oder fehlender mütterlicher Alkoholanamnese verwendet (Banakar et al., 2009).

Fetale Alkoholeffekte (FAE) definieren einen „Komplex embryotoxisch entstandener, alkoholbedingter, zerebraler (Teil-)Leistungsstörungen [...], die auch ohne typische körperliche Merkmale [...] nach Alkoholgenuss in der Schwangerschaft auftreten“ (Löser, 1995). Für die Diagnose der FAE muss eine pränatale Alkoholexposition nachgewiesen werden (Banakar et al., 2009). Weitere Krankheitsbilder umfassen *Alkohol-bedingte Geburtsdefekte* (ARBD = Alcohol Related Birth Defects), die diagnostiziert werden, wenn Veränderungen im Gesicht, am Skelett und an den Organen vorliegen und *Alkohol-bedingte entwicklungsneurologische Störungen* (ARND = Alcohol Related Neuro-developmental Disorder), bei denen Dysfunktionen des Nervensystems im Vordergrund stehen und körperliche Merkmale fehlen (Banakar et al., 2009). Für die Diagnose der ARBD und ARND muss der mütterliche

Alkoholkonsum während der Schwangerschaft gesichert sein (Landgraf, Nothacker & Heinen, 2013).

FAE, ARBD und ARND stellen keinesfalls abgeschwächte Formen des FAS dar und die jeweiligen Patienten sind nicht zwingend weniger betroffen (Singer & Teysen, 2005). Vielmehr haben Langzeitstudien gezeigt, dass die Entwicklung von kognitiven und emotionalen Fähigkeiten in allen Fällen gleich ungünstig verlaufen kann (Singer & Teysen, 2005).

Nach ICD-10 wird das FAS der Kategorie Q86.0 zugeordnet.

3.2 Historie

Erste Beobachtungen bezüglich Folgen einer pränatalen Alkoholexposition reichen bis in das 18. Jahrhundert zurück. So werden während der Gin-Epidemie in England (1720-1750) kranke, energielose Kinder beschrieben, deren Mütter während der Schwangerschaft Alkohol konsumierten (Thomsen, Michalowski, Landeck & Lepke, 2012). 1834 werden in einer Veröffentlichung des Parlaments in Großbritannien Erkenntnisse über die Folgen des Alkoholkonsums auf die Bevölkerung einschließlich der Auswirkungen einer vorgeburtlichen Alkoholexposition festgehalten (Thomsen et al., 2012). 1899 stellt der Gefängnisarzt Dr. William Sullivan in Liverpool fest, dass alkoholabhängige Frauen im Gefängnis gesunde Kinder zur Welt bringen (Thomsen et al., 2012).

Eine erste Publikation zur Alkoholschädigung bei Kindern von Jacqueline Rouquette im Jahre 1957 bleibt zunächst unbeachtet und wird erst ein gutes Jahrzehnt später (1968) von dem Franzosen Paul Lemoine erneut aufgegriffen, der seinerseits die Merkmale des FAS exakt formuliert: eine charakteristische Fazies, Hypotrophie, zahlreiche weitere Fehlbildungen und psychomotorische Entwicklungsverzögerungen (Lemoine, Harousseau, Borteyru & Menuet, 1968; Thomsen et al., 2012).

Die beiden Amerikaner Jones und Smith publizieren schließlich 1973 ihre Forschungsergebnisse über acht betroffene Kinder und geben dem Krankheitsbild seinen Namen, woraufhin das öffentliche Interesse endgültig geweckt und auch in Deutschland zunehmend Forschung auf diesem Gebiet betrieben wird (Jones & Smith, 1973).

3.3 Epidemiologie

Pränatale Alkoholexposition stellt weltweit die häufigste Ursache für mentale Retardierung und „nicht genetisch bedingte kindliche Fehlbildungen“ dar (Banakar et al., 2009; Feldmann, Löser & Weglage, 2007). Laut des Bundesministeriums für Gesundheit geht man davon aus, dass in Deutschland jährlich „10000 alkoholgeschädigte Kinder [...] geboren [werden], davon 4000 mit dem Vollbild des Fetalen Alkoholsyndroms“ (Bundesministerium für Gesundheit, 2013).

Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz des FAS in den USA und einigen westeuropäischen Ländern mindestens zwischen zwei bis sieben pro Tausend und die Prävalenz der FASD zwischen zwei bis fünf Prozent (May et al., 2009).

In Rahmen einer Studie der Charité gaben 58 Prozent der befragten Schwangeren an, gelegentlich Alkohol zu konsumieren (Bundesministerium für Gesundheit, 2013).

Bei der Beurteilung sämtlicher Häufigkeitsangaben bezüglich des Alkoholkonsums während der Schwangerschaft und des FAS müssen zwei Überlegungen grundsätzlich Berücksichtigung finden. Zum einen ist aufgrund sozialer Erwünschtheit bei den Angaben der Mütter von einem erheblichen Underreporting auszugehen. Zum anderen sind vor allem die FAE sehr schwierig zu diagnostizieren, wenn der Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann. Daher ist möglicherweise mit noch höheren Dunkelziffern zu rechnen.

Grundsätzlich unterliegt jede Frau im gebärfähigen Alter dem Risiko, ein Kind mit einem FAS zu bekommen, wenn sie Alkohol trinkt. Es können Risikofaktoren für Alkoholkonsum in der Schwangerschaft und Risikofaktoren, die die Entstehung eines FAS begünstigen, unterschieden werden (Landgraf & Heinen, 2012). Erstere zielen vor allem auf die Lebenssituation der Schwangeren, soziale und psychische Faktoren sowie eine bestehende Suchtmittelproblematik ab und stellen die Grundlage für einen primärpräventiven Ansatz dar, der das Ziel verfolgt, Risikopopulationen über die Problematik mütterlichen Alkoholkonsums während der Schwangerschaft aufzuklären und die Prävalenz des FAS in Deutschland zu senken (Landgraf & Heinen, 2012). Letztere beinhalten hingegen in erster Linie das Trinkverhalten, den Zeitpunkt des Alkoholkonsums während der Schwangerschaft und mütterliche Risikofaktoren wie

zum Beispiel ein fortgeschrittenes Alter und Mangelzustände (Landgraf & Heinen, 2012).

Es ist wichtig, sich vor Augen zu führen, dass das FAS vollkommen vermeidbar ist, da eine pränatale Alkoholexposition die einzige Ursache dieses Krankheitsbildes darstellt.

3.4 Pathogenese

Alkohol überwindet als wasserlösliche Substanz die Plazentaschranke, die den mütterlichen vom kindlichen Blutkreislauf trennt, und gelangt auf diese Weise in den fetalen Kreislauf, sodass das Ungeborene den gleichen Blutalkoholspiegeln ausgesetzt ist, wie die Mutter (Löser, 1995).

Beim Erwachsenen erfolgt die Metabolisierung des Alkohols über die Enzyme Alkoholdehydrogenase und Aldehyddehydrogenase, die den Alkohol über seinen besonders toxischen Metaboliten Azetaldehyd weiter zu Acetyl-CoA abbauen, das schließlich in den Fettstoffwechsel eingeschleust wird (Löser, 1995). Die Elimination des Alkohols folgt einer Kinetik 0. Ordnung, das heißt, unabhängig vom Blutalkoholspiegel beträgt der Abbau bei gesättigtem Enzymsystem durchschnittlich 0,15 Promille pro Stunde (Löser, 1995).

„Für die Alkoholexposition des Embryos ist bedeutsam, dass [...] die Enzymaktivitäten erst mit etwa 2 Monaten ausgeprägt sind und erst mit 5 Jahren die des Erwachsenen erreichen“ (Singer & Teysen, 2005). Des Weiteren bedingt das Kompartiment der Amnionhöhle als Zeitpuffer eine verzögerte Entgiftung, weshalb die schädigende Wirkung des Alkohols auf Embryo und Fetus noch zusätzlich verstärkt wird (Singer & Teysen, 2005).

Die toxische Wirkung des Alkohols wird über verschiedene Mechanismen vermittelt, die im Folgenden erläutert werden. Als *Mitosegift* hemmt Alkohol jegliche Form von Wachstum, was sich beim Kind als Hypoplasie und Hypotrophie äußert, also der verminderten Zellanzahl beziehungsweise einer Reduktion des Zellvolumens (Singer & Teysen, 2005). FAS-Kinder sind folglich zu leicht und zu klein für ihr Alter. Durch Beeinträchtigung der physiologischen Entwicklung von Körperteilen und Organen im Rahmen der Organogenese führt Alkohol als *teratogene* Substanz zu Hemmungsmissbildungen (Singer & Teysen, 2005). Seine *neurotoxischen*

Eigenschaften manifestieren sich in Form von Mikrozephalie, Mikroenzephalie sowie weiteren zerebralen Fehlentwicklungen (Singer & Teysen, 2005). Darüber hinaus greift Alkohol als *Suchtmittel* in die neuronalen Signalübertragungssysteme ein (Singer & Teysen, 2005). Man geht davon aus, dass durch Gewöhnung und Toleranzentwicklung an den Synapsen postnatal sowohl das kindliche Risiko steigt, selber eine Sucht zu entwickeln, als auch Entzugserscheinungen beim Neugeborenen auftreten können (Singer & Teysen, 2005). Diese äußern sich in Form von erhöhter Reizbarkeit, Übererregbarkeit, niedrigen Blutzuckerspiegeln sowie Krampfanfällen, ähnlich der Entzugserscheinungen bei Erwachsenen (Singer & Teysen, 2005).

Es ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass *keine* Alkoholmenge angegeben werden kann, für die mit Sicherheit eine kindliche Folgeschädigung auszuschließen ist (Bergmann, Spohr & Dudenhausen, 2006). Auch wenn man beobachten kann, dass die „Schädigung des Kindes [...] abhängig ist von der Dauer, der Menge sowie der Art und Weise des mütterlichen Trinkverhaltens vor und während der Schwangerschaft [...], lässt sich doch keine „lineare Beziehung zwischen Alkoholmenge in der Schwangerschaft und dem klinischen Schweregrad der Alkoholschädigung“ festmachen (Bergmann et al., 2006; Singer & Teysen, 2005).

3.5 Symptomatik

Prä- und postnatales Wachstum

Vor allem die prä- und postnatale Gewichtsverminderung, bedingt durch eine Muskelhypotrophie und vermindertes subkutanes Fettgewebe und der verminderte Kopfumfang aber auch ein reduziertes Längenwachstum sind Zeichen der allgemeinen Hypotrophie (Löser, 1995). Die pränatale Dystrophie wird häufig durch Ess- und Schluckstörungen auch über die Geburt hinaus aufrecht erhalten (Löser, 1995). So berichten Eltern in 30 Prozent von gravierenden Fütterungsschwierigkeiten in den ersten beiden Lebensjahren (Löser, 1995).

Im weiteren Verlauf werden die Wachstumsverzögerungen teilweise aufgeholt, „jedoch erreichen Jugendliche mit dem Vollbild des FAS [...] oft eine geringere Körperhöhe (Mädchen <155 cm, Jungen <170 cm)“ (Feldmann et al., 2007).

Auffällig ist, dass 16 Prozent der betroffenen Mädchen zwar an Gewicht zunehmen, gleichzeitig jedoch bezüglich der Länge die Altersnorm *nicht* erreichen, wodurch sich ein „adipöser Minderwuchs“ mit nicht geklärter Ursache ergibt (Singer & Teysen, 2005).

In 20 Prozent der Fälle werden eine Nagelhypoplasie und –dysplasie beobachtet (Crain, Fitzmaurice & Mondry, 1983).

Kraniofaziale Merkmale

Auffälligkeiten, die den Schädel und das Gesicht betreffen, sind oft nur bei höheren Schweregraden des FAS zu beobachten und „Ausdruck einer spezifischen Wachstumshemmung am Gesichtsschädel, den Augen, der Gesichtsmuskulatur und des Bindegewebes, sodass eine typische Physiognomie resultiert“ (Singer & Teysen, 2005). Im weiteren Verlauf können sich diese Gesichtsveränderungen weitestgehend normalisieren, was eine Diagnosestellung im Erwachsenenalter, bei nicht nachweisbarem Alkoholkonsum der Mutter, sehr viel schwieriger macht (Hinzpeter, Renz & Löser, 1992; Löser, 1995).

In der Mund-Nasen-Region gilt das Philtrum, also die vertikal verlaufende Vertiefung zwischen Oberlippe und Nase, als sensitivstes Kennzeichen für ein FAS (Löser, 1995). Es ist häufig verlängert (über zwölf Millimeter), zudem hypoplastisch oder völlig verstrichen (Löser, 1995). Das Oberlippenrot ist bei fehlendem Cupido-Bogen, der bogenförmigen Grenzlinie, die den unteren Abschluss des Philtrums bildet, verschmälert (Löser, 1995). Darüber hinaus ist der M. orbicularis oris unterentwickelt und die Kinder können entweder eine kleine oder breite Mundspalte aufweisen (Löser, 1995). Im Bereich der Nase sind ein verkürzter Nasenrücken und nach ventral stehende, kleine Nasenlöcher, die sich allerdings fast immer zurückbilden, typisch (Löser, 1995). Gegebenenfalls können ausgeprägte Nasolabialfalten auftreten (Löser, 1995).

Ophthalmologische Merkmale sind in 90 Prozent der Fälle manifest (Hinzpeter et al., 1992). In der Augenregion ist vor allem eine Verengung der Lidspalte in horizontaler Richtung auffällig (Löser, 1995). Diese sogenannte Blepharophimose ist bedingt durch den vergrößerten Abstand der medialen Lidwinkel bei normal weiten lateralen Lidwinkeln (Löser, 1995). Im Gegensatz zu den für die Trisomie 21 typischen

mongoloiden Lidachsen, fallen die Lidachsen bei Kindern mit einem FAS häufig nach lateral ab, weshalb in diesen Fällen auch von einer antimongoloiden Lidachse die Rede ist (Löser, 1995). Die oftmals spärlich ausgeprägten Augenbrauen können entsprechend der Lidachse ebenfalls nach lateral abfallen (Löser, 1995). In den meisten Fällen ist ein Epikanthus, die Hautfalte in den mittleren Augenwinkeln, ausgeprägt (Löser, 1995). Hängende Oberlider, die sich in ihrer extremsten Form als Ptose darstellen, sind Ausdruck des schwachen Bindegewebes (Löser, 1995). Weitere okuläre Befunde sind Mikrophthalmie, Hypertelorismus, Strabismus, Kolobome, kongenitale Glaukome sowie eine Hypoplasie des Nervus opticus und geschlängelte Netzhautgefäße (Abdelrahman & Conn, 2009; Hinzpeter et al., 1992). Außerdem können Refraktionsanomalien wie Myopie, Hyperopie oder Astigmatismus, Anisometrie, Amblyopie, Nystagmus und Katarakte auftreten (Gummel & Ygge, 2013; Hinzpeter et al., 1992; Ribeiro et al., 2007).

Die Ohren sind charakteristischerweise tief stehend und nach hinten rotiert, da der physiologische Aszensus der Ohren vom Halsbereich bis zur typischen Lokalisation in Augenlidhöhe nicht vollständig stattgefunden hat (Löser, 1995). Zudem sind die Ohren häufig malformiert durch unregelmäßige Anordnung von Tragus, Antitragus, Helix und Anthelix (Löser, 1995).

In der Kiefer-Region lassen sich auffällig kleine Zähne mit vergrößerten Zahnzwischenräumen beobachten (Löser, 1995). Der Zahnschmelz ist unregelmäßig, zum Teil mangelhaft und bei höhergradigen Embryopathien erfolgt die Dentition verzögert (Löser, 1995). Häufig findet sich ein hoher, gebogener Gaumen (Löser, 1995).

Im Nacken wird oftmals ein Haaraufstrich beobachtet und das Haar stellt sich „dünn und schütter“ dar (Feldmann et al., 2007; Löser, 1995).

Weitere Auffälligkeiten sind eine Retrogenie und eine Hypoplasie des Unterkiefers, die sich nach dem Säuglingsalter allerdings fast immer zurückbilden (Löser, 1995). Außerdem sind ein abgeflachtes schmales Mittelgesicht durch geringe Ausbildung der Sinus maxillares und eine vorgewölbte Stirn typisch (Löser, 1995).

Darüber hinaus sind Hämangiome und Hirsutismus beschrieben (Herrmann, Pallister & Opitz, 1980).

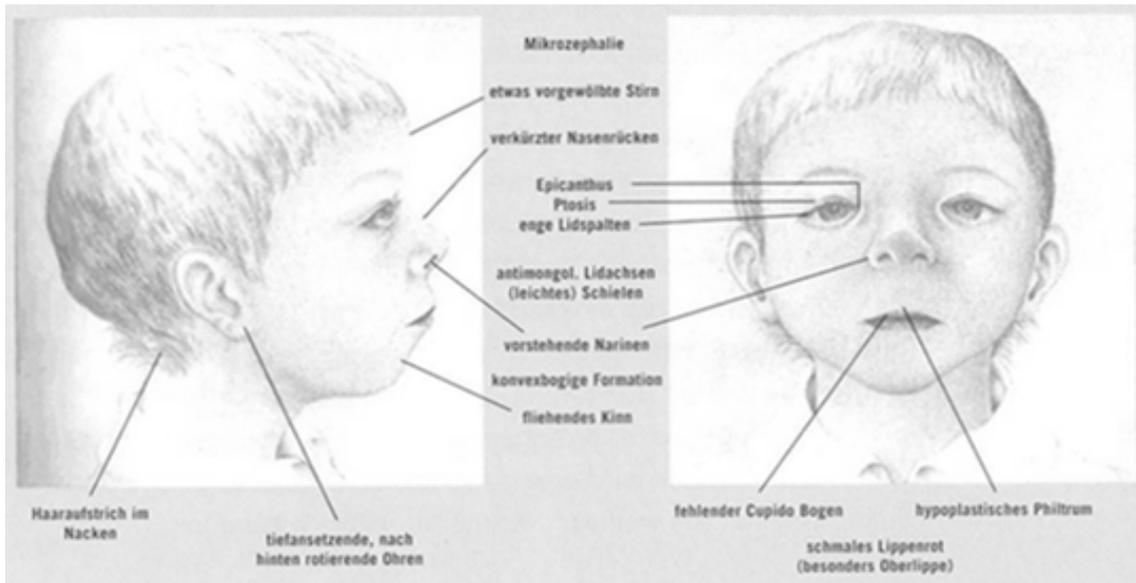


Abbildung 1: Kraniofaziale Merkmale beim FAS I – schematische Darstellung (Löser, 1995)



Abbildung 2: Kraniofaziale Merkmale beim FAS II – Säuglingsalter – links: schmale Lidspalten, antimongoloide Lidachsen, Ptose links, schmale Oberlippe, verstrichenes Philtrum, fehlender Cupido-Bogen, antevertierte Nares, Mikrozephalie – Mitte: Mikrozephalie, schmale Lippen, verstrichenes Philtrum, antevertierte Nares, tief stehende Ohren – rechts: antevertierte Nares, antimongoloide Lidachsen, schmale Lippen, verstrichenes Philtrum (Hinzpeter et al., 1992)



Abbildung 3: Kraniofaziale Merkmale beim FAS III – Kindesalter – links oben/unten und Mitte oben/unten: Hypertelorismus, schmale Lippen, verstrichenes Philtrum, rechts oben: malformierte, tief stehende, nach hinten rotierte Ohren- rechts unten: Haaraufstrich im Nacken (Feldmann et al., 2007)

Organanomalien

Grundsätzlich können durch den Alkohol alle Organe geschädigt werden, insbesondere die mit einer hohen Wachstums- und Stoffwechselrate (Singer & Teysen, 2005). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei den Fehlbildungen um Hemmungsmisbildungen im Sinne einer Hypotrophie und Hypoplasie, die sich vor allem am Skelettsystem, dem kardiovaskulären System und dem Urogenitaltrakt manifestieren (Singer & Teysen, 2005).

Kardiale Anomalien

Ungefähr ein Drittel der betroffenen Kinder sind von Ventrikel- und Vorhofseptumdefekten betroffen (Feldmann et al., 2007). Burd et al. werteten die Ergebnisse von insgesamt 29 Studien auf die Fragestellung hin aus, wie häufig FASD mit angeborenen Herzfehlern einhergehen (Burd et al., 2007). Demnach liegt die

Häufigkeit angeborener Herzfehler (Septumdefekte, andere Defekte und nicht näher bezeichnete Defekte) bei Betroffenen mit FASD nach Auswertung von zwölf Fallserien zwischen 33 und 100 Prozent (Burd et al., 2007). Die Auswertung von weiteren 14 retrospektiven Studien erbrachte das Ergebnis, dass 21 Prozent der Patienten mit FASD von Septumdefekten, sechs Prozent von anderen strukturellen Defekten und zwölf Prozent von unspezifizierten Defekten betroffen sind (Burd et al., 2007). Atriumseptumdefekte kommen dabei am häufigsten vor und die Inzidenz von Herzfehlern steigt bei schwererer Ausprägung des Krankheitsbildes auf bis zu 50 Prozent (Löser & Majewski, 1977).

Urogenitale Anomalien

In ungefähr zehn Prozent der Fälle werden Nierenanomalien beobachtet (Feldmann et al., 2007). Bei der Auswertung von zwölf Studien zu Nierenanomalien bei FASD ließen sich allerdings *keine* für das FAS spezifischen Fehlbildungen feststellen (Hofer & Burd, 2009). Dokumentierte Befunde umfassen Nierenhypoplasie, Nierenfunktionsstörungen, kompensatorisch vergrößerte Nieren, malrotierte, dysplastische Nieren, Solitärnieren, Duplikation von Nieren, Sammelsystem und Urethra, dritte Ureteren, Hufeisenniere, gekreuzte Nierenektomie, Hydronephrose, Hydroureter, Nierenzysten, Blasendivertikel, vesikovaginale Fisteln, Sinus urogenitalis, Hamartome, vesikourethraler Reflux und akute Pyelonephritis (Hofer & Burd, 2009).

Die Häufigkeit von Genitalfehlbildungen bei Kindern mit FAS liegt bei ungefähr einem Drittel (Feldmann et al., 2007).

Gastrointestinale Anomalien

In seltenen Fällen können gastrointestinale Anomalien vorliegen, wobei eine chronische intestinale Pseudoobstruktion und Gastroschisis beschrieben sind (Sarda & Bard, 1984; Uc et al., 1997).

Hepatische Anomalien

Auch die Ergebnisse von zwölf Studien zu hepatischen Anomalien bei FASD führten zu *keiner* Identifizierung von spezifischen Fehlbildungen (Hofer & Burd, 2009).

Muskuloskelettale Anomalien

Das FAS kann mit muskuloskelettalen Anomalien einhergehen. Es liegen Berichte von Patienten mit Tetraektrodaktylie, Gaumenspalten, Klumpfüßen und einer typischen Verkürzung von Mittelfuß- und Mittelhandknochen vor (Herrmann et al., 1980). Weitere Befunde umfassen fehlende Finger und Zehen, hypoplastische Daumen, Kampto- und Klinodaktylie, limitierte Supination und Extension im Ellenbogengelenk, hypoplastische Phalangen und Syndaktylie (Herrmann et al., 1980). Darüber hinaus sind Patienten mit fusionierten Karpalknochen und einer radioulnaren Synostose beschrieben (Jaffer, Nelson & Beighton, 1981). Cremin und Jaffer (1981) schlagen vor, bestimmte radiologische Kriterien wie Mikrozephalie, ein verzögertes Knochenalter und Extremitätenanomalien, insbesondere Knochenfusionen der oberen Extremitäten, bei der Diagnosestellung eines FAS zu berücksichtigen.

Neurologische Anomalien

Auch wenn Alkohol grundsätzlich auf alle Organe schädigend wirken kann, sind es vor allem die mit einer hohen Wachstums- und Stoffwechselrate, die besonders betroffen sind, weshalb sich das embryofetale Gehirn als außerordentlich vulnerabel darstellt (Löser, 1995). Aus diesem Grund sind neuropathologische Veränderungen sehr viel häufiger als die sichtbaren morphologischen Anomalien und können auch isoliert von diesen auftreten, was der Begriff der *fetalen Alkoholeffekte* (FAE) beschreibt, der von dem Vollbild des FAS abzugrenzen ist (Banakar et al., 2009).

Das Zentral Nervensystem kann grundsätzlich in allen Phasen seiner Entwicklung durch das toxische Agens Alkohol geschädigt werden (Singer & Teysen, 2005). Im Sinne einer Hypotrophie werden eine Mikrozephalie und eine Mikroenzephalie, eine Mikrogyrie, verminderte Zellzahlen und -volumina, eine Agenesie des Corpus callosum sowie eine verminderte Zahl und Struktur der Synapsen beobachtet (Singer & Teysen, 2005). Außerdem treten Defizite in der Dendritenstruktur, Wanderungsstörungen der Nervenzellen, Neuralrohrdefekte, mangelhafte Myelinisierung und Veränderung der Neurotransmitter auf (Singer & Teysen, 2005). All diese enzephalopathischen Veränderungen führen zu umfassenden Hirnfunktionsstörungen und Hirnleistungsschwächen, die zwar in ihrer Gesamtheit und in Kombination mit der

restlichen Symptomatik das Bild des FAS komplettieren, jedoch *nicht* spezifisch sind (Singer & Teysen, 2005).

Weitere zentralnervöse Störungen betreffen eine mögliche postnatale Entzungssymptomatik, bei der es zu einer Übererregbarkeit und Zitterigkeit sowie Krampfanfällen und Unterzuckerung kommen kann (Löser, 1995). Auch Schlaf- und Essverhalten können gestört sein (Löser, 1995). Außerdem zeigen sich überdurchschnittlich häufig „faciale Ticks, Nägelkauen, stereotype Bewegungen, Haarausreißen, [...] [krankhafte Unruhe] und diverse Erziehungsprobleme“ (Löser, 1995).

Darüber hinaus sind viele Betroffene in ihrer visuellen, akustischen und haptischen Wahrnehmung beeinträchtigt und haben ein vermindertes Schmerz- und Temperaturempfinden (Feldmann et al., 2007). Zudem ist ein Fünftel schwerhörig (Löser, 1995).

Kognition

Der Intelligenzquotient ist bei Kindern mit einem FAS durchschnittlich auf 66 Prozent vermindert, wobei je nach Schweregrad des Krankheitsbildes unterschiedliche Schwankungsbreiten bestehen und darauf hingewiesen werden muss, dass sich die Interpretation der angewendeten Intelligenztests oftmals problematisch darstellt, da die Kinder nicht in der Lage sind, sich ausreichend lang zu konzentrieren, zudem übermäßig aktiv sind, außerdem häufig Interessenlosigkeit und geringe Motivierbarkeit zeigen (Singer & Teysen, 2005).

Bemerkbar macht sich diese Intelligenzminderung vor allem im logischen Denken und in der Bewältigung komplexer Aufgaben (Löser, 1995). So sind „höhergradige intellektuelle Leistungen, besonders integrative Denkprozesse, Abstraktionen, Symbolisationen, Erlernen von Regeln, Erfassen von Sinnzusammenhängen [und] Konzeptbildungen [...] erschwert oder unmöglich“ (Löser, 1995). Erfahrungsgemäß bereitet in der Schule vor allem das Rechnen große Schwierigkeiten (Feldmann et al., 2007). Denkprozesse sind oftmals verlangsamt und wenig flexibel, die Darstellung eigener Gedankeninhalte erfolgt vergleichsweise phantasie- und ideenlos und im Spiel werden andere Kinder in der Regel nachgeahmt (Löser, 1995).

In 90 Prozent der Fälle zeigen die Kinder eine Sprachentwicklungsverzögerung (Löser, 1995). Während sich Redefluss und Sprachantrieb im Schulalter oft normalisieren, sind dem Sprachverständnis auch im weiteren Verlauf häufig enge Grenzen gesetzt (Feldmann et al., 2007).

Prognostisch ist festzuhalten, dass zwar „die intellektuellen Fähigkeiten [...] auch bei optimaler Förderung“ nicht verbesserbar sind, sich wohl aber alltagsnahe mentale Leistungen fördern lassen, auch wenn bedingt durch ein beeinträchtigtes Kurz- und Langzeitgedächtnis die Lernfähigkeit eingeschränkt ist, da Konsequenzen, die auf (Fehl)verhalten folgen, schnell wieder vergessen werden (Singer & Teysen, 2005).

Motorik

Motorische Störungen äußern sich sowohl fein- als auch grobmotorisch und sind als Folge der angeborenen Muskelhypotonie und der gestörten zerebellären Funktionen zu begreifen (Bergmann et al., 2006). So haben die Kinder beispielsweise Schwierigkeiten beim Schuhe binden oder zeigen sonstige Koordinationsstörungen (Löser, 1995).

Verhalten

Noch belastender als die Hirnfunktionsstörungen und –leistungsschwächen sind für die Betroffenen die vielfältigen Verhaltensauffälligkeiten, die mit dem FAS einhergehen (Bergmann et al., 2006).

In den meisten Fällen (72 Prozent) ist eine Hyperaktivität ausgeprägt, die außerdem bei keinem anderen Fehlbildungssyndrom so häufig vorkommt, wie bei dem FAS und sich meist bereits im Kleinkindalter durch andauernde Ruhelosigkeit und ständige Lebhaftigkeit ankündigt (Singer & Teysen, 2005). Die Symptomatik bestehend aus „ständige[r] motorische[r] Unruhe, Nervosität, vermehrte[r] Ablenkbarkeit, [geringer Frustrationstoleranz], dauernde[r] sich ändernde[r] Interessen [...], Zügellosigkeit, Ungehemmtheit und Impulsivität im Sozialverhalten“ stellt sowohl für das Lernen als auch die soziale Reifung ein erhebliches Hindernis dar (Singer & Teysen, 2005). Demgegenüber steht „eine kleine Minderheit von Kindern [...], [die sich] antriebslos und sehr still“ verhält (Feldmann et al., 2007). Aufgrund ihrer Verhaltensabweichungen

werden FAS-Kinder oftmals von ihren Altersgenossen abgelehnt und haben wenige Freundschaften (Feldmann et al., 2007).

Weitere typische Kennzeichen sind Distanzlosigkeit, Naivität mit daraus resultierender Verführbarkeit, Mangel an Empathie und erhöhte Risikobereitschaft, die sich im Spiel und Straßenverkehr zeigt und wahrscheinlich auch der verminderten Schmerzempfindlichkeit geschuldet ist (Löser, 1995). Oft fehlt Betroffenen außerdem ein Zeitgefühl, sie leben im Hier und Jetzt und können weder die Vergangenheit reflektieren, noch über die Zukunft nachdenken, geschweige denn abzusehende Konsequenzen in ihren Handlungen mit einplanen (Bergmann et al., 2006).

Auch wenn sich die Gemütslage von FAS-Kindern als überwiegend unbeschwert und heiter bezeichnen lässt, ist eine emotionale Labilität gekennzeichnet durch schnelle Stimmungsumbrüche, geringe Affektkontrolle und ein vermindertes Selbstwertgefühl als Folge der verzögerten physischen und psychischen Entwicklung, typisch (Löser, 1995).

Eine besondere Gefahr ergibt sich aus einer das Denken und Handeln beeinflussenden „persistierenden Infantilität“, die auf der einen Seite durch fehlendes natürliches Misstrauen mit einem erhöhten Missbrauchsrisiko einhergeht und sich auf der anderen Seite durch eine leicht mögliche Instrumentalisierung der FAS-Betroffenen für jegliche, auch strafbare Zwecke, als mögliche Delinquenz äußert (Bergmann et al., 2006). Es sei allerdings betont, dass Jugendliche mit einem FAS spontan nicht häufiger straffällig werden als ihre Altersgenossen und in diesem Rahmen mehrheitlich Mitläufer und *keine* autonomen Initiatoren der Handlung sind (Bergmann et al., 2006).

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass störendes Verhalten in der Kindheit und antisoziales Verhalten im späteren Leben nicht ausschließlich Folgen der direkten Hirnschädigung des Alkohols sein müssen, sondern teilweise auch durch Risikofaktoren der trinkenden Mutter und des Umfelds erklärbar sein können (Malone & Koren, 2012).

Die genannten Verhaltensweisen stehen einer Eingliederung in das soziale System häufig im Wege und bedeuten für die Betreuer eine enorme Herausforderung, die ihnen viel Geduld abverlangt, da sich die Situation in ihren Grundzügen in der Regel auch

durch größtvorstellbares pädagogisches Bemühen und umfassenden psychotherapeutischen Einsatz nicht maßgeblich verbessern lässt (Löser, 1995).

3.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung eines FAS ist einzig und allein klinisch möglich, da geeignete Laborparameter nicht existieren. Aus diesem Grund kommt der sorgfältigen körperlichen und neuropsychologischen Untersuchung eine besondere Bedeutung zu. Die Schwierigkeit besteht darin, dass kein einziges Symptom für das FAS spezifisch ist und erst die Summe vieler typischer Auffälligkeiten die Diagnose rechtfertigen kann. Die Diagnosestellung ähnelt gleichsam dem Zusammensetzen eines Mosaikbildes mit seinen vielen einzelnen Bestandteilen, die dennoch einen Sinn ergeben, auch wenn einzelne Bausteine fehlen können (Singer & Teysen, 2005).

1995 gelingt Astley und Clarren die Festlegung einer spezifischen Kombination fazialer Merkmale für ein FAS: unabhängig von Rasse und Geschlecht stellen das hypoplastische Mittelgesicht, das verstrichene Philtrum und die dünne Oberlippe die am besten diskriminierenden Merkmale für ein FAS dar (Astley & Clarren, 1995). Dieses faziale Screening geht mit einer Sensitivität von 100 Prozent und einer Spezifität von 87,2 Prozent einher (Astley & Clarren, 1995).

Diagnostisch stellt sich die Zuordnung zu Alkoholeffekten als wesentlich schwieriger dar als die Diagnosestellung eines FAS, da sich psychosoziale Deprivation und Hirnschäden anderer prä- und perinataler Genese klinisch ähnlich manifestierenden können und die neurologische Pathologie weit unspezifischer ist als die morphologische (Singer & Teysen, 2005).

3.6.1 Majewski-Score

Nach Frank Majewski lässt sich das *Vollbild* des FAS in drei Schweregrade I bis III einteilen (Majewski, 1980). Grundlage dieser Klassifizierung sind 28 für das FAS typische Symptome, die mit unterschiedlich hohen Punktzahlen bewertet werden und in ihrer Summe den Grad der Ausprägung bestimmen (Majewski, 1980). Partielles FAS bei dem körperliche Merkmale fehlen, der Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft allerdings gesichert ist, kann mit dem Majewski-Score *nicht* erfasst werden (Majewski, 1987).

Es sei ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass die Übergänge zwischen den unterschiedlichen Schweregraden, auch die zwischen Gesunden und schwach betroffenen Patienten, fließend sind (Majewski, 1980). Wichtig ist außerdem, sich vor Augen zu führen, dass sich die physiologischen Stigmata mit dem Alter immer weiter normalisieren und somit eine Diagnose, geschweige denn Schweregradeinteilung, häufig nur in den ersten drei Lebensjahren überhaupt möglich ist (Feldmann et al., 2007). Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass einige genetische Syndrome, wie zum Beispiel das Cornelia-de-Lange-Syndrom und das Dubowitz-Syndrom ebenfalls zu einer hohen Punktebewertung führen können (Thomsen et al., 2012).

Majewski-Score zur Beurteilung der Alkoholembryofetopathie		
	Symptome	Punktzahl
Allgemein	intrauteriner Kleinwuchs	4
	postnataler Minderwuchs	4
	Mikrozephalus	4
	statomotorische und geistige Retardierung (leicht, deutlich, zerebrales Defektsyndrom)	2/4/8
	Hyperaktivität	4
	Muskelhypotonie (-hypertonie)	2
Dysmorphiezeichen	Epikanthus	2
	Ptosis	2
	Blepharophimose	2
	verkürzter Nasenrücken	3
	Nasolabialfalten	1
	Gaumenspalte	4
	hoher Gaumen	2
	schmales Lippenrot	1
	Retrogenie	2
Extremitäten	anomale Handfurchen	3
	Klino- und/oder Brachydaktylie V	2
	Kamptodaktylie	2
	Endphalangenhypoplasie	1
	Supinationshemmung	2
	Hüftluxation	2
Innere Organe	Herzfehler	4
	anomales Genitale (mäßig/stark)	2/4
	Hernien	2
	Steißbeingrübchen	1
	Hämangiome	2
Schädigungsgrad	Schädigungsgrad	
	I	< 30
	II	30–39
	III	> 39

Tabelle 2: Einteilung des FAS nach Majewski - Schweregrade I bis III (Majewski, 1980)

3.6.2 4-Digit-Diagnostic-Code

Der 1997 in Amerika entwickelte 4-Digit-Diagnostic-Code, der 2004 in seiner dritten Auflage erschienen ist, umfasst die vier Merkmalsbereiche Wachstumsstörungen,

kraniofaziale Dysmorphologien, ZNS-Anomalien und pränatale Alkoholexposition, die anhand einer vierstufigen Likert-Skala bewertet werden, wobei ein Punkt das Nichtvorhandensein eines Merkmals beschreibt und vier Punkte die höchstmögliche Ausprägung widerspiegeln sollen (Astley, 2004). Folglich bestehen 256 Möglichkeiten, eine mögliche Alkoholembryopathie zu kodieren, wobei die Kombination 1-1-1-1 die komplette Abwesenheit von FAS und 4-4-4-4 das klassische FAS-Vollbild beschreibt. Jeder dieser 256 möglichen Codes wird anschließend einer von 22 Kategorien A bis V zugeteilt, die sich letztendlich zu drei Kategorien zusammenfassen lassen: FAS *mit* gesicherter Alkoholexposition, FAS *ohne* gesicherte Alkoholexposition und partielles FAS *mit* gesicherter Alkoholexposition.

Der 4-Digit-Diagnostic-Code stellt eine Orientierungshilfe bei der Beurteilung der vier oben genannten Bereiche dar und ermöglicht aufgrund der Kodifizierung eine homogene Herangehensweise der Diagnosestellung. Allerdings finden die kognitiven und emotionalen Defizite und Verhaltensstörungen der Kinder wenig Berücksichtigung, weshalb auf Grundlage dieser Methode eine gesicherte Diagnosestellung bei fehlenden Dysmorphien und unsicherer Alkoholexposition ebenfalls *nicht* möglich ist.

Punkte	Wachstumsstörung	Kraniofaziale Dysmorphologien	ZNS-Anomalien	Pränatale Alkohol-Exposition
4	<u>Signifikant</u> Größe und Gewicht unter der 3. Perzentile	<u>Schwerwiegend</u> alle 3 Merkmale: -verengte Lidspalte -dünne Lippe -auffälliges Philtrum	<u>Sicher</u> strukturelle oder neurologische Evidenz	<u>Hohes Risiko</u> gesicherte Alkohol-Exposition, hoher Konsum
3	<u>Moderat</u> Größe und Gewicht unter der 10. Perzentile	<u>Moderat</u> 2/3 Merkmalen	<u>Wahrscheinlich</u> signifikante Dysfunktion in drei oder mehr Bereichen	<u>Risiko</u> gesicherte Alkohol-Exposition, unbekannter Konsum
2	<u>Mild</u> Größe oder Gewicht unter der 10. Perzentile	<u>Mild</u> 1/3 Merkmalen	<u>Möglich</u> bewiesene Dysfunktion, aber in weniger als 3 Bereichen	<u>Unbekannt</u> Exposition kann nicht eruiert werden
1	<u>Keine</u> Größe oder Gewicht liegen auf oder über der 10. Perzentile	<u>Keine</u> 0/3 Merkmalen	<u>Unwahrscheinlich</u> keine strukturelle, neurologische oder funktionelle Evidenz für Beeinträchtigung	<u>Kein Risiko</u> kein Alkoholkonsum von Konzeption bis Geburt

Tabelle 3: 4-Digit-Diagnostic-Code - Punktebewertung einer möglichen Alkoholembryopathie (Astley, 2004)

3.6.3 Fetal Alcohol Syndrome Questionnaire – FASQ

Mehrfach wurde auf die Problematik hingewiesen, dass die äußerlichen Auffälligkeiten bei einer Alkoholembryopathie fehlen können und es in diesen Fällen lediglich zu Verhaltensstörungen und geistigen Einschränkungen kommen kann, was eine Diagnosestellung erschwert, wenn nicht sogar unmöglich macht. Der Fetal Alcohol Syndrome Questionnaire, kurz FASQ, der in der Münsteraner FAS-Ambulanz für die wissenschaftliche Forschung und an der Universität Utrecht in der Adoptionsforschung genutzt wird, unterstützt die Diagnosestellung vor allem bei jenen Kindern und Jugendlichen mit einem FAS, bei denen die körperlichen Merkmale *nicht* zu finden sind (Feldmann, <http://www.fasq.eu/deutsch.html>). Grundlage des FASQ sind 38 Items, die die sozialen, verhaltensbezogenen und emotionalen Probleme der FAS-Patienten erfassen sollen. Die Einschätzung erfolgt durch die Eltern, die jedes Item bewerten. Eine Summe ab 55 Punkten gilt als Hinweis auf das Vorliegen eines FAS.

Vorteil des FASQ ist vor allem die hohe Sensitivität. So werden drei von vier FAS-Patienten, die *nicht* die typischen Gesichtsmerkmale aufweisen, durch den Test erkannt und in 92 Prozent der Fälle klassifiziert der FASQ die Patienten korrekt positiv entsprechend ihrer Diagnose. Darüber hinaus vermag der Test außerdem zwischen einem FAS und verwechselbaren Störungen wie ADHS zu unterscheiden, da FAS-Kinder signifikant höhere Werte erreichen. Letztlich erlaubt aber auch der FASQ keine sichere Diagnosestellung ohne gesicherte Alkoholexposition oder die typischen körperlichen Merkmale und kann somit lediglich als unterstützendes Instrument im Diagnostikprozess angesehen werden.

3.6.4 S3-Leitlinie zur Diagnostik des FAS

2010 wurde das Leitlinienprojekt zur Diagnostik des FAS durch die Drogenbeauftragte Mechthild Dyckmans und das Bundesministerium für Gesundheit initiiert (Landgraf & Heinen, 2012; Landgraf, Nothacker & Heinen, 2013). Ziel der Leitlinie, die im Dezember 2012 veröffentlicht wurde, war die Entwicklung von evidenzbasierten, klinisch relevanten und praktisch anwendbaren diagnostischen Kriterien für Kinder und Jugendliche zwischen null und 18 Jahren mit dem *Vollbild* des FAS. Die Autoren weisen auf die Notwendigkeit der Erstellung einer Leitlinie auch zur Erfassung der

FASD hin. Dies sei aufgrund ungenügender Literatur jedoch nur schwer zu realisieren. Die Gültigkeit der Leitlinie wurde zunächst auf 5 Jahre begrenzt.

Alle Empfehlungen wurden im „starken Konsens“ (Zustimmung von über 95 Prozent der Teilnehmer) oder im Konsens (Zustimmung von über 75 Prozent der Teilnehmer) verabschiedet. Einzige Ausnahme stellt die Cut-off-Perzentilenkurve des Kopfumfanges dar.

Für die Praxis wurde ein Pocket Guide zur Implementierung der empfohlenen diagnostischen Kriterien erstellt, der den Leitlinien-Algorithmus sowie Internetadressen zum Thema enthält (Landgraf et al., 2013).

Diese deutschsprachige Leitlinie mit der höchsten Qualitätsstufe (S3) ist die erste evidenz- und konsensbasierte Leitlinie zur FAS-Diagnostik überhaupt und beinhaltet, wie alle bisherigen Leitlinien auch, die folgenden vier diagnostischen Säulen: 1. Wachstumsauffälligkeiten, 2. faziale Auffälligkeiten, 3. ZNS-Auffälligkeiten und 4. Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft.

Um die Diagnose eines FAS stellen zu können, sollen laut Leitlinie alle oben genannten Auffälligkeiten manifest sowie die Alkoholanamnese der Mutter evaluiert sein.

Im Bereich *Wachstum* sollte *mindestens eine* der folgenden Auffälligkeiten vorliegen:

- a. Geburts- oder Körpergewicht \leq 10. Perzentile
- b. Geburts- oder Körperlänge \leq 10. Perzentile
- c. Body Mass Index \leq 10. Perzentile

Außerdem sollen andere Ursachen für Wachstumsstörungen ausgeschlossen werden.

Weiterhin sollten *alle drei* aufgeführten *fazialen Auffälligkeiten* feststellbar sein:

- a. kurze Lidspalten \leq 3. Perzentile
- b. verstrichenes Philtrum
- c. schmale Oberlippe

Da sich die fazialen Auffälligkeiten mit zunehmendem Alter verflüchtigen können, kommt der Beurteilung von Fotos aus dem Kleinkind- und Kindesalter bei dem Versuch

der Diagnostik eines FAS im Jugendalter eine große Bedeutung zu. Auch wenn sich faziale Auffälligkeiten nur noch auf Fotos detektieren lassen, ist das diagnostische Kriterium erfüllt.

Im Rahmen der *ZNS-Auffälligkeiten* muss mindesten eine *funktionelle* oder eine Mikrozephalie als *strukturelle* Auffälligkeit bestehen.

Funktionelle Auffälligkeiten beinhalten eine der folgenden:

- a. für Kinder unter zwei Jahren: signifikante kombinierte Entwicklungsstörung, für Kinder über zwei Jahren: globale Intelligenzminderung mindestens zwei Standardabweichungen unter der Norm
- b. Leistung mindestens zwei Standardabweichungen unter der Norm in mindestens drei der folgenden Bereiche oder in Kombination mit einer Epilepsie in mindestens zwei der folgenden Bereiche: Sprache, Feinmotorik, räumlich-visuelle Wahrnehmung, räumlich-konstruktive Fähigkeiten, Lern- und Merkfähigkeit, exekutive Funktionen, Rechenfertigkeiten, Aufmerksamkeiten, soziale Fertigkeiten oder Verhalten

Aufgrund fehlender verlässlicher Studien lässt sich derzeit weder ein einheitliches neuropsychologisches Profil von FAS-Kindern erstellen noch kann eine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden, welche psychologischen Testverfahren verwendet werden sollen. Einigkeit besteht darüber, dass die Evaluation funktioneller ZNS-Auffälligkeiten anhand standardisierter, gut normierter psychologischer Testverfahren und psychologischer oder ärztlicher Verhaltenseinschätzung des Kindes stattfinden soll. Gegenstand der Untersuchungen sollen die typischerweise bei FAS betroffenen Bereiche sein. Da viele psychologische Tests erst ab einem bestimmten Alter einsetzbar sind, wird eine Intelligenzminderung ab einem Alter von zwei Jahren mit einer globalen Entwicklungsstörung bei Kindern bis zwei Jahren gleich gesetzt.

Liegt eine Mikrozephalie auf oder unter der zehnten Perzentile beziehungsweise auf oder unter der dritten Perzentile vor, so ist das Kriterium der *strukturellen ZNS-Auffälligkeit* erfüllt. Es konnte keine Einigung darüber erzielt werden, welche Perzentile des Kopfumfanges als Cut-off für die Diagnose ausreichend ist. Weitere strukturelle Auffälligkeiten, die anhand bildgebender Verfahren bei FAS-Kindern gefunden wurden,

sind häufig aber nicht spezifisch und stellen aufgrund der schlechten Evidenzlage derzeit *kein* Diagnosekriterium dar. Andere Ursachen für Mikrozephalie sollten ausgeschlossen werden.

Als vierte Säule der Diagnostik-Leitlinie dient die *Alkoholanamnese der Mutter*, die bei Diagnosestellung eines FAS in jedem Fall evaluiert werden sollte. Dies kann sich jedoch aus dreierlei Gründen als schwierig gestalten. Zum ersten kann auf der Seite der betreuenden Leistungserbringer die Angst bestehen, überhaupt nach mütterlichem Alkoholkonsum während der Schwangerschaft zu fragen, da diese einen Vertrauensverlust und folgenden Beziehungsabbruch seitens der Mutter fürchten. Darüber hinaus ist aufgrund sozialer Erwünschtheit mit falschen Angaben der Mutter zu rechnen. Schließlich leben viele Kinder, bei denen eine FAS-Diagnostik durchgeführt werden soll, in Pflege- oder Adoptivfamilien, sodass sich nur eine rudimentäre Anamnese erheben lässt.

Letztlich lässt sich die Diagnose eines FAS auch *ohne* Bestätigung eines mütterlichen Alkoholkonsums in der Schwangerschaft stellen, wenn Auffälligkeiten in den übrigen drei diagnostischen Säulen bestehen.

Auch in der neuen S3-Leitlinie, die ausschließlich auf das *Vollbild* des FAS ausgerichtet ist, finden Verhaltensauffälligkeiten keine große Gewichtung und eine Diagnose lässt sich ohne das Vorliegen von Wachstumsauffälligkeiten und fazialen Auffälligkeiten nicht stellen.

Somit ist festzuhalten, dass die S3-Leitlinie zur Diagnostik des FAS ein wertvolles Diagnoseinstrument darstellt. Allerdings müssen auf dem Gebiet der Forschung weiterhin Bemühungen getätigt werden, die es ermöglichen, in Zukunft auch betroffene Kinder zu detektieren, bei denen die körperlichen Merkmale fehlen.

3.7 Therapie

Das FAS als irreversible Embryofetopathie ist *nicht* heilbar, was bei der Erwartungshaltung im Hinblick auf den Erfolg therapeutischer Bemühungen berücksichtigt werden sollte. Aufgrund der vielgestaltigen Symptomatik der FASD, ist die Therapie stets dem einzelnen betroffenen Kind individuell anzupassen und bedarf dem Einbezug unterschiedlichster Fachrichtungen. So müssen kongenitale relevante

Fehlbildungen entsprechend kardiologischer, urologischer oder orthopädischer Therapie zugeführt werden.

Im Vordergrund der symptomatischen Therapie steht zunächst die frühzeitige Förderung sämtlicher Defizite in den Entwicklungsgebieten Perzeption, Sprache und Motorik und schließlich das Management der weitreichenden Verhaltensstörungen (Feldmann et al., 2007). Verhaltenstherapeutisch orientierte Psychotherapie zeigt langfristig wenig Erfolg, da die Kinder oft nicht in der Lage sind, erarbeitete Inhalte der Psychotherapie in den Alltag zu transferieren (Feldmann et al., 2007). Vielmehr sollten Rahmenbedingungen geschaffen werden, die den Fähigkeiten des Kindes angepasst sind, um Überforderung und Frustration sowohl auf Seiten der Kinder als auch auf Seiten der betreuenden Familien zu vermeiden (Feldmann et al., 2007). Hierzu zählt auch eine geeignete Form der Beschulung. Ritualisierte Alltagsabläufe und klare Strukturen bieten dem betroffenen Kind eine wichtige Orientierungshilfe und sind meist bis in das Erwachsenenalter hinein notwendig (Feldmann et al., 2007).

Da die Verhaltensstörungen sämtlichen Therapiebemühungen im Wege stehen können, sollten medikamentöse Therapieversuche nicht unnötig hinausgezögert werden. „Impulsausbrüche und Aggressionen können mit Risperidon deutlich abgeschwächt werden“, wohingegen typische Neuroleptika wie Promethazin oder Pipamperon weniger Nutzen zeigen (Feldmann et al., 2007).

Pränatale Therapien, bei denen versucht wird, in die schädigenden Mechanismen, die durch Alkohol verursacht werden, einzugreifen, sind derzeit Gegenstand der Forschung und in der Praxis noch nicht etabliert (Pruett, Waterman & Caughey, 2013)

3.8 Prognose

Für die Prognose betroffener Kinder sind in erster Linie eine frühzeitige Diagnose und Einleitung entsprechender Maßnahmen entscheidend, da die Entwicklung der Kinder unter diesen Umständen wesentlich günstiger verläuft und Delinquenz sowie Prostitutionserfahrungen abgewendet werden können (Feldmann et al., 2007).

„Die initialen Wachstumsstörungen setzen sich in 26% als Untergewicht, in 30% als Minderwuchs und in 46% als Mikrozephalie fort“ (Löser, Bierstedt & Blum, 1999).

Eine Langzeitstudie kam zu dem Ergebnis, dass 90 Prozent der Erwachsenen von psychologischen und anderen Gesundheitsproblemen betroffen sind, 60 Prozent ihre Schullaufbahn aufgrund von Lern- und Verhaltensproblemen entweder frühzeitig beenden oder unterbrechen, 60 Prozent mit dem Gesetz in Konflikt kommen, 80 Prozent nicht selbstständig leben können und 70 Prozent arbeitslos sind (Spohr & Steinhausen, 2008).

Alles in allem ist die Prognose ebenso mannigfaltig wie das Krankheitsbild selbst und immer abhängig vom Schweregrad des Syndroms auf der einen Seite sowie vorhandenen Förderungsmöglichkeiten und dem Grad der Milieuanpassung auf der anderen.

4 Übersicht: Symptomatik genetischer Erkrankungen

Die folgenden Tabellen versuchen einen Überblick über die vielgestaltige Symptomatik genetischer Erkrankungen im Vergleich zum FAS aufzuzeigen.

Zunächst sind die häufigsten allgemeinen Dysmorphien und Organfehlbildungen, die im Rahmen genetischer Erkrankungen auftreten können, aufgelistet und dem FAS gegenübergestellt. Weitere Bereiche, in denen pathologische Veränderungen festgestellt werden können, sind Wachstum, Intellekt, Sprache, Motorik und Verhalten.

4.1 Dysmorphiemerkmale

Die folgende Tabelle fasst Dysmorphiemerkmale zusammen, die einzeln durchaus in der Normalbevölkerung vorkommen, gehäuft und in Kombination mit einem Entwicklungsrückstand allerdings als Hinweis auf eine Chromosomenveränderung zu interpretieren sind (Speer & Gahr, 2009). In der rechten Spalte ist jeweils aufgeführt, welche Merkmale für das FAS beschrieben sind.

Lokalisation	Ausprägung	FAS
Schädel	Asymmetrie, Mikrozephalie, Brachyzeephalie/Dolichozeephalie, Turrizephalie, vorzeitiger/verspäteter Fontanellenschluss	Mikrozeephalie, Hypoplasie des Unterkiefers, abgeflachtes schmales Mittelgesicht
Stirn	prominent/fliehend, auffallend schmal/breit	vorgewölbte Stirn
Gesicht	flach, auffallend kleine/vergrößerte Augen-Nasen-Mund-Region	
Augenbrauen	auffallend breit/schmal/diffus, stark gebogen/horizontal verlaufend, schräg nach außen oben/unten verlaufend, stark/schwach ausgeprägter Supraorbitalbogen, Synophris	spärlich ausgeprägt, können nach lateral abfallen
Lidachse	mongoloid: Abweichung nach lateral oben antimongoloid: Abweichung nach lateral unten	antimongoloid
Augenabstand	weit: Hypertelorismus eng: Hypotelorismus	Hypertelorismus
Augenlider	Epikanthus: sichelförmige Hautfalte, die sich vom Oberlid über das Unterlid oder umgekehrt zieht und den inneren/äußeren Augenwinkel überdeckt Blepharophimose: enge Lidspalte Ptosis, Ektropium, Entropium, lange Wimpern	Epikanthus, Blepharophimose, hängende Oberlider bis Ptosis
Augenbulbi	Mikrophthalmie/Buphthalmus, Enophthalmus/Exophthalmus, Brushfield-Flecken (weiße, erhabene Aggregate aus Gewebefasern am Pupillenrand der Iris), Heterochromia iridis, Kolobome, Retinadysplasien, Strabismus, Nystagmus	Mikrophthalmie, Kolobome, Strabismus
Nasenwurzel	auffallend breit/schmal, prominent/ingesungen, prominente Glabella (unbehaarte Stelle zwischen den Augenbrauen)	
Nasenrücken	auffallend breit/schmal, kurz/lang, gebogen	Nasenrücken verkürzt

Nasenspitze/ Nasenflügel	auffallend breit/schmal, knollig, Nares invertiert/evertiert, mediane Nasenkerbe	Nares klein und nach ventral gerichtet
Philtrum	Rinne in der Mitte der Oberlippe auffallend lang/kurz, tief/flach verstrichen	sensitivstes Zeichen für das FAS: verlängert, hypoplastisch oder völlig verstrichen
Mund/Lippen	auffallend breit/schmal, herabhängende Mundwinkel, Lippenrot invertiert/evertiert, Spaltbildungen	schmales Oberlippenrot, fehlender Cupido-Bogen, Hypoplasie M. orbicularis oris, kleine oder auch breite Mundspalte
Gaumen	auffallend hoch (gotisch)/flach/kurz, Spaltbildungen	hoher Gaumen
Zunge	stark gefaltet, Makroglossie	
Zähne	Zahl-, Form-, Stellungsanomalien	kleine Zähne, vergrößerte Zahnzwischenräume, Zahnschmelz unregelmäßig bis mangelhaft, ggf. verzögerte Dentition
Kiefer	Mikrognathie, Retrognathie/Prognathie	Mikro- und Retrognathie
Ohren	auffallend groß/klein, abstehend, tiefsitzend, schräge Ohrachse, dysplastische Ohrmuschel (auffallend schwach/stark gefaltete Helix, Antehelix prominent, Läppchen prominent, Kerbe im Läppchen, Knochen auffallend weit/end), Ohranhangsgebilde	tiefsitzend, nach hinten rotiert, malformiert
Hals	Pterygium, weite Hautfalte, Kurzhals, auffallend langer Hals	
Stamm	Thorax breit/schmal/fassförmig, weiter Mamillenabstand, tiefsitzende/akzessorische/invertierte Mamillen, Trichterbrust, Kielbrust, Hernien	
Genitale	intersexuell, hypoplastisch/hypertroph, Kryptorchismus, Hypospadie, Sinus urogenitalis	
Hände	auffallend breit, plump, Lymphödem, Vierfingerfurche, Fingerbeerenkissen („pads“)	anormale Handfurchen
Füße	Stellungsanomalien, prominente Ferse, Sandalenlücke (weiter Abstand zwischen erster und zweiter Zehe), Lymphödeme	
Finger/Zehen	auffallend kurz/breit/lang, Klinodaktylie (Einwärtskrümmung des kleinen Fingers), Flexionshaltung, Überlagerung, Polydaktylie, Syndaktylie, Zygodaktylie, Hypoplasie der Phalangen, Nagelhypoplasien	Klino- und/oder Brachydaktylie V, Kamptodaktylie, Endphalangenhypoplasie
Daumen/große Zehe	Aplasie, auffallend distal/proximal implantiert	
Gelenke	Hüft dysplasie, eingeschränkte Beweglichkeit/Überstreckbarkeit, Skoliose	Supinationshemmung, Hüftluxation
Haut	Hämangiome/Nävi, Kopfhautdefekte, Hautgrübchen	
Haare	Hypertrichosis/Alopezie, abnorm fein/derb, vorzeitig grau, tiefer/hoher Nacken/Stirnhaaransatz	Haaraufstrich im Nacken, Haar ist dünn und schütter, evtl. ungleich am Kopf verteilt, ggf. verstärktes Behaarungsmuster bei Frauen

Tabelle 4: Dysmorphiemerkmale genetischer Syndrome im Vergleich zum FAS (Speer & Gahr, 2009)

4.2 Organfehlbildungen

Typische Organfehlbildungen, die mit genetischen Erkrankungen assoziiert sind, stellt die folgende Tabelle dar (Speer & Gahr, 2009). In der rechten Spalte ist wiederum aufgeführt, welche Merkmale für das FAS beschrieben sind.

Organsystem	Fehlbildung	FAS
Hirn	mangelhafte Furchung, Hydrozephalus, Balgenagenesie, Kleinhirnagenesie, Zysten	Mikroenzephalie, Mikrogyrie, verminderte Zellzahlen- und -volumina, verminderte Anzahl und Struktur der Synapsen, Balkenagenesie, Defizite der Dendritenstruktur, Wanderungsstörungen der Nervenzellen, Neuralrohrdefekte, mangelhafte Myelinisierung, Veränderung der Neurotransmitter, vermindertes Schmerz- und Temperaturempfinden, ggf. postnatale Entzugssymptomatik: Übererregbarkeit, Krämpfe, Hypoglykämie
Herz	Vitien	1/3 Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte
Lungen	überzählige Lungenlappen	
Hörapparat		Hörstörungen
Schapparat		ophthalmologische Anomalien
Intestinaltrakt	Atresien des Ösophagus bzw. Anus, überzählige Leberlappen, Gallengangsfehlbildungen, Pankreasfehlbildungen, Situs inversus	
Nieren	Aplasien/Doppelmissbildungen, Zystenniere, Fehlbildungen der ableitenden Harnwege	10% Nierenfehlbildungen
Genitale	Stranggonaden, Uterus bicornis	1/3 Genitalfehlbildungen
Skelettsystem	überzählige Rippen, abnormes Sternum, Wirbelkörperanomalien, Spina bifida, Fußderformitäten	Synostose, Skoliose

Tabelle 5: Organfehlbildungen genetischer Syndrome im Vergleich zum FAS (Speer & Gahr, 2009)

4.3 Wachstum, Intellekt, Motorik, Sprache, Verhalten

Auch in den folgenden Bereichen treten sowohl bei genetischen Erkrankungen als auch beim FAS Auffälligkeiten auf.

prä- und postnatales Wachstum

allgemeine Hypotrophie

-prä- und postnatale Gewichtsverminderung durch Muskelhypotonie und vermindertes subkutanes Fettgewebe

-verminderter Kopfumfang

-reduziertes Längenwachstum

Fütterungsschwierigkeiten

-Ess- und Schluckstörungen in 30% während der ersten 2 Lebensjahre,

-halten pränatale Dystrophie zunächst aufrecht

im weiteren Entwicklungsverlauf

-partielles Aufholen der Wachstumsverzögerung, allerdings erreichen FAS-Kinder oft geringere Körperhöhe

-16% adipöser Minderwuchs bei Mädchen

<p>durchschnittlich erreichbare Wachstumsparameter Mädchen <155cm, Jungen <170cm</p>
<p><u>Intellekt</u> -durchschnittlicher IQ: 75 Punkte -höhergradige intellektuelle Leistungen erschwert oder unmöglich -in der Schule bereitet v.a. das Rechnen Schwierigkeiten -intellektuelle Fähigkeiten sind auch bei optimaler Förderung <i>nicht</i> verbesserbar, wohl aber alltagsnahe Leistungen -Denkprozesse sind verlangsamt -Phantasien- und Ideenlosigkeit</p>
<p><u>Motorik</u> -Störungen der Fein- und Grobmotorik</p>
<p><u>Sprache</u> -90% Sprachentwicklungsverzögerung -im Schulalter oft Normalisierung von Redefluss und Sprachantrieb, wobei Sprachverständnis erschwert bleibt</p>
<p><u>Verhalten</u> -Affekt: überwiegend unbeschwert, emotionale Labilität, vermindertes Selbstwertgefühl, schnelle Stimmungsumbrüche, geringe Affektkontrolle -ggf. gestörtes Schlaf- und Essverhalten -ggf. faziale Ticks, Nägelkauen, stereotype Bewegungen, Haarausreißen -72% Hyperaktivität vs. kleine Minderheit, die sehr antriebslos und still ist -Distanzlosigkeit -Naivität, Verführbarkeit -Mangel an Empathie -erhöhte Risikobereitschaft -oppositionelles Trotzverhalten -Aggressivität -Aufmerksamkeitsstörungen -Angststörungen -selbstverletzendes Verhalten -Zwangsstörungen -autistisches Verhalten</p>

Tabelle 6: Weitere Pathologika bei einem FAS

5 Von der Arbeit ausgeschlossene Krankheitsbilder

Nach ausführlicher Literaturrecherche wurden die fünf Krankheitsbilder Chromosom 15q-Duplikations-Syndrom, Distale Trisomie 10q, Miller-Dieker-Syndrom, Ring-Chromosom 6 und Trisomie 18 von der Arbeit ausgeschlossen. Die Gründe für diese Entscheidung werden im Folgenden erläutert.

5.1 Chromosom 15q-Duplikations-Syndrom (15qDS)

Das Chromosom 15q-Duplikations-Syndrom ist eine seltene Chromosomenstörung, die durch eine frühe zentrale Hypotonie, Entwicklungsverzögerungen, geistige Behinderung, Epilepsie und autistisches Verhalten gekennzeichnet ist (Battaglia, 2008).

Alternative Bezeichnungen umfassen *Duplikation/Inversion 15q* oder *invertierte Duplikation des Chromosoms 15* [inv dup (15)], *isodizentrisches Chromosom 15* [idic (15)] und *Tetrasomie 15q*.

Die Prävalenz bei Geburt wird auf 1/30000 geschätzt und das Geschlechterverhältnis ist ungefähr ausgeglichen (Schinzel & Niedrist, 2001). Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1977 sind um die 160 Fälle in der Literatur beschrieben worden (Battaglia, 2008; Van Dyke, Weiss, Logan & Pai, 1977). Das 15qDS ist die häufigste Ursache für die Entstehung von Markerchromosomen oder anders ausgedrückt, in den meisten Fällen (70 Prozent) stammt das Material eines Markerchromosoms aus einer invertierten Duplikation des Chromosoms 15q (Cheng, Spinner, Zackai & Knoll, 1994). Markerchromosomen bezeichnen sehr kleine Chromosomen, die zusätzlich zum normalen Chromosomensatz existieren. Das 15qDS tritt fast immer sporadisch auf (Battaglia, 2008).

Bei dem 15qDS entsteht durch Duplikation einer Region des Chromosoms 15 zusätzliches Genmaterial, das die physische und mentale Entwicklung der Betroffenen beeinflusst. Die Chromosomenregion 15q11 bis q13 nahe des Zentromers ist aufgrund einer großen Anzahl repetitiver DNA-Einheiten für ihre Instabilität bekannt und neigt zu klinisch relevanten genetischen Umlagerungen wie zum Beispiel zur Entstehung zusätzlicher Markerchromosomen aus der invertierten Duplikation des proximalen Chromosoms 15 (Christian, Fantes, Mewborn, Huang & Ledbetter, 1999; Donlon, Lalande, Wyman, Bruns & Latt, 1986; Makoff & Flomen, 2007). Das 15qDS führt zu

einer Tetrasomie 15p und zu einer partiellen Tetrasomie 15q (Battaglia, 2008). Große Umlagerungen, die die Prader-Willi/Angelman-Syndrom kritische Region (*Prader-Willi/Angelman syndrome critical region*, PWACR) betreffen, sind für den spezifischen Phänotypen des 15qDS verantwortlich (Battaglia et al., 1997; Flejter et al., 1996). Betrifft die Duplikation die PWACR *nicht*, hat dies meist *keine* phänotypischen Auswirkungen (Cheng et al., 1994).

Alternativ zum Vorliegen eines Markerchromosoms können Patienten auch von einer interstitiellen Duplikation betroffen sein, das heißt, dass das duplizierte Genmaterial innerhalb des Chromosoms 15 liegt (Unique, 2009). Dies führt zu einer ähnlichen Symptomatik, weshalb beide Varianten auch als *Chromosom 15q-Duplikations-Syndrom* zusammengefasst werden (Unique, 2009).

Entwicklungsverzögerungen und geistige Behinderung betreffen alle Patienten und sind in der Regel moderat bis schwer ausgeprägt (Battaglia, 2008). Die expressive Sprache fehlt vollständig oder ist sehr schlecht, wobei oftmals eine Echolalie besteht (Battaglia, 2008). Auch das Sprachverständnis ist stark eingeschränkt und kontextabhängig (Battaglia, 2008). Die Neigung, sich mitzuteilen fehlt oder ist begrenzt (Battaglia, 2008). Kinder und Jugendliche mit einem 15qDS weisen typischerweise eine autistische oder autistoide Verhaltensstörung auf (Battaglia, 2008). Neben den genannten Merkmalen zählen hierzu fehlende soziale Interaktionen, ein nicht funktionsbezogener Gebrauch von Gegenständen, ein primitives Explorationsverhalten und Stereotypien. Es besteht eine starke Assoziation zwischen autistischen Merkmalen und einem 15qDS (Rineer, Finucane & Simon, 1998). Das Spektrum einer Epilepsie ist bei den Betroffenen weitreichend und manifestiert sich in einem Alter zwischen sechs Monaten und neun Jahren (Battaglia, 2008). Muskuläre Hypotonie wird bei fast allen Neugeborenen beobachtet, meist in Kombination mit überstreckbaren Gelenken und Speichelfluss (Battaglia, 2008). Faziale Dysmorphien fehlen oder sind nur sehr subtil ausgeprägt (Battaglia, 2008). Beschrieben sind antimongoloide Lidachsen, Epikanthus, tief liegende Augen, ein kurzes Philtrum, tief ansetzende, nach hinten rotierte Ohren, ein hoher, gebogener Gaumen, eine breite Nase und antevertierte Nasenlöcher (Battaglia et al., 1997). Fütterungsschwierigkeiten während der Neonatalperiode sind häufig (Battaglia, 2008). Schwerwiegende körperliche Fehlbildungen bestehen meist *nicht*.

Schwangerschaft und Geburtsgewicht sind in der Regel normal (Battaglia, 2008). Das durchschnittliche Alter der Mutter ist häufig fortgeschritten (Connor & Gilmore, 1984). Die Lebenserwartung der Betroffenen ist *nicht* signifikant verringert (Battaglia, 2008).

Auch wenn das 15qDS als Chromosomenstörungen mit Beeinträchtigungen der körperlichen und geistigen Entwicklung einhergeht und eine Fülle an Merkmalen aufweist, die auch für das FAS beschrieben sind, wird an dieser Stelle auf eine ausführliche Gegenüberstellung der beiden Krankheitsbilder verzichtet. Zum einen weisen Kinder mit einem 15qDS nur selten und dann subtile faziale Merkmale auf und der Grad der kognitiven und sprachlichen Behinderung scheint im Allgemeinen sehr viel schwerwiegender als bei einem FAS-Kind zu sein. Zum anderen ist die Chromosomenstörung in allen Fällen nachweisbar, sodass mit Hilfe einer molekulargenetischen Untersuchung die Diagnose 15qDT zweifelsfrei festgestellt werden kann.

5.2 Distale Trisomie 10q (DT10q)

Die Distale Trisomie 10q (auch *Duplikation 10q* oder *Partielle Trisomie 10q*) ist eine sehr seltene Chromosomenstörung, bei der der distale Anteil des langen Arms von Chromosom 10 (10q) drei Mal vorliegt (Trisomie) (Yunis & Sanchez, 1974). Dieses zusätzliche Genmaterial beeinflusst die physische und mentale Entwicklung der Betroffenen (Yunis & Sanchez, 1974).

Nachdem de Grouchy und Canet dieses Krankheitsbild 1965 zum ersten Mal beschreiben, definieren Yunis und Sanchez 1974 ein neues chromosomales Syndrom als Folge einer partiellen Trisomie des distalen Anteils des langen Arms von Chromosom 10, das mit Mikrozephalie, einem flachen und runden Gesicht, einer prominenten Stirn, gebogenen und weit auseinander liegenden Augenbrauen, einer Blepharophimose, antimongoloiden Lidachsen, Mikrophthalmie, einer kleinen Nase mit eingedrücktem Nasenrücken, einem bogenförmigen Mund mit prominenter Oberlippe, Mikrognathie, tief ansetzenden Ohren, Wachstumsretardierung, mentaler Retardierung, einem kurzen Hals, Skoliose und Kryptorchismus einhergeht.

Auch Davies et al. sprechen im Zusammenhang der DT10q von einem *Syndrom* und fassen die assoziierten Merkmale zu drei Kategorien zusammen (Davies, Jaffe & Bush,

1998). Faziale Dysmorphien (1) sind demnach eine hohe, lange Stirn, ein rundes, flaches Gesicht, Epikanthus, Hypertelorismus, feine Augenbrauen, antimongoloide Lidachsen, tief ansetzende Ohren, Gaumenspalten, Retrognathie, eine flache Nasenwurzel, eine kurze Nase und ein bogenförmiger Mund (Davies et al., 1998). Muskuloskelettale Dysmorphien (2) umfassen Mikrozephalie, muskuläre Hypotonie, überstreckbare Gelenke, Klinodaktylie, Skoliose sowie einen kurzen Hals und weitere Dysmorphien (3) beinhalten eine Wachstumsretardierung, psychomotorische Entwicklungsverzögerungen, kardiale, okuläre und renale Anomalien (Davies et al., 1998).

Die meisten Fälle der DT10q sind Folge einer sogenannten unbalancierten Translokation (Chen et al., 2005; Sun, Luo, Song, He & Peng, 2009; Wiktor et al., 2001). Nur sehr selten liegt eine direkte Duplikation/Insertion vor, das heißt, es kommt zu einer isolierten Verdopplung eines Teils von 10q, der entweder in das Chromosom 10 oder in ein anderes Chromosom eingebaut wird. In diesem Fall sind *keine* weiteren Chromosomen betroffen und man spricht auch von einer *reinen* DT10q (englisch: pure distal trisomy 10q) (Chen et al., 1999).

Im Falle einer *unbalancierten* Translokation ist ein Elternteil des Betroffenen bereits von einer *balancierten* Translokation betroffen. Bei einer Translokation werden Chromosomenabschnitte an eine andere Position innerhalb des Chromosoms oder an ein anderes Chromosom verlagert, wobei das Erbgut vollständig bleibt und in der Regel keine phänotypischen Auswirkungen folgen (*balancierte* Translokation). Allerdings ist das Risiko erhöht, Nachkommen mit einer *unbalancierten* Translokation zu zeugen (Translokations-Trisomie). Dies ist bei den meisten von einer DT10q Betroffenen der Fall (de Grouchy & Canet, 1965). Eine Translokations-Trisomie geht mit einer quantitativen Veränderung des Erbguts einher, das heißt, es kommt sowohl zu einem Gewinn an genetischem Material (zusätzliches Stück von 10q) als auch zu einem Verlust.

Das Chromosom 10 repräsentiert ungefähr vier Prozent des gesamten menschlichen Genoms und umfasst 800 bis 1200 Gene (Unique, 2009). Vor dem Hintergrund dieser Tatsache ist es unvermeidbar, dass bei Betroffenen mit einer DT10q ganz unterschiedliche Gene dreifach vorkommen können, was es sehr schwierig macht, ein

spezifisches *Syndrom* oder einen spezifischen Phänotypen zu beschreiben (Unique, 2009). Auch wenn in der Vergangenheit versucht wurde, ein eben solches Syndrom zu definieren, erscheint es auf Grundlage moderner molekulargenetischer Verfahren, die eine präzise Darstellung und Identifizierung des zusätzlichen genetischen Materials ermöglichen, angebrachter, von einer Anzahl verschiedener Syndrome zu reden, bei denen unterschiedliche Teile des langen Arms von Chromosom 10 betroffen sind (Briscioli et al., 1993; Chen et al., 1999; Yunis & Sanchez, 1974). So können Betroffene, bei denen *ähnliche* Banden dreifach vorliegen, eine *ähnliche* Symptomatik aufweisen (Unique, 2009).

Ist beispielsweise die proximale Region 10q11 bis 10q22 betroffen, geht diese Trisomie mit Kleinwuchs, Mikrozephalie, Entwicklungsverzögerungen, okulären Anomalien, Herzfehlern, Anomalien der Hände und Füße sowie charakteristischen fazialen Merkmalen einher (Aalfs et al., 1995; Fryns, Kleczkowska, Igodt-Ameye & Van den Berghe, 1987; Lam, Chan, Lam, Chu & Kwong, 2000; Nucaro, Faedda, Cao & Boccone, 2002; van Buggenhout, Decock & Fryns, 1996).

Bei Betroffenen mit einer Trisomie, die das Ende des langen Armes von Chromosom 10 betrifft (angefangen bei 10q24 oder 10q25), liegen häufig Symptome vor, die einer *klassischen Trisomie 10q* entsprechen, wie okuläre, kardiale und renale Anomalien, Fehlbildungen der Hände und Füße, typische faziale Merkmale, ein hoher Gaumen, Gaumenspalten, Mikrozephalie, Anomalien der Wirbelsäule sowie allgemeine Effekte von Chromosomenstörungen, wie zum Beispiel ein langsames Wachstum, Kleinwuchs, Lernschwierigkeiten und muskuläre Hypotonie (Unique, 2009).

Von über 100 beschriebenen Fällen einer DT10q sind weniger als eine Handvoll „reine 10q Duplikationen“, das heißt, dass diese *ohne* die Beteiligung weiterer Chromosomen und zusätzlichem Verlust von Genmaterial vergesellschaftet sind (Chen et al., 1999; Devriendt, Matthijs, Schoenmakers & Fryns, 1999; Migliori et al., 2002; Tomkins, Gitelman & Roberts, 1983; Tonk, Schneider, Delgado, Mao & Schultz, 1996). Es ist in diesen Fällen *nicht* ersichtlich, welche Symptome durch einen Gewinn und welche durch einen Verlust von Genmaterial erklärbar sind (Davies et al., 1998).

Auch wenn die oben erläuterte Symptomatik der DT10q erstaunliche Parallelen zu einem FAS aufweist, wird an dieser Stelle auf eine ausführliche Gegenüberstellung beider Krankheitsbilder verzichtet. Voraussetzung für eine solche Gegenüberstellung ist die eindeutige Definition einer spezifischen Krankheitsentität. Diese Voraussetzung erscheint aus zweierlei Gründen bei der DT10q *nicht* gegeben. Zum einen können bei einer DT10q unterschiedliche Gene dreifach vorliegen, was zu einer jeweils unterschiedlichen Symptomatik führen kann. Zum anderen sind fast alle Fälle Folge einer unbalancierten Translokation, das heißt, dass neben einer Trisomie 10q eine zusätzliche Monosomie anderer Chromosomenteile bestehen kann, was eine Vielzahl weiterer Symptome bedingt. Dennoch sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Betroffene mit einer DT10q aufgrund der klinischen Erscheinung durchaus mit FAS-Kindern verwechselbar sind. Im Zweifelsfall sollte daher eine Chromosomenanalyse zum Ausschluss von Chromosomenstörungen durchgeführt werden.

5.3 Miller-Dieker-Syndrom (MDS)

Das Miller-Dieker-Syndrom ist ein meist sporadisch auftretendes, letales Contiguous gene-Syndrom des Chromosoms 17p13.3, das durch eine klassische Lissenzephalie, charakteristische faziale Dysmorphien, weitere variable Fehlbildungen, schwere Entwicklungsverzögerungen, Epilepsie und Fütterstörungen gekennzeichnet ist (Pilz, 2003).

Ein Contiguous gene-Syndrom ist ein Syndrom, an dessen Ausprägung mehrere benachbarte Gene beteiligt sind. Bei der klassischen Lissenzephalie handelt es sich um eine Malformation der Hirnrinde als Folge einer fehlerhaften neuronalen Migration während der Embryogenese, die sich entweder als generalisierte Agyrie (Typ 1) oder Agyrie mit frontaler Pachygyrie (Typ 2) manifestieren kann (Pilz, 2003). Agyrie bezeichnet die fehlende Gyrierung der Hirnrinde und Pachygyrie die reduzierte Gyrierung der Hirnrinde mit vergrößerten und verdickten Hirnwindungen. Lissenzephalie bedeutet eine glatte Oberfläche der Großhirnrinde.

Bei fast allen Betroffenen sind Deletionen der Chromosomenregion 17p13.3 einschließlich des LIS1-Gens nachweisbar, wobei 80 Prozent der Fälle Neumutationen darstellen und 20 Prozent durch eine balancierte Translokation eines Elternteils

entstehen (Dobyns, 2009). Handelt es sich um eine sporadisch auftretende Mutation, ist das Wiederholungsrisiko vernachlässigbar gering (Dobyns, 2009). Liegt eine balancierte Translokation eines Elternteils vor, beträgt das Wiederholungsrisiko bis zu 33 Prozent (Pilz, 2003).

Bei der isolierten Lissenzephalie-Sequenz (ILS), die ebenfalls durch eine klassische Lissenzephalie charakterisiert ist, fehlen zusätzliche Merkmale oder sind nur subtil ausgeprägt und die Ursache kann sowohl eine Mutation des LIS1-Gens (Chromosom 17p13.3) als auch des DCX-Gens (Chromosom Xp.22.3) sein (Pilz, 2003).

Das MDS ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Eine niederländische Studie geht von einer Prävalenz der klassischen Lissenzephalie Typ 1 von 11,7 pro 1000000 Lebendgeburten aus, wobei der Anteil der Betroffenen mit einem MDS bei etwa 25 bis 30 Prozent liegt (Pilz, 2003).

Das Erscheinungsbild des MDS ist geprägt durch schwere motorische Entwicklungsverzögerungen, wobei Betroffene auf dem Stand eines drei bis sechs Monate alten Säuglings bleiben und nicht lernen, alleine zu sitzen und zu laufen (Pilz, 2003). Die zunächst bestehende generalisierte Hypotonie geht oftmals in eine Spastik über (Pilz, 2003). Eine Epilepsie manifestiert sich entweder bei Geburt oder innerhalb der ersten sechs Lebensmonate (Pilz, 2003). Fütterungs- und Schluckstörungen sind häufige Probleme und können zu Aspirationspneumonien führen (Pilz, 2003). Bei Geburt ist der Kopfumfang normal bis vermindert, allerdings entwickelt sich im Verlauf eine Mikrozephalie (Pilz, 2003). Typische faziale Merkmale sind eine hohe Stirn, bitemporale Eindellungen, vertikale Faltenbildung auf der Stirn beim Schreien, verstrichene Ohr-Helices, Hypertelorismus, Epikanthus, eine kurze Nase mit eingedrückter Nasenwurzel und antevierten Nares, prominente Nasolabialfalten, ein auffälliges Philtrum, dünne Lippen, nach unten geneigte Mundwinkel, ein flaches Mittelgesicht und eine Mikrognathie (Pilz, 2003). Weitere dokumentierte Befunde umfassen Sakralgrübchen, Kryptorchismus, Herzfehler, Omphalozele, strukturelle Nierenanomalien, Kontrakturen und Klinodaktylie (Pilz, 2003).

Bereits während der Schwangerschaft können Merkmale wie Polyhydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung und verminderte Kindsbewegungen festgestellt

werden (Pilz, 2003). Eine klassische Lissenzephalie ist mittels Bildgebung ab der 28. Schwangerschaftswoche darstellbar, vorher ist die Gyrierung noch nicht abgeschlossen (Pilz, 2003).

Mittels Magnetresonanztomographie lässt sich eine generalisierte Agyrie (Typ1) oder eine Agyrie mit frontaler Pachygyrie (Typ 2) nachweisen. Eine klassische Lissenzephalie geht mit einer dicken Hirnrinde zwischen zwölf bis 22 Millimeter einher, wobei der Normalwert zwischen drei bis vier Millimetern liegt (Barkovich, Koch & Carrol, 1991). Zusätzliche Befunde umfassen eine Vergrößerung der lateralen Ventrikel, eine Hypoplasie des Corpus callosum, eine Mittellinien-Kalzifikation im Bereich des dritten Ventrikels und eine typische Morphe des Gehirns in Form einer Acht (Pilz, 2003). Die Strukturen der hinteren Schädelgrube sehen meist normal aus (Pilz, 2003). Auch histologisch sind eine dicke Hirnrinde sowie eine mangelhafte Anordnung der Nervenzellen nachweisbar (Crome, 1956; Forman, Squier, Dobyns & Golden, 2005).

Die symptomatische Therapie besteht in der Anlage einer Nasensonde oder einer Gastrostomie bei Fütterungsschwierigkeiten und Aspirationspneumonien und umfasst die konsequente Behandlung der Krampfanfälle (Pilz, 2003). Nichtsdestotrotz versterben die meisten Betroffenen in der frühen Kindheit und nur vereinzelt wird das frühe Teenageralter erreicht (Pilz, 2003).

Trotz einiger Gemeinsamkeiten wie einer neuronalen Beteiligung, kardialer und urogenitaler Anomalien und fazialer Dysmorphien, die das FAS und das MDS teilen, wird an dieser Stelle aus verschiedenen Gründen auf eine ausführliche Gegenüberstellung beider Krankheitsbilder verzichtet. Zum einen sind die geistigen und motorischen Entwicklungsverzögerungen bei Betroffenen mit einem MDS deutlich schwerwiegender ausgeprägt und viele Patienten versterben bereits in den ersten Lebensjahren. Zum anderen lässt sich die Verdachtsdiagnose eines MDS mittels molekulargenetischer Diagnostik und Bildgebung zweifelsfrei bestätigen. Daher sollte im Falle eines Verdachts auf ein FAS bei fehlender Alkoholanamnese der Mutter neben einer Chromosomenanalyse auch eine Bildgebung der zerebralen Strukturen durchgeführt werden, um Hirnanomalien anderer Genese einschließlich des MDS ausschließen zu können.

5.4 Ring-Chromosom 6 (RC6)

Römke et al. schilderten 1987 den Fall eines 15 Monate alten Mädchens mit phänotypischen Merkmalen eines FAS wie Kleinwuchs, prä- und postnatale Dystrophie, Mikrozephalie, psychomotorische Retardierung, faziale Dysmorphien (Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, Epikanthus, breite Nasenwurzel, flaches Philtrum, dünne Lippen, Mikrognathie und tief ansetzende Ohren), einem Ventrikelseptumdefekt und einem Hämangiom über der linken Augenbraue (Römke, Heyne, Stewens & Schwinger, 1987). Aufgrund glaubwürdiger Versicherung der Mutter, bis auf eine Flasche Wein zu Beginn der Schwangerschaft, keinerlei Alkohol konsumiert zu haben und fehlender Zeichen einer pränatalen Infektion sowie sonstiger Ursachen eines Fehlbildungs-Retardierung-Syndroms, führte man eine Chromosomenanalyse an 100 peripheren Lymphozyten und an 100 kultivierten Fibroblasten des Patienten durch, wobei man in einem Teil der Zellen einen 46,XX,r(6)-Karyotypen und in anderen Zellen einen 45,XX-Karyotypen mit Verlust des RC6 nachweisen konnte (Römke et al., 1987).

Die ersten humanen Ringchromosomen wurden 1956 zunächst in Tumorzellen und seitdem in allen 23 Chromosomenpaaren des Menschen nachgewiesen (Hoefnagel, Schroede & Benyics, 1967). 1973 veröffentlichten Moore et al. den ersten Fall eines RC6 (Moore, Heller & Thomas, 1973). Ringchromosomen 6 sind eine seltene Chromosomenstörung mit einem hochvariablen Phänotypen, der von minimaler klinischer Manifestation mit normaler Intelligenz bis hin zu schweren körperlichen und mentalen Defekten reicht (Urban et al., 2002). Schwer betroffene Patienten weisen häufig Merkmale wie einen Hydrozephalus, Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Augenanomalien (Mikrophthalmie, Iriskolobom, Glaukom, Aniridie, Megalokornea), faziale Dysmorphien (flacher Nasenrücken, antimongoloide Lidachsen, malformierte und tief ansetzende Ohren, Mikrostomie, Retrognathie), Gaumenspalten, Fehlbildungen der Hände (Klinidaktylie der Kleinfinger, anormale Handfurchen, retroflektierte Daumen, Arachnodaktylie), Herzfehler und Anomalien der Wirbelsäule auf (Urban et al., 2002).

Der Entstehung eines Ringchromosoms gehen zunächst zwei Strangbrüche mit Verlust der Telomersequenzen (Deletion) des Chromosoms voraus. Die Bruchstellen

verschließen sich dann in einem zweiten Schritt zu einem Ring, was immer auch mit einem Verlust an Genmaterial vergesellschaftet ist.

Peeden et al. (1983) waren aufgrund der großen phänotypischen Variabilität dieser Chromosomenstörung *nicht* in der Lage, ein spezifisches Erscheinungsbild für Patienten mit einem RC6 zu definieren. Die Ergebnisse zytogenetischer Untersuchungen und klinischer Befunde führten zu keiner Feststellung einer offensichtlichen Genotyp-Phänotyp-Korrelation und sogar Patienten mit identischen Strangbrüchen wiesen ein unterschiedliches klinisches Bild auf (Peeden et al., 1983).

Römke et al. (1987) weisen darauf hin, dass bei allen Patienten mit dem Verdacht auf ein FAS bei fehlender Alkoholanamnese der Mutter eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden sollte.

Trotz einer möglichen Verwechslungsgefahr zwischen dem RC6 und dem FAS wird aufgrund des uneinheitlichen Phänotyps von Betroffenen mit einem RC6 auf eine Gegenüberstellung beider Krankheitsbilder verzichtet.

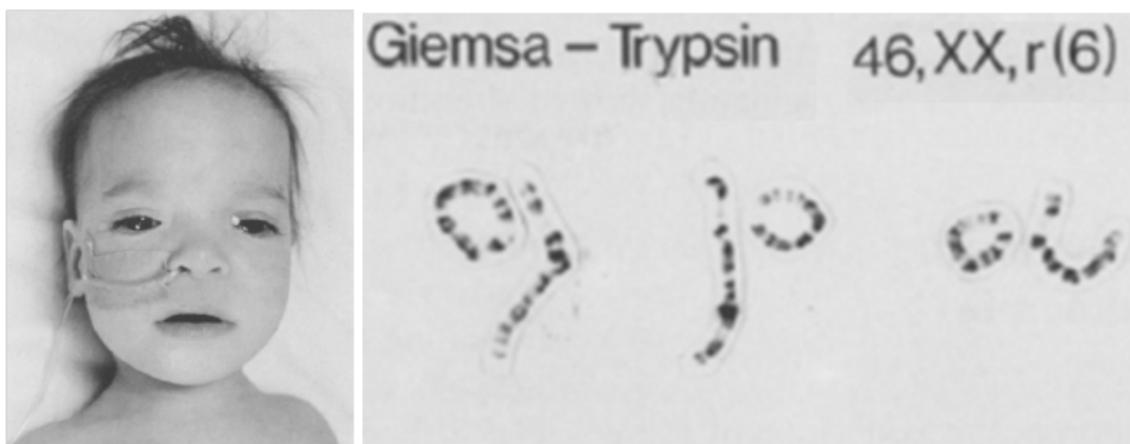


Abbildung 4: Ring-Chromosom 6 – links: 15 Monate altes betroffenes Mädchen mit Hypertelorismus, antimongoloiden Lidachsen, Epikanthus, breiter Nasenwurzel, flachem Philtrum, dünnen Lippen, Mikrognathie, tief ansetzenden Ohren – rechts: Darstellung des Ring-Chromosom 6 und eines normalen Chromosom 6 (Römke et al., 1987)

5.5 Trisomie 18 (T18)

Die Trisomie 18 ist ein genetisches Krankheitsbild, das durch große und kleine Fehlbildungen, prä- und postnatale Wachstumsretardierung, erhöhte Mortalität im Neugeborenen- und Kleinkindalter sowie schwerwiegende psychomotorische und kognitive Behinderung gekennzeichnet ist (Cereda & Carey, 2012).

Synonym wird auch die Bezeichnung Edwards-Syndrom verwendet. Die Erstbeschreibung erfolgt 1960 durch Edwards et al. und Smith et al. (Edwards, Harnden, Cameron, Crosse & Wolff, 1960; Smith, Patau, Therman & Inhorn, 1960).

Die T18 ist nach der Trisomie 21 die zweithäufigste autosomale Trisomie (Cereda & Carey, 2012). Die Geburtsprävalenz liegt zwischen 1/6000 und 1/8000 Lebendgeburten, wobei die Gesamtprävalenz aufgrund einer erhöhten fetalen Mortalität und hoher Schwangerschaftsabbruchraten nach erhaltener pränataler Diagnose höher liegt (1/2500 bis 1/2600) (Cereda & Carey, 2012). Das Risiko für eine Trisomie steigt mit dem Alter der Mutter (Cereda & Carey, 2012).

Es werden mehr weibliche als männliche Säuglinge mit einer T18 lebend geboren, allerdings sind bei elektiv beendeten Schwangerschaften *keine* Geschlechtsunterschiede festzustellen (Crider, Olney & Cragan, 2008). Das Risiko für eine Totgeburt ist für männliche Feten höher und lebend geborene weibliche Säuglinge zeigen ein besseres Überleben als männliche (Embleton, Wyllie, Wright, Burn & Hunter, 1996; Morris & Savva, 2008; Rasmussen, Wong, Yang, May & Friedman, 2003; Won, Currier, Lorey & Towner, 2005). Eine T18 geht mit einer sehr hohen Mortalität in der Neonatalperiode einher. Ungefähr 50 Prozent der Neugeborenen mit einer T18 leben länger als eine Woche und nur fünf bis zehn Prozent überleben das erste Lebensjahr (Cereda & Carey, 2012). Haupttodesursachen stellen dabei eine zentrale Apnoe, Herzversagen aufgrund kardialer Malformationen, respiratorische Insuffizienz aufgrund von Hypoventilation, Aspiration und Obstruktion der oberen Atemwege dar (Cereda & Carey, 2012).

Die Symptomatik, die mit einer T18 einhergeht, ist Folge eines zusätzlichen Chromosoms 18, wobei drei unterschiedliche Formen unterschieden werden.

Die häufigste Form ist die komplette oder freie T18 (94 Prozent), bei der *alle* Zellen des betroffenen Organismus drei Kopien des Chromosoms 18 aufweisen (Cereda & Carey, 2012). In weniger als fünf Prozent der Fälle liegt eine Mosaik-Trisomie vor, das heißt, dass sich in einigen Zellen drei Kopien und in anderen Zellen die normalen zwei Kopien des Chromosoms 18 finden (Cereda & Carey, 2012). Hierbei ist der Phänotyp extrem variabel und reicht vom Vollbild des Edwards-Syndroms zu einem scheinbar normalen Erscheinungsbild (Cereda & Carey, 2012). Schließlich existiert mit der partiellen T18

eine dritte Form des Edwards-Syndroms (ungefähr zwei Prozent), die ebenfalls mit einem sehr variablen Phänotyp einhergeht (Cereda & Carey, 2012). In diesen Fällen ist nur ein Teil des langen Arms des Chromosoms 18 (18q) verdreifacht, oftmals als Folge einer balancierten elterlichen Translokation (Cereda & Carey, 2012).

Das Wiederholungsrisiko für betroffene Eltern liegt bei einem Kind mit einer freien T18 bei ungefähr einem Prozent und bei einem Kind mit einer partiellen T18 abhängig von genomischen Umlagerungen der Eltern möglicherweise höher (Cereda & Carey, 2012).

Typische kleine Anomalien, die mit einer T18 vergesellschaftet sind, umfassen charakteristische kraniofaziale Merkmale (Mikrozephalie, Dolichocephalie, kurze Lidspalten, Mikrognathie, Anomalien der äußeren Ohren, überschüssige Nackenhaut), eine typische Handhaltung mit Faust und Fingerüberlagerungen (Zeigefinger über Mittelfinger, Kleinfinger über Ringfinger), Hypoplasie der Fingernägel, unterentwickelte Daumen, kurze Großzehen, Klumpfüße und ein kurzes Sternum (Cereda & Carey, 2012). Große Anomalien sind sehr häufig und können alle Organe betreffen, wobei Herz- und Nierenanomalien im Vordergrund stehen (Cereda & Carey, 2012). Auch Fütterprobleme sind ein häufiges Problem (Cereda & Carey, 2012). Für die T18 existieren spezifische Wachstumskurven (Baty, Blackburn & Carey, 1994).

In den meisten Fällen wird die Diagnose bereits pränatal im Laufe des zweiten oder dritten Trimesters auf der Grundlage des mütterlichen Alters, mütterlicher Serummarker und sonographischer Anomalien (erhöhte Nackentransparenz, Wachstumsretardierung, Zysten des Plexus choroideus, überlappende Finger und Herzfehler) gestellt (Irving, Richmond, Wren, Longster & Embleton, 2011; Yamanaka et al., 2006). Die pränatale Diagnose einer T18 führt in 86 Prozent der Fälle zu der Entscheidung eines Schwangerschaftsabbruchs (Irving et al., 2011).

Sowohl das FAS, als auch die T18 gehen mit einem sehr variablen Phänotyp einher und können gegebenenfalls einige Gemeinsamkeiten aufweisen. Aufgrund der frühen Mortalität sowie einer deutlich schwerwiegenderen psychomotorischen und kognitiven Behinderung bei MDS-Patienten, wird auf die ausführliche Gegenüberstellung beider Krankheitsbilder verzichtet. Mittels molekulargenetischer Untersuchungen ist die Diagnose MDS zweifelsfrei feststellbar.

6 Genetisch bedingte Differenzialdiagnosen des FAS

Im Folgenden werden 22 genetisch bedingte Differenzialdiagnosen des FAS zunächst ausführlich dargestellt und im Anschluss mit dem FAS verglichen, wobei sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede aufgezeigt werden.

6.1 Aarskog-Scott-Syndrom

6.1.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Aarskog-Scott-Syndrom, oder auch fazio-digito-genitale Dysplasie, ist ein X-chromosomal-rezessives, genetisches Syndrom, das eine große phänotypische Variabilität aufweist und typischerweise mit Kleinwuchs sowie Auffälligkeiten des Gesichtes, der Finger und der Genitale einhergeht (Orrico et al., 2010).

Das ASS ist unter der MIM-Nummer 305400 gelistet.

6.1.2 Historie

Das ASS wird 1970 zuerst von dem norwegischen Pädiater und Humangenetiker Dagfinn Aarskog beschrieben und 1971 von dem amerikanischen Pädiater Charles I. Jr. Scott um weitere Charakteristika ergänzt (Aarskog, 1970; Scott, 1971). 1993 entdecken Glover et al., dass das ASS durch Mutationen in der Region Xp11.12 verursacht wird und ein Jahr später detektieren Pasteris et al. das betroffene Gen FGD1 (Glover et al., 1993; Pasteris et al., 1994).

6.1.3 Epidemiologie

Das ASS ist sehr selten und weltweit sind bisher nur wenige hundert Fälle publiziert. Gründe dafür, dass die Dunkelziffer wesentlich höher sein mag, sind der geringe Bekanntheitsgrad des Syndroms, das große phänotypische Spektrum sowie die Tatsache, dass Frauen, entsprechend des X-chromosomal-rezessiven Erbgangs, sehr mild betroffen sein können.

6.1.4 Pathogenese

Das ASS ist eine X-chromosomal-rezessive Erkrankung, von der vor allem Männer betroffen sind, auch wenn autosomal-dominante und autosomal-rezessive Vererbungsmodi beschrieben sind (Grier, Farrington, Kendig & Mamunes, 1983; Teebi, Naguib, Al-Awadi & Al-Saleh, 1988).

Eine Mutation im FGD1-Gen ist derzeit die einzige bekannte Ursache für die X-chromosomal vererbte Form des ASS. Das FGD1-Gen kodiert für Guanin-Nukleotid-Austausch-Faktoren, die spezifisch die Rho-GTPase Cdc42 aktivieren (Zheng et al., 1996). In ihrer aktivierten Form ist Cdc42 an Prozessen wie Zellwachstum, Umbau des Zytoskeletts und Vesikeltransport beteiligt (Orrico et al., 2010). Diese beim ASS folglich gestörten Prozesse stellen die Grundlage für die auftretenden Symptome dar.

Es gibt *keinen* Hinweis auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Orrico et al., 2010).

6.1.5 Symptomatik

Im Vordergrund des ASS stehen neben dem Kleinwuchs die fazialen, digitalen und genitalen Auffälligkeiten (Orrico et al., 2010).

Wachstum

Die Mehrheit der von einem ASS Betroffenen weist eine geringe Körpergröße unter der zehnten, oft sogar unter der dritten Perzentile auf, wobei der Kleinwuchs in der häufig verspätet einsetzenden Pubertät zumindest partiell aufgeholt werden kann (Porteous & Goudi, 1991). Neugeborene haben ein normales Geburtsgewicht, fallen allerdings im Hinblick auf die Körpergröße im ersten Lebensjahr auf den Perzentilenkurven ab (Porteous & Goudi, 1991).

Kraniofaziale Merkmale

Bereits Aarskog berichtet von einer Vielzahl an kraniofazialen Auffälligkeiten wie einem runden Gesicht, antimongoloiden Lidachsen, Hypertelorismus, einer kurzen Nase mit antevvertierten Nasenlöchern und einer breiten Oberlippe mit ausgeprägtem Philtrum (Aarskog, 1970). Scott findet darüber hinaus eine angeborene Ptosis und malformierte, nach hinten rotierte Ohren (Scott, 1971).

Okuläre Anomalien umfassen Strabismus, Nystagmus, eine Überaktivität des Musculus obliquus inferior bulbi, Amblyopie, Astigmatismus, Hyperopie, Anisometrie, eine unzureichende okuläre Elevation, blaue Skleren sowie ein posteriores Emryotoxon (Brodsky, Keppen, Rice & Ranells, 1990). Des Weiteren sind geschlängelte Netzhautgefäße beschrieben (Pizio, Scott & Richard, 1994).

Zudem können eine Hypoplasie der Maxilla, eine prominente Stirn (Teebi, Rucquoi & Meyn, 1993), eine Makrozephalie (Schwartz et al., 2000), sowie Lippen- und Gaumenspalten bestehen (de Saxe, Kromberg & Jenkins, 1984).

Ein charakteristisches Merkmal für das ASS ist ein spitzer Haaransatz, der in der englischen Literatur auch als „widow’s peak“ bezeichnet wird (Teebi et al., 1988).

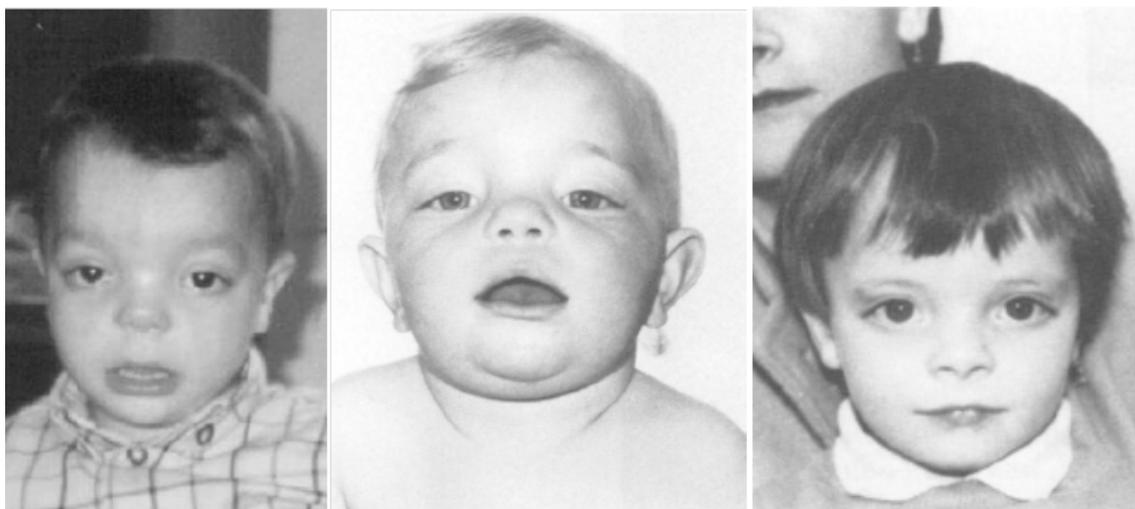


Abbildung 5: Faziale Merkmale bei einem ASS – Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, ein spitzer Haaransatz, eine kleine Nase mit antevierten Nasenlöchern und ein langes, verstrichenes Philtrum – links (Orrico et al., 2004) – Mitte und rechts (Porteous & Goudi, 1991)

Muskuloskelettale Anomalien

Für das ASS ist eine erhöhte Dehnbarkeit der Bänder in Form einer Hypermobilität der Finger sowie der zervikalen Halswirbelsäule beschrieben (Scott, 1971). Die erhöhte Dehnbarkeit der Finger führt zu der so genannten Schwanenhals-Deformität, bei der es durch die fehlende Stabilität der Bänder zu einer Hyperextension in den Fingermittegelenken und einer Flexion in den Fingerendgelenken kommt. Des Weiteren beschreibt Scott im Zusammenhang mit dem ASS ein Genu recurvatum, eine Vierfingerfurche, platte Füße und Hände, Brachyclinodaktylie sowie eine Wirbelanomalie, genauer gesagt eine Anomalie des Dens axis, also des zweiten Halswirbelkörpers (Scott, 1971).

Darüber hinaus sind kutane Syndaktylien (Teebi et al., 1993) und eine Skoliose beschrieben (Fehlow, Miosge & Walther, 1993).

Kardiale Anomalien

Folgende Herzfehler sind bislang im Zusammenhang mit dem ASS dokumentiert: Atriumseptum- (Aarskog, 1970) und Ventrikelseptumdefekte, Aortenisthmusstenosen und Pulmonalstenosen (Fernandez et al., 1994).

Urogenitale Anomalien

Typisch für das ASS ist das so genannte Schalskrotum, bei dem sich das Skrotum gespalten oder zweigeteilt darstellen kann und sich skrotale Haut ventral über die Basis des Penis legt, wodurch der Penis zirkulär von Skrotalgewebe umgeben ist (Aarskog, 1970). Darüber hinaus kann ein Hodenhochstand auftreten (Aarskog, 1970). Auch wenn die Fertilität meist *nicht* beeinträchtigt ist, sind in der Literatur zwei Fälle von Infertilität beschrieben, zum einen aufgrund eines Akrosomen-Defektes (Meschede, Rolf, Neugebauer, Horst & Nieschlag, 1996) und zum anderen als Folge einer Oligozoospermie (Wieacker, Nickel, Karminsky & Muschke, 2007).

Als weibliches Pendant zum Schalskrotum ist eine anormale Lokalisation der Klitoris mit Adhäsion der kleinen Schamlippen beschrieben (Moraes, Guerra-Junior & Maciel-Guerra, 2006).

Neurologische Anomalien

Neurologische Anomalien, die für das ASS dokumentiert sind, umfassen einen erhöhten Liquordruck und daraus resultierende Rückenschmerzen sowie schwere neurologische Defekte wie Anomalien der zerebralen venösen Gefäße (van den Bergh, Fryns, Wilms, Piot & Dralands, 1984) und eine unilaterale, fokale Mikrogyrie mit resultierenden Krämpfen (Bottani et al., 2007). Auch eine Epilepsie kann auftreten (Fehlow, Miosge & Walther, 1993).

Kognition und Verhalten

In der Literatur finden sich kontroverse Angaben bezüglich des Verhaltens und der Intelligenz bei Patienten mit einem ASS. So geht Fryns (1992) davon aus, dass 30 Prozent der Betroffenen eine mentale Beeinträchtigung aufweisen. Logie und Porteous (1998) untersuchen diese Beobachtung und stellen fest, dass die Intelligenzquotienten

beim ASS im normalen Bereich liegen, woraus sie schließen, dass das ASS *nicht* mit einer mentalen Beeinträchtigung assoziiert ist. Auf der anderen Seite können Lebel et al. bei drei Brüdern mit einer mentalen Retardierung eine Mutation im FGD1-Gen detektieren (Lebel et al., 2002).

Auch die Beschreibungen von Orrico et al. (2005) von einem Jungen mit ADHS und niedrigem IQ sowie von Bottani et al. (2007) von einem Jungen mit normalem neurologischen Status und guter Schulleistung verdeutlichen die phänotypische Variabilität des Syndroms.

Daneben existieren Berichte von Autismus (Assumpcao, Santos, Rosario & Mercadante, 1999) und Manie (Nayak, Ambika, Bhogale & Pandurangi, 2012).

Weitere Merkmale

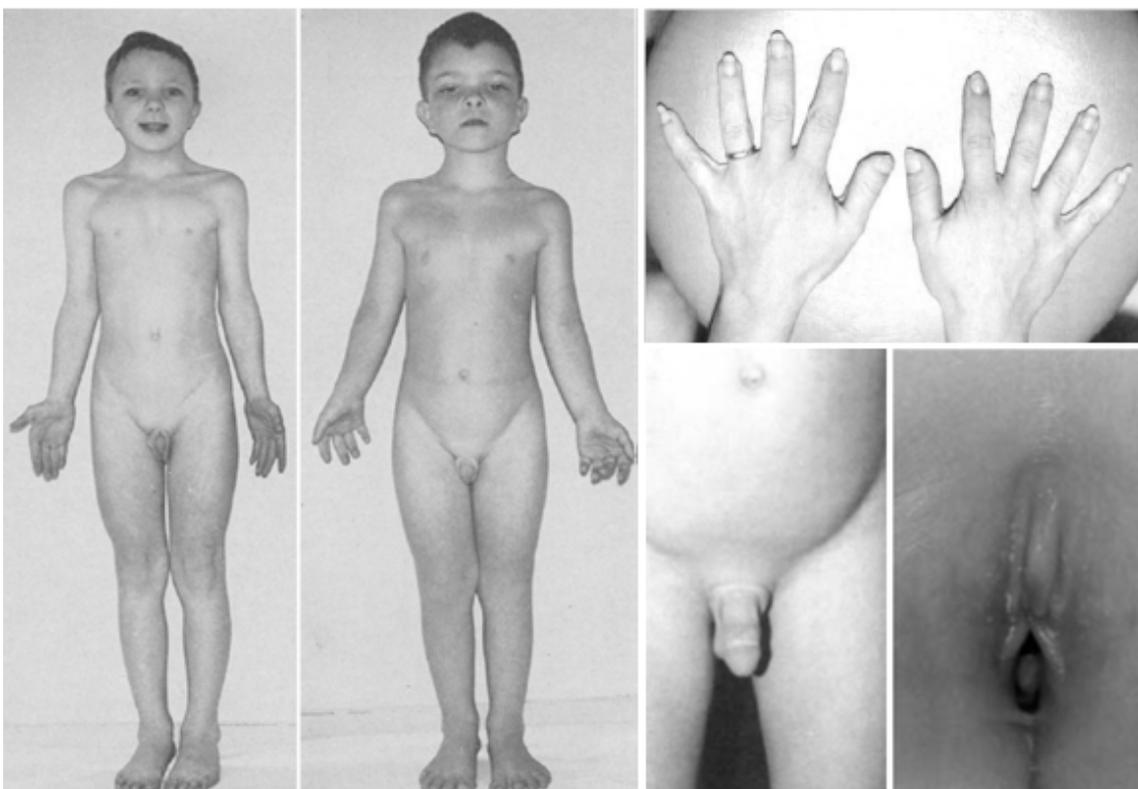


Abbildung 6: Klinische Befunde bei einem ASS – links: Zwei betroffene Jungen mit rundem Gesicht, antimongoloiden Lidachsen, Hypertelorismus, kurzer Nase, antevertierten Nares, breiter Oberlippe, ausgeprägtem Philtrum, Schalskrotum, Brachydaktylie und Ptose (Aarskog, 1970) – oben rechts: Charakterische Morphologie der Hände – kutane Syndaktylie, kurze Hände, Brachydaktylie des fünften Fingers (Teebi et al., 1993) – unten rechts: Genitale Anomalien, links: Junge mit Schalskrotum (Teebi et al., 1993) – rechts: Anormale Lokalisation der Klitoris bei einem fünfjährigen Mädchen (Moraes et al., 2006)

Sonstige Merkmale, die für das ASS beschrieben sind, umfassen Inguinalhernien, eine Trichterbrust (Aarskog, 1970), ein Dolichomegarectosigmoid (Fryns, 1993), Pathologien der Zahnentwicklung (Melnick & Shields, 1976), Auffälligkeiten des Bauchnabels (Friedmann, 1985) und Lymphödeme (Mikelsaar & Lurie, 1992).

6.1.6 Diagnostik

Die Diagnose eines ASS wird auf Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes, der Anamnese und der klinischen Untersuchung gestellt. Schließlich können auch genetische Untersuchungen zum Nachweis einer Mutation im FGD1-Gen durchgeführt werden. Differenzialdiagnostisch sollten ähnliche Syndrome wie das *Noonan-Syndrom* oder das *Robinow-Syndrom* ausgeschlossen werden.

1993 veröffentlichen Teebi et al. eine Zusammenfassung mit fast allen bis dahin publizierten Fällen des ASS, die 130 männliche Patienten umfasst. Sie vergleichen die Symptome und erstellen auf Grundlage der Häufigkeiten sowie ihrer eigenen klinischen Erfahrung im Zusammenhang mit dem ASS eine Liste mit primären und sekundären Kriterien (Teebi et al. 1993).

Beständige Symptome (80 bis 90 Prozent) umfassen demnach Hypertelorismus (90 Prozent), eine kurze Nase mit antevertierten Nasenlöchern und langem Philtrum (90 Prozent), Kleinwuchs (88 Prozent), Hypoplasie der Maxilla mit oder ohne Malokklusion (85 Prozent), eine Rille unter der Unterlippe (82 Prozent), kurze und plumpe Hände (82 Prozent), Schalskrotum (80 Prozent), anormale Ohrmuscheln mit oder ohne läppchenartigen Aurikular-Anhängseln (80 Prozent) und eine Brachyclinodaktylie des fünften Fingers (80 Prozent) (Teebi et al., 1993).

Häufige Symptome (52 bis 70 Prozent) sind ein spitzer Haaransatz (70 Prozent), milde kutane Syndaktylie (70 Prozent), Hypermobilität der Gelenke (70 Prozent), plumpe Füße mit knolligen Zehen (70 Prozent), Hodenhochstand (65 Prozent), Inguinalhernien (60 Prozent), antimongoloide Lidachsen (55 Prozent) und Ptosis (52 Prozent) (Teebi et al., 1993). Da seit 1993 neue Fälle des ASS publiziert worden sind, die auch weitere, von Teebi et al. noch nicht aufgeführte Symptome, beschreiben, ist die Liste der Primär- und Sekundärkriterien in der folgenden Tabelle um weitere Kriterien, die im Kapitel Symptomatik erläutert werden, ergänzt.

Diagnosekriterien für ein ASS
<u>primäre Kriterien:</u> Kleinwuchs, Hypertelorismus, kurze Nase mit antevertierten Nasenlöchern, Hypoplasie der Maxilla, Rille unter der Unterlippe, milde kutane Syndaktylie, kurze und plumpe Hände, Brachyclinodaktylie V, Schalskrotum
<u>sekundäre Kriterien:</u> malformierte Ohrmuscheln mit Aurikular-Anhängseln, nach hinten rotierte Ohren, spitzer Haaransatz, Ptosis, antimongoloide Lidachsen, Hypermobilität der Gelenke, plumpe Füße mit knolligen Zehen, Hodenhochstand, Inguinalhernien, prominenter Bauchnabel
<u>weitere Kriterien:</u> Wirbelanomalien, Makrozephalie, angeborene Herzfehler und Gefäßmissbildungen (Atriumseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, Aortenisthmusstenose, Pulmonalstenose, geschlängelte Netzhautgefäße), Lymphödeme, Pathologien der Zahnentwicklung, Dolichomegarectosigmoid, Sehstörungen (Strabismus, Nystagmus, Hyperaktivität des M. obliquus inferior bulbi, Amblyopie, Astigmatismus, Hyperopie, Anisometrie, unzureichende okuläre Elevation, blaue Skleren, posteriores Emryotoxon), Verhaltensauffälligkeiten (ADHS, Autismus, Manie), leichte bis mäßige mentale Retardierung, neurologische Auffälligkeiten (erhöhter Liquordruck, Polymikrogyrie), Trichterbrust

Tabelle 7: Diagnosekriterien für ein ASS, modifiziert (Teebi et al., 1993)

Im Rahmen der Pränataldiagnostik können ab der 28. Schwangerschaftswoche sonographisch verschiedene Auffälligkeiten wie ein zervikales Hygrom, kurze Röhrenknochen, Hypertelorismus, Wirbeldefekte und Fingeranomalien festgestellt werden, die allerdings auch bei anderen Syndromen auftreten können und deshalb lediglich einen Hinweis auf ein ASS darstellen und in jedem Fall Grund zur weiteren Abklärung sein sollten (Sepulveda, Dezerega, Horvath & Aracena, 1999).

6.1.7 Therapie

Das ASS ist *nicht* heilbar. Jegliche Behandlungsversuche sind symptomatisch ausgerichtet und ebenso vielfältig wie das Krankheitsbild selbst. Sobald die Diagnose eines ASS gestellt ist, empfiehlt sich eine umfassende Diagnostik zur Abklärung der Bereiche, die beim ASS typischerweise betroffen sind. Sie sollte eine kardiale, ophthalmologische, otolaryngologische, neurologische und endokrinologische Untersuchung beinhalten. Wenn nötig, sollten Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Hodenhochstand, Hernien und kardiale Defekte operativ korrigiert werden.

In der Literatur ist der Einfluss von Wachstumshormonen auf die Körpergröße bei Patienten mit einem ASS beschrieben (Petryk, Richton, Sy & Blethen, 1999).

6.1.8 Prognose

Die Prognose für das ASS ist relativ gut und der Wachstumsrückstand kann in der Pubertät meist aufgeholt werden (Porteous & Goudi, 1991). Es kann eine normale Lebenserwartung angenommen werden (Porteous & Goudi, 1991).

6.1.9 Gegenüberstellung: ASS und FAS

Sowohl FAS-Kinder als auch ASS-Kinder sind von Kleinwuchs betroffen, wobei es beim ASS im Zuge der oft verspätet einsetzenden Pubertät häufig zu einem Wachstumsschub kommt, sodass der Kleinwuchs zumindest partiell aufgeholt werden kann. Fütterungsschwierigkeiten sind für das ASS, im Gegensatz zum FAS, *nicht* beschrieben.

Kraniofaziale Gemeinsamkeiten umfassen ein auffälliges Philtrum, eine kurze Nase mit antevierten Nares, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, Ptosis, Strabismus, geschlängelte Netzhautgefäße, nach hinten rotierte, malformierte Ohren, eine Hypoplasie der Maxilla, Auffälligkeiten des Zahnstatus und eine vorgewölbte Stirn. Darüber hinaus geht das ASS mit einer breiten Oberlippe, einer Rille unter der Unterlippe, Aurikular-Anhängseln, einem runden Gesicht und einem spitzen Haaransatz (widow's peak) einher. Außerdem sind für das ASS viele weitere ophthalmologische Anomalien beschrieben, die bei diesen Kindern zu Sehstörungen führen können. Otolaryngologisch findet sich beim FAS häufig ein hoher Gaumen. ASS-Kinder können zudem von Lippen- und Gaumenspalten betroffen sein, die beim FAS nur selten vorkommen. Das ASS kann mit einer Makrozephalie einhergehen, wohingegen für das FAS eine Mikrozephalie typisch ist.

Für beide Krankheitsbilder sind kardiale und genitale Anomalien beschrieben. Allerdings kommt das für das ASS besonders typische Schalskrotum beim FAS *nicht* vor. Das ASS ist dagegen in der Regel *nicht* mit Nierenfehlbildungen, Hörstörungen oder neurologischen Anomalien assoziiert.

Muskuloskelettale Gemeinsamkeiten stellen anormale Handfurchen, Skoliose und Brachyclinodaktylie dar. Zudem finden sich beim ASS viele weitere Merkmale, die für die Unterscheidung richtungsweisend sein können, wie eine milde kutane Syndaktylie, plumpe Hände und Füße, kurze Hände, knollige Zehen und eine erhöhte Dehnbarkeit

der Bänder, die sich in Form einer Hypermobilität der Finger als Schwanenhals-Deformität darstellen kann. Darüber hinaus sind für das ASS eine Trichterbrust, Inguinalhernien, Wirbelanomalien, Auffälligkeiten des Bauchnabels sowie ein Genu recurvatum beschrieben.

ASS-Kinder weisen, im Gegensatz zu FAS-Kindern, meist einen normalen IQ auf, auch wenn eine milde bis mäßige mentale Retardierung beschrieben ist. Beiden Syndromen ähnlich ist das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten wie ADHS und Autismus.

Abschließend ist festzuhalten, dass das FAS und das ASS viele Gemeinsamkeiten aufweisen. Mögliche Hinweise auf ein ASS sind in diesem Zusammenhang ein normales Geburtsgewicht, Makrozephalie, fehlende Nierenfehlbildungen und Hörstörungen, fehlende neurologische Anomalien, eine normale Intelligenz, ein Schalskrotum, ein spitzer Haaransatz, Schwimmhäute, plumpe Hände und Füße sowie eine erhöhte Dehnbarkeit der Bänder mit einhergehender Schwanenhals-Deformität. Die primären und sekundären Kriterien nach Teebi et al. (1993) können im Diagnoseprozess hilfreich sein. Durch den Nachweis einer Mutation im FDGD1-Gen kann die Diagnose schließlich gesichert werden.

6.2 Blepharophimosis-Ptoisis-Epikanthus-inversus-Syndrom (BPES)

6.2.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Bei dem Blepharophimosis-Ptoisis-Epikanthus-inversus-Syndrom handelt es sich um eine genetische Augenlid-Anomalie mit den vier obligaten Hauptmerkmalen Blepharophimose, Ptose, Epikanthus inversus und Telekanthus (Tyers & Meyer-Rusenberg, 2012).

Klinisch werden zwei Typen des BPES unterschieden, die *mit* (Typ 1) oder *ohne* (Typ 2) frühzeitiger Ovarialinsuffizienz (POF = premature ovarian failure) und konsekutiver weiblicher Infertilität einhergehen (De Baere, 2004).

Das BPES ist unter der MIM-Nummer 110100 gelistet.

6.2.2 Historie

1841 benutzt der deutsche Augenarzt Friedrich August von Ammon erstmals den Begriff Blepharophimose (von Ammon, 1841) und schließlich ist es P. Vignes, der 1889 das BPES als Erster ausführlich beschreibt (Vignes, 1889).

Bereits Vignes (1889) vermutet einen autosomal-dominanten Erbgang.

1983 unterscheiden Zlotogora et al. einen Typ 1 *mit* weiblicher Infertilität und einen Typ 2, der *ausschließlich* mit den Augenlid-Anomalien einhergeht (Zlotogora, Sagi & Cohen, 1983).

1995 wird der Genlokus auf 3q23 identifiziert (Small et al., 1995) und 2001 wird das ursächliche Gen detektiert (Crisponi et al., 2001)

6.2.3 Epidemiologie

Das BPES ist ein seltenes genetisches Krankheitsbild. Die genaue Inzidenz oder Prävalenz ist unbekannt (De Baere, 2004; Tyers & Meyer-Rusenberg, 2012). Bisher sind in der Literatur knapp 200 Familien beschrieben (Kunze, 2010). Typ 1 ist häufiger als Typ 2 (Kunze, 2010).

Bezüglich Geschlecht, Rasse oder Ethnizität sind *keine* Häufigkeitsunterschiede zu beobachten (De Baere, 2004).

6.2.4 Pathogenese

Ursache des BPES ist eine Mutation im FOXL2-Gen an Position 23 des langen Armes von Chromosom 3 (3q23), die zu einer Haploinsuffizienz des Gens führt (De Baere, 2004). Das Genprodukt FOXL2-Protein (Forkhead-Box-Protein) ist ein Transkriptionsfaktor, der in allen Eukaryonten vorkommt und wichtige Funktionen bei der Bildung der Körperachse, der Entwicklung von Binde-, Knorpel- und Knochengewebe sowie der Ausbildung und Funktion der Ovarien innehat (Cocquet et al., 2003; De Baere, 2004). Während einige Mutationen im FOXL2-Gen lediglich die Entwicklung der Augenlider beeinflussen (Typ 2), haben andere Mutationen zusätzlich Auswirkungen auf die Entwicklung der Ovarien und führen zu einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz, also dem frühzeitigen Erlöschen der Eierstockfunktion (Typ 1) (De Baere, 2004). Moraine et al. (1976) behaupten wiederum, dass weibliche Infertilität ein pleiotropischer Effekt des Gens ist.

Bei ungefähr 88 Prozent mit der klinischen Diagnose eines BPES, lässt sich eine Mutation durch molekulargenetische Testung nachweisen, bei den restlichen 12 Prozent bleibt die Ursache unbekannt (De Baere, 2004).

Das BPES folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, wobei ungefähr die Hälfte der Fälle als Neumutation auftritt (De Baere, 2004). Es gibt verschiedene Hinweise auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und die Penetranz für die Augenlid-Anomalien scheint fast vollständig zu sein (De Baere, 2004).

6.2.5 Symptomatik

BPES-Symptomatik

Im Vordergrund des BPES stehen die vier obligaten Hauptmerkmale Blepharophimose, Ptose, Epikanthus inversus und Telekanthus, die bereits bei der Geburt manifest sind (Kunze, 2010).

Der Begriff *Blepharophimose* bezeichnet die Verengung der horizontalen Lidspalte von 25-30 mm auf 18-22 mm, wobei die Lidspalte beim BPES für gewöhnlich 20-22 mm misst (De Baere, 2004; Kunze, 2010).

Eine *Ptose* ist ein Herabhängen des oberen Augenlides, was zu einer Verengung der vertikalen Lidachse führt und beim BPES Folge einer Dysplasie und Fibrose des Musculus levator palpebrae superioris ist (De Baere, 2004; Kunze, 2010). Um die Ptose zu kompensieren, benutzen die Betroffenen zum einen den Musculus frontalis, indem sie die Stirn runzeln, um die Augenbrauen zu heben und zum anderen legen sie den Kopf in den Nacken und heben das Kinn (De Baere, 2004). Beim BPES liegt immer eine beiseitige Ptose vor, allerdings kann diese durchaus asymmetrisch ausgeprägt sein (Tyers & Meyer-Rusenberg, 2012).

Ein Epikanthus kann grundsätzlich in vier verschiedene Formen unterteilt werden, wobei die Typen subziliaris, palpebralis und tarsalis als Hautfalte vom Oberlid über den medialen Augenwinkel zum Unterlid ziehen und nur der für das BPES typische *Epikanthus inversus* als Hautfalte vom Unterlid zum Oberlid zieht (Johnson, 1978).

Das vierte obligate Merkmale ist der sogenannte *Telekanthus*, also die laterale Verlagerung der medialen Augenwinkel bei normaler Interpuillardistanz (De Baere, 2004; Mustarde, 1963).

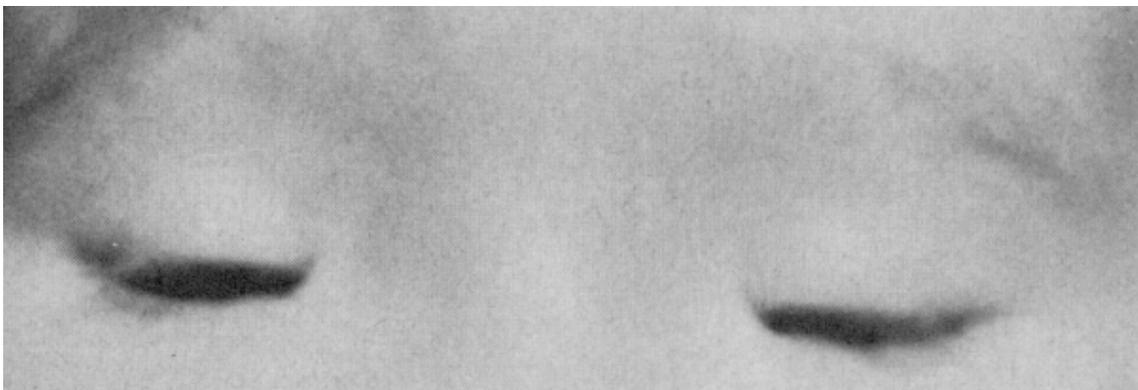


Abbildung 7: Hauptmerkmale bei einem BPES: Blepharophimose, Ptose, Epikanthus inversus und Telekanthus (Johnson, 1978)

Weitere ophthalmologische Anomalien

Weitere mit dem BPES assoziierte ophthalmologische Merkmale beinhalten prominente, hohe oder bogenförmige Augenbrauen, dysplastische Augenlider mit Verkürzung und/oder Verdünnung der Lidhaut, s-förmige obere Augenlider, konkave untere Augenlider mit lateralem Ektropium (Auswärtsdrehung des Augenlides) sowie

nasolakrimale Drainageprobleme als Folge einer lateralen Lokalisation, Duplikation oder Stenose der Tränenpünktchen (De Baere, 2004).

Mehr als die Hälfte der Betroffenen ist schwachichtig, zum einen als Folge der Ptose und zum anderen durch den in 20 Prozent der Fälle bestehenden Strabismus (Beckinsale, Sullivan, Wong & Oley, 2003). Zudem haben 34 Prozent der Betroffenen eine signifikante Refraktionsanomalie (Beckinsale et al., 2003; Choi, Kyung & Oh, 2006; Dawson, Hardy, Collin & Lee, 2003).

In einer Studie mit zehn Betroffenen wurde in jedem Fall eine laterale Verlagerung des unteren Tränenpünktchens (Punctum lacrimale inferius) als Folge einer lateralen Verlagerung des gesamten unteren Augenlides beobachtet, was möglicherweise einen wichtigen Hinweis in der Diagnosestellung des BPES darstellen könnte (Decock et al., 2011).

Kraniofaziale Merkmale

Kraniofaziale Merkmale umfassen eine flache Nasenwurzel, antevertierte Nasenlöcher, ein langes Philtrum, einen karpfenförmigen Mund, Mikrognathie, dysplastische Helices und tief ansetzende, nach hinten rotierte, kleine Ohren (Graziadio et al., 2011; Kunze, 2010).





Abbildung 8: Faziale Merkmale bei einem BPES - Patientin im Alter von 15 Tagen (A, B) und zwei Jahren und neun Monaten (C, D) mit Telekanthus, flacher Nasenwurzel, langem Philtrum, karpfenförmigem Mund, Mikrognathie, kleinen, tief ansetzenden, nach hinten rotierten Ohren mit dysplastischer Helix, in C und D außerdem gebogene Augenbrauen, antevertierte Nares und typische kompensatorische Kopfhaltung (Graziadio et al., 2011)

Prämature Ovarialinsuffizienz

Beim Typ 1 des BPES besteht neben den Augenlid-Anomalien zusätzlich eine prä-mature Ovarialinsuffizienz mit, in der Regel, normaler Menarche gefolgt von Oligomenorrhoe, das heißt einer zu schwachen oder zu seltenen Menstruationen, und schließlich sekundärer Amenorrhoe, also dem Ausbleiben der Menstruation (De Baere, 2004). Laparoskopisch findet man einen kleinen Uterus und kleine atrophische Ovarien (Townes & Muechler, 1979). Es liegt ein hypergonadotroper Hypogonadismus mit erhöhtem FSH und LH und niedrigen Östrogen- und Progesteronspiegeln vor (De Baere, 2004). Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind in der Regel normal ausgeprägt (Townes & Muechler, 1979).

Kognition und Verhalten

Die Intelligenz ist meist normal, allerdings sind auch Entwicklungsverzögerungen, geistige Retardierung, und Mikrozephalie beschrieben (De Baere, 2004; Tyers & Meyer-Rusenber, 2012). Der IQ der Betroffenen liegt zwischen 75 und 100 Punkten (Kunze, 2010).

Spezifische Verhaltensauffälligkeiten sind in der Literatur *nicht* beschrieben.

Weitere Merkmale

Weitere Einzelfallbeschreibungen umfassen das Auftreten von Herzfehlern, Gaumenspalten, Wachstumshormonmangel, Fütterungsschwierigkeiten sowie muskulärer Hypotonie in der frühen Säuglingszeit (Chandler, de Die-Smulders, Engelen & Schrandt, 1997; De Baere, 2004; Kunze, 2010).

6.2.6 Diagnostik

Die Diagnose wird in erster Linie auf Grundlage der klinischen Hauptmerkmale gestellt. Darüber hinaus kann durch molekulargenetische Untersuchungen die Mutation im FOXL2-Gen nachgewiesen werden.

Endokrinologische und gynäkologische Untersuchungen sind bei weiblichen Patienten mit unbekanntem Typ des BPES oder Typ 1 dringlich empfohlen (De Baere, 2004).

Sobald die Diagnose einer Ovarialinsuffizienz festgestellt ist, sollte eine Ultraschalluntersuchung des Beckens sowie eine Messung der Knochendichte erfolgen (De Baere, 2004).

Ophthalmologische Folgeuntersuchungen sollten abhängig vom Alter, stattgehabten Eingriffen und deren Ergebnissen stattfinden.

Differentialdiagnosen umfassen Konditionen, die ebenfalls mit einer Ptose, einer Blepharophimose, einem Epikanthus und einem Telekanthus als Hauptmerkmale einhergehen, allerdings ist das BPES in den meisten Fällen relativ leicht davon zu unterscheiden (De Baere, 2004).

6.2.7 Therapie

Der Zeitpunkt der operativen Korrektur der Augenlider muss sorgfältig abgewogen werden. Vorteil einer frühzeitigen Operation ist die Verhinderung von Schwachsichtigkeit wohingegen zu einem späteren Zeitpunkt eine genauere Ausmessung der Ptose erzielt werden kann, die Voraussetzung für ein gutes Operationsergebnis ist (De Baere, 2004). Die chirurgische Korrektur der Ptose kann bei einem dysplastischem Augenlid schwierig sein (Tyers & Meyer-Rusenberg, 2012).

Mit drei bis vier Jahren erfolgt zunächst die operative Entfernung des Epikanthus inversus, „gefolgt von der Korrektur der Ptosis, etwa 9-12 Monate später“ (Tyers & Meyer-Rusenberg, 2012). Ist die Ptose allerdings schwerwiegend ausgeprägt, wird die operative Korrektur bereits *vor* einem Alter von drei Jahren empfohlen (De Baere, 2004).

Die prämatüre Ovarialinsuffizienz wird mit einer Hormonersatztherapie behandelt. Hierbei kommen täglich 100 µg Estradiol transdermal und 10 mg Medroxyprogesteron oral jeweils für die ersten 12 Tage eines Monats zum Einsatz (De Baere, 2004).

Frauen mit einer Ovarialinsuffizienz sollten dazu ermutigt werden, einen gesunden Lebensstil zu führen, um die Gesundheit von Knochen, Herz und Gefäßen zu optimieren (De Baere, 2004). Hierzu zählen Kraftübungen, ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr (täglich 1200 g Calcium und mind. 800 IE Vitamin D), eine gesunde Ernährung zur Vermeidung von Übergewicht, sowie ein kardiovaskuläres Risikoscreening, um mögliche Risikofaktoren zu detektieren und zu behandeln (De Baere, 2004).

Es existiert *keine* Therapie zur Wiederherstellung der Ovarialfunktion (De Baer, 2004). Bei Infertilität können reproduktionsmedizinische Maßnahmen wie Eizell- oder Embryonenspende versucht werden (De Baere, 2004). Frauen mit Ovarialinsuffizienz, die nach Oozytenspende schwanger werden, haben ein höheres Risiko für einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus, nachgeburtliche Blutungen sowie Mikrosomie des Neugeborenen (De Baere, 2004).

Grundsätzlich sollte man den betroffenen Eltern auch die Möglichkeiten der Adoption nahe legen (De Baere, 2004). Da das Problem der Ovarialinsuffizienz emotional belastend ist, kommt der empathischen Grundhaltung des Arztes in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu (De Baere, 2004).

6.2.8 Prognose

Mit der Doppel-Z-Plastik nach Mustarde, einer in diesem Zusammenhang angewendeten Operationstechnik, verschwinden die Epikanthusfalten komplett und in etwa der Hälfte der Fälle sind im medialen Augenwinkel mäßige Narben sichtbar

(Taylor, Strike & Tyers, 2007). Nachfolgende Abbildung zeigt den prä- (oben) und postoperativen (unten) Zustand eines Patienten mit einem BPES.



Abbildung 9: Prä- (oben) und postoperativer (unten) Zustand bei einem BPES (Tyers & Meyer-Rusenberg, 2012)

Kardiale Anomalien und geistige Retardierung einiger Patienten resultieren gegebenenfalls in einer reduzierten Lebensqualität (Kunze, 2010).

6.2.9 Gegenüberstellung: BPES und FAS

Als Differenzialdiagnose des FAS zeigt das BPES einige gemeinsame Merkmale, allerdings sind beide Syndrome bei genauerer Betrachtung relativ leicht voneinander zu unterscheiden.

Ein grundsätzlicher Unterschied besteht darin, dass für das FAS eine ausgeprägte prä- und postnatale Dystrophie, proportionierter Kleinwuchs und Mikrozephalie kennzeichnend ist, Merkmale, die beim BPES fehlen. Zwar gibt es Einzelfallbeschreibungen von Fütterungsschwierigkeiten und Mikrozephalie, allerdings kommen diese Symptome beim BPES *nicht* regelhaft vor.

Sowohl für das FAS als auch für das BPES sind ein langes Philtrum, antevertierte Nasenlöcher, Blepharophimose, Ptose, Epikanthus, Telekanthus, Strabismus, Refraktionsanomalien, Amblyopie, tief stehende, nach hinten rotierte Ohren, dysplastische Helices und Mikrognathie beschrieben. Trotz dieser vielen Gemeinsamkeiten sind die vier für das BPES obligaten Augenanomalien beim FAS viel milder ausgeprägt und in den seltensten Fällen operationsbedürftig, sodass allein aufgrund dieser Manifestationen in der Regel bereits eine Differenzierung möglich ist.

Das Philtrum ist beim FAS zudem hypoplastisch, die Lippen sind schmal, die Lidachsen antimongoloid, es finden sich dentale Anomalien und Haare und Augenbrauen sind spärlich ausgeprägt. All diese Merkmale sind für das BPES *nicht* beschrieben. Hier findet man prominente, hohe und bogenförmige Augenbrauen und weitere Dysplasien der Augenlidstrukturen, die mit nasolakrimalen Drainageproblemen vergesellschaftet sein können.

Vergleicht man die betroffenen Organsysteme miteinander, sind keine Gemeinsamkeiten festzustellen. Zwar gibt es beim BPES auch Berichte von Herzfehlern, allerdings kommen diese nicht regelmäßig vor, anders als beim FAS, bei dem 1/3 der Kinder von Septumdefekten betroffen ist. Im Falle des Typ 1 des BPES stellt die prämatüre Ovarialinsuffizienz samt Hypotrophie von Uterus und Ovarien und dem hypergonadotropen Hypogonadismus eine weitere Möglichkeit dar, beide Syndrome voneinander zu unterscheiden.

Neben einer muskulären Hypotonie, die für beide Fälle beschrieben ist, treten beim BPES keine weiteren Anomalien des muskuloskelettalen Systems auf. Auch neurologische Auffälligkeiten, die für das FAS sehr typisch sind, fehlen beim BPES bis auf die in Einzelfällen beobachtete Mikrozephalie.

Darüber hinaus sind auch keine Gemeinsamkeiten in den Bereichen Kognition und Verhalten festzustellen. Beim BPES liegt meist eine normale Intelligenz vor, wohingegen leichte mentale Retardierung und Entwicklungsstörungen beim FAS die Regel sind. Im Gegensatz zum FAS sind für das BPES *keine* spezifischen Verhaltensauffälligkeiten beschrieben.

Vor dem Hintergrund dieser Erläuterungen ist festzuhalten, dass das FAS und das BPES durchaus gemeinsame Merkmale aufweisen, die klinischen Auffälligkeiten beim BPES aber in erster Linie auf die Augenlidanomalien und, im Falle des Typ 1, die prämatüre Ovarialinsuffizienz beschränkt sind. Zudem ist das Symptomquartett Blepharophimose, Ptose, Epikanthus und Telekanthus beim BPES deutlich schwerwiegender ausgeprägt und es finden sich in der Regel keine Auffälligkeiten in den Bereichen Kognition und Verhalten. Der Nachweis einer Mutation im FOXL2-Gen kann die Diagnose eines BPES schließlich sichern.

6.3 CHARGE-Syndrom (CS)

6.3.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das CHARGE-Syndrom ist ein seltenes genetisches Krankheitsbild, das durch angeborene Fehlbildungen verschiedener Organsysteme gekennzeichnet ist (Kallen, Robert, Mastroiacovo, Castilla & Kallen, 1999). CHARGE ist ein Akronym und Ausdruck der beim CS am häufigsten vorkommenden Symptome: Kolobome (coloboma), Herzfehler (heart defects), Choanalatresie (atresia choanae), Retardierung von Wachstum und Entwicklung (retarded growth and development), Hypoplasie der Genitale (genital hypoplasia) und Ohranomalien/Taubheit (ear anomalies/deafness) (Pagon, Graham, Zonana & Yong, 1981).

Das CS wird unter der MIM-Nummer 214800 gelistet.

Alternative Bezeichnungen, die in der Literatur verwendet werden, umfassen Hall-Hittner-Syndrom und CHARGE-Assoziation. Es sei darauf hingewiesen, dass, sofern die Diagnosekriterien erfüllt sind, von einem Syndrom und nicht von einer Assoziation die Rede sein sollte (Pampal, 2010).

6.3.2 Historie

1979 beschreibt Hall zum ersten Mal die *CHARGE-Assoziation* bei 17 Kindern mit multiplen angeborenen Anomalien, die aufgrund einer Choanalatresie auffällig geworden waren. Im gleichen Jahr berichten auch Hittner et al. von diesem Krankheitsbild und dokumentieren die Befunde von zehn Kindern mit kongenitalen Fehlbildungen und Kolobomen (Hittner, Hirsch, Kreh & Rudolph, 1979). Daher ergibt sich die alternative Bezeichnung *Hall-Hittner-Syndrom*, die allerdings vor allem historische Bedeutung hat und eher ungebräuchlich ist (Graham, 2001).

1981 prägen Pagon et al. das Akronym *CHARGE*, das sich aus den Anfangsbuchstaben der Hauptsymptome des Krankheitsbildes ergibt. Sie weisen darauf hin, dass diese Merkmale in Kombination häufiger auftraten als dem Zufall nach zu erwarten wäre.

1998 definiert eine Expertengruppe Haupt- und Nebenkriterien für die Diagnose CS (Blake et al., 1998).

2004 werden erstmals Mutationen im CHD7-Gen auf Chromosom 8q12.1 als Ursache für das CS beschrieben (Vissers et al., 2004). Lalani et al. (2004) berichten außerdem von einer Mutation im SEMA3E-Gen bei *einem* Patienten.

6.3.3 Epidemiologie

Die genaue Prävalenz des CS ist unbekannt. Schätzungen zufolge liegt die Inzidenz zwischen 0,1 und 1,2 Betroffenen pro 10000 Lebendgeburten (Pampal, 2010). Eine kanadische Studie geht von einer Prävalenz von 1/8500 aus (Issekutz, Graham, Prasad, Smith & Blake, 2005).

6.3.4 Pathogenese

Das CS wird durch eine heterozygote Mutation im CHD7-Gen auf Chromosom 8q12 ausgelöst, die zu einer Haploinsuffizienz des Gens führt (Pampal, 2010). Bei den meisten Fällen handelt es sich um Neumutationen und familiäre Einzelfälle (Lalani et al., 2006). Das CHD7-Gen kodiert für das Protein *Chromodomain helicase DNA (CHD) binding protein 7*, das als Mitglied der CHD-Proteinfamilie die Umstrukturierung von Chromatin reguliert und eine wichtige Rolle im Rahmen der Genexpression spielt (Pampal, 2010). Wenn *kein* Elternteil betroffen ist, liegt das empirische Wiederholungsrisiko für ein weiteres betroffenes Kind bei einem bis zwei Prozent und wenn die Eltern betroffen sind, entsprechend dem autosomal-dominanten Erbgang, bei 50 Prozent (Lalani et al., 2006).

Es sind wenige familiäre Fälle beschrieben, die dann einem autosomal-dominanten Erbgang folgen (Delahaye et al., 2007; Jongmans et al., 2008; Mitchell, Giangiacomo, Hefner, Thelin & Pickens, 1985; Vuorela et al., 2008).

Eine Mutation im CHD7-Gen kann bei etwa zwei Drittel der Betroffenen nachgewiesen werden, was allerdings auch bedeutet, dass die Ursache bei einem Drittel ungeklärt bleibt und ein fehlender Mutationsnachweis die Diagnose CS nicht ausschließen kann (Aramaki et al., 2006; Jongmans et al., 2006; Vissers et al., 2004; Wincent et al., 2008).

Darüber hinaus existiert eine Einzelfallbeschreibung einer Mutation im SEMA3E-Gen (Semaphorin 3E) auf Chromosom 7q21 (Lalani et al., 2004).

Es sind *keine* klaren Genotyp-Phänotyp-Korrelationen dokumentiert (Jongmans et al., 2006; Lalani et al., 2006; Sanlaville et al., 2006).

6.3.5 Symptomatik

Für das CS existieren Haupt-, Neben- und Zusatzkriterien, die im Folgenden näher erläutert werden sollen. Zu den Hauptkriterien zählen okuläre Kolobome, eine Choanalatresie oder -stenose, Hirnnervenomalien und Anomalien der Ohren (Blake et al., 1998). Nebenkriterien sind genitale Hypoplasie, Entwicklungsverzögerungen, kardiovaskuläre Malformationen, Wachstumsretardierung, orofaziale Spaltbildungen, tracheoösophageale Fisteln und typische faziale Merkmale (Blake et al., 1998). Daneben ist eine Vielzahl weiterer Merkmale mit dem CS assoziiert.

Wachstum

Die meisten Betroffenen sind bei der Geburt zunächst normal groß und schwer und fallen erst im weiteren Verlauf auf den Perzentilenkurven für Größe und Gewicht ab, sodass sich in 70 bis 80 Prozent eine postnatale Wachstumsretardierung entwickelt (Blake, Kirk & Ur, 1993). In den Fällen, in denen die Wachstumsretardierung Ausdruck von kardialen und respiratorischen Problemen ist, kann gelegentlich ein Aufholen des Wachstums mit Erreichen einer normalen Körpergröße beobachtet werden (Searle, Graham, Prasad & Blake, 2005).

Fütterungsschwierigkeiten sind mit Husten, Würgen, nasaler Regurgitation, Aspiration und/oder gastroösophagealem Reflux assoziiert und haben oftmals gravierenden Einfluss auf das Wachstum während der frühen Kindheit (Dobbelsteyn, Marche, Blake & Rashid, 2005). Gedeihstörungen treten in 75 Prozent der Fälle auf (Tellier et al., 1998). Die frühe und kontinuierliche Behandlung dieser Problematik stellt einen lebenswichtigen Bestandteil der Therapie dar (Dobbelsteyn et al., 2005). Eine große Anzahl Betroffener benötigt zur Ernährung eine Nasen- oder Magensonde (Lalani et al., 2006). In einigen Fällen verbessert sich die Schluckkoordination mit der Zeit, allerdings haben einige Erwachsene immer noch eine Abneigung gegenüber schwierig zu schluckenden Nahrungsmitteln (Lalani et al., 2006).

Gelegentlich wird ein Mangel an Wachstumshormonen beobachtet (Pinto et al., 2005). Der Großteil der Schulkinder mit einem CS bleibt unter der dritten Perzentile der

Wachstumskurven, allerdings kann bei Betroffenen noch bis in die 20er-Jahre hinein ein mögliches Körperwachstum verzeichnet werden (Blake et al., 1993; Searle et al., 2005).

Erwachsene Patienten mit einem CS scheinen ein erhöhtes Risiko für Übergewicht zu haben (Blake & Prasad, 2006).

Kraniofaziale Merkmale

Bei allen Betroffenen werden milde kraniofaziale Anomalien wie faziale Asymmetrie, bedingt durch eine unilaterale Fazialisparese, asymmetrische Brachycephalie, Mikrognathie, Retrogenie, eine hohe Stirn, flache Wangenknochen, hypoplastische Supraorbitalleisten, eine kurze Nase mit breitem Nasenrücken, ein hoher, gebogener Gaumen und ein kurzer Hals mit einem Pterygium colli beobachtet (Koletzko & Majewski, 1984; Oley, Baraitser & Grant, 1988; Tellier et al., 1998). Außerdem sind ein quadratisches Gesicht, ein zeltförmiger Mund, tief ansetzende Ohren, Hypertelorismus, Blepharophimose, Ptose, antimongoloide Lidachsen und antevertierte Nasenlöcher dokumentiert (Koletzko & Majewski, 1984).

Anomalien der Ohren treten bei 80 bis 100 Prozent aller Betroffenen auf (Blake et al., 1998; Jongmans et al., 2006; Tellier et al., 1998). Patienten mit einem CS haben typischerweise prominente, malformierte Ohren mit hypoplastischen Ohrläppchen, wobei ein Knorpelmangel des äußeren Ohres sowie eine insuffiziente Innervierung der intrinsischen Ohrmuskeln durch den Nervus facialis für die Missbildungen ursächlich sind (Davenport, Hefner & Thelin, 1986). Neben Anomalien des Außenohres können beim CS auch das Mittel- und Innenohr betroffen sein, zum Beispiel in Form eines Mondini-Defektes der Cochlea oder fehlenden und hypoplastischen Bogengängen, sodass in vielen Fällen ein kombinierter konduktiver und sensorineuraler Hörverlust besteht (Davenport et al., 1986).

Ungefähr 50 bis 60 Prozent der Betroffenen leiden an einer Choanalatresie oder Choanalstenose, das heißt einem vollständigen *Verschluss* beziehungsweise einer *Verengung* der Choanen, die als paarige hintere Nasenöffnung den Übergang vom Nasen- zum Rachenraum bilden (Lalani et al., 2006). Dieses Merkmal stellt ein Hauptkriterium des CS dar und sollte immer zum Anlass genommen werden, an ein CS zu denken und kardiale, ophthalmologische sowie weitere assoziierte Anomalien

auszuschließen (Blake & Prasad, 2006). Eine Choanalatresie kann beim CS ein- oder beidseitig, knöchern oder membranös auftreten, wobei eine bilaterale Atresie mit einer erhöhten Neugeborenen-Mortalität assoziiert ist und bereits bei Geburt umgehende Reanimationsmaßnahmen notwendig macht (Blake, Russell-Eggitt, Morgan, Ratcliffe & Wyse, 1990). Eine einseitige Atresie wird möglicherweise erst später, aufgrund einer persistierenden unilateralen Rhinorrhoe, auffällig (Lalani et al., 2006). Als Folge einer bilateralen Choanalatresie kommt es während der Schwangerschaft häufig zu einer vermehrten Menge an Fruchtwasser (Polyhydramnion), die allerdings auch ohne diese Anomalie, wahrscheinlich als Folge eines insuffizienten Schluckmechanismus, auftreten kann (Blake & Prasad, 2006). Chronische Mittelohrentzündungen und Taubheit sind weitere assoziierte Komplikationen einer Choanalatresie (Keller & Kacker, 2000).

15 bis 20 Prozent aller Patienten mit einem CS sind von Spaltbildungen im Gesichtsbereich betroffen (Lalani et al., 2006).

80 bis 90 Prozent der Betroffenen weisen ein sogenanntes uni- oder bilaterales Kolobom unterschiedlichen Ausmaßes auf, das mit normaler oder beeinträchtigter Sehkraft einhergehen kann (Russell-Eggitt, Blake, Taylor & Wyse, 1990). Ein Kolobom bezeichnet eine Spaltbildung des Auges als Folge eines unvollständigen Schlusses der Augenbecherspalte in der embryonalen Entwicklung und kann einzelne oder mehrere Bestandteile des Auges wie zum Beispiel die Iris, die Retina oder die Choroidea betreffen. Neben Kolobomen der Retina, die am häufigsten vorkommen und den Sehnerven und somit die Sehkraft beeinträchtigen können, treten auch Iriskolobome auf (Russell-Eggitt et al., 1990). Diese führen typischerweise *nicht* zu einem Verlust der Sehkraft, sondern zu erhöhter Lichtempfindlichkeit (Russell-Eggitt et al., 1990). Daneben werden Mikrophthalmie und Anophthalmie beobachtet (Russell-Eggitt et al., 1990). Kolobome der Uvea und der Retina erhöhen das Risiko für eine Netzhautablösung (Lalani et al., 2006). Bei vielen Kindern mit einem CS (19 Prozent) lässt sich ein Nystagmus feststellen (Kunze, 2010; Tellier et al., 1998).

Dentale Anomalien umfassen ein vorstehendes Kinn, einen Überbiss, unterzählige bleibende Zähne und Zahnschmelzhyoplasie (Stromland et al., 2005).

Abb. 1



Abb. 2a



Abb. 2b



Abb. 3



Abb. 4



Abb. 5

Abbildung 10: Faziale Merkmale bei einem CS I – Neugeborene – Abb. 1: zwei Wochen alter Patient mit hoher Stirn, antimongoloiden Lidachsen, Ptose, breiter Nasenwurzel, antevertierten Nasenlöchern, Retrogenie – Abb. 2 a und b: drei Wochen alter Patient mit asymmetrischer Brachycephalie, antimongoloiden Lidachsen, Hypertelorismus, breiter Nasenwurzel, antevertierten Nasenlöchern, tief ansetzenden und nach hinten rotierten Ohren, Retrogenie, Gaumenspalte, kurzem breiten Hals mit Pterygium colli – Abb. 3: drei Monate alter Patient mit antimongoloiden Lidachsen, antevertierten Nares und Retrogenie – Abb. 4: vier Monate alter Patient mit asymmetrischer Brachycephalie, breiter Stirn, Hypertelorismus, Aplasie der Supraorbitalleisten, antevertierten Nasenlöchern, Retrogenie, dysplastischen und tief ansetzenden Ohren – Abb. 5: sechs Wochen alter Patient mit antimongoloiden Lidachsen, Blepharophimose, Retrogenie, antevertierten Nasenlöcher (Koletzko & Majewski, 1984)

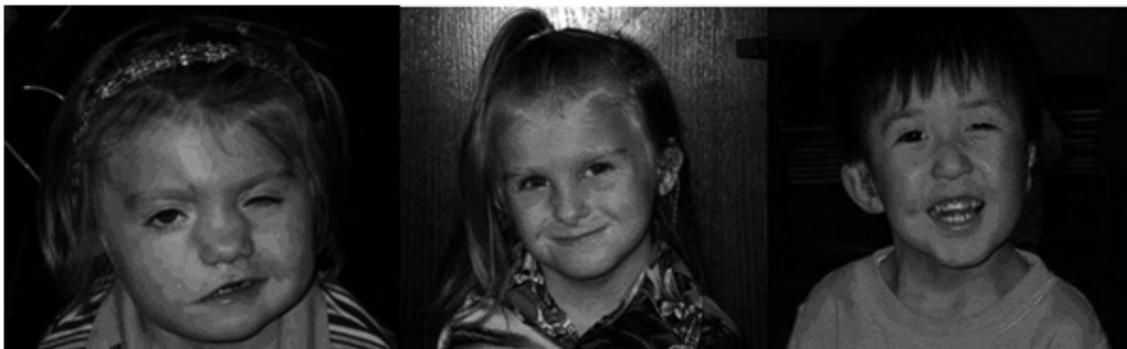


Abbildung 11: Faziale Merkmale beim einem CS II – links: zweieinhalbjähriges Mädchen mit quadratischem Gesicht, breiter Nasenwurzel, unilateraler Fazialisparese – Mitte: fünfjähriges Mädchen mit milden fazialen Merkmalen wie relativ quadratischem Gesicht, prominentem Nasensteg und abfallenden Schultern – rechts: siebenjähriger Junge mit quadratischem Gesicht, breiter Nasenwurzel, prominentem Ohr, breitem Hals (Lalani, et al., 2006)

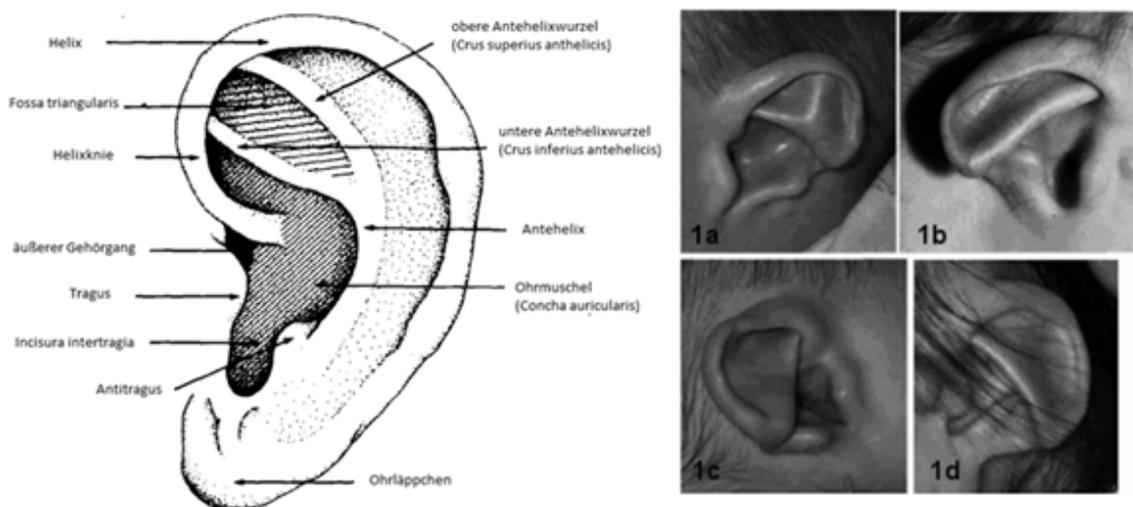


Abbildung 12: Anomalien des Außenohrs bei einem CS – links: normale Anatomie des äußeren Ohres zum Vergleich (Davenport et al., 1986) – 1a: „abgeschnittene“ Helix, prominente Antehelix, die bis zum äußeren Helixrand reicht, keine Verbindung zwischen Antehelix und Antitragus, fehlendes Ohrläppchen – 1b: keine Verbindung zwischen Antehelix und Antitragus, hypoplastisches Ohrläppchen, präaurikuläres Grübchen (tritt gelegentlich auf) – 1c: „abgeschnittene“ Helix, prominente Antehelix, die bis zum äußeren Helixrand reicht und nicht mit dem Antitragus verbunden ist, dreieckige Ohrmuschel, fehlendes Ohrläppchen – 1d: dünne, ungefaltete Helix, prominente Antehelix, rudimentäres Ohrläppchen (Lalani et al., 2006)

Muskuloskelettale Anomalien

Mehr als ein Drittel der Betroffenen leidet an Extremitätenanomalien wie hypoplastischen Nägeln, Klinodaktylie der Kleinfinger und der zweiten Zehen, Polydaktylie, Kontrakturen, Brachydaktylie, fingerartigen Daumen, einer quadratischen Handform, anormalen Handfurchen, fehlenden Fingern, Klumpfüßen, Anomalien der Tibia und überstreckbaren Gelenken (Brock, Mathiason, Rooney & Williams, 2003; Lalani et al., 2006). Hüftdislokation, fehlende Rippen und Wirbelanomalien sind ebenfalls beschrieben (Brock et al., 2003).

Eine Skoliose ist ein häufiges Problem, das in der Kindheit oft neuromuskulären Ursprungs ist (Doyle & Blake, 2005).

Kardiale Anomalien

Angeborene Herzfehler werden bei 75 bis 80 Prozent der Betroffenen beobachtet und sind häufig komplex, wobei die Fallot-Tetralogie mit 33 Prozent am häufigsten vorkommt (Blake & Prasad, 2006). Andere häufige Anomalien umfassen weitere konotrunkale, also die Ausflussbahn des Herzens betreffende, Anomalien (unterbrochener Aortenbogen, perimembranöse Ventrikelseptumdefekte, rechter Doppelausstromventrikel und Truncus arteriosus communis), AV-Kanal-Defekte, Aortenbogenanomalien (vaskulärer Ring, aberrant verlaufende Arteria subclavia) sowie andere strukturelle Defekte einschließlich Atriumseptumdefekte und persistierender Ductus arteriosus (Blake et al., 1990; Cyran, Martinez, Daniels, Dignan & Kaplan, 1987; Lin, Siebert & Graham, 1990; Tellier et al., 1998).

Urogenitale Anomalien

Ungefähr 50 bis 60 Prozent der Jungen weisen eine genitale Hypoplasie in Form eines Mikropenis oder Kryptorchismus auf (Lalani et al., 2006). Bei Mädchen ist eine Hypoplasie der äußeren Genitale schwieriger festzustellen (Blake & Prasad, 2006). Weitere Genitalanomalien, die im Zusammenhang mit dem CS beschrieben sind, umfassen Penisagenesie, Hypospadie, Peniskurvaturen, gespaltenes Skrotum, Uterus-, Zervix- und Vaginalatresie sowie Hypoplasie der Schamlippen und der Klitoris (Blake & Prasad, 2006). Als Ursache kann ein hypogonadotroper Hypogonadismus angenommen werden, der mit niedrigen Gonadotropin-Werten einhergeht und außerdem für die fehlende Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen verantwortlich ist (Wheeler, Quigley, Sadeghi-Nejad & Weaver, 2000).

Renale Anomalien sind bei 25 bis 40 Prozent der Betroffenen festzustellen und umfassen solitäre oder doppelte Nierenanlagen, Hydronephrose, einen vesikoureteralen Reflux und renale Hypoplasie (Blake et al., 1998; Blake & Prasad, 2006; Ragan, Casale, Rink, Cain & Weaver, 1999).

Ösophagogastrointestinale Anomalien

Eine ösophageale Atresie oder tracheoösophageale Fisteln treten bei 15 bis 20 Prozent der betroffenen Kinder auf und können in den ersten Lebenstagen zu schwerwiegenden Komplikationen wie Fütterproblemen und Atemnot führen (Lalani et al., 2006).

Ein gastroösophagealer Reflux ist ebenfalls ein häufiges Problem (Lalani et al., 2006).

Respiratorische Anomalien

Atemwegsprobleme sind vor allem Folge struktureller Defekte wie einer Choanalatresie, können allerdings auch sekundär durch Aspiration von Mageninhalt im Rahmen eines gestörten Schluckmechanismus und eines gastroösophagealen Reflux bedingt sein (Lalani et al., 2006). Ohne Interventionen wie einer Fundoplikatio, Gastrostomie und Tracheostomie treten häufig Komplikationen wie rezidivierende Lungenentzündungen und pulmonale Langzeitschäden auf (Lalani et al., 2006).

Sinusitiden stellen ein weiteres häufiges Problem dar, sind oft durch einen gastroösophagealen Reflux bedingt und ein häufiger Grund für Schmerzen, die sich in plötzlichen Verhaltensänderungen und teilweise aggressivem Verhalten äußern können (Lalani et al., 2006).

Immunologische Anomalien

Gelegentlich wird eine DiGeorge-Sequenz bei Betroffenen mit einem CS beobachtet, die zu einem leicht bis stark ausgeprägten T-Zell-Mangel und Immundefizienz führen kann (Writzl, Cale, Pierce, Wilson & Hennekam, 2007).

Neurologische Anomalien

Hirnnerven anomalies stellen ein Hauptmerkmal des CS dar und betreffen vor allem den *Nervus olfactorius* (Hirnnerv I, Riechnerv), den *Nervus facialis* (Hirnnerv VII, Gesichtsnerv), den *Nervus vestibulocochlearis* (Hirnnerv VIII, Hör- und Gleichgewichtsnerve), den *Nervus glossopharyngeus* (Hirnnerv IX, Zungen-Rachen-Nerv) und den *Nervus vagus* (Hirnnerv X, Hauptnerv des parasympathischen Nervensystems, der an der Regulation der Tätigkeit vieler innerer Organe beteiligt ist) (Lalani et al., 2006).

Anomalien des Tractus oder Bulbus olfactorius können von leichter Hypoplasie bis hin zu kompletter Agenesie reichen und zu einem Verlust des Riechvermögens (Anosmie) führen (Chalouhi et al., 2005; Pinto et al., 2005).

Die Hälfte aller Betroffenen weist eine Fazialisparese auf, die ein- oder beidseitig ausgeprägt sein kann (Lalani et al., 2006). Eine bilaterale Gesichtslähmung macht eine Mimik unmöglich und kann zwischenmenschliche Kommunikation erheblich behindern (Lalani et al., 2006). Die Manifestation einer Fazialisparese scheint ein zuverlässiger Prädiktor für einen sensorineuralen Hörverlust zu sein (Edwards, Kileny & Van Riper, 2002). Auch der Verlauf des Nervus facialis kann von der Norm abweichen (Morimoto et al., 2006).

Hörbeeinträchtigung ist eines der häufigsten Merkmale beim CS und kann variabel ausgeprägt sein (Lalani et al., 2006). Die sensorineurale Komponente ist häufig mit einer Mondini-Dysplasie der Cochlea oder einer Hypoplasie des Hörnervens assoziiert und die konduktive Komponente kann Ausdruck malformierter oder fehlender Gehörknöchelchen, einer Fixation der Gehörknöchelchenkette an der Paukenhöhle, einer Stapedius-Atresie sowie einer Atresie oder Obliteration des ovalen Fensters sein (Dhooge et al., 1998; Morimoto et al., 2006). Chronische Otitiden sind häufig und können ebenfalls zu einem konduktiven Hörverlust beitragen (Dhooge et al., 1998; Morimoto et al., 2006). In der Audiometrie lässt sich ein charakteristisches keilförmiges Muster als Ausdruck eines kombinierten sensorineuralen und konduktiven Hörverlustes nachweisen (Verlust tiefer Frequenzen in der Schalleitung und Verlust hoher Sequenzen in der Schallempfindung) (Thelin, Mitchell, Hefner & Davenport, 1986). Bei einigen Betroffenen scheint der Hörverlust fortschreitend zu sein (Thelin & Fussner, 2005).

Anomalien der Bogengänge, in Form einer Atresie oder Hypoplasie, sind mit Hilfe bildgebender Verfahren bei 95 Prozent nachweisbar und führen vor allem in Kombination mit visuellen Defekten zu einem gestörten Gleichgewichtssinn, der außerdem zu einer verzögerten motorischen Entwicklung mit beitragen kann (Abadie et al., 2000; Bauer, Wippold, Goldin & Lusk, 2002; Lemmerling et al., 1998; Tellier et al., 1998; Wiener-Vacher, Amanou, Denise, Narcy & Manach, 1999).

Aspiration, Dysfunktion des Schluckmechanismus und gastroösophagealer Reflux sind häufige Probleme, die in erster Linie auf Anomalien der Hirnnerven IX und X zurückzuführen sind und oftmals durch Komplikationen wie Choanalatresie oder Gaumenspalten zusätzlich verschlimmert werden (Lalani et al., 2006).

Weitere Anomalien des Zentralen Nervensystems umfassen zerebrale Asymmetrie und Atrophie, Mittelliniendefekte einschließlich Arhinencephalie, das heißt einer angeborenen Missbildung mit gespaltener oder rüsselförmiger Nase, Agenesie des Corpus callosum, hämorrhagische oder ischämische Läsionen und Anomalien der hinteren Schädelgrube (Tellier et al., 1998).

Auch der *Nervus opticus* (Hirnnerv II, Sehnerv) und der *Nervus trigemini* (Hirnnerv V), der unter anderem für die sensible Innervation der Gesichtshaut verantwortlich ist, können betroffen sein (Blake & Prasad, 2006).

Motorik, Kognition und Verhalten

Kinder mit einem CS zeigen in den meisten Fällen erhebliche motorische Entwicklungsverzögerungen, die durch lange Krankenhausaufenthalte, muskuläre Hypotonie, einen lockeren Bandapparat, verminderte Sehschärfe, Hörbeeinträchtigungen und vestibuläre Störungen bedingt sein können (Lalani et al., 2006). Viele Kleinkinder können ihren Kopf nicht ausreichend halten und zeigen Varianten der Fortbewegung wie die Benutzung des Kopfes beim Krabbeln zur zusätzlichen Unterstützung (Lalani et al., 2006). Wenn sie zu laufen beginnen, ist ihr Gang oft unsicher und schwankend (Lalani et al., 2006). Einer Studie nach können Kinder mit CS mit fünf Monaten ihren Kopf halten, mit 14,8 Monaten alleine sitzen und mit 33 Monaten ohne Hilfe laufen (Tellier et al., 1998).

Auch die Sprachentwicklung ist aufgrund von Hörverlust und reduzierter Sehkraft, die das Lippenlesen und die Wahrnehmung von Körpersprache beeinträchtigt, verzögert (Lalani et al., 2006).

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine verzögerte motorische und sprachliche Entwicklung *keine* Aussage über das kognitive Potential der Betroffenen zulassen (Brown, 2005; Hartshorne, Hefner & Davenport, 2005; Raqbi et al., 2003).

Die Beurteilung kognitiver Funktionen gestaltet sich aufgrund fehlender standardisierter Tests für Taubblinde oftmals als schwierig (Lalani et al., 2006). Die intellektuellen Leistungen können sehr variabel ausgeprägt sein und reichen von schwerer Lernbehinderung mit ausbleibender Sprachentwicklung und schlechten Kommunikationsfähigkeiten bis hin zu fast normaler Intelligenz (Blake & Prasad, 2006; Raqbi et al., 2003). „72% der Kinder zeigen eine geistige Entwicklungsverzögerung“ (Kunze, 2010). Trotz deutlicher motorischer Entwicklungsverzögerung bis zum dritten Lebensjahr, ist das intellektuelle Outcome bei der Hälfte der Betroffenen zufriedenstellend und nur bei 25 Prozent schlecht (Raqbi et al., 2003). Mikrozephalie, zerebrale Malformationen und ausgedehnte bilaterale Kolobome mit resultierender reduzierter Sehkraft sind die einzigen Faktoren, die mit einem schlechten intellektuellen Outcome assoziiert sind (Raqbi et al., 2003). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass bei der Hälfte der Kinder mit einem CS sprachliche und motorische Entwicklungsverzögerungen in erster Linie Folge einer multiplen sensorischen Beeinträchtigung und nicht von Dysfunktionen des Zentralen Nervensystems sind (Lalani et al., 2006).

Das Verhaltensprofil von Betroffenen beinhaltet repetitives, zwanghaftes, aggressives und selbstverletzendes Verhalten (Bernstein & Denno, 2005; Hartshorne, Grialou & Parker, 2005; Hartshorne, Hefner & Davenport, 2005; Smith, Nichols, Issekutz & Blake, 2005). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) werden ebenfalls bei vielen Betroffenen beobachtet (Blake & Prasad, 2006). Viele Verhaltensweisen, die als abweichend und störend empfunden werden, sind möglicherweise der Versuch von Betroffenen, Schmerz, Unbehagen und Frustration zu kommunizieren (Brown, 2005; Salem-Hartshorne & Jacob, 2005). Auch eine erhöhte Schmerztoleranz kann Ursache dafür sein, dass Verhaltensweisen fälschlicherweise als aggressiv interpretiert werden (Lalani et a, 2006).

6.3.6 Diagnostik

In einigen Fällen können Merkmale wie Polyhydramnion, Choanalatresie, Herzfehler, Lippen- und Gaumenspalten, Anomalien des Zentralen Nervensystems, der Nieren und des Gastrointestinaltraktes sowie eine Agenesie des Bogengangsystems und Anomalien

der Ohren bereits pränatal (im zweiten Trimester) mittels Ultraschalluntersuchung festgestellt werden und auf ein CS hindeuten (Sanlaville et al., 2006).

Ein CS sollte bei jedem Neugeborenen mit einem Kolobom, einer Choanalatresie, einer asymmetrischen Fazialisparese oder einem klassischem CHARGE-Ohr in Kombination mit anderen spezifischen angeborenen Anomalien in Erwägung gezogen werden (Davenport et al., 1986).

Die Diagnose CS wird in erster Linie klinisch gestellt und beruht auf einer Kombination von Haupt- und Nebenkriterien (Amiel et al., 2001; Blake et al., 1998; Verloes, 2005). Sind alle vier Hauptkriterien erfüllt, gilt die Diagnose CS als eindeutig und liegen nur ein oder zwei Haupt- und einige Nebenkriterien vor, ist die Diagnose wahrscheinlich (Blake et al., 1998).

Als Hauptkriterien gelten Merkmale, die beim CS häufig und bei anderen Syndromen relativ selten vorkommen (Blake et al., 1998). Anstelle der Choanalatresie kann bei einigen Betroffenen alternativ auch eine Gaumenspalte als Kriterium herangezogen werden, da diese beiden Defekte sehr selten gleichzeitig auftreten (Blake et al., 1998). Anomalien der Choanen sowie des Schläfenknochens werden mithilfe einer Computertomographie (CT) des Schädels detektiert (Amiel et al., 2001).

Hauptkriterien	Manifestation	Häufigkeit
Kolobom des Auges	Kolobome der Iris, der Retina, der Choroidea oder des N. opticus; Mikrophthalmie	80-90%
Choanalatresie	unilateral/bilateral, membranös/knöchern, Atresie/Verengung	50-60%
Hirnnervendysfunktion	I: Hyposmie oder Anosmie VII: faziale Parese (unilateral/bilateral) VIII: Hypoplasie des Hörnervens IX/X: Schluckprobleme mit Aspiration	häufig >40% häufig 70-90%
charakteristisches CHARGE-Syndrom-Ohr	-Außenohr: kurze Ohren, vergrößerte Ohrenbreite, kleine oder fehlende Ohrläppchen, „abgeschnittene“ Helix, prominente, diskontinuierliche Antihelix, vermindertes Knorpelgewebe, oft abstehende und asymmetrische Ohren -Mittelohr: Malformationen der Gehörknöchelchen -Mondini-Defekt der Kochlea -Anomalien des Schläfenknochens, fehlende oder hypoplastische Bogengänge	80-100%

Tabelle 8: Hauptkriterien des CS und ihre Häufigkeiten (Lalani et al., 2006)

Als Nebenkriterien gelten Merkmale, die zwar ebenfalls häufig mit dem CS vergesellschaftet sind, allerdings weniger spezifisch (zum Beispiel Herzfehler),

schwieriger festzustellen (zum Beispiel faziale Merkmale) oder in der frühen Kindheit nicht immer ersichtlich sind (Blake et al., 1998).

Nebenkriterien	Manifestation	Häufigkeit
Genitalhypoplasie	Jungen: Mikropenis, Kryptorchismus Mädchen: hypoplastische Schamlippen Jungen und Mädchen: hypogonadotroper Hypogonadismus → verzögerter Pubertätseintritt	50-60% 50-60% häufig
Entwicklungsverzögerungen	verzögertes Erreichen der Meilensteine, Hypotonie	≤100%
kardiovaskuläre Malformationen	konotrunkale Defekte (Fallot-Tetralogie), Atrioventrikularkanaldefekte, Aortenbogenanomalien	75-85%
Wachstumsretardierung	Kleinwuchs, normalerweise postnatal mit oder ohne Mangel an Wachstumshormonen	70-80%
Spaltbildung im Gesichtsbereich	Lippen- und/oder Gaumenspalte	15-20%
tracheoösophageale Fistel	jeder Typ	15-20%
markante faziale Merkmale	eckige Gesichtsform mit breiter, hervorstehender Stirn, prominenter Nasenrücken und Nasensteg, flaches Mittelgesicht	70-80%

Tabelle 9: Nebenkriterien des CS und ihre Häufigkeiten (Lalani, Hefner & Belmont, 2006)

Gelegentliche Befunde, die eine klinische Verdachtsdiagnose weiter untermauern können, umfassen eine DiGeorge-Sequenz, eine Omphalozele, Nabelhernien, Skoliose, Hemivertebrae, renale Anomalien einschließlich Hufeisennieren, Dysgenese und Ektopien, Handanomalien einschließlich Polydaktylie und anormale Handfurchen, kurzer Hals mit Pterygium colli, abfallende Schultern und Anomalien der Brustwarzen (Lalani et al., 2006).

Eine molekulargenetische Untersuchung führt bei der Mehrzahl der Betroffenen zu einem Mutationsnachweis im GHD7-Gen. Die Detektionsrate bei Betroffenen mit einer *klinisch eindeutigen* Diagnose liegt bei über 90 Prozent (Bergman et al., 2011) und in der Gruppe von Betroffenen mit klinisch eindeutiger *oder* klinisch wahrscheinlicher Diagnose bei 65-70 Prozent (Jongmans et al., 2006; Aramaki et al., 2006; Zentner, Layman, Martin & Scacheri, 2010).

Differenzialdiagnosen wie das Mikrodeletionssyndrom 22q11, das Kallmann-Syndrom, die VACTERL-Assoziation, das Kabuki-Syndrom, das Renale Kolobom-Syndrom, das Katzenaugen-Syndrom, das Joubert-Syndrom, das Branchiootorenale Syndrom, eine isolierte Choanalatresie sowie Konditionen, die mit einer Choanalatresie einhergehen, wie Chromosomenanomalien, FGFR-bedingte Kraniosynostose-Syndrome, das Treacher-Collins-Syndrom und eine pränatale Thiamazol-Exposition sowie eine pränatale Retinoid-Exposition sind auszuschließen (Lalani et al., 2006). Auch das FAS

kommt als Differenzialdiagnose des CS in Betracht, da beide Krankheitsbilder mit ähnlichen Merkmalen einhergehen können (Daft, Johnston & Sulik, 1986; Keyte & Hutson, 2012; Stoll, Alembik, Dott & Roth, 2008).

Sobald die Diagnose CS gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß der Erkrankung feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen eine umfassende ophthalmologische Untersuchung einschließlich Perimetrie zur Feststellung von Typ und Ausmaß eines Koloboms sowie weiterer assoziierter Merkmale wie Strabismus, Refraktionsanomalien und zentralen Sehstörungen (Lalani et al., 2006). Außerdem sollten eine kardiale Diagnostik zur Detektion von Herzfehlern, eine nasale Endoskopie oder CT zur Beurteilung einer ein- oder beidseitigen Choanalatresie oder –stenose sowie CT des Schläfenbeins zur Feststellung von Anomalien des Mittel- und Innenohres durchgeführt werden (Lalani et al., 2006). Eine otolaryngologische und audiologische Diagnostik mit Messung früher akustischer evozierter Potentiale bei Neugeborenen dienen der Überprüfung des Hörvermögens und dem Ausschluss von Gaumenspalten (Lalani et al., 2006). Weitere notwendige Maßnahmen umfassen die Beurteilung der Funktion der Hirnnerven, den Ausschluss einer Ösophagusatresie und einer ösophagotrachealen Fistel, Ultraschalluntersuchung der Nieren sowie eine genetische Untersuchung (Lalani et al., 2006).

Darüber hinaus sollten regelmäßige ophthalmologische und audiologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um mögliche Veränderungen frühzeitig detektieren und therapieren zu können (Lalani et al., 2006). Die Gonadotropine LH und FSH sollten zwischen einem Alter von zwei und drei Monaten oder bei ausbleibendem Pubertätseintritt zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr gemessen werden (Wheeler et al., 2000).

6.3.7 Therapie

Das CS ist *nicht* heilbar, weshalb sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert sind.

Die Atemwege bei Kindern mit CS können durch eine Vielzahl an Komplikationen wie einer Choanalatresie, einer tracheoösophagealen Fistel, Aspirationspneumonien,

Tracheomalazie oder einer aberrant verlaufenden Arteria subclavia, die die Trachea einengt, gefährdet sein und Studien zeigen, dass 15-60 Prozent aller Betroffenen im Verlauf eine Tracheostomie benötigen (Roger et al., 1999; White, Giambra, Hopkin Daines & Rutter, 2005). Die Korrektur einer Choanalatresie kann mehrfache Operationen notwendig machen (Lalani et al., 2006).

Herzfehler werden entsprechend behandelt (Lalani et al., 2006).

Im Rahmen von Fütter- und Schluckproblemen steht die Förderung einer oralen Exploration im Vordergrund, die der Vorbeugung und Minimierung einer oralen Abwehr des Kindes dienen soll (Lalani et al., 2006). Bei Kindern mit einer Magensonde ist es besonders wichtig, eine orale Stimulation aufrechtzuerhalten, um eine zukünftige orale Aversion zu vermeiden (Lalani et al., 2006).

Ein gastroösophagealer Reflux kann schwer ausgeprägt sein, zu Aspirationen führen und eine Fundoplikatio oder Anlage einer Magensonde notwendig machen (Lalani et al., 2006). Im Rahmen rezidivierender Sinusitiden sollte immer auch ein gastroösophagealer Reflux als Ursache in Betracht gezogen werden (Lalani et al., 2006).

Fieber unbekannter Ursache und Irritabilität bei Kindern mit CS, die nicht in der Lage sind, zu kommunizieren, sollten an einen Harnwegsinfekt denken lassen, der bei Vorliegen entsprechend therapiert wird (Lalani et al., 2006).

Bei einem Wachstumshormonmangel sollten Wachstumshormone substituiert werden (Lalani et al.). Analog werden bei Vorliegen eines hypogonadotropen Hypogonadismus Gonatotropine ersetzt, was zum einen den Pubertätseintritt auslösen und zum anderen der Entwicklung einer Osteoporose vorbeugen soll (Lalani et al., 2006).

Im Rahmen einer Photophobie als Folge eines Iriskoloboms können getönte Brillengläser und Maßnahmen wie die Installation dunkler Scheiben hilfreich sein (Lalani et al., 2006). Eltern, Therapeuten und Lehrer sollten berücksichtigen, dass Betroffene unter Umständen an gravierenden Sehfelddefekten leiden, an die visuelle Stimuli und Zeichensprache angepasst werden sollten (Lalani et al., 2006). Bei erhaltener Sehkraft und Refraktionsanomalien, zum Beispiel im Rahmen einer Mikrophthalmie, ist eine Brillenversorgung essentiell (Lalani et al., 2006). Eine

Netzhautablösung kann Folge eines Netzhautkoloboms sein und zu vollständiger Erblindung führen, weshalb *jede* Änderung des Sehvermögens als Notfall zu behandeln ist (Lalani et al., 2006).

Bei Kindern mit CS ist bis zum Beweis des Gegenteils von einer Hörbeeinträchtigung auszugehen (Lalani et al., 2006). Hörhilfen und Hörrehabilitation sollten so früh wie möglich begonnen werden (Lalani et al., 2006). Hierzu zählen Zeichensprache, Hör- und Sprachtraining, Knochenleitungshörgeräte und Frequenzmodulationssysteme (Lalani et al., 2006). Häufig ist im Rahmen von chronisch serösen Otitiden die Anlage eines Paukenröhrchens notwendig (Lalani et al., 2006). Ein Kochleaimplantat kann bei Anomalien der Cochlea in einigen Fällen zu einer messbaren Verbesserung von Geräuschwahrnehmung und Spracherkennung führen, allerdings stellt ein anormaler Verlauf des Nervus facialis eine Kontraindikation für dieses Verfahren dar (Bauer et al., 2002).

Besonders wichtig ist die Einrichtung eines angebrachten Kommunikationssystems, was im Falle von Seh- *und* Hörverlust schwieriger ist, als bei einer alleinigen Hörbeeinträchtigung (Lalani et al., 2006). Abhängig vom Ausmaß der Seh- und Hörbehinderung kann Kommunikation über Berührungssignale, Zeichensprache und/oder auditorische/orale Sprache stattfinden (Lalani et al., 2006). Kommunikationstraining muss bis zu einem Alter von drei Jahren begonnen werden, damit das Erlernen einer symbolischen Kommunikation möglich ist (Thelin & Fussner, 2005).

Liegt bei Betroffenen eine kombinierte Seh- und Hörbeeinträchtigung vor, ist von einer Taubblindheit die Rede, was allerdings nicht bedeuten muss, dass es sich um einen *vollständigen* Verlust der Hör- und Sehkraft handelt (Lalani et al., 2006). In diesen Fällen sollte so früh wie möglich die Unterstützung entsprechender Spezialisten eingefordert werden, da davon auszugehen ist, dass eine normale Sprachentwicklung auch bei taubblinden Kindern stattfinden kann, wenn Hörrehabilitation *vor* einem Alter von sechs Monaten begonnen wird (Lalani et al., 2006).

Im Rahmen einer Skolioseprophylaxe ist Physiotherapie einschließlich therapeutischem Reiten, Karate und anderen Sportarten, die eine gute Balance fördern, empfehlenswert

(Lalani et al., 2006). Gezielte Faszienmanipulation in Form von *Myofascial Release*, einer Technik der manuellen Therapie, kann die Haltung und Beweglichkeit Betroffener verbessern (Lalani et al., 2006).

Der Schlafzyklus kann bei vielen Betroffenen gestört sein, auch wenn diese *nicht* an einer signifikanten Sehstörungen leiden (Lalani et al., 2006). Gelegentlich wird eine obstruktive Schlafapnoe beobachtet (Lalani et al., 2006). Bleiben die Ursachen für Schlafstörungen ungeklärt, kann eine Therapie mit Melatonin hilfreich sein, wobei in Fällen schwerer visueller Beeinträchtigung möglicherweise andere Medikamente benötigt werden, um den Schlaf zu regulieren (Lalani et al., 2006).

Chronische Obstipation spricht häufig *nicht* auf einfach Maßnahmen wie erhöhte Flüssigkeitszufuhr an und sollte gastroenterologisch betreut werden (Lalani et al., 2006).

Im Zusammenhang mit zwanghaftem Verhalten und tiefgreifenden Entwicklungsstörungen können Verhaltenstherapie, Stressreduktion und/oder eine medikamentöse Therapie notwendig sein (Lalani et al., 2006). Eine adäquate Stimulation in einer sicheren Umgebung sowie angepasste Kommunikationsmethoden sind bei Betroffenen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) oftmals erfolgreichere Maßnahmen als eine medikamentöse Therapie (Lalani et al., 2006).

Präventionsmaßnahmen umfassen die Darstellung eines möglicherweise ektopen Nervus facialis mittels Bildgebung *vor* kraniofazialen operativen Eingriffen und geplanten Cochlea-Implantationen zur Vermeidung einer akzidentellen Verletzung des Nervs (Lalani et al., 2006). Ein erhöhtes anästhesiologisches Risiko als Folge von Choanalatresie, kraniofazialen Spaltbildungen und anderen Anomalien der oberen Atemwege ist bei operativen Eingriffen unbedingt zu berücksichtigen (Lalani et al., 2006).

6.3.8 Prognose

Neugeborene mit einem CS leiden oftmals an einer Vielzahl lebensbedrohlicher Konditionen, wobei Merkmale wie zyanotische Herzfehler, Ventrikulomegalie, atrioventrikuläre Septumdefekte, bilaterale Choanalatresie, tracheoösophageale Fisteln,

Malformationen des Zentralen Nervensystems einschließlich Hirnstamm- und Kleinhirnanomalien sowie das männliche Geschlecht Faktoren darstellen, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (Blake et al., 1990; Issekutz et al., 2005; Tellier et al., 1998). Ungefähr ein Drittel der Betroffenen verstirbt im ersten Lebensjahr (Kunze, 2010). Fütterungsschwierigkeiten stellen eine Hauptursache für Morbidität in allen Altersgruppen dar (Blake et al., 1990; Issekutz et al., 2005; Tellier et al., 1998).

Es liegen Berichte von einigen erwachsenen Betroffenen vor, die unabhängig leben, gegenwärtig die Universität besuchen oder einen akademischen Abschluss erreicht haben (Hartshorne et al., 2005; Lalani et al., 2006).

6.3.9 Gegenüberstellung: CS und FAS

Stellt man das CS dem FAS gegenüber, ergibt sich aufgrund einer Vielzahl ähnlicher Merkmale sowie der großen Variabilität der beiden Krankheitsbilder durchaus eine gewisse Verwechslungsgefahr, die im Folgenden durch Erläuterung von Unterscheidungsmöglichkeiten, relativiert werden soll.

Beide Syndrome gehen mit Kleinwuchs einher, der sich beim FAS bereits pränatal manifestiert und beim CS erst im postnatalen Verlauf ersichtlich wird. Auch Fütterungsschwierigkeiten sind für beide Krankheitsbilder beschrieben, sind jedoch beim CS aufgrund von Choanalatresie, orofazialen Spaltbildungen und Hirnnerven anomalies oft wesentlich schwerwiegender ausgeprägt. Eine Neigung zu Übergewicht ist beim FAS vor allem für das weibliche Geschlecht beschrieben und kann beim CS sowohl Männer als auch Frauen betreffen.

Vergleicht man die kraniofazialen Auffälligkeiten, die für beide Krankheitsbilder beschrieben sind, ergeben sich einige Gemeinsamkeiten wie eine kurze Nase, antevertierte Nasenlöcher, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Ptose, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, ophthalmologische Anomalien, tief stehende, nach hinten rotierte, malformierte Ohren, dentale Anomalien, ein hoher Gaumen, Mikrozephalie, ein flaches Mittelgesicht sowie Mikro- und Retrognathie. Daneben existieren für beide Syndrome weitere Merkmale, die für das jeweils andere Krankheitsbild *nicht* beschrieben sind. So geht das FAS, im Gegensatz zum CS, häufig mit einem hypoplastischen, langen Philtrum, einem fehlenden Amorbogen, schmalen Oberlippen,

Epikanthus, schütterem Haar und schütteren Augenbrauen sowie einem Haaraufstrich im Nacken einher. Das CS ist typischerweise mit einer Choanalatresie oder –stenose, orofazialen Spaltbildungen, fazialer Asymmetrie oder fehlender Mimik aufgrund einer uni- beziehungsweise bilateralen Fazialisparese, sowie einer quadratischen Gesichtsform vergesellschaftet. Zwar sind für beide Krankheitsbilder Kolobome und malformierte Ohren beschrieben, allerdings kommen Kolobome beim CS wesentlich häufiger und in schwererer Ausprägung vor und auch die Ohren sind beim CS oftmals gravierender betroffen, sodass sogar von einem sogenannten „CHARGE-Ohr“ die Rede ist. Dieses ist durch eine vergrößerte Ohrenbreite, kleine oder fehlende Ohrläppchen, eine „abgeschnittene“ Helix, eine prominente diskontinuierliche Antehelix und vermindertes Knorpelgewebe gekennzeichnet. Darüber hinaus treten beim CS zusätzlich Anomalien des Mittel- und Innenohres in Form von Malformationen der Gehörknöchelchen, der Kochlea und der Bogengänge auf. Weiterhin sind für das CS ein kurzer breiter Hals mit oder ohne Pterygium colli und abfallende Schultern beschrieben.

Beide Syndrome können mit Herzfehlern, Urogenitalfehlbildungen und Hörstörungen einhergehen. Allerdings kommen kardiale Anomalien beim CS häufiger vor und das Spektrum der Hörstörungen reicht bis hin zu Taubheit. Gegebenenfalls lässt sich bei Betroffenen mit einem CS ein typisches keilförmiges Muster im Audiogramm als Ausdruck eines kombinierten konduktiven und sensorineuralen Hörverlustes nachweisen. Darüber hinaus sind mit dem CS weitere ösophagogastrintestinale Anomalien wie tracheoösophageale Fisteln, ösophageale Atresie, gastroösophagealer Reflux und chronische Obstipation assoziiert. Atemwegsprobleme sind beim CS Ausdruck struktureller und funktioneller Anomalien. Rezidivierende Infektionen von Lunge, Mittelohr und Nasennebenhöhlen können außerdem im Zusammenhang mit einer DiGeorge-Frequenz stehen, die zu T-Zell-Mangel und Immundefizienz führt.

Auch das muskuloskeletale System ist weder beim FAS noch beim CS von Anomalien ausgenommen und in beiden Fälle werden anormale Handfurchen, Klino- und Brachydaktylie, Hüftanomalien, Skoliose, muskuläre Hypotonie und hypoplastische Nägel beschrieben. Reduziertes subkutanes Fettgewebe, das im Rahmen des FAS ein häufiges Merkmal ist, wird bei Kindern mit CS *nicht* beobachtet. Zusätzliche für das CS dokumentierte Befunde, die beim FAS nicht regelhaft vorkommen, sind eine

quadratische Handform, fingerartige Daumen, Polydaktylie, fehlende Finger, ein lockerer Bandapparat, Kontrakturen, Wirbelanomalien, fehlende Rippen, Hernien, Klumpfuß, Anomalien der Tibia und der Brustwarzen.

Beide Krankheitsbilder gehen mit umfassenden neurologischen Beeinträchtigungen einher. Parallele Merkmale sind zerebrale Hypoplasie, Agenesie des Corpus callosum und eine erhöhte Schmerztoleranz. Beim FAS kommen vor allem Neuralrohrdefekte, Krampfanfälle und eine allgemeine Unterentwicklung zerebraler Strukturen vor und für das CS sind Mittelliniendefekte, zerebrale Anomalien, hämorrhagische und ischämische Läsionen sowie Anomalien der hinteren Schädelgrube beschrieben. Besonders typisch für das CS sind Hirnnervenanomalien, die die Hirnnerven I, II, V, VII, VIII, IX und X betreffen und mit Hypo- oder Anosmie, Fazialparesen, Hör-, Gleichgewichts- und Schluckstörungen einhergehen.

Schließlich sind beide Syndrome mit geistiger Behinderung, motorischen und sprachlichen Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten wie einem gestörten Schlafzyklus, repetitivem, aggressivem, zwanghaftem, selbstverletzendem Verhalten, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen assoziiert. Beim CS kann ein abweichendes Verhalten möglicherweise den Versuch der Betroffenen darstellen, Schmerz, Unbehagen und Frustration zu kommunizieren, wenn dies aufgrund sensorischer Defekte nicht anders möglich ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich trotz zahlreicher Gemeinsamkeiten beider Krankheitsbilder bei näherer Betrachtung einige Hinweise auf das eine oder andere Krankheitsbild ergeben. Grundsätzlich sind für das CS vor allem ausgeprägte Kolobome, eine charakteristische Dysplasie der Ohren, Lippen- und Gaumenspalten, kombinierte Hirnnervenanomalien, Choanalatresie sowie eine asymmetrische, quadratische Gesichtsform typisch. Diese Merkmale führen dazu, dass das Vorliegen einer Erkrankung oftmals bereits auf den ersten Blick ersichtlich ist. Durch die in vielen Fällen bestehenden Hör- und Sehstörungen bis hin zu Taub- und Blindheit sind Betroffene mit einem CS häufig deutlich schwerer eingeschränkt als FAS-Kinder. Ein Audiogramm und Bildgebung der Choanen und des Schläfenbeins können weitere Hinweise auf ein CS liefern. Durch den Nachweis einer Mutation im CHD7-Gen, der in 2/3 der Fälle erbracht werden kann, lässt sich die Diagnose sichern.

6.4 Cornelia-de-Lange-Syndrom (CdLS)

6.4.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Cornelia-de-Lange-Syndrom ist ein heterogenes, klinisch variables Krankheitsbild, das durch typische faziale Dysmorphien, prä- und postnatalen Kleinwuchs, vermehrte Körperbehaarung, Extremitätenanomalien, zahlreiche viszerale Fehlbildungen, kognitive Behinderung und Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnet ist (Deardorff, Clark & Krantz, 2005).

Synonym werden auch die Bezeichnungen Typus Degenerativus Amstelodamensis, Brachman-de-Lange-Syndrom oder de-Lange-Syndrom verwendet.

Das CdLS ist unter der MIM-Nummer 122470 gelistet.

6.4.2 Historie

1849 wird das Syndrom erstmals von dem niederländischen Anatomen Vrolik beschrieben, der von einem extremen Fall von Oligodaktylie berichtet (Oostra, Baljet & Hennekam, 1994). 1916 veröffentlicht der deutsche Arzt Brachmann eine detaillierte Falldarstellung eines Patienten mit symmetrischer Monodaktylie, Schwimmhäuten der Ellenbeuge, Kleinwuchs, zervikalen Rippen und Hirsutismus (Brachmann, 1916). 1933 beschreibt die niederländische Kinderärztin Cornelia de Lange, nach der das Syndrom schließlich benannt wird, zwei betroffene Mädchen (de Lange, 1933).

2004 wird eine Mutation im NIPBL-Gen auf Chromosom 5p13.2 als ursächlich für das CdLS detektiert (Tonkin, Wang, Lisgo, Bamshad & Strachan, 2004). 2005 wird erstmals das Gen SMCA1 auf Chromosom Xp11.2 mit dem CdLS in Verbindung gebracht (Egemen, Ulger, Ozkinay, Gulen & Cogulu, 2005). 2007 wird eine Mutation im SMC3-Gen auf Chromosom 10q25.2 beschrieben (Deardorff et al., 2007). 2012 identifizieren Deardorff et al. zwei unterschiedliche heterozygote Neumutationen im RAD21-Gen auf Chromosom 8q24.11 bei zwei nicht verwandten Patienten mit einem CdLS (Deardorff et al., 2012a). Im selben Jahr werden bei der Untersuchung von 154 Patienten mit einem CdLS fünf Mutationen im HDAC8-Gen auf Chromosom X13.1 detektiert (Deardorff et al., 2012b).

6.4.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des CdLS ist schwierig zu bestimmen, da milde Fälle möglicherweise unerkannt bleiben, weshalb mit höheren Dunkelziffern zu rechnen ist. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz zwischen 1/10000 und 1/100000 (Opitz, 1985; Pearce & Pitt, 1967).

6.4.4 Pathogenese

50 bis 60 Prozent der CdLS-Fälle sind Folge einer heterozygoten Mutation im NIPBL-Gen auf Chromosom 5p13.2, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgt (Musio et al., 2006; Rohatgi et al., 2010).

Eine X-chromosomale Form des CdLS wird durch Mutationen im SMC1A-Gen auf Chromosom Xp11.22 ausgelöst und macht ungefähr fünf Prozent der Fälle aus (Egemen et al., 2005). Daneben wurden zwei weitere Mutationen identifiziert, die mit einer milderer Ausprägung des CdLS assoziiert sind: Mutationen des SMC3-Gens auf Chromosom 10q25.2 und Mutationen im RAD21-Gen auf Chromosom 8q24.11 (Deardorff et al., 2007; Deardorff et al., 2012a).

Alle vier Gene, NIPBL, SMC1A, SMC3 und RAD21, kodieren für Komponenten des Cohesin-Komplexes. Cohesin kontrolliert die Chromosomentrennung im Zellzyklus und ist somit entscheidend für die korrekte Aufteilung der Schwesterchromatide auf die Tochterzellen (Dorsett & Krantz, 2009). Darüber hinaus sind diverse Proteine des Cohesin-Signalweges an weiteren essentiellen biologischen Vorgängen wie DNA-Reparatur und Transkriptionsregulation beteiligt (Liu & Krantz, 2009).

Eine weitere X-chromosomale Form des CdLS ist Folge einer Mutation im HDAC8-Gen auf Chromosom X13.1 (Deardorff et al., 2012b).

In den meisten Fällen liegt eine Neumutation vor und weniger als ein Prozent der CdLS-Patienten haben einen betroffenen Elternteil (Deardorff et al., 2005). Bei gesunden Eltern liegt das Wiederholungsrisiko aufgrund der Möglichkeit eines Keimbahnmosaiks bei 1,5 Prozent, bei kranken Eltern entspricht das Risiko dem jeweiligen Erbgang (Deardorff et al., 2005).

Bezüglich möglicher Genotyp-Phänotyp-Korrelationen wird beobachtet, dass Betroffene mit einem klassischen CdLS typischerweise eine Mutation im NIPBL-Gen aufweisen, wohingegen Mutationen in den Genen SMC1A und SMC3 seltener mit strukturellen Anomalien einhergehen (Deardorff et al., 2007).

Die Tatsache, dass bei einem großen Anteil der Betroffenen *keine* Mutation detektiert werden kann, spricht für eine weitere Lokus-Heterogenität (Borck et al., 2004).

6.4.5 Symptomatik

Grundsätzlich wird der *klassische* vom *milden* Phänotyp abgegrenzt, wobei die milde Form mit weit weniger starken Beeinträchtigungen von Größe und Intellekt einhergeht und die Kinder seltener schwere Extremitätenanomalien und angeborene Herzfehler aufweisen (Berney, Ireland & Burn, 1999). Die kraniofazialen Auffälligkeiten hingegen können in beiden Fällen gleich schwer ausgeprägt sein (Berney et al., 1999).

Wachstum

Bereits intrauterin ist bei den meisten CdLS-Betroffenen ein Kleinwuchs zu verzeichnen (Bruner & Hsia, 1990). Die Geburtsparameter liegen unter der zehnten Perzentile mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2280 Gramm, einer Größe von 45,5 Zentimetern und einem Kopfumfang von 30,9 Zentimetern (Kline et al., 2007). Der proportionierte Kleinwuchs wird vor allem ab einem Alter von sechs Monaten deutlich (Deardorff et al., 2005). Sowohl Größe, als auch Gewicht übersteigen die fünfte Perzentile im Laufe des Lebens *nicht*, wobei Mädchen eine Endgröße von ungefähr 130 Zentimetern bei rund 30 Kilogramm und Jungen von 150 Zentimetern bei knappen 50 Kilogramm erreichen (Kline et al., 2007). Bei erwachsenen Patienten kann eine Stammfettsucht auftreten (Kline et al., 2007), ebenso ist ein Mangel an Wachstumshormonen beschrieben, der aber selten beobachtet wird (Kousseff, Thomson-Meares, Newkirk & Root, 1993). Es existieren spezifische Wachstumskurven für Patienten mit einem CdLS (www.cdlsusa.org).

Komplikationen wie ein gastroösophagealer Reflux und Fütterprobleme können zu Gedeihstörungen führen (Deardorff et al., 2005).

Kraniofaziale Merkmale

Die kraniofazialen Auffälligkeiten sind beim klassischen CdLS leicht zu erkennen und wichtigster Hinweis bei der Diagnosestellung (Kline et al., 2007). Es besteht eine Mikrobrachyzephalie mit einem Kopfumfang unter der zweiten Perzentile (Deardorff et al., 2005). Typisch ist eine Synophris (in 98 Prozent), bei der die Augenbrauen bogenförmig verlaufen, sich auf dem Nasenrücken nach unten neigen und dort zusammenwachsen (Kline et al., 2007). Die Wimpern sind in 99 Prozent lang und dicht und am Ober- und Unterlid extrem nach oben beziehungsweise unten gebogen (Kline et al., 2007). Die Nase ist bei einem insgesamt flachen Mittelgesicht durch einen eingedrückten oder breiten Nasenrücken gekennzeichnet, wobei die Nasenspitze nach oben und die Nasenlöcher in 85 Prozent nach vorne gewandt sind (Kline et al., 2007). Das Philtrum ist lang und hypoplastisch und im Mundbereich sind ein schmales Ober- und Unterlippenrot, herabgezogene Mundwinkel (94 Prozent) und kleine, weit auseinanderstehende Zähne kennzeichnend (Kline et al., 2007). Bei einigen Kindern wird ein karpfenförmiger Mund beobachtet (Rohatgi et al., 2010). Die Ohren können tief angesetzt, nach hinten rotiert, behaart und/oder verdickt und der Gehörgang verengt oder sogar stenotisch sein (Kline et al., 2007). Weiterhin können ein hoher, gebogener Gaumen, Spaltbildungen (30 Prozent), Mikrognathie, Prognathie und ein kurzer Hals auftreten (Jackson, Kline, Barr & Koch, 1993; Kline et al., 2007; Rohatgi et al., 2010; Sataloff, Spiegel, Hawkshaw, Epstein & Jackson, 1990).

Im Laufe der Kindheit können die Kinder ein eckiges Kinn entwickeln, Neugeborene können hingegen eine bläuliche Verfärbung um Nase und Mund aufweisen (Kline et al., 2007).

Auch der milde Phänotyp des CdLS beinhaltet viele der genannten charakteristischen kraniofazialen Auffälligkeiten bei geringerer Beeinträchtigung von Verhalten und Extremitäten (Deardorff et al., 2005).

Ophthalmologische Anomalien, die mit dem CdLS assoziiert sind, umfassen eine Ptose (50 Prozent), Myopie (60 Prozent), Nystagmus (37 Prozent), Glaukom, Stenosen des Tränen-Nasen-Ganges, Mikrokornea, Astigmatismus, Atrophie des Nervus opticus,

Kolobome, Strabismus und Proptose (vorgetriebener Augapfel) (Levin, Seidman, Nelson & Jackson, 1990; Milot & Demay, 1972; Nicholson & Goldberg, 1966).

Sensorineuraler Hörverlust wird in 80 Prozent der Fälle beobachtet, wobei 40 Prozent der Patienten schwer betroffen sind (Sataloff et al., 1990).



Abbildung 13: Faziale Merkmale beim CdLS – links: 19-jähriger Junge mit Mutation im NIPBL-Gen: bogenförmige Augenbrauen, Synophris, Ptose, antevertierte Nares, langes, flaches Philtrum, dünne Oberlippe, herabgezogene Mundwinkel, Mikrognathie (Liu & Krantz, 2009) – Mitte rechts: Mutation im NIPBL-Gen – rechts: Mutation im SMCA1-Gen (rechts) (Deardorff et al., 2005)

Haut und Haare

Typisch für das CdLS ist ein in 78 Prozent der Fälle generalisierter Hirsutismus, also eine verstärkte Gesichts-, Sexual- und Körperbehaarung entsprechend dem männlichen Verteilungsmuster (Kline et al., 2007). Hierbei sind vor allem Gesicht, Ohren, Rücken und Extremitäten betroffen (Deardorff et al., 2005). Das Kopfhaar ist meist kräftig und dicht, kann sich über die Schläfenregion ausbreiten und läuft am hinteren, oft kurzen Hals, in einem niedrigen Haaransatz aus (Deardorff et al., 2005; Kline et al., 2007). Auch der vordere Haaransatz ist oftmals niedrig (Rohatgi et al., 2010). In 55 Prozent können Brustwarzen und Bauchnabel klein sein und 60 Prozent der Patienten haben eine fleckige, marmoriert aussehende Haut im Sinne einer Cutis marmorata (Kline et al., 2007).

Muskuloskelettale Anomalien

Grundsätzlich können die Extremitätenfehlbildungen symmetrisch oder asymmetrisch ausgeprägt sein, sind an der oberen Extremität gravierender und äußern sich dort in unterschiedlichen Formen von Reduktionsfehlbildungen (Deardorff et al., 2005). Der komplette Unterarm oder die Hand können fehlen und es werden verschiedenste

Formen von Oligodaktylie, also dem Fehlen von Finger- oder Zehengliedern, beobachtet (Deardorff et al., 2005). In 74 Prozent der Fälle findet sich ein verkürztes Os metacarpale I mit proximal platziertem Daumen, Brachydaktylie und Klinodaktylie des fünften Fingers (Kline et al., 2007). Auch eine Dislokation des Radiuskopfes mit radioulnarer Synostose und daraus resultierender unvollständiger Streckung im Ellenbogengelenk sind mit 64 Prozent ein häufiges Kennzeichen (Kline et al., 2007). In der Hälfte der Fälle werden anormale Handfurchen der Hohlhand beobachtet (Kline et al., 2007). Eine Mikromelie kann sich als Verkürzung des Os metacarpale I, der Phalanx medialis V oder des Unterarms äußern (Kline et al., 2007).

Die Füße sind häufig klein und Missbildungen manifestieren sich auch hier als Brachy- und Syndaktylien, wobei die zweiten und dritten Zehen in 80 Prozent der Fälle zusammengewachsen sind (Kline et al., 2007). Gelegentlich liegt ein Klumpfuß vor (Kline et al., 2007).

Thoraxdeformitäten und ein verzögertes Knochenalter sind weitere dokumentierte Befunde (Braddock et al., 1993).

Orthopädische Komplikationen beinhalten Hüftschäden (zehn Prozent), Skoliose und eine verkürzte Achillessehne (Kline et al., 2007).



Abbildung 14: Spektrum der Extremitätenfehlbildungen beim CdLS – links: Beispiele der oberen Extremität, Hypoplasie der Hand mit Brachyklinodaktylie des Kleinfingers und proximal platziertem Daumen (links), Oligodaktylie (Mitte links) – rechts: Beispiele der unteren Extremität, Hypoplasie der Füße und partielle Syndaktylie der zweiten und dritten Zehen (Mitte rechts, rechts), Hallux valgus (Mitte rechts) (Kline et al., 2007)

Kardiale Anomalien

In ungefähr einem Viertel der Fälle geht das CdLS mit einem angeborenem Herzfehler einher, wobei Ventrikelseptumdefekte, Vorhofseptumdefekte, Pulmonalstenosen, Fallot-Tetralogie, hypoplastisches Linksherzsyndrom und eine bikuspidale Aortenklappe

in absteigender Häufigkeit vorkommen (Jackson et al., 1993; Mehta & Ambalavanan, 1997).

Urogenitale Anomalien

73 Prozent der männlichen Patienten mit einem CdLS sind von einem Kryptorchismus betroffen, 57 Prozent weisen hypoplastische Genitale auf und renale Anomalien, vor allem ein vesikoureteraler Reflux, werden in zwölf Prozent der Fälle beobachtet (Jackson et al., 1993).

Gastrointestinale Anomalien

Ein gastroösophagealer Reflux tritt in fast 90 Prozent der Fälle auf und muss häufig durch eine Fundoplikatio korrigiert werden (Deardorff et al., 2005; Kline et al., 2007). Komplikationen des gastroösophagealen Reflux sind Ösophagitis und Aspiration mit konsekutiver Aspirationspneumonien (Deardorff et al., 2005).

Eine Pylorusstenose ist der häufigste Grund für persistierendes Erbrechen in der Neugeborenenzeit und wird in vier Prozent der Fälle beobachtet (Deardorff et al., 2005).

Eine Malrotation des Darms wird in mindestens zehn Prozent der Fälle beobachtet (Kline et al., 2007). Angeborene Zwerchfellhernien stellen ein weiteres Problem dar (Marino, Wheeler, Simpson, Craig & Bianchi, 2002).

Karies ist ein häufiges Phänomen, das mit dem Alter bezüglich der Häufigkeit zunimmt (Oliosio et al., 2009).

Neurologische Anomalien

Ungefähr ein Viertel der Betroffenen leidet an Krampfanfällen (Deardorff et al., 2005). Bei einigen Betroffenen wurde eine erhöhte Schmerzgrenze beschrieben (Basile, Villa, Selicorni & Molteni, 2007).

Kognition und Verhalten

Die meisten Fälle eines CdLS gehen mit einer schweren mentalen Retardierung einher, wobei im Zusammenhang mit der milden Form des CdLS auch Berichte von leichter geistiger Behinderung vorliegen (Barr et al., 1971; Kline et al., 1993; Moeschler &

Graham, 1993). Darüber hinaus liegen Befunde von Patienten mit normaler Intelligenz vor (Gadoth, Lerman, Garty & Shmuelewitz, 1982; Saal, Samango-Sprouse, Rodnan, Rosenbaum & Custer, 1993).

Basile et al. (2007) untersuchten in ihrer Studie 56 Individuen mit dem Cornelia-de-Lange-Syndrom und fanden einen durchschnittlichen IQ von 41.6 Punkten (18 – 115), wobei 14 Prozent der Patienten aufgrund des Grades ihrer Behinderung die notwendigen Tests nicht durchführen konnten. Teilnehmer mit der klassischen Form des CdLS zeigten eine stärkere kognitive Beeinträchtigung (Basile et al., 2007).

Das CdLS geht in der Regel mit beträchtlichen Kommunikationsdefiziten einher, die jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können. In 41 Prozent findet *keine* Sprachentwicklung statt, wobei in diesen Fällen ungefähr ein Drittel zumindest nonverbale Kommunikationsstrategien entwickelt (Basile et al., 2007). Weitere 59 Prozent weisen variable sprachliche Fähigkeiten auf, die von einzelnen Wörtern bis hin zu Mehrwortsätzen reichen (Basile et al., 2007).

Häufige Verhaltensanomalien, die in der Literatur mit unterschiedlichen Häufigkeiten beziffert werden, sind oppositionelles Trotzverhalten, Aufmerksamkeitsstörungen, Angststörungen, Hyperaktivität, emotionale Instabilität, selbstverletzendes Verhalten, Zwangsstörungen, Aggressivität, Schlafstörungen und autistisches Verhalten (Basile et al., 2007). Die mit dem CdLS assoziierten Verhaltensauffälligkeiten sind äußerst variabel und korrelieren mit Alter, klinischem Bild und kognitiver Behinderung (Basile et al., 2007). Basile et al. stellten außerdem fest, dass mit steigendem Alter vermehrt störendes Verhalten, Kommunikationsbeeinträchtigungen, Angst und antisoziales Verhalten auftreten. Außerdem geht der klassische Phänotyp häufiger mit egozentrischem und autistischem Verhalten einher (Basile et al., 2007). Betroffene, die einen höheren IQ erzielten, zeigten zwar insgesamt weniger Verhaltensauffälligkeiten, dafür aber eine höhere emotionale Instabilität, Angst und eine höhere Schmerztoleranz (Basile et al., 2007).

Eine italienische Arbeitsgruppe (Oliosio et al., 2009) untersuchte die Selbstständigkeit von 45 CdLS-Patienten im Alter von 13 bis 39 Jahren mit Hilfe spezifischer Fragebögen, die von den Eltern ausgefüllt wurden. Die Befragungen ergaben unter

anderem, dass der Großteil (82,2 Prozent) zumindest partiell in der Lage war, Nahrung selbstständig zu sich zu nehmen (Oliosio et al., 2009). Nur ungefähr die Hälfte der Kinder konnte sich alleine waschen (Oliosio et al., 2009).

Weitere Merkmale

75 Prozent der Fälle gehen mit einem charakteristischen, tiefen Schreien einher, das in der späteren Kindheit verschwindet und mit schwereren Fällen des CdLS assoziiert ist (Jackson et al., 1993).

Es liegen Berichte einer Thrombozytopenie und Panzytopenie vor (Froster & Gortner, 1993; Fryns & Vinken, 1994).

6.4.6 Diagnostik

Die Diagnose eines CdLS basiert in erster Linie auf dem klinischen Erscheinungsbild, wobei kraniofaziale Merkmale (>95 Prozent), Wachstumsretardierung (>95 Prozent), geistige Behinderung (>95 Prozent), Extremitätenanomalien (>95 Prozent) und Hirsutismus (>80 Prozent) die häufigsten Kennzeichen darstellen (Deardorff et al., 2005).

Der klinische Beratungsausschuss der CdLS-Stiftung der USA (Clinical Advisory Board of the CdLS Foundation USA) und das wissenschaftliche Beratungs-Komitee der internationalen CdLS-Vereinigung (Scientific Advisory Committee of the World CdLS Federation) stellten Kriterien für die Diagnosestellung eines Cornelia-de-Lange-Syndroms auf (Kline et al., 2007).

Durch eine molekulargenetische Untersuchung mit Nachweis einer Mutation in den Genen NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21 oder HDAC8 kann die klinische Verdachtsdiagnose schließlich gesichert werden.

Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik sind möglich, wenn die krankheitsauslösende Mutation im Indexpatienten identifiziert werden konnte.

Sobald die Diagnose eines CdLS gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen ein EKG zum Ausschluss von

Herzfehlern, neurologische Diagnostik einschließlich EEG, renale Diagnostik, urologische Diagnostik, eine gastroenterologische Untersuchung mit Ausschluss einer Malrotation und eines gastroösophagealen Reflux, die Dokumentation der Wachstumsparameter auf entsprechenden Wachstumskurven (www.cdlsusa.org), die Konsultation eines Ernährungsberaters bei Zeichen einer Gedeihstörung, eine röntgenologische Bildgebung der oberen Extremitäten zum Ausschluss einer radioulnaren Synostose, audiologische und ophthalmologische Diagnostik, eine entwicklungspsychologische Beurteilung sowie ein großes Blutbild bei Zeichen von Blutungen, Anämie oder rezidivierenden Infektionen (Kline et al., 2007). Darüber hinaus sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen indiziert, wie die jährliche Beurteilung der gastrointestinalen Funktion und Dokumentation von Wachstum und psychomotorischer Entwicklung sowie die regelmäßige Überprüfung des Seh- und Hörvermögens und kardiale/renale Überwachung bei entsprechender Beteiligung (Kline et al., 2007).

Differenzialdiagnosen wie eine partielle Duplikation 3q, Deletionen des Chromosoms 2q31, das Fryns-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Deardorff et al., 2005).

6.4.7 Therapie

Da das CdLS *nicht* heilbar ist, sind sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert. Ein gastroösophagealer Reflux sollte konsequent behandelt werden, wobei manchmal eine Fundoplikatio nötig ist (Deardorff et al., 2005). Eine intestinale Malrotation wird ebenso wie die Mobilität behindernde Extremitätendefekte operativ korrigiert (Deardorff et al., 2005). Besteht eine signifikante Fütterproblematik sollte neben Zusatznahrung auch eine Magensonde in Betracht gezogen werden (Deardorff et al., 2005). Zur Optimierung von psychomotorischer Entwicklung und Kommunikationsfähigkeiten sind Physiotherapie, Ergotherapie und Sprachtherapie unerlässlich (Deardorff et al., 2005). Hörstörungen, ophthalmologische Anomalien, Stenosen des Tränen-Nasen-Ganges, Herzfehler, Krampfanfälle, vesikoureteraler Reflux und Kryptorchismus werden standardmäßig therapiert (Deardorff et al., 2005).

6.4.8 Prognose

Das CdLS scheint, im Vergleich zur Normalbevölkerung, mit einer leicht erhöhten Mortalität einherzugehen. Häufigste Todesursachen stellen Aspirationspneumonie, rezidivierende Apnoen, Herzfehler, Volvulus, intestinale Obstruktionen und postoperative Komplikationen (Thrombozytopenie und intrakranielle Blutungen) dar (Beck & Fenger, 1985; Jackson et al., 1993).

6.4.9 Gegenüberstellung: CdLS und FAS

Im Folgenden sollen die zahlreichen Parallelen zwischen dem CdLS und dem FAS erläutert sowie auf Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen beiden Krankheitsbildern aufmerksam gemacht werden.

Gemeinsam ist beiden Patientengruppen eine Hypotrophie, die auch über die Geburt hinaus durch Fütterungsschwierigkeiten aufrecht erhalten wird, wobei sich diese beim FAS in Form von Ess- und Schluckstörungen darstellen und für das CdLS ein gastroösophagealer Reflux typisch ist. Im Erwachsenenalter können sowohl Patienten mit einem FAS als auch mit einem CdLS Übergewicht entwickeln; für das FAS ist ein adipöser Minderwuchs bei Frauen beschrieben und das CdLS geht mit einer möglichen Stammfettsucht bei beiden Geschlechtern einher.

In Bezug auf die kraniofazialen Dismorphien ist festzuhalten, dass sich die für FAS-Kinder zunächst typische Physiognomie im Entwicklungsverlauf weitestgehend normalisiert, wohingegen die für das CdLS charakteristischen Merkmale im Gesicht lebenslang erhalten bleiben. Beide Syndrome gehen mit Mikrozephalie, Mikrognathie, einem abgeflachten Mittelgesicht, einem langen, hypoplastischen Philtrum, schmalen Lippen, antevertierten Nares, Ptose, Strabismus, ophthalmologischen Anomalien, tief stehenden, nach hinten rotierten Ohren, kleinen, weit auseinander stehenden Zähnen und einem hohen, gebogenen Gaumen einher. Die Mundspalte ist für das FAS als klein und breit beschrieben, wohingegen die Mundwinkel beim CdLS häufig herabgezogen sind und die Mundform karpfenförmig erscheint.

Im Bereich der Augen ist die Synophris das typischste Kennzeichen für ein CdLS. Die kräftigen, bogenförmigen Augenbrauen, die sich auf dem Nasenrücken nach unten neigen und dort zusammenwachsen, erlauben häufig eine Blickdiagnose und grenzen

das CdLS eindeutig vom FAS ab. Die Wimpern sind bei diesen Patienten außerdem dicht und lang und am Ober- und Unterlid extrem nach oben beziehungsweise unten gebogen. FAS-Kinder zeigen dagegen häufig spärlich ausgeprägte Augenbrauen, die ebenso wie die Lidspalten einen antimongoloiden Verlauf nehmen können. Merkmale, die für das FAS, *nicht* aber das CdLS beschrieben sind, umfassen eine Blepharophimose, Epikanthus und Hypertelorismus. CdLS-Patienten haben zudem behaarte und/oder verdickte Ohren und häufiger findet sich ein verengter oder stenosierter Gehörgang. Gaumenspalten treten häufiger bei einem CdLS auf als bei einem FAS.

Das Behaarungsmuster kann für eine Differenzierung zwischen beiden Syndromen richtungsweisend sein. Für das FAS typisch ist ein Haaraufstrich im Nacken, außerdem zeigt sich das Kopfhaar eher dünn und schütter und ist ungleich am Kopf verteilt. Patienten mit einem CdLS hingegen haben kräftiges, dichtes Kopfhaar, das sich über die Schläfenregion ausbreiten kann und meist an einem kurzen Hals in einem niedrigen Haaransatz ausläuft. Frauen mit einem FAS können ein verstärktes Behaarungsmuster aufweisen, CdLS-Patienten zeigen in 78 Prozent einen generalisierten Hirsutismus.

Mögliche Organfehlbildungen, wie kardiale oder urogenitale Anomalien, sowie Hör- und Sehstörungen gehen mit beiden Krankheitsbildern einher und sind weder für das eine noch andere Syndrom charakteristisch.

Auch das muskuloskelettale System kann in beiden Fällen betroffen sein. Beide Patientengruppen zeigen anormale Handfurchen, Hüftschäden und Skoliosen. Auch wenn das FAS ebenfalls mit Extremitätenanomalien, wie zum Beispiel einer Klino- und/oder Brachydaktylie vor allem des kleinen Fingers einhergeht, so sind Befunde in dieser Hinsicht beim CdLS weitaus gravierender ausgeprägt. Hier finden sich Oligo-, Brachy- und Klinodaktylien und in 80 Prozent sind die zweiten und dritten Zehen zusammengewachsen.

Beide Krankheitsbilder können mit Krampfanfällen und einem verminderten Schmerzempfinden einhergehen.

Insgesamt liegt der durchschnittliche IQ von FAS-Kindern mit 75 Punkten deutlich über dem von Patienten mit einem CdLS, die im Mittel 42 Punkte erreichen. Diese Tatsache

spiegelt sich auch in der Sprachleistung wieder. Zwar bleibt das Sprachverständnis von FAS-Kindern in der Regel erschwert, der Sprachfluss hingegen normalisiert sich im Schulalter häufig. Auf der anderen Seite haben CdLS-Patienten beträchtliche Kommunikationsdefizite. In 41 Prozent findet keinerlei Sprachentwicklung statt.

Im Hinblick auf die Affektivität und das Verhalten lassen sich kaum Unterschiede zwischen den beschriebenen Syndromen feststellen. So sind für beide Gruppen emotionale Instabilität, Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität, autistisches Verhalten, Zwangsstörungen, Angststörungen und viele weitere Auffälligkeiten beschrieben.

Weitere Merkmale, die mit dem CdLS assoziiert sind, umfassen eine bläuliche Verfärbung um Nase und Mund bei Neugeborenen und ein tiefes Schreien, das mit schwereren Fällen assoziiert ist und in der späteren Kindheit verschwindet. Außerdem weisen 60 Prozent eine *Cutis marmorata* auf.

Abschließend ist festzuhalten, dass das FAS und das CdLS auf den ersten Blick aufgrund einer Vielzahl gemeinsamer Symptome durchaus verwechselbar sind, nach sorgfältiger Betrachtung allerdings voneinander unterschieden werden können. In diesem Zusammenhang sind Hinweise auf ein CdLS in erster Linie eine Synophris, dichte, lange Wimpern, kräftiges, dichtes Kopfhair mit einem tiefem Haaransatz, ein generalisierter Hirsutismus, verschiedenste Formen von Reduktionsmissbildungen, vor allem der oberen Extremität, schwerwiegende geistige Behinderung und beträchtliche Kommunikationsdefizite.

Die klinische Verdachtsdiagnose lässt sich schließlich mit einem Mutationsnachweis in einem der Gene *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* oder *HDAC8* sichern.

6.5 Dubowitz-Syndrom (DS)

6.5.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Dubowitz-Syndrom ist ein seltenes Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom mit bisher unbekannter Ursache für das man einen autosomal-rezessiven Vererbungsmodus vermutet und das mit fazialen Dysmorphien, prä- und postnataler Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, unterschiedlichen Organmanifestationen, Neigung zu Ekzemen, Immundefekten, Neoplasien, variabler mentaler Beeinträchtigung sowie Verhaltensauffälligkeiten einhergehen kann (Dubowitz, 1965; Tsukahara & Opitz, 1996).

Das DS ist unter der MIM-Nummer 223370 gelistet.

6.5.2 Historie

1965 berichtet der Kinderneurologe Victor Dubowitz von einem betroffenen Mädchen und analysiert 14 ähnliche Fälle, die bis dahin in der amerikanischen Literatur beschrieben worden waren (Dubowitz, 1965). Später wird das Syndrom durch Grosse et al. (1971) und Opitz et al. (1973) definiert und nach seinem Erstbeschreiber Dubowitz benannt (Grosse, Gorlin & Opitz, 1971; Opitz, Pfeiffer, Hermann & Kushnick, 1973).

6.5.3 Epidemiologie

Das DS ist sehr selten und weltweit sind bislang weniger als 200 Fälle beschrieben worden (Huber, Houlihan & Filter, 2011). Beide Geschlechter scheinen gleich häufig betroffen zu sein und es ist keine regionale Häufung zu beobachten (Huber et al., 2011).

6.5.4 Pathogenese

Bisher ist die Ursache für das DS *nicht* geklärt (Chehade et al., 2013). Aufgrund des familiären Auftretens wird allerdings eine genetische Entstehung vermutet und bereits Dubowitz schließt aus der Tatsache, dass die Eltern von zwei betroffenen Geschwistern gesund waren, dass das DS wahrscheinlich einem autosomal-rezessiven Erbgang folgt (Dubowitz, 1965).

Weitere mögliche Ursachen, die in der Literatur diskutiert werden, umfassen Wachstumshormonmangel, Hyperthyreose, Eisenmangel, Cholesterin-Mangel, chromosomale Instabilität sowie die Beteiligung modifizierender genetischer und

epigenetischer Faktoren (Hirano, Izumi & Tamura, 1996; Tsukahara & Opitz, 1996). Eine aktuellere Studie diskutiert eine Mikrodeletion und eine Mikroduplikation als ursächlich für das DS (Maas, Thienpont, Vermeesch & Fryns, 2006).

6.5.5 Symptomatik

Wachstum

Minderwuchs, Mikrozephalie und ein niedriges Gewicht sind üblich, sodass die Wachstumsretardierung sicherlich eines der markantesten Merkmale des DS darstellt (Tsukahara & Opitz, 1996). Opitz et al. (1973) stellen einen in allen Fällen bestehenden Kopfumfang unter der dritten Perzentile fest. Die physische Entwicklung ist oft Monate bis Jahre im Vergleich zum tatsächlichen Alter der Kinder verzögert (Parrish & Wilroy, 1980).

Kraniofaziale Merkmale

Die fazialen Merkmale stellen möglicherweise die für eine Diagnosestellung wichtigsten Symptome dar (Tsukahara & Opitz, 1996).

Mikrozephalie ist ein häufiges Merkmal und äußert sich unter anderem in einem verringerten bifrontalen Durchmesser des Schädels (Tsukahara & Opitz, 1996). Außerdem werden als Folge einer Kraniosynostose, das heißt der vorzeitigen Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte, verschiedene Schädelanomalien wie Dolichocephalie (Langschädel), Trigonocephalie (Dreieckschädel), Brachycephalie (Kurz- oder Rundschädel), ein prominentes oder flaches Hinterhaupt und eine prominente Glabella beschrieben (Tsukahara & Opitz, 1996). Die Schädelanomalien haben wiederum Einfluss auf die Gesichtsform, woraus sich verschiedene Gesichtsanomalien ergeben wie faziale Asymmetrie, ein schmales oder dreieckiges Gesicht, eine sowohl hohe, fliehende als auch kleine Stirn mit tiefem Haaransatz und flache Margines supraorbitales (Tsukahara & Opitz, 1996). Darüber hinaus ist eine große und offene frontale Fontanelle beschrieben (Tsukahara & Opitz, 1996).

Im Bereich der Augen sind eine Blepharophimose und eine Ptose häufig (Tsukahara & Opitz, 1996). Weitere beschriebene Merkmale sind Telekanthus, Hypertelorismus, schütterere und gebogene Augenbrauen, sowohl mongoloide als auch antimongoloide

Lidachsen, Epikanthus und in einem Fall Hypotelorismus (Tsukahara & Opitz, 1996). Nicht nur die Augenbrauen sondern auch das Haar können dünn und schütter sein (Swartz et al., 2003).

Bei einigen Betroffenen findet sich eine auffällige Nasenregion. Beschrieben sind ein niedriger und breiter Nasenrücken, eine vor allem in jungem Alter prominente und runde aber auch breite Nasenspitze, eine große, lange Nase und antevertierte Nares (Tsukahara & Opitz, 1996). Darüber hinaus sind weitere Formanomalien der Nase dokumentiert (Tsukahara & Opitz, 1996).

Die Ohren können tief ansetzen, nach hinten rotiert sowie dysplastisch sein und variieren in der Größe (Tsukahara & Opitz, 1996).

Betroffene können sowohl einen großen als auch kleinen Mund haben, das Philtrum ist flach, lang oder prominent mit schmalem Oberlippenrot (Tsukahara & Opitz, 1996).

Außerdem sind ein hoher, enger Gaumen, Gaumenspalten, eine gespaltene Uvula und große Tonsillen dokumentiert (Tsukahara & Opitz, 1996). Velopharyngeale Insuffizienz führt zu einer für das DS typischen hohen, schrillen, rauhen oder heiseren Stimme sowie zu Sprechstörungen (Tsukahara & Opitz, 1996).

Weitere kraniofaziale Merkmale sind Mikrognathie, ein fliehendes Kinn, mit konsekutivem Überbiss und Auffälligkeiten der Halsregion (Tsukahara & Opitz, 1996).

Im Zusammenhang mit dem DS sind neben einer Mikrophthalmie viele weitere okuläre Anomalien wie Sehstörungen, okuläre Paresen, Strabismus mit einhergehender Diplopie und Problemen der Tiefenwahrnehmung, Myopie und Hyperopie, Astigmatismus, Anisokorie, Nystagmus, Iriskolobome und Irishypoplasie, Megalokornea, blaue Skleren, geschlängelte Netzhautgefäße, Katarakte und Retinitis pigmentosa beschrieben, die als einzelne Merkmale zwar selten sind, insgesamt gesehen allerdings eine Indikation zur ophthalmologischen Diagnostik darstellen (Tsukahara & Opitz, 1996).

Beschriebene dentale Anomalien umfassen eng stehende, fehlende, schiefe oder rotierte Zähne sowie ein verzögerter Durchbruch der Zähne (Chan & King, 2005).



Abbildung 15: Faziale Merkmale beim DS – oben: fünfjähriges Mädchen mit Hypertelorismus, Blepharophimose, Ptose, Hypoplasie der lateralen Augenbrauen, milden mongoloiden Lidachsen und Mikrognathie – unten: sechseinhalb- (links) beziehungsweise fünfjähriger Junge (rechts) mit asymmetrischem Gesicht, Hypertelorismus, Ptose, Blepharophimose, Hypoplasie der lateralen Augenbrauen und Mikrognathie (Grosse et al., 1971)

Muskuloskelettale Merkmale

Die Extremitäten sind beim DS gravierender betroffen als andere Körperteile (Tsukahara & Opitz, 1996).

In einem Viertel der Fälle ist die Knochenreifung verzögert, was mit einem herabgesetzten Muskeltonus einhergehen kann (Swartz et al., 2003). Einige Betroffene haben überdehnbare Gelenke, eine Skoliose, fehlende oder unterentwickelte Rippen oder fusionierte Wirbelkörper (Fryns, Fabry, Willemys & Van Den Berghe, 1979; Swartz et al., 2003; Tsukahara & Opitz, 1996).

Häufigere digitale Anomalien sind Klinodaktylie des fünften Fingers, Brachydaktylie und kutane Syndaktylien der zweiten und dritten Finger oder Zehen (Orrison, Schnitzler & Chun, 1980). Darüber hinaus sind Polydaktylie, Nagelhypoplasie, Klinodaktylie weiterer Finger, kleine Hände, Kamptodaktylie des Daumens und breite Daumen beschrieben (Tsukahara & Opitz, 1996).

Außerdem werden Plattfüße, Klumpfüße und viele weitere Fußfehlstellungen beobachtet (Tsukahara & Opitz, 1996).

Hansen et al. (1995) berichten von Beinlängendifferenz und Agenesie des vorderen Kreuzbandes (Hansen, Kirkpatrick & Laxova, 1995).

Weitere skelettale Auffälligkeiten, die beobachtet werden, umfassen Pectus excavatum und carinatum, Hüftdysplasie sowie verschiedenste Wirbelanomalien (Tsukahara & Opitz, 1996).

Kardiovaskuläre Anomalien

Bei 13 beschriebenen Fällen liegen angeborene Herzfehler vor (Maas et al., 2006). Beschrieben sind Ventrikelseptumdefekte, Herzgeräusche, Atriumseptumdefekte, ein offener Ductus arteriosus, Mitralklappenprolaps und Aortenisthmusstenose (Tsukahara & Opitz, 1996). Einzelfallbeschreibungen umfassen einen kompletten Verschluss der A. carotis interna und eine aberrant verlaufende rechte A. subclavia (Orrison et al., 1980).

Urogenitale Anomalien

Mit dem DS sind verschiedene urogenitale Anomalien wie Kryptorchismus, Inguinalhernien, Hypospadie und hypoplastische Genitale assoziiert (Tsukahara & Opitz, 1996). Außerdem sind ein gespaltenes Skrotum, Hydronephrose, vesikourethraler Reflux und Enuresis beschrieben (Tsukahara & Opitz, 1996).

Gastrointestinale Anomalien

Gastrointestinale Probleme stehen oft im Zusammenhang mit Fütterproblemen, die in der Neonatalperiode und während des Säuglingsalters regelmäßig auftreten und durch Regurgitation, Übelkeit und schwallartiges Erbrechen charakterisiert sind (Tsukahara & Opitz, 1996). Ursache für diese Symptomatik ist meist ein gastroösophagealer Reflux aber auch eine Achalasie ist beschrieben (Nowicki & Peterson, 1998; Orrison et al., 1980).

Des Weiteren sind chronische Diarrhö und Obstipation, rezidivierende ulzerierende Stomatitis, eine Hiatushernie, Flatulenz und rektale Malformationen wie rektaler Prolaps und Analstenose mit kongenitaler Obstipation dokumentiert (Thuret et al., 1991; Tsukahara & Opitz, 1996).

Kutane Anomalien

Betroffene mit einem DS zeigen regelmäßig kutane Auffälligkeiten, wobei ekzematöse Hautveränderungen, die in Schweregrad und Ausbreitung stark variieren können, am häufigsten vorkommen (Tsukahara & Opitz, 1996). Sie treten im Alter von einem Monat bis zu zwei Jahren auf und verschwinden oft im Alter von zwei bis vier Jahren, können allerdings auch über die Kindheit hinaus, teilweise sogar bis in das Erwachsenenalter hinein, bestehen bleiben (Tsukahara & Opitz, 1996).

In einigen Fällen, wohl aber nicht in allen, ist eine topische Medikation mit Kortikosteroiden erfolgreich (Dubowitz 1965; Grosse et al. 1971; Wilroy et al. 1978; Vieluf et al., 1990). Hochreutener et al. beschreiben 1990 den positiven Einfluss einer modifizierten Ernährung auf das Ekzem (Hochreutener, Schinzel & Baerlocher, 1990). In schweren Fällen kann es zu Schlafproblemen kommen (Hansen, Kirkpatrick & Laxova, 1995).

Es sind zahlreiche weitere Hautmanifestationen beschrieben, die allerdings häufig Einzelfallbeschreibungen darstellen und für das DS nicht charakteristisch sind: trockene Haut, vermindertes subkutanes Fettgewebe, Photosensitivität, Hyperpigmentation, Pigmentnävi, kapilläres Hämangiom, seborrhoische Dermatitis, Erytheme, Cutis marmorata, Hyperkeratose, Rektusdiastase, Café-au-lait-Flecken, Nabelhernien, Lymphödem, Ödem der Füße, Gefäßzeichnung, assessorische Brustwarze, Hypotrichosis, atopische Dermatitis, Narbenkeloid, Pityriasis, Hypopigmentation, subkutanes Lymphangiom und verzögerte Wundheilung (Tsukahara & Opitz, 1996).

Immunologische und hämatologische Anomalien, Malignität

Hämatologische Anomalien, die im Zusammenhang mit dem DS beschrieben sind, umfassen eine hypoplastische und aplastische Anämie, eine akute lymphatische Leukämie, Panzytopenie, Hypogammaglobulinämie und Knochenmarkhypoplasie (Al-Nemri et al., 2000; Berthold et al., 1987; Thuret et al., 1991; Tsukahara & Opitz, 1996; Walters & Desposito, 1985).

Die Häufigkeit maligner Tumoren scheint beim DS erhöht zu sein und neben der akuten lymphatischen Leukämie werden außerdem maligne Lymphome, Sarkome, Neuroblastome sowie embryonale Rhabdomyosarkome beobachtet (Al-Nemri, Kilani, Salih & Al-Ajlan, 2000; Berthold, Fuhrmann & Lampert, 1987; Thuret et al., 1991; Tsukahara & Opitz, 1996; Walters & Desposito, 1985).

Im Rahmen der Hypogammaglobulinämie treten rezidivierende Infektionen auf, die die Ohren, die Harnwege, das respiratorische und gastrointestinale System betreffen können sowie Allergien und Asthma (Tsukahara & Opitz, 1996).

In diesem Zusammenhang ist außerdem eine erhöhte Rate an chromosomalen Brüchen beschrieben worden (Al-Nemri et al., 2000; Thuret et al., 1991).

Neurologische Anomalien

Auch neurologische Anomalien wie Krampfanfälle, Muskelhypotonie, Kopfschmerz, Spina bifida occulta, Steißbeingrübchen, eine Arachnoidalzyste, muskuläre Hypertonie, Migräne, Lähmungen von Extremitäten, Anus und Blase, anormale Reflexe, eine erhöhte Schmerztoleranz und Hirnanomalien sind in der Literatur beschrieben

(Dubowitz, 1965; Hansen et al., 1995; Tsukahara & Opitz, 1996; Yesilkaya et al., 2008).

Auch hierbei sei darauf hingewiesen, dass das neurologische Spektrum weitreichend ist und einzelne Merkmale nicht als für das DS typisch angesehen werden können.

Kognition und Verhalten

Das DS geht häufig mit milder bis moderater mentaler Retardierung einher, allerdings sind auch schwere mentale Retardierung und normale Intelligenz beschrieben (Parrish & Wilroy, 1980; Tsukahara & Opitz, 1996).

Weitere Auffälligkeiten, die mit dem DS assoziiert sind, umfassen eine kurze Aufmerksamkeitsspanne, Defizite im logischen Denken und in der Merkfähigkeit, expressive und rezeptive Sprachstörungen, eine verzögerte Sprachentwicklung sowie Probleme in den Bereichen räumliche Wahrnehmung, Zahlenverständnis, Buchstabieren, abstraktes Denken, Hand-Augen-Koordination und Feinmotorik (Parrish & Wilroy, 1980). Selbsthilfefähigkeiten sind oftmals Monate bis Jahre verzögert und einige Kinder brauchen Hilfe beim Anziehen, Essen und der Körperpflege (Parrish & Wilroy, 1980).

Hyperaktivität tritt bei einem Drittel der Betroffenen auf und führt in einigen Fällen zu Schlafstörungen (Tsukahara & Opitz, 1996). Seltener Verhaltensauffälligkeiten sind Irritabilität, Agitiertheit, Stimmungsschwankungen, nachlässiges Verhalten, repetitive, unangemessene und exzessive Verhaltensweisen wie Tanzen, Springen, Haare drehen und Kichern (Tsukahara & Opitz, 1996).

Einige Betroffene sind schüchtern oder ängstlich, sondern sich eher von anderen Menschen ab und zeigen eine Abneigung gegenüber Lärm, Menschenmengen und öffentlichen Plätzen (Tsukahara & Opitz, 1996). Andere sind aggressiv, reizbar, weinerlich und wollen Aufmerksamkeit erregen (Tsukahara & Opitz, 1996).

Gelegentlich tritt eine Enuresis auf (Parrish & Wilroy, 1980).

Weitere Merkmale

Es sind weiterhin ein Hypoparathyreodismus, niedriges Cholesterin und niedrige Lipid-Werte beschrieben (Ahmad et al., 1999; Lerman-Sagie et al., 1990; Yesilkaya et al., 2008).

6.5.6 Diagnostik

Die Diagnose eines DS basiert vor allem auf der fazialen Erscheinung, der Beurteilung des Wachstums sowie der bisherigen Krankengeschichte und gestaltet sich oftmals als schwierig, da einige der fazialen Merkmale nicht in jedem Fall auftreten und in ihrer Ausprägung stark variieren können (Pascual, Betloch, Banuls & Vergara, 2005). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind *keine* für das DS ursächlichen Mutationen bekannt, sodass die Diagnose allein auf klinischen Beobachtungen basiert und letztlich eine Ausschlussdiagnose bleibt.

Belohradsky et al. (1988) schlagen obligate und fakultative Merkmale vor, die allerdings lediglich als Orientierung dienen können und keinesfalls leitlinienähnlich etabliert sind.

<p><u>Obligate Merkmale</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesichtsdysmorphie in unterschiedlicher Verteilung und Ausprägung: Hypertelorismus, Epikanthus, Mikrognathie, Retrogenie, Ptosis, Blepharophimose, fliehende Stirn, dysplastische/tief sitzende Ohren, dysplastische Nase 2. Prä- und postnataler Minderwuchs 3. Mikrozephalie
<p><u>Fakultative Merkmale</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Entwicklungsverzögerung: retardiertes Knochenalter, verzögerte Sprachentwicklung, statomotorische Retardierung, mäßige mentale Retardierung 2. Veränderungen der Haare: Fehlen der lateralen Augenbrauen, spärlicher Haarwuchs, dünne Haare 3. Hautveränderungen: ekzematöse Veränderungen im Gesicht, seltener an Gelenkbeugeseiten oder am ganzen Körper, verstärkte Photosensibilität 4. Sonstige Veränderungen: Hyperaktivität, hohe, schrille Stimme 5. Ergänzende Befunde: Kryptorchismus, Pes planus, Pes planovalgus, Brachysyndaktylie des 5. Fingers, Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, gehäufte und/oder chronische Infektionen, Immunglobulinmangel, Durchfälle und Erbrechen im Säuglingsalter, Auftreten von Malignomen

Tabelle 10: Obligate und fakultative Merkmale für die Diagnose DS (Belohradsky et al., 1988)

Sobald die Diagnose gestellt ist, sollte eine diagnostische Abklärung der beim DS betroffenen Organe erfolgen sowie eine Evaluation von Verhalten und Kognition, um alle bestehenden Symptome des Syndroms aufzuspüren und gegebenenfalls therapieren zu können. Hierzu sind sämtliche Fachdisziplinen mit einzuschließen, die im jeweiligen Fall erforderlich sind. Außerdem ist vor dem Hintergrund des vermuteten genetischen

Ursprungs und dem damit zusammenhängenden Wiederholungsrisiko die genetische Beratung von großer Bedeutung.

Differenzialdiagnosen wie das Bloom-Syndrom, die Fanconi-Anämie, das Silver-Russel-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Kunze, 2010).

6.5.7 Therapie

Auch beim DS sind alle Therapiebemühungen symptomatisch orientiert, da eine kausale Therapie *nicht* existiert.

Im Vordergrund steht die chirurgische Korrektur skelettaler, gastrointestinaler, okulärer, dentaler, fazialer und kardiovaskulärer Anomalien (Tsukahara & Opitz, 1996). Weitere Interventionen beinhalten die Gabe von Wachstumshormonen bei Kleinwuchs und die Verabreichung von Bluttransfusionen sowie Knochenmarktransplantation im Zusammenhang der hämatologischen Komplikationen (Tsukahara & Opitz, 1996).

Infektionen werden mit Antibiotika therapiert, Immunglobuline und Eisen werden bei Immunglobulinmangel beziehungsweise Anämie substituiert, Kortison-Salben und Lichtschutzsalben können bei ekzematösen Hautveränderungen beziehungsweise Photosensibilität helfen (Belohradsky et al., 1988).

Malignome werden mit Chemotherapie und Radiatio therapiert (Belohradsky et al., 1988).

Betroffene mit kognitiven Einschränkungen sollten in spezialisierten Einrichtungen und Schulen gefördert werden und, wenn nötig, Sprachtherapie erhalten (Tsukahara & Opitz, 1996). Soziale Fähigkeiten und Selbstständigkeit müssen oftmals ebenfalls gefördert werden und können durch Rollenspiele, Interaktionen mit anderen Kindern sowie positiver Verstärkung erlernt werden (Tsukahara & Opitz, 1996). Auch im Rahmen von Fütter- und Schlafstörungen können die Methode der positiven Verstärkung sowie die Installation von Belohnungssystemen die Problematik positiv beeinflussen (Tsukahara & Opitz, 1996).

Bei Kindern mit Aufmerksamkeitsproblemen und Hyperaktivität können sowohl verhaltenstherapeutische Bemühungen als auch eine Medikation, zum Beispiel mit Methylphenidat, erfolgreich sein (Tsukahara & Opitz, 1996).

Darüber hinaus empfiehlt sich die regelmäßige Überwachung von Wachstum, Gesundheitszustand, Sprach- und Hörentwicklung, Zahnstatus und geistiger Entwicklung.

6.5.8 Prognose

In der Literatur finden sich wenig Angaben zu langfristigen Therapieergebnissen und dem erreichbaren Funktionsgrad von Erwachsenen, da nur wenige Fälle longitudinal beobachtet worden sind und das Outcome für jeden Betroffenen abhängig von der primären physischen und psychischen Manifestation des Syndroms, der Progression der Symptomatik über die Zeit, den angewendeten Therapie sowie der Anpassungsfähigkeit des Betroffenen stark variiert (Hansen et al., 1995).

Das DS scheint vor allem aufgrund des erhöhten Auftretens von Malignomen mit einer verkürzten Lebenserwartung einherzugehen (Al-Nemri et al., 2000; Berthold et al., 1987; Walters & Desposito, 1985).

Hansen et al. (1995) beschreiben erstmals die Kindheit, das Jugend- und Erwachsenenalter einer Patientin mit einem DS. Trotz milder mentaler Retardierung konnte diese einen Schulabschluss in einer speziellen Förderklasse erlangen, lebte als 30-Jährige unabhängig und arbeitete vollzeit in einer geschützten Werkstätte. Die schweren Ekzeme, die in ihrer Kindheit zu Schlafproblemen führten, ließen im Erwachsenenalter nach, sodass sie durchschlafen konnte.

6.5.9 Gegenüberstellung: DS und FAS

Das DS ist dem FAS in vielerlei Hinsicht sehr ähnlich und daher auf den ersten Blick schwer zu unterscheiden.

Zunächst sind beiden Syndromen ein prä- und postnataler Minderwuchs sowie Fütterungsschwierigkeiten gemeinsam.

Kraniofaziale Merkmale, die in beiden Fällen auftreten können, umfassen Mikrozephalie, Mikro- und Retrogenie, ein auffälliges Philtrum, eine schmale Oberlippe, eine auffällige Nasenregion mit antevierten Nasenlöchern, Blepharophimose, Ptose, Hypertelorismus, Epikanthus, schütterere Augenbrauen und

Haare, tief stehende, nach hinten rotierte und dysplastische Ohren, Anomalien des Gaumens und der Zähne sowie ophthalmologische Anomalien.

Zusätzlich sind für das DS ein breiter Nasenrücken, eine auffällig runde oder breite Nasenspitze und weitere Formanomalien der Nase beschrieben. Die Lidachsen können sowohl mongoloid als auch antimongoloid verlaufen. Die in beiden Fällen beschriebenen ophthalmologischen Anomalien sind uncharakteristisch und für eine Differenzierung *nicht* hilfreich. Die Stirn ist beim FAS eher vorgewölbt und beim DS hoch und fliehend mit flachen Margines supraorbitales. Kraniosynostosis kann beim DS außerdem zu verschiedensten Formanomalien von Schädel und Gesicht führen.

Vergleicht man die betroffenen Organsysteme, lassen sich deutliche Unterschiede feststellen: zwar finden sich in beiden Fällen kardiale, urogenitale und otolaryngologische Anomalien, allerdings sind mit dem DS viele weitere Merkmale assoziiert.

Die velopharyngeale Insuffizienz, die mit dem DS einhergeht, ist mit einer typisch hohen, schrillen, rauhen oder auch heiseren Stimme sowie Sprechstörungen assoziiert. Auch Ekzeme, Photosensitivität oder andere kutane Auffälligkeiten sind für das FAS *nicht* beschrieben.

Weitere signifikante Unterschiede stellen die für das DS dokumentierten hämatologischen und immunologischen Auffälligkeiten sowie die erhöhte Inzidenz maligner Tumoren dar. Zwar kann auch beim FAS eine erhöhte Infektanfälligkeit vorkommen, allerdings geht diese nicht mit hämatologischen Auffälligkeiten wie Anämie, Panzytopenie oder Hypogammaglobulinämie einher.

Muskuloskelettale Gemeinsamkeiten sind Klinodaktylie der Kleinfinger, Kamptodaktylie, Skoliose und Muskelhypotonie. *Nicht* typisch für das FAS, wohl aber für das DS, sind Syndaktylien der zweiten und dritten Zehen und überdehnbare Gelenke.

Ebenfalls für beide Syndrome beschrieben sind neurologische Auffälligkeiten, wobei es in beiden Fällen zu einem verminderten Schmerzempfinden, Hirnanomalien, Neuralrohrdefekten und Steißbeingrübchen kommen kann.

Auch anhand des Intellekts und Verhaltens lassen sich das DS und das FAS kaum auseinanderhalten, da das klinische Spektrum in beiden Fällen sehr breit ist und viele Gemeinsamkeiten festzustellen sind. Sowohl beim FAS als auch beim DS ist milde bis moderate mentale Retardierung üblich und für beide Syndrome sind Sprachstörungen, Störungen der Motorik sowie Verhaltensauffälligkeiten wie unangemessene Verhaltensweisen, Stimmungsschwankungen, Trotzverhalten, aggressives und hyperaktives Verhalten, Aufmerksamkeitsstörungen und Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen beschrieben.

Alles in allem ist eine Differenzierung zwischen dem DS und dem FAS schwierig, wenn die Alkoholanamnese der Mutter nicht vorliegt, da bisher die Ursache für das DS nicht bekannt ist und somit eine Unterscheidung einzig und allein klinisch möglich ist.

Mögliche Hinweise auf das Vorliegen eines DS sind in diesem Zusammenhang die velopharyngeale Insuffizienz mit resultierender typischer Stimme und Sprechstörungen, Ekzeme, Immundefekte einschließlich Allergien und Asthma, Neoplasien sowie kutane Syndaktylien der Finger und Zehen. Majewski betont, dass beim FAS häufiger Herzfehler beobachtet werden, kutane Auffälligkeiten fehlen, anormale Handfurchen vorliegen und die Lippen der Kinder schmaler sind als die der Kinder mit DS (Majewski, 1979).

6.6 Feingold-Syndrom (FS)

6.6.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Feingold-Syndrom ist ein autosomal-dominantes genetisches Krankheitsbild, das durch variable Kombinationen von Mikrozephalie, Extremitätenfehlbildungen, gastrointestinalen Atresien, fazialen Dysmorphien sowie Lernbehinderung charakterisiert ist (Tetzes et al., 2006).

Unzählige weitere Bezeichnungen für das FS sind Ausdruck der großen klinischen Variabilität und umfassen unter anderem das Okulo-Digito-Ösophago-Duodenal-Syndrom, das Mikrozephalie-Okulo-Digito-Ösophageal-Duodenal-Syndrom und autosomal-dominante Mikrozephalie mit normaler Intelligenz, engen Lidspalten und digitalen Anomalien (Frydman et al., 1997; Innis, Asher, Poznanski & Sheldon, 1997; Piersall, Dowton, McAlister & Waggoner, 2000).

Das FS ist unter der MIM-Nummer 164280 gelistet.

Daneben gibt es das bisher bei zwei Betroffenen beschriebene Feingold-Syndrom 2, das durch eine hemizygoten Deletion des MIR17HG-Gens auf Chromosom 13q31.3 verursacht wird und das mit dem FS, von dem in diesem Zusammenhang auch als FS1 die Rede ist, viele Gemeinsamkeiten aufweist wie Mikrozephalie, Kleinwuchs, skelettale Merkmale (Brachymesophalangie, Syndaktylien der Zehen, Hypoplasie des Daumens) sowie milde mentale Retardierung (De Pontual et al., 2011). Wichtige Unterschiede beim FS2 sind das Fehlen sowohl der gastrointestinalen Anomalien als auch der kurzen Lidspalten (De Pontual et al., 2011).

6.6.2 Historie

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1975 durch Feingold haben viele Forschungsgruppen immer wieder von Patienten berichtet, weitere mit dem Syndrom assoziierte Symptome beschrieben und dem Phänotyp teilweise eigene Namen gegeben. 2003 detektieren Celli et al. die betroffene Chromosomenregion 2p23-p24 und 2005 finden van Bokhoven et al. eine Mutation im MYCN-Gen als ursächlich für das FS (Celli, van Bokhoven & Brunner, 2003; van Bokhoven et al., 2005).

6.6.3 Epidemiologie

Das FS ist sehr selten und die genaue Prävalenz unbekannt (Marcelis & de Brouwer, 2009). Es stellt die Hauptursache für familiäre syndromale gastrointestinale Atresie dar (Marcelis & de Brouwer, 2009).

6.6.4 Pathogenese

Das FS wird durch eine Mutation des MYCN-Gens in der Chromosomenregion 2p23-24 verursacht, die zu einer Haploinsuffizienz führt (Celli et al., 2003; van Bokhoven et al., 2005). Es wird angenommen, dass MYCN an der embryonalen Entwicklung der Extremitäten, der Organe und des Nervensystems beteiligt ist (Hirvonen et al., 1990; Moens, Auerbach, Conlon Joyner & Rossant, 1992; Stanton, Perkins, Tessarollo, Sassoon & Parada, 1992). Entsprechend stehen Extremitätenfehlbildungen, Organanomalien und Mikrozephalie im Vordergrund.

MYCN ist bisher das einzige bekannte Gen, das das FS verursacht und es sind keine anderen Phänotypen mit einer MYCN-Mutation assoziiert (Marcelis & de Brouwer, 2009; van Bokhoven et al., 2005).

Das FS folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, wobei ungefähr 60 Prozent der Patienten einen betroffenen Elternteil haben und Neumutationen in ungefähr 30 Prozent der Fälle beobachtet werden (Marcelis & de Brouwer, 2009).

Die Penetranz, also die Wahrscheinlichkeit mit der ein Genotyp einen bestimmten Phänotyp auslöst, scheint für die Hauptmerkmale des FS, vor allem für die digitalen Anomalien, bei 100 Prozent zu liegen, allerdings kann die Expressivität, das heißt der Ausprägungsgrad des phänotypischen Merkmals, beträchtlich variieren (Marcelis & de Brouwer, 2009).

6.6.5 Symptomatik

Die häufigsten Merkmale des FS umfassen digitale Anomalien (100 Prozent), Mikrozephalie (89 Prozent), kurze Lidpalten (73 Prozent), gastrointestinale Atresien (55 Prozent), renale (18 Prozent) und kardiale Anomalien (15 Prozent) (Marcelis et al., 2008).

Wachstum

Shaw-Smith et al. stellen 2005 fest, dass von 18 Fällen des FS, für die die Körpergröße dokumentiert worden war, vier Betroffene eine Körperhöhe unter der dritten und neun Betroffene eine Körperhöhe unter der zehnten Perzentile aufwiesen. Ihre Schlussfolgerung war, dass Kleinwuchs ein mit dem FS assoziiertes Merkmal darstellt (Shaw-Smith, Willat & Thalange, 2005). Insgesamt ist offensichtlicher Kleinwuchs unter der dritten Perzentile eher selten, Betroffene sind aber kleiner als die durchschnittliche Bevölkerung (Marcelis & de Brouwer, 2009).

Kraniofaziale Merkmale

Häufige kraniofaziale Merkmale umfassen in 89 Prozent der Fälle eine Mikrozephalie, kurze oder enge Lidspalten (73 Prozent) und Mikrognathie (32 Prozent) (Marcelis & de Brouwer, 2009). Die Größe des präfrontalen Kortex der Patienten liegt unter der dritten Perzentile (Innis et al., 1997).

Feingold et al. (1997) berichten außerdem von einem breiten Nasenrücken, antevertierten Nasenlöchern und Anomalien der Ohren (Feingold, Hall, Lacassie & Martinez-Frias, 1997). Darüber hinaus ist eine pralle periorbitale Region beschrieben, sowie Hypertelorismus und Epikanthus (Blaumeiser, Oehl-Jaschkowitz, Borozdin & Kohlhasse, 2008; Shaw-Smith et al., 2005). Schließlich beschreiben Kocak et al. (2009) eine frontale Glatze, nach oben geneigte Lidspalten sowie große Ohren als weitere Merkmale.





Abbildung 16: Faziale Merkmale beim FS – Mikrozephalie, kurze Lidspalten, milde Mikrognathie (Marcelis et al., 2008)

Muskuloskelettale Anomalien

Die digitalen Anomalien, die praktisch in allen Fällen des FS beschrieben werden, zeigen eine beträchtliche Vielfältigkeit bezüglich ihres Schweregrades (Innis et al., 1997).

Charakteristische Befunde sind eine Brachymesophalangie, also eine angeborene Verkürzung der Mittelglieder der Finger oder Zehen, die die Ursache für kurze Finger und Zehen darstellen, sowie eine Syndaktylie der Zehen zwei und drei oder vier und fünf (Brunner & Winter, 1991).

Außerdem treten Flexionsfehlbildungen, radiale und ulnare Klinodaktylie (seitliches Abknicken eines Finger- oder Zehengliedes) vor allem des zweiten und fünften Fingers und eine Hypoplasie des Daumens auf (Brunner & Winter, 1991). Einzelne Mittelphalangen können nicht nur verkürzt sein, sondern auch ganz fehlen (Feingold et al., 1997). In diesen Fällen kommt es zur einer singulären Beugefurche des betreffenden Fingers (Brunner & Winter, 1991).

Darüber hinaus sind anormale Handfurchen, Wirbelanomalien (Spalt- oder Blockwirbel), ein vergrößerter Abstand zwischen dem zweiten und dritten Finger sowie ein Hallux valgus beschrieben worden (Frydman et al., 1997; Kawame, Pagon & Hudgins, 1997; Piersall, Dowton, McAlister & Waggoner, 2000).



Abbildung 17: Digitale Anomalien beim FS – kurze Mittelphalangen der zweiten und fünften Finger, Klinodaktylie des fünften Fingers, fehlende (fünfter Finger) und verminderte (zweiter Finger) Verknöcherung der Mittelphalangen im Röntgenbild, Syndaktylie der Zehen zwei/drei und vier/fünf (Marcelis et al., 2008)

Organanomalien

Beim FS stehen gastrointestinale Fehlbildungen deutlich im Vordergrund und stellen die Hauptursache für die Notwendigkeit sofortiger operativer Eingriffe dar (Marcelis & de Brouwer, 2009). So liegt in 55 Prozent der Fälle eine gastrointestinale Atresie vor, wovon die ösophageale (32 Prozent) und die duodenale Atresie (31 Prozent) die häufigsten Manifestationen darstellen (Marcelis et al., 2008). Jejunale (drei Prozent), anale (zwei Prozent) oder multiple Atresien (zwölf Prozent) finden sich im Vergleich dazu seltener (Marcelis et al., 2008). Die häufigste Form der Ösophagusatresie (85 Prozent), die nach Vogt als Typ IIIb klassifiziert wird, ist außerdem mit einer tracheoösophagealen Fistel vergesellschaftet (Yagy, Gitter, Richter & Booss, 2000). Feingold et al. (1997) weisen auf die große intrafamiliäre Variabilität der gastrointestinalen Symptome hin. Auch eine rektovesikale Fistel ist beschrieben (Buttiker, Wojtulewicz & Wilson, 2000).

Darüber hinaus treten kardiale (15 Prozent) und renale (18 Prozent) Malformationen auf, die jedoch beim FS selten schwerwiegend sind (Marcelis & de Brouwer, 2009). Teszas et al. (2006) berichten von einem Fall von chronischer Nephritis, Niereninsuffizienz und Hypertension und Blaumeiser et al. (2008) beschreiben strukturelle Nierenprobleme.

Weitere Auffälligkeiten, die beobachtet werden, umfassen einen persistierenden Ductus arteriosus, eine Choanalatresie sowie Krampfanfälle und Taubheit (Blaumeiser et al., 2008; Frydman et al., 1997; Kocak et al., 2009).

Kognition und Verhalten

In der Literatur sind einige Fälle von normaler Intelligenz beschrieben (Kawame et al., 1997; Teszas et al., 2006) und Innis et al. (1997) verleihen dieser Tatsache sogar dahingehend Ausdruck, als das sie die von ihnen beschriebene Symptomatik als *autosomal dominante Mikrozephalie mit normaler Intelligenz, kurzen Lidspalten und digitalen Anomalien* bezeichnen. Auf der anderen Seite gibt es ebenso Berichte von Lernschwäche (Brunner & Winter, 1991), mentaler Retardierung (Buttiker et al., 2000; Feingold et al., 1997; Frydman et al., 1997) und Entwicklungsverzögerungen (Blaumeiser et al., 2008). Marcelis et al. (2008) geben die Häufigkeit von milder Lernschwäche mit 51 Prozent an.

An Verhaltensauffälligkeiten wurde bisher lediglich von gelegentlichem aggressivem Verhalten berichtet (Blaumeiser et al., 2008).

6.6.6 Diagnostik

Wird die Diagnose eines FS aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes vermutet, sollte ein Mutationsnachweis im MYCN-Gen versucht werden (Marcelis & de Brouwer, 2009). Die Diagnose eines FS kann gestellt werden, wenn eine Mutation im MYCN-Gen nachweisbar ist. Für den Fall, dass sie *nicht* nachgewiesen werden kann, kann bei Auftreten der typischen Extremitätenfehlbildungen in Kombination mit Mikrozephalie, gastrointestinaler Atresie oder typischen fazialen Merkmalen dennoch eine klinische Diagnose gestellt werden (Marcelis & de Brouwer, 2009).

Pränatal- oder Präimplantationsdiagnostik kann bei Risikoschwangerschaften durchgeführt werden, allerdings muss zunächst die krankheitsverursachende Mutation im Indexpatienten festgestellt worden sein (Marcelis & de Brouwer, 2009).

Neben dem FS2 sind weitere Differenzialdiagnosen des FS1 die VACTERL-Assoziation, das CHARGE-Syndrom, die Fanconi-Anämie und weitere angeborenen Fehlbildungen wie sie zum Beispiel auch im Rahmen eines Fetalen Alkohol-Syndroms auftreten können (Marcelis & de Brouwer, 2009).

Sobald die Diagnose gestellt ist, sollte weitere diagnostische Abklärung betrieben werden, um sämtliche Manifestationen des Syndroms aufzudecken und gegebenenfalls therapieren zu können. Hierzu zählen eine kardiale Diagnostik (Echokardiogramm), Ultraschall der Nieren und Audiometrie zur Detektion struktureller Anomalien beziehungsweise möglicher Hörstörungen sowie neuropsychologische Evaluation bei Verdacht auf psychomotorische Entwicklungsstörungen (Marcelis & de Brouwer, 2009). Da es sich um ein genetisches Syndrom handelt, sollten Familienmitglieder außerdem einer genetischen Diagnostik zugeführt werden, um mögliche weitere Betroffene aufzuspüren.

6.6.7 Therapie

Da für das FS *keine* kurative Therapie existiert, sind therapeutische Bemühungen rein symptomatisch orientiert. Hierzu zählen die operative Korrektur von gastrointestinalen Atresien, die Behandlung von kardialen und renalen Anomalien sowie gezielte Förderung bei Lernschwäche und Entwicklungsstörungen (Marcelis & de Brouwer, 2009). Bei renalen oder kardialen Anomalien ist gegebenenfalls der präventive Einsatz von Antibiotika erforderlich (Marcelis & de Brouwer, 2009).

6.6.8 Prognose

In der Literatur lassen sich keine konkreten Aussagen bezüglich der Prognose von Patienten mit einem FS finden. Die Fertilität scheint unbeeinflusst, da 60 Prozent einen betroffenen Elternteil haben. Da als schwerwiegendste Symptome beim FS die gastrointestinalen Atresien im Vordergrund stehen, ist für die Prognose die angemessene Therapie dieser Fehlbildungen von entscheidender Bedeutung. Je nach

Lokalisation gehen die Atresien mit unterschiedlicher Klinik, Behandlung und Prognose einher.

„Die Überlebensrate von Kindern mit primärer Anastomose einer Ösophagusatresie beträgt in Abhängigkeit von Begleitfehlbildungen über 95%“ (Dingemann & Ure, 2011). Liegt eine Duodenalatresie vor, entwickelt nach operativer Versorgung ein Viertel der Kinder langfristige Komplikationen und „die Spätmortalität beträgt 6-10%“ (Dingemann & Ure, 2011).

6.6.9 Gegenüberstellung: FS und FAS

Sowohl beim FAS als auch beim FS kommt es zu Kleinwuchs, wobei das FS *nicht* mit Fütterungsschwierigkeiten oder adipösem Minderwuchs einhergeht.

Vergleicht man die kraniofazialen Auffälligkeiten, die beim FS, im Gegensatz zum FAS, im Verlauf des Lebens bestehen bleiben, ergeben sich einige Gemeinsamkeiten, die eine Unterscheidung allein auf dieser Grundlage unmöglich machen. Gemeinsam ist beiden Syndromen das mögliche Auftreten von antevertierten Nasenlöchern, kurzen oder engen Lidspalten, Hypertelorismus, Epikanthus, Anomalien der Ohren, Mikrozephalie und Mikrognathie. Zwar sind im Zusammenhang mit dem FS eine pralle periorbitale Region, große Ohren und eine frontale Glatze beschrieben, allerdings sind diese Symptome nicht regelhaft manifest, sodass sie nicht als wegweisende Differenzierungsmerkmale herangezogen werden können. Direkte Unterschiede betreffen die Nasenregion mit dem beim FAS verkürzten und beim FS breiten Nasenrücken und die Stellung der Lidachsen, die beim FAS antimongoloid und beim FS mongoloid verläuft.

In beiden Fällen können renale und kardiale Anomalien auftreten, allerdings findet man die typischen gastrointestinalen Atresien vor allem vom ösophagealen und duodenalen Typ, gegebenenfalls in Kombination mit Fisteln, nur beim FS, weshalb diesem Merkmal eine hohe Unterscheidungspotenz zugeschrieben werden kann.

Im Bereich des muskuloskelettalen Systems sind beiden Syndromen anormale Handfurchen, Klino- und Brachydaktylien sowie Flexionsfehlbildungen gemeinsam, wobei das FS mit einer charakteristischen Brachymesophalangie einhergeht, also die Mittelphalangen verkürzt sind, und für das FAS eine Endphalangenhypoplasie

beschrieben ist. Darüber hinaus tritt eine Syndaktylie der Zehen, die für das FS typisch ist, beim FAS üblicherweise *nicht* auf, ebenso wenig wie singuläre Beugefurchen vor allem des kleinen Fingers als Folge fehlender Mittelphalangen. Weitere für das FS beschriebene Merkmale wie eine Hypoplasie des Daumens, Wirbelanomalien und ein vergrößerter Abstand zwischen dem zweiten und dritten Finger sind seltener und als markante Symptome für eine erfolgreiche Abgrenzung ungeeignet. Es empfiehlt sich bei digitalen Anomalien die radiologische Diagnostik.

Neurologische Auffälligkeiten sind eher für das FAS typisch. Einzige Symptome, die für das FS beschrieben sind, umfassen einen kleinen präfrontalen Kortex unter der dritten Perzentile, der regelhaft aufzutreten scheint, sowie Krampfanfälle, die bei einem Betroffenen beobachtet worden sind.

Vergleicht man Verhalten und Intellekt miteinander, so sind in beiden Fällen Lernschwäche und Entwicklungsverzögerungen beschrieben, die allerdings bei den Betroffenen so sehr variieren können, dass auch diese Symptome keine eindeutige Unterscheidung ermöglichen. Das Spektrum der Verhaltensauffälligkeiten ist beim FAS wesentlich breiter, wohingegen beim FS lediglich von gelegentlichem aggressivem Verhalten die Rede ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Auftreten von gastrointestinalen Atresien, digitalen Anomalien wie Brachymesophalangie und Syndaktylien der Zehen sowie das Fehlen von gravierenden neurologischen Anomalien die charakteristischsten Merkmale darstellen, die das FS vom FAS unterscheiden. Der Nachweis einer Mutation im MYCN-Gen kann die Diagnose eines FS letztlich sichern.

6.7 FG-Syndrom (FGS)

6.7.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das FG-Syndrom ist ein X-chromosomal rezessives, heterogenes Krankheitsbild, das durch geistige Behinderung, muskuläre Hypotonie, Anomalien des Corpus callosum, faciale Dismorphien, breite Daumen und Großzehen, Obstipation, anale Anomalien und ein charakteristisches Verhaltensprofil gekennzeichnet ist (Graham et al., 1999).

Synonym wird in der Literatur entsprechend der Erstbeschreiber auch die Bezeichnung Opitz-Kaveggia-Syndrom verwendet.

Das FGS ist unter der MIM-Nummer 305450 gelistet.

6.7.2 Historie

Die Bezeichnung FGS stammt von den Anfangsbuchstaben der Nachnamen der Familien, bei denen das Syndrom 1974 zum ersten Mal beschrieben wird (Opitz & Kaveggia, 1974).

2007 wird eine Mutation im MED12-Gen als Ursache für das FGS identifiziert (Risheg et al., 2007).

6.7.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des FGS ist unbekannt. Die klinische Diagnose FGS wurde als häufiges Krankheitsbild beschrieben (Battaglia, Chines & Carey, 2006).

6.7.4 Pathogenese

Das FGS wird durch eine Mutation im MED12-Gen auf Chromosom Xq13 verursacht und folgt einem X-chromosomal rezessiven Erbgang (Clark et al., 2009; Risheg et al., 2007). Sollte die Mutter des Betroffenen Anlageträgerin einer MED12-Mutation sein, besteht für sie ein Risiko von 50 Prozent, die Mutation an Nachkommen weiter zu vererben. Männliche Anlageträger erkranken in jedem Fall und weibliche Anlageträgerinnen sind im Normalfall asymptomatisch (Lyons, 2008). Demzufolge betrifft das FGS in der Regel ausschließlich das männliche Geschlecht (Clark et al., 2009). Allerdings liegen auch Berichte von Anlageträgerinnen mit einer milden Symptomatik wie einer breiten Stirn, frontalen Haarwirbeln, Hypertelorismus, einem

langen Philtrum und einem offenen Mund vor (Thompson, Baraitser, Lindenbaum, Zaidi & Kroll, 1985).

Eine p.Arg961Trp-Mutation im MED12-Gen ist die häufigste Ursache eines FGS und wurde bei zehn Familien einschließlich der Familie, die 1974 von Opitz und Kaveggia beschrieben wird, nachgewiesen (Clark et al., 2009; Risheg et al., 2007). Außerdem ist eine p.Gly958Glu-Mutation im MED12-Gen bei drei männlichen Cousins mit klinischen Merkmalen eines FGS beschrieben (Rump et al., 2011). Mit diesen Mutationen ist ein spezifischer Phänotyp (*FG-Syndrom 1*) assoziiert und die Penetranz der Mutationen liegt bei 100 Prozent (Clark et al., 2009; Lyons et al., 2009; Rump et al., 2011).

Aufgrund ähnlicher klinischer Merkmale sind weitere Formen eines FGS charakterisiert (Lyons, 2008). Das *FGS2* wird demnach durch Mutationen der Region Xq28, das *FGS3* durch Mutationen der Region Xp22.3, das *FGS4* durch Mutation der Region Xp11.4 und das *FGS5* durch Mutationen der Region Xq22.3 verursacht (Briault et al., 1999; Briault et al., 2000; Dessay et al., 2002; Jehee et al., 2005; Piluso et al., 2003).

Risheg et al. (2007) schlagen vor, die Bezeichnung *FGS1* oder *Opitz-Kaveggia-Syndrom* ausschließlich für Betroffene zu verwenden, bei denen eine Mutation im MED12-Gen nachgewiesen werden kann.

Darüber hinaus konnten bei Betroffenen mit einer klinischen Diagnose eines FGS Mutationen in den folgenden Genen festgestellt werden: FMR1, FLNA, UPF3B, CASK, MECP2 und ATRX (de Vries et al., 2000; Piluso et al., 2009; Piussan, Mathieu, Berquin & Fryns, 1996; Tarpey et al., 2007; Unger et al., 2007). Aus diesem Grund sollten bei einem Patienten mit klinischen Merkmalen eines FGS und *ohne* Nachweis einer Mutation im MED12-Gen weitere genetische Untersuchungen durchgeführt werden.

Das *Lujan-Fryns-Syndrom* ist ein genetisch verwandtes Krankheitsbild mit überlappendem Phänotyp (Lyons, 2008).

6.7.5 Symptomatik

Seitdem das FGS 1974 von Opitz und Kaveggia als seltenes X-chromosomales Krankheitsbild, das mit geistiger Behinderung, Hypotonie, relativer Makrozephalie, breiten Daumen und imperforiertem Anus einhergeht, beschrieben wurde, hat sich der mit dem FGS assoziierte Phänotyp stetig erweitert, wobei viele der beschriebenen Merkmale unspezifisch sind und zu einer Überdiagnose führen können (Lyons, 2008).

Mit p.Arg961Trp- und p.Gly958Glu-Mutationen im MED12-Gen ist ein spezifischer Phänotyp (*FGSI*) assoziiert, der im Folgenden erläutert wird (Clark et al., 2009; Lyons et al., 2009).

Wachstum

Die meisten Betroffenen weisen eine normale Körpergröße auf, allerdings ist Kleinwuchs bei einem FGS kein ungewöhnliches Merkmal (Clark et al., 2009). Meist liegt der okzipitofrontale Durchmesser auf einer höheren Perzentile als die Körpergröße, was in einer relativen oder absoluten Makrozephalie resultiert (Risheg et al., 2007). Gelegentlich kommt es zu Gedeihstörungen (Graham et al., 1998; Opitz & Kaveggia, 1974).

Kraniofaziale Merkmale

Das typischste kraniofaziale Merkmal bei Betroffenen mit einem FGS sind kleine, einfach modellierte Ohren (Lyons, 2008). Weitere häufige Merkmale umfassen eine absolute oder relative Makrozephalie, eine prominente Stirn, Dolichocephalie, antimongoloide Lidachsen, Hypertelorismus und frontale Haarwirbel (Clark et al., 2009; Lyons et al., 2009; Risheg et al., 2007). Darüber hinaus sind ein hoher gebogener Gaumen, Mikrognathie, Ptose, ein offener Mund als Folge der muskulären Hypotonie, enge Gehörgänge, verquollene Augenlider und Kraniosynostose beschrieben (Clark et al., 2009; Graham et al., 1998; Graham et al., 2008; Opitz & Kaveggia, 1974).

Auch ophthalmologische Anomalien können mit dem FGS vergesellschaftet sein, wobei Strabismus relativ häufig vorkommt und weitere Merkmale eine Makrokornea, Atrophie des Nervus opticus, Nystagmus, Katarakte, Kolobome, Augapfelschwund,

Netzhautablösung und verminderte Sehschärfe darstellen können (Clark et al., 2009; Graham et al., 1998; Opitz & Kaveggia, 1974).

Einige Betroffene erleiden einen sensorineuralen Hörverlust (Graham et al., 1999; Neri, Blumberg, Miles & Opitz, 1984).



Abbildung 18: Klinische Befunde bei einer MED12-Mutation – siebenjähriger Junge, kleine, einfach modellierte Ohren, große, prominente Stirn, antimongoloide Lidachsen und frontale Haarwirbel (Lyons et al., 2009)

Muskuloskelettale Anomalien

Betroffene mit einem FGS haben typischerweise breite Daumen und Großzehen (Lyons, 2008). Seltener werden anormale Handfurchen, kurze Hände, Brachydaktylie sowie fetale Polster an Fingern und Zehen beschrieben (Clark et al., 2009; Lyons et al., 2009; Risheg et al., 2007). Weitere Merkmale sind kutane Syndaktylie, Oligodaktylie, Gelenkhypermobilität, Gelenkkontrakturen, limitierte Supinationsbewegung im Ellenbogengelenk, Ektrodaktylie (Spalthand), Klinodaktylie, doppelt angelegte Daumen und Großzehen, Verkrümmungen der Wirbelsäule, Pectus excavatum, Rippenanomalien und Hüftdysplasie (Clark et al., 2009; Graham et al., 1998; Opitz & Kaveggia, 1974).



Abbildung 19: Digitale Anomalien beim FGS - Breite Daumen und Großzehen bei einem 24-jährigen Patienten (Graham et al., 2008)

Kardiale Anomalien

Angeborene Herzfehler werden bei ungefähr 60 Prozent der Betroffenen mit einer molekulargenetisch bestätigten Diagnose eines FGS beobachtet, wobei Septumdefekte am häufigsten vorkommen (Clark et al., 2009; Graham et al., 1998; Graham et al., 2008; Opitz & Kaveggia, 1974). Weitere dokumentierte Herzfehler umfassen ein hypoplastisches linkes Herz, Mitralklappenprolaps, pulmonale Hypertonie und einen persistierenden Ductus arteriosus (Clark et al., 2009; Graham et al., 1998; Graham et al., 2008; Opitz & Kaveggia, 1974).

Urogenitale Anomalien

Kryptorchismus und Inguinalhernien sind relativ häufige Merkmale (Clark et al., 2009; Risheg et al., 2007). Seltener kommen Nierenzysten und Nierensteine vor (Clark et al., 2009). Hypospadie wird bisher bei Betroffenen mit einer klinischen Diagnose eines FGS beobachtet, nicht jedoch bei Patienten mit einer molekulargenetisch bestätigten Diagnose (Risheg et al., 2007). Bisher hat *kein* männlicher Betroffener mit einer MED12-Mutation ein Kind gezeugt (Lyons, 2008).

Respiratorische Anomalien

Im Rahmen des FGS sind rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege beschrieben (Opitz & Kaveggia, 1974).

Gastrointestinale Anomalien

Obstipation, Fütterungsschwierigkeiten in der Neonatalperiode und gastroösophagealer Reflux sind häufige Probleme, die mit einem FGS assoziiert sind (Clark et al., 2009). Auch anale Anomalien wie ein imperforierter Anus, Analstenose, anale Fisteln und ein nach anterior verlagertes Anus kommen regelmäßig vor (Clark et al., 2009; Graham et al., 1998; Opitz & Kaveggia, 1974; Rishg et al., 2007). Weitere dokumentierte Befunde umfassen eine Pylorusstenose und ein Megakolon (Clark et al., 2009; Opitz & Kaveggia, 1974).

Neurologische Anomalien

Muskuläre Hypotonie ist ein bei den meisten Betroffenen manifestes Merkmal (Clark et al., 2009), wobei es in einigen Fällen im Verlauf zu Spastik und Gelenkkontrakturen kommen kann (Graham et al., 2009).

Auch Krampfanfälle und EEG-Anomalien sind im Zusammenhang mit dem FGS beschrieben (Rishg et al., 2007).

Verschiedene zerebrale Anomalien sind für das FGS dokumentiert (Battaglia et al., 2006), wobei eine partielle oder totale Agenesie des Corpus callosum das häufigste Merkmal darstellt (Clark et al., 2009; Rishg et al., 2007).

Weitere beschriebene Merkmale bei Betroffenen mit einer klinischen Diagnose eines FGS sind ein sogenanntes Tethered-Cord-Syndrom und eine Chiari-Malformation Typ 1 (Battaglia et al., 2006; Clark et al., 2009; Gottfried, Hedlund, Opitz & Walker, 2005; Wang, Visootsak, Danielpour & Graham, 2005).

Kognition und Verhalten

Die Mehrheit der Betroffenen ist von einer milden bis schweren geistigen Behinderung betroffen (Clark et al., 2009). Allerdings können einzelne Patienten mit einem FGS einen niedrig normalen IQ aufweisen, wenn andere Familienmitglieder einen durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen IQ-Wert erzielen (Clark et al., 2009).

Mit dem FGS ist ein charakteristischer Verhaltensphänotyp assoziiert, der mit Hyperaktivität und einer freundlichen, mitteilungs- und aufmerksamkeitsbedürftigen,

sozial orientierten Persönlichkeit einhergeht (Graham et al., 1999). Probleme der expressiven Sprache können zu Verhaltensproblemen wie Aggression, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Angststörungen beitragen (Graham et al., 1998; Graham et al., 1999). Es bestehen Defizite in den Bereichen Kommunikation, Aktivitäten des täglichen Lebens und Sozialisation, wobei die kommunikativen Fähigkeiten am schwersten betroffen sind (Graham et al., 2008).

6.7.6 Diagnostik

Die Diagnose eines FGS beruht auf dem molekulargenetischen Nachweis einer MED12-Mutation (Lyons, 2008).

Bisher existieren *keine* offiziellen diagnostischen Kriterien für die Diagnose eines FGS, allerdings stellen die folgenden klinischen Merkmale mögliche Hinweise auf ein FGS dar: kleine Ohren (\leq zehnte Perzentile), charakteristische faziale Merkmale (Dolichocephalie, große Stirn, antimongoloide Lidachsen, verquollene Augen, langes, schmales Gesicht, offener Mund), angeborene Anomalien (Anomalien des Corpus callosum, anale Anomalien, Herzfehler, skelettale Anomalien), Makrozephalie (absolut oder relativ), muskuläre Hypotonie, Obstipation, Fütterungsschwierigkeiten und charakteristisches Verhalten (freundlich) (Lyons, 2008). Zusätzliche Merkmale sind frontale Haarwirbel, Hypertelorismus und breite Daumen und Großzehen (Lyons, 2008).

Clark et al. (2009) entwickelten auf Grundlage von fünf klinischen Kriterien einen Algorithmus, der angibt, ob eine molekulargenetische Untersuchung des MED12-Gens indiziert ist. Die Kriterien umfassen kleine Ohren (1), charakteristische faziale Merkmale (2), angeborene Anomalien (3), Makrozephalie (4) und Hypotonie, Obstipation oder Fütterungsschwierigkeiten (5) (Clark et al., 2009). Bei männlichen Betroffenen unter fünf Jahren sollte eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden, wenn entweder bei leerer Familienanamnese alle fünf Kriterien erfüllt sind oder wenn bei positiver Familienanamnese für einen x-chromosomalen Erbgang vier von fünf Kriterien erfüllt sind (Clark et al., 2009). Bei männlichen Betroffenen über fünf Jahren wird analog verfahren, allerdings müssen zusätzlich charakteristische Verhaltensweisen vorliegen (Clark et al., 2009).

Anlageträgerschaftstests, Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik sind möglich, wenn die krankheitsverursachende Mutation im Indexpatienten detektiert werden konnte (Lyons, 2008).

Differenzialdiagnosen wie das ATRX-Syndrom (Alpha-Thalassämie/Mentale Retardierung-Syndrom, X-chromosomal), das Coffin-Lowry-Syndrom, das Fragile-X-Syndrom, das 22q13.3-Deletions-Syndrom, das Mowat-Wilson-Syndrom, das X-chromosomale Opitz G/BBB-Syndrom, das Rubinstein-Taybi-Syndrom, das Greig-Zephalopolysyndaktylie-Syndrom, das Townes-Brocks-Syndrom, das Lujan-Fryns-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Lyons, 2008).

Sobald die Diagnose gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen die Feststellung von Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang, die Beurteilung von Entwicklung und Verhalten sowie der Ausschluss von urogenitalen, analen, kardialen, neurologischen und ophthalmologischen Anomalien (Lyons, 2008). Darüber hinaus sollte die betroffene Familie einer genetischen Beratung zugeführt werden.

6.7.7 Therapie

Da das FGS *nicht* heilbar ist, sind sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert. Im Rahmen der Entwicklungsverzögerungen sind frühe individualisierte Bildungsmaßnahmen, Physiotherapie, Ergotherapie und Sprachtherapie indiziert (Lyons, 2008). Verhaltensprobleme, Krampfanfälle, Strabismus und andere okuläre Anomalien, Herzfehler, chronische Obstipation und ein imperforierter Anus werden standardmäßig behandelt (Lyons, 2008).

Physiotherapie kann der Entwicklung von Gelenkkontrakturen vorbeugen (Lyons, 2008).

6.7.8 Prognose

Signifikante kardiale Malformationen, pulmonale Komplikationen oder gastrointestinale Anomalien können mit einer frühen Mortalität assoziiert sein, allerdings liegen auch Berichte von Langzeitüberlebenden (über 50 Jahre) vor (Clark et al., 2009; Graham et al., 1998; Opitz & Kaveggia, 1974).

6.7.9 Gegenüberstellung: FGS und FAS

Aufgrund einiger Gemeinsamkeiten kommt das FGS als Differenzialdiagnose des FAS in Frage. Diese sollen, ebenso wie mögliche Unterscheidungsmerkmale, im Folgenden erläutert werden.

Das FAS ist bei Mädchen und Jungen gleich häufig, wobei das FGS, entsprechend des X-chromosomal rezessiven Erbgangs, fast ausschließlich bei Jungen beobachtet wird, auch wenn Einzelberichte von Anlageträgerinnen mit einer milden Symptomatik existieren.

Ein grundsätzlicher Unterschied besteht darin, dass das FAS in der Regel mit Kleinwuchs einhergeht und die meisten Betroffenen mit einem FGS eine normale Körpergröße aufweisen. Für beide Syndrome sind Fütterungsschwierigkeiten in der Neonatalperiode beschrieben.

Sowohl das FAS als auch das FGS weisen eine Reihe gemeinsamer kraniofazialer Dysmorphien wie Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, Ptose, Strabismus, viele weitere okuläre Anomalien, einen hohen gebogenen Gaumen, Mikrognathie und eine prominente Stirn auf. Die Ohren sind für das FAS als tief stehend, nach hinten rotiert und malformiert beschrieben und sind bei Betroffenen mit einem FGS typischerweise besonders klein und einfach modelliert, wobei außerdem enge Gehörgänge auftreten. Ein weiterer Unterschied besteht in der Größe des Kopfes: für das FAS charakteristisch ist eine Mikrozephalie, wohingegen das FGS mit einer absoluten oder relativen Makrozephalie assoziiert ist und außerdem eine Dolichocephalie beschrieben ist. Darüber hinaus sind für beide Syndrome weitere Merkmale beschrieben, die beim jeweils anderen Krankheitsbild nicht vorkommen. Dazu zählen für das FAS unter anderem ein verlängertes, hypoplastisches Philtrum, dünne Lippen, antevertierte Nares, eine Blepharophimose, Epikanthus, spärlich ausgeprägte Augenbrauen, dentale Anomalien, schütteres Haar und ein Haaraufstrich im Nacken. Das FGS geht dagegen mit einem offenen Mund aufgrund der muskulären Hypotonie, verquollenen Augenlidern, einem langen, schmalen Gesicht und frontalen Haarwirbeln einher.

Beide Krankheitsbilder sind mit einer möglichen Organbeteiligung vergesellschaftet und können mit kardialen und urogenitalen Anomalien sowie Hörstörungen

einhergehen. Darüber hinaus existieren weitere, für das FGS typische Merkmale wie Obstipation, gastroösophagealer Reflux und anale Anomalien wie ein imperforierter Anus, Analstenose, anale Fisteln und ein nach anterior verlagertes Anus. Darüber hinaus sind für das FGS Pylorusstenosen, ein Megakolon und rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege dokumentiert.

Auch das muskuloskeletale System wird sowohl beim FAS als auch beim FGS in Mitleidenschaft gezogen. Parallele Merkmale sind anormale Handfurchen, Brachy- und Klinodaktylie, Supinationshemmung im Ellenbogengelenk, Anomalien der Hüfte, Verkrümmungen der Wirbelsäule, Synostosen und muskuläre Hypotonie. Reduziertes subkutanes Fettgewebe und eine Hypo- oder Dysplasie der Nägel sind darüber hinaus typische Merkmale für ein FAS. Betroffene mit einem FGS weisen dagegen häufig breite Daumen und Großzehen auf. Weitere für das FGS dokumentierte Befunde sind fetale Polster an Finger und Zehen, kutane Syndaktylien, Oligo- und Ektrodaktylie, doppelt angelegte Daumen und Großzehen, Gelenkhypermobilität, Gelenkkontrakturen, Pectus excavatum und Rippenanomalien.

Für das FGS beschriebene neurologische Merkmale umfassen vor allem Anomalien des Corpus callosum in Form einer partiellen oder totalen Agenesie, die auch für das FAS beschrieben sind, sowie Krampfanfälle. Einzelne Publikationen berichten von einem Tethered-Cord-Syndrom sowie einer Chiari-Malformation Typ 1. Für das FAS charakteristisch sind globale strukturelle Veränderungen des Zentralen Nervensystems wie Mikroenzephalie, Mikroyrie, verminderte Zellzahlen und -volumina, mangelhafte Myelinisierung und Defizite der Dendritenstruktur.

Beide Syndrome gehen mit geistiger Behinderung und Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Aggressivität, Aufmerksamkeitsstörungen, Angststörungen und Sozialisationsdefiziten einher. Verhaltensweisen, die für das FAS besonders typisch sind, umfassen eine unbeschwerte Persönlichkeit, Distanzlosigkeit, erhöhte Risikobereitschaft, Verführbarkeit und ein Mangel an Empathie. Betroffene mit einem FGS sind dagegen häufig besonders freundlich, sozial orientiert, mitteilungs- und aufmerksamkeitsbedürftig.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das FAS und das FGS eine Reihe an ähnlichen Merkmalen aufweisen können. Hinweise auf ein FGS sind in diesem Zusammenhang das männliche Geschlecht, eine oftmals normale Körpergröße, eine absolute oder relative Makrozephalie, Dolichocephalie, kleine, einfach modellierte Ohren, verquollene Augenlider, frontale Haarwirbel, Obstipation und anale Anomalien, breite Daumen und Großzehen, Anomalien des Corpus callosum sowie ein bestimmter Verhaltensphänotyp, der durch eine freundliche, sozial orientierte, mitteilungs- und aufmerksamkeitsbedürftige Persönlichkeit gekennzeichnet ist. Kann eine Mutation im MED12-Gen nachgewiesen werden, ist die Diagnose FGS gesichert.

6.8 Floating-Harbor-Syndrom (FHS)

6.8.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Floating-Harbor-Syndrom ist ein seltenes genetisches Krankheitsbild, das durch proportionierten Kleinwuchs, ein verzögertes Knochenalter, eine verzögerte sprachliche Entwicklung und typische faziale Merkmale gekennzeichnet ist (Lacombe, Patton, Elleau & Battin, 1995).

Das FHS ist unter der MIM-Nummer 136140 gelistet.

6.8.2 Historie

Das Krankheitsbild wird 1973 zuerst von Pelletier & Feingold bei einem Jungen am Boston Floating Hospital beschrieben und 1975 berichten Leisti et al. von einem Patienten am Harbor General Hospital in Torrance, Kalifornien (Leisti, Hollister & Rimoin, 1975).

Robinson et al. geben dem Syndrom 1988 seinen Namen in Anlehnung an die Krankenhäuser, in denen die ersten Patienten behandelt wurden.

2012 wird ein Defekt im SRCAP-Gen als ursächlich für das FHS identifiziert (Hood et al., 2012).

6.8.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des FHS ist unbekannt. Insgesamt wurden 52 Fälle von Patienten mit einem FHS veröffentlicht (Le Goff et al., 2013). Bei 19 Betroffenen konnte eine Mutation im SRCAP-Gen detektiert werden (Hood et al., 2012; Le Goff et al., 2013). Die Mehrheit der beschriebenen Patienten ist europäischen Ursprungs, jedoch ist unklar, ob die Inzidenz in nicht-weißen Populationen tatsächlich niedriger ist oder die Häufigkeitsunterschiede durch andere Faktoren zu erklären sind (Nowaczyk, Nikkel & White, 2012).

6.8.4 Pathogenese

Das FHS wird durch eine heterozygote Mutation des SRCAP-Gens auf Chromosom 16p11.2 verursacht (Hood et al., 2012). Le Goff et al. (2013) weisen bei sechs von neun Patienten mit einem FHS eine heterozygote Mutation in diesem Gen nach, allerdings stellen sie keine signifikanten Unterschiede zwischen Betroffenen *mit* und *ohne*

Mutation fest, woraus sie schlussfolgern, dass es sich bei dem FHS um eine klinisch *homogene* und genetisch *heterogene* Kondition handelt.

SRCAP kodiert für eine SNF2-verwandte Chromatin-Remodeling-ATPase, die als Koaktivator für das CREB-Binde-Protein fungiert, das wiederum beim Rubinstein-Taybi-Syndrom in vielen Fällen defekt ist (Nikkel et al., 2013). Diese gestörte Protein-Interaktion erklärt die phänotypischen Parallelen zwischen beiden Syndromen (Nikkel et al., 2013).

Das FHS wird autosomal-dominant vererbt, allerdings treten die meisten Fälle sporadisch als Neumutation auf (Hood et al., 2012; Lacombe et al., 1995; Nickel et al., 2013).

6.8.5 Symptomatik

Wachstum

Die Mehrheit der Betroffenen weist bei *normalem* Kopfumfang ein niedriges Geburtsgewicht unter der dritten Perzentile auf und in den ersten Jahren nehmen die Kinder nur langsam an Gewicht und Größe zu, wobei durchschnittliche Endgrößen zwischen 140 und 155 Zentimetern erreicht werden (Nikkel et al., 2013; White, et al., 2010). Es liegt ein proportionierter Kleinwuchs vor, der im Verlauf des ersten Lebensjahres deutlich wird (Lacombe et al., 1995; Le Goff et al., 2013).

Kraniofaziale Merkmale

Die fazialen Auffälligkeiten, die mit dem FHS einhergehen, stellen die markantesten Merkmale dieses Krankheitsbildes dar, scheinen jedoch altersabhängig zu sein und sich im Verlauf der Kindheit zunehmend zu verflüchtigen (Nikkel et al., 2013; White et al., 2010).

Betroffene weisen typischerweise eine trianguläre Gesichtsform, eine knollenförmige Nase mit schmaler Nasenwurzel und breiter Nasenspitze, einen über die Nasenlöcher hinaus verlängerten Nasensteg (Kolumella), große Nasenlöcher, ein kurzes Philtrum, eine dünne Ober- und evertierte Unterlippe, tief liegende Augen mit langen Wimpern sowie tief ansetzende, große Ohren auf (Nikkel et al., 2013).

Weitere Merkmale sind hypoplastische Nasenflügel, eine weite Mundspalte, nach hinten rotierte Ohren, ein tiefer Haaransatz, Mikrozephalie, Trigonozephalie (Dreieckschädel) durch Nahtsynostose der Sutura metopica (vorzeitige Verknöcherung der Stirnnaht), ein hoher gebogener Gaumen, mongoloide Lidachsen und präaurikuläre Anhängsel (Feingold, 2006; Hersh, Groom, Yen & Verdi, 1998; Ioan & Fryns, 2003; Karaer et al., 2006; Lacombe et al., 1995; Nikkel et al., 2013; Wieczorek, Wusthof, Harms & Meinecke, 2001). Außerdem ist ein Angiom der Glabella beschrieben (Lacombe et al., 1995).

Ophthalmologische Anomalien, die für das FHS beschrieben sind, umfassen Hyperopie, Strabismus und Anomalien der vorderen Augenkammer (Asseidat & Kaufman, 2009).

Daneben können ein konduktiver Hörverlust und Anomalien der Cochlea auftreten (Nowaczyk et al., 2012).

Das FHS kann mit dentalen und kieferorthopädischen Anomalien wie Karies, Mikroodontie, einem überzähligen oberen Schneidezahn, einem späten Verlust der Milchzähne sowie Retrognathie, Prognathie, Mikrognathie und Unterbiss einhergehen (Ala-Mello & Peippo, 1996; Ala-Mello & Peippo, 2004; Karaer et al., 2006).



Abbildung 20: Faziale Merkmale beim FHS – links: elfjähriges Mädchen mit triangulärer Gesichtsform, tief liegenden Augen, kurzem Philtrum, knollenförmiger Nase, langem Nasensteg, dünner Oberlippe und tief ansetzenden Ohren (Nowaczyk et al., 2012) – rechts: fünfjähriges Mädchen mit tief liegenden Augen, knollenförmiger Nase, langem Nasensteg, dünnen Lippen, abgehängten Ohren und Mikrognathie (Lacombe et al., 1995)

Muskuloskelettale Anomalien

Der Körperhabitus erscheint aufgrund eines breiten Thorax und eines kurzen Halses häufig gedrungen (Nowaczyk et al., 2012).

Skelettale Anomalien umfassen Klinodaktylie, Brachydaktylie, kurze Metakarpalknochen, kurze/hypoplastische Daumen, kurze und breite Großzehen, prominente und hypermobile Handgelenke, breite Fingerspitzen, die Trommelschlegelfingern (*clubbing*) ähnlich sehen können, Anomalien der Klavikula einschließlich Pseudoarthrose und Hypoplasie, elf Rippenpaare, Kyphoskoliose, dysplastische Hüften, dislozierte Radiusköpfchen und Sprengel-Deformität, einem angeborenen, meist einseitigen Hochstand des Schulterblattes (Hersh et al., 1998; Karaer et al., 2006; Lacombe et al., 1995; Nikkel et al., 2013).

Das Knochenalter ist oftmals signifikant verzögert, normalisiert sich allerdings zwischen dem sechsten und zwölften Lebensjahr (Nikkel et al., 2013; White et al., 2010).

Bei einigen Betroffenen ist ein Mangel an Wachstumshormonen nachweisbar (Nikkel et al., 2013).

Es liegt ein Bericht von einem Patienten mit Arthritis vor (Feingold, 2006).

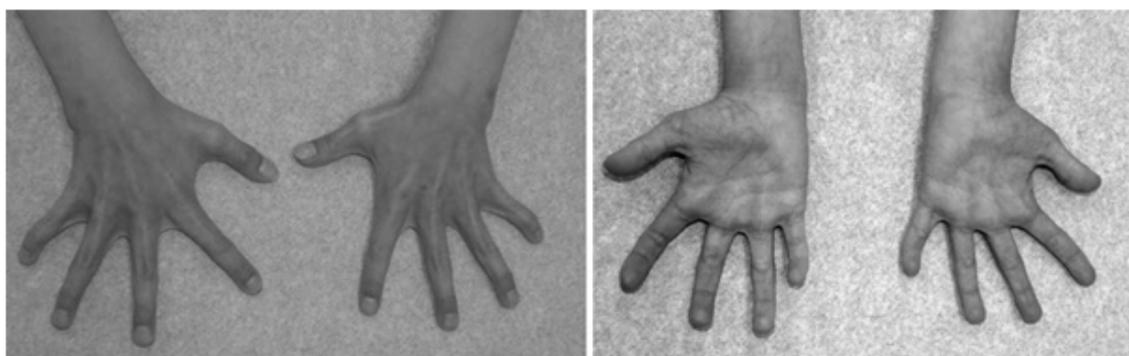


Abbildung 21: Digitale Befunde beim FHS – Dorsale (links) und plantare (rechts) Ansicht der Hände eines Patienten – Klinodaktylie, Brachydaktylie, breite Fingerspitzen, prominente Fingergelenke (Nowaczyk et al., 2012)

Kardiovaskuläre Anomalien

Kardiale Malformationen sind *nicht* typischerweise mit dem FHS assoziiert. Es liegen Berichte von einer leichten Aortenisthmusstenose, einer Mesokardie mit persistierender linker Vena cava superior und einem Atriumseptumdefekt vor (Lazebnik, McPherson, Rittmeyer & Mulvihill, 1996; Nowaczyk et al., 2012). Bei einer Patientin wurde ein rupturiertes Aneurysma der linken Arteria carotis interna beschrieben (Paluzzi et al., 2008).

Urogenitale Anomalien

Auch urogenitale Anomalien können bei einem FHS auftreten und beinhalten Hypospadie, Kryptorchismus, Zysten der Nebenhoden, Varikozele (Hodenkrampfader) und posteriore Urethralklappen bei Jungen (Nowaczyk et al., 2012). Daneben sind Hydronephrose, Nephrokalzinose, renale Zysten, renale Agenesie und polyzystische Nierenerkrankung mit terminaler Niereninsuffizienz beschrieben (Nowaczyk et al., 2012; Reschen et al., 2012). Im Verlauf wurde bei einem Patienten ein Bluthochdruck beobachtet (Feingold, 2006; Nowaczyk et al., 2012).

Es liegen Berichte von einem frühzeitigen Pubertätseintritt vor, allerdings ist die Häufigkeit dieses Merkmals unbekannt (Nikkel et al., 2013; Stagi et al., 2007).

Gastrointestinale Anomalien

Ein gastroösophagealer Reflux kann schwer ausgeprägt sein und bedarf in manchen Fällen der Anlage einer Magensonde (Nowaczyk et al., 2012). Außerdem sind Patienten mit Verstopfung, Strikturen des Dickdarms, Zöliakie und transientser Glutenintoleranz beschrieben (Ala-Mello & Peippo, 1996; Chudley & Moroz, 1991; Karaer et al., 2006).

Neurologische Anomalien

Bei einigen Betroffenen werden Krampfanfälle beobachtet (Paluzzi et al., 2008). Außerdem liegt ein Bericht eines sogenannten *Tethered Cord-Syndroms* vor, bei dem es zu einer Verwachsung des Filum terminale des Rückenmarks mit der Rückenmarkshülle kommt (Wiltshire, Wickremesekera & Dixon, 2005).

Kognition und Verhalten

Auch wenn die Meilensteine der fein- und grobmotorischen Entwicklung zeitgemäß erreicht werden, sind Betroffene typischerweise von einer milden bis moderaten geistigen Retardierung und/oder Lernbehinderung betroffen, wobei auch Fälle von normaler Intelligenz beschrieben sind (Lacombe et al., 1995; Nikkel et al., 2013; Nowaczyk et al., 2012). Sprach- und Sprechstörungen stellen dabei die schwerwiegendste Behinderung dar, wobei die expressive Sprache am häufigsten und gravierendsten betroffen ist und einige Patienten nur wenige Wörter oder gar nicht

sprechen können (Nowaczyk et al., 2012, White et al., 2010). Rezidivierende Mittelohrenzündungen, die zu einem konduktiven Hörverlust führen können, behindern eine adäquate Sprachentwicklung zusätzlich (Nikkel et al., 2013).

Die Mehrheit der Kinder kann eine Regelschule besuchen, bedarf allerdings einer gezielten Förderung und individualisierten Lehrplänen (Nowaczyk et al., 2012).

Im Zusammenhang mit dem FHS sind eine ungewöhnlich hohe Stimme, Hypernasalität und velopharyngeale Insuffizienz beschrieben (Ala-Mello & Peippo, 2004; Le Goff et al., 2013; Nikkel et al., 2013).

In vielen Fällen sind Verhalten und Temperament auffällig oder gestört (Nowaczyk et al., 2012). In der frühen Kindheit sind Wutausbrüche, im Schulalter Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) mit Impulsivität, Unaufmerksamkeit und Unruhe typisch (Nikkel et al., 2013; Nowaczyk et al., 2012). Aggressivität, gewaltsame Ausbrüche, zwanghaftes Verhalten und Angststörungen können ebenfalls vorkommen (Nikkel et al., 2013; Nowaczyk et al., 2012). Häufig bessern sich Verhaltensprobleme im Erwachsenenalter (Karaer et al., 2006).

Weitere Merkmale

Es liegen weitere Berichte von Anomalien des Mittelohrs, einem intramedullären Gangliogliom und Hirsutismus, vor allem der Schultern und Oberarme vor (Ala-Mello & Peippo, 2004; Hendrickx, Keymolen, Desprechins, Casselman & Gordts, 2010; Karaer et al., 2006; Nelson et al., 2009).

6.8.6 Diagnostik

Die Diagnose eines FHS wird zunächst aufgrund der typischen klinischen Symptomatik, die mit charakteristischen fazialen Merkmalen, einem verzögerten Knochenalter, skelettalen Anomalien, Kleinwuchs, Sprachstörungen und milder bis moderater geistiger Behinderung einhergeht, vermutet und schließlich durch den Nachweis einer heterozygoten Mutation im SRCAP-Gen bestätigt (Nowaczyk et al., 2012).

Das FHS wird aufgrund der typischen Gesichtsmorphologie häufig bereits in der frühen Kindheit erkannt, allerdings verlieren sich vor allem die fazialen Merkmale, das verzögerte Knochenalter und die sprachlichen Verzögerungen mit dem Alter, sodass

eine Diagnosestellung zu einem späteren Zeitpunkt schwieriger wird (Nowaczyk et al., 2012). Oft werden die Kinder aufgrund von Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen, die vor allem die Sprache betreffen, vorstellig (Nowaczyk et al., 2012).

Sobald die Diagnose FHS festgestellt worden ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen eine multidisziplinäre Entwicklungsdiagnostik zur Beurteilung von Fein- und Grobmotorik sowie sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten, die Dokumentation von Wachstum, ophthalmologische und audiologische Untersuchungen, eine Ultraschalluntersuchung der Nieren, Blutdruckmessungen, der Ausschluss eines Kryptorchismus bei Jungen, orthopädische Diagnostik zum Ausschluss von Hüftanomalien und Anomalien der Klavikula, der Ausschluss einer Zöliakie sowie eine zahnärztliche Untersuchung (Ala-Mello & Peippo, 1996; Nikkel et al., 2013).

Darüber hinaus sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden. Im ersten Lebensjahr ist vor allem die Dokumentation des Wachstums wichtig, später stehen jährliche Untersuchungen von Seh- und Hörvermögen, Blutdruckmessungen sowie die Beurteilung der Nierenfunktion im Vordergrund (Nowaczyk et al., 2012). Im Jugend- und Erwachsenenalter sind die Dokumentation des Knochenalters und sonographische Untersuchungen zum Ausschluss von Nierenzysten erforderliche Maßnahmen (Nowaczyk et al., 2012).

Daneben ist die genetische Beratung der betroffenen Familie wichtig. Zwar treten die meisten Fälle des FHS sporadisch auf, allerdings wird eine autosomal-dominante Vererbung angenommen, sodass das Risiko eines Betroffenen, die Mutation an seine Nachkommen zu vererben, bei 50 Prozent liegt (Lacombe et al., 1995). Pränataldiagnostik ist möglich, wenn die krankheitsauslösende Mutation im Indexpatienten detektiert werden konnte (Nowaczyk et al., 2012).

Differenzialdiagnosen wie das Rubinstein-Taybi-Syndrom, das SHORT-Syndrom, das Dubowitz-Syndrom, das Silver-Russell-Syndrom, das 3-M-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Kunze, 2010; Nowaczyk et al., 2012).

6.8.7 Therapie

Da das FHS *nicht* heilbar ist, sind sämtliche Therapiemaßnahmen symptomatisch orientiert.

Im Rahmen der Entwicklungsverzögerungen sollten frühzeitig Interventionsprogramme und individualisierte edukative Maßnahmen erfolgen (Nowaczyk et al., 2012). Kommunikationstherapie ist vor dem Hintergrund der sprachlichen Beeinträchtigungen zum Erlernen nonverbaler Kommunikationsstrategien wie Zeichensprache eine sinnvolle Maßnahme (Nowaczyk et al., 2012). Verhaltensstörungen machen oftmals eine Verhaltenstherapie durch Verhaltensspezialisten oder Psychologen oder sogar eine medikamentöse Therapie notwendig (Nowaczyk et al., 2012).

Symptome wie Refraktionsanomalien, Strabismus, Hörstörungen, Krampfanfälle, urogenitale Anomalien, gastroösophagealer Reflux, orthopädische und dentale Probleme werden standardmäßig therapiert (Nowaczyk et al., 2012).

Eine Wachstumshormontherapie kann versucht werden und zeigte in der Vergangenheit bei einzelnen Betroffenen Erfolge, allerdings ist die Datenlage diesbezüglich limitiert (Garcia et al., 2012; Wieczorek et al., 2001).

Eltern sollten auf das Angebot von Selbsthilfegruppen und anderen Ressourcen aufmerksam gemacht werden (Nowaczyk et al., 2012).

6.8.8 Prognose

Im Allgemeinen sind Patienten mit einem FHS bei guter Lebensqualität gesund (Nikkel et al., 2013).

6.8.9 Gegenüberstellung: FHS und FAS

Aufgrund einiger gemeinsamer Merkmale stellen das FHS und das FAS Differenzialdiagnosen dar, können allerdings, bei genauerer Betrachtung und sorgfältiger Anamnese durchaus unterschieden werden.

Betroffene beider Syndrome sind typischerweise kleinwüchsig, allerdings besteht beim FAS bereits ein *pränataler* disproportionierte Kleinwuchs, der beim FHS proportioniert ausgeprägt ist und meist im Laufe des ersten Lebensjahres deutlich wird. Beide Syndrome gehen mit einem niedrigen Geburtsgewicht einher.

Sowohl das FAS als auch das FHS sind mit kraniofazialen Dysmorphologien vergesellschaftet, wobei sowohl parallele als auch differente Merkmale festzustellen sind, die sich im Verlauf der Kindheit verflüchtigen. Gemeinsamkeiten umfassen eine dünne Oberlippe, eine weite Mundspalte, die allerdings beim FAS auch klein sein kann, ophthalmologische Anomalien wie Hyperopie und Strabismus, tief ansetzende, nach hinten rotierte Ohren, Mikrodontie, Retro- und Mikrognathie, ein hoher Gaumen sowie Hirsutismus. Unterschiede stellen das Philtrum (lang und hypoplastisch beim FAS, kurz beim FHS), die Nasenregion (kleine, antevertierte Nares beim FAS, knollenförmige Nase mit verlängertem Nasensteg und großen Nares beim FHS), der Lidachsenverlauf (antimongoloid beim FAS, mongoloid oder normal beim FHS) sowie die Größe des Kopfes (Mikrozephalie beim FAS, in der Regel normaler Kopfumfang beim FHS) dar. Hinzu kommen einige Merkmale, die für das jeweils andere Syndrom *nicht* beschrieben sind. So geht das FAS im Gegensatz zum FHS typischerweise mit einer Blepharophimose, Hypertelorismus, Ptose, Epikanthus, schütterem Haar und Augenbrauen, einem abgeflachten, schmalen Mittelgesicht, einer vorgewölbten Stirn und einem Haaraufstrich im Nacken einher. Für das FHS wiederum sind eine trianguläre Gesichtsform, tief liegende Augen und lange Wimpern typisch und darüber hinaus weitere Merkmale wie präaurikuläre Anhängsel, Anomalien des Mittelohres, ein später Verlust der Milchzähne, überzählige Zähne, Trigonozephalie, ein Angiom der Glabella, ein tiefer Haaransatz und ein kurzer Hals beschrieben.

Im Hinblick auf betroffene Organsysteme ist festzuhalten, dass für das FHS zwar strukturelle Anomalien dokumentiert sind, diese aber sehr selten vorkommen und keinesfalls für das FHS typisch sind. Dennoch können beide Krankheitsbilder mit kardialen und urogenitalen Fehlbildungen sowie Hörstörungen einhergehen. Darüber hinaus sind für das FHS ein Mangel an Wachstumshormonen, Bluthochdruck und ein frühzeitiger Pubertätseintritt beschrieben.

Beide Syndrome sind mit muskuloskelettalen Auffälligkeiten wie Klino- und Brachydaktylie, Deformitäten der Wirbelsäule und Hüftanomalien assoziiert. Für das FAS sind außerdem anormale Handfurchen, muskuläre Hypotonie, reduziertes subkutanes Fettgewebe und eine Hypoplasie der Nägel beschrieben. Das FHS geht dagegen typischerweise mit einem signifikant verzögerten Knochenalter sowie breiten

Fingerspitzen und Großzehen einher. Weitere Merkmale, die im Rahmen des FHS dokumentiert sind, umfassen prominente und hypermobile Fingergelenke, hypoplastische Daumen, kurze Metakarpalknochen, einen gedrungenen Körperhabitus, Anomalien der Klavikula und Rippen, ein disloziertes Radiusköpfchen, eine Sprengel-Deformität und Arthritis.

Ein bedeutender Unterschied ist die Beteiligung des Zentralen Nervensystems, das beim FAS charakteristischerweise betroffen ist und beim FHS bis auf Einzelfallbeschreibungen (Krampanfälle, Tethered Cord-Syndrom) *nicht*.

Für beide Syndrome sind eine geistige Retardierung, Lernschwierigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten beschrieben. Allerdings sind beim FHS in den meisten Fällen *keine* Verzögerungen der Fein- und Grobmotorik festzustellen, dafür jedoch oftmals eine charakteristische Verzögerung der sprachlichen Entwicklung. Verhaltensprobleme wie Impulsivität, Ruhelosigkeit, ADHS, Aggressivität, Hyperaktivität, Angststörungen und zwanghaftes Verhalten sind für beide Syndrome dokumentiert und bessern sich im Falle des FHS meist im Erwachsenenalter. Diese Tendenz ist für das FAS *nicht* beschrieben. Eine ungewöhnlich hohe Stimme und Hypernasalität sind bei Betroffenen mit einem FHS weitere typische Symptome, die einen entscheidenden Hinweis auf dieses Krankheitsbild liefern können.

Festzuhalten ist, dass beide Krankheitsbilder mit Kleinwuchs, fazialen Dysmorphien, die sich in beiden Fällen im Laufe der Zeit verlieren, einer möglichen Beteiligung von Organen und muskuloskelettalem System sowie geistiger Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten einhergehen. Kriterien, die in diesem Zusammenhang für das Vorliegen eines FHS sprechen, sind der erst postnatal bestehende, proportionierte Kleinwuchs, eine knollenförmige Nase mit verlängertem Nasensteg und großen Nares, eine trianguläre Gesichtsform, tief liegende Augen und lange Wimpern, Nichtbeteiligung des Zentralen Nervensystems, fehlende kardiale Defekte, ein signifikant verzögertes Knochenalter, breite Fingerspitzen sowie ein typisches kognitives Profil mit milder geistiger Retardierung und ausgeprägter sprachlicher Entwicklungsverzögerung. Lässt sich ein Mutationsnachweis im SRCAP-Gen erbringen, ist die Diagnose eines FHS gesichert.

6.9 Geleophysische Dysplasie (GD)

6.9.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Die Geleophysische Dysplasie ist ein heterogenes, progressives Krankheitsbild, das einer lysosomalen Speicherkrankheit ähnlich ist und mit proportioniertem Kleinwuchs, kurzen Händen und Füßen, Gelenkkontrakturen, verdickter Haut, Bewegungseinschränkungen, kardialen Anomalien, markanten fazialen Merkmalen, normaler Intelligenz und früher Mortalität assoziiert ist (Le Goff et al., 2011; Saricaoglu, Guven, Karakurt & Hasiripi, 2013).

Ätiologisch lassen sich zwei Formen der GD unterscheiden, wobei die erste Form (Geleophysische Dysplasie 1, GD 1) durch eine homozygote oder komplex heterozygote Mutation im Gen ADAMTSL2 auf Chromosom 9q34.2 verursacht und autosomal-rezessiv vererbt wird und die zweite autosomal-dominante Form (Geleophysische Dysplasie 2, GD 2) Folge einer heterozygoten Mutation im Gen FBN1 auf Chromosom 15q21.1 ist (Le Goff et al., 2008; Le Goff, et al., 2011).

Die GD ist unter der MIM-Nummer 231050 gelistet.

6.9.2 Historie

1971 berichten Spranger et al. erstmals ausführlich von der GD und verweisen zum einen auf Vanace et al., die ihrer Meinung nach bereits 1960 einen Patienten mit einer GD beschrieben hatten, und zum anderen auf Herbert M. Mowe, ehemals Professor an der Universität Wisconsin, auf den die Bezeichnung Geleophysische Dysplasie (aus dem Griechischen: *geleos* = glücklich, *physis* = Natur) zurückzuführen ist (Spranger, Gilbert, Tuffli, Rossiter & Opitz, 1971; Vanace, Friedman & Wagner, 1960).

2008 können Le Goff et al. bei Betroffenen eine Mutation im ADAMTSL2-Gen nachweisen.

2011 untersuchen Le Goff et al. 19 Patienten mit einer GD bei denen *keine* Mutation im ADAMTSL2-Gen detektiert werden konnte und identifizieren heterozygote Mutationen im FBN1-Gen.

6.9.3 Epidemiologie

Die GD ist ein sehr seltenes Krankheitsbild mit unbekannter Prävalenz (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Zwischen 1960 und 2008 wurden 31 Betroffene beschrieben und 2011 veröffentlichten Allali et al. die Befunde weiterer 33 Patienten (Allali et al., 2011; Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

6.9.4 Pathogenese

Ursache der GD ist entweder eine homozygote Mutation im ADAMTSL2-Gen (GD 1) oder eine heterozygote Mutation im FBN1-Gen (GD 2) (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Mutationen in diesen beiden Genen führen zu einer Dysregulation von TGF β -Signalwegen, was möglicherweise die Ursache für den beschriebenen Kleinwuchs darstellt (Ben-Salem, Hertecant, Al-Shamsi, Ali & Ali-Gazali, 2013; Le Goff & Cormier-Daire, 2012).

Im Falle einer ADAMTSL2-Mutation sind die Eltern des Betroffenen obligat heterozygote Merkmalsträger und weisen entsprechend dem autosomal-rezessiven Erbgang *keine* Symptome einer GD auf (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Bei allen FBN1-Mutationen, die im Zusammenhang mit einer GD dokumentiert sind, handelt es sich um Neumutationen, das heißt die Eltern der Betroffenen sind *keine* Merkmalsträger (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Es sind keine weiteren Phänotypen mit einer Mutation im ADAMTSL2-Gen assoziiert (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Mutationen im FBN1-Gen können dagegen bei verschiedenen anderen Erkrankungen nachgewiesen werden, die daher mit der GD 2 genetisch verwandt sind (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Hierzu zählen die Akromikrische Dysplasie, das Marfan-Syndrom, die isolierte Linsenektopie, das Weil-Marchesani-Syndrom, das MASS-Syndrom und das Krankheitsbild TAAD (thoracic aortic aneurysms and aortic dissections), das, wie der Name sagt, thorakale Aortenaneurysmen und -dissektionen umfasst (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Bisher ergibt sich kein Anhalt für Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und Betroffene mit einer ADAMTSL2-Mutation sind klinisch *nicht* von Betroffenen mit einer FBN1-Mutation zu unterscheiden (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

In Biopsiematerial von Patienten mit einer GD wurden lysosomenartige Vakuolen in Hepatozyten, Fibroblasten und Makrophagen nachgewiesen (Shohat et al., 1990). Dieser Befund deutet auf eine lysosomale Speichererkrankung hin, allerdings wurde bisher weder ein Enzymmangel festgestellt, noch konnte das akkumulierte Material genauer charakterisiert werden (Le Goff et al., 2008).

6.9.5 Symptomatik

Die Ansammlung von lysosomalen Speichervakuolen in zahlreichen Geweben des Körpers scheint Ursache für die vielfältige Symptomatik der GD zu sein (Le Goff & Cormier-Daire, 2009; Pontz et al., 1996; Shohat et al., 1990; Spranger et al., 1984).

Die Hauptmerkmale wie Kleinwuchs und kleine, breite Hände und Füße manifestieren sich bereits im ersten Lebensjahr (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Der Schweregrad des GD kann stark variieren und nicht alle beschriebenen Merkmale sind bei allen Betroffenen festzustellen (Saricaoglu et al., 2013). Schwere Fälle mit kardiorespiratorischer Insuffizienz sind mit einer frühen Mortalität assoziiert (Santolaya et al., 1997; Saricaoglu et al., 2013).

Wachstum

Die GD geht mit Kleinwuchs einher, wobei die Endgrößen von Betroffenen zwischen drei bis sechs Standardabweichungen unter der Norm liegen (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Kraniofaziale Merkmale

Betroffene weisen charakteristische faziale Merkmale und häufig, aber nicht immer, einen glücklichen Gesichtsausdruck auf, was dem Krankheitsbild seinen Namen gab (siehe oben) (Saricaoglu et al., 2013). Typische Auffälligkeiten sind nach oben geneigte Mundwinkel, volle Wangen, ein rundes Gesicht, eine kleine Nase mit eingedrücktem Nasenrücken und antevierten Nasenlöchern, dicke Nasolabialfalten, mongoloide Lidachsen, Hypertelorismus, ein langes, flaches Philtrum, eine lange Oberlippe mit schmalem Lippenrot sowie Mikrognathie (Le Goff et al., 2011; Shohat et al., 1990; Spranger et al., 1971). Die runde Gesichtsform ist möglicherweise Ausdruck einer Akkumulation von Speichersubstanzen im Weichgewebe (Spranger et al., 1971).

Okuläre Befunde umfassen einen erhöhten Augeninnendruck, eine kurze axiale Bulbuslänge, eine dicke und steil gewölbte zentrale Kornea, dicke kristalline Linsen, eine flache Vorderkammer und bilaterale Engwinkelglaukome (Saricaoglu et al., 2013; Zhang, Boles, Law & Lin, 2004).

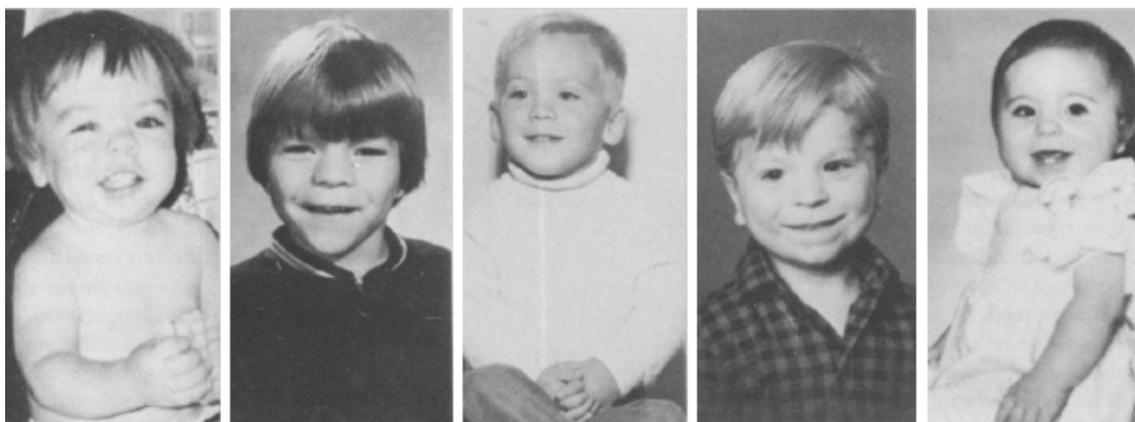


Abbildung 22: Fasziale Merkmale bei einer GD – rundes Gesicht, glücklicher Gesichtsausdruck, kurze Nase, lange Oberlippe mit schmalen Oberlippenrot, langes, flaches Philtrum (Shohat et al., 1990)

Muskuloskelettale Anomalien

Die Finger und Zehen der Betroffenen sind kurz mit breiten proximalen Phalangen und die Haut erscheint dick (Le Goff et al., 2008; Spranger et al., 1971).

Fortschreitende Gelenkkontrakturen und Hautverdickung führen zu einer eingeschränkten Gelenkfunktion vor allem der Finger-, Fuß- und Ellenbogengelenke (Le Goff & Cormier-Daire, 2009; Spranger et al., 1971; Spranger et al., 1984). Folge ist ein für die GD typischer Zehenspitzenstand und –gang, wobei es zu einer Flexion in Hüft- und Kniegelenken kommt (Le Goff & Cormier-Daire, 2009; Spranger et al., 1984). Des Weiteren sind Klumpfüße und muskuläre Hypertrophie beschrieben (Koiffmann, Wajntal, Ursich & Pupo, 1984; Le Goff et al., 2008).

Röntgenologische Befunde umfassen ein verzögertes Knochenalter, Zapfenepiphysen, verkürzte und plumpe lange Röhrenknochen und eiförmige Wirbelkörper (Le Goff et al., 2011).

Histologisch lassen sich auch in den Wachsumsfugen Zellen mit lysosomalen Einschlüssen nachweisen (Spranger et al., 1984).



Abbildung 23: Radiologische Befunde bei einer GD I – Hand eines Patienten mit einem Jahr (rechts), mit drei Jahren (Mitte) und mit zehn Jahren (links), verzögertes Knochenalter, sehr kleine Hände mit kurzen, plumpen Röhrenknochen und Zapfenepiphysen (Pfeile) (Le Goff et al., 2008)



Abbildung 24: Radiologische Befunde bei einer GD II – links: Hüfte eines dreijährigen Patienten mit kleiner Epiphyse des Hüftkopfes – Mitte links: Wirbelsäule eines einjährigen Patienten mit eiförmigen Wirbelkörpern (Le Goff et al., 2008) – Körperhaltung bei Patienten mit einer GD: Zehenspitzenstand, Beugung in Hüft- und Kniegelenk, kleine Hände und Füße (Saricaoglu et al., 2013; Zhang et al., 2004)

Kardiale Anomalien

Auch im kardialen Gewebe sind Zellen mit lysosomalen Einschlüssen nachweisbar und ungefähr 70 Prozent der betroffenen Kinder leiden an Herzfehlern, die meist im ersten Lebensjahr in Erscheinung treten und das gesamte Gewebe einschließlich der Herzklappen, Herzwände und großen Gefäße betreffen (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Die Herzerkrankung ist fortschreitend und es kommt zu einer zunehmenden Verdickung der Strukturen, was zu einer Kardiomegalie, also der Vergrößerung des gesamten Herzens, und sekundärer Herzinsuffizienz führt (Le Goff & Cormier-Daire,

2009). Die fortschreitende kardiale Beteiligung ist mit einer frühen Mortalität assoziiert (Spranger et al., 1984).

Im Rahmen der GD sind außerdem Atriumseptumdefekte, Mitral- und Pulmonalstenosen, aortaler Rückfluss und pulmonale Hypertension beschrieben (Allali et al., 2011; Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Hepatische Anomalien

Die Vakuolen können sich auch in der Leber ansammeln, was zu einer Hepatomegalie führt, die allerdings *kein* Ausdruck einer Lebererkrankung ist (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Respiratorische Anomalien

Auch das respiratorische System ist bei der GD von Komplikationen nicht ausgeschlossen, wobei Trachealstenosen, die zu ernstesten respiratorischen Problemen führen können, häufig sind (Le Goff et al., 2008). Es liegen Berichte eines Patienten vor, der mit dreieinhalb Jahren an einer Atemwegsobstruktion als Folge einer progressiven Trachealstenose verstarb, wobei auch in der Trachea lysosomale Speichervakuolen nachgewiesen werden konnten (Shohat et al., 1990).

Kognition und Verhalten

Intelligenz und Verhalten sind bei der GD *nicht* beeinträchtigt (Shohat et al., 1990).

6.9.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung basiert zunächst auf den klinischen und radiologischen Befunden.

Klinische Diagnosekriterien für die GD umfassen einen proportionierten Kleinwuchs, sehr kurze Hände und Füße (Merkmale, die bereits bei Geburt offensichtlich sind), progressive Gelenkkontrakturen und Bewegungseinschränkungen, markante faziale Merkmale (rundes, volles Gesicht, kleine Nase mit antevvertierten Nasenlöchern, breiter Nasenrücken, dünne Oberlippe mit flachem Philtrum), verdickte Haut, progressive Herzklappenerkrankung und normale Intelligenz (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Weitere Merkmale sind eine vergrößerte Leber, Trachealstenose sowie rezidivierende Atemwegs- und Mittelohrentzündungen (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Röntgenologisch lassen sich ein verzögertes Knochenalter, breite proximale Phalangen, phalangeale Zapfenepiphysen, verkürzte lange Röhrenknochen und kleine Epiphysen des Femurkopfes darstellen (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Histologische Untersuchungen der Haut, Leber, Luftröhre und des Herzens zeigen lysosomenartige PAS-positive Vakuolen (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Zur Bestätigung der Diagnose GD schließt sich eine molekulargenetische Untersuchung an. Bisher konnte bei allen Betroffenen eine Mutation entweder im ADAMTSL2- oder im FBN1-Gen detektiert werden (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Anlageträgerschaftstests, Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik sind möglich, wenn die krankheitsverursachende Mutation im Indexpatienten identifiziert werden konnte (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Differenzialdiagnosen wie die Akromikrische Dysplasie und das Weill-Marchesani-Syndrom, die wie die GD zu den Akromelischen Dysplasien zählen, sowie das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Bundesministerium für Gesundheit, 2013; Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Sobald die Diagnose gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das Ausmaß der Erkrankung feststellen und entsprechend therapieren zu können. Hierzu zählen die Dokumentation von Körpergröße und Bewegungsausmaß der Gelenke, Echokardiographie zur Detektion einer valvulären Stenose und/oder arteriellen Verengung, Ultraschalluntersuchung der Leber mit Dokumentation der Lebergröße, ophthalmologische Untersuchung zum Ausschluss eines Glaukoms und Überprüfung des Hörvermögens (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

Darüber hinaus sollten jährlich multidisziplinäre Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung von Wachstum, Gelenkfunktion, kardialer, trachealer und hepatischer Beteiligung erfolgen.

In jedem Fall sollte die Familie einer genetischen Beratung zugeführt werden. Spranger et al. (1984) berichten von einem totgeborenen, wahrscheinlich betroffenen Fetus, sodass nicht auszuschließen ist, dass möglicherweise letale Formen der GD existieren.

6.9.7 Therapie

Die GD ist *nicht* heilbar, weshalb sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert sind.

Regelmäßige Physiotherapie dient der Prophylaxe von Bewegungseinschränkungen (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Bei kardialer Beteiligung kann ein Klappenersatz in Erwägung gezogen werden und im Falle einer schwerwiegenden Trachealstenose bietet die Tracheostomie eine mögliche Therapieoption (Le Goff & Cormier-Daire, 2009).

6.9.8 Prognose

Allali et al. (2011) dokumentierten die Befunde von 33 Betroffenen, von denen sieben Kinder (20 Prozent) noch vor dem vierten Lebensjahr an einer Kombination aus kardialen, respiratorischen und pulmonalen Anomalien verstarben. Das durchschnittliche Todesalter lag bei 30 Monaten (Allali et al., 2011). Der älteste Betroffene ist 30 Jahre alt (Le Goff & Cormier-Daire, 2009). Neben einer progressiven Verdickung der Herzklappen sind ältere Betroffene kleinwüchsig (drei Standardabweichungen unter der Norm), leiden an fortschreitenden Kontrakturen der Gelenke, verdickter Haut, rezidivierenden Atemwegs- und Mittelohrentzündungen sowie Hörstörungen.

6.9.9 Gegenüberstellung: GD und FAS

Trotz einiger gemeinsamer Merkmale, ist die GD relativ leicht vom FAS abzugrenzen, was im Folgenden genauer erörtert werden soll.

Auffälligkeiten, die für beide Krankheitsbilder beschrieben sind, umfassen Kleinwuchs, der sich allerdings beim FAS disproportioniert und bei der GD proportioniert darstellt, und faziale Merkmale wie ein langes, flaches Philtrum, eine schmale Oberlippe, antevertierte Nasenlöcher, ausgeprägte Nasolabialfalten, Hypertelorismus, ophthalmologische Anomalien und Mikrognathie.

Demgegenüber steht eine Reihe von Unterschieden, die eine Differenzierung zwischen beiden Konditionen möglich machen. So sind für das FAS, nicht aber für die GD, Fütterungsschwierigkeiten in der Neugeborenenperiode, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Epikanthus, Ptose, schütterere Augenbrauen und Haare, dysplastische, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren, dentale Anomalien, Mikrozephalie, ein

hoher Gaumen, eine prominente Stirn sowie ein Haaraufstrich im Nacken beschrieben. Die GD wiederum geht typischerweise mit einem glücklichen Gesichtsausdruck, vollen Wangen, einer runden Gesichtsform und nach oben geneigten Mundwinkeln einher. Betrachtet man den Verlauf der Lidachsen, stellt sich dieser im Falle des FAS häufig antimongoloid und im Falle der GD mongoloid dar.

Auch das Ausmaß einer Organbeteiligung kann für eine Unterscheidung zwischen beiden Krankheitsbilder herangezogen werden. Zwar sind für beide Erkrankungen Herzfehler und Hörstörungen beschrieben, allerdings sind Art und Weise der kardialen Beteiligung in beiden Fällen verschiedenen. Beim FAS sind ungefähr ein Drittel der Kinder von einem angeborenen Herzfehler betroffen, wohingegen 70 Prozent der Kinder mit einer GD an einer progressiven Herzerkrankung leiden, die vor allem die Herzklappen betrifft, wobei es in vielen Fällen zu einer zunehmenden Verdickung und Dilatation des Herzens mit konsekutiver Herzinsuffizienz und frühem Tod kommt.

Weitere Organsysteme, die bei der GD betroffen sind, umfassen das respiratorische System, die Haut und die Leber und sind Ausdruck eines lysosomalen Speicherdefektes, der der Erkrankung zu Grunde liegt. So sind für die GD Trachealstenosen, rezidivierende Infektionen, Hepatomegalie und eine Verdickung der Haut beschrieben. Das Urogenitalsystem ist, im Gegensatz zum FAS, bei der GD *nicht* betroffen.

Besonders eindrücklich sind die für die GD typischen kleinen und breiten Hände und Füße der Betroffenen sowie die fortschreitenden Gelenkkontrakturen, die zu Bewegungseinschränkungen vor allem der Hand-, Fuß- und Ellenbogengelenke führen. Fast alle Patienten zeigen einen Zehenspitzenengang, der Folge dieser Kontrakturen ist. Röntgenologisch lassen sich im Falle der GD viele weitere Befunde feststellen, die für das FAS in dieser Form *nicht* beschrieben sind wie zum Beispiel Zapfenepiphysen, verzögertes Knochenalter, verkürzte, plumpe Röhrenknochen, eiförmige Wirbelkörper und kleine Epiphysen des Femurkopfes. Auch eine verdickte Haut ist typisch für die GD.

Das FAS ist dagegen mit Merkmalen wie anormalen Handfurchen, muskulärer Hypotonie und reduziertem subkutanem Fettgewebe assoziiert, die für die GD *nicht* beschrieben sind.

Weitere wesentliche Unterschiede bestehen in der Nichtbeteiligung des Nervensystems, den fehlenden Verhaltensauffälligkeiten sowie einer normalen Intelligenz bei der GD, die wiederum mit einer frühen Mortalität einhergeht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die GD und das FAS durchaus Parallelen wie Kleinwuchs und faziale Dismorphien zeigen, insgesamt betrachtet allerdings zahlreiche bedeutende Unterschiede zwischen beiden Krankheitsbildern bestehen, sodass eine Differenzierung leicht möglich sein sollte. In diesem Zusammenhang sind Hinweise auf eine GD Organanomalien als Folge der lysosomalen Einschlüsse, ein glücklicher Gesichtsausdruck, volle Wangen, ein rundes Gesicht, mongoloide Lidachsen, verdickte Haut, Kontrakturen, ein typischer Zehenspitzenengang, normale Intelligenz, fehlende Verhaltensauffälligkeiten und eine frühe Mortalität. Durch eine Biopsie und typische röntgenologische Befunde lässt sich die klinische Verdachtsdiagnose weiter stützen und durch den Nachweis einer Mutation im ADAMTSL2- oder FBN1-Gen schließlich sichern.

6.10 Hallermann-Streiff-Syndrom (HSS)

6.10.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das HSS ist ein sehr seltenes, sporadisch auftretendes Fehlbildungssyndrom mit unbekannter Ursache, das in erster Linie mit einer Dyskranie, einer typischen vogelartigen Fazies, okulären und dentalen Anomalien, Hypotrichose, Hautatrophie und proportioniertem Minderwuchs einhergeht (Francois, 1958; Hallermann, 1948; Streiff, 1950).

Das HSS ist unter der MIM-Nummer 234100 gelistet.

Alternative Bezeichnungen, die in der Literatur zu finden sind, umfassen Vogelkrankheit, Hallermann-Streiff-François-Syndrom, Okulomandibulodyskranie mit Hypotrichosis sowie François' dyscephalic syndrome in der französischen und Oculomandibulofacial Syndrome oder Oculomandibulodyscephaly with hypotrichosis in der englischen Literatur.

Es ist eine schwerwiegende, letale Unterform des HSS beschrieben, die mit dünnen, langen Knochen und ungenügend ossifizierten Schädelknochen einhergeht, allerdings ist nicht abschließend geklärt, ob es sich hierbei nicht doch um ein eigenständiges Krankheitsbild, der autosomal-rezessiv vererbten Osteokraniostenose, handelt (Dennis, Fairhurst & Moore, 1995).

6.10.2 Historie

Die Erstbeschreibung des HSS erfolgt wahrscheinlich im Jahre 1893 durch Aubry, wenn auch nicht mitsamt seiner vollständigen Symptomatik (Cohen, 1991).

Hallermann (1948) und Streiff (1950) beschreiben erstmals Patienten mit Dyszephalie, das heißt einer abweichenden Kopfform, einem vogelartigen Gesicht, angeborenen Katarakten und Mikrophthalmie und grenzen das Syndrom von ähnlichen Krankheitsbildern wie Progerie und Dysostosis mandibulofacialis ab.

Ullrich und Fremery-Dohna sind 1953 schließlich die Ersten, die das HSS als eigenständiges Syndrom identifizieren (Sharp & Kopel, 1970). Francois (1958) beobachtet ähnliche Fälle mit zusätzlichen Merkmalen wie Hypotrichose, Hautatrophie, dentalen Anomalien und Kleinwuchs.

6.10.3 Epidemiologie

Das HSS ist sehr selten mit ungefähr 150 beschriebenen Fällen weltweit (Kunze, 2010). Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen (Francois, 1982).

6.10.4 Pathogenese

Der unverwechselbare Phänotyp des HSS spricht für eine genetische Ursache, die allerdings bisher unbekannt ist (David, Finlon, Genecov & Argenta, 1999). Es wurden normale Chromosomen und Karyotypen gefunden (Forsius & Delachapelle, 1964). Die Mutmaßungen bezüglich eines Vererbungsmodus reichen von autosomaler Rezessivität über autosomale Dominanz zu Pseudodominanz (Kunze, 2010). Die meisten Fälle treten sporadisch auf und bisher sind fünf gesunde Kinder betroffener Eltern beschrieben (Cohen, 1991; Kunze, 2010).

6.10.5 Symptomatik

Francois identifiziert zum einen die sieben Hauptmerkmale (1) Dyszephalie und vogelartiges Gesicht, (2) dentale Anomalien, (3) proportionierter Minderwuchs, (4) Hypotrichose, (5) Hautatrophie, (6) bilaterale Mikrophthalmie und (7) bilaterale angeborene Katarakte, sowie zum anderen fünf „negative Zeichen“, die beim HSS fehlen und die Unterscheidung zu anderen Syndromen erleichtern sollen (Francois, 1958). Beim HSS *fehlen* demnach (1) Anomalien der Ohren, (2) Lidspaltenanomalien, (3) muskuläre Atrophie, chronische Arthritis oder prämatüre Arteriosklerose, (4) Nagelhypoplasien und (5) mentale Retardierung (Francois, 1958). Weitere assoziierte Befunde listet die folgende Tabelle auf. Die beim HSS auftretenden Symptome werden im Folgenden erläutert.

Merkmal	Häufigkeit
Dyszephalie und vogelartiges Gesicht	98-99%
dentale Anomalien	80-85%
proportionierter Minderwuchs	45-68%
Hypotrichose	80-82%
Hautatrophie	68-70%
bilaterale Mikrophthalmie	78-83%
bilaterale kongenitale Katarakte	81-90%

Tabelle 11: Hauptmerkmale des HSS und ihre Häufigkeiten (Cohen, 1991; Francois, 1958)

<u>ophthalmologische Befunde:</u> blaue Skleren, antimongoloide Lidachsen, Kolobom des unteren Augenlides, leichte Ptose, blasse Papille, Irisatrophie, Aphakie (Fehlen der Linse), amorphe retrokristalline Membran, posteriore Synechien, Strabismus convergens, einseitiger Strabismus divergens, Pendelnystagmus, Glaukom, Spontanruptur kongenitaler Katarakte, Fuchs-Heterochromie, Enophthalmus, Epikanthus, Hypoplasie der Puncta lacrimalia
<u>kraniofaziale Befunde:</u> flache Sella, Malarhypoplasie, nach vorne verlagertes Kiefergelenk, hoher gebogener Gaumen, Mikrostomie, Vorwölbung der Stirn oder des Hinterhauptes, Hydrozephalie
<u>muskuloskelettale Befunde:</u> verringertes subkutanes Fettgewebe, unterentwickelte Muskulatur, Skoliose, Lordose, abstehende Schulterblätter, Spina bifida, Osteoporose, Zeichen spinaler Dysraphien, Syndaktylien, Hüftschmerz, überstreckbare Gelenke, Pectus carinatum, Pectus excavatum
<u>neurologische Befunde:</u> Neurofibromatose, Epilepsie
<u>kardiale Befunde:</u> Pulmonalstenose, Atriumseptumdefekte, persistierender Ductus arteriosus, Fallot-Tetralogie
<u>dermatologische Befunde:</u> kaum axilläre und Schambehaarung, Vitiligo, Livedo
<u>endokrinologische Befunde:</u> Immundefizienz mit Hypoparathyreoidismus, Hypophysen-Unterfunktion
<u>entwicklungspsychologische Befunde:</u> milde bis schwere mentale Retardierung
<u>urogenitale Befunde:</u> Kryptorchismus, Hypogenitalismus, Doppelureteren, Uterus subseptus, Hypospadie, Klitorishypertrophie
<u>respiratorische Befunde:</u> obstruktive Schlafapnoe, Tracheomalazie, rezidivierende Pneumonien

Tabelle 12: Weitere Merkmale des HSS (David et al., 1999)

Wachstum

In 64 Prozent der Fälle ist das Geburtsgewicht normal und in den restlichen 36 Prozent kommt es zu Frühgeburt und/oder einem niedrigen Geburtsgewicht (Suzuki, Fujii & Fukuyama, 1970). Proportionaler Minderwuchs wird in 45 bis 68 Prozent der Fälle beobachtet (Francois, 1982). Frauen werden durchschnittlich 152,4 Zentimeter groß und Männer 2,5 bis fünf Zentimeter größer (Steele & Bass, 1970).

Kraniofaziale Merkmale

Das HSS geht in fast allen Fällen mit Dyszephalie und einem vogelartigen Gesicht einher (Cohen, 1991). Das typische HSS-Gesicht ist so charakteristisch, dass meist eine Blickdiagnose möglich ist (Cohen, 1991).

Das Gesicht ist klein mit einer dünnen, sich zunehmend schnabelartig verändernden Nase und fliehendem Kinn (Retrognathie) (Sclaroff & Eppley, 1987). Es besteht eine Tendenz zu Septumdeviationen (Blodi, 1957; Ponte, 1962).

Es liegt eine Dyskranie, also eine anormale Schädelform, vor mit Stirn- oder Parietalvorwölbung, Brachyzephalie, Skaphozephalie, milder Mikrozephalie, kleinen Orbitae, Mikrognathie, Malarhypoplasie, Hydrozephalie und verzögertem Schluss der Fontanellen und Schädelnähte sowie Dehiszenz der Suturae (Barrucand et al., 1978; Francois, 1982).

Der Schädelknochen ist typischerweise ungenügend ossifiziert und dünn, häufig mit einer erhöhten Anzahl an sogenannten Wormschen Knochen oder auch Schaltknochen genannt (David et al., 1999). Dabei handelt es sich um zusätzliche Knochen innerhalb einer Schädelnaht, die eine anatomische Variante und für sich allein genommen *keine* Fehlbildung darstellen. Darüber hinaus sind eine Platybasie, das heißt eine Abplattung der Schädelbasis, und eine eingedrückte Sella turcica beschrieben (David et al., 1999). Die Falx cerebelli kann kalzifiziert sein (Cohen, 1991).

Die Nasenknochen sind ungewöhnlich prominent ausgeprägt, was zu der typischen schnabelartigen Erscheinung führt (David et al., 1999).

Röntgenologisch lassen sich eine Hypoplasie des Unterkiefers mit stumpfen und nach oben verlagerten Mandibularwinkeln, sowie um ungefähr zwei Zentimeter nach frontal verlagerte Temporomandibulargelenke nachweisen (Christian et al., 1991). Außerdem kann eine zentrale Spaltung oder ein Grübchen der Mandibula, eine Hypoplasie der Rami mandibulae oder der Fossa sowie eine Agenesie der Kondylen auftreten (Francois, 1958).

Der Gaumen kann hoch und eng und die Nasennebenhöhlen können verkleinert sein (Falls & Schull, 1960). Eine Mikrostomie mit sekundärer Glossoptose (Rückverlagerung der Zunge in den Rachen) tritt in zehn Prozent der Fälle auf (Judge & Chakanovskis, 1971).

Aufgrund der kraniofazialen Anomalien kommt es häufig zu einer Einengung der oberen Atemwege, die sich sowohl in respiratorischen Problemen als auch Fütterungsschwierigkeiten äußern kann (David et al., 1999).

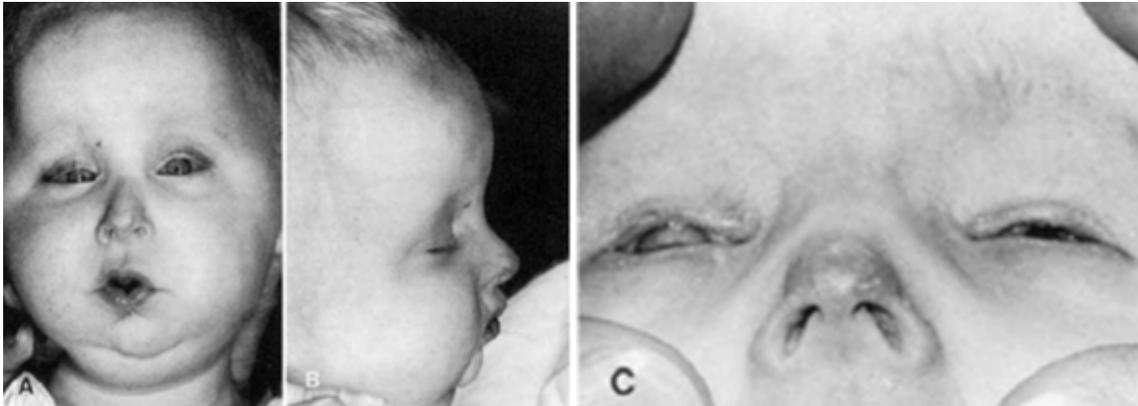


Abbildung 25: Faziale Merkmale bei einem HSS I – Sechs Wochen alter Patient (Cohen, 1991)



Abbildung 26: Faziale Merkmale bei einem HSS II – Gleicher Patient wie in Abbildung 25 mit einem Jahr (ganz links), mit dreieinhalb Jahren (Mitte links) und mit 18 Jahren (Mitte rechts, ganz rechts) (Cohen, 1991)

Okuläre Anomalien

Die häufigsten okulären Anomalien, die auch Francois (1958) bereits als Hauptmerkmale deklariert, sind ein angeborener Katarakt (81 bis 90 Prozent), der sich oft spontan zurückbildet, sowie eine variabel ausgeprägte Mikrophthalmie (78 bis 83 Prozent) (Barrucand et al., 1978; Carles-Mermet, 1979).

Weitere pathologische Befunde umfassen in absteigender Häufigkeit einen Nystagmus (32 bis 45 Prozent), Strabismus (33 bis 37 Prozent), blaue Skleren (22 bis 31 Prozent), Fundusanomalien (18 bis 22 Prozent), Bindehautanomalien (elf Prozent), Hornhautanomalien (neun bis 14 Prozent), antimongoloide Lidachsen (zwölf bis 13 Prozent), intraokuläre Hypertension (sieben bis elf Prozent), Irisatrophie (zehn bis 14

Prozent), Glaskörperdegeneration (acht Prozent), Augenlidanomalien (sechs Prozent), Iriskolobome (fünf Prozent), persistierende Pupillarmembran (fünf Prozent), Enophthalmus (2,5 bis vier Prozent), Epikanthus (zwei bis vier Prozent), Kolobom der Papille (ein Prozent), Kolobom der Choroidea (ein Prozent), Ptose (ein bis drei Prozent), Hypoplasie der Puncta lacrimalia (zwei Prozent) und epibulbäre Tumoren (ein Prozent) (Barrucand et al., 1978; Carles-Mermet, 1979).

Aufgrund der fehlgebildeten Augen kommt es meist zu einer starken Sehbehinderung oder sogar zu Blindheit (Kunze, 2010).

Dentale Anomalien

Dentale Anomalien sind mit 80 bis 85 Prozent ein häufiges Merkmal und umfassen Neugeborenenzähne, persistierende Milchzähne, partielle Anodontie (Nichtanlage permanenter Zähne), überzählige, hypoplastische und malformierte Zähne sowie Malokklusion, einen offenen Biss und schwerwiegende, frühzeitige Karies (Christian et al., 1991; Cohen, 1991).



Abbildung 27: Dentale Anomalien bei einem HSS (links und Mitte) (David et al., 1999; Tuna, Sulun, Rosti & El Abdalla, 2009) - Frontalwärtsverlagerung der Temporomandibulargelenke (rechts) (David et al., 1999)

Muskuloskelettale Anomalien

Radiologisch lässt sich eine lineare Wachstumsverzögerung mit dünnen und langen Extremitäten- und Rippenknochen nachweisen (David et al., 1999). Seltener liegen eine generalisierte Osteoporose, Syndaktylien, Lordose, Skoliose, Anomalien der Halswirbelsäule, Platyspondylie (Abflachung von Wirbelkörpern), Spina bifida, Scapula alata, kleine Clavicula-Knochen, Anomalien von Radius und Ulna, Coxa valga und bilaterale Hüftluxation vor (Christian et al., 1991; Friede et al., 1985). Darüber hinaus sind Thoraxdeformitäten wie Pectus excavatum, Pectus carinatum und ein

anormal kleiner Thoraxdurchmesser beschrieben (Christian et al., 1991; Friede, Lopata, Fisher & Roesenthal, 1985; Kunze, 2010).

Kutane Anomalien

Patienten mit einem HSS können an generalisierten dermatologischen Anomalien leiden (Francois & Viktoria-Troncoso, 1981). Histologisch lassen sich ein mangelnder Zusammenhalt der kollagenen Fasern und eine Fragmentation der elastischen Fasern im Gewebe feststellen (Francois & Viktoria-Troncoso, 1981). Histochemische Untersuchungen zeigen eine Reduktion von Mukopolysacchariden in der Haut, unzureichende Sulfatierung der Mukopolysaccharide, Elastinverlust in bestimmten Regionen und eine Akkumulation von unregelmäßig verteiltem Elastin in anderen Regionen (Francois & Viktoria-Troncoso, 1981). Beim HSS scheint also der Metabolismus der Glykoproteine gestört zu sein.

Hypotrichose, vor allem der Kopfhaut, Augenbrauen und Wimpern, tritt in 80 bis 82 Prozent der Fälle auf (Barrucand et al., 1978; Golomb & Porter, 1975; Suzuki et al., 1970). Alopezie ist besonders ausgeprägt in den frontalen und okzipitalen Regionen, vor allem entlang der Schädelnähte (Sugar, Bigger & Podos, 1971).

Die Raster-Elektronenmikroskopie zeigt ein Fehlen oder eine anormale Entwicklung der äußersten Haarschicht (Cuticula) in den Haarschäften (Golomb & Porter, 1975).

Kutane Atrophie (68 bis 70 Prozent) ist weitestgehend auf die Kopfhaut und Nasenregion beschränkt, wobei die Haut an diesen Stellen dünn und gespannt ist und eine deutliche Venenzeichnung aufweist (Barrucand et al., 1978).

Darüber hinaus sind Vitiligo (auch Weißfleckenkrankheit) und Livedo beschrieben (Francois, 1958).

Kardiale Anomalien

Im Zusammenhang mit dem HSS sind verschiedene Herzfehler wie eine Pulmonalstenose, Atriumseptumdefekte, Ventrikelseptumdefekte, ein persistierender Ductus arteriosus und eine Fallot-Tetralogie beschrieben, wobei die Häufigkeit mit insgesamt 4,8 Prozent angegeben wird (Dinwiddie, Gewitz & Taylor, 1978).

Urogenitale Anomalien

Dokumentierte Auffälligkeiten des Urogenitaltraktes umfassen Hypogonitalismus, Kryptorchismus, Hypospadie, Doppelureteren, Klitorishypertrophie, Uterus subseptus, Asymmetrie und Atrophie der Brust, sowie spärliche Axillar- und Schambehaarung (Barrucand et al., 1978; Falls & Schull, 1960; Francois, 1958; Kunze, 2010).

Respiratorische Komplikationen

Die kraniofazialen Anomalien führen häufig zu engen oberen Atemwegen und diese wiederum bedingen respiratorische Komplikationen (Cohen, 1991). Schwerwiegende Komplikationen umfassen frühe, unter Umständen tödliche, Lungenentzündungen, respiratorische Insuffizienz, obstruktive Schlafapnoe und ein erhöhtes Anästhesierisiko, wobei es sich hierbei um Einzelfallbeschreibungen handelt und die Häufigkeit dieser Merkmale unbekannt ist (Cohen, 1991).

Eine obstruktive Schlafapnoe kann sowohl als milde als auch lebensbedrohliche Form ausgeprägt sein und sich in Gedeih- und Wachstumsstörungen, systemischer Hypertension, kardiorespiratorischer Insuffizienz und neurologischen Schäden äußern (Cohen, 1991).

Cohen (1991) weist dringlich darauf hin, dass jeder HSS-Patient, der schnarcht und/oder Tagesmüdigkeit, egal welchen Ausmaßes, zeigt, umgehend einer Schlafdiagnostik zugeführt werden sollte, um angemessen diagnostiziert werden zu können und um Spätschäden zu vermeiden.

Da eine Operation bei Patienten mit einem HSS aufgrund der Herzfehler, der ophthalmologischen und der mandibulären Anomalien nicht unwahrscheinlich ist, kommt dem Verständnis des erhöhten Anästhesierisikos eine besondere Bedeutung zu (David et al., 1999). Aufgrund von Mikrognathie, Mikrostomie, engen oberen Atemwegen, angeborenen Zähnen, Dislokalisierung der Temporomandibulargelenke, hypoplastischer Nase, Septumdeviation, hohem, gebogenen Daumen, nach vorne verlagerter Glottis, nach hinten verlagerter Trachea sowie Malokklusion können eine Laryngoskopie und eine endotracheale Intubation schwer durchführbar sein (David et

al., 1999). Aus diesem Grund müssen etwaige Vorhaben mitsamt ihrer möglichen Komplikationen auf das Gründlichste vorbereitet werden (David et al., 1999).

Eine Tracheomalazie kann zu chronischer Ateminsuffizienz, zu biventrikulärem Herzversagen und zum Tode führen (Kunze, 2010).

Neurologische Anomalien

Gelegentlich werden Hyperaktivität, Choreoathetose, Neurofibromatose und Gran-Mal-Epilepsie beobachtet (Crevits et al., 1977; Falls & Schull, 1969; Judge & Chakanovskis, 1971; Kunze, 2010).

Kognition und Verhalten

Die geistige Entwicklung ist in der Regel normal, allerdings findet sich in 15 Prozent der Fälle eine mentale Retardierung (Suzuki et al., 1970). Spezifische Verhaltensauffälligkeiten sind *nicht* beschrieben.

Weitere Merkmale

Weiterhin sind eine Immundefizienz, ein Hypoparathyreodismus und eine Hypophysen-Unterfunktion dokumentiert (David et al., 1999).

6.10.6 Diagnostik

Die Diagnose wird auf Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes gestellt. Hilfreich sind in diesem Zusammenhang die von Francois (1958) aufgestellten Hauptkriterien sowie die fünf „negativen Zeichen“ (siehe oben: Symptomatik). Röntgenologische Auffälligkeiten können die Diagnose weiter stützen. Die folgende Tabelle stellt die für das HSS dokumentierten röntgenologischen Merkmale dar.

<u>charakteristische Merkmale:</u> hypoplastische Rami mandibulae, Agenesie der Condyli mandibulae, Frontalwärtsverlagerung der Temporomandibulargelenke
<u>weitere Merkmale:</u> Brachyzephalie, verzögerter Schluss der Fontanellen, weite Schädelnähte, frontale oder parietale Vorwölbung, dünne Schädelknochen, Schaltknochen, Platybasie, eingedrückte Sella turcica, kleine Orbitae, Malarhypoplasie, Mikrognathie, stumpfer Angulus mandibulae, fehlende permanente Zähne persistierende Milchzähne, dünne, grazile Röhrenknochen
<u>gelegentliche Merkmale:</u> Kalzifikation der Falx cerebelli, Skaphozephalie, Anomalien der Halswirbel, hochstehende Schulterblätter, Lordose, Skoliose, Spina bifida, Osteoporose, Platyspondylie, Syndaktylie

Tabelle 13: Röntgenologische Merkmale bei einem HSS (Friede et al., 1985; Kurlander, Lavy & Campbell, 1966)

Ein Beweis im Sinne eines genetischen Nachweises gibt es für das HSS aufgrund der ungeklärten Ursache *nicht*.

Ist die Diagnose gestellt, sollte eine umfassende Diagnostik aller beim HSS betroffenen Bereiche durchgeführt werden, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können.

Da eine genetische Ursache vermutet wird, sollten auch die Familienmitglieder einer klinischen Untersuchung zugeführt werden.

Vom HSS sind verschiedene Differenzialdiagnosen abzugrenzen wie *Progerie* und andere *progeroide Syndrome*, das heißt monogen vererbte Erkrankungen mit vorzeitiger Alterungssymptomatik, wie die Hutchinson-Gilford-Progerie, das Werner-Syndrom, das Wiedemann-Rautenstrauch-Syndrom und die Akromandibuläre Dysplasie sowie das Seckel-Syndrom, die Mandibulofaziale Dysostose, die cleidocraniale Dysplasie, die Pyknodysostose, die okulodentoossäre Dysplasie und die Osteokraniostenose (Cohen, 1991; David et al., 1999; Kunze, 2010).

6.10.7 Therapie

Sobald die Diagnose aufgrund der klinischen Symptomatik und den radiologischen Befunden gestellt ist, sind therapeutische Maßnahmen vor allem auf das Atemwegs-Management, die ophthalmologische Behandlung und die Korrektur von kraniofazialen Anomalien ausgerichtet (David et al., 1999).

Im Rahmen der respiratorischen Komplikationen ist die Therapie abhängig von Typ und Ausmaß einer respiratorischen Obstruktion, Alter des Patienten und der persönlichen Präferenz und beinhaltet eine Tracheostomie, eine operative Korrektur von Mandibula, Kinn, Nase, Zungenbein und Gaumen, eine Tonsillektomie sowie eine operative Verkleinerung der Zunge (Cohen, 1991). Nicht-operative Maßnahmen sind CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure), Gewichtsreduktion, Medikation, Zervikalstütze und Anpassung der Schlafposition (Cohen, 1991).

Okuläre Anomalien, vor allem angeborene Katarakte, sollten, trotz des Komplikationsrisikos und der möglichen Spontanremission, so früh wie möglich

operiert werden, um einen Sehverlust zu verhindern (Bitoun, Timsit, Trang & Benady, 1992; Ronen, Rozenmann, Isaacson, Amit & Bier, 1979).

Zur Behandlung der dentalen Anomalien sind Präventionsprogramme einschließlich Fluoridierung, Fissurenversiegelung und Schulung des Patienten in Zahnhygiene von großer Bedeutung. Neugeborenenzähne müssen entfernt werden, wenn sie Fütterungsschwierigkeiten bereiten und Prothesen können fehlende Zähne ersetzen sowie eine Malokklusion verbessern (David et al., 1999). Sind diese Maßnahmen nicht ausreichend, kann eine kieferorthopädische Korrektur versucht werden (David et al., 1999).

Ästhetische Rekonstruktionen gestalten sich aufgrund der weichen, dünnen Haut und der Neigung zu Narbenbildung oftmals als schwierig (David et al., 1999).

6.10.8 Prognose

Die Prognose ist in erster Linie vom Management der respiratorischen Komplikationen sowie der ophthalmologischen Behandlung abhängig. Es sind verschiedene Fälle beschrieben, bei denen betroffene Eltern gesunde Kinder zur Welt bringen (Kunze, 2010).

6.10.9 Gegenüberstellung: HSS und FAS

Stellt man das HSS dem FAS gegenüber, weisen zwar beide Syndrome gemeinsame Merkmale auf, allerdings ist die Fazies beim HSS im Sinne einer Blickdiagnose so charakteristisch, dass eine Verwechslung so gut wie unmöglich ist.

Beide Syndrome sind durch Kleinwuchs gekennzeichnet, der im Falle des FAS dysproportioniert und beim HSS proportioniert ausgeprägt ist. Ebenso können im Neugeborenenalter in beiden Fällen Fütterungsschwierigkeiten bestehen, die beim HSS durch enge obere Atemwege bedingt sind und im Gegensatz zum FAS zusätzlich mit einer Reihe von respiratorischen Schwierigkeiten wie obstruktiver Schlafapnoe, respiratorischer Insuffizienz, rezidivierenden Pneumonien und einem erhöhtem Anästhesierisiko einhergehen.

Vergleicht man die kraniofaziale Beschaffenheit beider Krankheitsbilder miteinander, können in beiden Fällen eine Mikrozephalie, Retrognathie, Mikrognathie,

Mikrophthalmie, eine vorgewölbte Stirn, ein Epikanthus, antimongoloide Lidachsen, spärlich ausgeprägte Augenbrauen, Ptose, Strabismus, Kolobome, Katarakte, Nystagmus, Fundusanomalien und ein hoher Gaumen auftreten, wobei Mikrophthalmie und kongenitale Katarakte vor allem für das HSS charakteristisch sind und bei diesem wesentlich häufiger vorkommen.

Die typische vogelartige Fazies mit der schnabelartigen Nase, die Dyskranie sowie die Vielzahl an dentalen Anomalien beim HSS sind sicherlich die hilfreichsten kraniofazialen Merkmale für eine sichere Unterscheidung. Anders als beim FAS, bei dem sich die fazialen Merkmale im Verlauf typischerweise verflüchtigen, wird die Nasenform beim HSS mit dem Alter noch markanter. Zwar kommen auch beim FAS Schädelanomalien in Form von Mikrozephalie, Mikrognathie und vorgewölbter Stirn vor, allerdings sind diese beim HSS sehr viel ausgeprägter und auffälliger. Hier kann auch die Röntgendiagnostik einen wertvollen Beitrag leisten und für das HSS charakteristische Symptome wie eine Mandibula-Hypoplasie, nach vorne verlagerte Temporomandibulargelenke, dünne Schädelknochen und Schaltknochen darstellen.

Auch die dentalen Anomalien sind beim HSS wesentlich gravierender ausgeprägt. Zwar kommen auch beim FAS kleine Zähne mit vergrößerten Zahnzwischenräumen und unregelmäßigem Zahnschmelz mit resultierender Karies vor, allerdings sind für das HSS außerdem angeborene Zähne, persistierende Milchzähne, fehlende, überzählige und hypoplastische Zähne, Malokklusion sowie frühzeitige und schwerwiegende Karies dokumentiert. Eine Mikrostomie mit sekundärer Glossoptose ist für das HSS, *nicht* aber für das FAS beschrieben.

In beiden Fällen können ophthalmologische Anomalien vorkommen, wobei auch diese beim HSS schwerwiegender und weitreichender in Erscheinung treten.

Das HSS geht im Gegensatz zum FAS *nicht* mit einem auffälligen Philtrum, Lidspaltenanomalien, Haaraufstrich im Nacken, Hypertelorismus oder Anomalien der Ohren einher.

Beide Syndrome sind mit Organanomalien vergesellschaftet, allerdings treten Herzfehler bei einem Drittel der FAS-Kinder auf und sind mit einer Häufigkeit von 4,8 Prozent beim HSS ein seltenes Merkmal. Urogenitalfehlbildungen können bei beiden

Syndromen vorkommen, Hörstörungen sind nur für das FAS beschrieben. Das HSS geht dagegen zusätzlich mit respiratorischen, kutanen und endokrinologischen Auffälligkeiten wie Immundefizienz, Unterfunktion von Nebenschilddrüse und Hypophyse einher. Die respiratorischen Merkmale ergeben sich aus der Dyskranie, die zu engen oberen Atemwegen führt. Die Haut kann beim HSS vor allem auf dem Kopf und im Bereich der Nase atrophisch und gespannt sein sowie mit deutlicher Venenzeichnung einhergehen. Zusätzlich sind Vitiligo und Livedo für das HSS beschrieben.

Im muskuloskelettalen Bereich zeigen die beiden Krankheitsbilder bis auf Hüft- und Wirbelsäulenanomalien *keine* Gemeinsamkeiten. Anormale Handfurchen, kurze oder abgeknickte Finger sind ausschließlich für das FAS beschrieben, wohingegen beim HSS vor allem lange, dünne Knochen der Extremitäten und Rippen und Thoraxdeformitäten bestehen.

Neurologische Beeinträchtigungen kommen beim HSS, im Gegensatz zum FAS, als Einzelfallbeschreibungen eher selten vor. HSS-Kinder sind in der Regel normal intelligent, nur in 15 Prozent der Fälle liegt eine mentale Retardierung vor, was einen deutlichen Unterschied zum FAS darstellt, bei dem für gewöhnlich eine milde bis schwere geistige Retardierung sowie verschiedenste Verhaltensanomalien vorliegen.

Es lässt sich also festhalten, dass das HSS und FAS allein aufgrund der kraniofazialen Erscheinung (vogelartige Fazies mit schnabelartiger Nase) augenblicklich zu unterscheiden sind. Hinzu kommt die Tatsache, dass das HSS meist mit normaler Intelligenz und normalem Verhalten einhergeht. In diesem Zusammenhang sind weitere Hinweise auf ein HSS schwerwiegendere dentale und ophthalmologische Anomalien einschließlich ausgeprägter Karies beziehungsweise Mikrophthalmie und angeborene Katarakte, Dyskranie, respiratorische Komplikationen als Folge der engen oberen Atemwege, typische röntgenologische Befunde (Mandibula-Hypoplasie, nach anterior verlagerte Temporomandibulargelenke, dünne Schädelknochen und Schaltknochen, lange und dünne Knochen der Extremitäten und Rippen), Thoraxdeformitäten, atrophische Haut und endokrinologische Auffälligkeiten. Organanomalien und neurologische Auffälligkeiten kommen beim HSS dagegen sehr selten vor. Aufgrund der ungeklärten Ursache bleibt das HSS eine Ausschlussdiagnose.

6.11 Kabuki-Syndrom (KS)

6.11.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Kabuki-Syndrom ist ein genetisches, autosomal-dominantes Krankheitsbild, das in erster Linie durch typische faziale Merkmale, skelettale und dermatoglyphische Anomalien, mentale Retardierung und postnatalen Kleinwuchs sowie weitere strukturelle und funktionelle Anomalien gekennzeichnet ist (Adam, Hudgins & Hannibal, 2011; Niikawa et al., 1988).

Das KS ist unter der MIM-Nummer 147920 gelistet.

Alternative Bezeichnungen, die in der Literatur verwendet werden, sind Kabuki-Make-up-Syndrom und Niikawa-Kuroki-Syndrom.

6.11.2 Historie

1969 beschreibt der japanische Genetiker Norio Niikawa ein Kind mit einzigartigen fazialen Merkmalen, mentaler Retardierung sowie weiteren Anomalien und präsentiert die Ergebnisse verschiedener Patienten mit ähnlichen Befunden zehn Jahre später (1979) auf der ersten japanischen Dysmorphologie-Konferenz, an der auch der Mediziner Yoshikazu Kuroki teilnimmt, der die Symptomkombination wiedererkennt, da er ebenfalls entsprechende Patienten gesehen hatte (Matsumoto & Niikawa, 2003).

1981 veröffentlichen Niikawa und Kuroki unabhängig voneinander eine offizielle Erstbeschreibung des Krankheitsbildes (Kuroki et al., 1981; Matsumoto & Niikawa, 2003; Niikawa, Matsuura, Fukushima, Ohsawa & Kajii, 1981). Niikawa gibt dem KS schließlich seinen Namen in Anlehnung an die charakteristische Schminkart der Kabuki-Schauspieler des traditionell japanischen Theaters (Matsumoto & Niikawa, 2003). Die Bezeichnung Make-up-Syndrom ist zu vermeiden, da sie möglicherweise von betroffenen Familien als anstößig empfunden wird (Hughes & Davies, 1994).

2010 können Ng et al. eine Mutation im KMT2D-Gen (ehemals MILL2-Gen) als Hauptursache für das KS identifizieren. Diese Mutation kann in ungefähr 70 Prozent der Fälle nachgewiesen werden (Hannibal et al., 2011). 2013 wird eine weitere Genmutation (KDM6A) mit dem KS in Verbindung gebracht, die bisher bei sechs Patienten detektiert werden konnte (Miyake et al., 2013).

6.11.3 Epidemiologie

Das KS ist ein seltenes Krankheitsbild. Die Inzidenz in Japan wird auf 1/32000 geschätzt, wobei die Dunkelziffer höher liegen mag (Niikawa et al., 1988). Für Australien und Neuseeland wurde eine minimale Geburtsinzidenz von 1:86000 errechnet (White et al., 2004). Obwohl seit der offiziellen Erstbeschreibung im Jahre 1981 zumeist japanische Patienten beschrieben wurden, kommt das KS in allen ethnischen Gruppen vor (Adam & Hudgins, 2005). Es existieren Berichte aus Nordeuropa, Brasilien, den Philippinen, Vietnam, Arabien, Ostindien, China, Mexiko, Afrika, Australien und Neuseeland, wobei davon auszugehen ist, dass die Prävalenz außerhalb Japans vermutlich genauso hoch liegt (Adam & Hudgins, 2005). Bisher wurden weltweit über 350 Fälle dokumentiert (Kasdon & Fox, 2012).

Beide Geschlechter scheinen gleichermaßen betroffen zu sein (Niikawa et al., 1988).

6.11.4 Pathogenese

In der Mehrzahl der Fälle (ungefähr 70 Prozent) wird das KS durch eine Mutation im KMT2D-Gen auf Chromosom 12q12-q14 (ehemals MILL2: mixed lineage leukemia 2) ausgelöst und folgt dann einem autosomal-dominanten Erbgang (Ng et al., 2010).

Bei drei von 32 Betroffenen mit einer klinischer Diagnose eines KS, bei denen *keine* Mutation im KMT2D-Gen nachgewiesen werden konnte, fand man Mutationen im KDM6A-Gen auf Chromosom Xp11.3 (Miyake et al., 2013). Insgesamt wurden bisher sechs Patienten mit einer Mutation im KDM6A-Gen beschrieben und in allen Fällen handelte es sich um Neumutationen (Adam et al., 2011).

KMT2D und KDM6A sind bisher die einzigen Gene, von denen man weiß, dass sie in mutiertem Zustand das KS auslösen können. Da in 30 Prozent der Fälle *keine* Mutation nachzuweisen ist, nimmt man eine Lokus-Heterogenität für das KS an und es bleibt abzuwarten, ob in Zukunft weitere ursächliche Gene identifiziert werden können (Bögershausen & Wollnik, 2013).

Es sind keine weiteren Phänotypen neben dem KS bekannt, die mit Mutationen im KMT2D- oder KDM6A-Gen assoziiert sind (Adam et al., 2011). In beiden Fällen kommt es zu einer Haploinsuffizienz des jeweiligen Gens (Adams et al., 2011).

Verschiedene Beobachtungen lassen eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation für das KS vermuten. So sind die folgenden zehn Merkmale häufiger bei Betroffenen *mit* einer Mutation im KMT2D-Gen manifest: gebogene Augenbrauen, blaue Skleren, eine breite Nasenwurzel, eine eingesunkene Nasenspitze, große dysplastische Ohren, eine dünne Ober- und dicke Unterlippe, Kleinwuchs, überstreckbare Gelenke, intellektuelle Behinderung und häufige Infektionen (Makrythanasis et al., 2013). Betroffene *mit* einer Mutation weisen außerdem häufiger den charakteristischen fazialen Kabuki-Phänotypen auf, was allerdings auch damit zusammenhängen kann, dass es sich bei den anderen Fällen Fehldiagnosen handelt (Adam et al., 2011). Für gewöhnlich sind die Patienten *mit* einer Mutation häufiger von Nierenanomalien, Fütterproblemen, prämaturer weiblicher Thelarche, Gelenkdislokationen und Gaumenanomalien betroffen (Hannibal et al., 2011).

Da bislang nur sechs Individuen mit einer Mutation im KDM6A-Gen beschrieben sind, lassen sich keine Aussagen bezüglich der Penetranz oder einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation treffen (Adam et al., 2011).

Die Penetranz für Mutationen im KMT2D-Gen scheint komplett (Adam et al., 2011). Variable Expressivität kann bei mild Betroffenen dazu führen, dass die Diagnose möglicherweise unerkannt bleibt (Adam et al., 2011).

6.11.5 Symptomatik

Niikawa et al. (1988) definieren fünf Hauptmerkmale für das KS: (1) typische Fazies (alle Betroffenen), (2) skelettale Anomalien (92 Prozent), (3) dermatoglyphische Anomalien (93 Prozent), (4) milde bis moderate mentale Retardierung (92 Prozent) und (5) postnatale Wachstumsretardierung (83 Prozent).

Wachstum

Nach *unauffälliger* Schwangerschaft und normaler Geburt weisen Neugeborene mit einem KS zunächst normale Wachstumsparameter auf und entwickeln anschließend in 25 bis 83 Prozent der Fälle eine postnatale Wachstumsretardierung, die mit einer Mikrozephalie vergesellschaftet sein kann, wobei der Kopfumfang *nicht* mit dem Schweregrad einer mentalen Retardierung korreliert (Adam et al., 2011; Kunze, 2010;

Niikawa et al., 1988; White et al., 2004). Ein Mangel an Wachstumshormonen ist beschrieben, kommt aber nicht regelhaft vor (Adam et al., 2011).

Fütterungsschwierigkeiten unterschiedlichen Schweregrades sind mit ungefähr 70 Prozent ein häufiges Problem (Kawame, Hannibal, Hudgins & Pagon, 1999). Viele Betroffene haben einen gastroösophagealen Reflux, andere leiden an Saug- und Schluckstörungen (Adam et al., 2011). Aufgrund dieser Probleme ergeben sich häufig Gedeihstörungen im frühen Kindesalter (Adam et al., 2011). Im weiteren Verlauf entwickelt sich bei älteren Kindern oder Jugendlichen typischerweise Übergewicht (White et al., 2004).

Kraniofaziale Merkmale

Die typischen fazialen Merkmale gelten als ein Hauptkriterium für das KS und finden sich somit bei fast allen Betroffenen, bei denen die klinische Diagnose eines KS gestellt wird (Adam et al., 2011). Sie umfassen lange Lidspalten mit Ektropium des Unterlids im lateralen Drittel, gebogene und breite Augenbrauen, die im lateralen Drittel spärlich ausgeprägt sind, lange Wimpern, Epikanthus, ein kurzes Nasenseptum mit eingesenkener Nasenspitze, eine Mittelgesichtshypoplasie, Retrogenie sowie große oder abstehende Ohren (Adam et al., 2011; Kobayashi & Sakuragawa, 1996; Matsune et al., 2001). Die Nackenhaargrenze kann tief, das Haar brüchig und der Unterkiefer klein sein (Kunze, 2010; Lerone et al., 1997). Daneben ist ein prominentes und breites Philtrum beschrieben (Ilyina et al., 1995). Häufiger beobachtet man eine myopathische Fazies mit offen stehendem Mund (Kunze, 2010).

Der faziale Phänotyp des KS ist spezifisch und unabhängig von der ethnischen Herkunft relativ leicht zu erkennen (Philip et al., 1992). In einigen Fällen scheint sich der faziale Phänotyp des KS erst im Laufe der Zeit zu entwickeln, was eine Diagnose in der frühen Kindheit erschweren kann (Burke & Jones, 1995).

Gaumen und/oder Lippenspalten betreffen ungefähr ein Drittel, wobei submuköse Gaumenspalten möglicherweise in einigen Fällen übersehen werden und somit noch häufiger vorkommen als bisher angenommen wird (Iida et al., 2006). Darüber hinaus haben fast drei Viertel einen hohen gebogenen Gaumen und einige weisen ein Unterlippengrübchen auf (Matsumoto & Niikawa, 2003). Mit den Gaumenanomalien

können Folgen wie Fütterungsschwierigkeiten, häufige Mittelohrentzündungen und Sprechschwierigkeiten vergesellschaftet sein (Adam et al., 2011).

Ophthalmologische Anomalien finden sich bei mehr als einem Drittel der Betroffenen und umfassen blaue Skleren, Strabismus, Ptose, Kolobome, Anomalien der Kornea, Hypoplasie des N. opticus, Katarakte, Nystagmus, Myopie, Retinitis pigmentosa und eine Marcus-Gunn-Pupille (Ming, Russell, Bason, McDonald-McGinn & Zackai, 2003). Schwere Sehstörungen sind dagegen eher selten (Kawame et al., 1999).

Als Folge des ektropierten Unterlides kann es bei Betroffenen zu exzessivem Augentränen kommen, was allerdings meist *kein* signifikantes Problem darstellt (Adam et al., 2011). Nächtlicher Lagophthalmus, das heißt ein unzureichender Lidschluss, stellt dagegen eine Prädisposition für ein Austrocknen der Hornhaut sowie eine korneale Narbenbildung dar (Adam et al., 2011).

Präaurikuläre Fisteln sind ebenfalls ein häufiges Merkmal (Adam et al., 2011).

Chronische Mittelohrentzündungen sind eine Hauptursache für Morbidität einschließlich konduktiver Hörstörungen (Adam et al., 2011). Allerdings ist nicht klar, ob der Hörverlust in erster Linie Folge einer erhöhten Infektneigung oder kraniofazialer Anomalien wie Gaumeninsuffizienz ist (Matsumoto & Niikawa, 2003). Insgesamt erleiden 40 Prozent einen Hörverlust, wobei ein sensorineuraler Hörverlust seltener beobachtet wird (Adam et al., 2011). Es sind verschiedene Anomalien des Innenohrs beschrieben wie eine Dysplasie der Kochlea, des Vestibularorgans sowie der knöchernen Bogengänge (Igawa, Nishizawa, Suhihara & Inuyama, 2000; Tekin, Fitoz, Aritici, Cetinkaya & Incesulu, 2006).

Mit dem KS sind viele dentale Anomalien assoziiert, die wiederum eine Prädisposition für Karies darstellen. Hypodontie mit fehlenden Schneidezähnen oder Prämolaren ist das häufigste Merkmal (Matsune et al., 2001). Daneben sind dysmorphe, kleine und weit auseinanderstehende Zähne sowie Malokklusion beschrieben (Matsune et al., 2001).



Abbildung 28: Faziale Merkmale bei einem KS I - lange Lidspalten mit Ektropium des Unterlids im lateralen Drittel, gebogene Augenbrauen, die im lateralen Drittel spärlich ausgeprägt sind, weit auseinander stehende Zähne, große Ohren mit präaurikulärer Fistel, kurzes Nasenseptum mit eingesunkener Nasenspitze (Adam & Hudgins, 2005)



Abbildung 29: Faziale Merkmale bei einem KS II (Sanlaville et al., 2005)

Muskuloskelettale Anomalien

Skelettale Anomalien wie Brachydaktylie des Kleinfingers und Wirbelsäulendeformitäten mit oder ohne Spaltwirbel kommen bei 92 Prozent der Betroffenen vor und sind eines der fünf Hauptmerkmale des KS (Niikawa et al., 1988).

Ein weiteres Hauptmerkmal des KS sind dermatoglyphische Anomalien, die in 93 Prozent der Fälle manifest sind (Niikawa et al., 1988). Hierzu zählen vermehrte ulnare Schleifen, Fehlen des digitalen Triradius c oder d, Zunahme von Schleifen des Hypothenars sowie persistierende Fingerpolster (fetale Fettpölsterchen auf den Fingerspitzen) (Niikawa et al., 1988).

Überstreckbare Gelenke sind mit einer Prävalenz von 50 bis 75 Prozent ein häufiges Symptom und können zu Gelenkdislokationen vor allem der Hüfte, Patella und Schulter führen (Kawame et al., 1999; Matsumoto & Niikawa, 2003). Diese Symptomatik bessert sich meist im Verlauf (Adam et al., 2011).

Skoliose und Kyphose unterschiedlichen Schweregrades sind möglicherweise Folge von Wirbelanomalien wie Keil- oder Spaltwirbeln (Niikawa, et al., 1988).

Des Weiteren sind angeborene Zwerchfellhernien und Diaphragmaeventration beschriebene Merkmale (Kawame et al., 1999; Niikawa et al., 1981). Diaphragmaeventration bezeichnet ein Krankheitsbild, bei dem es zu einem Ersatz von Muskelgewebe durch fibroelastisches Bindegewebe kommt. Dies kann Teile des Zwerchfells aber auch das gesamte Diaphragma betreffen und führt dazu, dass sich das geschwächte Gewebe in den Thorax verlagert und die Atemexkursionen beeinträchtigt. Im Gegensatz zur Zwerchfellhernie sind die Strukturen aber intakt und es besteht keine Verbindung zur Bauchhöhle.

Daneben sind Brachymesophalangie, Klinodaktylie und Nagelhypoplasie beschrieben (Kunze, 2010; Lerone et al., 1997; Niikawa et al., 1981).



Abbildung 30: Fingerpolster bei einem KS („fingertip pads“) als eines der fünf Hauptkriterien (Adam & Hudgins, 2005)

Kardiale Anomalien

Ungefähr 40 bis 50 Prozent der Patienten mit einem KS haben einen angeborenen Herzfehler, wobei vor allem linksseitige Obstruktionen wie Aortenisthmusstenosen und septale Defekte häufig sind (Armstrong et al., 2005; Kawame et al., 1999). Weitere Herzfehler umfassen singuläre Ventrikel, Ventrikel- und Atriumseptumdefekte, Fallot-Tetralogie, persistierender Ductus arteriosus, Aorten-Aneurysma, Transposition der großen Gefäße, Rechtsschenkelblock und Mitralstenose (McGaughan et al., 2001; Niikawa et al., 1988).

Urogenitale Anomalien

Anomalien des Urogenitaltraktes werden bei mehr als einem Viertel der Patienten mit einem KS beobachtet (Matsumoto & Niikawa, 2003). Häufige Befunde sind Nierenektopen, fusionierte Nieren, Ureterabgangsstenosen, Doppelureteren und Hydronephrose (Kawame et al., 1999).

Für Jungen sind Hypospadie, Kryptorchismus und selten ein kleiner Penis und für Mädchen hypoplastische Labien beschrieben (Armstrong et al., 2005).

Gastrointestinale Anomalien

Gastrointestinale Anomalien kommen im Rahmen des KS eher seltener vor, allerdings gibt es Berichte, vor allem von weiblichen Betroffenen, mit anorektalen Anomalien wie Analatresie, rektovaginaler Fistel und noch vorne verlagertem Anus (Matsumura et al., 1992).

Das Risiko für eine Neugeborenencholestase ist bei Kindern mit einem KS erhöht (Isidor et al., 2007). Daneben sind auch hepatische Anomalien, Gallengangsatresie, Malabsorption, chronische Diarrhö und Zöliakie beschriebene Merkmale (Ewart-Toland et al., 1998; Genevieve et al., 2004; Kawame et al., 1999; McGaughran et al., 2001).

Respiratorische Anomalien

Van Haelst et al. (2000) berichten von zwei Patienten mit einer Stenose der zentralen Atemwege einschließlich lokaler Stenose des rechten Bronchus, Bronchomalazie und anormalem rechten Bronchialbaum. Hierbei handelt es sich allerdings um Einzelfallbeschreibungen.

Immunologische Anomalien

Mit dem KS ist eine immunologische Dysfunktion, vor allem bei Erwachsenen, assoziiert (Adam et al., 2011). Hoffman et al. (2005) finden bei 16 von 19 Betroffenen eine Hypogammaglobulinämie. Es sind niedrige IgA-Spiegel im Zusammenhang mit einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura, einer autoimmunhämolytischen Anämie und rezidivierenden Infekten beschrieben (Kawame et al. 1999; Ming, Russell, McDonald-McGinn & Zackai, 2005).

Vitiligo und eine Hashimoto-Thyreoiditis stellen weitere dokumentierte Befunde dar (Ewart-Toland et al., 1998; McGaughran et al., 2001).

Endokrinologische Anomalien

Das häufigste endokrine Merkmal beim KS ist eine isolierte prämatüre Thelarche bei Mädchen (23 Prozent), die allerdings meist selbstlimitierend und *kein* Ausdruck einer frühzeitigen Pubertät ist (Adam et al., 2011; Niikawa et al., 1988).

Seltenerer Beschreibungen umfassen einen Wachstumshormonmangel, Hypoglykämie und angeborene Schilddrüsenunterfunktion (Adam et al., 2011).

Neurologische Anomalien

Hypotonie ist ein häufiges Merkmal (25 bis 89 Prozent), das sich im Verlauf meist bessert und auch durch lockere Gelenke bedingt sein kann (Adam et al., 2011). Folge einer Hypotonie ist ein offen stehender Mund.

Das KS geht mit einer erhöhten Prävalenz an Krämpfen einher (zehn bis 39 Prozent), die normalerweise medikamentös gut zu behandeln sind (Adam et al., 2011).

Strukturelle Hirnanomalien wie eine Chiari-Malformation und Migrationsdefekte wie eine noduläre periventriculäre Heterotopie oder ein unterentwickeltes Corpus callosum sind selten (Ciprero et al., 2005; Mihci, Tacoy, Haspolat & Karaali, 2002).

Kognition und Verhalten

Die meisten (92 Prozent) Patienten mit einem KS sind von milder bis moderater geistiger Behinderung betroffen, weshalb geistige Behinderung als ein Hauptmerkmal des KS angesehen werden kann (Niikawa et al., 1988). Der IQ liegt zwischen 52 und 80 Punkten (Kunze, 2010). Anderen Berichten zufolge liegt der Anteil normaler Intelligenz bei einem Sechstel (Matsumoto & Niikawa, 2003). Allerdings sprechen neuere Ergebnisse von Schrandt-Stumpel et al. (2005) für die ursprünglichen Schätzungen (Schrandt-Stumpel, Spruyt, Curfs, Defloor & Schrandt, 2005).

Normalerweise können Patienten mit einem KS sprechen und gehen und es sind wenige Fälle beschrieben, bei denen entweder die Sprach- oder Gehfähigkeit beeinträchtigt ist (Adam et al., 2011).

Betroffene Kinder können durchschnittlich mit 20 Monaten alleine gehen und mit 21 Monaten einzelne Wörter sprechen (Kawame et al., 1999; Vaux, Jones, JonesMC, Schelley & Hudgins, 2005).

Es konnte *kein* Muster spezifischer Entwicklungsstörungen oder Verhaltensschwierigkeiten festgestellt werden (Adam et al., 2011; Mervis, Becerra, Rowe, Hersh & Morris, 2005). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass besonders

grammatische Aufgaben Schwierigkeiten bereiten (Defloor, van Borsel, Schranders-Stumpel & Curfs, 2005). Neuropsychologische Tests mit elf Kindern und Jugendlichen mit KS zeigten relative Stärken in den Bereichen sprachlogisches Denken, nonverbale Intelligenz und rezeptive Sprache sowie relative Schwächen in den Bereichen räumlich-visuelle Wahrnehmung und expressive Sprache (Mervis et al., 2005). Andere Autoren berichten dagegen von relativ besseren expressiven sprachlichen Fähigkeiten (Vaux et al., 2005).

Patienten mit einem KS werden oft als freundlich und aufgeschlossen beschrieben (Adam et al., 2011). Eltern berichten von einem Verhaltenstyp, der durch Vermeidung von Augenkontakt, Liebe zur Musik, Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität sowie einem exzellentem Langzeitgedächtnis charakterisiert ist (White et al., 2004).

Autismus ist ein seltenes, aber im Zusammenhang des KS beschriebenes Merkmal und es ist nicht klar, ob Autismusspektrum-Störungen beim KS häufiger als in der Allgemeinbevölkerung vorkommen (Adam et al., 2011). Das Autismus-Spektrum reicht beim KS von tiefgreifenden Entwicklungsstörungen über Autismus ähnliche Störungen bis hin zu Autismus (Ho & Eaves, 1997).

6.11.6 Diagnostik

Grundlage der Diagnosestellung ist der klinische Verdacht bei Vorliegen der für das KS typischen Merkmale. Offizielle klinische Diagnosekriterien existieren für das KS *nicht*. Niikawa et al. (1988) definierten fünf Hauptmerkmale für das KS: (1) eine typische Fazies, (2) skelettale Anomalien, (3) dermatoglyphische Anomalien, (4) milde bis moderate mentale Retardierung und (5) postnatale Wachstumsretardierung. Darüber hinaus sind weitere strukturelle und funktionelle Anomalien mit dem KS vergesellschaftet. Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die häufigsten Manifestationen des KS geben.

Klinisches Merkmal	Häufigkeit in %
<u>Hauptmerkmale</u>	
charakteristische Fazies	100
lange Lidspalten	99
dermatoglyphische Anomalien	96
kurzes Nasenseptum	92
persistierende fetale Fingerpolster	89
malformierte Ohren	87
gebogene Augenbrauen	85

IQ < 80	84
prominente Ohren	84
ingesunkene Nasenspitze	83
Brachydaktylie V	79
überstreckbare Gelenke	74
hoher, gebogener Gaumen	72
anormale Dentition	68
Hypotonie	68
Kleinwuchs (< 2 SD)	55
Ptose	50
<u>Nebenmerkmale</u>	
kardiovaskuläre Anomalien	42
Lippen- und/oder Gaumenspalten	35
Skoliose	35
Wirbel-/Rippenanomalien	32
blaue Skleren	31
Nierenanomalien/Harntraktanomalien	28
präamature Thelarche	28
Hörverlust	27
Unterlippengrübchen	27
Kryptorchismus	24
präaurikuläre Fistel	22
Hüftdislokation	18
Krämpfe	17

Tabelle 14: Haupt- und Nebenmerkmale des KS (Adam & Hudgins, 2005; Matsumoto & Niikawa, 2003)

Darüber hinaus existiert ein Punktescore zur Unterscheidung zwischen Betroffenen *mit* und *ohne* Mutation des KMT2D-Gens, wobei das Vorliegen einer Mutation umso wahrscheinlicher ist, je mehr Punkte erreicht werden (siehe folgende Tabelle). Betroffene *mit* einer KMT2D-Mutation erreichen einen durchschnittlichen Score von 6,1 Punkten, während Betroffene *ohne* KMT2D-Mutation im Durchschnitt lediglich 4,5 Punkte erreichen (Makrythanasis et al., 2013).

Kategorie	mögliche Punkte	Merkmale
faziale Merkmale	1-5 Punkte -0-3 Merkmale = 1 Pt. -4-6 Merkmale = 2 Pt. -7-9 Merkmale = 3 Pt. -10-12 Merkmale = 4 Pt. -13-15 Merkmale = 5 Pt.	-gebogene Augenbrauen, spärlich im lateralen Drittel -blaue Skleren -Ektropium des Unterlids -lange Lidspalten -Ptose -Strabismus -große, dysplastische Ohren -breite Nasenwurzel -ingesunkene Nasenspitze -anormale Dentition -Oligodontie -hoher Gaumen oder Gaumenspalte -Mikrognathie -schmale Oberlippe, volle Unterlippe -Knoten in der Lippe
Extremitäten	0-1 Punkt -0-1 Merkmal = 0 Pt. -2-4 Merkmale = 1 Pt.	-Brachy- oder Klinodaktylie -Hüftdysplasie -überstreckbare Gelenke

		-persistierende fetale Fingerpolster
Mikrozephalie	1 Punkt	
Kleinwuchs	1 Punkt	
kardiale Anomalien	1 Punkt	
Anomalien der Niere	1 Punkt	
Gesamtpunktzahl	0-10 Punkte	

Tabelle 15: Punktescore zur Differenzierung zwischen Betroffenen *mit* und *ohne* Mutation im KMT2D-Gen (Makrythanasis et al., 2013)

Schließlich kann eine molekulargenetische Untersuchung mit Nachweis einer KMT2D-Mutation in der Mehrzahl der Fälle die klinische Verdachtsdiagnose bestätigen (Adam et al., 2011). Kann *keine* KMT2D-Mutation nachgewiesen werden, ist eine molekulargenetische Untersuchung des KDM6A-Gens indiziert (Adam & Hudgins, 2005). Da in 30 Prozent der Fälle *keine* genetische Ursache nachzuweisen ist, schließt das Fehlen einer Mutation das KS *nicht* aus.

Differenzialdiagnosen wie das CHARGE-Syndrom, das Mikrodeletions-Syndrom 22q11, das Van-der-Woude-Syndrom, das Poplietale Pterygium-Syndrom, das Brachiootorenale Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom, x-chromosomale Anomalien, das Hardikar-Syndrom, das Robinow-Syndrom, das Langer-Giedion-Syndrom, das Coffin-Lowry-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Adam et al., 2011; Bundesministerium für Gesundheit, 2013; Kasdon & Fox, 2012; Kunze, 2011).

Sobald die Diagnose eines KS gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das jeweilige Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und entsprechend therapieren zu können.

Hierzu zählen die Dokumentation von Größe, Wachstum und Gewicht auf Standardperzentilenkurven sowie der Ausschluss von Schilddrüsenunterfunktion und Wachstumshormonmangel bei anormaler Wachstumsgeschwindigkeit (Adam et al., 2011). Darüber hinaus ist eine Evaluation der Meilensteine der Entwicklung sowie entwicklungspsychologische Diagnostik bei Hinweisen auf Entwicklungsverzögerungen durchzuführen (Adam et al., 2011).

Besonders wichtig ist die frühzeitige Überprüfung der Seh- und Hörfähigkeit (Adam et al., 2011).

Im Rahmen von Fütterungsproblemen und Gedeihstörungen können Untersuchungen der Speiseröhre wie Impedanz-pH-Metrie und Ösophagus-Breischluck aufschlussreich sein (Adam et al., 2011).

Neurologische Diagnostik einschließlich MRT des Schädels ist notwendig zur Abklärung von Hypotonie und Krämpfen sowie zum Ausschluss einer Chiari-Malformation und weiterer zerebraler Anomalien (Adam et al., 2011).

Darüber hinaus sollte bei Betroffenen kardiale, ophthalmologische, otolaryngologische, dentale, immunologische, urogenitale und orthopädische Diagnostik betrieben werden (Adam et al., 2011).

Da es sich bei dem KS um eine genetische Erkrankung handelt, sind Familienmitglieder ebenfalls zu untersuchen und gegebenenfalls einer molekulargenetischen Diagnostik zuzuführen (Adam et al., 2011).

Es existieren umfassende Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem KS (DYSCERNE, 2010).

6.11.7 Therapie

Das KS ist *nicht* heilbar, weshalb sämtliche Therapieversuche symptomatisch orientiert sind.

Im Rahmen des gastroösophagealen Reflux können angedickte Nahrung und Oberkörperhochlagerung nach Mahlzeiten hilfreich sein (Adam et al., 2011). Bei schweren Fütterungsschwierigkeiten, zum Beispiel im Rahmen von Saug- und Schluckstörungen, kann die Applikation einer Magensonde in Betracht gezogen werden (Adam et al., 2011).

Psychoedukative Evaluation sollte bei allen Betroffenen durchgeführt werden, die kognitive Schwierigkeiten aufweisen, um Stärken und Schwächen identifizieren und fördern zu können (Adam et al., 2011). Bei Verdacht auf eine Autismusspektrum-Störung ist eine Entwicklungsdiagnostik durch Pädiater oder Psychiater indiziert (Adam et al., 2011).

Krampfanfälle, dentale, ophthalmologische und Gaumenanomalien werden entsprechend therapiert (Adam et al., 2011). Im Falle eines Immunglobulin-Mangels kann eine intravenöse Immunglobulingabe durchgeführt werden (Adam et al., 2011). Eine prämatüre Thelarche ist *nicht* behandlungsbedürftig, solange nicht weitere Zeichen einer prämaturen Pubertät manifest sind (Adam et al., 2011). Für den Nutzen einer Therapie mit Wachstumshormonen liegen derzeit *keine* Belege vor (Kawame et al., 1999).

Bei Betroffenen mit einem angeborenen Herzfehler sollte eine prophylaktische Antibiotikagabe vor und während operativer Eingriffe, die zu einer Bakteriämie führen könnten, durchgeführt werden (Adam et al., 2011).

6.11.8 Prognose

Da das KS erst in den 1970er und 1980er Jahren beschrieben wurde, fehlen Untersuchungen bezüglich des Langzeitüberlebens. Da das KS aber typischerweise *nicht* mit schwerwiegenden medizinischen Komplikationen einhergeht, ist die Prognose bezüglich des Überlebens bis in das Erwachsenenalter hinein gut, vor allem wenn angeborene Anomalien wie Herzfehler und Infektionen in der Kindheit angemessen therapiert werden (Adam & Hudgins, 2005). Eine erhöhte Infektionsgefahr, vor allem in der Kindheit, kann im Rahmen von rezidivierenden Otitiden zu Hörstörungen führen. 75 Prozent der Betroffenen sind kleinwüchsig (2,3 Standardabweichungen unter der Norm) (Kunze, 2010). Der durchschnittliche IQ liegt zwischen 52 und 80 Punkten und nur selten sind die Betroffenen normal intelligent (Kunze, 2010).

6.11.9 Gegenüberstellung: KS und FAS

Aufgrund einiger gemeinsamer Merkmale, stellen das KS und das FAS Differenzialdiagnosen dar, wobei im Folgenden Parallelen und Unterscheidungsmöglichkeiten aufgezeigt werden sollen.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen beiden Syndromen ist die Entwicklung des Wachstums. Beim FAS besteht bereits pränatal eine Wachstumsretardierung, wohingegen die Wachstumsparameter nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt beim KS zunächst noch normal sind. Erst im weiteren Verlauf entwickelt sich auch beim KS ein postnataler Kleinwuchs. Ähnlich ist beiden Syndromen die Entstehung von

Übergewicht. So ist für Mädchen mit einem FAS ein adipöser Minderwuchs beschrieben und auch ältere Kinder und Jugendliche mit einem KS sind, unabhängig vom Geschlecht, häufiger von Übergewicht betroffen.

Beide Syndrome gehen mit Fütterungsschwierigkeiten einher, allerdings können diese beim KS aufgrund der bei einem Drittel der Betroffenen vorkommenden Lippen- oder Gaumenspalten schwerwiegender ausgeprägt sein.

Sowohl das FAS als auch das KS haben einige kraniofaziale Merkmale wie Epikanthus, spärlich ausgeprägte Augenbrauen, Ptose, Strabismus, Nystagmus ophthalmologische und dentale Anomalien, malformierte Ohren, hoher gebogener Gaumen, Mikrozephalie, Mikroretrognathie und Mittelgesichtshypoplasie gemeinsam, wobei sich diese im Falle des FAS eher verflüchtigen und beim KS im Verlauf deutlicher werden.

Für das KS typische Merkmale, die beim FAS in der Regel *nicht* vorkommen, sind ein kurzes Nasenseptum mit eingesunkener Nasenspitze, große abstehende Ohren, präaurikuläre Fisteln, lange Wimpern, sowie Gaumen- und/oder Lippenspalten.

Ein weiterer bedeutender Unterschied stellt die Lidspaltenregion dar. Für das FAS sind eine Blepharophimose, Telekanthus und Hypertelorismus beschrieben, wohingegen das KS typischerweise mit einer langen Lidspalte mit Ektropium des Unterlides im lateralen Drittel einhergeht.

Ein Haaraufstrich im Nacken wird beim KS *nicht* beobachtet, wohl aber eine tiefe Nackenhaargrenze. Für das KS liegen Einzelfallbeschreibungen von brüchigem Haar vor, das sich auch im Falle des FAS oftmals schütter und dünn darstellt.

Sowohl beim FAS als auch beim KS kommen Herzfehler, Anomalien des Urogenitaltraktes und Hörstörungen regelmäßig vor. Lässt man Einzelfallbeschreibungen außer Acht, sind mit dem KS darüber hinaus weitere Merkmale wie eine immunologische Dysfunktion einschließlich Hypogammaglobulinämie und erhöhter Infektneigung sowie endokrine Anomalien assoziiert. Hierbei ist vor allem die für das KS typische isolierte prämatüre Thelarche bei Mädchen zu nennen.

Auch im muskuloskelettalen System sind einige Gemeinsamkeiten wie muskuläre Hypotonie, Hüftluxation, Skoliose, Klinodaktylie, Brachydaktylie und Nagelhypoplasie zu verzeichnen. Allerdings geht das KS außerdem mit überstreckbaren Gelenken, die zu weiteren Gelenkdislokationen führen können, und Zwerchfellanomalien einher. Für das KS besonders typisch sind die dermatoglyphischen Anomalien einschließlich der persistierenden fetalen Fingerpolster.

Beide Syndrome können mit neurologischen Anomalien, wie zum Beispiel Krämpfen, einhergehen, allerdings sind strukturelle Hirnanomalien beim KS eher selten.

Beide Krankheitsbilder gehen mit mentaler Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen und Autismusspektrum-Störungen einher, wobei für das KS, im Gegensatz zum FAS für das Distanzlosigkeit, Impulsivität, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen und mangelndes Urteilsvermögen typisch sind, *kein* spezifischer Verhaltensphänotyp beschrieben wurde.

Alles in allem sind beide Syndrome durchaus verwechselbar. Der Anamnese bezüglich Schwangerschaft und Wachstumsparameter bei Geburt kommt aufgrund des unterschiedlichen Retardierungsmusters eine besondere Bedeutung zu. Hinweise auf ein KS sind in diesem Zusammenhang normale Geburtsparameter, faziale Spaltbildungen, eine deutlichere Ausprägung der fazialen Merkmale im Verlauf, ein kurzes Nasenseptum mit eingesunkener Nasenspitze, große, abstehende Ohren, präaurikuläre Fisteln, lange Wimpern, lange Lidspalten mit Ektropium des Unterlides im lateralen Drittel, immunologische Dysfunktion, endokrinologische Auffälligkeiten (vor allem die typische isolierte prämatüre Thelarche bei Mädchen), gastrointestinale Anomalien, dermatoglyphische Anomalien mitsamt fetaler Fingerpolster sowie fehlende strukturelle Hirnanomalien. Bezüglich Kognition und Verhalten sind keine signifikanten Unterschiede, die für eine Differenzierung herangezogen werden könnten, festzustellen. Im Falle eines Mutationsnachweises kann die klinische Verdachtsdiagnose eines KS bestätigt werden.

6.12 Kampomele Dysplasie (KD)

6.12.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Die Kampomele Dysplasie ist eine genetisch bedingte, skelettale Dysplasie, die durch eine charakteristische Fazies, eine Pierre-Robin-Sequenz, Verkürzung und Verbiegung der langen Röhrenknochen und Klumpfüße charakterisiert ist und oftmals bereits in der Neonatalperiode einen letalen Verlauf nimmt (Mansour, Hall, Pembrey & Young, 1995).

Die Bezeichnung kampomel kommt aus dem Griechischen und bedeutet „gebeugte Extremität“. Auch wenn das Merkmal der gebogenen Extremitäten dem Krankheitsbild seinen Namen gegeben hat, tritt dieses nicht obligat bei allen Betroffenen auf, weshalb in diesen Fällen auch von der Akampomelen Kampomelen Dysplasie die Rede ist (Friedrich, Schaefer & Meinecke, 1992; Macpherson, Skinner & Donnenfeld, 1989). Hinzu kommt, dass die meisten Kinder mit gebogenen Extremitäten *keine* KD, sondern eine andere genetische Knochenerkrankung aufweisen (siehe Diagnostik, Differenzialdiagnosen) (Unger, Scherer & Superti-Furga, 2008).

Das Ischio-pubic-patella-Syndrom scheint eine milde Form der KD darzustellen, bei der die Betroffenen bis in das Erwachsenenalter hinein überleben (Mansour et al., 2002). Die Symptomatik ist hierbei auf das Becken und die Beine beschränkt und umfasst hypoplastische Kniescheiben, hypoplastische Trochanteres minores sowie eine mangelhafte ischiopubische Ossifikation (Mansour et al., 2002). In einigen Fällen konnte die gleiche Mutation nachgewiesen werden, die auch für die KD verantwortlich gemacht wird (Mutation im SOX9-Gen) (Mansour et al., 2002).

Die KD ist unter der MIM-Nummer 114290 gelistet.

Alternative Bezeichnungen für die KD, die in der Literatur zu finden sind, umfassen Kamptomele Dysplasie, Kampomeles Syndrom und Kampomeler Kleinwuchs.

6.12.2 Historie

1947 berichtet Caffey von einem angeborenem Syndrom mit bereits pränatal gebogenen und verdickten Röhrenknochen und multiplen kutanen Grübchen an Armen und Beinen.

1954 beschreibt Angle eine angeborene Verbiegung der langen Röhrenknochen.

1959 weist Weller darauf hin, dass eine angeborene Verbiegung der langen Röhrenknochen bei Patienten mit einer Osteogenesis imperfecta und Hypophosphatasie vorkommt und mit kutanen Grübchen assoziiert ist.

1971 schlagen Maroteaux et al. die Bezeichnung *kampomeler Kleinwuchs* vor, die auf die Verbiegung der Beine, vor allem der Tibiae, zurückzuführen ist. Die Veröffentlichung von Maroteaux et al. (1971) gilt als Erstbeschreibung des Krankheitsbildes (Kunze, 2010).

1994 kann eine heterozygote Mutation im SOX9-Gen als Ursache für die KD identifiziert werden (Foster et al., 1994).

6.12.3 Epidemiologie

Für die KD wird eine Inzidenz zwischen 0,05 und 1,6 pro 10000 Lebendgeburten angenommen (Normann, Pedersen, Stiris & van der Hagen, 1993).

Das chromosomale Geschlechterverhältnis ist ungefähr ausgeglichen, allerdings besteht ein Übergewicht des weiblichen Phänotyps aufgrund des Phänomens der Geschlechterumkehr (Mansour et al., 1995). Zwei Drittel der chromosomal männlichen Betroffenen weisen ein nicht eindeutiges oder ein weibliches Geschlecht auf (Mansour et al., 1995).

6.12.4 Pathogenese

Die KD wird durch eine heterozygote Mutation im SOX9-Gen auf Chromosom 17q24 ausgelöst, die in bis zu 95 Prozent der Fälle nachgewiesen werden kann (Foster et al., 1994; Unger et al., 2008).

Mutationen im SOX9-Gen führen zu einem defekten SOX9-Protein, das normalerweise als Transkriptionsfaktor fungiert (Unger et al., 2008). Demgegenüber stehen chromosomale Rekombinationen (Translokationen, Inversionen) und Deletionen, die ungefähr eine Megabase von der für das SOX9-Protein kodierenden Region entfernt liegen (Unger et al., 2008). In diesen Fällen bleibt die kodierende Region zwar intakt, allerdings kommt es zu einer reduzierten Expression von SOX9 (Unger et al., 2008).

Sowohl bei den Mutationen, die das SOX9-Gen direkt betreffen, als auch bei Defekten in der Nähe dieser Region, ist das SOX9-Gen als Entwicklungsregulator gestört (Unger

et al., 2008). Translokationen scheinen mit einem milderem Phänotypen und einer besseren Prognose einherzugehen (Mansour et al., 1995).

SOX9 ist ein SRY-verwandtes Gen (*Sex determining region of Y-Gen*), das sowohl bei der Knochenentwicklung als auch bei der Kontrolle der Hodenentwicklung eine wichtige Rolle spielt (Foster et al., 1994).

Die meisten Fälle treten als Neumutation auf und folgen einem autosomal-dominanten Erbgang (Mansour et al., 1995). Mutationen des SOX9-Gens gehen mit einer vollständigen Penetranz einher (Unger et al., 2008).

Auch wenn es eher selten vorkommt, können chromosomale Translokationen in der Nähe des SOX9-Gens auch eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz *ohne* weitere Befunde einer KD auslösen (Benko, et al., 2009; Gordon et al. , 2009; Jakobsen, et al., 2007).

6.12.5 Symptomatik

Die KD ist mit einer hohen Mortalität assoziiert und 95 Prozent der Betroffenen überleben die Neonatalperiode *nicht*, wobei Ateminsuffizienz die Haupttodesursache darstellt (Corbani et al., 2011; Houston et al., 1983; Mansour et al., 2002). Corbani et al. (2011) bieten einen Überblick über bisherige Berichte von Langzeitüberlebenden. Aufgrund der geringen Anzahl an Betroffenen, die die Neugeborenenperiode überleben, ist es schwierig, generalisierte Aussagen über den natürlichen Krankheitsverlauf zu treffen.

Wachstum

Die Körpergröße kann variabel betroffen sein, wobei einige Neugeborene einen signifikanten Kleinwuchs unter der dritten Perzentile und andere eine normale Körpergröße aufweisen (Unger et al., 2008). Auch eine progressive Skoliose kann zu einer verringerten Körpergröße beitragen (Unger et al., 2008). Der Kleinwuchs ist dabei aufgrund der angeborenen Kürze, vor allem der unteren Extremitäten, disproportioniert ausgeprägt (Unger et al., 2008).

Kraniofaziale Merkmale

Die KD geht mit charakteristischen fazialen Merkmalen wie Mikrognathie, einem langen Philtrum, einem eingedrückten Nasenrücken, einem hypoplastischen Mittelgesicht, prominenten Augen, Hypertelorismus, Dolichocephalie (Langschädel), einem hohen oder gespaltenen Gaumen, einem relativ großen Kopf im Vergleich zur Körpergröße und tief ansetzenden Ohren einher (Corbani et al., 2011; Mansour et al., 1995; Mansour et al., 2002; Maroteaux et al., 1971).

Daneben ist eine Pierre-Robin-Sequenz beschrieben, die eine angeborene Fehlbildung mit Mikroretrognathie, Glossoptose und Gaumenspalte darstellt (Houston et al., 1983; Velagaleti et al., 2005). Hörbeeinträchtigungen und Hörverlust sind weitere Komplikationen (Houston et al., 1983). Daneben ist ein Pterygium colli beschrieben (Maroteaux et al., 1971). Bei einigen Betroffenen werden ein kleines Chondrokranium (knorpelig präformierter Teil des fetalen Schädels, der das wachsende Gehirn des Embryos umgibt) und ein unverhältnismäßig großes Neurokranium beobachtet (Houston et al., 1983).

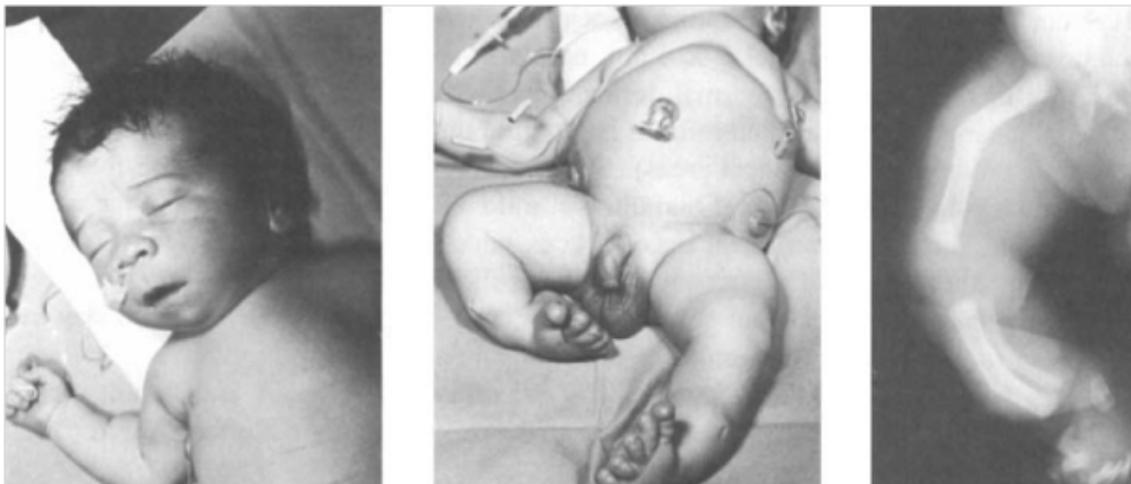


Abbildung 31: Neugeborenes mit einer KD – links: Gesicht mit langer, schmaler Oberlippe, antevertierten Nares, hypoplastischem Philtrum, starker Kopfbehhaarung, Mikrognathie – Mitte: Pectus carinatum, gebogene Beine mit kutanen Grübchen, normale männliche Genitale – rechts: Verbiegung von Femur, Tibia und Fibula im Röntgenbild (Houston et al., 1983)

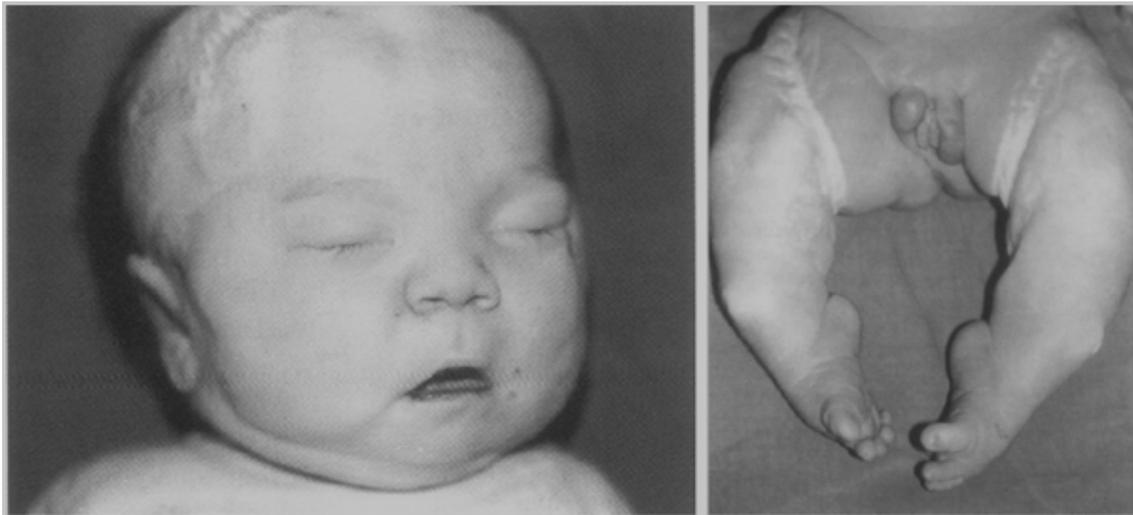


Abbildung 32: KD I – links: relativ großer Kopf, tief ansetzende Ohren, eingedrückter Nasenrücken, Hypertelorismus, langes Philtrum, Mikrognathie, rechts: nicht eindeutige äußere Genitale, Verbiegung von Ober- und Unterschenkel, prätibiale Grübchen, bilaterale Klumpfüße (Mansour et al., 1995)



Abbildung 33: KD II - Langzeitüberlebende (zehneinhalb Jahre) mit einer milden Form einer KD – trianguläres Gesicht, antimongoloide Lidachsen, tief sitzende, nach hinten rotierte Ohren, langes Philtrum, dünne Oberlippe, evertierte Unterlippe, Mikrognathie, Retrognathie, kurzer Hals (Corbani et al., 2011)

Muskuloskelettale Anomalien

Die KD geht typischerweise mit einer Vielzahl an muskuloskelettalen Anomalien einher. Röntgenologisch sind Anomalien der Halswirbelsäule (variabel, oft Kyphose), eine Hypoplasie der Schulterblätter, hypoplastische Pedikel der Brustwirbelsäule, elf Rippenpaare, eine Skoliose oder Kyphoskoliose, vertikal orientierte, schmale

Darmbeinschaufeln sowie gebogene Oberschenkel- und Schienbeinknochen (gelegentlich gebogene obere Extremitäten) nachweisbar (Maroteaux et al., 1971). Eine Verkürzung und Verbiegung der langen Röhrenknochen wird häufig beschrieben, ist allerdings *kein* obligates Merkmal einer KD (Friedrich et al., 1992; Macpherson et al., 1989).

Liegt eine Skoliose vor, ist diese meist progressiv und kann, wie andere Anomalien der Wirbelsäule auch, zu Rückenmarkskompression und neurologischen Symptomen führen (Unger et al., 2008). Darüber hinaus sind Klumpfüße, Hüftdislokationen und prätibiale Grübchen beschrieben (Houston et al., 1983).



Abbildung 34: Röntgenologische Befunde bei einer KD – links: Veränderungen der Halswirbelsäule bei einem elfjährigen Jungen – anormale Krümmung und vordere Dislokation von C2 und C3 (Pfeil), rechts: 24 Wochen alter Fetus – Anomalien der Halswirbelsäule, hypoplastische Pedikel der Brustwirbelsäule, hypoplastische Schulterblätter, schmale Darmbeinschaufeln, gebogene Oberschenkel- und Schienbeinknochen, Klumpfüße (Unger et al., 2008)

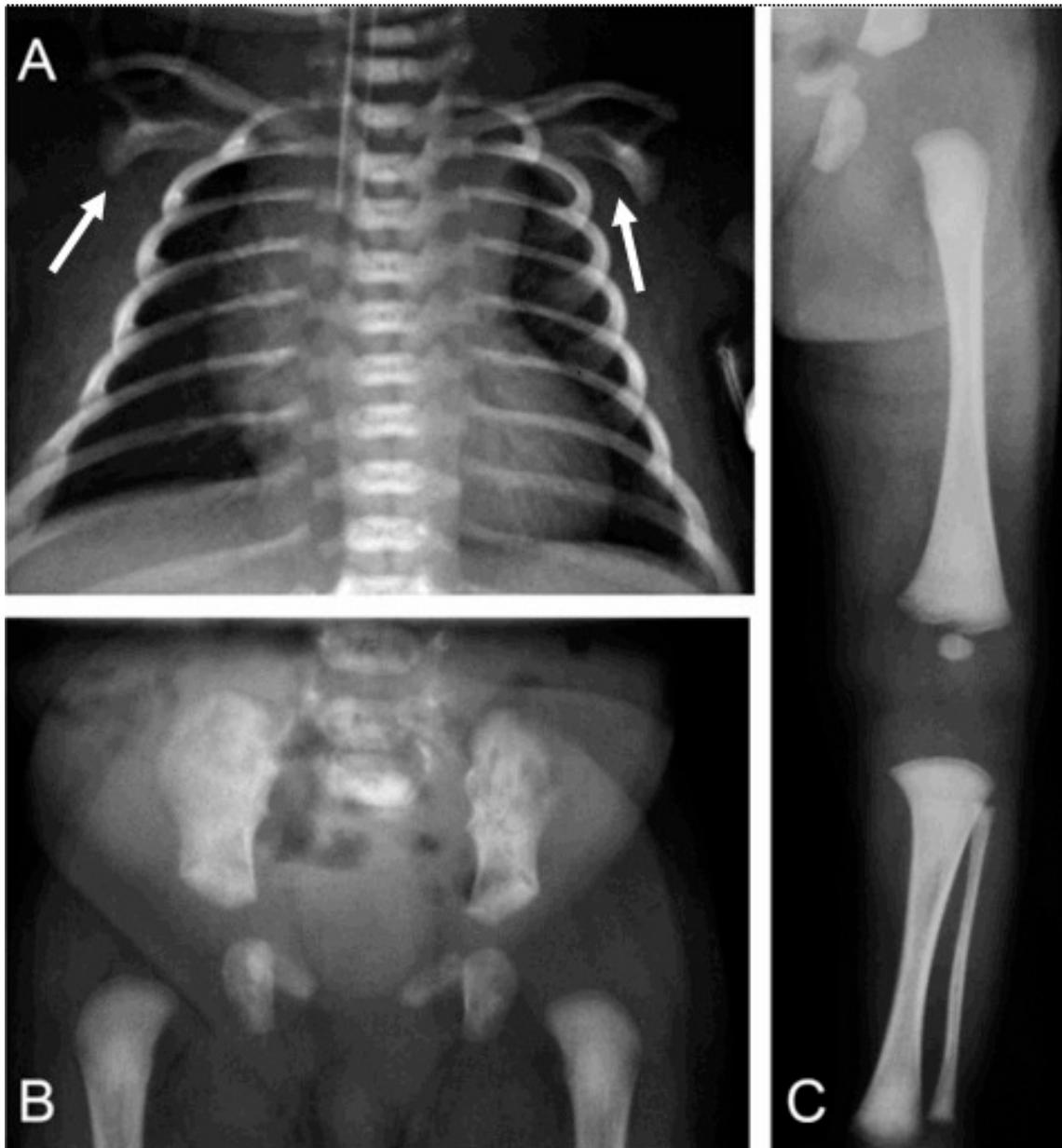


Abbildung 35: Akampomele Kampomele Dysplasie bei nachgewiesener SOX9-Mutation – A: hypoplastische Schulterblätter (Pfeile), B: vertikal orientierte schmale Darmbeinschaufeln, C: gerade Oberschenkel- und Schienbeinknochen (Unger et al., 2008)

Kardiale Anomalien

Es ist eine Vielzahl an angeborenen Herzfehlern bei einer Minderheit der Betroffenen beschrieben (Houston et al., 1983). Hierzu zählen ein persistierender Ductus arteriosus, Ventrikelseptumdefekte und Aortenisthmusstenosen (Houston et al., 1983).

Urogenitale Anomalien

Bis zu zwei Drittel der Betroffenen mit einem männlichen Karyotyp (46, XY) haben entweder nicht eindeutige äußere Genitale oder normale weibliche äußere Genitale (Wagner et al., 1994). Die inneren Genitale sind variabel ausgeprägt und oftmals liegt eine Kombination aus Müller- und Wolff-Gängen vor (Unger et al., 2008).

Auch renale Malformationen wie Hydronephrose, renale Hypoplasie, renale Zysten und Hydroureter (pathologisch erweiterter Ureter) sind bei Patienten mit einer KD beschrieben (Houston et al., 1983).

Respiratorische Anomalien

Viele Neugeborene sterben bereits kurz nach der Geburt an Ateminsuffizienz (Lee, Isaacs & Strauss, 1972). Im Gegensatz zu anderen letalen skelettalen Dysplasien besteht die Todesursache bei der KD *nicht* in einer Hypoplasie des Thorax, sondern in einer Instabilität der Atemwege (Tracheomalazie) oder der Halswirbelsäule (Lee et al., 1972). Mögliche Ursachen von Atemnot können ein kleiner Thorax, enge Atemwege, Tracheomalazie, Mikrognathie, Gaumenspalten, Retroglossie, hypoplastische Lungen und muskuläre Hypotonie sein (Houston et al., 1983).

Neurologische Anomalien

Primäre neurologische Auffälligkeiten sind für die KD selten beschrieben, allerdings können eine progressive Skoliose und sonstige Anomalien der Wirbelsäule, insbesondere der Halswirbelsäule, aufgrund einer Rückenmarkskompression zu neurologischen Symptomen führen (Unger et al., 2008).

Muskuläre Hypotonie kann zu Atemnot mit beitragen (Houston et al., 1983).

Bei einigen Patienten wird eine Dilatation der zerebralen Ventrikel sowie eine Agenesie des Tractus und Bulbus olfactorius beschrieben (Riechbahn und Riechkolben) (Houston et al., 1983).

Kognition und Verhalten

Aufgrund der geringen Anzahl an Langzeitüberlebenden und den gravierenden physischen Problemen, die bei der KD im Vordergrund stehen, existieren wenige Berichte bezüglich der Kognition und des Verhaltens Betroffener, geschweige denn Studien, die die geistige Entwicklung oder einen Verhaltensphänotypen bei der KD untersuchen.

Es wird sowohl von normaler Intelligenz und Betroffenen, die eine Regelschule besuchen oder sogar studieren, berichtet, als auch von geistiger Retardierung sowie stato- und psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen (Corbani et al., 2011; Houston et al., 1983; Pfeifer et al., 1999; Tommerup et al., 1993).

Weitere Merkmale

Es existieren Berichte von histologischen Anomalien des Pankreasgewebes bei verstorbenen Betroffenen, allerdings wird dieses Merkmal bisher *nicht* bei Überlebenden beobachtet (Piper et al., 2002). Bei einigen Patienten ist widerspenstiges Haar beschrieben (Maroteaux et al., 1971).

6.12.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung beruht in erster Linie auf den klinischen und röntgenologischen Befunden, wobei kein einziges klinisches Merkmal obligat ist und die röntgenologischen Befunde beständige und zuverlässige diagnostische Indikatoren darstellen (Unger et al., 2008).

Mansour et al. (1995) schlagen Diagnosekriterien für die KD vor. Demnach erachten sie eine KD als wahrscheinlich, wenn drei von fünf radiologischen Kriterien oder sieben von elf klinischen Kriterien vorliegen oder die Kombination aus Geschlechtsumkehr und Verbiegung der unteren Extremitäten bei einem Betroffenen festgestellt werden kann (siehe folgende Tabelle).

<u>radiologisch: mindestens drei von fünf der folgenden Kriterien</u>
(1) hypoplastische Skapulae, (2) Verbiegung der Oberschenkelknochen (deutlich oder mild ausgeprägt), (3) Verbiegung der Schienbeinknochen (deutlich oder mild ausgeprägt), (4) vertikal stehende, schmale Darmbeinschaukeln, (5) nicht-mineralisierte Pedikel der Brustwirbelsäule
oder
<u>klinisch: mindestens sieben von elf der folgenden Kriterien</u>
(1) Makrozephalie, (2) Mikrognathie, (3) Gaumenspalte, (4) flacher Nasenrücken, (5) tief ansetzende

Ohren, (6) Klumpfüße, (7) kongenitale Hüftdislokation, (8) Verbiegung des Oberschenkels, (9) Verbiegung des Unterschenkels, (10) prätibiale Grübchen, (11) Atemnot/Ateminsuffizienz
oder
-Geschlechtsumkehr und Verbiegung der unteren Extremitäten

Tabelle 16: Diagnosekriterien für eine KD (Mansour et al., 1995)

In einigen Fällen ist bereits eine pränatale Diagnose mittels Sonographie möglich (Unger et al., 2008).

Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch den molekulargenetischen Nachweis einer Mutation im SOX9-Gen bei 95 Prozent der Betroffenen (Unger et al., 2008).

Sobald die Diagnose gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen eine Analyse des Karyotyps zur Detektion von Betroffenen, die bei weiblichem Phänotyp einen männlichen Karyotypen aufweisen, eine vollständige skelettale Beurteilung einschließlich Ausschluss von Anomalien der Halswirbelsäule und eine Überprüfung des Hörvermögens (Unger et al., 2008).

Kontrolluntersuchungen im weiteren Verlauf umfassen die jährliche Dokumentation von Wachstum und Beurteilung der Wirbelsäule (Unger et al., 2008).

In jedem Fall sollte die betroffene Familie einer molekulargenetischen Diagnostik zugeführt werden (Unger et al., 2008).

Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik sind möglich, wenn die krankheitsverursachende Mutation im Indexpatienten nachgewiesen werden konnte (Unger et al., 2008).

Differenzialdiagnosen sind auszuschließen und umfassen vor allem andere Skelettdysplasien der langen Röhrenknochen wie das Stüve-Wiedemann-Syndrom, das Antley-Bixler-Syndrom, die diastrophische Dysplasie, das Larsen-Syndrom, Osteogenesis imperfecta, Hypophosphatasie, die Knorpel-Haar-Hypoplasie, die Thanatophore Dysplasie, die kongenitale spondyloepiphysäre Dysplasie und das Stickler-Syndrom (Kollagen-Typ II-Erkrankung) dar (Kunze, 2010; Unger et al., 2008). Auch das Fetale Alkohol-Syndrom kann aufgrund ähnlicher fazialer Merkmale unter Umständen mit der KD verwechselt werden.

6.12.7 Therapie

Die KD ist *nicht* heilbar, weshalb sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert sind.

Gaumenspalten, Klumpfüße und Hüftdislokationen werden standardmäßig therapiert (Unger et al., 2008).

Bei Instabilität der Halswirbelsäule durch progressive zervikothorakale Skoliose mit beeinträchtigter Lungenatmung ist eine operative Korrektur lebenswichtig (Unger et al., 2008).

Bei Patienten mit Gonadendysgenesie erfolgt aufgrund eines erhöhten Risikos für eine maligne Entartung (Gonadoblastom) eine Gonadektomie (Unger et al., 2008).

Patienten mit Hörstörungen sollten Hörgeräte erhalten (Unger et al., 2008).

6.12.8 Prognose

Die Prognose von Betroffenen mit einer KD ist ungünstig. In fast 95 Prozent der Fälle nimmt die KD bereits in der Neonatalperiode aufgrund von Atemproblemen einen tödlichen Verlauf (Mansour et al., 1995).

Probleme von Langzeitüberlebenden bestehen vor allem in einer Instabilität der Halswirbelsäule, einer progressiven Skoliose, sekundärer Rückenmarkskompression, Hörbeeinträchtigungen, psychomotorischen Entwicklungsverzögerungen und Kleinwuchs (Houston et al., 1983; Mansour et al., 2002; Pfeifer et al., 1999).

6.12.9 Gegenüberstellung: KD und FAS

Grundsätzlich muss man sich vor Augen führen, dass die KD ein letales Krankheitsbild darstellt und nur eine geringe Anzahl Betroffener (um die fünf Prozent) die Neugeborenenzeit überhaupt überlebt. Die wenigen Betroffenen mit einem milden Phänotyp der KD, die das Kindes- oder sogar Erwachsenenalter erreichen, sind allerdings, aufgrund einer beträchtlichen Anzahl ähnlicher Merkmale, durchaus mit FAS-Patienten verwechselbar.

Beide Krankheitsbilder können mit disproportioniertem Kleinwuchs und fazialen Merkmalen wie einem langen, hypoplastischen Philtrum, einer schmalen Oberlippe,

antevertierten Nares, Hypertelorismus, antimongoloiden Lidachsen, tief ansetzenden, nach hinten rotierten Ohren, einem hohen Gaumen, Mikroretrognathie und einem hypoplastischen Mittelgesicht einhergehen. Die Abbildung von Corbani et al. (2011) eines zehnjährigen Mädchens (siehe oben) zeigt das Gesicht eines zehnjährigen Mädchens mit einer milden KD, das erstaunliche Ähnlichkeit mit einem FAS-Kind aufweist. Für das FAS, *nicht* jedoch für die KD, sind darüber hinaus eine Mikrophthalmie, Blepharophimose, Epikanthus, Ptose, schütteres Haar und spärlich ausgeprägte Augenbrauen, Mikrozephalie und ein Haaraufstrich im Nacken beschrieben. Die KD geht dagegen typischerweise mit einem eingedrückten Nasenrücken, prominenten Augen, einer relativen Makrozephalie, Dolichocephalie und einer Pierre-Robin-Sequenz (Mikroretrognathie, Glossoptose und Gaumenspalte) einher.

Kardiale und urogenitale Fehlbildungen sowie Hörstörungen sind weder ein Argument für das eine, noch für das andere Krankheitsbild, da sie in beiden Fällen vorkommen können. Ein häufiges Merkmal bei der KD ist die Gonadendysgenese beim männlichen Geschlecht. Zwei Drittel derer, die einen männlichen Karyotypen (46, XY) und eine KD aufweisen, haben keine eindeutigen oder normale weibliche äußere Genitale, wobei die inneren Genitale variabel ausgeprägt sein können und oft eine Kombination aus Müller- und Wolff-Gängen darstellen.

Weitere Merkmale, die mit der KD, nicht aber mit dem FAS einhergehen, sind Anomalien der Atemwege wie Tracheomalazie, enge Atemwege und eine Hypoplasie der Lungen.

In beiden Fällen können Hüftanomalien, Skoliose und muskuläre Hypotonie vorkommen. Reduziertes subkutanes Fettgewebe ist dagegen nur für das FAS beschrieben und die KD geht klassischerweise mit einer Verkürzung und Verbiegung der langen Röhrenknochen (vor allem der unteren Extremität), prätibialen Grübchen sowie einer Vielzahl an weiteren röntgenologischen Auffälligkeiten einher. Diese Merkmale sind häufig aber nicht obligat, können bei Vorliegen also einen entscheidenden Hinweis auf eine KD liefern, helfen bei Nichtvorliegen allerdings nicht bei der Differenzierung weiter.

Ein weiterer Unterschied stellt die Beteiligung des Zentralen Nervensystems dar, das beim FAS aufgrund der pränatalen Alkoholexposition primär und bei der KD aufgrund einer Rückenmarkkompression durch eine progressive Skoliose und Instabilität der Wirbelsäule sekundär betroffen ist. Für die KD liegen nur wenige Berichte von primären Anomalien des Zentralen Nervensystems wie einer Dilatation der Ventrikel und einer Agenesie des Tractus und Bulbus olfactorius vor.

Beide Krankheitsbilder können mit mentaler Retardierung und Entwicklungsverzögerungen einhergehen, sodass auf dieser Grundlage keine Unterscheidung vorgenommen werden kann. Ein spezifischer Verhaltensphänotyp oder Verhaltensauffälligkeiten sind für die KD bisher *nicht* beschrieben worden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass es sich lediglich bei einer milden Ausprägung der KD um eine Differenzialdiagnose des FAS handeln kann, da der klassische Typ bereits in der Neonatalperiode einen letalen Verlauf nimmt und nicht mit dem FAS verwechselbar ist. Überleben die Betroffenen jedoch die Neugeborenenzeit und erreichen das Kindes- oder sogar das Erwachsenenalter, kann eine verblüffende faziale Ähnlichkeit zwischen beiden Krankheitsbildern bestehen. In diesen Fällen sind Hinweise auf eine KD eine relative Makrozephalie, Dolichocephalie, eine Pierre-Robin-Sequenz (Mikroretrognathie, Glossoptose, Gaumenspalte), Geschlechtsumkehr, Tracheomalazie, eine progressive Skoliose, Verkürzung und Verbiegung der langen Röhrenknochen, charakteristische radiologische Befunde, prätibiale Grübchen sowie sekundäre neurologische Beschwerden aufgrund von Rückenmarkkompression durch progressive Skoliose und Instabilität der Wirbelsäule. Eine Röntgendiagnostik kann die klinische Verdachtsdiagnose einer KD weiter stützen und der molekulargenetische Nachweis einer Mutation im SOX9-Gen schließlich sichern.

6.13 Mikrodeletions-Syndrom 22q11 (MDS22q11)

6.13.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Mikrodeletionssyndrom 22q11 ist eine in ihrer Ausprägung vielgestaltige Chromosomenanomalie, die in erster Linie mit Herzfehlern, Gaumenanomalien, charakteristischen fazialen Merkmalen, geistiger Retardierung, Immundefizienz und Hypokalzämie einhergeht und das DiGeorge-Syndrom, das Velokardiofaziale Syndrom, das Konotrunkale-Anomalie-Syndrom, einige Fälle des Opitz-BBB/G-Syndroms und das Caylor-Kardiofaziale-Syndrom mit jeweils unterschiedlichem Phänotyp bei gleicher Ursache umfasst (McDonald-McGinn, Emanuel & Zackai, 1999).

Das DiGeorge-Syndrom stellt vor allem den T-Zell-Mangel und die Hypokalzämie in den Vordergrund, wohingegen Gaumenanomalien in Kombination mit Gesichtsdysmorphien für das Velokardiofaziale Syndrom (auch Shprintzen-Syndrom) und kardiovaskuläre Anomalien für das Konotrunkale-Anomalie-Syndrom (auch Takao-Syndrom) charakteristisch sind.

Das MDS22q11 ist unter der MIM-Nummer 188400 gelistet.

6.13.2 Epidemiologie

Das MDS22q11 ist mit einer Inzidenz von 1/4000 die häufigste Mikrodeletion und nach der Trisomie 21 der zweithäufigste Gendefekt überhaupt, wobei aufgrund der großen Variabilität der Symptome, der unübersichtlichen Nomenklatur und der daraus resultierenden Zurückhaltung auf Seiten der Kliniker, an die Diagnose zu denken, die Dunkelziffer höher sein mag (Bassett & Chow, 1999; Bassett et al., 2005).

Das MDS22q11 stellt die häufigste Ursache sowohl für isolierte Gaumenspalten (elf Prozent), als auch für angeborene velopharyngeale Insuffizienz dar (McDonald-McGinn et al., 1999).

6.13.3 Historie

Die verschiedenen Bezeichnungen für ein und dieselbe Störung sind Ergebnis verschiedener Meilensteine in der Forschung und Beschreibungen unterschiedlicher Verlaufsformen des Syndroms bei damals noch unbekannter Ursache.

Bereits 1955 beschreibt die Ärztin Eva Sedlácková zum ersten Mal Kinder mit Herzfehlern und hypernasaler Sprache (Sedlácková, 1955). Weitere Berichte folgen im Jahre 1968 durch DiGeorge, der auf die Fehlbildungskombination aus Thymusdysplasie und Immundefizienz aufmerksam macht und Shprintzen et al., die 1978 das Velokardiofaziale Syndrom mit den Erkennungsmerkmalen einer Gaumenspalte, Herzanomalien, Lernschwierigkeiten und Sprachauffälligkeiten klassifizieren (DiGeorge, 1968; Shprintzen et al., 1978).

1981 wird erstmals eine Gendeletion des Chromosoms 22 mit dem DiGeorge-Syndrom in Verbindung gebracht (de la Chapelle, Herva, Koivisto & Aula, 1981).

Wilson et al. (1993) fassen die Symptomatik des DiGeorge-Syndroms unter dem Akronym CATCH-22 zusammen, das sich aus den Anfangsbuchstaben der Hauptmerkmale (C = cardiac anomaly, A = anomal facies, T = T-cell deficit, C = cleft palate, H = hypocalcemia) und der Lokalisation der Mikrodeletion (Chromosom 22) ergibt (Wilson, Birn, Scambler & Goodship, 1993). Dieser Begriff wird heute allerdings nicht mehr genutzt, da er in Anlehnung an einen erfolgreichen Roman des Amerikaners Joseph Heller mit einer ausweglosen Situation („catch-22 situation“) in Verbindung gebracht wird (Heller, 1962).

6.13.4 Pathogenese

Das MDS22q11 ist ein sogenanntes Contiguous gene-Syndrom und wird durch eine hemizygote, das heißt auf nur einem Allel einer diploiden Zelle ausgeprägten, Deletion auf Chromosom 22, Band 11.2 des langen Arms (q) (DGCR = DiGeorge syndrome critical region) verursacht, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgt (McDonald-McGinn et al., 1999). Diese Deletion führt unter anderem zu einer Haploinsuffizienz des Gens TBX1, die für die meisten der physischen Malformationen verantwortlich ist (McDonald-McGinn et al., 1999).

Der Großteil der Fälle (93 Prozent) tritt als Neumutation auf und nur ungefähr sieben Prozent der Betroffenen haben einen kranken Elternteil (McDonald-McGinn et al., 1999).

Die Penetranz ist vollständig, allerdings geht das MDS22q11 mit einer großen intra- und interfamiliären klinischen Variabilität einher (McDonald-McGinn et al., 1999).

6.13.5 Symptomatik

Das MD22q11 weist ein extrem umfangreiches phänotypisches Spektrum mit mehr als 180 beschriebenen Auffälligkeiten auf, die sich sowohl physisch als auch verhaltensbezogen äußern (Shprintzen, 2008). Die Reichweite umfasst dabei fast normale Mutationsträger bis hin zu schweren Fällen, die lebensbedrohliche Manifestationen aufweisen können (Shprintzen, 2008). Kein einziges klinisches Merkmal tritt in 100 Prozent der Fälle auf und ebenso wenig ist auch nur von einem Fall berichtet worden, der alle oder zumindest die meisten mit dem Syndrom assoziierten Charakteristika aufweist (Shprintzen, 2008).

Wachstum

Die meisten Erwachsenen mit einem MDS22q11 sind normal groß, allerdings werden bei Kindern oftmals eine Körpergröße unter der fünften Perzentile und niedrige Konzentrationen der Wachstumsfaktoren IGF1 und IGFBP3 beobachtet (Weinzimer et al., 1998). Einige Betroffene haben eine kleine Hypophyse und einen Mangel an Wachstumshormonen, wobei teilweise ein Ansprechen auf eine Wachstumshormontherapie zu verzeichnen ist (Weinzimer et al., 1998). Es existieren spezifische Wachstumskurven für Kinder mit einem MDS22q11 (Habel et al., 2012).

Ungefähr 36 Prozent der betroffenen Kinder leiden an Fütterungsschwierigkeiten wie einer schweren Dysphagie, die unter Umständen eine Sondenernährung notwendig macht (McDonald-McGinn et al., 1999). Die Fütterungsproblematik besteht unabhängig von den Herz- und Gaumenanomalien und ist Folge einer Motilitätsstörung der pharyngoösophagealen Region, die sich aus der dritten und vierten Schlundtasche entwickelt (McDonald-McGinn et al., 1999). In diesem Zusammenhang sind ein nasopharyngealer Reflux, eine Hypertrophie oder ein anormaler Schluss des Musculus cricopharyngeus sowie Divertikel beschriebene Auffälligkeiten (McDonald-McGinn et al., 1999).

Eine Schluckstörung kann eine Aspiration bedingen, die wiederum zu rezidivierenden Pneumonien, einer reaktiven Atemwegserkrankung und Beeinträchtigung der Atmung führen kann (Eicher et al., 2000). Weitere Ursachen für Fütterungs- und

Schluckstörungen sind sekundär durch Obstipation, strukturelle gastrointestinale Anomalien und vaskuläre Ringe bedingt (McDonald-McGinn et al., 1999).

Kraniofaziale Merkmale

Die Mehrheit der kaukasischen Betroffenen weist charakteristische faziale Merkmale auf, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass deren Ausprägung variabel ist, teilweise sehr subtil sein kann und einige Patienten, vor allem Afroamerikaner, keinerlei faziale Merkmale aufweisen, die eine Verdachtsdiagnose untermauern würden (McDonald-McGinn, Emanuel & Zackai, 1996; McDonald-McGinn et al., 2005). Einige der Merkmale werden im Laufe des Alters deutlicher (Butts, 2008).

Es sind eine Mikrozephalie, antimongoloide und mongoloide Lidachsen, eine lange Gesichtsform, ein hypoplastisches Mittelgesicht, ein asymmetrisches Schreigesicht, Malokklusion, Mikrognathie, Retrognathie und eine Kraniosynostose der Sutura coronalis und lambdoidea beschrieben (Ammann, Wara, Cowan, Barrett & Stiehm, 1982; McDonald-McGinn et al., 1999). Der Mund ist häufig klein und die Lidspalten kurz (Blepharophimose) (Goodship, Cross, Scambler & Burn, 1995).

Anomalien der Ohren umfassen stark gefaltete oder quadratische Helices, kleine und tief ansetzende, nach hinten rotierte Ohren, präaurikuläre Anhängsel oder Fisteln und verengte äußere Gehörgänge (Ammann et al., 1982; Koussef, 1984; McDonald-McGinn et al., 1999). Einige Patienten haben eine prominente Nasenwurzel mit knolliger Nasenspitze und hypoplastischen Nasenflügeln (McDonald-McGinn et al., 1999). Die Nasenspitze kann ein Grübchen aufweisen oder gespalten sein (Gripp et al, 1997). Bei anderen Patienten ist die Nasenwurzel flach ausgeprägt (Ammann et al., 1982).

Ophthalmologische Befunde umfassen ein posteriores Embryotoxon (69 Prozent), geschlängelte Netzhautgefäße (58 Prozent), Schlupflider (41 Prozent), Strabismus (13 Prozent), tiefe Iriskrypten (zehn Prozent), Ptose (neun Prozent), kleine Sehnerven (sieben Prozent), Unterlidsack (sechs Prozent), Amblyopie (sechs Prozent), Epikanthus (drei Prozent), Distichiasis (drei Prozent), isolierte Kornealnerven (drei Prozent), Sklerokornea (drei Prozent), einen schrägen Sehnerveneintritt (drei Prozent) und Mikrophthalmie (Ammann et al., 1982; McDonald-McGinn et al., 1999). Astigmatismus, Myopie und Hyperopie kommen bei Patienten mit einem MDS22q11

nicht häufiger vor als in der Normalbevölkerung (McDonald-McGinn et al., 1999). Katarakte, Kolobome und Anophthalmie sind seltene Befunde (Forbes et al., 2007).

Gaumenanomalien sind mit 69 Prozent ein häufiges Merkmal (McDonald-McGinn et al., 1999). Hier steht vor allem die velopharyngeale Insuffizienz (27 Prozent) im Vordergrund, die sich sowohl als strukturelles Problem bei einem kurzen Gaumen als auch als funktionelles Problem bei einer Hypotonie der velopharyngealen Muskulatur äußern kann (McDonald-McGinn et al., 1999). Weitere Befunde sind submuköse Gaumenspalten (16 Prozent), offene Gaumenspalten (elf Prozent), gespaltene Uvula (fünf Prozent) sowie uni- oder bilaterale Lippen- und kombinierte Lippen-Gaumenspalten (zwei Prozent) (McDonald-McGinn et al., 1999). In diesem Zusammenhang ist eine typische hypernasale Sprache der Betroffenen beschrieben (Sedlácková, 1955).

Es können sowohl konduktive als auch sensorineurale Hörverluste auftreten (McDonald-McGinn et al., 1999).

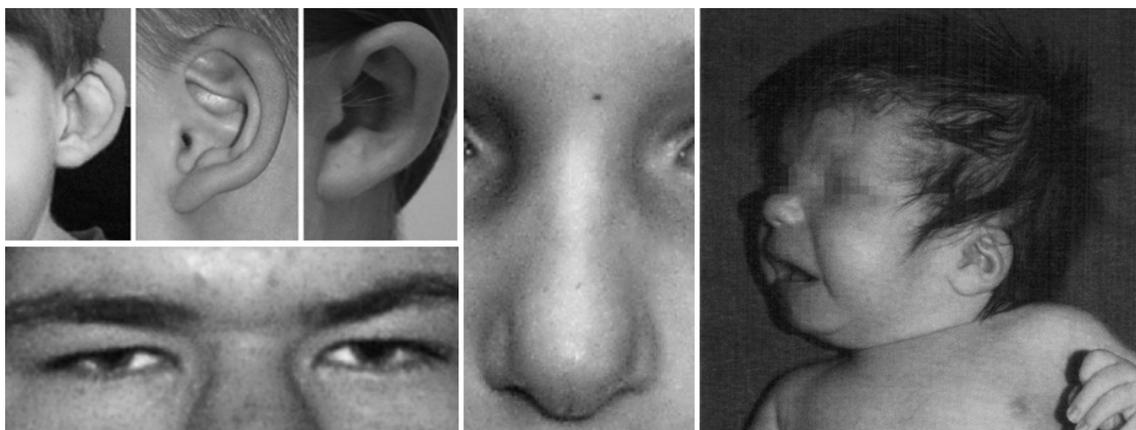


Abbildung 36: Faziale Merkmale bei einem MDS22q11 I- Anomalien der Ohren (oben links) (Butts, 2009) – Volle Augenlider, kleine Augenspalten (unten links) (Butts, 2009) - Knollige Nasenspitze, hypoplastische Nasenflügel, breiter Nasenrücken (Mitte) (Butts, 2009) – Vier Wochen altes Neugeborenes mit einem MDS22q11 (Speer & Gahr, 2009)



Abbildung 37: Fazielle Merkmale bei einem MDS22q11 – Verschiedene Patienten (oben) (Shprintzen, 2008) - Milde fazielle Dysmorphien einer Patientin mit einem MDS22q11 mit elf Jahren (links) und mit 25 Jahren (rechts) (Kapadia & Bassett, 2008)

Muskuloskelettale Anomalien

Von 108 untersuchten Patienten fand man bei sechs Prozent der Betroffenen Anomalien der oberen Extremität wie prä- oder postaxiale Polydaktylie und bei 15 Prozent Anomalien der unteren Extremität wie postaxiale Polydaktylie, Klumpfüße, Fehlstellungen der Zehen und Syndaktylien der zweiten und dritten Zehen (Ming et al., 1997).

In einer weiteren Studie, in der 63 Patienten geröntgt wurden, hatten je 19 Prozent Malformationen der Wirbel und der Rippen einschließlich Schmetterlingswirbel,

Hemivertebrae und Spaltwirbel beziehungsweise überzählige oder fehlende Rippen (Ming et al., 1997). 1,5 Prozent hatten hypoplastische Schulterblätter (Ming et al., 1997). Weitere Merkmale sind Anomalien der Halswirbelsäule, die mit Instabilität und Hypermobilität einhergehen können und Skoliose (Ricchetti et al., 2004; Tsirikos, Khan & McMaster, 2010).

Kardiale Anomalien

In 74 Prozent der Fälle weisen Betroffene mit einem MDS22q11 einen angeborenen Herzfehler auf, wobei vor allem konotrunkale Malformationen, also Anomalien, die den Ausflusstrakt des Herzens betreffen, dominieren (McDonald-McGinn et al., 1999). Herzfehler stellen die Haupttodesursache (99 Prozent) bei einem MDS22q11 dar (McDonald-McGinn et al., 2001).

Häufige kardiale Befunde umfassen eine Fallot-Tetralogie (22 Prozent), Ventrikelseptumdefekte (14 Prozent), einen unterbrochenen Aortenbogen (13 Prozent), Truncus arteriosus communis (sechs Prozent), vaskuläre Ringe (5,5 Prozent) und Vorhofseptumdefekte (3,5 Prozent) (McDonald-McGinn et al., 2001).

Urogenitale Anomalien

Renale Anomalien stellen ein häufiges Problem dar (31 Prozent) und können sich in Form von Einzelnieren, Doppelnieren, echogenen Nieren, multizystischen und dysplastischen Nieren, Steinen, einer verdickte Blasenwand, Hufeisennieren, doppelt angelegten Sammelsystemen, renaler tubulärer Azidose, Hydronephrose und Enuresis darstellen (Devriendt, Swillen, Fryns, Proesmans & Gewillig, 1996; Wu et al., 2002).

Genitale Anomalien, die beobachtet werden, umfassen Hypospadie, Kryptorchismus, Phimose, Inguinal- und Nabelhernien sowie eine Uterusaplasie (Devriendt et al., 1996; McDonald-McGinn et al., 2001; Sundaram et al., 2007; Wu et al., 2002). Allerdings ist die Fertilität in den meisten Fällen *nicht* beeinträchtigt, weshalb der genetischen Beratung vor dem Hintergrund des autosomal-dominanten Erbganges eine besondere Bedeutung zukommt (Kapadia & Bassett, 2008).

Gastrointestinale Anomalien

Chronische Obstipation ist ein häufiges Merkmal bei Betroffenen mit einem MDS22q11 (McDonald-McGinn et al., 1999). Weitere dokumentierte Befunde umfassen strukturelle Anomalien des Gastrointestinaltraktes wie einen nach anterior verlagerten oder imperforierten Anus, intestinale Malrotation, Nabel- und Zwerchfellhernien, Ösophagusatresie, Jejunalatresie, tracheoösophageale Fisteln und Morbus Hirschsprung (Digilo, Marino, Bagolan, Giannotti & Dallapiccola, 1999; Kilic, Gurpinar, Yakut, Egeli & Dogruyol, 2003; McDonald-McGinn et al., 1999). Weiterhin sind Nebenmilzen beschrieben (McDonald-McGinn et al., 1999).

Respiratorische Anomalien

Gelegentlich tritt ein Stridor auf, wobei mögliche Ursachen vaskuläre Ringe, Laryngomalazie, laryngeale Atresie, Larynxsegel, eine tracheoösophageale Fistel und eine subglottische Stenose sein können (McDonald-McGinn et al., 1999).

Endokrinologische Anomalien

Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse sind häufig und 17 bis 60 Prozent der Patienten leiden an einer Hypokalzämie, die sich typischerweise in der Neonatalperiode am gravierendsten darstellt und sich im Alter meist verflüchtigt, auch wenn ein Wiederauftreten erniedrigter Blutkalziumspiegel in der späteren Kindheit, im Erwachsenenalter, während Krankheit und in der Pubertät beobachtet wird (McDonald-McGinn et al., 1999).

Daneben kann ein Mangel an Wachstumshormonen bestehen (McDonald-McGinn et al., 1999).

Immunologische Anomalien

Bei Patienten mit einem MDS22q11 ist sehr häufig das Immunsystem mit betroffen. So leidet der Großteil der Patienten an einer Immundefizienz als Folge einer Thymushypoplasie (McDonald-McGinn et al., 1999). Da die Aufgabe des Thymus vor allem in der Reifung funktionsfähiger T-Zellen besteht, kommt es meist zu einer

Störung der T-Zell-*Produktion*, seltener finden sich *funktionelle* T-Zell-Defekte und Antikörperdefekte (Sullivan, 2004).

Neugeborene mit einem MDS22q11 haben signifikant weniger aus dem Thymus abstammende Zellen, allerdings verbessert sich die T-Zell-Produktion im Laufe der Zeit und die Pathogenabwehr ist meist normal (Sullivan, 2004).

In einer Studie mit 60 betroffenen Kindern über sechs Jahren waren 77 Prozent unabhängig von ihrer klinischen Verfassung immundefizient, 67 Prozent waren von einer beeinträchtigten T-Zell-*Produktion*, 19 Prozent von einer beeinträchtigten T-Zell-*Funktion*, 23 Prozent von humoralen Defekten und 13 Prozent von einem IgA-Mangel betroffen (Sullivan et al., 1998; Sullivan, 2004; Smith et al., 1998).

Aspirationspneumonien, eine Gaumendysfunktion und ein gastroösophagealer Reflux können zu rezidivierenden Infekten führen, besonders gravierend in Kombination mit einem angeborenen Herzfehler (McDonald-McGinn et al., 1999). Dysphagie kann außerdem eine Mangelernährung bedingen, die wiederum zu einer beeinträchtigten zellulären Immunität führen kann (McDonald-McGinn et al., 1999). Daher treten auch bei älteren Kindern und Erwachsenen regelmäßig Infektionen auf, wie rezidivierende Nasennebenhöhlen- oder Mittelohrentzündungen (25 bis 30 Prozent) und Infektionen der unteren Atemwege (vier bis sieben Prozent) (Jawad, McDonald-McGinn, Zackai & Sullivan, 2001). Trotz dieser Umstände benötigen nur wenige betroffene Schulkinder eine Therapie für ihre Immundefizienz (Sullivan, 2004).

Die Immunglobulin-Konzentrationen sind in der Regel normal, auch wenn leichte Anomalien auftreten können (McDonald-McGinn et al., 1999). Eine Hypogammaglobulinämie wird meist im ersten Lebensjahr beobachtet und bessert sich mit der Zeit, wohingegen eine Hypergammaglobulinämie nach dem fünften Lebensjahr manifest wird (McDonald-McGinn et al., 1999). Obwohl die Mehrheit der Fälle eine normale Antikörper-Funktion und –Avidität, das heißt Antikörper-Antigen-Bindung, aufweisen, können einige Patienten von funktionellen Antikörper-Defekten betroffen sein (McDonald-McGinn et al., 1999). Patienten mit rezidivierenden sinopulmonalen Infektionen haben häufig Immunglobulin-Anomalien, vor allem eine beeinträchtigte

Antikörperantwort auf eine Pneumokokken-Impfung, die aus diesem Grund unterlassen werden sollte (Gennery et al., 2002; Sullivan, 2004).

Das MDS22q11 ist mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert, die allerdings *nicht* mit einer schweren T-Zell-Dysfunktion korrelieren (McDonald-McGinn et al., 1999). Eine Juvenile rheumatoide Arthritis wird bei Betroffenen 20 Mal häufiger beobachtet als in der Normalbevölkerung, manifestiert sich in den meisten Fällen zwischen 17 Monaten und fünf Jahren, tritt polyartikulär auf und ist manchmal schwierig zu therapieren (Keenan, Sullivan, McDonald-McGinn & Zackai, 1997; Sullivan et al., 1997). Weitere beschriebene Autoimmunerkrankungen umfassen eine idiopathische thrombozytopenische Purpura, die sogar 200 Mal häufiger als in der Normalbevölkerung vorkommt, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Vitiligo, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, autoimmune Neutropenie und Zöliakie (Jawad et al., 2001; Kawame et al., 2001; Sullivan et al., 1997).

Chronische Entzündungen der Nasennebenhöhlen und der Mittelohren sind häufig (McDonald-McGinn et al., 1999).

Neurologische Anomalien

Obwohl die Mehrheit der Patienten mit einem MDS22q11 von einer Hypotonie in der frühen Kindheit und Lernbehinderung betroffen ist, sind spezifische neurologische Manifestationen eher ungewöhnlich und in ihrer Erscheinung sehr variabel (Moss et al., 1995).

Mikrozephalie ist ein relativ häufiges Merkmal (Kobrynski & Sullivan, 2007). Teilweise werden Krampfanfälle beobachtet, die in den meisten Fällen als Folge einer Hypokalzämie zu bewerten sind, wobei auch unprovokede Krampfanfälle vorkommen können (Kao et al., 2004).

Daneben ist ein asymmetrisches Schreigesicht beschrieben, das einen möglichen Hinweis auf die Diagnose eines MDS22q11 darstellen kann (Caylor, 1969; Giannotti, Digilio, Marino, Mingarelli & Dallapiccola, 1994; Levin, Silverman & Milner, 1982; Sanklecha, Kher & Bharucha, 1992; Silengo et al., 1986).

Seltener kommen eine Ataxie und eine Atrophie des Kleinhirns vor (Lynch et al., 1995). Weitere ZNS-Anomalien beinhalten multizystische Läsionen der weißen Substanz, perisylvische Dysplasie, einen vergrößerten Sulcus lateralis, eine hypoplastische Hypophyse, Polymikrogyrie, Neuralrohrdefekte und ein Tethered cord (Bingham et al., 1997; McDonald-McGinn et al., 1999).

MRT-Befunde zeigen ein signifikant reduziertes hinteres Hirnvolumen mit stärkerem Verlust der weißen Substanz im linken Okzipital- und Parietalbereich als in den Frontallappen (Barnea-Goraly et al., 2003; Bearden, et al., 2004; Bish, Ding, Ferrante & Simon, 2004; Kates et al., 2004). Viele dieser Befunde passen zu den spezifischen kognitiven Defiziten in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, Handlungskompetenzen, räumlich-visuelle Fähigkeiten, Sprache und Rechnen (McDonald-McGinn et al., 1999).

Kognition und Verhalten

Insgesamt haben 70 bis 90 Prozent der Betroffenen eine Lernschwäche, wobei sich diese sowohl in verschiedenen Teilleistungsbereichen als auch Altersstufen unterscheidet (McDonald-McGinn et al., 1999).

Jedes fünfte jüngere Kind ist in seiner motorischen und sprachlichen Entwicklung verzögert und weist autistische Verhaltensweisen auf (Fine et al., 2005).

In einer Studie bei der 28 Kleinkinder im Hinblick auf ihre mentale Entwicklung untersucht wurden, erzielten 21 Prozent durchschnittliche Ergebnisse, 32 Prozent waren leicht und 46 Prozent signifikant verzögert (McDonald-McGinn et al., 1999). Die motorische Entwicklung war in dieser Gruppe noch schwerwiegender betroffen: nur acht Prozent lagen im Durchschnitt, 13 Prozent zeigten leichte Verzögerungen und die deutliche Mehrheit (79 Prozent) wies signifikante Verzögerungen auf (McDonald-McGinn et al., 1999).

In einer weiteren Studie mit zwölf Vorschulkinder lag der durchschnittliche Gesamt-IQ bei 78 ± 11 Punkten, der durchschnittliche Handlungs-IQ bei 78 ± 14 Punkten und der durchschnittliche Sprach-IQ bei 82 ± 15 Punkten, wobei im sprachlichen Bereich 16 Prozent durchschnittlich, 44 Prozent leicht verzögert und 40 Prozent signifikant verzögert waren (McDonald-McGinn et al., 1999).

In einer Gruppe von 80 Schulkindern lag der durchschnittliche IQ bei 76 Punkten, wobei 18 Prozent im Durchschnitt, 20 Prozent im unteren Durchschnitt, 32 Prozent an der Grenze zur geistigen Behinderung und 30 Prozent im Bereich der geistigen Behinderung lagen (McDonald-McGinn et al., 1999).

Besonders auffällig sind deutlich bessere sprachliche Fähigkeiten als Handlungskompetenzen (McDonald-McGinn et al., 1999). Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Bereichen ist bei 66 Prozent der betroffenen Schulkinder festzustellen (Moss et al., 1995). Relative Stärken der Kinder liegen in den Bereichen Auswendiglernen, Gedächtnis, Lesen und Buchstabieren (McDonald-McGinn et al., 1999). Defizite finden sich in den Bereichen nonverbale Handlungsabläufe, räumlich-visuelle Fähigkeiten, räumlich-visuelles Gedächtnis, komplexes verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Mathematik (McDonald-McGinn et al., 1999). Die Tatsache, dass das verbale Gedächtnis besser ist als das visuelle und die Lesefähigkeiten besser als die Rechenfähigkeiten sind, ist Ausdruck einer nonverbalen Lernschwäche, die in der Normalbevölkerung ansonsten eher selten vorkommt (Wang et al., 1998).

Beobachtetes Verhalten beinhaltet Enthemmung und Impulsivität auf der einen Seite und Schüchternheit und Rückzug auf der anderen (Swillen et al., 1999). Ebenso üblich sind Aufmerksamkeitsstörungen, Angststörungen, Perseveration, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen, Autismus, sowie autistoide Verhaltensweisen (Niklasson, Rasmussen, Oskarsdottir & Gillberg, 2001; Swillen et al., 1999; Vorstman et al., 2006).

Man geht davon aus, dass 60 Prozent der Erwachsenen eine psychiatrische Erkrankung aufweisen, wobei eine Schizophrenie (25 Prozent) am häufigsten vorkommt (Bassett et al., 2011). Verhaltensauffälligkeiten können dagegen schon in einem jungen Alter manifest werden (Vorstman et al., 2006).

Weitere Merkmale

Weitere Befunde umfassen eine anormale Lungenlappung, das Bernard-Soulier-Syndrom (autosomal-rezessives Krankheitsbild, das mit Thrombozytopenie und vergrößerten Thrombozyten einhergeht) und das CEDNIK-Syndrom (autosomal-rezessives Krankheitsbild, das mit Neuropathie, Ichthyosis und Keratodermie

einhergeht) (Budarf et al., 1995; McDonald-McGinn et al., 1995; McDonald-McGinn et al., 2013).

Es ist unklar, ob das MDS22q11 eine Prädisposition für maligne Entartungen darstellt. Berichtet wurde bislang von folgenden Tumoren: Hepatoblastom, Nierenzellkarzinom, Wilms-Tumor und Neuroblastom (McDonald-McGinn et al., 2006).

6.13.6 Diagnostik

Ausgangspunkt für die Diagnosestellung eines MDS22q11 ist zunächst die klinische Verdachtsdiagnose, die vermutet wird, wenn der Patient verschiedene Symptome, die mit dem Syndrom assoziiert sind, in Kombination aufweist.

Im Anschluss daran werden molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt, um die Deletion auf Chromosom 22 nachzuweisen, was in 95 Prozent der Fälle gelingt, wenn die klinischen Symptome gegeben sind (McDonald-McGinn et al., 1999).

Sobald die Diagnose eines MDS22q11 gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu stehen Leitlinien zur Verfügung (Bassett et al., 2011). Demnach sollte kardiale, hämatologische, endokrinologische, renale, ophthalmologische, orthopädische, otolaryngologische und entwicklungspsychologische Diagnostik betrieben werden.

Darüber hinaus sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen der beim MDS22q11 betroffenen Bereiche durchzuführen.

Differenzialdiagnosen wie das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, das Alagille-Syndrom, die VACTERL-Assoziation, das CHARGE-Syndrom, das Goldenhar-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (McDonald-McGinn et al., 1999).

Ammann et al. (1982) beschreiben vier Patienten mit einer klinischen Diagnose eines DiGeorge-Syndroms, deren Mütter allesamt Alkohol während der Schwangerschaft konsumierten und machen auf die Vielzahl gemeinsamer Merkmale beider Krankheitsbilder aufmerksam.

6.13.7 Therapie

Das MDS22q11 ist *nicht* heilbar. Eine Therapie findet daher auf symptomatischer Ebene statt und richtet sich stets nach dem Alter und der individuellen Verlaufsform des jeweiligen Patienten. Aufgrund der großen Variabilität der Symptome ist grundsätzlich eine multidisziplinäre Betreuung sinnvoll, die durch Pädiater, Genetiker, Psychiater, Neurologen, Psychologen, Pädaudiologen, Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, Chirurgen, Kardiologen und Immunologen gewährleistet wird.

Im Falle einer Hypokalzämie ist eine Kalziumsupplementierung vorzunehmen, die, aufgrund des erhöhten Risikos für Nierensteine bei einer Langzeit-Kalzium-Gabe, durch einen Endokrinologen durchgeführt werden sollte (McDonald-McGinn et al., 1999).

Fütterstörungen sollten im Hinblick auf mögliche zugrundeliegende strukturelle Anomalien wie intestinale Malrotation, Morbus Hirschsprung und Zwerchfellhernien durch einen Gastroenterologen abgeklärt werden (McDonald-McGinn et al., 1999). Bei Fütterproblemen sollte zunächst die Esssituation den vorherrschenden Schwierigkeiten angepasst werden. Darüber hinaus sind neben einer aufrechten Lagerung des Oberkörpers bei gastroösophagealem Reflux Säureblocker und Prokinetika indiziert (McDonald-McGinn et al., 1999). Medikamente können ebenfalls bei gastrointestinalen Motilitätsstörungen sowie zur Förderung der Darmentleerung eingesetzt werden (McDonald-McGinn et al., 1999).

Aufgrund des hohen Risikos für motorische, kognitive und sprachliche Verzögerungen, sollten Betroffene auf diesen Gebieten ab dem ersten Lebensjahr konsequent gefördert werden (McDonald-McGinn et al., 1999). Später werden oft Lern- und Verhaltenstherapien notwendig (McDonald-McGinn et al., 1999).

Bei Mangel an Wachstumshormonen ist die Gabe von Wachstumshormonen angezeigt (McDonald-McGinn et al., 1999).

Die häufig bestehende Immundefizienz erfordert in der Regel *keine* spezifische Therapie (McDonald-McGinn et al., 1999). Nur selten sind eine prophylaktische AK-Gabe, intravenöse Immunglobuline oder eine Thymustransplantation notwendig (McDonald-McGinn et al., 1999). Allerdings sollten Infekte konsequent behandelt werden (McDonald-McGinn et al., 1999).

Die frühe Diagnose und Behandlung psychiatrischer Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolare Störungen, AD(H)S und Autismus verbessern die Langzeitprognose der Betroffenen (Bassett et al., 2011; Clarke & O'Callaghan, 2003; Vorstman et al., 2006).

Sprudelgetränke und Alkohol können eine Hypokalzämie verschlimmern und Koffein kann eine Angststörung auslösen oder verstärken (McDonald-McGinn et al., 1999).

6.13.8 Prognose

Die Prognose bezüglich Herz-, Sprach- und Immunproblemen ist gut. Herzfehler können in der Regel erfolgreich operiert werden, Immunprobleme klingen mit dem Alter ab und endokrine Anomalien können meist gut medikamentös behandelt werden (Shprintzen, 2008). Sprachprobleme sprechen auf eine entsprechende Therapie an (Shprintzen, 2008). Derzeit gibt es noch nicht genügend Daten, die eine abschließende Beurteilung der Lebenserwartung erlauben aber es ist davon auszugehen, dass wenn Betroffene ohne große gesundheitliche Probleme das Erwachsenenalter erreichen, die Lebenserwartung *nicht* eingeschränkt ist, wohingegen gravierende Herzfehler, ernste Immundefizienz und Blutkrankheiten durchaus limitierende Faktoren darstellen können (Shprintzen, 2008).

6.13.9 Gegenüberstellung: MDS22q11 und FAS

Patienten mit einem MDS22q11 und einem FAS können einige klassische Dysmorphiemerkmale, Organfehlbildungen und Verhaltensweisen gemeinsam haben, sind bei genauerer Betrachtung allerdings durchaus voneinander unterscheidbar.

Bei dem MDS22q11 werden die Auffälligkeiten des Gesichtes im Laufe des Lebens auffälliger, wohingegen sie sich beim FAS mit dem Alter verflüchtigen können.

Kraniofaziale Überschneidungen stellen eine Mikrozephalie, Mikrognathie, antimongoloide Lidachsen, die beim MDS22q11 allerdings auch mongoloid verlaufen können, Hypertelorismus, Blepharophimose, Epikanthus, Ptose, tief sitzende, nach hinten rotierte und malformierte Ohren, sowie ein kleiner Mund dar. Weitere okuläre Befunde können in beiden Fällen Strabismus, Kolobome, eine Hypoplasie des N. opticus sowie geschlängelte Netzhautgefäße sein. Beim MDS22q11 treten außerdem Schlupflider, ein Unterlidsack, Distichiasis sowie weitere innere Augenanomalien auf. Für das MDS22q11 sind eine prominente Nasenwurzel, eine knollige Nasenspitze,

hypoplastische Nasenflügel sowie eine Nasenspitze, die mit einem Grübchen versehen oder gespalten sein kann, typisch. Auch präaurikuläre Anhängsel, Fisteln und verengte äußere Gehörgänge sind für das FAS *nicht* beschrieben. Ein weiteres wesentliches Unterscheidungsmerkmal stellt die Gaumenregion dar, da fast 70 Prozent der vom MDS22q11 Betroffenen eine Gaumenanomalie im Sinne einer strukturellen oder funktionellen Problematik inklusive Spaltbildungen aufweisen und für das FAS lediglich ein möglicher hoher Gaumen beschrieben ist. In diesem Zusammenhang sei auch auf die mögliche hypernasale Aussprache bei Kindern mit einem MDS22q11 hingewiesen.

Vergleicht man das Wachstumsverhalten beider Krankheitsbilder miteinander, ist festzuhalten, dass Kinder mit einem MDS22q11 meist eine normale Körpergröße erreichen. Zwar sind für beide Syndrome Fütterungsschwierigkeiten beschrieben, allerdings äußern sich diese beim FAS vor allem als Essstörungen in den ersten beiden Lebensjahren, wohingegen Kinder mit einem MDS22q11 in 30 Prozent von signifikanten Fütterproblemen betroffen sind, die häufig eine Sondenernährung notwendig machen.

Für beide Syndrome sind Herzfehler, Fehlbildungen des Urogenitalsystems und Hörstörungen beschrieben. Darüber hinaus treten beim MDS22q11 viele weitere Pathologien auf. Zum einen besteht in 50 Prozent eine für das Syndrom charakteristische Nebenschilddrüsenunterfunktion, die zu einer Hypokalzämie führt. Weiterhin sind zahlreiche Autoimmunerkrankungen mit dem MDS22q11 assoziiert. Gastrointestinale Probleme sind ein gastroösophagealer Reflux, der Aspirationspneumonien begünstigen kann, Dysphagie, Obstipation, Analtresie und Morbus Hirschsprung.

Bei Patienten mit einem MDS22q11 ist außerdem das Immunsystem betroffen, was beim FAS nicht typischerweise der Fall ist, auch wenn entsprechende Berichte vorliegen (Johnson, Knight, Marmer & Steel, 1981).

Anomalien des muskuloskelettalen Systems kommen bei einem FAS vor allem als Hemmungsmisbildungen in Form von hypoplastischen Strukturen vor. Beim MDS22q11 treten dagegen Polydaktylie, Syndaktylie, Malformationen der Wirbel und

Rippen und hypoplastische Schulterblätter auf. Eine Gaumendysfunktion sowie Hernien sind beim MDS22q11 Ausdruck einer muskulären Insuffizienz. Synostosen und Skoliosen können hingegen bei beiden Syndromen auftreten.

Sowohl für das FAS, als auch für das MDS22q11 sind neurologische Anomalien beschrieben, wobei die in beiden Fällen auftretenden Krampfanfälle unterschiedlicher Genese sind. Beim FAS sind Krampfanfälle als Ausdruck der postnatalen Entzugssymptomatik zu verstehen und beim MDS22q11 sind sie meist Folge einer Hypokalzämie.

Die durchschnittlich erreichbaren Intelligenzquotienten sind vergleichbar und es treten in beiden Fällen Lernschwächen, motorische Störungen, Sprachentwicklungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten auf. Das MDS22q11 geht außerdem mit einer erhöhten Inzidenz psychiatrischer Erkrankungen einher, die allerdings auch bei einem FAS vorkommen können. Charakteristisch für ein MDS22q11 ist eine nonverbale Lernschwäche.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das MDS22q11 und das FAS viele gemeinsame Merkmale aufweisen, auf den zweiten Blicken allerdings durchaus voneinander abgrenzbar sind. In diesem Zusammenhang sind Hinweise auf ein MDS22q11 eine knollige Nasenspitze, die bestehende Thymusdysplasie mit T-Zell-Defiziten und Immundefizienz, eine Unterfunktion der Nebenschilddrüse mit Folge einer Hypokalzämie, eine meist normale Körpergröße, zahlreiche Gaumenanomalien einschließlich einer velopharyngealen Insuffizienz und Spaltbildungen, die eine typische hypernasale Aussprache bedingen, das Auftreten von weiteren Autoimmunerkrankungen, Polydaktylie und eine nonverbale Lernschwäche. Durch den molekulargenetischen Nachweis der Deletion, der in den meisten Fällen gelingt, lässt sich die Diagnose eines MDS22q11 schließlich sichern.

6.14 Noonan-Syndrom (NS)

6.14.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Noonan-Syndrom ist ein relativ häufiges, klinisch und genetisch heterogenes, autosomal-dominantes Krankheitsbild, das durch typische faziale Dysmorphien, proportionierten Kleinwuchs, angeborene Herzfehler, Entwicklungsverzögerungen und weitere Komorbiditäten gekennzeichnet ist (Romano et al., 2010).

Das NS ist unter der MIM-Nummer 163950 gelistet.

Gelegentlich wird das NS auch als Pseudo-Turner-Syndrom oder Male-Turner-Syndrom bezeichnet, da es dem Ullrich-Turner-Syndrom sehr ähnlich ist (van der Burgt, 2007). Allerdings geht das NS mit einem normal numerischen männlichen oder weiblichen Chromosomensatz einhergeht, wohingegen beim Ullrich-Turner-Syndrom nur das weibliche Geschlecht betroffen ist und eine Monosomie des X-Chromosoms vorliegt (Karyotyp 45,X oder Mosaik).

6.14.2 Historie

Das NS ist nach der US-amerikanischen Kinderkardiologin Jacqueline Noonan benannt, die 1962 neun Patienten mit ähnlicher Fazies, Kleinwuchs, Brustwanddeformitäten und Pulmonalstenose beschreibt, 1968 diese und zehn weitere Fälle veröffentlicht und betont, dass das beschriebene Krankheitsbild bei beiden Geschlechtern vorkommt, mit einem normalen Chromosomensatz einhergeht, mit angeborenen Herzfehlern assoziiert ist und familiär bedingt sein kann (Noonan, 1968; Opitz, 1985).

1994 kann zunächst die betroffene Chromosomenregion 12q24 lokalisiert und 2001 schließlich das betroffene Gen PTPN11 detektiert werden, das ungefähr für die Hälfte der Noonan-Fälle verantwortlich gemacht wird (Jamieson et al., 1994; Tartaglia et al., 2001; van der Burgt, 2007).

6.14.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des NS wird mit 1/2500 bis 1/1000 Lebendgeborene angegeben und beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen (Allanson, 1987; Noonan, 1968). Die Dunkelziffer mag höher liegen, da viele Fälle mit einer milden Symptomatik einhergehen und aus diesem Grund möglicherweise nicht erkannt werden.

Nach der Trisomie 21 stellt das NS die zweithäufigste Ursache für angeborene Herzfehler dar (Rohrer, 2009).

6.14.4 Pathogenese

Es sind verschiedene für das NS ursächliche Mutationen beschrieben, die gegenwärtig ungefähr 60 bis 70 Prozent der Noonan-Fälle erklären und allesamt an unterschiedlichen Stellen in den MAP-Kinase-Signalweg eingreifen, der unter anderem an der Regulation von Embryogenese, Zelldifferenzierung und –wachstum sowie Apoptose beteiligt ist (Neel, Gu & Pao, 2003; Romano, et al., 2010).

Ungefähr 50 Prozent der Betroffenen haben eine Mutation im PTPN11-Gen, zehn bis 15 Prozent haben eine Mutation im SOS1-Gen, bei drei bis 15 Prozent findet sich eine Mutation im RAF1-Gen und weitere drei Prozent der Noonan-Fälle sind durch eine Mutation im KRAS-Gen erklärbar (Aoki et al., 2008; Roberts et al., 2006; Roberts et al., 2007; Tartaglia et al., 2001; Tartaglia & Gelb, 2005; Tartaglia et al., 2007; Zenker et al., 2007). Weitere identifizierte Gene umfassen NRAS, BRAF und MAP2K1 (Cirstea et al., 2010; Nava et al., 2007; Sarkozy et al., 2009).

Das NS kann sowohl sporadisch (60 Prozent) als auch familiär auftreten und wird dann autosomal-dominant, aufgrund häufiger männlicher Infertilität, in der Mehrheit der Fälle über die Mutter weitergegeben (Rohrer, 2009; van der Burgt, 2007).

Es sind verschiedene Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beschrieben (Romano et al., 2010). Zwar lassen sich keine phänotypischen Merkmale spezifisch einem Genotypen zuordnen, allerdings gehen bestimmte Genotypen mit einem signifikant unterschiedlichem Risiko für bestimmte Manifestationen des NS einher (Romano et al., 2010).

6.14.5 Symptomatik

Wachstum

Größe und Gewicht entsprechen bei Geburt meist der Norm, wobei das Geburtsgewicht aufgrund von subkutanen Ödemen auch erhöht sein kann und es in diesen Fällen in der ersten Lebenswoche zu einem signifikanten Gewichtsverlust kommt (van der Burgt, 2007). In zwei Dritteln der Fälle kommt es zu Fütterungsschwierigkeiten und

Gedeihstörungen in der Neonatalperiode, die im weiteren Verlauf jedoch meist selbstlimitierend sind (Sharland, Burch, McKenna & Paton, 1992). Das durchschnittliche präpubertäre Wachstum bezüglich Größe und Gewicht liegt auf der dritten Perzentile, der Pubertätseintritt und das Knochenalter sind um zwei Jahre verzögert und der pubertäre Wachstumsschub ist entweder reduziert oder bleibt ganz aus, sodass die durchschnittliche Erwachsenengröße für Männer 162,5 Zentimeter und für Frauen 152,7 Zentimeter beträgt und somit unter der dritten Perzentile liegt (van der Burgt, 2007). Das durchschnittliche Alter bei der Menarche beträgt 14,6 Jahre (Sharland et al., 1992).

Seit 1988 existieren spezielle Wachstumskurven für das NS (Ranke et al., 1988).

Das Wachstumshormon Somatotropin ist meist im Normbereich, in einigen Fällen wurden erhöhte Werte für IGF-1 festgestellt (van der Burgt, 2007).

Kraniofaziale Merkmale

Mit dem NS sind charakteristische faziale Merkmale assoziiert, die mild ausgeprägt sein können und sich im Alter häufig verändern oder verflüchtigen (Allanson et al., 1985; Sharland et al., 1992). Beschriebene Merkmale sind Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen, Ptose, dicke Lippen mit einer prominenten Nasolabialfalte, eine breite, hohe Stirn, tief ansetzende, nach hinten rotierte Ohren, ein hoher Gaumen, Mikrognathie, ein kurzer Hals mit loser Nackenhaut („webbed neck“) und tiefem Haaransatz, ein prominent ausgeprägter Trapezius, ein Pterygium colli und prominente Augen (van der Burgt, 2007). Das Gesicht erscheint im frühen Kindesalter zunächst plump oder myopathisch und entwickelt im Verlauf häufig eine dreieckige Form (van der Burgt, 2007). Im Alter erscheinen die Augen weniger prominent und der Hals weniger kurz und ältere Erwachsene haben oftmals faltige Haut (van der Burgt, 2007).

Beschriebene ophthalmologische Anomalien umfassen Strabismus (48 bis 63 Prozent), Brechungsfehler (61 Prozent), Amblyopie (33 Prozent), Veränderungen des vorderen Augenabschnittes (63 Prozent), Fundusanomalien (20 Prozent) und Nystagmus (zehn Prozent) (Lee et al., 1992; Reynolds et al., 2004).

Eine häufige Komplikation von Mittelohrentzündungen ist Schwerhörigkeit, wohingegen sensoneurinale Hörstörungen seltener sind und in 25 Prozent den hohen Frequenzbereich sowie in zehn Prozent den niedrigen Frequenzbereich betreffen (Qiu, Yin & Stucker, 1998). Strukturelle Anomalien des Innenohrs kommen gelegentlich vor und vestibuläre Anomalien werden bei einem Fall beschrieben (Cremers & van der Burgt, 1992; Foster & Dyhrkopp, 1998; Naficy, Shepard & Telian, 1997).

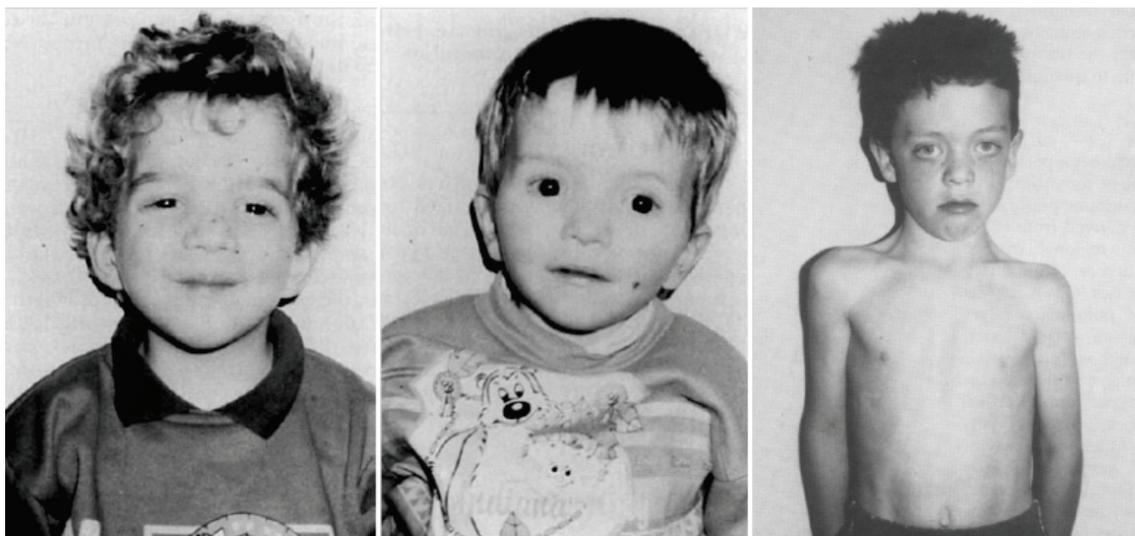


Abbildung 38: Faziale Merkmale bei einem NS I – links: vierjähriger Junge mit breiter, hoher Stirn, Hypertelorismus, Ptose, antimongoloiden Lidachsen und tief ansetzenden Ohren (van der Burgt et al., 1994) – Mitte: einjähriger Junge mit breiter Stirn, dreieckigem Gesicht, Hypertelorismus und tief ansetzenden Ohren (van der Burgt et al., 1994) – rechts: achtjähriger Junge mit einem Pterygium colli (Sharland et al., 1992)



Abbildung 39: Faziale Merkmale bei einem NS II – Gleiche Patientin mit zehn Tagen (links), sechs Monaten (Mitte) und zwei Jahren (rechts) (Romano et al., 2010)

Muskuloskelettale Anomalien

Für das NS charakteristische Brustwanddeformitäten, die in bis zu 95 Prozent vorkommen, sind ein Schildthorax mit Pectus excavatum oder carinatum sowie ein vergrößerter Intermamillarabstand (van der Burgt, 2007). 15 Prozent haben eine thorakale Skoliose, außerdem ist eine Scapula alata beschrieben (van der Burgt, 2007). Weitere orthopädische Merkmale beinhalten Cubitus valgus (50 Prozent), eine radioulnare Synostose (zwei Prozent), Klinobrachydaktylie (30 Prozent), überdehnbare Gelenke (50 Prozent) und Klumpfüße (Allanson, 1987; Sharland et al., 1992). Darüber hinaus sind in einigen Fällen Riesenzellläsionen des Kiefers, ähnlich dem Cherubismus, beschrieben (Lee et al., 2005).

Kardiovaskuläre Anomalien

Das NS stellt nach dem Down-Syndrom, wie bereits erwähnt, die zweithäufigste Ursache für angeborene Herzfehler dar (Rohrer, 2009). Der mit Abstand häufigste Herzfehler ist eine Pulmonalstenose (50 bis 62 Prozent) (Lin, 1988; Pernot et al., 1987). Eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie mit asymmetrischer Hypertrophie des Septums findet sich in 20 Prozent, Atriumseptumdefekte in sechs bis zehn Prozent, Ventrikelseptumdefekte in fünf Prozent und ein persistierender Ductus arteriosus in drei Prozent der Fälle (Allanson, 1987; Sharland et al., 1992). Weitere Herzfehler sind atrioventrikuläre Septumdefekte mit assoziierter subaortaler Stenose und strukturellen Anomalien der Mitralklappe (Marino, Digilio, Toscano, Giannotti & Dallapiccola, 1999).

Urogenitale Anomalien

Kryptorchismus ist mit 77 Prozent ein häufiges Merkmal und bei Erwachsenen oftmals mit hohen FSH-Spiegeln und schlechter Samenqualität assoziiert, was mit einer eingeschränkten männlichen Fertilität einhergeht (Elsawi, Pryor, Klufio, Barnes & Patton, 1994). Die weibliche Fertilität ist hingegen *nicht* beeinträchtigt (van der Burgt, 2007).

Harnwegsanomalien sind in 10 Prozent der Fälle manifest und umfassen vor allem Ureterabgangsstenosen und Hydronephrose (Sharland et al., 1992).

Hämatologische Anomalien

Vermehrte Blutungen und Hämatome sind vor allem während der Kindheit häufig, wobei 55 Prozent eine milde bis moderate Blutungsneigung und drei Prozent eine schwere Hämorrhagie zeigen (van der Burgt, 2007). In Studien wurden verschiedene hämatologische Auffälligkeiten wie eine verlängerte Blutungszeit, ein Mangel an Faktor VIII, XI und XII, Thrombozytopenie und Thrombozytendefekte festgestellt, wobei diese sowohl isoliert als auch in Kombination auftreten können (Massarano et al., 1996; Sharland et al., 1992). Da sich viele Patienten einer oder mehrerer Operationen unterziehen müssen, ist die präoperative hämatologische Diagnostik von besonderer Bedeutung (Tofil, Winkler, Watts & Noonan, 2005).

Lymphatische Anomalien

In 20 Prozent der Fälle liegen bei einem NS eine Dysplasie, Hypoplasie oder Aplasie der Lymphgefäße vor, was zu generalisierten oder peripheren Lymphödemen sowie pulmonalen oder intestinalen Lymphangiektasien, also Erweiterungen der Lymphgefäße in Lunge oder Darm, führen kann (van der Burgt, 2007). Lymphödeme der dorsalen Extremitäten stellen dabei die häufigste Manifestationsform dar und verflüchtigen sich normalerweise im Laufe der Kindheit (van der Burgt, 2007).

Bereits intrauterin können Ödeme unterschiedlichen Ausmaßes oder ein Hydrops fetalis vorliegen und teilweise ist sonographisch ein zervikales zystisches Hygrom in der Frühschwangerschaft festzustellen, das sich postnatal, wenn sich die Schwellung zurück bildet, als lose Nackenhaut („webbed neck“) und Pterygium colli darstellt (van der Burgt, 2007).

In der Kindheit kann es zu einem spontanen Chylothorax, das heißt der Ansammlung von Lymphflüssigkeit in der Pleurahöhle, kommen und ein chylöser Erguss ist eine bekannte Komplikation im Rahmen von Herzoperationen sowie operativen Korrekturen von Thoraxdeformitäten (Bottner et al., 2005; Noonan, 1994).

Kutane Anomalien

Typisch für das NS sind Pigmentanomalien in Form von Pigmentnävi (25 Prozent), Café-au-lait-Flecken (zehn Prozent) und Lentiginos (drei Prozent), die braune

sommersprossenartige Flecken darstellen (van der Burgt, 2007). 14 Prozent sind von einer follikulär gebundenen, fazialen Hyperkeratose, auch Ulerythema ophrygenes oder Keratosis pilaris atrophicans faciei, betroffen, die zu einem Fehlen der Augenbrauen führen kann (van der Burgt, 2007). Diese Verhornungsstörung kann auch als Keratosis pilaris der Oberarme vorkommen (Pierini & Pierini, 1979; Sharland et al., 1992).

Ungefähr ein Drittel der Betroffenen hat dickes, lockiges Haar und in zehn Prozent ist das Haar eher dünn und schütter (van der Burgt, 2007). Sehr häufig kommen prominente Finger- und Zehenbeeren vor (Sharland et al., 1992).

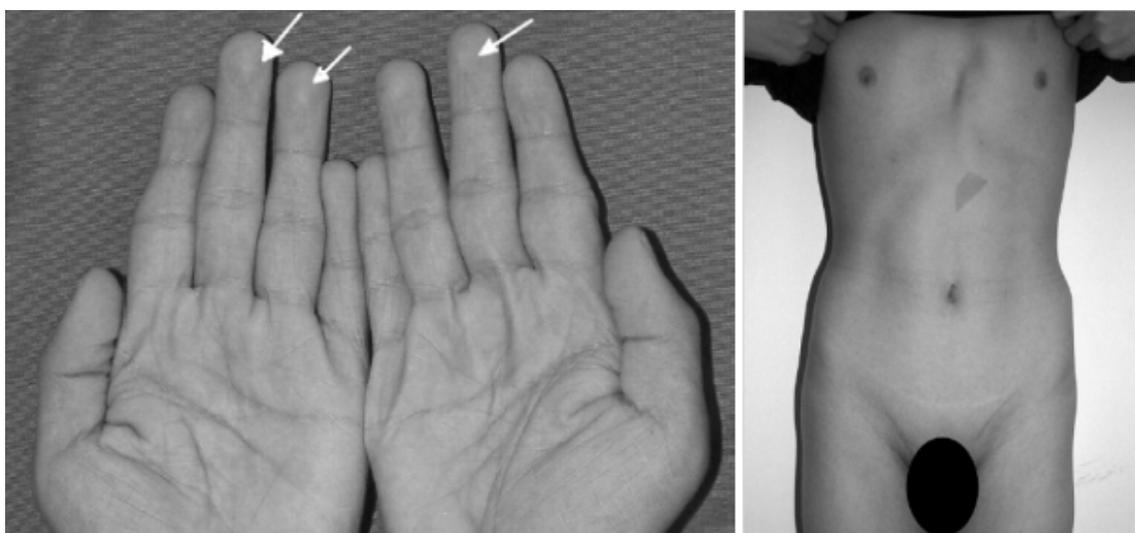


Abbildung 40: Weitere Befunde bei einem NS - Prominente Fingerbeeren als spezifisches Merkmal für das NS (links) – Thoraxdeformität, Café-au-lait-Flecken und Narben inguinal beidseits als Folge einer Kryptorchismus-Operation (rechts) (Qian & Wang, 2007)

Kognition und Verhalten

Im Allgemeinen zeigen Kinder mit einem NS eine milde motorische Entwicklungsverzögerung, die zum Teil der muskulären Hypotonie in der frühen Kindheit geschuldet ist (van der Burgt, 2007). Die Meilensteine der Entwicklung werden verzögert erreicht, sodass die Kinder im Durchschnitt mit zehn Monaten sitzen, mit 21 Monaten alleine laufen und mit 31 Monaten sprechen können (Sharland et al., 1992). Artikulationsstörungen sind häufig (72 Prozent) (van der Burgt, 2007). 15 bis 35 Prozent der Betroffenen sind, in der Regel leicht, mental retardiert, wobei visuell-konstruktive Probleme und eine Diskrepanz zwischen verbaler und praktischer (Handlungs-) Intelligenz charakteristisch sind (van der Burgt, 2007). Der

durchschnittliche IQ von betroffenen Kindern liegt bei 85 Punkten, allerdings ist ein weites Intelligenzspektrum beschrieben (Lee et al., 2005; van der Burgt et al., 1999). Hervorstechende Verhaltensprobleme sind Ungeschicklichkeit, Essprobleme, zappeliges und dickköpfiges Verhalten, Echolalie, Reizbarkeit und ein Aufmerksamkeitsdefizit (van der Burgt, 2007). Trotz allem sind die meisten Autoren der Auffassung, dass Kinder mit einem NS durch alleinige elterliche Unterstützung großgezogen werden können und keine speziellen Interventionen nötig sind (Wood, Massarano, Super & Harrington, 1995).

Weitere Merkmale

Im Zusammenhang mit dem NS ist das Auftreten von akuten Leukämien sowie myeloproliferativen Neoplasien beschrieben (van der Burgt, 2007). In der frühen Kindheit liegt in 26 bis 51 Prozent eine Hepatosplenomegalie vor, die mit dem Alter seltener wird und mit der *keine* Funktionsstörungen einherzugehen scheinen (Sharland et al., 1992; Tartaglia & Gelb, 2005).

6.14.6 Diagnostik

Grundlage der Diagnosestellung ist zunächst die klinische Verdachtsdiagnose, die auf der Beobachtung kombinierter typischer Merkmale beruht und aufgrund der vielgestaltigen Ausprägung des NS erschwert sein kann. Hilfreich sind in diesem Zusammenhang die von van der Burgt et al. (1994) aufgestellten Haupt- und Nebenkriterien, mit denen es möglich ist, auch im Fall einer *nicht* existenten typischen Fazies, die Diagnose eines NS zu stellen wenn weitere charakteristische Merkmale vorliegen.

Merkmal	A = Hauptkriterium	B = Nebenkriterium
1 Fazial	typische Fazies	suggestive Fazies
2 Kardial	Pulmonalklappenstenose und/oder typisches EKG	anderer Herzfehler
3 Größe	< 3. Perzentile	< 10. Perzentile
4 Brustwand	Pectus carinatus/excavatum	breiter Thorax
5 Familienanamnese	Verwandter 1. Grades mit definitiver Diagnose Noonan-Syndrom	Verwandter 1. Grades mit Hinweisen auf ein Noonan-Syndrom
6 Andere	alle 3 (männliches Geschlecht): mentale Retardierung, Kryptorchismus, lymphatische Dysplasie	1 der folgenden: mentale Retardierung, Kryptorchismus, lymphatische Dysplasie

Tabelle 17: Diagnosekriterien für das NS – eindeutig: 1A plus ein weiteres Hauptkriterium 2A-6A oder zwei weitere Nebenkriterien 2B-6B; 1B plus zwei weitere Hauptkriterien 2A-6A oder drei weitere Nebenkriterien 2B-6B (van der Burgt et al., 1994)

Gegenwärtig lässt sich die Verdachtsdiagnose eines NS in bis zu 70 Prozent durch eine genetische Testung und Detektion einer ursächlichen Genmutation bestätigen, was aber auch bedeutet, dass in 30 Prozent der Fälle *kein* endgültiger Beweis für die Diagnose erbracht werden kann (Romano et al., 2010). Es ist zu erwarten, dass für diese Fälle in Zukunft weitere verantwortliche Gene im MAP-Kinase-Signalweg identifiziert werden (Romano et al., 2010).

Sobald die Diagnose gestellt ist, sollten auch die Eltern und Geschwister des Betroffenen untersucht werden. Darüber hinaus sollte die Verdachtsdiagnose bei allen Feten mit Polyhydramnion, Pleuraerguss, Ödemen und zervikalem Hygrom bei normalem Karyotyp in Erwägung gezogen werden (van der Burgt, 2007). Aktuelle Leitlinien bieten einen Überblick darüber, welche abklärende Diagnostik bei Feststellung der Diagnose durchgeführt werden sollte (Noonan Syndrome Guideline Development Group, 2010; Romano et al., 2010). Der Erstdiagnose sollten eine gründliche körperliche und neurologische Untersuchung, eine Dokumentation des Wachstums, eine kardiale Diagnostik einschließlich Echokardiographie und Elektrokardiographie, eine ophthalmologische und otolaryngologische Diagnostik, ein Koagulationsscreening, eine renale Abklärung, Röntgenuntersuchungen und eine Evaluation der Entwicklung folgen.

Für das NS existieren eine Vielzahl möglicher Differenzialdiagnosen. Neben dem Turner-Syndrom sind an dieser Stelle verschiedene Syndrome zu nennen, für die ebenfalls Mutationen im MAP-Kinase-Signalweg festgestellt wurden, wie das Kardiofaziokutane Syndrom, das Costello-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1 und das LEOPARD-Syndrom (Bentires-Alj et al., 2006; Gelb & Tartaglia, 2006). Auch Syndrome, die durch faziale Dysmorphien, Kleinwuchs und Herzfehler charakterisiert sind, insbesondere das Fetale Alkohol-Syndrom, das Williams-Syndrom und das Aarskog-Syndrom, sind vor Diagnosestellung auszuschließen (Preus, 1984; Romano et al., 2010).

6.14.7 Therapie

Da das NS *nicht* heilbar ist, zielen sämtliche Therapieansätze darauf ab, die führenden Symptome, von denen die Herzfehler meist im Vordergrund stehen, zu behandeln.

Es existieren zwei englischsprachige Leitlinien, die zum einen einen hilfreichen Überblick über notwendige diagnostische Abklärungen bieten und zum anderen Therapieempfehlungen aussprechen (Noonan Syndrome Guideline Development Group, 2010; Romano et al., 2010).

Die Richtlinien der Noonan Syndrome Guideline Development Group richten sich an Betroffene und deren Ärzte und listen neben Basisempfehlungen altersadaptierte Untersuchungen sowie Therapiemöglichkeiten der manifesten Symptome auf (Noonan Syndrome Guideline Development Group, 2010).

Standardtherapien umfassen die operative Korrektur von Herzfehlern, die operative Entfernung des Flügelfells, Kryptorchismus-Operationen, die Gabe von Wachstumshormonen bei Kleinwuchs, die Versorgung mit Sehhilfen und Hörgeräten bei Sehstörungen beziehungsweise Schwerhörigkeit, die frühzeitige Behandlung bei Lern- und Sprachproblemen und Interventionen bei Fütterproblemen (Noonan Syndrome Guideline Development Group, 2010).

6.14.8 Prognose

Die Prognose scheint in erster Linie von der Art und Schwere angeborener Herzfehler sowie dem Ausmaß der mentalen Retardierung abhängig zu sein.

Im Erwachsenenalter treten keine neuen medizinischen Probleme auf, allerdings leiden manche Betroffene an sekundären Gesundheitsproblemen als Folge von angeborenen Herzfehlern, Lymphgefäßdysplasie, Harnwegsanomalien, Blutungsstörungen oder anderer mit dem NS assoziierter Anomalien (van der Burgt, 2007). Trotzdem benötigen die meisten Erwachsenen *keine* spezielle medizinische Versorgung (van der Burgt, 2007).

Bei Männern treten, im Gegensatz zu Frauen, deren Fertilität unbeeinflusst scheint, häufig Fertilitätsstörungen auf, vor allem im Zusammenhang mit einem Kryptorchismus (Rohrer, 2009).

Viele der fazialen Merkmale verflüchtigen sich im Verlauf (van der Burgt, 2007).

Studien haben gezeigt, dass das NS mit einer höheren Mortalität einhergeht, Betroffene insgesamt einen niedrigeren Bildungsgrad erlangen als die Allgemeinbevölkerung und

seltener in Partnerschaften leben, heiraten und Kinder bekommen (Binder et al., 2012; Shaw, Kalidas, Crosby, Jeffery & Patton, 2007). Die Lebensqualität wurde allerdings als gut befunden (Binder et al., 2012).

6.14.9 Gegenüberstellung: NS und FAS

Als Differenzialdiagnose des FAS weist auch das NS viele Gemeinsamkeiten aber auch markante Unterschiede auf, die im Folgenden erläutert werden sollen.

Zwar kommt es in beiden Fällen zu Wachstumsverzögerungen, allerdings sind Neugeborene mit einem NS in den meisten Fällen zunächst normal groß und schwer und fallen erst im Verlauf der Entwicklung auf den Perzentilenkurven ab. Ebenfalls gemeinsam ist beiden Syndromen eine Fütterproblematik, vor allem in der Neonatalperiode.

Vergleicht man die kraniofazialen Auffälligkeiten miteinander, sind gemeinsame Merkmale Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen, Ptose, Strabismus, ausgeprägte Nasolabialfalten, tief ansetzende, nach hinten rotierte Ohren, ein hoher Gaumen und Mikrognathie, wobei sich diese in beiden Fälle im Laufe des Alters verflüchtigen können. Auch die Augenbrauen können beim FAS und beim NS auffällig sein, wobei für das FAS spärlich ausgeprägte Augenbrauen beschrieben sind und sie bei einem NS im Falle einer Keratosis pilaris atrophicans faciei gänzlich fehlen können.

Bedeutende Unterschiede stellen die Mund- und Halsregion dar. Im Gegensatz zum FAS sind die Lippen beim NS eher als dick beschrieben, außerdem findet sich hier *nicht* das für das FAS typische flache Philtrum. Für das NS typisch ist wiederum ein kurzer Hals mit loser Nackenhaut, prominentem Trapezius oder Pterygium colli. Weitere Gegensätze sind die beim FAS bestehende Mikrophthalmie und die für das NS beschriebenen prominenten Augen. Stellt sich das Haar beim FAS eher als dünn und schütter da, haben ein Drittel der Kinder mit einem NS dickes, lockiges Haar und nur ungefähr zehn Prozent eine ähnliche Haarstruktur wie FAS-Kinder. Ein Haaraufstrich im Nacken wird bei Kindern mit einem NS *nicht* beobachtet, wohl aber ein tiefer Haaransatz.

Für beide Syndrome sind Organanomalien wie Herzfehler, urogenitale Fehlbildungen und Hörstörungen beschrieben, allerdings kommt es beim FAS *nicht* zur Einschränkung

der Fertilität und ebenso wenig zu den für das NS typischen kutanen (vor allem Pigmentstörungen), hämatologischen (Blutungsstörungen) und lymphatischen Merkmalen (Dysplasie der Lymphgefäße mit konsekutiver Ödembildung unterschiedlicher Lokalisation und Ausmaßes).

Auch das muskuloskeletale System ist weder beim FAS, noch beim NS von Auffälligkeiten ausgespart und in beiden Fällen kann es zu Klinobrachydaktylie, muskulärer Hypotonie, Synostose und Skoliose kommen. An dieser Stelle seien die für das NS typischen Brustwanddeformitäten wie Schildthorax mit Pectus excavatum oder carinatum betont, die gegebenenfalls zur einer Differenzierung mit beitragen können.

Die für das FAS typischen neurologischen Anomalien treten beim NS *nicht* auf.

Was kognitive Leistungen, Intellekt und Verhalten angeht, ist es schwierig besondere Unterschiede festzustellen, da das Spektrum möglicher Beeinträchtigungen in beiden Fällen breit ist. Der durchschnittliche IQ ist für das FAS mit 75 und für das NS mit 85 Punkten angegeben. In beiden Fällen kann es zu Entwicklungsverzögerungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Reizbarkeit, oppositionellem Verhalten sowie sozialen Schwierigkeiten kommen.

Insgesamt betrachtet sind das FAS und das NS sicherlich verwechselbar, allerdings ist die Unterscheidung bei genauerer klinischer Betrachtung durchaus möglich und letztlich ist die Verdachtsdiagnose eines NS in bis zu 70 Prozent durch den Nachweis einer Mutation einwandfrei festzustellen. In diesem Zusammenhang können Hinweise auf ein NS normale Wachstumsparameter, prominente Augen, dicke Lippen, kutane, hämatologische und lymphatische Anomalien, lockiges Haar, ein kurzer Hals mit loser Nackenhaut, prominentem Trapezius oder Pterygium colli, eine eingeschränkte männliche Fertilität, Brustwanddeformitäten und fehlende neurologische Anomalien sein.

6.15 Okulodontodigitale Dysplasie (ODDD)

6.15.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Die Okulodontodigitale Dysplasie ist ein seltenes genetisches Krankheitsbild, das durch eine typische faziale Erscheinung und variable Anomalien der Augen, Zähne, Finger und Zehen gekennzeichnet ist (Judisch, Martin-Casals, Hanson & Olin, 1979).

Die ODDD ist unter der MIM-Nummer 164200 gelistet.

Alternative Bezeichnungen umfassen Okulodontodigitales Syndrom, Meyer-Schwickerath-Syndrom, Okulodontoossäre Dysplasie und Osteodontodigitale Dysplasie.

6.15.2 Historie

1957 beschreiben Meyer-Schwickerath et al. zwei nicht verwandte Betroffene und geben der ODDD ihren Namen (Meyer-Schwickerath, Gruterich & Weyers, 1957).

Möglicherweise erfolgt die Erstbeschreibung der ODDD bereits 1920 durch Lohmann.

1997 wird der Genlokus auf die Chromosomenregion 6q11-q24 eingegrenzt (Gladwin et al., 1997).

2003 untersuchen Paznekas et al. das GJA1-Gen (Connexin-43-Gen) und identifizieren Mutationen bei allen untersuchten 17 Familien.

6.15.3 Epidemiologie

Die genaue Prävalenz der ODDD ist unbekannt. Es handelt sich um ein seltenes Krankheitsbild und bisher sind um die 100 Fälle dokumentiert (Kunze, 2010).

6.15.4 Pathogenese

Die meisten Fälle einer ODDD sind Folge einer heterozygoten Mutation im GJA1-Gen (human gap junction alpha 1) auf Chromosom 6q21-q23.2 und folgen einem autosomal-dominanten Erbgang (Paznekas et al., 2009). GJA1 kodiert für das Protein Connexin 43 (Cx43) (Paznekas et al., 2009).

Daneben wurde eine autosomal-rezessive Form der ODDD beschrieben, die ebenfalls durch Mutationen im GJA1-Gen ausgelöst wird (Paznekas et al., 2009).

Die ODDD geht mit einer hohen Penetranz und großer intra- und interfamiliärer Variabilität einher (Paznekas et al., 2009).

Die ODDD ist mit einem fortgeschrittenen väterlichen Alter assoziiert (Jones, Smith, Harvey Hall & Quan, 1975).

6.15.5 Symptomatik

Der Phänotyp, der mit der ODDD einhergeht, kann sehr variabel ausgeprägt sein und sogar Familienmitglieder mit der gleichen Mutation können unterschiedliche Merkmale aufweisen (Paznekas et al., 2009; Vitiello et al., 2005).

Kraniofaziale Merkmale

Eine charakteristische Fazies mit einer kleinen, schmalen Nase, hypoplastischen Nasenflügeln, einer prominenten Columella, kleinen, antevertierten Nasenlöchern und/oder einem prominenten Nasenrücken wird bei 92 Prozent der Betroffenen beobachtet (Paznekas et al., 2009). Weitere beschriebene Merkmale sind eingesunkene Augen und ein medialer Epikanthus (Gellis & Feingold, 1974; Judisch et al., 1979). In 40 Prozent der Fälle besteht ein *knöcherner Hypotelorismus* (Fara & Gorlin, 1981). Der Abstand der inneren Augenwinkel ist dabei normal, der Abstand der lateralen Augenwinkel verringert und die horizontale Lidspalte verkürzt (Fara & Gorlin, 1981). Einige Betroffene haben einen hohen, gebogenen Gaumen (Paznekas et al., 2009).

Darüber hinaus sind bei Betroffenen weitere Merkmale wie *Hypertelorismus*, eine Mikro-, Makro- und Retrognathie, eine Mikro-, Makro- und Brachyzephalie, eine verlängerte Kopfform, eine prominente Stirn, und eine Hypoplasie der Nasennebenhöhlen und der Wangenknochen beschrieben (Paznekas et al., 2009; van Es, Wittebol-Post & Beemer, 2007).

Bei einigen Betroffenen treten Auffälligkeiten der Haare wie Hypotrichose, feines, trockenes Haar, erhöhte Brüchigkeit und lockiges Haar auf (Gillepsie, 1964; Kelly et al., 2006; Kjaer et al., 2004; Vitiello et al., 2005). In 26 Prozent der Fälle wird ein mangelndes Haarwachstums festgestellt (Paznekas et al., 2009).

Okuläre Anomalien sind mit 68 Prozent ein weiteres häufiges Merkmal (Paznekas et al., 2009). Dokumentierte Befunde umfassen bilaterale Mikrophthalmie, Mikrokornea,

Glaukom, Katarakte, Strabismus, Anomalien der Iris, Dysplasie des Sehnervens und der Retina und Zysten des Ziliarkörpers (Gabriel, Sachdeva, Marcotty, Rockwood & Traboulsi, 2011; Gillespie, 1964; Paznekas et al., 2009; Rajic & De Veber, 1966). Darüber hinaus sind viele weitere okuläre Anomalien dokumentiert, die allerdings nur in Einzelfällen beobachtet werden und nicht regelhaft mit der ODDD vergesellschaftet sind (Paznekas et al., 2009).

70 Prozent der Betroffenen leiden an dentalen Anomalien (Paznekas et al., 2009). Hierzu zählen Mikrodontie, kariöse Zähne, fehlende Zähne, Zahnschmelzhypoplasie, verfärbte Zähne, verfrühter Zahnverlust, vergrößerte Pulpahöhlen der bleibenden Zähne und Taurodontismus (Formveränderung der Molaren, teilweise auch der Prämolaren) (Feller et al., 2008; Gellis & Feingold, 1974; Rajic & De Veber, 1966).

26 Prozent der Betroffenen erleiden einen konduktiven Hörverlust (Paznekas et al., 2009; Patton & Laurence, 1985).

Auch Gaumenspalten treten bei Betroffenen mit einer ODDD (drei Prozent) häufiger auf als in der Normalbevölkerung (0,05 Prozent) (Paznekas et al., 2009). Lippenspalten können ebenfalls vorkommen (Amano et al., 2012).



Abbildung 41: Dentale Anomalien bei einer ODDD - Dysplasie des Zahnschmelzes und Mikrodontie (Gellis & Feingold, 1974; Judisch et al., 1979)



Abbildung 42: Faziale Merkmale bei einer ODDD – links: sechs Jahre alte Patientin mit flachem Gesicht, Hypotelorismus, Epikanthus, dünner Nase, hypoplastischen Nasenflügeln, kleinen Nares und Mikrophthalmie (Patton & Laurence, 1985) – Mitte: acht Jahre alte Patientin mit langer, dünner Nase, hypoplastischen Nasenflügeln, kleinen Nares, prominenter Columella (Patton & Laurence, 1985) – rechts: Patientin mit charakteristischer Lidspalte, Epikanthus, prominentem Nasenrücken, antevierten Nares, hypoplastischen Nasenflügeln und prominenter Columella (Judisch et al., 1979)

Muskuloskelettale Anomalien

Digitale Anomalien sind in 80 Prozent der Fälle nachweisbar (Paznekas et al., 2009). Typisch ist eine komplette Syndaktylie des vierten und fünften Fingers (Syndaktylie Typ 3), wobei manchmal auch der dritte Finger beteiligt ist (Judisch et al., 1979). Ein weiteres häufiges Merkmal ist eine Kamptodaktylie des fünften Fingers (Gillespie, 1964). Des Weiteren sind aufgeweitete Phalangen und Metakarpalknochen beschrieben (Rajic & De Veber, 1966). Eine Hypoplasie der Mittel- und Endphalangen der Finger oder eine Aplasie einer oder mehrerer Finger und Zehen sind konstante radiologische Befunde (Gellis & Feingold, 1974).

Daneben sind Anomalien der Nägel wie erhöhte Brüchigkeit, breite Röhrenknochen, ein breiter Kiefer, ein breiter Alveolarkamm, Hüftdislokation, Cubitus valgus und Osteoporose beschrieben (Gellis & Feingold, 1974; Kelly et al., 2006).

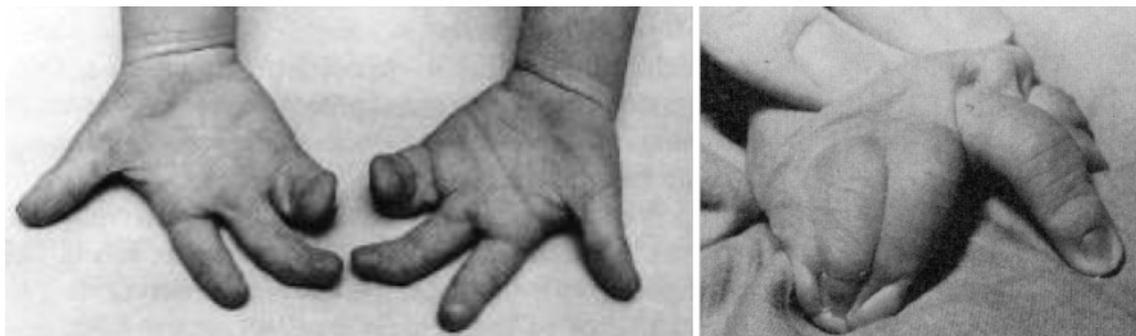


Abbildung 43: Digitale Anomalien bei einer ODDD – links: Syndaktylie der vierten und fünften Finger und ulnare Deviation der dritten Finger (Thomsen, Schneider, Weber & Niethard, 1998) – rechts: Syndaktylie der dritten bis fünften Finger (Judisch et al., 1979)

Kardiale Anomalien

In seltenen Fällen können auch kardiale Anomalien mit der ODDD vergesellschaftet sein (Paznekas et al., 2009; Schneider, Shaw & Van Reken, 1977). Es existieren Berichte von Pulmonalatresien, Septumdefekten, einer Hypoplasie des rechten Ventrikels und Stenosen der Trikuspidalklappe (Izumi et al., 2013).

Gastrointestinale Anomalien

Es liegen Einzelfallberichte von einer verzögerten Magenentleerung und chronischer Diarrhö vor (Levine, 1986). Allerdings sind gastrointestinale Anomalien nicht typischerweise mit einer ODDD assoziiert (Levine, 1986).

Neurologische Anomalien

Neurologische Anomalien treten bei 30 Prozent der Betroffenen auf (Gutmann, Zackai, McDonald-McGinn, Fischbeck & Kamholz, 1991; Paznekas et al., 2009). Beschrieben sind eine spastische Paraplegie (betroffen sind Rumpf und untere Extremitäten) mit neurogener Blase und eine spastische Tetraplegie (alle vier Extremitäten betroffen) (Gutmann et al., 1991; Opjordsmoen & Nyberg-Hansen, 1980). Weitere häufige neurologische Anomalien umfassen Spastik, Blickparesen, Strabismus, Dysfunktion von Blase und Darm, Seh- und Hörverlust, Ataxie und Nystagmus (Loddenkemper, Grote, Evers, Oelerich & Stogbauer, 2002). Außerdem sind Symptome wie Dysarthrie, Krampfanfälle, gesteigerte Reflexantwort, Schwäche des Musculus tibialis anterior und Gangstörungen beschrieben (Loddenkemper et al., 2002; Paznekas et al., 2009).

Mittels zerebraler Bildgebung (MRT) sind Anomalien der weißen Substanz (Leukodystrophie), vor allem eine diffuse, bilaterale hohe Signalaktivität in der sukortikalen weißen Substanz und Anomalien der Basalganglien darstellbar (Gutmann et al., 1991; Loddenkemper et al., 2002). Weiterhin ist eine intrazerebrale Kalzifikation beschrieben (Barnard, Hamersma, de Villiers & Beighton, 1981).

Kognition und Verhalten

In den meisten Fällen geht die ODDD mit einer normalen psychomotorischen Entwicklung und Intelligenz einher (Gellis & Feingold, 1974; Patton & Laurence, 1985). Einige Betroffene sind kognitiv beeinträchtigt (Loddenkemper et al., 2002; van Es et al., 2007). Es sind *keine* spezifischen Verhaltensphänotypen beschrieben.

Weitere Merkmale

Darüber hinaus sind Verhornungsstörungen der Haut (palmoplantare Keratodermie) beschrieben (Gong, Shao, Lounsbury, Bai & Laird, 2006; Kelly et al., 2006).

6.15.6 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer ODDD wird auf Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes gestellt. Schlüsselhinweis ist eine Syndaktylie Typ III der vierten und fünften Finger und manchmal auch der dritten und vierten Finger oder der Zehen (Wiest et al., 2006). Weitere typische Befunde sind eine Mikrophthalmie, eine kleine Nase, Hypotrichose und dentale Anomalien (Wiest et al., 2006). Darüber hinaus entwickeln einige Betroffene im Erwachsenenalter neurologische Probleme, wobei spastische Paraparesen und eine Hyperintensität der weißen Substanz, die mittels MRT darstellbar ist, im Vordergrund stehen (Wiest et al., 2006).

Neben der MRT-Diagnostik spielt auch der röntgenologische Nachweis von Anomalien des muskuloskelettalen Systems eine wichtige Rolle (Kunze, 2010).

Der molekulargenetische Nachweis einer Mutation im GJA1-Gen bestätigt die Diagnose einer ODDD.

Sobald die Diagnose einer ODDD gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und

angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen die sorgfältige neurologische Untersuchung einschließlich zerebraler Bildgebung mittels MRT, die zahnärztliche und orthopädische Beurteilung sowie ophthalmologische Diagnostik (Aminabadi, Pourkazemi, Oskouei & Jamali, 2010; Kunze, 2012; Loddenkemper et al., 2002; Thomsen, Schneider, Weber & Niethard, 1998).

Differenzialdiagnosen wie das Hallermann-Streiff-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Meyer-Schwickerath et al., 1957).

6.15.7 Therapie

Da die ODDD *nicht* heilbar ist, sind sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert. Im Rahmen der dentalen Anomalien ist eine entsprechende zahnärztliche Betreuung von großer Bedeutung, um einer frühzeitig notwendigen multiplen Zahnextraktion vorzubeugen (Aminabadi et al., 2010).

Das Ziel einer orthopädischen Behandlung besteht in der Separation der fusionierten Finger, um eine gute Funktion und ein befriedigendes Aussehen zu gewährleisten (Thomsen et al., 1998). Der Zeitpunkt der operativen Korrektur hängt dabei von dem Ausmaß der Syndaktylie ab (Thomsen et al., 1998).

Im Rahmen der okulären Anomalien sind oftmals ophthalmologische Maßnahmen notwendig (Kunze, 2010).

6.15.8 Prognose

Die Diagnose ist günstig, da schwerwiegende kongenitale Anomalien wie Herzfehler selten sind und die ODDD meist mit einer normalen psychomotorischen Entwicklung und Intelligenz einhergeht.

6.15.9 Gegenüberstellung: ODDD und FAS

Aufgrund einiger gemeinsamer Merkmale und der großen Variabilität beider Krankheitsbilder, sind die ODDD und das FAS unter Umständen verwechselbar, allerdings sollen an dieser Stelle neben den Gemeinsamkeiten auch die Unterschiede aufgezeigt werden, die eine Differenzierung relativ leicht möglich machen.

Zunächst geht die ODDD im Gegensatz zum FAS *nicht* mit Minderwuchs, Fütterungsschwierigkeiten und Gedeihstörungen einher. Auch die psychomotorische

Entwicklung und die Intelligenz sind in der Regel normal und nur selten wird bei der ODDD eine geistige Retardierung beobachtet. Für die ODDD sind *keine* Verhaltensauffälligkeiten oder -störungen dokumentiert. Diese Befunde stellen markante Unterschiede dar.

Daneben existieren eine Reihe kraniofazialer Merkmale, die sowohl bei der ODDD als auch dem FAS vorkommen können. Hierzu zählen kleine, antevertierte Nasenlöcher, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Hypertelorismus, Epikanthus, okuläre und dentale Anomalien, ein hoher gebogener Gaumen, Retro- und Mikrognathie, Mikrozephalie, ein abgeflachtes Mittelgesicht, eine prominente Stirn sowie dünnes Haar. Allerdings können bei der ODDD auch ein *Hypotelorismus*, eine *Makrozephalie* und eine *Makrognathie* vorliegen. Die ODDD geht mit einer typischen Konfiguration der Nase einher, die klein und schmal ist mit hypoplastischen Nasenflügeln und einer prominenten Columella. Im Gegensatz zum FAS, für das ein Telekanthus beschrieben ist (vergrößerter Abstand zwischen den innere Augenwinkeln), ist die Distanz zwischen den inneren Augenwinkeln bei der ODDD normal. Zwar gehen beide Krankheitsbilder mit okulären und dentalen Anomalien einher, allerdings kommen diese bei der ODDD häufiger vor und sind hierfür so charakteristisch, dass sie einen Teil der Krankheitsbezeichnung darstellen. Darüber hinaus sind für die ODDD Anomalien der Kopfform, Lippen- und Gaumenspalten, eine Hypoplasie der Nasennebenhöhlen, Verhornungsstörungen der Haut und weitere Auffälligkeiten der Haare wie trockenes Haar, erhöhte Brüchigkeit und lockiges Haar beschrieben. Charakteristische Merkmale, die mit dem FAS, nicht aber mit der ODDD vergesellschaftet sind, umfassen ein verlängertes, hypoplastisches Philtrum, dünne Lippen, antimongoloide Lidachsen, Ptose, tief stehende, nach hinten rotierte und dysplastische Ohren, ein Haaraufstrich im Nacken und Hirsutismus.

Angeborene Anomalien sind bei der ODDD eher die Ausnahme und nur selten werden Herzfehler beobachtet. Auch diese Tatsache ist als Unterschied zwischen beiden Krankheitsbildern festzuhalten, da das FAS häufiger mit kardialen und urogenitalen Fehlbildungen einhergeht. In beiden Fällen kann es zu Hörstörungen kommen.

Für beide Krankheitsbilder sind Anomalien des muskuloskelettalen Systems wie Kamptodaktylie, Hüftanomalien, Hypoplasie der Phalangen und Anomalien der Nägel

beschrieben. Allerdings geht die ODDD im Gegensatz zum FAS *nicht* mit muskulärer Hypotonie und reduziertem subkutanen Fettgewebe einher, sondern ist typischerweise mit einer kompletten Syndaktylie der vierten und fünften Finger, manchmal auch der dritten und vierten Finger oder der Zehen vergesellschaftet. Diese Symptome sowie weitere Merkmale wie breite Röhrenknochen, Aplasie einer oder mehrerer Finger und Zehen, breite Kieferknochen, ein breiter Alveolarkamm und aufgeweitete Phalangen und Metakarpalknochen sind auch röntgenologisch darstellbar. Im Zusammenhang mit der ODDD sind außerdem ein Cubitus valgus und Osteoporose beschrieben worden.

Schließlich ist für beide Krankheitsbilder eine neurologische Beteiligung dokumentiert und gemeinsame Merkmale umfassen eine Übererregbarkeit und Krampfanfälle. Allerdings steht bei dem FAS die generalisierte Beteiligung in Form einer Hypoplasie des Zentralen Nervensystems im Vordergrund und für die ODDD sind vor allem eine spastische Para- oder Tetraplegie sowie eine mittels MRT darstellbare Leukodystrophie mit erhöhter Signalaktivität kennzeichnend. Weitere neurologische Symptome, die mit 30 Prozent ein häufiges Merkmal der ODDD darstellen, sind eine Dysfunktion von Blase und Darm, Ataxie, Dysarthrie, Blickparesen, Schwäche des M. tibialis anterior, Gangstörungen, Anomalien der Basalganglien und intrazerebrale Kalzifikation.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass trotz einiger Gemeinsamkeiten, beide Krankheitsbilder mit typischen Merkmalen einhergehen, die eine Unterscheidung relativ leicht möglich machen. Hinweise auf eine ODDD können eine charakteristische Fazies mit typischer Konfiguration der Nase (kleine, schmale Nase, hypoplastische Nasenflügel, prominente Columella, kleine und antevertierte Nares), das gleichzeitige Vorliegen von okulären, dentalen und digitalen Anomalien sowie Hypotrichose, das Fehlen einer Organbeteiligung, normale Körpergröße, normale psychomotorische Entwicklung, Intelligenz und Verhalten, eine komplette Syndaktylie der Finger, spastische Para- oder Tetraplegie sowie Leukodystrophie sein. Mittels weiterführender Diagnostik einschließlich MRT zur Darstellung der zerebralen Strukturen, Röntgen zur Darstellung digitaler Anomalien sowie dem molekulargenetischen Nachweis einer Mutation im GJA1-Gen auf Chromosom 6q21-q23.2 ist die Diagnose einer ODDD zweifelsfrei nachweisbar.

6.16 Peters-Plus-Syndrom (PPS)

6.16.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Peters-Plus-Syndrom (PPS) ist ein seltenes autosomal-rezessiv vererbtes, genetisches Syndrom, das vor allem durch Anomalien der vorderen Augenkammer, disproportionierten Kleinwuchs mit kurzen Extremitäten, typische faziale Merkmale, Lippen- und Gaumenspalten, sowie variabel ausgeprägte psychomotorische Retardierung gekennzeichnet ist (Aubertin, Kriek & Lesnik Oberstein, 2007).

Das PPS ist unter der MIM-Nummer 261540 gelistet.

Alternative Bezeichnungen sind Krause-Kivlin-Syndrom, Krause-van Schooneveld-Kivlin-Syndrom und Peters-Anomalie mit Kleinwuchs.

6.16.2 Historie

Bereits 1906 beschreibt Peters drei Brüder mit dem Syndrom, das später nach ihm benannt wird.

1969 beschreiben Krause et al. einen Patienten mit einer Peters-Anomalie, disproportioniertem Kleinwuchs und intellektueller Behinderung (Krause, Kovisto & Rantakillio, 1969).

1984 berichten van Schooneveld et al. von elf Betroffenen und schlagen die Bezeichnung Peters-Plus-Syndrom vor (van Schooneveld, Delleman, Beemer & Bleeker-Wagemakers, 1984).

Durch Kivlin et al. werden 1986 die Symptome zwei weiterer Patienten dokumentiert, wobei diese Forschungsgruppe wiederum Bezug auf Krause et al. nimmt, wodurch es zu der alternativen Bezeichnung Krause-Kivlin-Syndrom kommt (Kivlin, Fineman, Crandall & Olson, 1986).

Trotz der Beobachtung einiger Autoren, dass das Peters-Plus-Syndrom und das Krause-Kivlin-Syndrom erstaunliche Ähnlichkeiten aufweisen, geht man zunächst davon aus, dass es sich um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder handelt (de Almeida et al., 1991; Frydman, Weinstock, Cohen, Savir & Varsano, 1991).

1993 stellen Thompson et al. nach Überprüfung der Literatur fest, dass beide Syndrome ein und dasselbe Krankheitsbild darstellen und schlagen vor, die Bezeichnung *Peters-Plus-Syndrom* einheitlich zu verwenden (Thompson, Winter & Baraitser, 1993).

2006 wird schließlich eine Mutation im B3GALTL-Gen als Ursache für das PPS identifiziert (Lesnik Oberstein et al., 2006).

6.16.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des PPS ist unbekannt. Weniger als 80 Betroffene sind bisher in der Literatur beschrieben, wobei diese unterschiedlichen ethnischen Gruppen zugehörig sind (Aubertin et al., 2007).

6.16.4 Pathogenese

Ursache für das PPS ist eine Mutation des B3GALTL-Gens (β 1,3-galactosyltransferase-like gene) auf Chromosom 13q12.3, wobei die meisten Betroffenen eine homozygote Mutation in der Spleißstelle des Introns 8 (c.660+1G>A) aufweisen (Lesnik Oberstein et al., 2006). Es sind aber auch komplexe Heterozygotie und größere Deletionen, die neben dem B3GALTL-Gen noch weitere Gene betreffen, beschrieben (Lesnik Oberstein et al., 2006). Eine homozygote Mutation im B3GALTL-Gen führt zu einer Haploinsuffizienz des Gens (Aubertin et al., 2007).

B3GALTL kodiert für die Beta-1,2-Glucosyltransferase, ein Transmembran-Protein, das an einem spezifischen O-Glykosylierungs-Schritt beteiligt ist und dabei vor allem Glukose an Fukose-Reste in so genannten TSR-Domänen (thrombospondin type repeat domains) anhängt (Kozma et al., 2006; Sato et al., 2006). Das menschliche Genom kodiert für ungefähr 100 TSR-enthaltende Proteine, die eine wichtige Rolle im Rahmen der Regulation von Gerinnungssystem, Zell- und Axonwachstum spielen (Kozma et al., 2006; Sato et al., 2006).

Das PPS folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang (Lesnik Oberstein et al., 2006).

B3GALTL ist das einzige Gen, von dem man weiß, dass es in mutiertem Zustand das PPS auslösen kann und es sind keine weiteren Phänotypen mit einer Mutation im B3GALTL-Gen assoziiert (Aubertin et al., 2007).

Bisher sind *keine* Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beschrieben (Aubertin et al., 2007).

6.16.5 Symptomatik

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über häufige Merkmale geben, die mit dem PPS assoziiert sind. Diese werden im Folgenden erläutert.

Merkmal	Häufigkeit in %
Wachstum und Entwicklung	
Geburtsgewicht \leq 3. Perzentile	87
Geburtsgröße \leq 3. Perzentile	63
postnatale Größe $<$ 3. Perzentile	92
Entwicklungsverzögerungen	83
Kraniofaziale Merkmale	
Mikrozephalie	22
Makrozephalie	8
prominente Stirn	70
Hypertelorismus	76
enge Lidspalten	79
mongoloide Lidachse	32
langes Philtrum	91
Amor-Bogen der Oberlippe	98
Lippen-/Gaumenspalte	45/33
Mikrognathie	44
kleine Ohren	42
präaurikuläre Grübchen/Fisteln	37
breiter Hals	73
Augen	
Peters-Anomalie	73
andere Anomalien der vorderen Augenkammer	98
andere angeborene Augenanomalien	100
Skelettales System	
kurze Extremitäten	95
kurze, breite Hände	100
Klinodaktylie des Kleinfingers	91
Andere Merkmale	
angeborene Herzfehler	31
angeborene Nierenanomalien	19

Tabelle 18: Häufige Symptome bei 49 Patienten mit einem PPS (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002)

Pränatale Komplikationen

Das klinische Spektrum des PPS scheint auch nicht lebensfähige Formen zu umfassen. Verschiedene Autoren haben eine erhöhte Rate an Fehl- und Totgeburten bei Müttern mit einem betroffenen Fetus beobachtet (Hennekam et al., 1993; Thompson et al., 1993; van Schooneveld et al., 1984). Man geht davon aus, dass 37 Prozent der Paare mit einem PPS-Kind habituelle, das heißt mindestens zwei, Fehl- oder Totgeburten erfahren (Aubertin et al., 2007).

Ein Polyhydramnion tritt in 18,6 Prozent der Schwangerschaften auf (Aubertin et al., 2007).

Wachstum

Die meisten Betroffenen weisen bereits eine pränatale Wachstumsretardierung auf und fast alle sind von disproportioniertem Minderwuchs betroffen, wobei die durchschnittlich erreichbaren Körpergrößen für das weibliche Geschlecht zwischen 128 und 151 Zentimetern und für das männliche Geschlecht zwischen 141 und 155 Zentimetern liegen (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002). Arme und Beine sind symmetrisch im Sinne einer Rhizomelie verkürzt, das heißt es liegt eine angeborene Verkürzung der proximalen Anteile (Oberarme und Oberschenkel) der Extremitäten vor (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

In fast allen Fällen kommt es zu Fütterungsschwierigkeiten in der frühen Kindheit (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Bei einigen Kindern ist ein Mangel an Wachstumshormonen mit gutem Ansprechen auf eine Hormon-Substitution beschrieben (Lee & Lee, 2004; Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Kraniofaziale Merkmale

Die spezifischsten fazialen Merkmale des PPS sind ein rundes Gesicht in der frühen Kindheit, eine prominente Stirn, Hypertelorismus, kurze Lidspalten, ein langes Philtrum und dünne Oberlippen mit ausgeprägtem Amorbogen (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002). Der faziale Phänotyp scheint sich im Verlauf nicht wesentlich zu verändern (Aubertin et al., 2007).

Im Falle von Lippenspalten ist die Oberlippenkontur zunächst schwer zu beurteilen, nach operativer Korrektur aber wird sie deutlich (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

45 Prozent der Patienten mit einem PPS haben eine Lippenspalte, die mit einer Gaumenspalte (33 Prozent) vergesellschaftet sein kann (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

In einigen Fällen liegt ein konduktiver Hörverlust vor (Hennekam et al., 1993).

Weitere Merkmale sind eine trianguläre Gesichtsform, ein flacher Nasenrücken mit kurzem Nasenseptum und antevierten Nasenlöchern, eine weite Mundspalte mit hängenden Mundwinkeln, kleine, dysmorphe, tief ansetzende Ohren, präaurikuläre Grübchen oder Fisteln, ein enger Gehörgang, ein- oder beidseitige Ptose, eine milde Hypoplasie der Wangenknochen, ein gebogener, enger Gaumen, Retrognathie, Mikrognathie und ein breiter Hals, der in einigen Fällen ein Flügelfell aufweisen kann (Frydman et al., 1991; Hennekam et al., 1993; Kivlin et al., 1986; Thompson et al., 1993; Thompson & Winter, 1988; Young, Macrae, Hughes & Crawford, 1982).

Das Zungenbändchen ist oftmals kurz (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002). Darüber hinaus sind fehlende oder deplatzierte laterale obere Schneidezähne, fazialer Hirsutismus und prominente Ohren beschrieben (Hennekam et al., 1993; Kivlin et al., 1986; Thompson et al., 1993; Young et al., 1982).





Abbildung 44: PPS – oben: 14-Monate alter Patient – rundes Gesicht, dünne Lippen, flaches Philtrum, Mikrognathie, Mikrophthalmie, kurze Extremitäten (Thompson & Winter, 1988) – unten: Fünfjähriger Patient mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Kornealtrübung, prominenter Stirn und Mikrogenie (links) (Hennekam et al., 1993) – 16 Wochen alter männlicher Säugling mit PPS und Peters-Anomalie, dreieckigem Gesicht, dünner Oberlippe, weiter Mundspalte mit hängenden Mundwinkeln, Retrognathie, tief ansetzenden Ohren (rechts) (Frydman et al., 1991)

Ophthalmologische Anomalien

Der häufigste Defekt der vorderen Augenkammer bei Patienten mit einem PPS ist die Peters-Anomalie, die durch eine zentrale Trübung der Kornea, Verdünnung der hinteren Kornea und iridokorneale Adhäsionen gekennzeichnet ist (Peters, 1906).

In den meisten Fällen ist die Peters-Anomalie beim PPS bilateral ausgeprägt, allerdings kann sie auch einseitig auftreten oder es liegen andere Defekte der vorderen Augenkammer vor (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Die Peters-Anomalie kann in einen milderen Typ 1 und einen schwerer betroffenen Typ 2 unterteilt werden, der mit Linsenanomalien, angeborenen Glaukomen und einer schlechteren Prognose für die Sehfähigkeit einhergeht (Yang, Lambert, Lynn & Stulting, 2004; Zaidman, Flanagan & Furey, 2007).

Einige Patienten haben keinerlei Defekte und werden ausschließlich aufgrund ihrer Familienanamnese diagnostiziert (Hennekam et al., 1993).

Häufige Komplikationen sind Katarakte und Glaukome, die sich auch erst im Verlauf entwickeln können (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Seltenere Symptome umfassen einen schweren Nystagmus, Strabismus, Myopie, Iriskolobome, Retinakolobome, Atrophie des N. opticus und Mikrophthalmie (Anyane-Yebo, Mackay, Taterka, Merkrebs & Allendorf, 1983; Frydman et al., 1991; Fryns & Van den Berghe, 1979; Hennekam et al., 1993; Thompson et al., 1993).

Die okulären Merkmale können, sogar intrafamiliär, sehr variabel ausgeprägt sein und kleinere Fehlbildungen müssen nicht unbedingt zu einer Sehbeeinträchtigung führen (Aubertin et al., 2007).

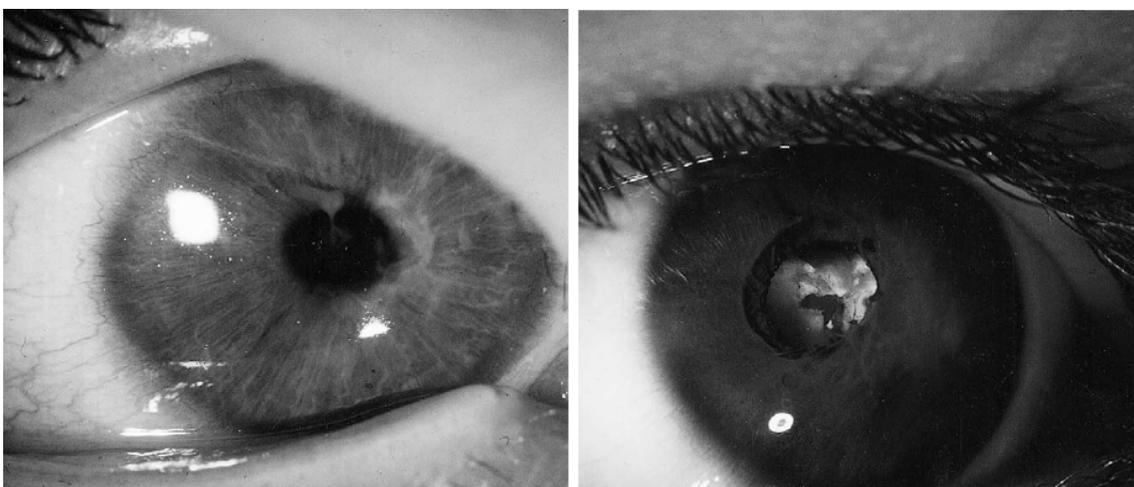


Abbildung 45: Peters-Anomalie – links: rechtes Auge mit Peters-Anomalie und peripherer Skleralisation der Hornhaut, flacher Vorderkammer, parazentraler Hornhauttrübung und Adhäsionen zwischen vorderer Linse und Iris – rechts: linkes Auge mit Peters-Anomalie und kleiner Kornea, ausgedehnten vorderen Synechien, Hornhauttrübung, Irishypoplasie, nach nasal verlagerte Pupille, hintere Synechien und Katarakt (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002)

Muskuloskelettale Anomalien

Kurze Extremitäten und Brachydaktylie unterschiedlichen Ausmaßes sind häufige Merkmale (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002). Die Hände und Füße können sehr breit und eine Klinodaktylie des Kleinfingers deutlich ausgeprägt sein (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002). Es liegen *keine* Berichte von Polydaktylie vor (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Die Mobilität der Ellenbogen ist möglicherweise eingeschränkt, wohingegen für andere Gelenke eine Überstreckbarkeit beschrieben ist (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Weitere Merkmale sind Pectus excavatum, ein breiter, enger Thorax, Skoliose, Hyperkyphose, Wirbelanomalien, Hohlfuß, kutane Syndaktylie, proximal platzierte Daumen und tiefe Hautfalten an den Fußsohlen (Camera, Centa, Pozzolo & Camera, 1993; Fryns & Van den Berghe, 1979; Haney & Falls, 1961; Hennekam, et al., 1993; Young et al., 1982).

Die Schädelossifikation kann anormal sein, wobei große Fontanellen zum Zeitpunkt der Geburt, die innerhalb eines Jahres verknöchern und prominente metopische Nähte (in der Mitte des Stirnbeins) beschrieben sind (Hennekam et al., 1993).

Sowohl Mikro- als auch Makrozephalie kommen vor (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002). Spezifische röntgenologische Befunde sind eher ungewöhnlich und umfassen frühzeitige arthritische Veränderungen der Hals- und Lendenwirbelsäule, thorakale Hemivertebrae, verschiedene weitere Wirbelanomalien, ein quadratisches Becken mit flachen Cristae iliacae und unterentwickelte proximale Speichenknochen (Hennekam et al., 1993; Thompson et al., 1993; Young et al., 1982).

Röntgenaufnahmen der Hände und Füße zeigen eine generalisierte Verkürzung der Metakarpal- und Metatarsalknochen, insbesondere der Phalanges proximales und mediae (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Außerdem sind Nabel- und Inguinalhernien dokumentiert (de Almeida et al., 1991; Hennekam et al., 1993; Young et al., 1982).



Abbildung 46: Skelettale Merkmale bei einem PPS – links: breite Füße mit kurzen Zehen – Mitte: breite Hände mit Brachy- und Klinodaktylie (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002) – rechts: disproportionierter Kleinwuchs mit kurzen Extremitäten (Hennekam et al., 1993)

Kardiale Anomalien

Ungefähr ein Drittel der Betroffenen hat einen angeborenen Herzfehler wie Atrium- und Ventrikelseptumdefekte, subvalvuläre Aortenstenose, Pulmonalstenose oder bikuspidale Pulmonalklappe (de Almeida et al., 1991; Frydman et al., 1991; Fryns & Van den Berghe, 1979; Hennekam et al., 1993; Lacombe et al., 1994; Saal, Greenstein, Weinbaum & Poole, 1988).

Ein weiteres Problem können rezidivierende Endokarditiden darstellen (Thompson et al., 1993).

Urogenitale Anomalien

Bis zu 19 Prozent der Betroffenen weisen urogenitale Anomalien auf, wobei eine Vielzahl an möglichen Symptomen beschrieben ist: Hydronephrose, Ureterduplikation, Doppelnieren, renale Hypoplasie, zystische Nierenerkrankungen, rezidivierende Blasenentzündungen, Hypospadie, inkomplette Vorhaut, Kryptorchismus, Hypoplasie von Klitoris und großen Schamlippen, rudimentäre Vagina und Uterus sowie weit auseinander stehende Brustwarzen (Anyane-Yeboah et al., 1983; Boog, Le Vaillant & Joubert, 2005; de Almeida et al., 1991; Frydman et al., 1991; Fryns & Van den Berghe, 1979; Hennekam et al., 1993; Kivlin et al., 1986; Saal et al., 1988; Streeten, Karpik & Spitzer, 1983; Thompson et al., 1993; Young et al., 1982).

Gastrointestinale Anomalien

Gastrointestinale Auffälligkeiten beinhalten hartnäckige Diarrhö, Fettmalabsorption, Gallenblasenduplikatur und Analstenose (Hennekam et al., 1993; Ponder, Cynamon, Isenberg, Elder & Lockhart, 1988; Thompson et al., 1993).

Neurologische Anomalien

Neurologische Anomalien umfassen strukturelle zerebrale Malformationen wie eine Agenesie des Corpus callosum, zerebelläre Hypoplasie mit Mikrozephalie, parietotemporale oder generalisierte Hirnatrophie, vergrößerte Ventrikel und Hydrozephalus sowie milde spastische Diplegie und Krämpfe (Camera et al., 1993; de Almeida et al., 1991; Frydman et al., 1991; Ishikiryama, Isobe, Kuroda & Yamamoto, 1992).

Kognition und Verhalten

Mentale Retardierung ist mit 83 Prozent ein häufiges Merkmal und es existieren milde (34 Prozent), moderate (20 Prozent) und schwere (26 Prozent) Formen, wobei *keine* Korrelation zwischen physischen Befunden und Schweregrad der Retardierung festzustellen ist (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002). Einige Erwachsene haben eine normale kognitive Funktion (Aubertin et al., 2007).

Es existieren *keine* Studien, die den Verhaltensphänotypen des PPS genauer untersuchen, allerdings liegen Berichte von Patienten mit auffällig freundlichem Verhalten auf der einen Seite und mit Verhaltensschwierigkeiten, stereotypen Bewegungen und Wutausbrüchen auf der anderen Seite vor (Hennekam et al., 1993; Thompson et al., 1993; Young et al., 1982).

Bei einigen Betroffenen wird ein klassischer Autismus beobachtet (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Weitere Merkmale

Darüber hinaus liegen viele weitere Einzelfallbeschreibungen von angeborener Schilddrüsenunterfunktion, hoher Stimmlage, Stimmstörungen, weicher Haut und Rektusdiastase vor (Hennekam et al., 1993; Kosaki et al., 2006; Thompson et al., 1993).

6.16.6 Diagnostik

Grundlage der Diagnosestellung ist zunächst die klinische Verdachtsdiagnose bei Vorliegen der für das PPS typischen Merkmale wie Anomalien der vorderen Augenkammer, disproportionierter Kleinwuchs, charakteristische faciale Merkmale, Lippen- oder Gaumenspalten sowie variabel ausgeprägte psychomotorische Retardierung (Aubertin et al., 2007). Offizielle Diagnosekriterien existieren *nicht*.

Wird die Diagnose eines PPS in Erwägung gezogen, sollte eine molekulargenetische Untersuchung folgen. Wenn eine Mutation in homozygoter Form detektiert wird, sollten auch die Eltern, die in diesem Fall obligate heterozygote Merkmalsträger sind, einer genetischen Diagnostik zugeführt werden (Aubertin et al., 2007). Zwar sind heterozygote Träger einer Mutation im B3GALTL-Gen *asymptomatisch*, allerdings liegt das Risiko für ein weiteres homozygotes Kind bei 25 Prozent und das PPS ist mit einer erhöhten Abortrate assoziiert (Aubertin et al., 2007).

Anlageträgerschaftstests sind möglich, wenn die krankheitsauslösende Mutation im Indexpatienten detektiert werden konnte. Das Gleiche gilt für Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik.

Differenzialdiagnosen, wie andere Syndrome, die mit Kleinwuchs und kurzen Extremitäten oder Anomalien der vorderen Augenkammer einhergehen, sind auszuschließen. Hierzu zählen das Cornelia-de-Lange-Syndrom, das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, das Robinow-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom beziehungsweise das Rieger-Syndrom, das SHORT-Syndrom, das Walker-Warburg-Syndrom und das Mikrodeletions-Syndrom 6p25 (Aubertin et al., 2007; Bundesministerium für Gesundheit, 2013; Kunze, 2010).

Eine isolierte Peters-Anomalie kann sowohl autosomal-dominant als auch -rezessiv vererbt werden und es wurden Mutationen in den Genen PAX6, CYP1B1, PITX2, PITX3, FOXE3 und FOXC1 als für dieses Krankheitsbild ursächlich detektiert (Aubertin et al., 2007).

Sobald die Diagnose eines PPS gestellt ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das jeweilige Ausmaß des Krankheitsbildes festzustellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen eine umfassende augenärztliche Untersuchung,

ein Wachstumshormonstimulationstest, entwicklungspsychologische Diagnostik, der Ausschluss von angeborenen Herzfehlern, Ultraschalluntersuchungen zur Detektion renaler Anomalien, Bildgebung des Kopfes (Ultraschall oder CT/MRT) zum Ausschluss eines Hydrozephalus und struktureller zerebraler Anomalien, Schilddrüsenfunktionsuntersuchung soweit dies beim Neugeborenen-Screening noch nicht stattgefunden hat, sowie Hörtests bei Kindern mit Gaumenspalten oder Sprachverzögerungen (Aubertin et al., 2007).

Im weiteren Verlauf sollten alle drei Monate pädiatrisch-ärztliche Kontrolluntersuchung stattfinden, sowie die regelmäßige Evaluation der Entwicklung des Kindes (Aubertin et al., 2007).

6.16.7 Therapie

Da das PPS *nicht* heilbar ist, sind sämtliche Therapieversuche symptomatisch orientiert.

Zum Erhalt der Sehfähigkeit sind häufig operative Eingriffe notwendig (Aubertin et al., 2007). Liegt eine schwere bilaterale Hornhauttrübung vor, sollte man frühzeitig, das heißt *vor* einem Alter von drei bis sechs Monaten, eine Hornhauttransplantation in Erwägung ziehen, um die Entstehung einer Amblyopie zu verhindern (Aubertin et al., 2007). Bei der so genannten perforierenden Keratoplastik werden alle Schichten der erkrankten Hornhaut in einem bulbuseröffnenden Eingriff mittels Trepanation entfernt und die Hornhaut eines geeigneten Spenders implantiert (Aubertin et al., 2007). In milden Fällen kann die Separation iridokornealer Adhäsionen ausreichend sein (Aubertin et al., 2007).

Laut einer Langzeituntersuchung von Patienten, die sich *vor* einem Alter von 18 Monaten einer perforierenden Keratoplastik unterzogen hatten, zeigten zwei Drittel eine Sehschärfe von 20/400 oder besser (Zaidman et al., 2007).

Die Therapie einer Amblyopie sollte einem pädiatrischen Augenarzt vorbehalten sein (Aubertin et al., 2007).

Mit der Peters-Anomalie assoziierte angeborene Glaukome sind relativ schwierig zu therapieren, sodass mit medizinischen Maßnahmen in nur 32 Prozent der Fälle ein adäquater intraokulärer Druck erzielt werden kann (Aubertin et al., 2007). Folgen wie

Amblyopie oder postoperative Komplikationen bedingen dauerhaft eine schlechte Sehkraft (Yang et al., 2004).

Kinder mit einem PPS sollten mit speziellen Entwicklungsprogrammen und pädagogischen Interventionen gefördert werden (Aubertin et al., 2007).

Vermeiden sollte man jegliche Substanzen, die mit einem erhöhten Glaukomrisiko einhergehen, wie zum Beispiel Kortikosteroide (Aubertin et al., 2007).

6.16.8 Prognose

Neben letalen Verlaufsformen des PPS ist auch von Todesfällen in der frühen Kindheit aufgrund von Herzversagen oder unbekannter Ursache berichtet worden (de Almeida, et al., 1991; Frydman et al., 1991; Lacombe et al., 1994).

Die Endgröße beträgt für Frauen 128 bis 151 Zentimeter und für Männer 141 bis 155 Zentimeter (Maillette de Buy Wenniger-Prick & Hennekam, 2002).

Aufgrund der zahlreichen ophthalmologischen Anomalien ist die Sehfunktion häufig gestört.

6.16.9 Gegenüberstellung: PPS und FAS

Stellt man das PPS dem FAS gegenüber, bedarf es einer aufmerksamen Betrachtung, da beide Krankheitsbilder aufgrund einer Vielzahl gemeinsamer Merkmale und wenigen markanten Unterschieden leicht verwechselbar sind.

Sowohl das FAS als auch das PPS sind durch disproportionierte prä- und postnatale Wachstumsretardierung sowie Fütterungsschwierigkeiten in der frühen Kindheit gekennzeichnet. Die Endgrößen liegen für das PPS (Frauen: 128 bis 151 Zentimeter, Männer: 141 bis 155 Zentimeter) knapp unter denen des FAS (Frauen < 155 Zentimeter, Männer < 170 Zentimeter).

Charakteristisch für das PPS ist eine Rhizomelie, das heißt eine angeborene Verkürzung der proximalen Extremitäten, die einen entscheidenden Hinweis auf ein PPS liefern kann.

Vergleicht man die kraniofazialen Merkmale beider Syndrome miteinander, lassen sich einige Parallelen feststellen, wobei sich der faciale Phänotyp beim FAS im Laufe der Zeit eher verflüchtigt und beim PPS nicht wesentlich verändert.

Für beide Krankheitsbilder sind ein langes, flaches Philtrum, dünne Oberlippen, eine weite Mundspalte, antevertierte Nasenlöcher, Mikrophthalmie, enge Lidspalten, Hypertelorismus, Ptose, Strabismus, Nystagmus, Amblyopie, Myopie, Peters-Anomalie, Atrophie des N. opticus, tief stehende, dysmorphe Ohren, Mikroretrognathie, eine prominente Stirn und Mikrozephalie beschrieben. Allerdings kann das PPS sowohl mit Mikrozephalie (22 Prozent) als auch mit Makrozephalie (acht Prozent) einhergehen und beide Merkmale kommen bei diesem Krankheitsbild nicht regelhaft vor.

Ein grundsätzlicher Unterschied besteht darin, dass der Amorbogen beim FAS meist fehlt und beim PPS ausgeprägt ist.

Merkmale, die beim PPS, nicht aber beim FAS vorkommen, umfassen ein kurzes Zungenbändchen, mongoloide Lidachsen (diese verlaufen beim FAS häufig antimongoloid), präaurikuläre Grübchen oder Fisteln, fehlende oder deplatzierte Schneidezähne, ein rundes oder trianguläres Gesicht, ein breiter Hals mit Flügelfell sowie Lippen- und Gaumenspalten. Letztere sind beim PPS häufig und beim FAS sehr selten.

Das FAS geht, im Gegensatz zum PPS, mit einem Epikanthus, antimongoloiden Lidachsen, spärlich ausgeprägten Augenbrauen, weiteren dentalen Anomalien, einem Haaraufstrich im Nacken, sowie schütterem Haar einher.

Für beide Syndrome sind zahlreiche ophthalmologische Defekte, einschließlich der Peters-Anomalie, beschrieben, sodass das Vorliegen einer Augenbeteiligung pauschal kein Argument für das eine oder andere Krankheitsbild darstellen kann. Grundsätzlich sind die ophthalmologischen Anomalien allerdings beim PPS deutlich häufiger und schwerwiegender ausgeprägt als beim FAS und führen oftmals zu einer Beeinträchtigung der Sehkraft.

In beiden Fällen treten Herzfehler und Urogenitalfehlbildungen mit etwa gleicher Häufigkeit auf. Ebenso können beide Syndrome mit Hörstörungen vergesellschaftet sein.

Das muskuloskeletale System ist sowohl beim FAS als auch beim PPS *nicht* von Auffälligkeiten ausgenommen und es können bei beiden Syndromen Klino- und Brachydaktylie, Hypoplasie der Phalangen sowie eine Skoliose manifest sein. Allerdings ist die für das PPS typische Rhizomelie für das FAS *nicht* beschrieben und im Gegensatz zu einer Hypoplasie der Endphalangen beim FAS, sind es beim PPS vor allem die Phalanges proximales und mediae, die hypoplastisch sind. Darüber hinaus sind für das PPS viele weitere Anomalien des muskuloskelettalen Systems dokumentiert wie zum Beispiel eine eingeschränkte Mobilität der Ellenbogengelenke, überstreckbare Gelenke, Thoraxdeformitäten, ein quadratisches Becken, Wirbelanomalien, unterentwickelte Speichenknochen, ein Hohlfuß, kutane Syndaktylien, proximal platzierte Daumen, tiefe Hautfalten der Fußsohle, anormale Schädelossifikation und Hernien. Muskuläre Hypotonie, reduziertes subkutanes Fettgewebe und Hypoplasie der Nägel, sind für das FAS, *nicht* aber für das PPS beschrieben.

Beide Syndrome können mit neurologischen Auffälligkeiten wie zerebraler Dysplasie und Krämpfen einhergehen und in beiden Fällen ist eine mentale Retardierung charakteristisch. Ein spezifischer Verhaltensphänotyp ist für das PPS, im Gegensatz zum FAS, *nicht* beschrieben. Beide Syndrome können mit impulsivem Verhalten, stereotypen Bewegungen, Autismus und Verhaltensschwierigkeiten vergesellschaftet sein.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass beide Syndrome auf den ersten Blick durchaus verwechselt werden können. Markante Unterschiede, die für eine Differenzierung herangezogen werden können, sind die beim PPS vorkommenden Merkmale wie Rhizomelie, häufige Lippen- und Gaumenspalten sowie Anomalien der vorderen Augenkammer einschließlich Peters-Anomalie, die hierbei deutlich häufiger und gravierender zum Ausdruck kommen. Im Falle eines Mutationsnachweises im B3GALTL-Gen lässt sich die Verdachtsdiagnose PPS bestätigen.

6.17 Rubinstein-Taybi-Syndrom (RTS)

6.17.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Rubinstein-Taybi-Syndrom (RTS) ist ein autosomal-dominantes, genetisches Krankheitsbild, das durch charakteristische faziale Merkmale, breite Daumen und Großzehen, postnatalen Minderwuchs, Mikrozephalie sowie mentale Retardierung gekennzeichnet ist (Hennekam, 2006; Rubinstein & Taybi, 1963).

Das RTS ist unter der MIM-Nummer 180849 gelistet.

Alternative Bezeichnungen umfassen Broad thumb-hallux syndrome, Syndrom der breiten Daumen und Großzehen und Rubinstein-Syndrom.

6.17.2 Historie

1963 berichten Rubinstein und Taybi erstmals von einem Krankheitsbild, das durch mentale Retardierung, breite Daumen und Großzehen sowie faziale Anomalien charakterisiert ist.

1995 kann gezeigt werden, dass das RTS durch eine Mutation im CREBBP-Gen (auch CBP-Gen genannt) auf Chromosom 16p13.3 verursacht wird (Petrij et al., 1995).

2005 wird ein weiteres Gen auf Chromosom 22q13.2 (EP300) identifiziert, das in mutiertem Zustand das RTS auslösen kann (Roelfsema et al., 2005).

6.17.3 Epidemiologie

Die Geburtsprävalenz liegt zwischen 1/100000 und 1/125000 (Hennekam, Stevens & Van de Kamp, 1990). Die Mehrheit der beschriebenen Patienten ist europäischen Ursprungs, es sind allerdings auch die Befunde dunkelhäutiger und asiatischer Betroffener dokumentiert (Stevens, 2002). Ob das RTS in nicht-weißen Populationen seltener vorkommt oder die Unterschiede ein Resultat anderer Faktoren sind, ist nicht bekannt (Stevens, 2002). Man schätzt, dass die Prävalenz unter geistig Behinderten bei ungefähr 1/500 liegt (Padfield, Partington & Simpson, 1968).

6.17.4 Pathogenese

Das RTS wird durch eine Mutation des CREBBP-Gens auf Chromosom 16p13.3 oder des EP300-Gens auf Chromosom 22q13.2 ausgelöst (Petrij et al., 1995; Roelfsema et

al., 2005). Es handelt sich bei CREBBP und EP300 um homologe Gene, die für Proteine kodieren, die als Transkriptions-Koaktivatoren und Acetyltransferasen fungieren (Bartholdi et al., 2007). Eine Mutation kann allerdings nur bei ungefähr der Hälfte aller Patienten nachgewiesen werden (Roelfsema & Peters, 2007).

Das RTS wird autosomal-dominant vererbt, allerdings tritt die große Mehrheit (99 Prozent) der RTS-Fälle sporadisch im Sinne einer heterozygoten Neumutation auf und vertikale Transmission ist extrem selten (Bartsch et al., 2010).

Zahlreiche Studien untersuchten eine mögliche Genotyp-Phänotyp-Korrelation mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. So konnten einige Forschungsgruppen *keine* signifikanten Unterschiede zwischen Betroffenen *mit* und *ohne* Mutation im CREBBP-Gen feststellen (Blough et al., 2000; Petrij et al., 2000; Schorry et al., 2008) und andere schlussfolgerten, dass Betroffene *mit* einer Mutation häufiger von Mikrozephalie, Duplikation der Großzehen und abgewinkelten Daumen oder Großzehen betroffen seien. Hou (2005) behauptete wiederum, dass das Ausmaß des RTS mit der Größe der Deletion korreliere und Bartsch et al. (2006) bestätigten diese Aussage mit der Dokumentation von drei schwer Betroffenen, die jeweils eine große Deletion aufwiesen.

Bisher existieren erst wenige Berichte von Betroffenen mit einer Mutation im EP300-Gen, allerdings liegen Hinweise vor, dass diese Fälle mit einer mildereren Ausprägung des Syndroms einhergehen, vor allem was die skelettalen Befunde betrifft. Einige von ihnen haben normale Hände und Füße und auch die mentale Entwicklung scheint günstiger zu sein (Bartholdi et al., 2007; Zimmermann, Acosta, Kohlhase & Bartsch, 2007).

6.17.5 Symptomatik

Wachstum

Das pränatale Wachstum ist häufig normal und erst in den ersten Lebensmonaten fallen die Betroffenen auf den Perzentilenkurven für Größe, Gewicht und Kopfumfang unter die fünfte Perzentile, sodass sich ein postnataler Kleinwuchs ergibt (Stevens, 2002). Es existieren spezifische Perzentilenkurven für Kinder mit einem RTS (Stevens, Hennekam & Blackburn, 1990). Im weiteren Verlauf entwickeln die Patienten häufig Übergewicht (25 Prozent), Adipositas (33 Prozent) oder schwere Adipositas (acht

Prozent) - Jungen bereits in der Kindheit und Mädchen als Jugendliche (Stevens, Pouncey & Knowles, 2011). Die durchschnittlichen Endgrößen liegen für Männer bei 158,5 Zentimetern und für Frauen bei 150,1 Zentimetern (Stevens et al., 2011).

In der frühen Kindheit sind Gedeihstörungen, die durch Fütterungsschwierigkeiten, rezidivierende Infektionen und schwere Obstipation bedingt sein können, häufig (Stevens, 2002).

Kraniofaziale Merkmale

Charakteristische faziale Merkmale umfassen hohe, gebogene Augenbrauen, lange Wimpern, antimongoloide Lidachsen, Hypertelorismus, einen breiten Nasenrücken, eine prominente, schnabelartige Nase mit einem über die Nasenlöcher hinaus verlängerten Nasenseptum, einen hohen, gebogenen Gaumen, Mikrozephalie sowie ein typisches grimassiertes Lächeln (Hennekam, 2006; Rubinstein & Taybi, 1963; Wiley, Swayne, Rubinstein, Lanphear & Stevens, 2003). Weitere Auffälligkeiten können eine kurze Oberlippe, Mikrostomie, Mikro- und Retrognathie, vergrößerte Tonsillen, Epikanthus, Balkonstirn und nach hinten rotierte, dysplastische Ohren sein (Bloch-Zupan et al., 2007; Hennekam & Van Doorne, 1990; Kunze, 2010; Wiley et al., 2003).

Ophthalmologische Anomalien umfassen beim RTS Strabismus, Refraktionsanomalien, Ptose, Verschluss des Nasen-Tränen-Ganges, Katarakte, Kolobome, Nystagmus, kongenitale und juvenile Glaukome, Anomalien der Hornhaut und retinale Dysfunktion (Guion-Almeida & Richieri-Costa, 1992; Levy, 1976; Stevens, 2002; van Genderen, Kinds, Riemsdag & Hennekam, 2000).

Im Zusammenhang mit dem RTS sind auch oro-dentale Anomalien wie zusammengedrückte Zähne, Malokklusion, Hypo- und Hyperdontie, angeborene Zähne, Zahnschmelzhypoplasie und -verschleiß, erhöhte Neigung zu Karies, Kreuzbiss, Hutchinson-Zähne und Prämolarisation (*talon cusps*) der oberen bleibenden Schneidezähne beschrieben (Bloch-Zupan et al., 2007).

Eine Prämolarisation (auch Krallenhöcker genannt) kommt in fast 90 Prozent der Fälle vor und stellt eine Dysplasie der oberen Eck- oder Schneidezähne des permanenten Gebisses dar, die mit Ausbildung eines gaumenseitigen Höckers einhergeht, der den

Zahn in etwa die Form eines Prämolaren annehmen lässt (Davis & Brook, 1986; Gardner & Girgis, 1979).

Hutchinson-Zähne, in der englischen Literatur als *screwdriver incisors* bezeichnet, stellen eine weitere Zahndeformität dar, bei der es zu einer halbmondförmigen Einkerbung des Zahnrandes kommt (Bloch-Zupan et al., 2007).

Der Zeitpunkt der Dentition ist im Normalfall unauffällig (Bloch-Zupan et al., 2007).



Abbildung 47: Faziale Merkmale bei einem RTS – antimongoloide Lidachse, Strabismus, Ptose, prominente, schnabelartige Nase (Rubinstein & Taybi, 1963)

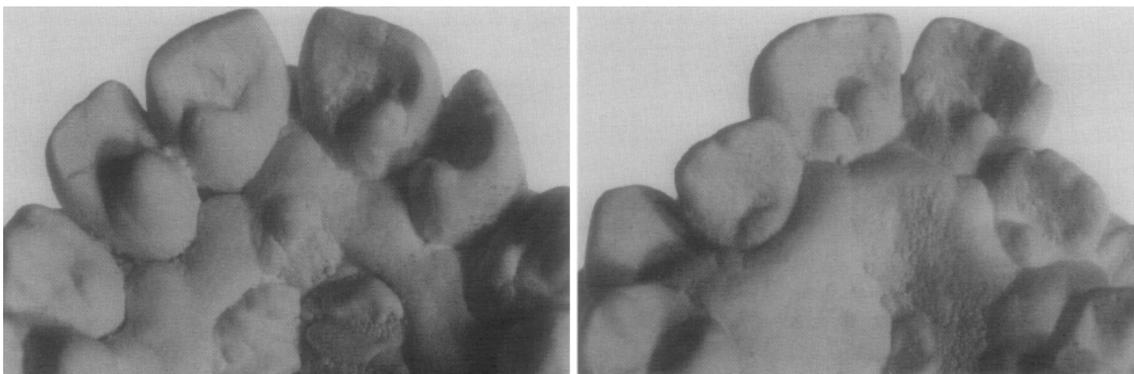


Abbildung 48: Dentale Anomalien bei einem RTS - Prämolarisation der permanenten Schneidezähne (Gardner & Girgis, 1979)



Abbildung 49: Orodentale Anomalien bei einem RTS – Zahnschmelzhypoplasie und Hutchinson-Zahn (links), Hyperdontie (Mitte), hoher, gebogener Gaumen (rechts) (Bloch-Zupan et al., 2007)

Muskuloskelettale Anomalien

Daumen und Großzehen sind beim RTS fast immer breit und häufig abgewinkelt, wobei die proximalen Phalangen anormal geformt sein können und die distalen Phalangen breit sind (Stevens, 2002). Die Großzehen können verdoppelt sein (Stevens, 2002).

Einige Patienten haben persistierende fetale Fingerpolster (Hennekam, Stevens & Van de Kamp, 1990).

Manchmal liegen eine Klinodaktylie, überlappende Zehen und eine muskuläre Hypo- oder Hypertonie vor (Kunze, 2010).

Orthopädische Probleme können sich als dislozierte Patella, angeborene Dislokation anderer Gelenke, überstreckbare Gelenke, Wirbelsäulenverkrümmung, Morbus Perthes, also eine Durchblutungsstörung des Hüftkopfes, jugendliche Hüftkopflösung, zervikale Wirbelanomalien sowie häufige Frakturen darstellen (Bonioli et al., 1993; Hennekam et al., 1990; Stevens, 1997; Yamamoto et al., 2005).

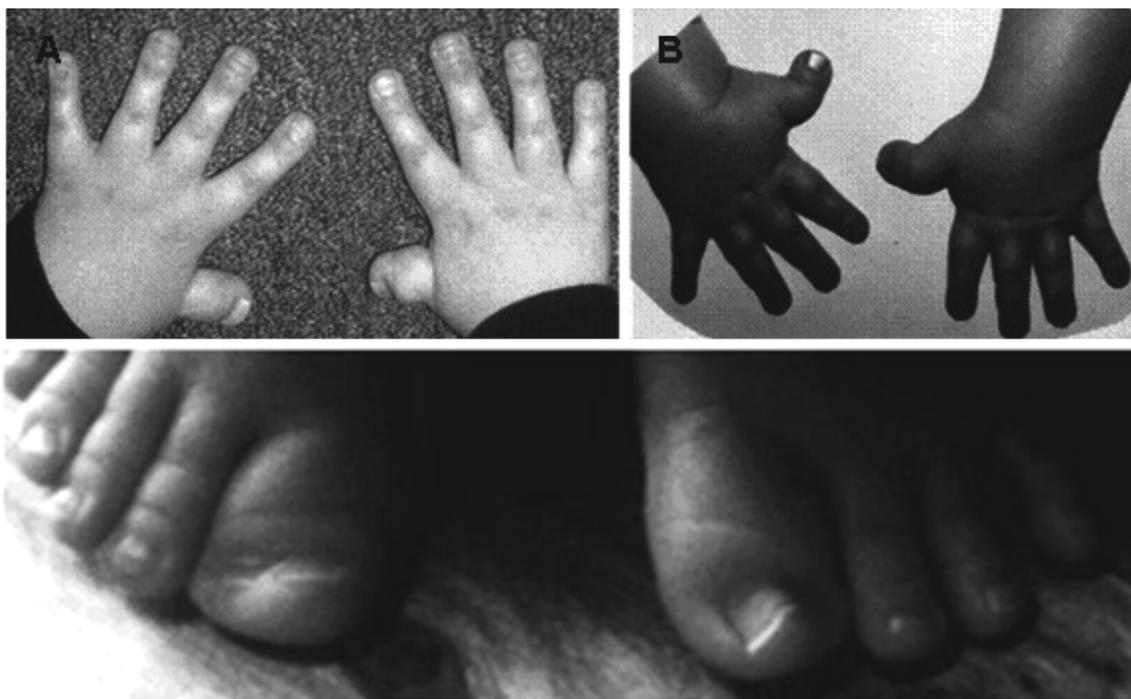


Abbildung 50: Digitale Anomalien bei einem RTS - Hände (oben), A: breite Endphalangen, B: breite, radial abgewinkelte Daumen – Füße (unten) – breite, verdoppelte rechte Großzehe (Stevens, 2002)

Kardiovaskuläre Anomalien

Ungefähr ein Drittel der Betroffenen leidet an einem angeborenen Herzfehler, wobei Atriumseptumdefekte, Ventrikelseptumdefekte, ein persistierender Ductus arteriosus, Aortenisthmusstenosen, Pulmonalstenosen oder bikuspidale Aortenklappen beschrieben sind (Stevens & Bhakta, 1995). Es sind Berichte von pulmonaler Hypertension, Mitralklappeninsuffizienz sowie einem Aortenring um Luft- und Speiseröhre mit konsekutiver Luftnot und Dysphagie veröffentlicht worden (Kanjilal et al., 1992; Shashi & Fryburg, 1995).

Urogenitale Anomalien

Renale Anomalien, wie zum Beispiel Nierenhypoplasie, sind sehr häufig und fast alle Jungen sind von Kryptorchismus betroffen (Kanjilal et al., 1992; Stevens, 2002). Pubertät und sexuelle Entwicklung sind normal (Stevens, 2002).

Jungen können außerdem ein Schalskrotum aufweisen (Hennekam et al., 1990) und für Mädchen wurden eine prämatüre Thelarche und genitale Blutungen beschrieben (Ihara, Kuromaru, Takemoto & Hara, 1999; Kurosawa et al., 2002).

Gastrointestinale Anomalien

Bei einigen Betroffenen kann Obstipation ein Problem darstellen (Hennekam et al., 1990). Darüber hinaus ist ein Patient mit einem Megakolon beschrieben (Guion-Almeida & Richieri-Costa, 1992).

Viele Patienten haben einen gastroösophagealen Reflux, der häufig mit Zahnschmelzverschleiß einhergeht (Bloch-Zupan et al., 2007).

Immunologische Anomalien

Naimi et al. (2006) ziehen die Möglichkeit in Betracht, dass einige Patienten mit einem RTS von einer primären Immundefizienz betroffen sind, beschreiben drei nicht verwandte Patienten mit rezidivierenden Infektionen der oberen und unteren Atemwege sowie des Mittelohrs und stellen sowohl eine defekte Antikörperantwort sowie eine verringerte Anzahl an T-Zellen fest (Naimi, Munoz, Rubinstein & Hostogger, 2006). An anderer Stelle ist im Zusammenhang einer Immundefizienz von einer Varizellen-Meningoenzephalitis berichtet worden (Qaksen et al., 2009).

Neoplasien

Miller und Rubinstein (1995) weisen darauf hin, dass das RTS möglicherweise mit einer erhöhten Häufigkeit an Neoplasien einhergeht und gehen davon aus, dass fünf Prozent aller Patienten mit einem RTS eine Neoplasie entwickeln. Von über 700 Patienten waren 17 von einem malignen und 19 von einem benignen Tumor betroffen, wobei zwölf der Tumoren im zentralen Nervensystem lokalisiert waren (Oligodendrogliome, Medulloblastome, Neuroblastome und Meningeome) (Miller & Rubinstein, 1995). Weitere Neoplasie-Entitäten, die bisher beschrieben sind, umfassen Rhabdomyosarkome, Leukämie, Phäochromoztome, Pilomatrixome, Leiomyosarkome, Seminome, Odontome und Choristome (Bonioli & Bellini, 1992; Masuno et al., 1998; Miller & Rubinstein, 1995; Roelfsema & Peters, 2007).

Neurologische Anomalien

Im Zusammenhang mit dem RTS sind eine Agenesie des Corpus callosum und Krämpfe beschrieben (Guion-Almeida & Richieri-Costa, 1992).

Kognition und Verhalten

Entwicklungsverzögerungen sind typisch für Kinder mit einem RTS, wobei diese durchschnittlich mit 30 Monaten laufen, mit 25 Monaten erste Wörter sprechen und mit 62 Monaten trocken sind (Stevens, 2002). In fast allen Fällen (90 Prozent) kommt es zu Sprachentwicklungsverzögerungen und einige Betroffene lernen so gut wie gar nicht sprechen (Stevens, 2002).

Für gewöhnlich liegt eine moderate bis schwere geistige Behinderung vor, wobei der IQ durchschnittlich zwischen 36 und 51 Punkten liegt und der Handlungs-IQ für gewöhnlich besser ist, als der Sprach-IQ (Stevens, 2002).

Verhaltensauffälligkeiten, die für das RTS dokumentiert sind, umfassen Aufmerksamkeitsstörungen, verminderte Toleranz gegenüber Lärm und Menschenmengen, Impulsivität, Launenhaftigkeit, autistisches Verhalten, Hyperaktivität, selbstverletzendes und aggressives Verhalten (Schorry et al., 2008; Verhoeven, Tuinier, Kuijpers, Egger & Brunner, 2010).

Weitere Merkmale

Patienten mit einem RTS neigen zu überschießender Narbenbildung nach schon minimalen Traumata der Haut (Stevens, 2002).

Obstruktive Schlafapnoe kann ein erhebliches Problem darstellen und Folge einer Kombination aus engem Gaumen, Mikrognathie, muskulärer Hypotonie, Übergewicht oder einem Kollabieren der Kehlkopfwände sein (Hennekam et al., 1990; Stevens, 2002).

6.17.6 Diagnostik

Die Diagnose eines RTS wird in erster Linie aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes gestellt, was aufgrund der augenfälligen fazialen Merkmale sowie der charakteristischen Ausprägung von Händen und Füßen in den meisten Fällen bereits bei Geburt oder in der frühen Kindheit möglich ist (Stevens, 2002). Röntgenologische Befunde wie dreieckig-geformte proximale Phalangen der Daumen, ein kleines Loch oder eine Kerbe in den Endphalangen, kurze, breite, abgewinkelte Endphalangen, Duplikationen der proximalen und/oder distalen Phalangen der Großzehen und

abgewinkelte Großzehen, können außerdem einen entscheidenden Hinweis auf ein RTS liefern (Wiley et al., 2003).

Ist die Diagnose fragwürdig, sollte eine molekulargenetische Diagnostik in Erwägung gezogen werden (Stevens, 2002). CREBBP und EP300 sind bisher die einzigen Gene, die mit dem RTS assoziiert sind (Stevens, 2002). Die Detektionsraten liegen für Sequenzanalysen des CREBBP-Gens bei ungefähr 30 bis 50 Prozent (Stevens, 2002), bei FISH-Analysen bei ungefähr zehn Prozent (Petrij et al., 2000; Schorry et al., 2008) und bei Deletions-Duplikationsanalyse bei ungefähr zehn bis 20 Prozent (Roelfsema et al., 2005). Mutationen im EP300-Gen kommen wesentlich seltener vor und können mit einer Sequenzanalyse in drei Prozent der Fälle identifiziert werden (Roelfsema et al., 2005).

Es besteht die Möglichkeit einer Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik, wenn die krankheitsverursachende Mutation im Indexpatienten identifiziert werden konnte.

Sobald die Diagnose festgestellt worden ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das jeweilige Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und entsprechend therapieren zu können. Hierzu zählen die Dokumentation des Wachstums auf entsprechenden Perzentilenkurven für Kinder mit einem RTS, multidisziplinäre Entwicklungsdiagnostik einschließlich der Beurteilung von Fein- und Grobmotorik, Sprache und kognitiven Fähigkeiten, Überprüfung der Hör- und Sehfähigkeit, zahnärztliche und kieferorthopädische Diagnostik, kardiale, renale und gastroenterologische Diagnostik zur Beurteilung von möglichen Organanomalien sowie gastroösophagealem Reflux und Obstipation, Ausschluss eines Kryptorchismus bei Jungen, orthopädische Beurteilung von Daumen, Großzehen, Wirbelsäule und Gelenken sowie Ausschluss einer obstruktiven Schlafapnoe bei Hinweisen wie Schnarchen, ungewöhnlicher Schlafposition, nächtlicher Schlaflosigkeit und exzessiver Schläfrigkeit am Tage (Wiley et al., 2003).

Im weiteren Verlauf sollten vor allem im ersten Lebensjahr engmaschig das Wachstum und Essverhalten dokumentiert, jährliche Seh- und Höruntersuchungen durchgeführt sowie Routineuntersuchungen zum Ausschluss kardialer, dentaler und renaler Anomalien veranlasst werden (Wiley et al., 2003).

Wiley et al. erstellen 2003 medizinische Leitlinien für das RTS, die sowohl diagnostische als auch therapeutische Empfehlungen, spezifische Wachstumskurven und altersadaptierte Checklisten für notwendige Untersuchungen enthalten.

Differenzialdiagnosen wie das Saethre-Chatzen-Syndrom, das Cornelia-de-Lange-Syndrom, die diastrophische Dysplasie, Kraniosynostose-Syndrome, die durch Mutationen im FGFR-Gen verursacht sind (das Pfeiffer-Syndrom, das Apert-Syndrom, das Crouzon-Syndrom, das Baere-Stevenson-Syndrom, die isolierte koronare Synostose, das Jackson-Weiss-Syndrom, das Crouzon-Syndrom mit Akanthosis nigricans und das Muenke-Syndrom), das Greig-Zephalopolysyndaktylie-Syndrom, die isolierte Brachydaktylie Typ D, das Floating-Harbor-Syndrom, das Keipert-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Bundesministerium für Gesundheit, 2013; Kunze, 2010; Stevens, 2002).

An die Diagnosestellung sollte sich die genetische Beratung der betroffenen Familie anschließen. Das RTS folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, tritt allerdings typischerweise als Neumutation auf (Stevens, 2002). Vertikale Transmission wird nur sehr selten beobachtet, das heißt in den meisten Fällen sind die Eltern des Betroffenen gesund und haben dann ein Risiko von 0,1 Prozent, erneut ein Kind mit einem RTS zu bekommen (Stevens, 2002). Zwar werden Betroffene mit einem RTS selten Eltern, allerdings läge in diesem Fall das Risiko für ein betroffenes Kind entsprechend dem autosomal-dominanten Erbgang bei 50 Prozent (Stevens, 2002).

6.17.7 Therapie

Da das RTS *nicht* heilbar ist, sind sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert.

Entwicklungsbehinderungen sollte mit frühen Interventionsprogrammen, sonderpädagogischer Förderung, Berufsausbildungen in Werkstätten, sowie Überweisung an Verhaltensspezialisten oder Psychologen und, wenn notwendig, medikamentöser Behandlung begegnet werden (Stevens, 2002). Zur Unterstützung betroffener Familien ist der Verweis auf Selbsthilfegruppen empfehlenswert (Stevens, 2002).

Augenanomalien, Hörstörungen, Herzfehler, Kryptorchismus und Schlafapnoe werden entsprechend therapiert (Stevens, 2002).

Bei Vorliegen signifikant abgeknickter Daumen und doppelt angelegten Großzehen kann eine operative Korrektur in Erwägung gezogen werden (Stevens, 2002).

Gastroösophagealer Reflux und Obstipation sollten aggressiv behandelt werden (Stevens, 2002).

Mögliche schwierige Intubationsverhältnisse sollten bei entsprechenden Eingriffen frühzeitig berücksichtigt werden (Stevens, 2002).

Succinylgabe bei Patienten mit einem RTS kann möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für kardiale Arrhythmie einhergehen (Stirt, 1982).

6.17.8 Prognose

Ein großer Teil der Betroffenen entwickelt im Verlauf Übergewicht (25 Prozent), Adipositas (33 Prozent) oder schweres Übergewicht (acht Prozent) (Stevens et al., 2011).

Stevens et al. (2011) veröffentlichten eine Fragebogen-basierte Studie mit den Ergebnissen von 51 Erwachsenen mit einem RTS. Demnach waren die häufigsten medizinischen Probleme Erwachsener Sehstörungen (79 Prozent), Keloide (57 Prozent), Essstörungen (53 Prozent), Wirbelsäulendeformitäten (49 Prozent), überstreckbare Gelenke (46 Prozent) und Zahnprobleme (80 Prozent). Alle Patienten waren von moderater mentaler Retardierung betroffen, konnten sich allerdings meist selber versorgen. Viele arbeiteten in einer Werkstätte für Behinderte. 69 Prozent lebten bei ihren Eltern, andere wohnten in betreuten Wohneinrichtungen (26 Prozent). Verhaltensschwierigkeiten wie Aufmerksamkeitsstörungen und autistische Merkmale waren ein häufiges Problem, das sich in 37 Prozent der Fälle mit der Zeit verschlimmerte.

6.17.9 Gegenüberstellung: RTS und FAS

Als Differenzialdiagnose des FAS weist das RTS eine Reihe an ähnlichen Merkmalen auf, die im Folgenden erläutert werden sollen, ebenso wie markante Unterschiede, die gegebenenfalls eine Differenzierung ermöglichen.

Im Gegensatz zum RTS besteht beim FAS nicht nur ein postnataler, sondern auch ein pränataler Kleinwuchs, wobei die durchschnittlichen Endgrößen für das FAS etwas höher liegen als für das RTS. Für beide Syndrome sind Fütterungsschwierigkeiten und Übergewicht beschrieben, das sich beim FAS in erster Linie als adipöser Minderwuchs bei Mädchen darstellt und beim RTS sowohl das männliche als auch das weibliche Geschlecht betreffen kann.

Im Bereich der kraniofazialen Merkmale lassen sich einige Parallelen wie Mikrozephalie, eine prominente Stirn, Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen, Ptose, Strabismus, Nystagmus, Refraktionsanomalien, weitere ophthalmologische Anomalien, nach hinten rotierte, dysplastische Ohren, Zahnschmelzhypoplasie, ein hoher, gebogener Gaumen und Mikroretrognathie feststellen. Allerdings sind für das RTS weder Auffälligkeiten des Philtrums noch antevertierte Nasenlöcher, Blepharophimose, schütteres Haar oder ein Haaraufstrich im Nacken beschrieben. Das RTS wiederum geht typischerweise mit einer prominenten, schnabelartigen Nase, einem über die Nasenlöcher hinaus nach unten verlängerten Nasenseptum, hohen, gebogenen Augenbrauen und langen Wimpern einher. Außerdem sind dentale Anomalien wie Prämolarisation, Hutchinson-Zähne, zusammengedrückte Zähne, angeborene Zähne, Hypo- oder Hyperdontie für das RTS charakteristisch. Der Zahndurchbruch erfolgt beim FAS in vielen Fällen verzögert, ist beim RTS allerdings meist zeitgerecht.

In beiden Fällen können kardiale und urogenitale Fehlbildungen vorkommen. Hörstörungen sind für das RTS *nicht* beschrieben, allerdings weitere Auffälligkeiten wie eine primäre Immundefizienz, die rezidivierende Infekte bedingt, gastroenterologische Merkmale wie Obstipation, Dysphagie und gastroösophagealer Reflux sowie respiratorische Anomalien wie ein weicher Kehlkopf, der zu obstruktiver Schlafapnoe führen kann.

Vergleicht man, inwieweit das muskuloskeletale System bei beiden Syndromen betroffen ist, ergeben sich nur vereinzelt Gemeinsamkeiten wie Klinodaktylie, Deformitäten der Wirbelsäule und muskuläre Hypotonie. Viel entscheidender sind die für das RTS charakteristischen Befunde wie breite und abgewinkelte Daumen und Großzehen, die in dieser Form beim FAS *nicht* vorkommen. Darüber hinaus sind für das

RTS verdoppelte Großzehen, überlappende Zehen, persistierende fetale Fingerpolster, überstreckbare und dislozierte Gelenke, Morbus Perthes, jugendliche Hüftkopfauflösung, zervikale Wirbelanomalien sowie häufige Frakturen beschrieben.

Anomalien des zentralen Nervensystems sind beim RTS weitaus seltener als beim FAS und umfassen hierbei lediglich eine Agenesie des Corpus callosum und Krämpfe.

Die Kognition scheint beim RTS deutlich schwerwiegender betroffen zu sein und der durchschnittliche IQ liegt mit 36 bis 51 Punkten weit unter dem Wert, den FAS-Kinder im Durchschnitt erreichen (75 Punkte). Beide Syndrome gehen mit Entwicklungsverzögerungen in allen Bereichen einher, allerdings findet eine Sprachentwicklung beim FAS in aller Regel statt und kann bei Kindern mit dem RTS auch vollständig ausbleiben. Eine Reihe von Verhaltensweisen wie Launenhaftigkeit, Impulsivität, Hyperaktivität, Aggressivität, Aufmerksamkeitsstörungen, selbstverletzendes und autistisches Verhalten finden sich in beiden Fällen, sodass in diesem Bereich keine wegweisenden Unterscheidungskriterien festgestellt werden können.

Weitere für das RTS dokumentierte Merkmale beinhalten ein typisches grimassiertes Lächeln, überschießende Narbenbildung sowie ein vergrößertes Risiko für Tumoren, vor allem im Schädelhirnbereich.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass beide Syndrome aufgrund zahlreicher Gemeinsamkeiten durchaus verwechselbar sind. In diesem Zusammenhang können Hinweise auf ein RTS ein normales pränatales Wachstums, eine charakteristische Nase, lange Wimpern, typische dentale Anomalien wie Prämolarisation und Hutchinson-Zähne, immunologische, gastroenterologische und respiratorische Anomalien, breite und gegebenenfalls abgewinkelte Daumen und Großzehen, Morbus Perthes, Fingerpolster, ein typisches grimassiertes Lächeln, überschießende Narbenbildung, Neoplasien sowie eine deutlich schwerere mentale Retardierung sein, die in einigen Fällen mit einer fehlenden Sprachentwicklung einhergeht. Kann der Nachweis einer Mutation im CREBBP- oder EP300-Gen erbracht werden, ist die Diagnose eines RTS gesichert.

6.18 SHORT-Syndrom (SS)

6.18.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das SHORT-Syndrom ist ein sehr seltenes autosomal-dominantes Krankheitsbild, das neben den Merkmalen Kleinwuchs (*short stature*), überstreckbare Gelenke und/oder Inguinalhernien (*hyperextensibility of joints and/or inguinal hernias*), tiefliegende Augen (*ocular depression*), Rieger-Anomalie und verspätete Dentition (*teething delay*), die zusammen das Akronym SHORT bilden, mit vielen weiteren Anomalien sowie zumeist normaler Intelligenz und Entwicklung einhergeht (Dyment et al., 2013; Koenig Brendel & Fuchs, 2003).

Das SS ist unter der MIM-Nummer 269880 gelistet.

6.18.2 Historie

1975 beschreiben Sensenbrenner et al. ein sechsjähriges Mädchen mit einer Rieger-Anomalie, Kleinwuchs, partieller Lipodystrophie des Gesichtes und der oberen Extremitäten, verzögerter Dentition, verzögertem Knochenalter und überstreckbaren Gelenken (Sensenbrenner, Hussels & Levin, 1975).

Gorlin et al. berichten 1975 von den gleichen Symptomen bei zwei Brüdern im Alter von elf und vier Jahren, geben dem Syndrom schließlich seinen Namen und vermuten damals einen autosomal-rezessiven Vererbungsmodus (Gorlin, Cervenka, Moller, Horrobin & Witkop, 1975).

2013 kann eine heterozygote Mutation im PIK3R1-Gen auf Chromosom 5q31 als Hauptursache für das SS identifiziert werden (Dyment et al., 2013).

6.18.3 Epidemiologie

Das SS ist sehr selten und seit der Erstbeschreibung im Jahre 1975 ist erst von 26 Fällen berichtet worden (Singh, Aora, Singh & Kapoor, 2013).

6.18.4 Pathogenese

Es werden verschiedene Genmutationen mit der Entstehung des SS in Verbindung gebracht.

2004 identifizieren Karadeniz et al. bei einer Mutter mit einer Rieger-Anomalie, polyzystischen Ovarien und einem Sohn mit einem manifestem SS eine das PITX2-Gen auf Chromosom 4q25 betreffende Translokation (Karadeniz, Kocak-Midillioglu, Erdogan & Bokesory, 2004). Sie schließen daraus, dass die Rieger-Anomalie und das SS möglicherweise ein und dasselbe Krankheitsbild mit variabler Genexpression darstellen.

Reis et al. detektieren 2011 eine Mutation auf Chromosom 14q22.1-q22.2 einschließlich des BMP4-Gens sowie 13 weiterer Gene bei einem betroffenen Mädchen und schlussfolgern, dass es sich bei dem SS um ein Contiguous gene-Syndrom handele.

Auch wenn die Patienten mit Mutationen in den Genen PITX2 und BMP4 scheinbar ein mit der Rieger-Anomalie verwandtes Krankheitsbild aufweisen, so fehlen ihnen dennoch die charakteristischen fazialen Merkmale, die ursprünglich für das SS beschrieben wurden (Dyment et al., 2013).

2013 wird schließlich eine heterozygote Mutation im PIK3R1-Gen bei verschiedenen von einem SS betroffenen Individuen nachgewiesen (Chudasama et al., 2013; Dyment et al., 2013; Schroeder et al., 2013; Thauvin-Robinet et al., 2013). Dyment et al. (2013) betonen, dass das SS eine hochspezifische Diagnose darstelle, die in erster Linie auf der charakteristischen fazialen Erscheinung beruhe und dass eine Mutation im PIK3R1-Gen als Hauptursache für das SS anzusehen sei.

PIK3R1 hat im Zusammenhang mit dem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Signalweg eine wichtige Funktion im Rahmen von Zellwachstum, Proliferation und Zellüberleben und man geht davon aus, dass die molekularen Mechanismen des SS möglicherweise mit einer Downregulation des PI3K-AKT-mTOR-Signalweges zusammenhängen (Dyment et al., 2013).

6.18.5 Symptomatik

Aufgrund der geringen Anzahl beschriebener Fälle auf der einen Seite und einer Vielzahl an dokumentierten Merkmalen auf der anderen Seite, ist es relativ schwer einzuschätzen, welche Symptome dem SS tatsächlich zuzuschreiben sind.

Koenig et al. (2003) fassen die Symptome der bis dahin 23 beschriebenen Fälle des SS zusammen und berechnen deren Häufigkeiten (siehe folgende Tabelle). Es sei darauf hingewiesen, dass diese Häufigkeiten lediglich eine Orientierungshilfe darstellen können und zukünftig vor dem Hintergrund neuer Falldarstellungen neu zu beurteilen sind.

Merkmal	Häufigkeit in %
intrauterine Wachstumsretardierung	71
Geburtsgewicht < 3. Perzentile	81
Geburtsgröße < 3. Perzentile	47
Kleinwuchs < 3. Perzentile	70
Gewicht < 3. Perzentile	94
Mangel an subkutanem Fettgewebe/Lipatrophie	100
langsame Gewichtszunahme	100
dreieckiges Gesicht	80
Telekanthus	22
breite Nasenwurzel	44
tief liegende Augen	100
hypoplastische/dünne Nasenflügel	94
verzögerte Dentition	94
Mikrognathie	65
Grübchen am Kinn	33
Rieger-Anomalie	77
Megalokornea	64
große Ohren	95
sensorineurale Taubheit	24
normale Intelligenz	90
verzögerte Sprachentwicklung	67
Klinodaktylie	64
überstreckbare Gelenke	35
Hypotrichose	35
verzögertes Knochenalter	82
häufige Infekte	43
Glukose-Intoleranz	bis dato Einzelfallbeschreibung
Insulinmangeldiabetes	bis dato Einzelfallbeschreibung
Insulinresistenz	bis dato Einzelfallbeschreibung

Tabelle 19: Klinische Merkmale und deren Häufigkeiten bei 23 Patienten mit einem SS (Koenig et al., 2003)

Wachstum

Ungefähr die Hälfte der Kinder mit einem SS ist von pränatalem Minderwuchs unter der dritten Perzentile betroffen und 70 Prozent zeigen eine intrauterine Wachstumsretardierung mit einem Geburtsgewicht unter der dritten Perzentile (Koenig et al., 2003). Trotz eines guten Appetits nehmen die Kinder typischerweise nur langsam an Gewicht zu, was zu einer dystrophischen und gealterten Erscheinung führen kann (Koenig et al., 2003). Auch wenn alle Betroffenen im Vergleich zu ihren Familien eher

klein sind, weisen immerhin 35 Prozent eine niedrig normale Körpergröße auf (Koenig et al., 2003).

Lipodystrophie äußert sich vor allem in einem Mangel an subkutanem Fettgewebe im Gesicht, im Brustbereich sowie an den oberen Extremitäten, wobei die Beine meist *nicht* betroffen sind (Koenig et al., 2003). Manchmal kommt es zu einem lokalisierten Mangel an subkutanem Fettgewebe, was zu überschüssiger Haut an den Ellenbogen oder am Gesäß führen kann (Koenig et al., 2003). Die Lipodystrophie ist non-progressiv, wird allerdings mit dem Alter deutlicher und bedingt die insgesamt dünne Statur der Betroffenen (Koenig et al., 2003).

Insgesamt ist das vorherrschende Merkmale des SS eher die Lipodystrophie und weniger ein Kleinwuchs, auch wenn dieses Kardinalsymptom leider *nicht* Bestandteil des Akronyms SHORT ist (Koenig et al., 2003).

Kraniofaziale Merkmale

Das SS geht mit einer typischen Fazies einher und Dymant et al. (2013) betonen, dass diese möglicherweise das ausschlaggebende Kriterium für die Diagnose darstelle. Das Gesicht ist charakterisiert durch eine dreieckige Form, eine prominente Stirn, tief liegende Augen, Mittelgesichtshypoplasie, hypoplastische oder dünne Nasenflügel, Mikrognathie, Grübchen am Kinn und großen Ohren (Koenig et al., 2003). Die Lipodystrophie, die sich vor allem auch im Gesicht manifestiert, ist mit dünner, faltiger Haut und sichtbarer Venenzeichnung vergesellschaftet, was alles in allem zu einer progeroiden Erscheinung führt (Koenig et al., 2003).

Daneben sind ein ausladender Nasensteg, eine breite, eingesunkene Nasenwurzel, Telekanthus, ein kurzes Philtrum, eine schmale Oberlippe, ein großer Mund, nach unten zeigende Mundwinkel, kleine Gesichtsknochen, Hypotrichose, tief stehende, nach hinten rotierte Ohren und Makrozephalie beschrieben (Aarskog et al. 1983; Bankier, Keith & Temple, 1995; Dymant et al., 2013; Koenig et al., 2003; Reis et al., 2011; Schroeder et al., 2013; Sensenbrenner et al., 1975).



Abbildung 51: Klinische Befunde bei einem SS I – Junge im Alter von fünf Monaten (a-c) und zwei Jahren (d, e) – partielle Lipodystrophie, dreieckiges Gesicht, Mikrognathie, ausladender Nasensteg, kurzes Philtrum, hypoplastische Nasenflügel, tief liegende Augen, tief stehende, nach hinten rotierte Ohren (Schroeder et al., 2013)

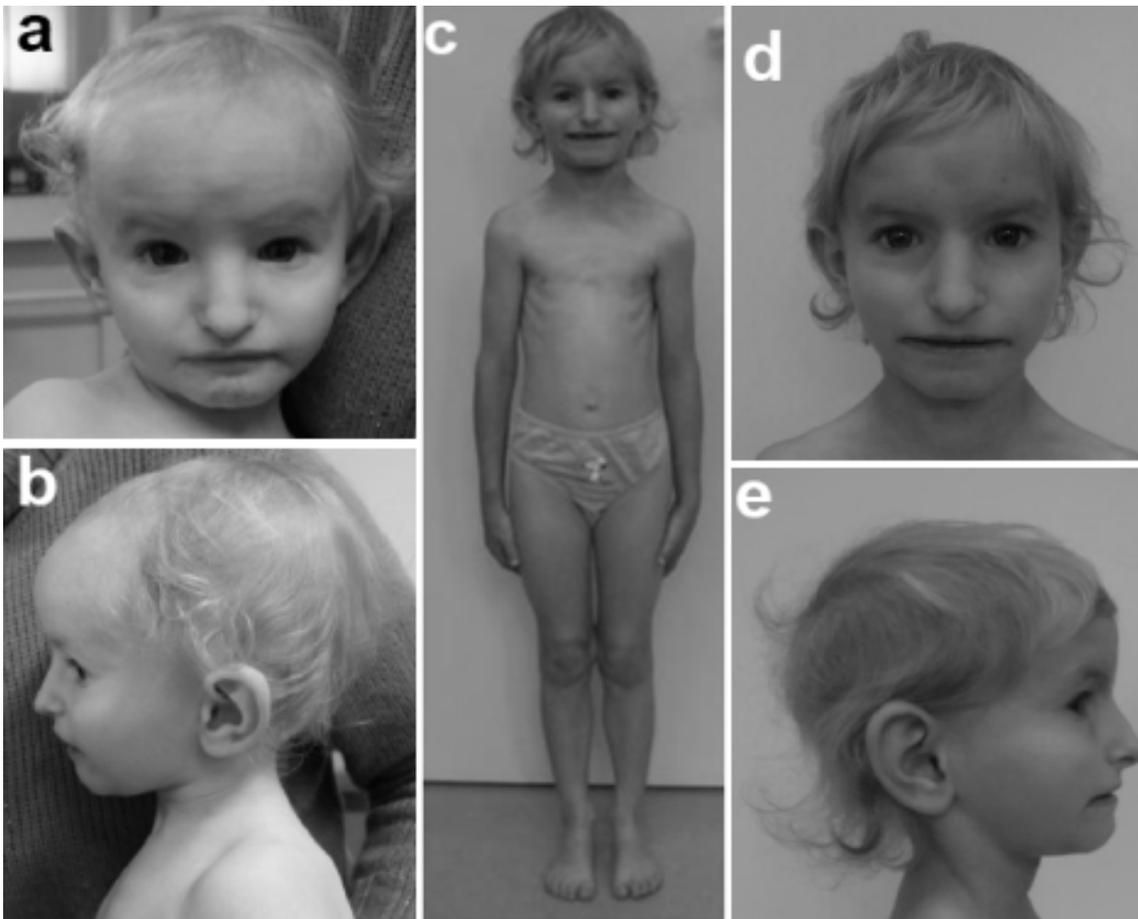


Abbildung 52: Klinische Befunde bei einem SS II – Mädchen im Alter von zwei Jahren (a, b) und sieben Jahren (c, d, e) – Lipatrophie, dünnes Haar, dreieckiges Gesicht, prominente Stirn, ausladender Nasensteg, kurzes Philtrum, kleine Nasenflügel, tief liegende Augen, großer Mund, schmale Lippen, kurzes Philtrum, Grübchen am Kinn, große Ohren, spärliches Haar (Schroeder et al., 2013)

Bei fast allen Betroffenen findet der Zahndurchbruch verspätet statt, eine Tatsache der mit der Namensgebung des Syndroms Rechnung getragen wird (T in SHORT für *teeth delay*) (Koenig et al., 2003). Der Zahnstatus kann mit normal-geformten Zähnen, Hypodontie, Mikrodontie, Zahnschmelzhypoplasie, Malokklusion oder einer erhöhten Neigung zu Karies einhergehen, sodass viele Betroffene schon in jungem Alter Zahnprothesen oder Zahnkronen benötigen (Koenig et al., 2003).

Mit dem SS sind verschiedene Hörstörungen wie Hörbeeinträchtigungen und sensorineuraler Hörverlust assoziiert (Brodsky, Whiteside-Michel & Merin, 1996; Dymont et al., 2013, Schwingshandl, Mache, Rath & Borkenstein, 1993).

Ophthalmologische Anomalien

Die typischste okuläre Malformation, die auch im Akronym SHORT verankert ist, stellt die Rieger-Anomalie dar, die bereits bei der Geburt als angeborenes Glaukom, trübe Kornea oder Agenesie des Irisstromas manifest sein kann (Bankier et al, 1995; Brodsky et al., 1996). In den meisten Fällen ist allerdings eine Spaltlampenuntersuchung und Gonioskopie nötig, um die Diagnose sichern zu können und sogar intrafamiliär können die okulären Manifestationen sehr variabel ausgeprägt sein (Koenig et al., 2003).

Das Axenfeld-Rieger-Syndrom im engeren Sinne ist ein genetisches, multisystemisches Krankheitsbild vollständiger Penetranz und variabler Expressivität, das in den meisten Fällen einem autosomal-dominanten Erbgang folgt (70 Prozent) aber auch sporadisch auftreten kann (Cunningham, Elliott, Miller, Maumenee & Green, 1998). Die Mehrzahl der Betroffenen hat eine Mutation in den Genen FOXC4 oder PITX2 und man nimmt eine Lokus-Heterogenität für das Axenfeld-Rieger-Syndrom an (Gould, Mears, Pearce & Walter, 1997). Im Auge manifestiert sich das Krankheitsbild als Dysgenese des vorderen Augenabschnittes unterschiedlichen Schweregrades und einem hohen Glaukomrisiko (Chang, Summers, Schimmenti & Grajewski, 2012). Weitere Merkmale, die im Zusammenhang mit dem Axenfeld-Rieger-Syndrom beschrieben sind, umfassen kardiovaskuläre Malformationen, kraniofaziale und skelettale Anomalien, Hörverlust, Inguinalhernien und Hypophysenanomalien, die mit endokrinen Komplikationen einhergehen können (Chang et al., 2012). Es ist auffällig, dass zwischen dem Axenfeld-Rieger-Syndrom und dem SS offensichtlich *keine* scharfe Trennlinie besteht. Beide

Syndrome gehen mit den beschriebenen okulären Anomalien, kraniofazialen Dismorphien, Hörverlust und Inguinalhernien einher. Allerdings sind für das SS *keine* Anomalien des kardiovaskulären Systems oder der Hypophyse beschrieben und andersherum fehlen bei dem Axenfeld-Rieger-Syndrom die charakteristische Lipodystrophie sowie überstreckbare Gelenke.

Weitere für das SS beschriebene Anomalien umfassen Myopie, Hypermetropie, Astigmatismus, bilaterale symmetrische Linsentrübung, Megalokornea, Katarakte, Pigmentanomalien der Retina, temporale Abblassung der Papille, Strabismus (Esotropie), erhöhter Augeninnendruck und Nystagmus (Aarskog et al., 1983; Bankier et al., 1995; Brodsky et al., 1996; Haan & Morris, 1998; Sorge, Ruggieri, Polizzi, Scuderi & Di Pietro, 1996).

Muskuloskelettale Anomalien

Ungefähr ein Drittel der Kinder hat überstreckbare Gelenke (Koenig et al., 2003). Auch wenn dieses Merkmal zusammen mit den beschriebenen Inguinalhernien einen Teil des Akronyms SHORT bildet, handelt es sich zumindest bei den Inguinalhernien um Einzelfallbeschreibungen (Aarskog et al., 1983; Gorlin et al., 1975).

Radiologische Befunde, die dokumentiert sind, umfassen ein verzögertes Knochenalter, große oder konische Epiphysen und grazile, lange Knochen (Haan & Morris, 1998).

Daneben sind Klinodaktylie, Hüftdysplasie und kleine Hände und Füße mit dünner, trockener und faltiger Haut, die einen progeroiden Eindruck erwecken, beschrieben (Brodsky et al., 1996; Stratton, Parker, McKeown & Johnson, 1989; Toriello, Wakenfield, Komar, Higgins & Waterman, 1985).

Endokrine Anomalien

Aarskog et al. (1983) berichten von zwei Schwestern mit einem SS von der die eine mit 55 Jahren eine Glukose-Intoleranz und die andere mit 39 Jahren einen Insulinmangeldiabetes entwickelte. Schwingshandl et al. (1993) beschreiben ein Mädchen mit SS, das mit 14 Jahren eine nicht-ke-tonische Hyperglykämie und anderthalb Jahre später einen Diabetes mellitus mit schwerer Insulinresistenz entwickelte. Auch Verge et al. (1994) beschreiben im Zusammenhang mit dem SS einen

insulinresistenten Diabetes mellitus (Verge, Donaghue, Williams, Cowell & Silink, 1994).

Darüber hinaus sind mit dem SS erhöhte Kalziumwerte, sowohl im Serum als auch im Urin, und Nephrokalzinose assoziiert (Bankier et al., 1995; Reardon & Temple, 2008).

Immunsystem

Niedrige Gammaglobulin-Spiegel oder ein kompletter IgA-Mangel können ein Grund für rezidivierende Infekte sein (Gorlin et al., 1975; Koenig et al., 2003).

Kognition und Verhalten

In den meisten Fällen scheint das SS trotz einer beschriebenen sprachlichen Entwicklungsverzögerung in der Kindheit mit normaler Intelligenz einherzugehen, wobei auch milde Entwicklungsverzögerungen beobachtet werden (Gorlin et al.; 1975; Haan & Morris, 1998; Koenig et al., 2003).

Weitere Merkmale

Weitere Auffälligkeiten, die im Rahmen des SS beschrieben aber bisher nicht regelhaft beobachtet werden, sind polyzystische Ovarien (Karadeniz et al., 2004), Mikrozephalie (Brodsky et al., 1996; Gorlin et al., 1975), ein persistierender Ductus arteriosus (Schwingshandl et al., 1993), Pulmonalstenosen und atriale Septumdefekte (Koenig et al., 2003), akzessorische Brustwarzen (Bankier et al., 1995), Hypospadie und eine verzögerte Menarche (Aarskog et al., 1983), vesikoureteraler Reflux, Ureterduplikatur und Vitiligo (Schwingshandl et al., 1993).

6.18.6 Diagnostik

Grundlage der Diagnosestellung ist zunächst der klinische Verdacht bei Vorliegen der für das SS typischen Merkmale wie einer charakteristischen Fazies, Lipodystrophie, Rieger-Anomalie, Wachstumsretardierung, einer verzögerten Dentition und normaler Intelligenz.

Gegebenenfalls können radiologische Befunde (verzögertes Knochenalter, große oder konische Epiphysen, grazile, lange Knochen), wie sie bereits von Haan und Morris (1998) beschrieben wurden, den Verdacht weiter bestätigen.

Inwieweit sich ein molekulargenetischer Nachweis einer Mutation im PIK3R1-Gen in Zukunft als Diagnoseparameter etabliert, bleibt abzuwarten, ebenso wie die mögliche Detektion weiterer verantwortlicher Gene.

Sobald die Diagnose eines SS in Erwägung gezogen wird, sollte weitere abklärende Diagnostik betrieben werden, um das jeweilige Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine ophthalmologische Evaluation, eine Hörprüfung, die Dokumentation von Wachstum und Gewicht, Entwicklungsdiagnostik, orthopädische und zahnärztliche Beurteilung sowie Laboruntersuchungen einschließlich Kalzium-, Glukose und Gammaglobulin-Werten. Aufgrund der genetischen Genese ist außerdem eine Untersuchung der Familienmitglieder indiziert.

Differenzialdiagnosen wie das Silver-Russel-Syndrom, das Floating-Harbor-Syndrom, das 3-M-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom sind auszuschließen (Bundesministerium für Gesundheit, 2013; Kunze, 2010).

6.18.7 Therapie

Das SS ist *nicht* heilbar, weshalb sämtliche Therapieversuche symptomatisch orientiert sind. Im Vordergrund der Behandlung stehen die okulären und dentalen Anomalien sowie die Hörstörungen. Im Falle seltenerer Manifestationen werden diese, wenn notwendig, entsprechend behandelt.

6.18.8 Prognose

Die Prognose für Patienten mit einem SS ist gut (Kunze, 2010). Ihre Intelligenz ist normal, ihre Erscheinung möglicherweise progeroid. Weiterhin können Betroffene von Hör- und, aufgrund der Vielzahl an okulären Fehlbildungen im Rahmen der Rieger-Anomalie, von Sehstörungen betroffen sein. Die Entwicklung eines Diabetes ist nicht auszuschließen.

6.18.9 Gegenüberstellung: SS und FAS

Stellt man das SS dem FAS gegenüber, so findet man trotz einiger Gemeinsamkeiten, zahlreiche Unterschiede zwischen beiden Syndromen, die eine Differenzierung relativ leicht möglich machen.

Zwar sind beide Syndrome mit intrauteriner Wachstumsretardierung und Minderwuchs vergesellschaftet, allerdings geht das SS aufgrund einer Lipodystrophie dauerhaft mit einer dystrophen, gealterten Erscheinung und einer dünnen Statur einher, wohingegen beim FAS häufiger ein adipöser Minderwuchs bei Mädchen zu verzeichnen ist.

Obwohl im kraniofazialen Bereich durchaus Parallelen wie schmale Lippen, Telekanthus, Strabismus, Refraktionsanomalien, Nystagmus, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren, kleine Zähne, Zahnschmelzhypoplasie, eine verzögerte Dentition, Mikrognathie, Mittelgesichtshypoplasie, eine prominente Stirn und schütteres Haar bestehen können, stellt das SS letztlich eine Blickdiagnose dar. Die dreieckige Fazies, die eingesunkenen Augen, große Ohren, Kinn-Grübchen und faziale Lipodystrophie mit progeroider Erscheinung sind für das SS so charakteristisch, dass Betroffene einander sehr ähnlich sind.

Das Philtrum, das beim FAS als sensitivstes Zeichen gilt und sich hierbei typischerweise verlängert und hypoplastisch darstellt, ist beim SS kurz.

Darüber hinaus geht das SS im Rahmen der Rieger-Anomalie mit einer Vielzahl an okulären Fehlbildungen einher, die beim FAS ebenfalls auftreten können aber längst nicht so häufig vorkommen.

Fehlbildungen des kardiovaskulären und urogenitalen Systems kommen beim FAS regelmäßig vor und sind beim SS eher die Ausnahme.

Hörstörungen sind sowohl für das FAS als auch das SS beschrieben.

Darüber hinaus ist das SS zusätzlich mit häufigen Infekten im Zusammenhang mit Gammaglobulinämie, Insulinresistenz und erhöhten Kalziumwerten in Blut und Urin sowie Nephrokalzinose assoziiert.

Vergleicht man die beiden Syndrome bezogen auf das muskuloskeletale System miteinander, können zwar beide Syndrome mit Klinodaktylie, Hüft dysplasie und einem Mangel an subkutanem Fettgewebe einhergehen, allerdings ist die Lipodystrophie im Falle des SS deutlich bezeichnender und führt zu einer typischen progeroiden Erscheinung. Verkürzte Fingerglieder, anormale Handfurchen, Skoliose und muskuläre Hypotonie sind bisher ausschließlich für das FAS beschrieben.

Überstreckbare Gelenke, Inguinalhernien und eine verzögertes Knochenalter können dagegen ein Hinweis auf das SS sein.

Für das SS sind, im Gegensatz zum FAS, *keine* neurologische Auffälligkeiten oder Verhaltensanomalien beschrieben.

Zwar kann es im Falle des SS ebenfalls zu Sprachentwicklungsverzögerungen kommen, allerdings geht das SS mit einer normalen Intelligenz einher.

Alles in allem kann sich eine Differenzierung zwischen beiden Krankheitsbildern unter Umständen als schwierig erweisen. Hinweise auf ein SS sind in diesem Zusammenhang eine dystrophe, gealterte Erscheinung bei dünner Statur aufgrund einer Lipodystrophie, faltige Haut, ein dreieckiges Gesicht, ein kurzes Philtrum, tief liegende Augen, große Ohren, eine lange Columella, ein Grübchen am Kinn, immunologische und endokrinologische Anomalien, normale Intelligenz und normales Verhalten. Kann ein Mutationsnachweis im PIK3R1-Gen erbracht werden, ist die Diagnose eines SS gesichert.

6.19 Silver-Russell-Syndrom (SRS)

6.19.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Silver-Russell-Syndrom ist ein klinisch und genetisch heterogenes Krankheitsbild, das durch prä- und postnatale Wachstumsretardierung bei normalem Kopfumfang, kraniofaziale Merkmale, Körperasymmetrie und eine Vielfalt an kleineren Fehlbildungen gekennzeichnet ist (Bartholdi et al., 2009).

Das SRS ist unter der MIM-Nummer 180860 gelistet.

Das SRS wird in der englischen Literatur auch als Russell-Silver syndrome oder, je nach Ätiologie, als chromosome 11p15.5-related Russell-Silver syndrome oder chromosome 7-related Russell-Silver syndrome bezeichnet.

6.19.2 Historie

Silver et al. (1953) beschreiben als Erste zwei nicht verwandte Kinder mit kongenitaler Hemihypertrophie, niedrigem Geburtsgewicht, Kleinwuchs und erhöhten Gonadotropinkonzentrationen im Urin (Silver, Kiyasu, George & Deamer, 1953). Ein Jahr später veröffentlicht Russell (1954) die Befunde von fünf nicht verwandten Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung, Körperasymmetrie und charakteristischen fazialen Merkmalen wie einer triangulären Gesichtsform, einer prominenten Stirn, einem kleinem Kinn und einem weiten, dünnen Mund. Beide Berichte erfolgen unabhängig voneinander.

1988 gibt Patton dem Krankheitsbild schließlich seinen Namen.

1994 kann bei einigen Betroffenen eine maternale uniparenterale Disomie 7 (mUPD7) als eine molekulare Ursache für das SRS identifiziert werden (Kotzot et al., 1995). Dieser Defekt ist in ungefähr fünf bis zehn Prozent der Fälle nachweisbar (Abu-Amero et al., 2008).

2005 entdecken Cicquel et al., dass eine paternale Hypomethylierung der Kontrollregion ICR1 auf Chromosom 11p15 einen weiteren pathologischen Mechanismus darstellt, der einem SRS zugrunde liegen kann und zu einer Downregulation des Wachstumsfaktors IGF2 führt. Methylierungsanomalien stellen die Hauptursache für ein SRS dar und finden sich bei 60 Prozent (Abu-Amero et al., 2008).

6.19.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des SRS wird auf 1/100000 geschätzt (Christoforidis, Maniadaki & Stanhope, 2005). Aufgrund der unspezifischen Symptomatik, die sehr variabel ausgeprägt sein kann, ist eine Diagnosestellung oft schwierig, weshalb die geschätzte Prävalenz sowohl eine Über- als auch Unterschätzung darstellen kann (Wakeling, 2011).

6.19.4 Pathogenese

Das SRS ist eine genetisch heterogene Kondition mit einem beständigen aber variablen Phänotypen (Saal, 2002).

Bisher konnten zwei genetische Ursachen für das SRS identifiziert werden, die das Chromosom 7 und das Chromosom 11 betreffen.

In bis zu 60 Prozent der Fälle finden sich Methylierungsstörungen der Chromosomenregion 11p15.5 (Abu-Amero et al., 2008). Diese Region beinhaltet eine Reihe geprägter (imprinted) Gene, die eine wichtige Rolle im Rahmen fetaler und plazentarer Wachstumsprozesse spielen (Saal, 2002). Imprinting oder genomische Prägung ist ein epigenetisches Phänomen, das auf der DNA-Methylierung und Modifikation von Histonen beruht und dazu führt, dass bei der Expression von Genen das Allel eines Elternteils durch spezifische Methylierung inaktiviert wird. Die Chromosomenregion 11p15.5 beinhaltet eine bestimmte Regulationsstelle (imprinting center 1, IC1), die elternspezifisch methyliert ist und die Expression des IGF2-Gens, das für einen Wachstumsfaktor kodiert, und des H19-Gens, ein nicht kodierendes Gen, reguliert (Saal, 2002). Eine Hypomethylierung des paternalen Allels der Regulationsstelle IC1 führt zu biallelischer Expression von H19 und biallelischer Inaktivierung von IGF2, was in einer Wachstumsrestriktion resultiert (Saal, 2002).

Bei sieben bis zehn Prozent der Betroffenen findet sich eine so genannte maternale uniparenterale Disomie 7 (mUPD7), was bedeutet, dass das Kind *zwei* Kopien des siebten Chromosoms von seiner Mutter und nicht, wie üblich, eine Kopie von der Mutter und eine vom Vater hat (Hannula, Lipsanen-Nyman, Kontiokari & Kere, 2002; Kim et al., 2005; Moore et al., 1999).

Die meisten Fälle eines SRS treten sporadisch im Sinne einer Neumutation auf und nur selten wird eine autosomal-dominante oder autosomal-rezessive Vererbung beobachtet (Ounap, Reimand, Magi & Bartsch, 2004).

Genetisch verwandte Krankheitsbilder, für die ebenfalls Anomalien der Chromosomenregion 11p15.5 beschrieben sind, umfassen das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, die isolierte Hemihyperplasie, die isolierte Hemihypoplasie sowie isolierte Wilms-Tumoren (Eggermann et al., 2009; Saal, 2002; Scott et al., 2008; Zeschnigk et al., 2008).

Es existieren verschiedene Beobachtungen bezüglich Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. So scheint eine ausgeprägte Hypomethylierung von ICR1 im Vergleich zu moderater Hypomethylierung mit schwereren skelettalen Anomalien wie radiohumeraler Dislokation, Syndaktylie, gravierender Extremitätendifferenz und Skoliose einherzugehen (Bruce, Hannula-Jouppi, Peltonen, Kere & Lipsanen-Nyman, 2009). Eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass Merkmale wie Klinodaktylie des Kleinfingers und angeborene Anomalien häufiger bei Betroffenen mit Hypomethylierungen und Lern- und Sprachstörungen häufiger bei Betroffenen mit einer mUPD7 vorkommen (Wakeling et al., 2010). Letztlich kann allein auf Grundlage der klinischen Erscheinung *keine* Differenzierung zwischen beiden Gruppen erfolgen (Bartholdi et al., 2009).

6.19.5 Symptomatik

Die Symptome, die mit dem SRS einhergehen, sind unspezifisch und variabel bezüglich des Ausprägungsgrades (Price, Stanhope, Garrett, Preece & Trembath, 1999). Der Phänotyp des SRS scheint sich im Verlauf von Kindheit und Jugend zu verändern, wobei sich die fazialen Merkmale und die Körperasymmetrie verflüchtigen (Bartholdi et al., 2009).

Wachstum

Medizinische Probleme in der frühen Kindheit sind zumeist Folge von Wachstums- und Fütterungsstörungen, die häufig vorkommen (Price et al., 1999). Beim SRS liegt in der Regel eine kombinierte intrauterine und postnatale Wachstumsretardierung vor, wobei spezifische Wachstumskurven für europäische Kinder mit einem SRS existieren

(Wollmann, Kirchner, Enders, Preece & Ranke, 1995). Das Geburtsgewicht liegt mindestens zwei Standardabweichungen unter der Norm ebenso wie die postnatale Körpergröße (Price et al., 1999).

Die Wachstumsgeschwindigkeit ist normal und die erreichbaren durchschnittlichen Endgrößen liegen (ohne eine Behandlung mit Wachstumshormonen) für Männer bei 151,2 Zentimetern (7,8 Standardabweichungen unter der Norm) und für Frauen bei 139,9 Zentimetern (neun Standardabweichungen unter der Norm) (Wollmann et al., 1995). Es ist ein schlanker Körperhabitus beschrieben (Price et al., 1999).

In der Regel liegt ein proportionierter Kleinwuchs mit einem normalen Verhältnis von Ober- zu Unterkörper vor, auch wenn die meisten Betroffenen eine im Vergleich zur Körpergröße kurze Armspannweite aufweisen (Saal, Pagon & Pepin, 1985; Silver et al., 1953).

Das Knochenalter ist in der frühen und mittleren Kindheit meist verzögert und wird mit einem Alter von zehn Jahren aufgeholt, was auf einen frühzeitigen Pubertätseintritt bei einigen Kindern hindeutet (Wakeling, 2011).

Auch mit einer Wachstumshormontherapie erreichen viele Betroffene *keine* normale Körpergröße (Saal, 2002). In den Fällen, in denen ein Aufholen des Wachstums beobachtet wird, liegt möglicherweise *kein* klassisches SRS vor (Saal et al., 1985).

Bei einigen Betroffenen wird ein Mangel an Wachstumshormonen beobachtet, der möglicherweise Folge einer Hypoglykämie ist (Azcona & Stanhope, 2005). Weitere Faktoren, die zu einer Hypoglykämie beitragen können, sind ein vermindertes subkutanes Fettgewebe und eine reduzierte Kalorienaufnahme aufgrund eines schlechten Appetits und Fütterungsschwierigkeiten (Azcona & Stanhope, 2005). Während einige Kinder klinische Symptome einer Hypoglykämie wie verstärktes Schwitzen aufweisen, bleiben andere asymptomatisch und wiederum andere schwitzen verstärkt, obwohl keine Hypoglykämie vorliegt (Stanhope, Albanese & Aczona, 1998). Verstärktes Schwitzen, vor allem in der frühen Kindheit, wird in zwei Drittel der Fälle beobachtet (Wakeling et al., 2010).

Kraniofaziale Merkmale

Typische faziale Merkmale bei Kindern mit einem SRS sind ein kleines, dreieckiges Gesicht, faziale Asymmetrie, relativ große Augen, eine breite, vorstehende Stirn mit relativ kleinem unteren Gesichtsanteil, ein prominenter Nasenrücken, ein kleines, spitzes Kinn, ein ausgeprägtes Philtrum, dünne Lippen und nach unten geneigte Mundwinkel (Al-Fifi, Teebi & Shevell, 1996; Patton, 1988; Price et al., 1999). Daneben sind prominente, leicht abstehende und anormale Ohren beschrieben (Al-Fifi et al., 1996; Patton, 1988). Da der Kopf in Relation zur Körpergröße relativ groß erscheint, spricht man auch von einer relativen Makrozephalie oder einem Pseudohydrozephalus (Szalay, 1963). Die fazialen Merkmale sind in der frühen Kindheit am ausgeprägtesten und verflüchtigen sich im Verlauf, weshalb für eine Diagnosestellung zu einem späteren Zeitpunkt Fotografien aus der Kindheit des Kindes hilfreich sein können (Wakeling, 2011).

Schwerwiegende kraniofaziale Fehlbildungen sind bei Kindern mit einem SRS eher ungewöhnlich (Saal, 2002). Bei einigen Betroffenen wurde eine Pierre-Robin-Sequenz festgestellt (Saal, 2002). Hierbei handelt es sich um eine angeborene Fehlbildung mit den Symptomen Mikroretrognathie, Glossoptose und einer Gaumenspalte (Saal, 2002).

Gronlund et al. (2011) konnten bei 17 von 18 Kindern mit einem SRS ophthalmologische Anomalien wie Refraktionsanomalien, eine kurze axiale Bulbuslänge, Anomalien des Nervus opticus sowie geschlängelte Netzhautgefäße nachweisen (Gronlund, Dahlgren, Aring, Kraemer & Hellstrom, 2011). Darüber hinaus sind blaue Skleren beschrieben (Patton, 1988).

Dentale und orale Anomalien sind ebenfalls selten. Es liegen Berichte von Mikrodontie, einem hohen, gebogenen Gaumen und zusammengedrängten Zähnen als Folge von Mikrognathie und Mikrostomie vor (Cullen & Wesley, 1987; Kulkarni, Venkataramana, Sureshkumar & Shabeer, 1995; Orbak, Orbak, Kara & Kavrut, 2005; Wakeling et al., 2010). In diesem Zusammenhang besteht ein erhöhtes Kariesrisiko (Saal, 2002).

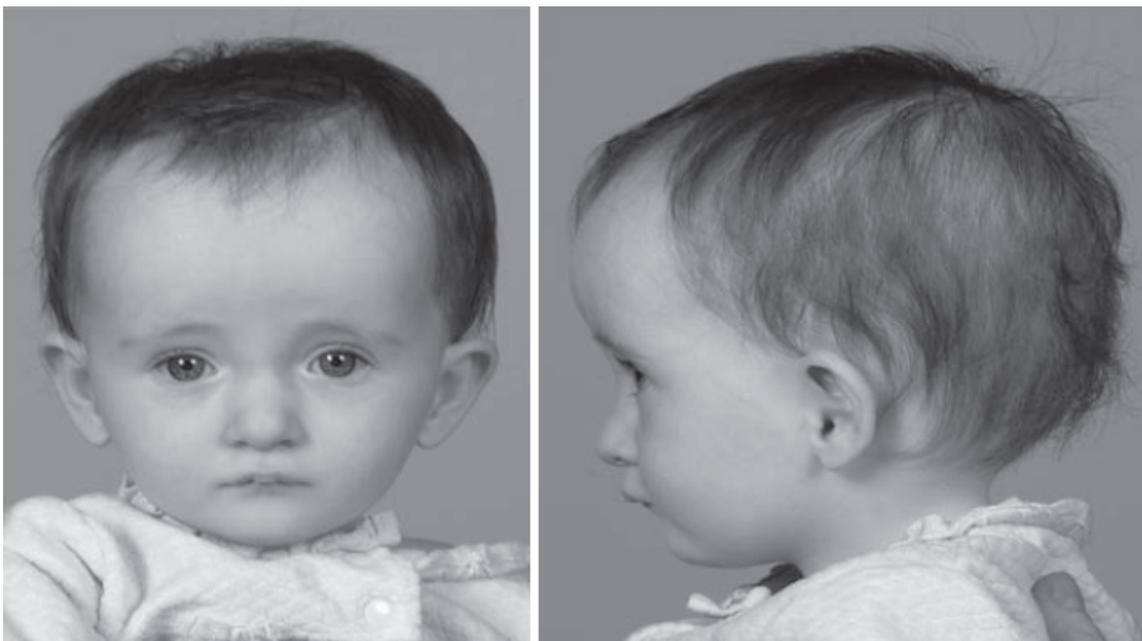


Abbildung 53: Faziale Merkmale bei einem SRS – trianguläre Gesichtsform, prominente, vorstehende Stirn, relativ breiter Nasenrücken, Mikrognathie, nach unten geneigte Mundwinkel (Wakeling, 2011)

Muskuloskelettale Anomalien

Eine Körperasymmetrie kann den Rumpf, das Gesicht und/oder die Extremitäten betreffen und manifestiert sich bei einem Drittel der Betroffenen (Price et al., 1999).

60 Prozent der Fälle gehen mit einer Längendifferenz der Extremitäten einher (Patton, 1988). Ursachen können eine Hemihypotrophie mit vermindertem Wachstum der betroffenen Körperhälfte oder eine angeborene Hüftdislokation sein (Patton, 1988; Saal, 2002).

Eine Klinodaktylie der Kleinfinger ist eines der häufigsten skelettalen Anomalien, die mit dem SRS assoziiert sind (Abraham, Altiok & Lubicky, 2004). Daneben sind weitere Merkmale wie Anomalien der Metakarpalknochen und Phalangen, eine Pseudoepiphyse des zweiten Metakarpalknochens, weiße Epiphysenkerne („ivory epiphyses“), Kamptodaktylie, Brachydaktylie, Syndaktylie der Zehen, Skoliose, Hüftdysplasie, Gelenkkontrakturen und Inguinalhernien beschrieben (Abraham et al., 2004; Herman, Crawford, Cleveland & Kushner, 1987; Price et al., 1999).

Bei einigen Patienten werden Café-au-lait-Flecken oder Pigmentanomalien der Haut beobachtet (Price et al., 1999).

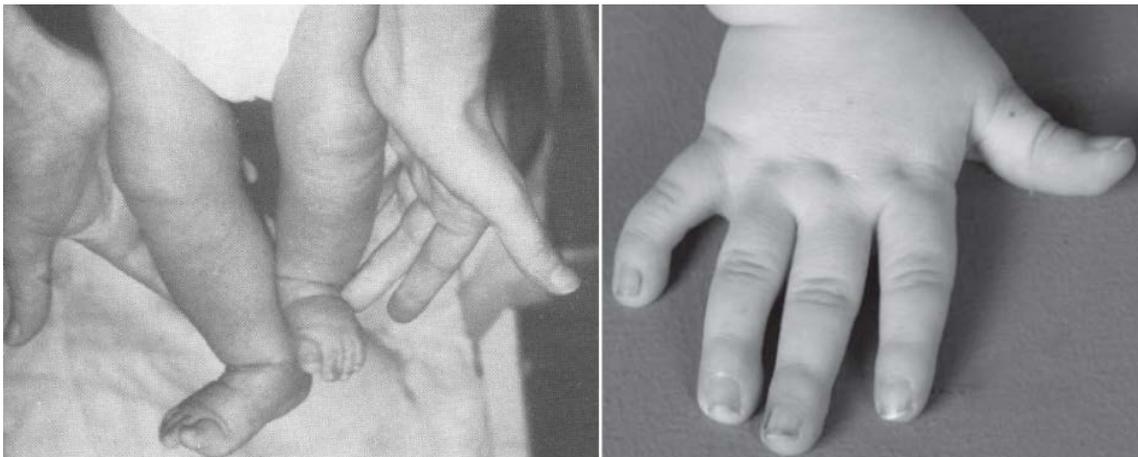


Abbildung 54: Skelettale Anomalien bei einem SRS – links: Extremitätenasymmetrie (Patton, 1988), rechts: Klinodaktylie des Kleinfingers (Wakeling, 2011)

Urogenitale Anomalien

Auch urogenitale Fehlbildungen werden bei Betroffenen mit einem SRS beobachtet, kommen allerdings selten vor. Die häufigsten Befunde sind Hypospadie und Kryptorchismus, Hydronephrose, renale tubuläre Azidose, posteriore Urethralklappen und Hufeisennieren (Arai, Wakabayashi, Pak & Tomoyoshi, 1988; Ortiz, Cleveland, Jaramillo, Blickman & Crawford, 1991).

Gastrointestinale Anomalien

Gastrointestinale Probleme sind häufig (77 Prozent) und umfassen einen gastroösophagealen Reflux, Ösophagitis, orale Aversion und Gedeihstörungen (Anderson, Viskochil, O'Gorman & Gonzales, 2002).

Neoplasien

Möglicherweise geht das SRS mit einem leicht erhöhten Risiko für Neoplasien einher. Es liegen Berichte von Wilms-Tumoren, Leberzellkarzinomen und Kraniopharyngeomen vor (Bruckheimer & Abrahamov, 1993; Chitayat, Friedman, Anderson & Dimmick, 1988; Draznin, Stelling & Johanson, 1980).

Neurologische Anomalien

Für einige Betroffenen mit einer mUPD7 ist eine Myoklonus-Dystonie dokumentiert, die sich typischerweise vor dem Erwachsenenalter manifestiert und mit einer milden

Dystonie und/oder Myoklonien vor allem der Arm- und Rumpfmuskulatur einhergeht (Guettard et al., 2008; Wakeling et al., 2010).

Kognition und Verhalten

Trotz der früheren Annahme einer normalen Intelligenz, verdichten sich die Argumente dahingehend, dass das SRS mit einem signifikant erhöhten Risiko für motorische Entwicklungsverzögerungen, kognitive Retardierung und Lernbehinderung einhergeht. In einer Studie, die 20 Kinder zwischen sechs und 12 Jahren mit einem SRS ungeklärter Ursache untersuchte, lag der durchschnittliche IQ bei 86 Punkten, 36 Prozent der Betroffenen benötigten angepasste Bildungsmaßnahmen und 48 Prozent eine logopädische Therapie (Lai, Skuse, Stanhope & Hindmarsh, 1994). In einer anderen Studie mit 36 Kindern ergab sich ein durchschnittlicher IQ von 95,7 Punkten im Vergleich zu einem durchschnittlichen IQ von 104,2 Punkten in der Geschwisterkontrollgruppe (Noeker & Wollmann, 2004). Eine weitere Studie konnte bei 65 Prozent mit einer mUPD7 und bei 20 Prozent mit Methylierungsstörungen der Chromosomenregion 11p15 milde Entwicklungsverzögerungen feststellen, wobei Sprachentwicklungsverzögerungen in beiden Gruppen gleich häufig waren (Wakeling et al., 2010).

6.19.6 Diagnostik

Die klinische Diagnose eines SRS hängt in erster Linie von der Manifestation einer prä- und postnatalen Wachstumsretardierung bei normalem Kopfumfang ab und es existieren *keine* für das SRS pathognomonischen Merkmale (Price et al., 1999; Russell, 1954; Silver et al., 1953).

Obwohl in der Vergangenheit verschiedene diagnostische Scoringssysteme entwickelt wurden, konzentrieren sich aktuellere Studien vor allem auf die phänotypischen Merkmale Betroffener mit Methylierungsstörungen des Chromosoms 11p15.5 (Bartholdi et al., 2009; Netchine et al., 2007). In vielen Fällen fehlen die für ein SRS typischen klinischen Symptome oder es liegt ein nur mild ausgeprägter Phänotyp vor, was eine Diagnosestellung erheblich erschweren kann (Eggermann et al., 2009; Wakeling et al., 2010).

Die folgenden Kriterien stellen eine Zusammenstellung verschiedener Studienergebnisse dar, wonach die Diagnose SRS sowie molekulargenetische Diagnostik in Erwägung gezogen werden sollte, wenn drei Hauptkriterien oder zwei Haupt- und zwei Nebenkriterien vorliegen (Bartholdi et al., 2009; Eggermann et al., 2009; Netchine et al., 2007; Wakeling et al., 2010).

Hauptkriterien sind demnach eine intrauterine Wachstumsretardierung unter der zehnten Perzentile (1), postnataler Kleinwuchs unter der dritten Perzentile (2), ein normaler Kopfumfang, das heißt zwischen der dritten und 97. Perzentile (3) sowie Asymmetrie von Extremitäten, Körper und/oder Gesicht (4). Nebenkriterien umfassen eine kurze Armspanne bei normalem Verhältnis von Ober- zu Unterkörper (1), Klinodaktylie des Kleinfingers (2), dreieckige Gesichtsform (3) und eine prominente Stirn (4).

Café-au-lait-Flecken oder Pigmentveränderungen der Haut, Urogenitalanomalien wie Kryptorchismus oder Hypospadie, motorische, sprachliche und kognitive Verzögerungen, Fütterstörungen und Hypoglykämie können als unterstützende Kriterien für eine Diagnosestellung herangezogen werden (Saal, 2002).

Wird die Diagnose SRS aufgrund der klinischen Symptomatik vermutet, sollte sich eine molekulargenetische Untersuchung anschließen, für die ein Algorithmus zur Verfügung steht (Eggermann, Begemann, Binder & Spengler, 2010). Bei bis zu 60 Prozent der Betroffenen lassen sich Hypomethylierungen auf Chromosom 11p15.5 und bei bis zu zehn Prozent eine mUPD7 nachweisen, was allerdings auch bedeutet, dass die molekulare Ursache bei vielen Betroffenen ungeklärt bleibt (Abu-Amero et al., 2008).

Sobald die Diagnose eines SRS gesichert ist, sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können. Hierzu zählen die Dokumentation des Wachstums auf entsprechenden Wachstumskurven für Kinder mit einem SRS, eine körperliche Untersuchung zur Feststellung möglicher Extremitätenasymmetrien, oralen und kraniofazialen Anomalien, der Ausschluss eines Wachstumshormonmangels und einer Hypoglykämie sowie die Beurteilung von neurokognitiver Entwicklung, Sprache und Muskeltonus (Saal, 2002). Bei Verdacht auf einen gastroösophagealen Reflux sollten diagnostische Verfahren wie Ösophagusbreischluck, pH-Metrie und Endoskopie

durchgeführt sowie eine Ösophagitis ausgeschlossen werden (Saal, 2002). Aufgrund der beschriebenen ophthalmologischen Anomalien ist auch eine augenärztliche Untersuchung der Kinder wichtig (Gronlund et al., 2011).

Im weiteren Verlauf sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen einschließlich der Dokumentation der Wachstumsgeschwindigkeit, Messung der Extremitätenlänge, Bestimmung der Blutglukosekonzentration und Beurteilung der sprachlichen Entwicklung durchgeführt werden (Saal, 2002).

Eine genetische Beratung der Eltern dient in erster Linie der Aufklärung. Da die meisten Fälle eines SRS sporadisch auftreten und die Eltern der Patienten *nicht* betroffen sind, ist das Wiederholungsrisiko für Geschwister *nicht* erhöht und entspricht dem der Allgemeinbevölkerung (Saal, 2002).

Bei Feststellung einer intrauterinen Wachstumsretardierung ist eine pränatale Testung auf eine paternale Hypomethylierung oder eine mUPD7 möglich, allerdings kann die Ursache einer intrauterinen Wachstumsretardierung oft nicht vor dem dritten Trimester zufriedenstellend geklärt werden (Saal, 2002).

Differenzialdiagnosen wie andere Konditionen, die mit prä- und postnataler Wachstumsretardierung einhergehen, sind auszuschließen. Hierzu zählen verschiedene Chromosomenanomalien (Deletion des kurzen Armes des Y-Chromosoms, diploide/triploide Mixoploidie, Turner-Syndrom vom Mosaik-Typus, 12p14-Deletion, 15q26.3-Deletion, 17q25-Rearrangement), Störungen der DNA-Reparatur (Fanconi-Anämie, Nijmegen-Breakage-Syndrom, Bloom-Syndrom), das 3-M-Syndrom, das IMAGE-Syndrom, skelettale Dysplasien sowie das Fetale Alkohol-Syndrom (Saal, 2002).

6.19.7 Therapie

Da das SRS *nicht* heilbar ist, sind sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert.

Merkmale wie Kleinwuchs und Körperasymmetrie können einen entscheidenden Einfluss auf das Körperschema der Betroffenen haben und das Selbstbewusstsein, die Beziehungen zu Gleichaltrigen und Sozialisationsprozesse negativ beeinflussen,

weshalb der psychologischen Betreuung von Patienten mit einem SRS eine besondere Bedeutung zukommt (Saal, 2002).

Verschiedene Studien zeigen den positiven Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf die finale Körpergröße (Albanese & Stanhope, 1997). Grundsätzlich lässt sich dieser Erfolg bei allen Kindern mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung verzeichnen, allerdings scheinen Kinder mit einem SRS besonders von einer solchen Therapie zu profitieren, unabhängig davon, ob ein Mangel an Wachstumshormonen vorliegt oder nicht (Albanese & Stanhope, 1997; Azcona & Stanhope, 2005). Eine solche Therapie sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Es liegen Hinweise vor, dass Kinder mit einer mUPD7 stärker von einer Wachstumshormontherapie profitieren als Kinder mit Methylierungsstörungen (Binder et al., 2008). Liegt ein Mangel an Wachstumshormonen vor, ist eine entsprechende Substitution in jedem Fall notwendig (Saal, 2002).

Eine Beinlängendifferenz, die größer als 3 cm ist, kann zu einer kompensatorischen Skoliose führen und erfordert daher entsprechende Therapiemaßnahmen (Saal, 2002). Bei jüngeren Kindern steht zunächst eine Schuherhöhung im Vordergrund (Saal, 2002). Später können dann chirurgische Verfahren wie Distractionsosteogenese oder Epiphyseodese durchgeführt werden (Saal, 2002). Bei der Distractionsosteogenese, die der Knochenverlängerung dient, wird der zu verlängernde Knochen operativ durchtrennt und beide Hälften werden mittels Fixateur externe über Wochen langsam und kontinuierlich entlang ihrer Längsachsen auseinandergezogen wodurch es zu Bildung neuer Knochensubstanz zwischen beiden Hälften kommt. Die Epiphyseodese hingegen bezeichnet ein Verfahren, bei dem durch Zerstörungen oder Blockierung der Wachstumsfugen das Wachstum einer Seite aufgehalten werden soll.

Weitere Therapiemaßnahmen, die im Rahmen einer muskulären Hypotonie und oraler Aversion erforderlich sein können, sind frühzeitige Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie (Saal, 2002). Bildungsmaßnahmen sollten individuell auf das Kind abgestimmt werden (Saal, 2002).

Im Rahmen einer Hypoglykämie sind häufige Mahlzeiten und eine angepasste Ernährung, einschließlich der Integration komplexer Kohlenhydrate in den Speiseplan, hilfreiche Maßnahmen (Saal, 2002).

Gastrointestinale Probleme sollten konsequent therapiert werden. Je nach Schweregrad kann ein gastroösophagealer Reflux konservativ mit Oberkörperhochlagerung, Andicken der Nahrung und medikamentöser Therapie behandelt werden oder operativ mittels einer Fundoplikatio (Saal, 2002).

In seltenen Fällen von schwerer Mikrognathie und Gaumenspalten ist eine operative Korrektur angezeigt (Saal, 2002). Bei Vorliegen von dentalen Anomalien ist eine zahnärztliche Betreuung zur Kariesprophylaxe wichtig (Saal, 2002).

Genitale Anomalie wie Kryptorchismus und Mikropenis werden entsprechend mittels Orchidopexie und Androgentherapie behandelt (Saal, 2002).

6.19.8 Prognose

Fütterungsschwierigkeiten, die in der frühen Kindheit häufig ein gravierendes Problem darstellen, bessern sich oftmals in den ersten Jahren, sodass Schulkinder in der Regel normal essen, auch wenn ein verminderter Appetit bestehen bleiben kann (Wakeling, 2011). Schwere angeborene Fehlbildungen sind bei Patienten mit einem SRS sehr selten (Wakeling, 2011).

6.19.9 Gegenüberstellung: SRS und FAS

Als Differenzialdiagnose des FAS weist das SRS eine beträchtliche Anzahl ähnlicher Merkmale auf, die im Folgenden erläutert werden, ebenso wie die Unterschiede zwischen beiden Krankheitsbildern, die gegebenenfalls eine Differenzierung erleichtern.

Beide Syndrome gehen mit einer prä- und postnatalen Wachstumsretardierung einher, wobei die finalen Körpergrößen beim SRS im Durchschnitt deutlich unter denen des FAS liegen. Der Kleinwuchs stellt sich beim FAS disproportioniert und beim SRS proportioniert dar. Der Körperhabitus bei Betroffenen mit einem SRS ist eher schlank und grazil, Mädchen mit einem FAS können dagegen einen adipösen Minderwuchs entwickeln. Fütterungsschwierigkeiten sind in beiden Fällen ein häufiges Problem.

Ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Syndromen stellt die Kopfgröße der Betroffenen dar. So haben FAS-Kinder häufig eine Mikrozephalie und Kinder mit einem SRS weisen eine normale Größe des Kopfes auf, der allerdings, im Vergleich zu dem zu kleinen Körper, relativ zu groß erscheint, sodass in diesem Zusammenhang auch von einer relativen Makrozephalie oder einem Pseudohydrozephalus die Rede ist.

Vergleicht man die für beide Krankheitsbilder beschriebenen fazialen Merkmale, die sich sowohl beim FAS als auch beim SRS im Verlauf verflüchtigen können und in der frühen Kindheit am deutlichsten ausgeprägt sind, ergeben sich einige Gemeinsamkeiten wie dünne Lippen, Mikrostomie, ophthalmologische und dentale Anomalien, ein hoher Gaumen, Retro- und Mikrognathie sowie eine prominente Stirn. Daneben sind allerdings für jedes Syndrom weitere Merkmale beschrieben, die beim jeweils anderen Krankheitsbild *nicht* regelhaft vorkommen. Das FAS geht mit einem verlängerten, hypoplastischen Philtrum, antevierten Nasenlöchern, einem verkürzten Nasenrücken, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Hypertelorismus, Epikanthus, Ptose, antimongoloiden Lidachsen, spärlich ausgeprägten Haaren und Augenbrauen, tief stehenden, nach hinten rotierten, malformierten Ohren, vergrößerten Zahnzwischenräumen und einem Haaraufstrich im Nacken einher. Bei Kindern mit einem SRS hingegen ist das Philtrum eher ausgeprägt, der Nasenrücken prominent, die Augen relativ groß und auch wenn Berichte von Anomalien der Ohren vorliegen, sind diese in erster Linie prominent und stehen ab und Malformationen im engeren Sinne sind bei einem SRS eher die Ausnahme. Weitere Merkmale, die für das SRS, nicht aber für das FAS, beschrieben sind, umfassen zusammengedrückte Zähne, ein kleines, trianguläres Gesicht und faziale Asymmetrie.

In beiden Fällen sind schwere kraniofaziale Missbildungen selten.

Vergleicht man die betroffenen Organsysteme, fällt auf, dass gravierende kongenitale Anomalien beim SRS untypisch sind. Zwar sind auch für das SRS Herzfehler beschrieben, allerdings handelt es sich hierbei um Einzelfallbeschreibungen. Beim FAS hingegen kommen Septumdefekten regelhaft vor (1/3). Auch Fehlbildungen des Urogenitalsystems können bei beiden Krankheitsbildern auftreten, sind aber ebenfalls beim FAS häufiger.

Für das SRS sind, im Gegensatz zum FAS, *keine* Hörstörungen beschrieben. Dafür sind bei diesem Krankheitsbild gastroenterologische Komplikationen wie ein gastroösophagealer Reflux, Ösophagitis, orale Aversion, ein schlechter Appetit und Gedeihstörungen typisch. Weitere Besonderheiten umfassen einen Mangel an Wachstumshormonen, Hypoglykämie und einen in einigen Fällen verfrühten Pubertätseintritt.

Beide Krankheitsbilder können mit einer Vielzahl gemeinsamer Anomalien des muskuloskelettalen Systems wie Klino-, Brachy- und Kamptodaktylie, Anomalien von Hüfte und Phalangen, Skoliose, muskulärer Hypotonie und einem verminderten subkutanen Fettgewebe einhergehen. Zusätzlich sind anormale Handfurchen und eine Hypoplasie der Nägel mit dem FAS assoziiert. Ein besonders typisches Merkmal für das SRS, das beim FAS *nicht* regelhaft vorkommt, ist eine Körperasymmetrie, die sowohl den Rumpf, die Extremitäten als auch das Gesicht betreffen und Ausdruck einer Hemihypotrophie sein kann. Weitere Merkmale, die für das SRS beschrieben sind, umfassen ein verzögertes Knochenalter, Syndaktylien, Gelenkkontrakturen, Inguinalhernien sowie röntgenologisch darstellbare Pseudoepiphysen und weiße Epiphysenkerne.

Ein bedeutender Unterschied stellt die neurologische Beteiligung beider Syndrome dar. Das FAS ist mit einer Vielzahl neurologischer Anomalien assoziiert. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass das zentrale Nervensystem im Zusammenhang mit einer pränatalen Alkoholexposition im Vergleich mit allen Organsystemen die größte Vulnerabilität aufweist. Fehlbildungen des zentralen Nervensystems kommen beim SRS dagegen so gut wie nicht vor.

Beide Krankheitsbilder können mit kognitiver, sprachlicher und motorischer Retardierung sowie Lernbehinderung einhergehen, allerdings ist dies beim FAS wahrscheinlich häufiger und ausgeprägter der Fall. Für das SRS sind im Gegensatz zum FAS *keine* spezifischen Verhaltensauffälligkeiten beschrieben.

Weitere Besonderheiten, die im Zusammenhang mit einem SRS dokumentiert sind, umfassen eine Hypoglykämie, verstärktes Schwitzen sowie Café-au-Lait-Flecken und Pigmentanomalien der Haut.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine Differenzierung beider Krankheitsbilder bei Fehlen einer Alkoholanamnese und eines Mutationsnachweises aufgrund einer Vielzahl gemeinsamer Merkmale wie Kleinwuchs, Anomalien des muskuloskelettalen Systems, kraniofazialen Merkmalen und einer möglichen kognitiven, motorischen und sprachlichen Retardierung durchaus schwierig sein kann. Hinzu kommt, dass sich der faziale Phänotyp in beiden Fällen im Verlauf in vielen Fällen verflüchtigt. Allerdings sind Erwachsene mit einem SRS oft noch kleiner als Erwachsene mit einem FAS und typische Merkmale wie eine Körperasymmetrie, Kleinwuchs bei normaler Größe des Kopfes, der dadurch relativ zu groß erscheint, ein kleines, trianguläres Gesicht, faziale Asymmetrie, zusammengedrückte Zähne, ein ausgeprägtes Philtrum, relativ große Augen, ein schlanker Körperhabitus, gastrointestinale Probleme, Hypoglykämie, verstärktes Schwitzen, seltene kardiale und urogenitale Beteiligung, radiologische Auffälligkeiten und Café-au-lait-Flecken der Haut können einen entscheidenden Hinweis auf das Vorliegen eines SRS geben. Wenn eine Hypomethylierung von ICR1 auf Chromosom 11p15 oder eine mUPD7 nachweisbar ist, kann die Verdachtsdiagnose eines SRS gesichert werden.

6.20 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)

6.20.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das SLOS ist Folge einer Genmutation, die sich in Form einer Stoffwechselstörung der Cholesterinbiosynthese auswirkt und zu prä- und postnataler Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, mentaler Retardierung unterschiedlichen Schweregrades, typischen faziellen Dysmorphien sowie weiteren Organ- und Extremitätenfehlbildungen führt (Nowaczyk, 1998).

Das SLOS ist unter der MIM-Nummer 270400 gelistet.

Obwohl in der Literatur teilweise zwischen einem klassischen Typ 1 und einem schwerwiegenderem Typ 2 differenziert wird, existieren für das SLOS weniger verschiedene Unterformen als vielmehr ein breites Krankheitsspektrum, das milde bis schwere klinische Manifestationen umfasst (Curry et al., 1987; Opitz, Penchaszadeh, Holt & Spano, 1987)).

Alternative Bezeichnungen sind RSH-Syndrom und SLO-Syndrom.

6.20.2 Historie

Im Jahr 1964 wird das SLOS erstmals unter wissenschaftlichen Aspekten von den drei Genetikern Smith, Lemli und Opitz beschrieben. Sie nennen das Krankheitsbild zunächst RSH-Syndrom entsprechend der Nachnamen der drei Familien, in denen das Syndrom zuerst identifiziert wird (Smith et al., 1964).

1994 finden Tint et al. heraus, dass ein Mangel an 7-Dehydrocholesterol-Reduktase (DHCR7) einen ursächlichen Faktor für die Entstehung des SLOS darstellt (Tint et al., 1994).

1998 können drei Forschungsgruppen das DHCR7-Gen lokalisieren und Mutationen bei Betroffenen nachweisen (Fitzky et al., 1998; Wassif et al., 1998; Waterham et al., 1998). Bislang sind mehr als 130 DHCR7-Mutationen gefunden worden (Nowaczyk & Irons, 2012).

6.20.3 Epidemiologie

Die Geburtsprävalenz des SLOS wird auf 1/20000 bis 1/40000 geschätzt (Nowaczyk, McCaughey, Whelan & Porter, 2001; Tint et al., 1994). In Asien und Afrika ist die Prävalenz geringer (Wright et al., 2003).

Die Dunkelziffer mag höher liegen, da weibliche Betroffene, bei denen keine Genitalanomalien nachzuweisen sind, möglicherweise nicht diagnostiziert werden (Nowaczyk, 1998).

Eine Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Trägerhäufigkeit der Mutation bei 1:30 liegt, wonach sich eine Prävalenz zwischen 1/1590 und 1/13 500 für das SLOS ergäbe (Battaile, Battaile, Merkens, Maslen & Steiner, 2001).

6.20.4 Pathogenese

Das SLOS wird durch eine homozygote oder komplex heterozygote Mutation des 7-Sterolreduktase-Gens auf Chromosom 11q13.4 verursacht und folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang (Nowaczyk, 1998). Komplexe Heterozygotie (*auch* Compound-Heterozygotie) bezeichnet das Vorliegen zweier unterschiedlich mutierter Allele desselben Gens eines Chromosomenpaares, das bei einem autosomal-rezessiven Erbgang durch diese besondere Konstellation zur Erkrankung führt.

Das DHCR7-Gen ist bisher das einzig bekannte Gen, von dem man weiß, dass es in mutiertem Zustand das SLOS auslöst (Fitzky et al., 1998; Wassif et al., 1998; Waterham et al., 1998). Es sind keine anderen Phänotypen neben dem SLOS mit einer DHCR7-Mutation assoziiert (Nowaczyk, 1998).

Es gibt Hinweise auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Nowaczyk, 1998).

Eine Mutation des DHCR7-Gens führt zu einem Ausfall oder einer verminderten Aktivität der 7-Dehydrocholesterol-Reduktase, einem Enzym, das normalerweise den Vorläufermetaboliten 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) in Cholesterin umwandelt (Nowaczyk & Irons, 2012). Findet diese Umwandlung nicht oder nur in reduziertem Maße statt, kommt es, sowohl prä- als auch postnatal, auf der einen Seite zu einem Cholesterinmangel und auf der anderen Seite zur Anhäufung von 7-DHC sowie seinem Isomer 8-DHC (Nowaczyk & Irons, 2012).

Bisher ist unbekannt, auf welche Art und Weise die zugrunde liegenden biochemischen Defekte der Cholesterin-Synthese die zahlreichen Anomalien unterschiedlichen Schweregrades, die im Zusammenhang mit dem SLOS beobachtet werden, verursachen. Es könnten sowohl der Cholesterin-Mangel, ein Sterol-Mangel im Allgemeinen, toxische Effekte der angehäuften Metabolite 7-DHC und 8-DHC oder auch Kombinationen aus mehreren Faktoren für die Manifestationen des SLOS verantwortlich sein (Nowaczyk & Irons, 2012).

Cholesterin hat eine Vielzahl biologischer Funktionen. Es ist wichtiger Lipid-Bestandteil zellulärer Membranen einschließlich Myelin, spielt eine wichtige Rolle in der Signal-Transduktion und ist Vorläufer der Gallensäuren, Steroidhormone, neuroaktiven Steroide und Oxysterole (Nowaczyk & Irons, 2012). Das fetale, sich entwickelnde Gehirn ist auf die endogene Cholesterinsynthese angewiesen (Nowaczyk & Irons, 2012).

6.20.5 Symptomatik

Das SLOS ist durch eine große klinische Variabilität gekennzeichnet, wobei sogar intrafamiliär Unterschiede, zum Beispiel zwischen zwei betroffenen Geschwistern, bestehen können (Nowaczyk, 1998). Schwere Formen des SLOS sind durch prä- und postnatale Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, moderate bis schwere geistige Behinderung sowie eine Vielzahl an großen und kleinen Malformationen gekennzeichnet, wobei milde Ausprägungen ausschließlich mit subtilen fazialen Merkmalen, Hypotonie, Syndaktylie und milder mentaler Retardierung oder sogar normaler Intelligenz einhergehen können (Cunniff, Kratz, Moser, Natowicz & Kelley, 1997; Kelley & Hennekam, 2000; Krajewska-Walasek et al., 1999; Ryan et al., 1998).

Wachstum

Das SLOS ist durch prä- und postnatale Wachstumsretardierung und Mikrozephalie gekennzeichnet (Nowaczyk, 1998).

Frühgeburtlichkeit und eine Geburt aus Beckenendlage kommen regelmäßig vor, wobei das Geburtsgewicht meist unter 2500 Gramm liegt (Kunze, 2010; Nowaczyk, 1998).

Säuglinge mit einem SLOS haben häufig Fütterprobleme als Folge einer Hypotonie, einer unkoordinierten Mundmotorik (Saug- und Schluckstörungen), Irritabilität und gastrointestinalen Problemen wie Dysmotilität, Hypomotilität, einem gastroösophagealen Reflux, Obstipation und einer Intoleranz gegenüber Muttermilchersatz-Produkten (Nowaczyk, 1998; Pinsky & DiGeorge, 1965). In der Folge kommt es zu ausgeprägten Gedeihstörungen (Pinsky & DiGeorge, 1965).

Kinder und Erwachsene mit einem SLOS sind normalerweise kleiner als der Durchschnitt (Nowaczyk, 1998). Die Endgröße von Betroffenen liegt zwischen 143 bis 170 Zentimetern (Kunze, 2010).

Kraniofaziale Merkmale

Charakteristische faziale Merkmale umfassen eine schmale Stirn, bitemporale Enge, Blepharophimose, Epikanthus, Ptose, eine kurze Nase mit antevertierten Nasenlöchern, tief ansetzende und nach hinten rotierte Ohren, Mikrognathie bei normaler Backenbreite, einen hohen und engen Gaumen, eine anormale Gingiva, überschüssiges sublinguales Gewebe und kapilläre Hämangiome über der Nasenwurzel (Nowaczyk & Irons, 2012).

Gaumenspalten treten bei der Hälfte der Betroffenen auf und können zu Fütterungsschwierigkeiten und Wachstumsproblemen führen (Cunniff et al., 1997). Dabei kommen submuköse und u-förmige Gaumenspalten häufiger und gespaltene Lippen seltener vor (Nowaczyk & Irons, 2012). Eine gespaltene Uvula ist eine milde Manifestation einer Gaumenspalte und wird häufig beobachtet (Porter & Herman, 2011).

Der Hals ist oft kurz mit loser Nackenhaut (Nowaczyk, 1998).

Die fazialen Merkmale können sehr subtil ausgeprägt sein, sind allerdings bei objektiver Beurteilung auch bei den leichtesten Formen manifest (Nowaczyk & Irons, 2012). Der Schweregrad der fazialen Dysmorphien korreliert sowohl mit den biochemischen als auch physischen Anomalien (Nowaczyk & Irons, 2012).

Des Weiteren sind ophthalmologische Anomalien wie Katarakte (angeborene und akute Formen), Strabismus, Mikrophthalmie, Atrophie und Hypotrophie des N. opticus

beschrieben (Atchaneeyasakul, Linck, Connor, Weleber & Steiner, 1998; Cunniff et al., 1997; Goodwin, Brooks & Porter, 2008; Kelley & Hennekam, 2000; Lin, Ardinger, Ardinger, Cunniff & Kelley, 1997).

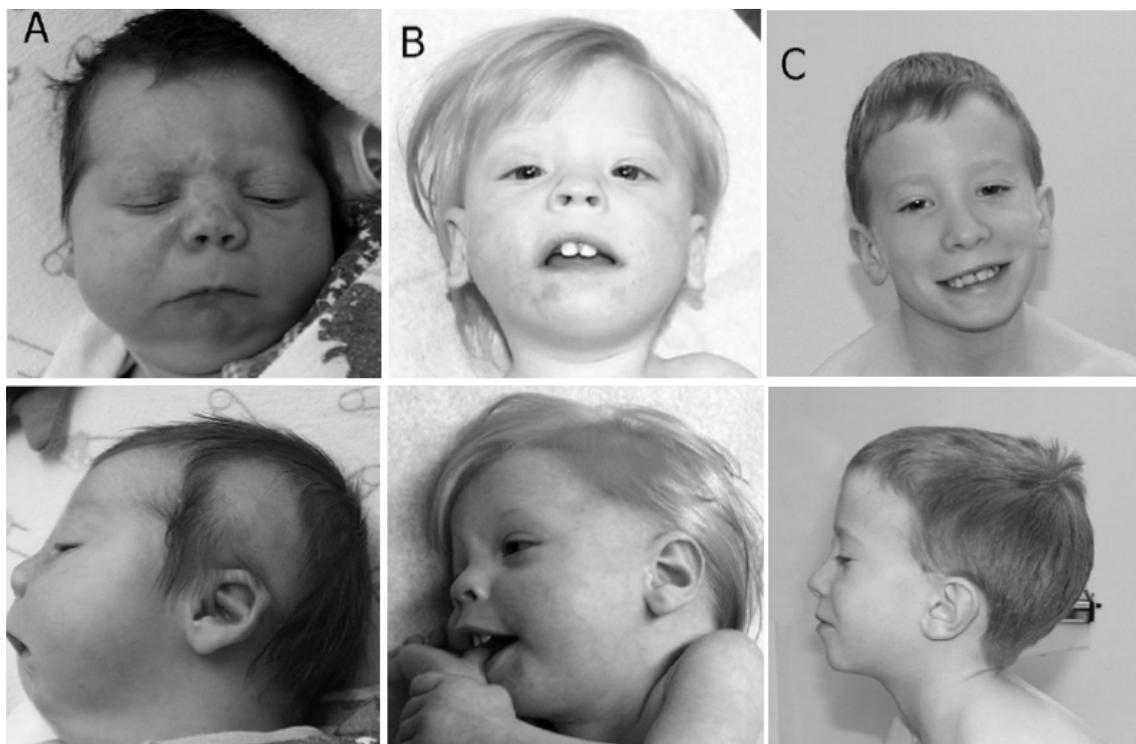


Abbildung 55: Klinisches Spektrum bei einem SLOS – A: Zwei Wochen alter Säugling mit einer letalen Form des SLOS; charakteristische faziale Erscheinung mit kurzer Stirn und kurzem oberem Gesicht, normaler Unterkieferweite bei Retrognathie, Ptose, kapillärem Hämangiom auf Nase und Glabella – B: 14-Monate altes Mädchen mit klassischer Form des SLOS; flaches Gesicht, kurze Lidspalten, kurze Nase mit antevvertierten Nasenlöchern, langes Philtrum, normale Kieferbreite und Retrognathie – C: Elfjähriger Junge mit milder Form des SLOS – Im Profil: flaches Gesicht und tief ansetzende Ohren (Nowaczyk & Irons, 2012)

Muskuloskelettale Anomalien

Das häufigste und für das SLOS charakteristischste, wenn auch nicht allgegenwärtige, Merkmal ist eine y-förmige Syndaktylie der zweiten und dritten Zehen (Nowaczyk, 1998). Postaxiale Polydaktylie findet man bei 25 bis 50 Prozent der Betroffenen (Cunniff et al., 1997; Lin et al., 1997). Der Zeigefinger hat häufig eine Art „Zickzack-Form“ aufgrund einer Fehlansrichtung der Phalangen und gelegentlich werden auch kutane Syndaktylien der Finger beobachtet (Nowaczyk & Irons, 2012).

Seltenere Auffälligkeiten sind hypoplastische, kurze oder proximal platzierte Daumen, Thenarhypoplasie, Klinodaktylie, Hammerzehen und dorsalflexierte Großzehen (Nowaczyk, 1998; Pinsky & DiGeorge, 1965).

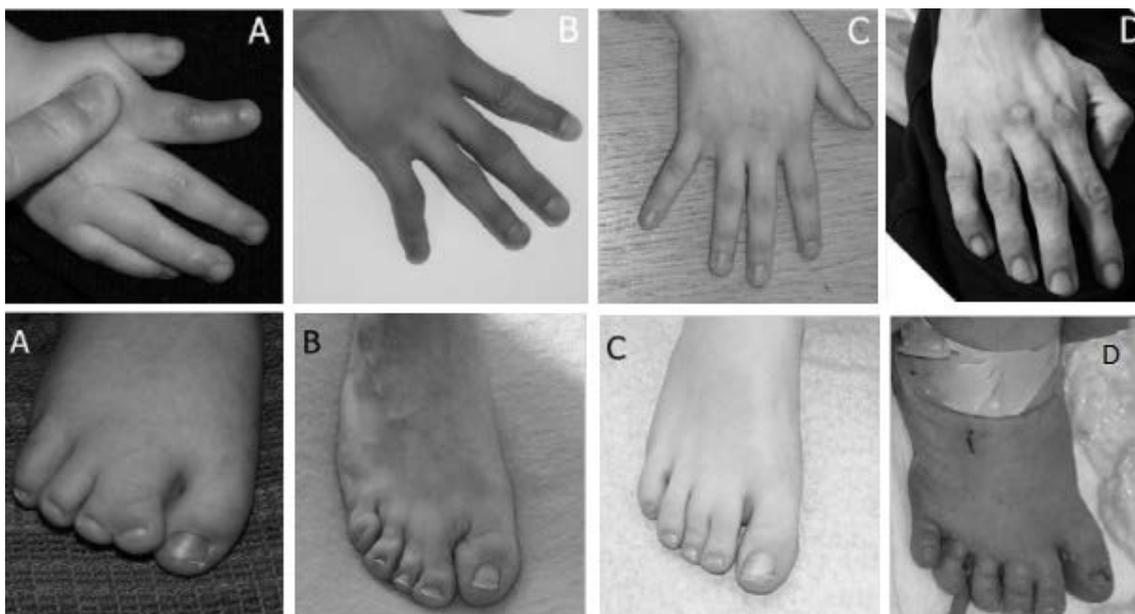


Abbildung 56: Muskuloskeletale Anomalien bei einem SLOS – oben: Anomalien der Hand einschließlich anomalem Zeigefinger (A, B) und kurzen, proximal platzierten Daumen (A, B, C, D) – unten: Anomalien der Füße einschließlich y-förmiger Syndaktylie der Zehen zwei und drei (A), partieller Syndaktylie (B), minimaler kutaner Syndaktylie der proximalen Phalangen (C) und postaxialer Polydaktylie bei einem zwei Monate alten Säugling mit einer schweren Form des SLOS (Nowaczyk & Irons, 2012)

Kardiale Anomalien

Bis zu 50 Prozent aller Betroffenen scheinen einen Herzfehler zu haben, wobei Atrioventrikularkanaldefekte, septale Defekte und eine Hypoplasie des linken Herzens am häufigsten vorkommen (Cunniff et al., 1997; Lin et al., 1997; Nowaczyk & Irons, 2012). Anomalien des pulmonalvenösen Flusses sind im Gegensatz zur Normalbevölkerung beim SLOS ebenfalls häufiger (Lin et al., 1997).

Urogenitale Anomalien

Hypospadie und/oder bilateraler Kryptorchismus treten bei der Hälfte aller Jungen mit einem SLOS auf (Lin et al., 1997). Weibliche Betroffene haben in der Regel normale Genitale, allerdings sind auch ein Uterus bicornis, eine septierte Vagina und eine Hypoplasie der kleinen und großen Schamlippen beschrieben (Lowry, Miller & MacLean, 1968). Weil genitale Anomalien einfacher beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht zu erkennen sind, wird bei männlichen Betroffenen die Diagnose SLOS für gewöhnlich eher in Betracht gezogen (Pinsky & DiGeorge, 1965). Weitere Merkmale umfassen einen persistierenden Sinus urogenitalis, posteriore Fusion der

Schamlippen und einen frühzeitigen Pubertätseintritt bei Mädchen (Chemaitilly et al., 2003).

Viele männliche Betroffene mit einer schweren Form des SLOS haben untervirilisierte oder weibliche äußere Genitale und man geht davon aus, dass bis zu 25 Prozent der Patienten mit einem SLOS einen weiblichen Phänotypen bei männlichem Genotyp aufweisen (Curry et al., 1987; Lin et al., 1997). Betroffene mit einem männlichen Karyotypen und weiblichen äußeren Genitalen können außerdem einen blinden Vaginalstumpf und einen rudimentären Uterus haben, wobei die Hoden normalerweise in der Leistenregion tastbar sind (Bialer et al., 1987; Curry et al., 1987; Dallaire & Fraser, 1966).

Ungefähr ein Viertel der Patienten mit einem SLOS ist von Nierenanomalien wie renaler Hypoplasie oder Agenesie, kortikalen Zysten, Hydronephrose und strukturellen Anomalien der ableitenden Harnwege betroffen (Curry et al, 1987; Nowaczyk et al, 2001; Ryan et al. 1998).

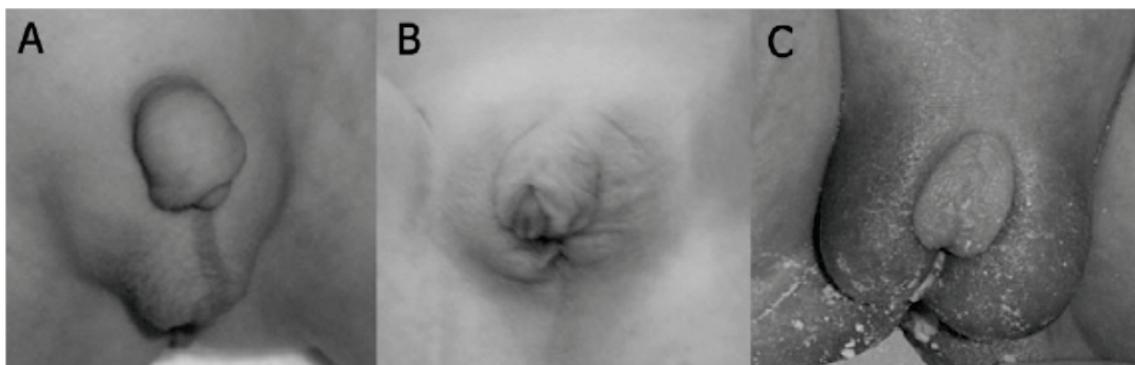


Abbildung 57: Genitale Anomalien bei einem SLOS – Variabel ausgeprägte Feminisierung bei männlichem Karyotyp (46, XY) – (A) Hypospadie, (B) nicht eindeutige äußere Genitale, (C) weiblich erscheinende Genitale mit Klitorishypertrophie (Nowaczyk & Irons, 2012)

Gastrointestinale Anomalien

Im Zusammenhang mit dem SLOS sind Pylorusstenosen, Morbus Hirschsprung und Malrotation beschrieben (Dallaire & Fraser, 1966; Lipson & Hayes, 1984; Nowaczyk & Irons, 2012; Patterson, Toomey & Chandra, 1983). Obstipation, gastroösophagealer Reflux und Intoleranz gegenüber Muttermilchersatz-Produkten sind häufige Probleme (Nowaczyk, 1998). Eine Lebererkrankung kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein

und reicht von schwerwiegender Cholestase bis hin zu milder bis moderater Erhöhung der Aminotransferasen im Serum (Rossi et al., 2005).

Respiratorische Anomalien

Malformationen des Respirationstraktes können die Trachea oder den Larynx betreffen (Nowaczyk, 1998). Anormale Lungenlappung und Hypoplasie der Lunge sind häufiger bei schwer betroffenen Patienten zu beobachten (Curry et al., 1987). Vor allem in der Neonatalperiode und frühen Kindheit kommt es zu häufigen Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Nowaczyk, 1998).

Kutane Anomalien

Eine Photosensitivität unterschiedlichen Ausmaßes wird häufig beobachtet und scheint UVA-vermittelt zu sein (Anstey, 2001).

Endokrine Anomalien

Weil Cholesterin ein Vorläufer der Steroidhormone Kortisol, Aldosteron und Testosteron ist, kann es zu endokrinen Komplikationen wie Elektrolytanomalien, Hypoglykämien und Hypertension kommen (Nowaczyk, 1998). Bei schwer betroffenen männlichen Patienten werden häufig niedrige Testosteron-Serumkonzentrationen gemessen (Chasalow, Blethen & Taysi, 1985).

Obwohl aufgrund der Cholesterin-Serumkonzentration keine eindeutige Vorhersage des klinischen Erscheinungsbildes möglich ist, haben viele Studien eine inverse Beziehung zwischen der Cholesterin-Serumkonzentration und dem Schweregrad der physischen Defekte feststellen können (Cunniff et al., 1997; Tint et al., 1995; Yu, Tint, Salen & Patel, 2000). Eine erhöhte Mortalität ist vor allem bei den Betroffenen mit sehr niedrigen Serumwerten von weniger als 7 mg/dl festzustellen (Tint et al., 1995). Die Verhaltensanomalien sind dagegen auch bei den physisch nur minimal betroffenen Patienten zu beobachten und korrelieren *nicht* mit den Cholesterin-Serumkonzentrationen (Nowaczyk, Whelan & Hill, 1998; Ryan et al., 1998; Tierney, Nwokoro & Kelley, 2000).

Neurologische Anomalien

Beim SLOS treten typischerweise zerebrale Anomalien auf, die die Mittellinienregion und angrenzende Bereiche betreffen (Lee, Conley, Gropman, Porter & Baker, 2013). Entwicklungsanomalien des zentralen Nervensystems beinhalten Mikrozephalie (80 bis 84 Prozent), Myelinisierungsstörungen, Hypoplasie des Frontallappens, ventrikuläre Dilatation, Malformation des Corpus callosum und/oder des Kleinhirns, Dandy-Walker-Malformation und ihre Varianten und Holoprosenzephalie (fünf Prozent) unterschiedlichen Ausmaßes mit einem einzelnen zentralen Schneidezahn als mildeste Ausprägungsform (Kelley & Hennekam, 2000; Lee et al., 2013; Ryan et al., 1998). *Hypotonie*, vor allem bei jungen Kindern, kann zu Fütterungsschwierigkeiten und einer verzögerten motorischen Entwicklung führen (Nowaczyk, 1998). Ältere Kinder zeigen im Gegensatz dazu häufig eine *Hypertonie* (Nowaczyk, 1998). Darüber hinaus können Krampfanfälle und gyrale Defekte auftreten (Kelley & Hennekam, 2000).

Kognition und Verhalten

Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem SLOS ist von Entwicklungsverzögerungen betroffen (Nowaczyk & Irons, 2012).

Die kognitive Funktion reicht von grenzwertiger Intelligenz bis hin zu schwerwiegender geistiger Behinderung ohne Sprachentwicklung, wobei auch eine niedrig normale Intelligenz bei milder Ausprägung des SLOS vorliegen kann (Mueller et al., 2003).

Patienten mit dem SLOS weisen einen charakteristischen Verhaltensphänotypen auf, der mit sensorischer Hyperreaktivität, taktiler Defensivität, erhöhter Empfindlichkeit gegenüber auditorischen und visuellen Reizen, Aggressivität, Irritabilität, Störungen des Schlafzyklus, selbstverletzendem oder selbststimulierendem Verhalten (Beißen in die eigenen Hände, Ziehen an den eigenen Haaren oder Schlagen gegen den eigenen Kopf), Autismusspektrumstörungen (46 bis 53 Prozent), Temperamentausbrüchen sowie defizitären sozialen und kommunikativen Fähigkeiten einhergeht (Diaz-Stransky & Tierney, 2012; Tierney et al., 2000).

Viele Betroffene benötigen sehr wenig Schlaf, teilweise nur wenige Stunden pro Nacht (Zarowski, Vendrame, Irons & Kothare, 2011). Weitere Schlafauffälligkeiten sind eine verlängerte Einschlafdauer und ein fragmentierter Schlaf (Zarowski et al., 2011).

Taktile Defensivität bezeichnet den Zustand, bei dem das Kind vor allem unerwartete Berührungen durch andere Menschen oder Materialien mit einer diffusen Reizqualität wie z.B. Schaum oder Wolle meidet und in diesem Rahmen einem entwicklungsgeschichtlich alten Muster entsprechend, aggressiv oder defensiv reagiert.

Die für das SLOS typischste Verhaltensweise ist die so genannte Opisthokinese, das heißt eine bogenförmige Rückwärtsbewegung des Oberkörpers bei angespannter Rückenmuskulatur (Tierney et al., 2000).

Bei Älteren können Depressionen und andere psychiatrische Probleme auftreten (Nowaczyk, 1998).

Weitere Merkmale

Im Zusammenhang mit dem SLOS wird außerdem von rezidivierenden Mittelohrentzündungen, Splenomegalie und Hörverlusten (sowohl konduktiv als auch sensorineural) berichtet (Nowaczyk, 1998).



Abbildung 58: Weitere Befunde bei einem SLOS - Einzelner, zentraler Schneidezahn bei einem dreijährigen mit klassischem SLOS (links) (Nowaczyk & Irons, 2012) - Zweijähriges Kind mit schwerster psychomotorischer Behinderung und muskulärer Hypotonie mit anfallsartiger Opisthokinese (Kunze, 2010)

6.20.6 Diagnostik

Für das SLOS existieren *keine* diagnostischen Kriterien, allerdings sollte die Diagnose in Betracht gezogen werden, wenn eine Konstellation verschiedener angeborener Anomalien wie charakteristische faciale Dysmorphien, Syndaktylie, Mikrozephalie,

Wachstumsretardierung, Kleinwuchs, geistige Behinderung, Hypospadie bei Jungen, Gaumenspalten und postaxiale Polydaktylie vorliegt (Nowaczyk, 1998).

Der nächste diagnostische Schritt besteht in der Messung der Serumkonzentration von 7-Dehydrocholesterol (7-DHC), die im Falle eines SLOS aufgrund der verminderten Aktivität des Enzyms 7-Dehydrocholesterol-Reduktase (DHCR7), das 7-DHC in Cholesterin umwandelt, *erhöht* ist (Nowaczyk, 1998).

Zwar geht das SLOS in den meisten Fällen mit einer *Hypocholesterinämie* einher, allerdings weisen zehn Prozent der Betroffenen *normale* Cholesterinwerte auf, was bei der Evaluation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist (Nowaczyk, 1998). Dies kann vor allem dann der Fall sein, wenn der Patient weniger schwer betroffen oder bereits älter ist (Kelley, 1995).

In den Fällen, in denen die biochemischen Testergebnisse fragwürdig erscheinen und schwierig zu interpretieren sind, ist eine molekulargenetische Untersuchung indiziert, wobei im Falle eines Nachweises zweier Mutationen im DHCR7-Gen die Diagnose SLOS gesichert ist.

Sobald die Diagnose eines SLOS gestellt ist, sollte das Ausmaß des Krankheitsbildes festgestellt werden, um sämtliche Manifestationen angemessen therapieren zu können. Dazu empfehlen sich eine körperliche Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung der Wachstumsparameter, der angeborenen Anomalien und der neurologischen Befunde, eine Beurteilung der Entwicklung, ophthalmologische, kardiale, muskuloskeletale, urogenitale, gastrointestinale und renale Diagnostik, Hörprüfung, Bildgebung des Gehirns sowie Laboruntersuchungen einschließlich der Messung von Glucose und Elektrolyten, Aminotransferasen und Bilirubin sowie Testosteron beim männlichen Geschlecht (Nowaczyk, 1998).

Der physische Schweregrad des SLOS kann beim jeweilig Betroffenen mit einem Score quantifiziert werden, der ursprünglich von Bialer et al. (1987) konzipiert und später von Kelley und Hennekam (2000) modifiziert wurde (siehe folgende Tabelle). Dabei werden die erreichten Punkte der zehn Kategorien addiert, die Summe durch die maximal erreichbare Anzahl von 20 Punkten geteilt und mit 100 multipliziert. Der SLOS-Phänotyp kann in drei Kategorien eingeteilt werden: mild (<20 Punkte), klassisch (20-

50 Punkte) und schwer (> 50 Punkte). Es sei betont, dass der Score zwar eine Aussage über den physischen Schweregrad zulässt, nicht jedoch über intellektuelle Einschränkungen, Verhaltensstörungen und Fütterungsschwierigkeiten (Kelley & Hennekam, 2000).

Organ	Score	Kriterien
Gehirn	1	Krampfanfälle, Anomalien im MRT
	2	größere ZNS-Malformationen, gyrale Defekte
Mund	1	gespaltene Uvula, submuköse Gaumenspalte
	2	Gaumenspalte des harten Gaumens, gespaltene Lippe
Extremitäten	0	nicht y-förmige Syndaktylie der Zehen
	1	y-förmige Syndaktylie der Zehen zwei/drei, Klumpfüße, Polydaktylie, andere Syndaktylie
	2	zwei der o.g. Kriterien
Auge	2	Katarakte, Mikrophthalmie
Herz	0	funktionelle Defekte
	1	isolierter Kammer- oder Gefäßdefekt
	2	komplexe kardiale Malformation
Nieren	0	funktionelle Defekte
	1	einfache zystische Nierenerkrankung
	2	renale Agenesie, klinisch symptomatische zystische Nierenerkrankung
Leber	0	hepatische Anomalie
	1	einfache strukturelle Anomalie
	2	progressive Lebererkrankung
Lunge	0	funktionelle Lungenerkrankung
	1	anormale Lungenlappung, Hypoplasie der Lunge
	2	Lungenzysten, andere größere Malformationen
Darm	0	funktionelle Darmerkrankung
	1	Pylorusstenose
	2	Morbus Hirschsprung
Genitale	1	einfache Hypospadie
	2	nicht eindeutiges Geschlecht (46, XY), genitale Malformationen (46, XX)

Tabelle 20: SLOS-Score – Quantifizierung des physischen Schweregrades (Kelley & Hennekam, 2000)

Betroffene sollten regelmäßig ärztlich untersucht werden einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Dokumentation von Wachstum und Entwicklung und Beurteilung der Ernährung (Nowaczyk, 1998). Eine Messung der Serumkonzentrationen von Cholesterin, 7-DHC und der Aminotransferasen ALT und AST sollte in den ersten Lebensjahren alle drei bis vier Monate und danach zwei Mal im Jahr durchgeführt werden (Nowaczyk, 1998).

Geschwister von Betroffenen sollten ebenfalls untersucht werden, um im Krankheitsfall möglichst früh eine Cholesterin-Substitution beginnen zu können (Nowaczyk, 1998).

Kann das krankheitsverursachende Gen im Indexpatienten identifiziert werden, sind Anlagetragerschaftstests und Pränataldiagnostik möglich (Nowaczyk, 1998).

Mögliche Differenzialdiagnosen sind auszuschließen. Zwar gehen die meisten Malformationssyndrome zumindest mit einigen klinischen Merkmalen einher, die auch beim SLOS vorkommen, allerdings handelt es sich hierbei selten um mehr als zwei Gemeinsamkeiten (Nowaczyk, 1998). Vor allem die y-förmige Syndaktylie der zweiten und dritten Zehen ist äußerst charakteristisch für das SLOS und wird im Zusammenhang mit anderen Syndromen sehr selten beobachtet (Nowaczyk, 1998). Auch die biochemischen Befunde sollten eine Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern relativ leicht möglich machen, da einzig das SLOS mit erhöhten 7-DHC-Werten und niedrigen oder niedrignormalen Cholesterinwerten einhergeht (Nowaczyk, 1998). Andere Krankheitsbilder, die mit einem gestörten Sterol-Metabolismus einhergehen und möglicherweise mit dem SLOS verwechselt werden können, sind Desmosterolose, Lathosterolose und hemizygoter EBP-Mangel (emopamil binding protein) (Nowaczyk, 1998).

Daneben können ähnliche klinische Merkmale gegebenenfalls bei folgenden Syndromen zu finden sein: Trisomie 13, Trisomie 18, Dubowitz-Syndrom, Meckel-Gruber-Syndrom, Noonan-Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom, Pseudotrisomie 13, Pallister-Hall-Syndrom, Ngyuen-Syndrom und Fetales Alkohol-Syndrom (Nowaczyk, 1998; Bundesministerium für Gesundheit, 2013).

6.20.7 Therapie

Das SLOS ist *nicht* heilbar, weshalb sämtliche Therapieversuche symptomatisch orientiert sind.

Man geht davon aus, dass sowohl die niedrigen Cholesterin-Werte als auch die erhöhten Werte der Cholesterinvorläufer 7-DHC und 8-DHC für die klinischen Merkmale des SLOS verantwortlich sind (Nowaczyk, 1998). Aus diesem Grund sind Therapiestrategien vor allem auf die exogene Gabe von Cholesterin ausgelegt mit dem Ziel, die Cholesterin-Werte zu erhöhen und sekundär die Konzentrationen der Vorläufer-Metabolite zu senken (Nowaczyk, 1998). Grundsätzlich benötigen Betroffene mit schweren biochemischen Defekten größere Dosen an Cholesterin (Nowaczyk, 1998).

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass randomisierte Studien, die eine Cholesterin-Substitution untersuchen, *nicht* existieren, dennoch sollte eine entsprechende Behandlung bei allen Betroffenen in Erwägung gezogen werden, da Cholesterin das klinische Bild möglicherweise verbessert und nur minimale Nebenwirkungen zu erwarten sind (Elias, Irons, Hurley, Tint & Salen, 1997; Nwokoro & Mulvihill, 1997).

Darüber hinaus sollte eine Ernährungsberatung in Anspruch genommen werden (Nowaczyk, 1998). Viele Berichte bestätigen den positiven Einfluss einer cholesterinreichen Ernährung auf Wachstum, Nervenleitgeschwindigkeit, Photosensitivität, Muskeltonus und Mobilität sowie Kognition und Verhalten (Azurdia, Anstey & Rhodes, 2001; Elias et al., 1997; Starck, Lovgren-Sandblom & Bjorkhem, 2002; Tierney et al., 2000; Tierney et al., 2001).

Eine frühe Intervention im Sinne von Physio-, Verhaltens- und Sprachtherapie ist bei entsprechenden manifesten Behinderungen sinnvoll (Nowaczyk, 1998).

Viele Neugeborene zeigen Saug- und Schluckstörungen weshalb eventuell die Anlage einer Magensonde notwendig ist (Nowaczyk, 1998). Aufgrund der niedrigen Muskelmasse bei Kindern mit einem SLOS ist eine sorgfältige Dokumentation von Gewicht und Wachstum notwendig, um eine Kalorienübersorgung und daraus resultierende Fettleibigkeit zu vermeiden (Nowaczyk, 1998).

Kongenitale Anomalien wie Herzfehler, Gaumenspalten, genitale Fehlbildungen und Extremitätenanomalien können operativ korrigiert werden (Nowaczyk, 1998).

Weitere Symptome wie eine Pylorusstenose, gastroösophagealer Reflux, Obstipation, rezidivierende Mittelohrentzündungen, Katarakte, Ptose, Strabismus und dentale Anomalien werden entsprechend der Leitlinien behandelt (Nowaczyk, 1998).

Ein cholestatischer Neugeborenen-Ikterus bessert sich oft unter der Gabe von Cholesterin und/oder Gallensäuren (Nowaczyk, 1998).

Im Zusammenhang mit der *Hypotonie* im Neugeborenenalter und der späteren *Hypertonie* können Physiotherapie, Orthesen, Tenotomie oder eine Therapie mit Botulinumtoxin Besserung verschaffen (Nowaczyk, 1998).

Bei rezidivierenden Mittelohrentzündungen ist die Anlage eines Paukenröhrchens in Erwägung zu ziehen (Nowaczyk, 1998).

Im Rahmen der Photosensitivität sollte auf entsprechende Kleidung und Sonnenschutz geachtet werden (Nowaczyk, 1998).

Zur Prävention von Sekundärkomplikationen sollten während Krankheit und sonstigem Stress Steroide gegeben werden (Nowaczyk, 1998). Vermeiden sollte man eine Behandlung mit Haloperidol oder anderen Medikamenten dieser Substanzklasse sowie psychotropischen Medikamenten (Trazodon, Aripiprazol), die die Serumkonzentration von 7-DHC weiter erhöhen (Nowaczyk, 1998).

6.20.8 Prognose

Es existieren *keine* Studien zur Lebenserwartung von Patienten mit einem SLOS. Schwere Malformationen wie Holoprosenzephalie oder komplexe kardiale Defekte sind mit einem frühen Tod assoziiert. Tint et al. (1995) fanden heraus, dass das Überleben sehr stark mit höheren Plasma-Cholesterin-Werten korreliert und vor allem Cholesterinkonzentrationen unter 7 mg/dl mit einer hohen Mortalität bereits in der Neugeborenenzeit assoziiert sind.

6.20.9 Gegenüberstellung: SLOS und FAS

Stellt man das SLOS dem FAS gegenüber, so lassen sich viele Gemeinsamkeiten aber auch deutliche Unterschiede zwischen beiden Krankheitsbildern feststellen.

Zunächst sind beide Syndrome durch prä- und postnatale Wachstumsretardierung, Kleinwuchs und Fütterungsschwierigkeiten gekennzeichnet.

Auch kraniofaziale Auffälligkeiten wie ein langes Philtrum, eine kurze Nase mit antevertierten Nasenlöchern, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Epikanthus, Ptose, Strabismus, Katarakte, Hypotrophie des N. opticus, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren, ein hoher enger Gaumen, Mikroretrogenie und Mikrozephalie können in beiden Fällen manifest sein. Allerdings sind für beide Syndrome auch Merkmale beschrieben, die bei dem jeweils anderen *nicht* vorliegen. So kann das FAS im Gegensatz zum SLOS mit schmalen Lippen, Hypertelorismus, antimongoloiden Lidachsen, malformierten Ohren, einem Haaraufstrich im Nacken sowie schütterem

Haar oder Hirsutismus einhergehen. Charakteristisch für das SLOS sind wiederum über der Nasenwurzel lokalisierte kapilläre Hämangiome, ein kurzer Hals mit loser Nackenhaut, eine schmale Stirn sowie Gaumenspalten unterschiedlichen Schweregrades.

Vergleicht man die betroffenen Organsysteme miteinander, können beide Krankheitsbilder mit Herzfehlern, Anomalien des Urogenitaltraktes sowie Hörstörungen einhergehen. Darüber hinaus sind für das SLOS viele weitere kongenitale Fehlbildungen beschrieben wie endokrinologische Auffälligkeiten als Folge des Cholesterin-Mangels, gastrointestinale Komplikationen und respiratorische Malformationen. Typisch für das SLOS sind vor allem die mögliche Photosensitivität unterschiedlichen Ausmaßes und die Genitalfehlbildungen des männlichen Geschlechtes, die sich in Untervirilisierung bis hin zu Feminisierung der äußeren Genitale bei männlichem Karyotyp äußern.

Zwar lassen sich auch beim muskuloskelettalen System Parallelen wie Klino- und Brachydaktylie und Hypotonie in der frühen Kindheit zwischen beiden Syndromen aufzeigen, allerdings stellen sowohl (γ -förmige) Syndaktylien der zweiten und dritten Zehen, sowie postaxiale Polydaktylie Merkmale dar, die für das SLOS äußerst charakteristisch sind und somit einen entscheidenden Hinweis auf die Diagnose liefern können.

Das SLOS kann, wie das FAS auch, mit diversen neurologischen Anomalien vergesellschaftet sein. So sind für beide Krankheitsbilder strukturelle Anomalien wie die Unterentwicklung von Hirnanteilen, Myelinisierungsstörungen und gyrale Defekte sowie Krampfanfälle und Übererregbarkeit beschrieben.

Allerdings ist darüber hinaus ein vermindertes Temperatur- und Schmerzempfinden vor allem für FAS-Kinder typisch und im Zusammenhang des SLOS ist von einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber auditiven und visuellen Reizen sowie Holoprosenzephalie unterschiedlichen Ausmaßes die Rede.

Beide Syndrome gehen mit mentaler Retardierung, Entwicklungsverzögerungen und einem charakteristischen Verhaltensphänotypen einher. Für beide Syndrome sind darüber hinaus impulsive Kontrollstörungen, Schlafstörungen, Aggressivität,

selbstverletzendes Verhalten, autistisches Verhalten und defizitäre soziale Fähigkeiten beschrieben. Eine taktile Defensivität und Opisthokinese sind typische Merkmale für das SLOS.

Alles in allem sind beide Syndrome aufgrund der Vielzahl gemeinsamer Merkmale durchaus verwechselbar, allerdings ergeben sich bei näherer Betrachtung durchaus Hinweise auf das eine oder andere Krankheitsbild. Hinweise auf ein SLOS sind in diesem Zusammenhang die männlichen Genitalfehlbildungen, Photosensitivität, endokrinologische und gastrointestinale Anomalien, ein frühzeitiger Pubertätseintritt, kapilläre Hämangiome über der Nasenwurzel und Glabella, Gaumenspalten, ein kurzer Hals mit loser Nackenhaut, y-förmige Syndaktylie, postaxiale Polydaktylie, kleine, proximal platzierte Daumen, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber auditiven und visuellen Reizen, taktile Defensivität und Opisthokinese. Sobald der Verdacht auf ein SLOS geäußert ist, lässt sich die Diagnose mit dem Nachweis erhöhter Serumwerte für 7-DHC und dem Mutationsnachweis im DHCR7-Gen bestätigen.

6.21 Williams-Beuren-Syndrom (WBS)

6.21.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das Williams-Beuren-Syndrom ist ein sporadisch auftretendes, genetisches Krankheitsbild, das durch eine Mikrodeletion auf Chromosom 7 verursacht wird und in erster Linie durch ein typisches faziales Erscheinungsbild, kardiovaskuläre Fehlbildungen, Wachstumsanomalien, endokrine Anomalien, geistige Retardierung sowie ein charakteristisches Verhaltensprofil gekennzeichnet ist (Beuren, Apitz & Harmjanz, 1962; Jarvinen, Korenberg & Bellugi, 2013; Williams, Barratt-Boyes & Lowe, 1961).

Alternative Bezeichnungen sind Williams-Syndrom, Fanconi-Schlesinger-Syndrom, idiopathische Hyperkalzämie und Williams-Elfin-face-Syndrom.

Das WBS ist unter der MIM-Nummer 194050 gelistet.

6.21.2 Historie

Die ersten Beschreibungen des WBS waren insofern inkomplett als dass sie lediglich Hauptsymptome entsprechend der jeweiligen medizinischen Fachrichtung des Beobachters reflektierten (Morris, 1999). So berichteten Nephrologen und Endokrinologen von der idiopathischen infantilen Hyperkalzämie und Kardiologen vom Syndrom der supraavalvulären Aortenstenose (Morris, 1999). Forscher, die sich auf die fazialen Merkmale des Krankheitsbildes konzentrierten, nannten es Williams-Elfin-Face-Syndrom aufgrund der elfenähnlichen Gesichter der Kinder (Morris, 1999).

1952 beschreiben Fanconi et al. die für das WBS charakteristische chronisch idiopathische Hyperkalzämie (Fanconi, Girardet, Schlesinger, Butler & Black, 1952).

Schließlich wird das Syndrom nach dem neuseeländischen Kardiologen J.C.P. Williams und dem Göttinger Kardiologen Alois J. Beuren benannt, die das Syndrom 1961 beziehungsweise 1962 erstmals ausführlich beschreiben (Beuren et al., 1962; Williams et al., 1961).

1993 finden Ewart et al. heraus, dass es sich bei dem WBS um ein Mikrodeletionssyndrom handelt, sodass man seit dem die Diagnose durch genetische Testung bestätigen kann (Ewart et al., 1993).

6.21.3 Epidemiologie

In der Literatur finden sich verschiedene Angaben bezüglich der Häufigkeit des WBS. Eine norwegische Studie schätzt nach Auswertung zweier Erhebungen eine Prävalenz von 1/7500 für das WBS und betont darüber hinaus, dass diese Zahl als Minimalangabe zu betrachten ist und die Dunkelziffer aufgrund von nicht detektierten milden Fällen des WBS höher liegen mag (Stromm, Bjornstad & Ramstad, 2002). Somit ist das WBS eine der häufigeren erkennbaren genetischen Erkrankungen im Kindesalter.

Darüber hinaus stellen Stromm et al. (2002) fest, dass das WBS sechs Prozent aller Fälle genetisch bedingter mentaler Retardierung erklärt und somit eine häufige Ursache für mentale Retardierung darstellt. Mädchen und Jungen sind gleich häufig betroffen (Committee on Genetics, 2001).

6.21.4 Pathogenese

Ursache des WBS ist eine Deletion mehrerer benachbarter Gene auf dem langen Arm von Chromosom 7, weshalb in diesem Zusammenhang auch von einem Contiguous Gene-Syndrom die Rede ist (Bayes, Magano, Rivera, Flores & Perez Jurado, 2003; Merla, Ucla, Guipponi & Reymond, 2002). Fast alle Betroffenen (99 Prozent) haben eine 1,5 Megabasen große Deletion in der Region 7q11.23, die das Elastin-Gen (ELN) sowie 25 bis 30 weitere benachbarte Gene betrifft, was mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung dargestellt werden kann (Merla et al., 2002; Merla et al., 2006). Elastin ist ein wichtiger Bestandteil von elastischem Bindegewebe, das in vielen Organen vorkommt und eine Mutation im ELN-Gen mit konsekutiver Beeinträchtigung des Elastins erklärt einige der Charakteristika des WBS wie die fazialen Merkmale, die heisere Stimme, Blasen- und Darmdivertikel, kardiovaskuläre Anomalien und orthopädische Probleme (Committee on Genetics, 2001). Die Pathogenese anderer Symptome wie Hyperkalzämie, mentale Retardierung und das typische Verhaltensprofil ist dadurch allerdings nicht erklärbar (Committee on Genetics, 2001).

Das WBS folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, allerdings treten die meisten Fälle als Neumutation auf und nur gelegentlich wird das Krankheitsbild vererbt (Morris, 1999). Die Penetranz liegt bei 100 Prozent und die Expression der phänotypischen Merkmale ist variabel (Morris, 1999). Es bestehen Hinweise auf verschiedene Genotyp-Phänotyp-Korrelationen (Morris, 1999).

6.21.5 Symptomatik

Im Vordergrund der Symptomatik stehen die typischen fazialen Merkmale (100 Prozent), die aus der Genmutation resultierenden Herzfehler und Bindegewebsanomalien, mentale Retardierung (75 Prozent), die charakteristischen kognitiven Merkmale, das typische Verhaltensprofil (90 Prozent) sowie idiopathische Hyperkalzämie (15 Prozent) (Committee on Genetics, 2001; Morris, 1999).

Wachstum

Die Schwangerschaft ist häufig verlängert und die Neugeborenenperiode ist in 70 Prozent der Fälle geprägt von Fütterproblemen und Gedeihstörungen einschließlich einem gastroösophagealem Reflux, unkoordinierten Saug-Schluck-Bewegungen, Abneigung gegenüber fester Nahrung und Erbrechen (Morris, 1999). Koliken, die länger als vier Monate andauern, können Ausdruck des gastroösophagealen Reflux, chronischer Obstipation oder einer idiopathischen Hyperkalzämie sein (Morris, 1999).

Aufgrund einer gesteigerten taktilen Wahrnehmung, die mit der Ablehnung bestimmter Nahrungstexturen vergesellschaftet sein kann, stellt sich die Umstellung vom Stillen auf feste Nahrung häufig als schwierig dar (Van Borsel, Curfs & Fryns, 1997).

Betroffene sind, vor dem familiären Hintergrund betrachtet, klein und es existieren spezifische Wachstumskurven für Kinder mit einem WBS (Martin, Smith, Cole & Preece, 2007). Charakteristisch sind eine pränatale Wachstumsverzögerung, unzureichende Gewichtszunahme, unzureichend lineares Wachstum in den ersten vier Lebensjahren, in 75 Prozent normales lineares Wachstum während der weiteren Kindheit und ein kurzer Wachstumsschub während der Pubertät, die meistens eher früh beginnt, allerdings selten als Pubertas praecox im engeren Sinne (Partsch et al., 2002). Die durchschnittliche Erwachsenengröße der Betroffenen liegt unter der dritten Perzentile (Morris, 1999).

Kraniofaziale Merkmale

Die meisten Kinder mit einem WBS haben ein ähnliches, charakteristisches Gesicht (Morris, Demsey, Leonard, Dilts & Blackburn, 1988). Die fazialen Merkmale, die im

Kindesalter möglicherweise noch sehr subtil ausgeprägt sind, werden häufig im Laufe des Alters markanter (Committee on Genetics, 2001).

Merkmale, die in jedem Alter manifest sind, umfassen eine breite Stirn, bitemporale Enge, periorbitale Fülle, Iris stellata, Strabismus, eine kurze Nase, eine breite Nasenspitze, eine Mittelgesichtshypoplasie, ein langes Philtrum, volle Lippen, einen großen Mund, Malokklusion, Mikrognathie und große Ohrläppchen (Morris, 1999).

Jüngere Kinder zeigen einen Epikanthus, volle Wangen, und kleine, weit auseinander stehende Zähne, während Erwachsene typischerweise ein langes Gesicht und einen langen Hals mit hängenden Schulter aufweisen (Morris, 1999).

50 Prozent der Betroffenen sind weitsichtig oder schielen, wobei meist eine Esotropie, also ein Einwärtsschielen, beobachtet wird (Committee on Genetics, 2001; Kapp, von Noorden & Jenkins, 1995). Bei Erwachsenen sind Katarakte beschrieben (Cherniske et al., 2004).

Die Mehrheit (90 Prozent) zeigt eine erhöhte Geräuschempfindlichkeit und gibt eine Unbehaglichkeitsschwelle bei 20 Dezibel an (Gothelf, Farber, Raveh, Apter & Attias, 2006). Es gibt viele Berichte über Phonophobien (Levitin, Cole, Lincoln & Bellugi, 2005).

Darüber hinaus wird ein progressiver sensorineuraler Hörverlust beobachtet und von milder bis moderater Hörbeeinträchtigung sind 63 Prozent der Kinder und 92 Prozent der Erwachsenen betroffen (Gothelf et al., 2006). Ebenfalls ist bei Erwachsenen eine verstärkte Bildung von Cerumen festzustellen (Cherniske et al., 2004). Bei der Hälfte der Fälle wird eine chronische Otitis media beobachtet (Committee on Genetics, 2001).

Die meisten Betroffenen habe eine heisere oder tiefe Stimme, die durch Stimmbandanomalien als Folge des Elastinmangels erklärbar ist (Vaux, Wojtczak, Benirschke & Jones, 2003).

Dentale Probleme sind Mikrodontie, Schmelzhypoplasie und Malokklusion und in 40 Prozent der Fälle fehlt mindestens ein permanenter Zahn (Axelsson, Bjornland, Kjaer, Heiberg & Storhaug, 2003; Hertzberg, Nakisbendi, Needleman & Pober, 1994).



Abbildung 59: Klinische Befunde bei einem WBS I - Kleinkinder zeigen typischerweise einen Epikanthus, volle Wangen und kleine, weit auseinander stehende Zähne (A: Neugeborenes, B: Zehn Monate, C und D: 21 Monate) (Morris, 1999)



Abbildung 60: Faziale Merkmale bei einem WBS: breite Stirn, bitemporale Enge, periorbitale Fülle, Strabismus, kurze Nase, breite Nasenspitze, abgeflachte Wangenknochen, langes Philtrum, dicke Ober- und Unterlippen, großer Mund, Malokklusion, Mikrognathie und große Ohrfläppchen – links: sieben Jahre, Mitte links: zwölf Jahre, Mitte rechts und rechts: 16 Jahre (Morris, 1999)

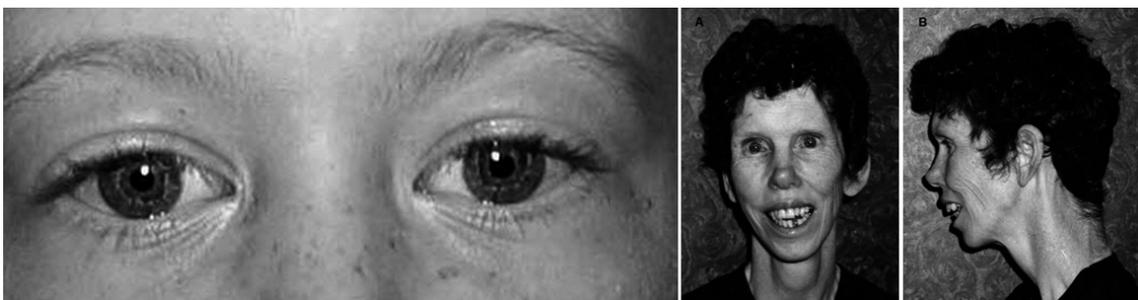


Abbildung 61: Klinische Befunde bei einem WBS II – Iris stellata mit weißlich sternförmigem Muster der Iris (links) – Hagere, eingefallene Erscheinung Erwachsener mit einem WBS, langes Gesicht, langer Hals, hängende Schultern (Morris, 1999)

Muskuloskelettale Anomalien

Hypotonie und Hypermobilität der Gelenke (90 Prozent) führen bei kleinen Kindern zum einen zu einer anormalen kompensatorischen Körperhaltung mit dem Ziel, Stabilität zu erreichen und zum anderen dazu, dass motorische Meilensteine verzögert erreicht werden (Morris, 1999). Kinder mit einem WBS laufen im Durchschnitt mit

zwei Jahren (Morris, 1999). Ältere Kinder und Erwachsene zeigen eine Hypertonie und gesteigerte tiefe Sehnenreflexe (Morris, 1999). Bei Erwachsenen wird eine allmähliche Verhärtung der Achillessehne und Oberschenkelmuskulatur beobachtet, die zu einem steifen, ungewöhnlichen Gangbild, Kyphose und Lordose bei Erwachsenen führt (Morris et al., 1988). Die Feinmotorik ist in allen Altersklassen beeinträchtigt (Morris, 1999).

Im Rahmen der Bindegewebsanomalien treten außerdem Inguinal- und Umbilikalhernien, Darm- und Blasendivertikel, Rektumprolaps und eine weiche lockere Haut auf (Morris, 1999).

Gelenkkontrakturen kommen bei der Hälfte der Betroffenen in allen Altersklassen vor und radioulnare Synostosen werden bei jedem fünften Kind beobachtet (Committee on Genetics, 2001).

Kardiovaskuläre Anomalien: Elastin-Arteriopathie

In bis zu 80 Prozent der Fälle resultiert aus der Mutation im ELN-Gen eine Elastin-Arteriopathie, die grundsätzlich das gesamte arterielle System betreffen kann, wobei das männliche Geschlecht oftmals schwerwiegender betroffen ist als das weibliche (Collins, Kaplan, Somes & Rome, 2010; Morris et al., 1988; Sadler et al., 2001).

Die häufigste Arteriopathie und die häufigste Ursache für Morbidität beim WBS ist die in 75 Prozent der Fälle auftretende supra-avalvuläre Aortenstenose, die sich im Laufe der Zeit verschlechtern kann, vor allem in den ersten fünf Lebensjahren (Collins et al., 2010). Wird diese nicht behandelt, führt der erhöhte arterielle Widerstand zu einer vermehrten Arbeit des Herzens, kardialer Hypertrophie und letztlich Herzversagen (Collins et al., 2010).

Eine periphere Pulmonalstenose ist in der frühen Kindheit üblich, bessert sich allerdings meist im weiteren Verlauf (Morris, 1999).

Betroffene bei denen eine supra-avalvuläre Aortenstenose in Kombination mit einer peripheren Pulmonalstenose vorliegt können eine biventrikuläre Hypertrophie und Hypertension entwickeln, was mit einem erhöhten Risiko für myokardiale Ischämie, Arrhythmien und plötzlichem Herztod einhergeht (Pham, Moller, Hills, Larson & Pyles,

2009). Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes liegt bei 1/1000 und ist somit 25 Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Wessel et al., 2004). Es werden außerdem QT-Zeit-Verlängerungen beobachtet (Keating, 1995).

Eine Verengung der thorakalen und abdominalen Aorta wird selten gesehen, kann allerdings schwer zu behandeln sein (Radford & Pohlner, 2000).

Hypertension ist bei bis zu 50 Prozent festzustellen, kann in jedem Alter auftreten und bei einer Nierenarterienstenose auch eine Sekundärkomplikation darstellen (Ingelfinger & Newburger, 1991; Morris et al., 1988).

Es sind einige Fälle von Mitralklappenprolaps und Aorteninsuffizienz beschrieben worden (Morris, Leonard, Dilts & Demsey, 1990).

Stenosen der Mesenterialarterien können abdominale Schmerzen verursachen (Morris, 1999).

Neurovaskuläre Anomalien kommen selten vor, können allerdings zu Schlaganfällen führen (Ardinger, Goertz & Mattioli, 1994).

Ventrikelseptumdefekte werden in zehn Prozent der Fälle beobachtet (Committee on Genetics, 2001).

Anomalien des Harntraktes

Folgende Merkmale werden bei Patienten mit einem WBS beobachtet: in 60 Prozent reduzierte Blasenkapazität und Detrusorüberaktivität, in jeweils 50 Prozent der Fälle Pollakisurie, Enuresis, Nierenarterienstenose und strukturelle Anomalien des Harntraktes, in 40 Prozent Blasendivertikel, chronische Harnwegsinfektionen bei 30 Prozent der Erwachsenen und in weniger als fünf Prozent Nephrokalzinose (Sammour, Gomes, Duarte, Trigo-Rocha & Srougi, 2006).

Kinder mit einem WBS sind durchschnittlich mit vier Jahren tagsüber trocken und die Hälfte der Kinder ist mit zehn Jahren auch nachts trocken (Morris, 1999).

Gastrointestinale Merkmale

Chronischer abdominaler Schmerz ist ein häufiges Symptom sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen mit einem WBS für den verschiedene Ursachen wie ein gastroösophagealer Reflux, Hiatushernien, Magengeschwüre, Gallensteinleiden, Darmdivertikel, Divertikulitis, ischämische Darmerkrankungen, chronische Obstipation und Somatisierung im Zusammenhang von Angsterkrankungen in Frage kommen (Morris, 1999).

Außerdem werden Darmdivertikel und Rektumprolaps beobachtet, die Ausdruck der Bindegewebsanomalien sind (Morris, 1999).

Die Prävalenz einer Divertikulitis ist sowohl bei Jugendlichen als auch Erwachsenen erhöht (Partsch et al., 2005; Stagi, Lapi, Chiarelli & de Martino, 2010).

Eine Studie zeigt, dass das WBS mit einem erhöhten Zöliakie-Risiko einherzugehen scheint (Giannotti et al., 2001).

Endokrine Anomalien

Endokrine Anomalien beinhalten Hyperkalziurie (30 Prozent), idiopathische Hyperkalzämie (15 bis 50 Prozent), Schilddrüsenunterfunktion (zehn Prozent), relativ frühes Einsetzen der Pubertät (50 Prozent) und bei Erwachsenen außerdem ein auffälliger oraler Glucose-Toleranz-Test sowie Diabetes mellitus (Cherniske et al., 2004). Adipositas tritt in 30 Prozent der Fälle auf (Committee on Genetics, 2001).

Hyperkalzämie kann zu Irritabilität, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und Muskelkrämpfen führen und tritt häufiger in der Kindheit auf, allerdings werden auch im Erwachsenenalter Anomalien im Kalzium- und Vitamin D-Haushalt beobachtet (Morris et al., 1990). Hyperkalziurie ist häufig und stellt eine Prädisposition für eine Nephrokalzinose dar (Committee on Genetics, 2001). Die Gründe für Anomalien im Kalziumhaushalt sind bislang ungeklärt. Kinder mit einem WBS sollten keine Multivitaminpräparate erhalten, da diese alle Vitamin D enthalten (Morris, 1999).

Neurologische Auffälligkeiten

Im Zusammenhang mit dem WBS werden verschiedene neurologische Auffälligkeiten beobachtet wie Mikroenzephalie, eine reduzierte graue Substanz vor allem in der Parietal- und Okzipitalregion und eine verstärkte Gyrierung (Jackowski et al., 2009). Außerdem kann eine verkleinerte hintere Schädelgrube in Kombination mit einem normal großen Kleinhirn zu einer Chiari-Malformation führen (Mercuri et al., 1997).

Kleinhirnzeichen, die bei Erwachsenen beobachtet werden, beinhalten Ataxie, Dysmetrie und Tremor (Pober & Morris, 2007).

Zentrale Hypotonie (80 Prozent) und periphere Hypertonie (50 Prozent) sind häufige Phänomene (Committee on Genetics, 2001).

Kognition und Verhalten

In 75 Prozent der Fälle liegt eine, in der Regel milde, geistige Behinderung vor (Morris, 1999). In fünf Prozent der Fälle sind die Kinder normal intelligent (Committee on Genetics, 2001). Bei fast allen Betroffenen (95 Prozent) liegt eine Entwicklungsverzögerung vor (Committee on Genetics, 2001).

Das kognitive Profil des WBS ist sehr markant und umfasst zum einen Stärken in den Bereichen verbales Kurzzeitgedächtnis und Sprache sowie zum anderen ein räumlich-visuelles Konstruktionsdefizit (Greer, Brown, Pai, Choudry & Klein, 1997). Es sind keine Geschlechtsunterschiede festgestellt worden und der IQ verändert sich auch nicht im Laufe der Zeit (Mervis, Kistler, John & Morris, 2012).

Betroffene können relativ gut lesen aber haben signifikante Schwierigkeiten in den Bereichen Mathematik, Schreiben und Zeichnen (Morris, 1999). Trotzdem sind Erwachsene meist in der Lage, einfache Addition durchzuführen (Morris, 1999).

Das Anpassungsverhalten korreliert bei Kindern mit ihrem IQ, wohingegen Erwachsene sich weniger anpassen können, als man auf Grundlage ihres IQ erwarten würde (Davies, Howlin & Udwin, 1997; Mervis et al., 2001). Diese Tatsache kann einem unabhängigen Leben im Wege stehen.

Die Persönlichkeit von Betroffenen ist in erster Linie gekennzeichnet durch eine generalisierte Angststörung (80 Prozent) sowie eine Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (70 Prozent) (Committee on Genetics, 2001).

Darüber hinaus sind überfreundliches Verhalten, Distanzlosigkeit und übermäßige Empathie typisch (Jarvinen et al., 2013). Weitere häufige Verhaltensprobleme sind Schwierigkeiten bei der sensorischen Verarbeitung, Perseveration, ungewöhnliche oder eingeschränkte Interessen, Schlafstörungen und in 80 Prozent spezifische Phobien (Dykens, 2003). Verglichen mit anderen Kindern sind Kinder mit einem WBS besonders gesellig und feinfühlig und können sich Gesichter gut merken (Klein-Tasman & Mervis, 2003). In 65 Prozent ist eine Aufmerksamkeitsstörung manifest und Angststörungen, in der Regel spezifische Phobien, kommen bei 57 Prozent der Betroffenen vor (Leyfer, Woodruff-Borden, Klein-Tasman, Fricke & Mervis, 2006).

Aufgrund ihrer vordergründigen Eloquenz werden Betroffene häufig als „Cocktail Party Personalities“ bezeichnet (Udwin & Yule, 1990).

Weitere Merkmale

Morris et al. stellen 1988 fest, dass Betroffene zu einem frühen Ergrauen der Haare neigen. Außerdem sind Schlafprobleme einschließlich verlängerter Einschlafzeiten und verringerter Schlaffeffizienz beschrieben (Goldman, Malow, Newman, Roof & Dykens, 2009; Mason, et al., 2011).

6.21.6 Diagnostik

Der erste Schritt der Diagnosestellung ist die klinische Verdachtsdiagnose, die angenommen wird, wenn verschiedene für das WBS typische Merkmale beobachtet werden wie kardiovaskuläre Anomalien, eine typische Fazies, Anomalien des Bindegewebes, geistige Behinderung, ein charakteristisches kognitives und Persönlichkeitsprofil, Wachstumsanomalien und endokrine Anomalien (Morris, 1999).

In der englischen Literatur existieren diagnostische Kriterien für das WBS, die als Diagnose-Scores die klinische Verdachtsdiagnose weiter untermauern können (Committee on Genetics, 2001; Preus, 1984; Sugayama, Leone, Chauffaille, Okay & Kim, 2007).

Der folgende Punktescore besteht aus den sechs Kategorien Wachstum, Verhalten und Entwicklung, faziale Merkmale, kardiovaskuläre Probleme, Bindegewebsanomalien und Kalziumwerte. Ist eine Mindestanzahl an Merkmalen pro Kategorie erfüllt, wird ein Punktwert vergeben. Die erreichten Punktwerte jeder Kategorie werden im Anschluss addiert, wobei ab einem Wert von drei Punkten eine molekulargenetische Untersuchung empfohlen wird.

Diagnostischer Score Williams-Beuren-Syndrom	Punkte
<u>1. Wachstum (3/5 = 1 Punkt)</u> <input type="checkbox"/> Schwangerschaftsdauer > 41 Wochen <input type="checkbox"/> Gedeihstörungen/Größe und Gewicht < 5. Perzentile <input type="checkbox"/> Erbrechen oder Gastroösophagealer Reflux <input type="checkbox"/> andauernde Koliken > 4 Monate <input type="checkbox"/> chronische Obstipation	_____
<u>2. Verhalten und Entwicklung (3/6 = 1 Punkt)</u> <input type="checkbox"/> übermäßig freundliche Persönlichkeit <input type="checkbox"/> Überempfindlichkeit gegenüber Geräuschen <input type="checkbox"/> Ängstlichkeit <input type="checkbox"/> Entwicklungsverzögerung oder mentale Retardierung <input type="checkbox"/> visuell-räumliche Probleme <input type="checkbox"/> verzögerter Spracherwerb gefolgt von exzessivem Reden	_____
<u>3. Faziale Merkmale (8/17 = 3 Punkte)</u> <input type="checkbox"/> bitemporale Enge <input type="checkbox"/> breite Stirn <input type="checkbox"/> Epikanthus oder flache Nasenwurzel <input type="checkbox"/> periorbitale Fülle <input type="checkbox"/> Strabismus (früher oder gegenwärtig) <input type="checkbox"/> Iris stellata <input type="checkbox"/> kurze Nase oder antevertierte Nasenlöcher <input type="checkbox"/> prominente Nasenspitze <input type="checkbox"/> volle Wangen <input type="checkbox"/> flache Wangenknochen <input type="checkbox"/> langes Philtrum <input type="checkbox"/> kleine Zähne mit vergrößerten Zahnzwischenräumen <input type="checkbox"/> Malokklusion <input type="checkbox"/> großer Mund <input type="checkbox"/> Mikrognathie <input type="checkbox"/> prominente Ohrläppchen	_____
<u>4.1 Kardiovaskuläre Probleme (1/2 = 5 Punkte)</u> <input type="checkbox"/> supra-avalvuläre Aortenstenose <input type="checkbox"/> periphere Pulmonalarterienstenose	_____
<u>4.2 Kardiovaskuläre Probleme (1/3 = 1 Punkt)</u> <input type="checkbox"/> anderer Herzfehler <input type="checkbox"/> Herzgeräusch <input type="checkbox"/> Hypertension	_____
<u>5. Bindegewebsanomalien (2/6 = 2 Punkte)</u> <input type="checkbox"/> heisere Stimme <input type="checkbox"/> langer Hals oder abfallende Schultern <input type="checkbox"/> Inguinalhernie <input type="checkbox"/> Bewegungseinschränkung der Gelenke oder lockere Gelenke <input type="checkbox"/> Darm- oder Blasendivertikel <input type="checkbox"/> Rektumprolaps	_____

6. Kalziumwerte (1/2 = 2 Punkte) () Hyperkalzämie () Hyperkalziurie	
Gesamtpunktzahl: <ul style="list-style-type: none"> • Score < 3: Diagnose Williams-Beuren-Syndrom ist unwahrscheinlich • Score ≥ 3: molekulargenetische Diagnostik sollte in Erwägung gezogen werden (FisH) • durchschnittlicher Score für das WBS lag bei 9 Punkten 	_____

Tabelle 21: Diagnose-Score für das WBS (Committee on Genetics, 2001)

Schließlich wird eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt, die im Falle eines Mutationsnachweises in der Williams-Beuren syndrome critical region die klinische Diagnose bestätigt (Morris, 1999).

Sobald die Diagnose eines WBS gesichert ist, sollte das Ausmaß des Krankheitsbildes festgestellt werden, wozu folgende Untersuchungen notwendig sind: eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung, Wachstumsevaluation, kardiologische Diagnostik einschließlich Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten, Echokardiogramm mit Doppler-Untersuchung und Elektrokardiogramm, Ultraschall von Blase und Nieren, Serumkonzentrationen von Blutharnstoff, Kreatinin und Kalzium, Urinuntersuchungen, Schilddrüsenfunktionstest, ophthalmologische und audiologische Untersuchung und schließlich eine umfassende Evaluation von Entwicklung und Verhalten einschließlich motorischer, sprachlicher, sozialer und kognitiver Fähigkeiten sowie möglicher Aufmerksamkeits-, Angst- und Anpassungsstörungen (Committee on Genetics, 2001).

Das WBS ist abzugrenzen von dem Krankheitsbild der isolierten supraavalvulären Aortenstenose, die zwar ebenfalls durch eine Mutation des ELN-Gens hervorgerufen und autosomal-dominant vererbt wird, allerdings im Gegensatz zum WBS neben den Bindegewebsanomalien mit *keinen* weiteren Symptomen einhergeht (Ewart et al., 1993; Morris & Mervis, 2000; Olson et al., 1993).

Weitere Differenzialdiagnosen, die ebenfalls mit Entwicklungsverzögerungen, Kleinwuchs, einer charakteristischen Fazies und angeborenen Herzfehlern einhergehen, sind neben dem Fetalen Alkohol-Syndrom das Noonan-Syndrom, das Mikrodeletionssyndrom 22q11, das Smith-Magenis-Syndrom und das Kabuki-Syndrom (Morris, 1999).

6.21.7 Therapie

Auch beim WBS existiert *keine* kurative Behandlung, weshalb sämtliche Therapiebemühungen symptomatisch orientiert sind.

Der Entwicklungsverzögerung sollte mit frühen Interventionsprogrammen, speziellen Bildungs- und Ausbildungsprogrammen begegnet werden, wobei empfohlene Interventionen Sprach-, Physio- und Ergotherapie, vor allem sensorische Integrationstherapie beinhalten (Morris, 1999).

Verhaltenstherapie und psychotropische Medikation sind häufig notwendig, um Verhaltensprobleme, insbesondere Aufmerksamkeits- und Angststörungen, positiv zu beeinflussen (Cherniske et al., 2004). In etwa der Hälfte der Fälle ist eine pharmakologische Therapie notwendig (Cherniske et al., 2004). Beruhigungstechniken können den Betroffenen außerdem helfen, mit ihrer Angst umzugehen (Morris, 1999).

20 bis 30 Prozent der supralvalvulären Aortenstenosen müssen operativ korrigiert werden und auch bei Mitralklappeninsuffizienz und Nierenarterienstenose ist eine Operation häufig notwendig (Bruno, Rossi, Thuer, Cordoba & Alday, 2003; Collins et al., 2010).

Eine Hypertension wird medikamentös, zum Beispiel mit Kalzium-Kanal-Blockern, therapiert (Bouchireb et al., 2010).

Die Therapie der Hyperkalzämie umfasst zunächst die Anpassung der Ernährung, wobei die Kalziumaufnahme nicht höher sein sollte als die täglich empfohlene Menge. Bleibt die Serumkalziumkonzentration erhöht, wird das über die Nahrung aufgenommene Kalzium weiter reduziert. Bringt auch das nicht den erhofften Erfolg, versucht man den Kalziumspiegel medikamentös mit oralen Steroiden oder intravenösen Bisphosphonaten (Pamidronat) zu senken (Cagle, Waguespack, Buckingham, Shankar & Dimeglio, 2004). Im Falle einer Nephrokalzinose und persistierender Hyperkalzämie ist an einen Nephrologen zu überweisen (Morris, 1999).

Weitere therapeutische Möglichkeiten umfassen eine Brillenversorgung bei Hyperopie, Okklusionstherapie oder Operation bei Strabismus, Anlage von Paukenröhrchen bei chronischer Otitis media, enge zahnärztliche und kieferorthopädische Betreuung im

Rahmen der dentalen Probleme, aggressive Therapie von Obstipation sowie Füttertherapie bei Fütterungsschwierigkeiten (Morris, 1999).

Gonadotropin-releasing-Hormon-Agonisten können bei frühem Pubertätsbeginn eingesetzt werden (Parsch et al., 2002).

Präventive Maßnahmen umfassen sportliche Betätigung und eine ausgeglichene Ernährung zur Vermeidung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus sowie Bewegungstherapie zur Vermeidung oder Verbesserung von Gelenkkontrakturen (Morris, 1999). Präoperativ sollten ein anästhesiologisches Konsil und ein EKG zur Detektion von Repolarisationsstörungen veranlasst werden (Morris, 1999).

Schließlich kommt der Verlaufskontrolle Betroffener eine große Bedeutung zu. Hierfür existieren verschiedene Leitlinien, denen zu entnehmen ist, in welchem zeitlichen Abstand welche Untersuchungen sinnvoll sind (Committee on Genetics, 2001).

6.21.8 Prognose

Die Prognose scheint in erster Linie von der Schwere und Operabilität der stenosierten Gefäße sowie dem sonstigen Ausmaß der Manifestationen des WBS und dem Grad der geistigen Retardierung abzuhängen.

Das Anpassungsverhalten und akademische Leistungen sind bei Erwachsenen häufig schlechter als man auf Grundlage ihres IQ erwarten würde (Udwin, Davies & Howlin, 1996).

Es werden soziale, emotionale und Verhaltensprobleme einschließlich schlechter sozialer Beziehungen, übertriebener Freundlichkeit, sozialer Enthemmung, zwanghaftem Verhalten und eigentümlicher Interessen sowie eine erhöhte Prävalenz von Angst und Ablenkbarkeit beobachtet (Udwin et al., 1996).

Howlin und Udwin (2006) werteten Fragebögen von 239 Familien aus, deren Angaben sich im Durchschnitt auf 30,6 Jahre alte Betroffene mit dem WBS bezogen und beobachteten eine weiterhin erhöhte Rate physischer Probleme sowie erhöhte Raten mentaler Gesundheitsprobleme. Bildung und Qualität einer Erwerbstätigkeit waren eher niedrig ebenso wie der Grad an Selbstständigkeit.

6.21.9 Gegenüberstellung: WBS und FAS

Stellt man dem FAS das WBS gegenüber, lassen sich einige Gemeinsamkeiten aber auch signifikante Unterschiede feststellen.

Beide Syndrome sind geprägt von Wachstumsanomalien und Fütterungsschwierigkeiten vor allem in der Neugeborenenperiode. Sowohl beim FAS als auch beim WBS bleibt ein Kleinwuchs bis in das Erwachsenenalter hinein bestehen.

Bei den kraniofazialen Merkmalen besteht der grundsätzliche Unterschied zwischen beiden Syndromen darin, dass sich die Merkmale beim FAS eher verflüchtigen, wohingegen sie beim WBS im Altersverlauf eher markanter werden.

Gemeinsamkeiten sind ein langes Philtrum, eine kurze Nase, nach ventral stehende Nasenlöcher, Epikanthus, Strabismus, kleine, weit auseinander stehende Zähne, Zahnschmelzhypoplasie, Mikrognathie, Mittelgesichtshypoplasie und eine auffällige Stirn, die beim FAS allerdings eher als vorgewölbt und beim WBS als breit beschrieben wird. Bedeutende Unterschiede sind die beim WBS vorkommenden vollen Lippen, eine Iris stellata, das Fehlen von permanenten Zähnen sowie die typische Erscheinung bei Erwachsenen, bei denen ein verlängertes Gesicht, ein langer Hals und eine hängende Schulterpartie zu einem hageren, eingefallenen Aussehen führen.

Auch im Bereich der Organsysteme sind deutliche Unterschiede festzuhalten. So steht beim WBS die Elastin-Arteriopathie als Folge der Genmutation, bei allen betroffenen Organen im Vordergrund.

Zwar weisen FAS-Kinder ebenfalls angeborene Herzfehler auf, allerdings handelt es sich hier in erster Linie um Septumdefekte, anders als beim WBS, bei dem der führende Herzfehler die supra-avalvuläre Aortenstenose ist und daneben zahlreiche weitere Gefäßstenosen wie eine periphere Pulmonalstenose, eine Nierenarterienstenose, Mesenterialarterienstenosen und neurovaskuläre Stenosen beschrieben sind. Folgeerscheinungen sind in diesem Zusammenhang eine kardiale Hypertrophie, Hypertension, Herzinsuffizienz, QT-Verlängerung und ein plötzlicher Herztod. Auch das Urogenitalsystem ist von den Bindegewebsanomalien beim WBS betroffen und zwar in Form von Blasendivertikeln. Sowohl beim FAS als auch beim WBS treten

Nierenfehlbildungen auf, wobei Genitalfehlbildungen für das WBS *nicht* beschrieben sind.

Des Weiteren können beide Syndrome mit Hörstörungen einhergehen, die im Falle des WBS oft Folge einer chronischen Otitis media sind.

Die für das WBS typische heisere oder tiefe Stimme kann bei der Differenzierung wegweisend sein.

Viele weitere Merkmale können außerdem einen entscheidenden Hinweis auf das Vorliegen eines WBS liefern: gesteigerte sensorische Wahrnehmung in Form von Abneigung gegenüber fester Nahrung und Geräuschempfindlichkeit, gastroenterologische Merkmale wie anhaltende Koliken, gastroösophagealer Reflux, Divertikel, Divertikulitis, Hernien, Übelkeit und Erbrechen, Rektumprolaps, chronische Obstipation und chronischer abdominaler Schmerz.

Auch endokrinologische Auffälligkeiten wie Hyperkalzämie und Hyperkalziurie werden beim FAS *nicht* beobachtet.

Im Bereich des muskuloskelettalen Systems sind für das WBS Hypermobilität der Gelenke, Kontrakturen und daraus resultierende Gangauffälligkeiten sowie eine weiche, lockere Haut beschrieben.

Neurologische Gemeinsamkeiten sind Mikroenzephalie und Übererregbarkeit, die sich beim WBS in gesteigerten Reflexen äußert. Unterschiede sind die Mikrogyrie beim FAS und die verstärkte Gyrierung beim WBS. Außerdem sind für das WBS eine Chiari-Malformation als Folge einer kleinen hinteren Schädelgrube bei normal großem Kleinhirn und Kleinhirnzeichen wie Ataxie, Dysmetrie und Tremor dokumentiert.

Vergleicht man Intelligenz und Verhalten sind parallele Merkmale eine mentale Retardierung, motorische Störungen, ein verzögerter Spracherwerb sowie Schlafstörungen, Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen, Angststörungen, zwanghaftes Verhalten, Distanzlosigkeit und Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen. Allerdings ist für das WBS eine übermäßig soziale Persönlichkeit mit überfreundlichem, geselligem und feinfühligem Verhalten typisch. Auch das kognitive

Profil mit gutem verbalen Kurzzeitgedächtnis, guten sprachlichen Fähigkeiten und räumlich-visuellem Konstruktionsdefizit ist für das WBS typisch.

Abschließend ist festzuhalten, dass trotz einiger Gemeinsamkeiten, beide Syndrome dennoch voneinander unterscheidbar sind. In diesem Zusammenhang stellen Hinweise auf ein WBS folgende Merkmale dar: die mit der Zeit deutlicher werdenden fazialen Merkmale (volle Lippen, periorbitale Fülle, längliche Gesichtsform Erwachsener), eine Iris stellata, eine hagere Statur Erwachsener mit langem Hals und hängender Schulterpartie, die Elastin-Arteriopathie mitsamt ihrer Auswirkungen auf die verschiedenen Organsysteme (vor allem supralvalvuläre Aortenstenose, weitere Gefäßstenosen, kardiale Hypertrophie, QT-Verlängerung, Herzinsuffizienz, Divertikel), fehlende Genitalfehlbildungen, eine typische heisere oder tiefe Stimme, eine gesteigerte sensorische Wahrnehmung (Abneigung gegenüber fester Nahrung und Geräuschempfindlichkeit), gastroenterologische Anomalien, Hyperkalzämie, Hypermobilität der Gelenke, Kontrakturen, ein ungewöhnliches Gangbild, weiche, lockere Haut, verstärkte Gyrierung, Chiari-Malformation und ein charakteristisches kognitives und Verhaltensprofil (Cocktail party-Persönlichkeit).

Mithilfe eines Mutationsnachweises im Elastin-Gen lässt sich die Diagnose eines WBS sichern.

6.22 3-M-Syndrom (3MS)

6.22.1 Definition, Einteilung, Klassifikation

Das 3-M-Syndrom ist ein sehr seltenes, autosomal-rezessives, genetisches Syndrom, das mit prä- und postnatalem proportionierten Kleinwuchs, fazialen Dysmorphien, charakteristischen radiologischen Befunden, normaler Intelligenz und männlichem Hypogonadismus einhergeht (Holder-Espinasse, 2002).

Das 3MS ist unter der MIM-Nummer 273750 gelistet.

Alternative Bezeichnungen sind Miller-McKusick-Malvaux-Syndrom, Dolichospondyle Dysplasie, Le-Merrer-Syndrom, Gloomy Face Syndrome und Yakut Short Stature Syndrome.

6.22.2 Historie

Die Bezeichnung 3MS leitet sich von den Initialen der als Erstbeschreiber geltenden Autoren Miller, McKusick und Malvaux ab, die 1975 einen entsprechenden Fall publizieren (Miller, McKusick, Malvaux, Temtamy & Salinas, 1975).

Allerdings scheinen Fuhrmann et al. bereits drei Jahre zuvor dasselbe Krankheitsbild beschrieben zu haben (Fuhrmann, Nagele, Gugler & Adili, 1972).

Le Merrer et al. diskutieren 1991 die Parallelen zwischen dem Gloomy Face Syndrome und dem 3MS, wobei 2005 bei beiden Syndromen eine Mutation im CUL7-Gen nachgewiesen wird und somit der Nachweis erbracht ist, dass es sich um ein und dasselbe Krankheitsbild handelt (Huber et al., 2005; Le Merrer, Brauner & Maroteaux, 1991).

Man geht davon aus, dass es sich bei der Dolichosponylen Dysplasie, die von Elliott et al. (2002) beschrieben wird, ebenfalls um die gleiche Krankheitsentität handelt. Die Dolichospondyle Dysplasie geht, abgesehen von einem Epikanthus und Hypertelorismus, mit einer normalen Fazies, grenzwertiger Intelligenz und radiologischen Merkmalen, die denen beim 3MS ähneln, einher (Elliott et al., 2002).

2005 kann die erste ursächliche Genmutation im CUL7-Gen identifiziert werden (Huber et al., 2005). 2009 folgt die Detektion einer Mutation im OSBL1-Gen (Hanson et al., 2009) und 2011 im CCDC8-Gen (Hanson et al., 2011).

6.22.3 Epidemiologie

Das 3MS ist ein sehr seltenes Krankheitsbild, wobei die Angaben bezüglich der Anzahl beschriebener Fälle zwischen 34 und weniger als 100 schwanken (Holder-Espinasse, 2002; Kunze, 2010). Die Prävalenz ist unbekannt.

6.22.4 Pathogenese

Es sind bisher Mutationen in drei verschiedenen Genen (CUL7, OSBL1 und CCDC8) detektiert worden, die für das 3MS ursächlich sind (Hanson et al., 2009; Hanson et al., 2011; Huber et al., 2005; Huber et al., 2009).

In der Mehrzahl der Fälle (77,5 Prozent) liegt eine Mutation im CUL7-Gen auf Chromosom 6p21.1 vor, in 16 Prozent eine Mutation im OSBL1-Gen auf Chromosom 2q35 und die Häufigkeit einer CCDC8-Mutation auf Chromosom 19q13.32 liegt wahrscheinlich unter fünf Prozent (Hanson et al., 2011; Huber, Munnich & Cormier-Daire, 2011). Da diese Gendefekte nicht alle Fälle des 3MS erklären können, wird eine weitere Lokus-Heterogenität angenommen (Huber et al., 2011).

Das 3MS folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang (Holder-Espinasse, 2002). Heterozygote Anlageträger können möglicherweise milde Merkmale des 3MS aufweisen (Garcia-Cruz & Cantu, 1979).

Das 3MS ist das einzige Krankheitsbild, das mit den drei identifizierten Mutationen assoziiert ist und bisher ist keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation beschrieben (Holder-Espinasse, 2002).

Das Erscheinungsbild des 3MS ähnelt dem der Yakuts, einer ostasiatischen Population im Nordosten Sibiriens, die eine „Homozygotie für eine Founder-Mutation im CUL7-Gen [aufweist]“ (Kunze, 2010).

6.22.5 Symptomatik

Wachstum

Das eindrücklichste Merkmal beim 3MS ist die ausgeprägte Wachstumsretardierung im Sinne eines prä- und postnatalen Minderwuchses, wobei die endgültige Körpergröße bei Betroffenen mit 120 bis 130 Zentimetern fünf bis sechs Standardabweichungen unter dem Mittelwert liegt (van der Wal, Otten, Brunner & van der Burgt, 2001).

Die verringerte Geburtsgröße, die zwischen 40 und 42 Zentimetern liegt, führt in Kombination mit einem normal großen Kopf zu einer disproportionierten Erscheinung (van der Wal et al., 2001).

Kraniofaziale Merkmale

Bei den Betroffenen treten bereits bei Geburt ein relativ großer Kopf, Dolichocephalie (Langschädel), ein dreieckiges Gesicht, eine Balkonstirn, Mittelgesichtshypoplasie, dichte Augenbrauen, Epikanthus medialis, Hypertelorismus, eine fleischige Nasenspitze, eine flache Nasenwurzel, ein langes Philtrum, antevertierte Nasenlöcher, ein prominenter Mund mit vollen Lippen und ein betontes Kinn auf (Al-Dosari et al., 2012; Holder-Espinasse, 2002). Die faziale Erscheinung kann von Patient zu Patient variieren (Marik, Marikova, Kuklik, Zemkova & Kozlowski, 2002; van der Wal et al., 2001).

Orodentale Befunde, die dokumentiert sind, umfassen einen prominenten Zwischenkiefer, eine hypoplastische Maxilla, einen hohen gebogenen Gaumen, eine in der Mitte zerfurchte Zunge, eine verzögerte Dentition, Zahnschmelzhypoplasie und Malokklusion (Temtamy et al., 2006).





Abbildung 62: Faziale Merkmale bei einem 3MS - verschiedene Patienten – Balkonstirn, relativ großer Kopf, dreieckiges Gesicht, Mittelgesichtshypoplasie, flacher Nasenrücken, flache Nasenwurzel, fleischige Nasenspitze, langes Philtrum, volle Lippen, prominentes Kinn (Al-Dosari et al., 2012)

Muskuloskelettales Anomalien

Die häufigsten skelettalen Befunde sind schlanke lange Röhrenknochen, ein reduzierter antero-posteriorer Durchmesser der Wirbelkörper und ein verzögertes Knochenalter (Badina et al., 2011).

Weitere Merkmale sind ein kurzer Nacken, ein prominenter Trapezius, Brustbeindeformitäten, ein kurzer Thorax, quadratische Schultern, Scapula alata, Hyperlordose, kurze Kleinfinger, prominente Fersen, Pes planus sowie Gelenkhypermobilität mit resultierender dislozierter Hüfte oder anderen dislozierten Gelenken (Badina et al., 2011; Holder-Espinasse, 2002).

Weitere charakteristische radiologische Befunde, die sich erst in der späteren Kindheit ausprägen, umfassen schlanke lange Röhrenknochen mit diaphysärer Konstriktion und aufgeweiteten Metaphysen, hohe Wirbelkörper, die sich mit der Zeit verkürzen, eine vordere Verkeilung von Brustwirbelkörpern, irreguläre Deckplatten der Wirbel, thorakale Kyphoskoliose, Spina bifida occulta, ein kleines Becken sowie ein breiter Thorax mit dünnen und horizontalen Rippen (Holder-Espinasse, 2002). In 56 Prozent liegt eine Vierfingerfurche vor (Kunze, 2010).

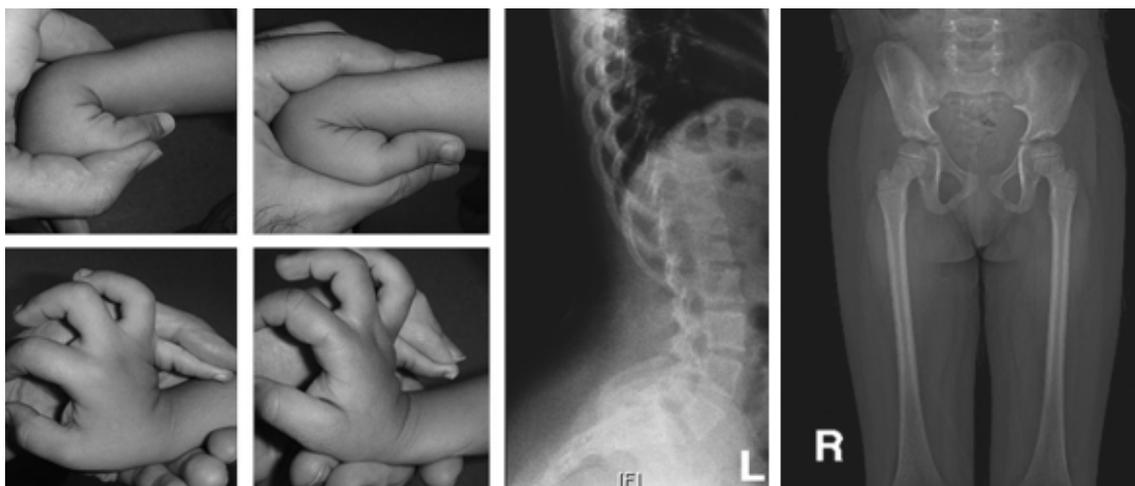


Abbildung 63: Klinische Befunde bei einem 3MS - Gelenkhypermobilität (links) und typische radiologische Befunde (rechts) wie sakrale Lordose, hohe Wirbelkörper und schlanke lange Röhrenknochen (Al-Dosari et al., 2012)

Männliche Infertilität

Betroffene durchlaufen meist eine normale Pubertät, allerdings sind Männer von Hypogonadismus mit kleinen Hoden, Azoospermie sowie Sub- oder Infertilität und gelegentlich Hypospadie betroffen (van der Wal et al., 2001). Die weibliche Gonadenfunktion ist *nicht* beeinträchtigt (Holder-Espinasse, 2002).

Kognition und Verhalten

Das 3MS geht mit einer normalen Intelligenz einher und es sind *keine* Verhaltensauffälligkeiten beschrieben (Kunze, 2010).

Weitere Merkmale

Selten kommen intrazerebrale Aneurysmen vor (Holder-Espinasse, Irving & Comier-Daire, 2011).

6.22.6 Diagnostik

Die Diagnose eines 3MS sollte bei Vorliegen eines niedrigen Geburtsgewichtes, Wachstumsretardierung, einer charakteristischen Fazies und typischen radiologischen Befunden (siehe folgende Tabelle), die allerdings unspezifisch sind und in den ersten beiden Lebensjahren noch fehlen können, in Betracht gezogen werden (Holder-Espinasse, 2002).

<u>schlanke lange Röhrenknochen</u> mit diaphysärer Konstriktion und aufgeweiteten Metaphysen
<u>Wirbelkörper</u> hoch ausgeprägt mit reduziertem anterior-posterioren und transvesalen Durchmesser, v.a. in der Lumbalregion, Verkürzung der Wirbelkörper im weiteren Verlauf, vordere Verkeilung von Brustwirbelkörpern, irreguläre Deckplatten, thorakale Kyphoskoliose, Spina bifida occulta
<u>Beckenknochen</u> klein ausgeprägt, v.a. Os pubis und Os ischii, aufgeweitete Darmbeinschaukel, kleine Foramina obturatoria, ggf. kurzer Oberschenkelhals
<u>Thorax</u> breit ausgeprägt, mit dünnen, horizontalen Rippen
<u>Knochenalter</u> leicht verzögert
<u>weitere Befunde</u> Dolichocephalie, abgeflachte Sutura coronalis, verringertem Intraorbitalabstand, Dysplasie des Ellenbogens, verkürzte Ulna, Pseudo-Epiphyse des zweiten Metakarpalknochens, Klinodaktylie der Kleinfinger, dislozierte Hüfte, prominenter Talus

Tabelle 22: Radiologische Befunde bei einem 3MS (Holder-Espinasse, 2002)

Eine molekulargenetische Testung ist angebracht, wenn die Diagnose klinisch nicht gesichert werden kann, wobei zunächst auf die am häufigsten vorkommende Mutation CUL7, bei negativem Ergebnis auf OBSL1 und zuletzt auf CCDC8 getestet wird (Holder-Espinasse, 2002).

Sobald die Diagnose gestellt ist, sollte weitere abklärende Diagnostik durchgeführt werden, um das individuelle Ausmaß des Krankheitsbildes feststellen und angemessen therapieren zu können.

Im Rahmen der Langzeitbeobachtung sollte alle sechs bis 12 Monate das Wachstum kontrolliert und auf Standard-Perzentilenkurven eingetragen werden mit besonderem Augenmerk auf die Wachstumsgeschwindigkeit (Holder-Espinasse, 2002).

Im Falle schwerwiegender Gelenkhypermobilität sollte der Patient einer orthopädischen Diagnostik zugeführt werden, um eine mögliche Arthritis-Entwicklung frühzeitig erkennen zu können (Holder-Espinasse, 2002).

Männliche Patienten sollten bezüglich ihrer Gonadenfunktion zum Zeitpunkt der Pubertät beim Endokrinologen vorstellig werden mit Evaluation der Gonadotropine und Testosteron (Holder-Espinasse, 2002).

Anlagetragerschaftstests für Verwandte und im Rahmen der Pränataldiagnostik sind möglich, wenn die krankheitsverursachende Mutation beim Betroffenen identifiziert werden konnte (Holder-Espinasse, 2002).

Pränataler Ultraschall kann bei Betroffenen eine Wachstumsverlangsamung aller Knochen darstellen, allerdings lassen sich die typischen skelettalen Befunde erst postnatal nachweisen (Holder-Espinasse, 2002).

Eine intrauterine Wachstumsretardierung ist ein unspezifisches Merkmal, weshalb das 3MS von anderen Fehlbildungssyndromen, die ebenfalls mit diesem Merkmal vergesellschaftet sind, abgegrenzt werden muss. Differenzialdiagnosen des 3MS sind das Silver-Russell-Syndrom, das Dubowitz-Syndrom, das Floating-Harbor-Syndrom, das SHORT-Syndrom und das Fetale Alkohol-Syndrom (Holder-Espinasse, 2002; Kunze, 2010)

6.22.7 Therapie

Sämtliche Therapiemöglichkeiten sind beim 3MS symptomatisch orientiert, da eine kurative Behandlung *nicht* existiert.

Gegebenenfalls kann eine operative Knochenverlängerung durchgeführt werden. Hilfsmittel und an die Größe der Betroffenen angepasste Gegenstände des täglichen Gebrauches sind zu beschaffen.

Eine Behandlung mit Wachstumshormonen ist bei nachgewiesenem Mangel an Wachstumshormonen indiziert, die Behandlung von Kindern mit normalen Serumspiegeln ist experimentell und sollte in spezialisierten Zentren erfolgen (Holder-Espinasse, 2002).

Eine endokrinologische Therapie sollte auch im Zusammenhang mit dem männlichen Hypogonadismus erfolgen (Kunze, 2010).

6.22.8 Prognose

Die Endgröße liegt fünf bis sechs Standardabweichungen unter dem Mittelwert (van der Wal et al., 2001), männliche Betroffene sind meist unfruchtbar, es liegt eine normale Intelligenz vor und im weiteren Verlauf scheinen vor allem die orthopädischen Merkmale Einfluss auf die Lebensqualität zu haben.

6.22.9 Gegenüberstellung: 3MS und FAS

Zwar gilt das FAS als Differentialdiagnose des 3MS, allerdings werden im Folgenden verschiedene Merkmale aufgezeigt, die eine Differenzierung relativ leicht möglich machen.

Auch wenn in beiden Fällen eine intrauterine Wachstumsretardierung und Kleinwuchs vorliegen, ist eine Unterscheidung bereits anhand der Körpergröße möglich. Zum einen ist der Minderwuchs beim FAS *dysproportioniert* und beim 3MS *proportioniert* und zum anderen sind Patienten mit einem 3MS deutlich kleiner. Sicherlich ist die Körpergröße beim FAS ebenfalls kleiner als die der Normalbevölkerung (62 Prozent liegen unterhalb der 50. Perzentile), allerdings liegen nur 30 Prozent der Erwachsenen tatsächlich unter der dritten Perzentile und weisen somit einen Kleinwuchs im engeren Sinne auf (Löser, Bierstedt & Blum, 1999). Beim 3MS liegt die Endgröße dagegen fünf bis sechs Standardabweichungen unter dem Mittelwert.

Fütterungsschwierigkeiten kommen ausschließlich beim FAS vor.

Beide Syndrome können mit kraniofazialen Dysmorphien wie einem langen Philtrum, antevertierten Nasenlöchern, Hypertelorismus, Epikanthus, Zahnschmelzhypoplasie, verzögerter Dentition, hohem Gaumen, Mikrognathie, Mittelgesichtshypoplasie und vorgewölbter Stirn einhergehen. Unterschiede sind schmale Lippen, Mikrozephalie und schütterere Augenbrauen als Merkmale des FAS und volle Lippen, ein relativ großer Kopf und dichte Augenbrauen, als Merkmale des 3MS. Ein dreieckiges Gesicht, eine fleischige Nasenspitze und ein betontes Kinn sind nur für das 3MS beschrieben. Fehlbildungen und Fehlstellungen der Ohren, ophthalmologische Anomalien, Auffälligkeiten der Haare und Organanomalien werden dagegen beim FAS, *nicht* aber beim 3MS beobachtet.

Charakteristisch für das 3MS ist ein männlicher Hypogonadismus mit Sub- oder Infertilität, wohingegen die Fertilität beim FAS *nicht* beeinträchtigt ist.

Vergleicht man die Beteiligung des muskuloskelettalen Systems, können beide Syndrome mit Deformitäten der Wirbelsäule, anormalen Handfurchen und kurzen Kleinfingern einhergehen, darüber hinaus weisen aber beide Syndrome zusätzlich weitere Auffälligkeiten auf, die beim jeweils anderen nicht zu finden sind.

Für das FAS beschrieben sind Klino- und Kamptodaktylie, muskuläre Hypotonie, vermindertes subkutanes Fettgewebe und Hypo- und Dysplasie der Nägel. Das 3MS geht auf der anderen Seite mit typischen radiologischen Auffälligkeiten wie schlanken langen Röhrenknochen, Wirbelkörper-, Thorax-, Schulter- und Rippenanomalien und Gelenkhypermobilität einher.

Schlussendlich ist das 3MS im Gegensatz zum FAS mit normaler Intelligenz und normalem Verhalten assoziiert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das FAS und das 3MS aufgrund einer Reihe ähnlicher Merkmale durchaus verwechselbar sind, in diesem Zusammenhang Charakteristika wie ein *proportionierter*, ausgeprägter Kleinwuchs, fehlende Fütterungsschwierigkeiten, volle Lippen, ein relativ großer Kopf, dichte Augenbrauen, eine dreieckige Gesichtsform, eine fleischige Nasenspitze, ein betontes Kinn, Dolichocephalie, normale Ohrmorphe, fehlende ophthalmologische Anomalien, fehlende Organfehlbildungen, männlicher Hypogonadismus mit Sub- oder Infertilität, typische muskuloskelettale Anomalien (Wirbelkörper-, Thorax-, Schulter- und Rippenanomalien und Gelenkhypermobilität), normale Intelligenz und normales Verhalten jedoch entscheidende Hinweise auf ein 3MS liefern können. Mit dem Nachweis einer Mutationen in einem der Gene CUL7, OBSL1 oder CCDC8 lässt sich die Verdachtsdiagnose eines 3MS sichern.

7 Zusammenfassung

Tabelle 23 (siehe Anhang) listet die beschriebenen 22 Differenzialdiagnosen mitsamt ihrer Häufigkeiten, Ursachen und Diagnosemöglichkeiten auf. Daneben sind Gemeinsamkeiten und Unterschiede aufgeführt, wobei besonders typische Merkmale für das jeweilige Krankheitsbild fett gedruckt sind.

Der Großteil der Differenzialdiagnosen des FAS geht mit einer Wachstumsretardierung einher und nur bei vier der beschriebenen Krankheitsbilder (BPES, FGS, MDS22q11, ODDD) ist eine normale Körpergröße die Regel. Beim ASS kann der Kleinwuchs in der Pubertät zudem oftmals partiell aufgeholt werden. Allerdings lohnt es sich, an dieser Stelle genauer hinzusehen, da sich die Art der Wachstumsretardierung in vielen Fällen von der für das FAS typischen prä- und postnatalen Wachstumsretardierung mit niedrigem Geburtsgewicht und disproportioniertem Kleinwuchs unterscheidet. So gehen sechs der beschriebenen Krankheitsbilder (ASS, CS, FHS, KS, NS, RTS) mit einem normalen pränatalen Wachstum und einem sich erst postnatal manifestierenden Kleinwuchs einher. In anderen Fällen liegt ein proportionierter Kleinwuchs und kein, wie er für das FAS beschrieben ist, disproportionierter Kleinwuchs vor (FHS, GD, HHS, SRS). Schließlich ist die Frage, wie stark der Kleinwuchs ausgeprägt ist. Zum Beispiel sind Betroffene mit einem SRS und einem 3MS meist deutlich kleiner als Betroffene mit einem FAS.

Alle beschriebenen Krankheitsbilder gehen mit kraniofazialen Dysmorphien einher und jedes einzelne teilt mit dem FAS zumindest einzelne Merkmale. Auffälligkeiten, die auch für viele der anderen Erkrankungen beschrieben sind, umfassen in absteigender Reihenfolge Mikrognathie (21), Anomalien der Ohren (tief stehend, nach hinten rotiert und/oder dysplastisch) (15), einen hohen Gaumen (14), Ptose (13), Hypertelorismus (13), antevertierte Nares (13), Mikrozephalie (12), Epikanthus (12), eine prominente Stirn (10), antimongoloide Lidachsen (9), ein flaches Mittelgesicht (9), schmale Lippen (8) und Blepharophimose (8). Diese Merkmale sind, wie auch ophthalmologische und dentale Anomalien, die bei 19 beziehungsweise zwölf der 22 Krankheitsbilder vorkommen, unspezifisch und können für sich alleine keinen richtungsweisenden Hinweis darstellen. Ein langes und flaches Philtrum, das als eines der sensitivsten Merkmale für ein FAS gilt, kann auch im Rahmen eines ASS, BPES, CdLS, DS, einer

GD, einer KD, eines PPS, SLOS, WBS und 3MS vorkommen. Ein Telekanthus kommt dagegen nur beim BPES und beim SS vor. Vier Krankheitsbilder gehen mit relativer oder absoluter Makrozephalie einher (ASS, FGS, KD, SRS) und für zwei Krankheitsbilder ist sowohl eine Mikro- als auch Makrozephalie beschrieben (ODDD, SS). Wie beim FAS verflüchtigen sich die fazialen Merkmale auch beim FHS, beim NS und beim SRS im Laufe des Alters. Beim CdLS, beim FS und beim PPS bleiben sie dagegen lebenslang erhalten und beim HHS, KS, MDS22q11 und WBS werden sie im Verlauf sogar noch markanter. Faziale Spaltbildungen sind für das FAS untypisch und werden bei zehn der beschriebenen Krankheitsbilder regelmäßig beobachtet (ASS, CS, CdLS, DS, KS, KD, MDS22q11, ODDD, PPS, SLOS). Auch ophthalmologische und dentale Anomalien kommen bei fast allen Krankheitsbildern vor.

Die überwiegende Mehrheit der beschriebenen Differenzialdiagnosen geht, wie das FAS auch, mit Hörstörungen einher, allerdings sind diese beim CS sehr viel schwerwiegender ausgeprägt, sodass die Betroffenen oftmals taub sind. Das ASS, BPES, FHS, HSS, RTS, SRS und das 3MS sind dagegen in der Regel *nicht* mit Beeinträchtigungen des Hörvermögens vergesellschaftet.

Auch organische Auffälligkeiten wie kardiale und urogenitale Anomalien, die beim FAS vorkommen können, sind unspezifische Merkmale. Das BPES, die ODDD und das 3MS gehen dagegen in der Regel mit *keinen* Organanomalien einher. Auch beim FHS, bei der GD und beim SS kommen selten kardiale und urogenitale Anomalien vor. Des Weiteren fehlen beim ASS meist Nierenfehlbildungen und beim WBS genitale Anomalien. Darüber hinaus gehen einige Krankheitsbilder mit weiteren Auffälligkeiten einher, wie zum Beispiel gastrointestinalen, respiratorischen, kutanen, endokrinologischen, immunologischen, lymphatischen und hämatologischen Anomalien, die für das FAS *nicht* beschrieben sind. So ist das DS beispielweise mit Ekzemen und Photosensitivität assoziiert, das FS mit gastrointestinalen Atresien, das HSS mit einer Hautatrophie und das NS mit einer Dysplasie der Lymphgefäße.

Auch das muskuloskelettale System ist bei allen beschriebenen Krankheitsbildern betroffen und Merkmale wie Klinobrachydaktylie, Kamptodaktylie, anormale Handfurchen, Hüftanomalien, Synostosen, Skoliose und muskuläre Hypotonie sind sehr häufig, sodass auch diese bei der Differenzierung wenig hilfreich sind. Bei anderen

Erkrankungen kommen wiederum Merkmale vor, die für das FAS nicht beschrieben sind wie Syndaktylie (zum Beispiel beim ASS), Polydaktylie (zum Beispiel beim CS), gravierende Reduktionsmissbildungen (CdLS), Verkürzung und Verbiegung der langen Röhrenknochen (KD) und viele weitere. Beim BPES ist das muskuloskelettale System dagegen *nicht* betroffen.

Zuletzt sollte eruiert werden, ob und in welchem Ausmaß neurologische Anomalien, geistige Retardierung und Verhaltensauffälligkeiten vorliegen. Das ASS, das BPES, die GD, das HSS, das NS, das SS und das 3MS gehen in den meisten Fällen mit einer normalen Intelligenz einher und beim ASS, beim BPES, beim FHS, bei der GD, beim HSS, beim KS, bei der KD, beim NS, beim SS und beim SRS fehlen in der Regel primäre strukturelle neurologische Anomalien. Betroffene mit einem CS, einem CdLS oder einem RTS sind dagegen mental meist deutlich gravierender betroffenen. Verhaltensauffälligkeiten, die für viele der Krankheitsbilder immer wieder beschrieben werden, umfassen aggressives, zwanghaftes, selbstverletzendes, hyperaktives Verhalten, Autismus, Aufmerksamkeits- und Angststörungen, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen und Impulsivität. Das BPES, die GD, das HHS, die ODDD, das SS, das SRS und das 3MS gehen normalerweise ohne Verhaltensauffälligkeiten einher.

Neben diesen zahlreichen unspezifischen Merkmalen, die für sich allein gesehen zwar keine Argumentationsbasis für das eine oder andere Krankheitsbild darstellen können, in Kombination allerdings möglicherweise als Indizien für eine Verdachtsdiagnose herangezogen werden können, sind viele der beschriebenen Differenzialdiagnosen mit charakteristischen Merkmalen assoziiert, die, wenn sie beim jeweiligen Betroffenen manifest sind, richtungsweisend sein können. Tabelle 23 stellt diese Charakteristika dar.

8 Diskussion

Zuallererst sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die vorliegende Arbeit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

Neben den 22 dargestellten genetisch bedingten Differenzialdiagnosen mag es weitere genetische Krankheitsbilder geben, die mit dem FAS verwechselbar sind. Außerdem sollte man sich vor Augen führen, dass genetische Erkrankungen lediglich ein Mosaikstück der Gesamtheit aller Differenzialdiagnosen des FAS darstellen. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl an Morbiditäten anderer Genese, die einem FAS-ähnlichen klinischen Bild zu Grunde liegen können. Dabei können sowohl kindliche, mütterliche als auch exogene Faktoren zum Tragen kommen.

Die S3-Leitlinie bietet einen Überblick über weitere Differenzialdiagnosen des FAS. An dieser Stelle sei darauf aufmerksam gemacht, dass das Feingold-Syndrom, das durch eine Mutation des MYCN-Gens in der Chromosomenregion 2p23-24 verursacht wird, in den S3-Leitlinien fälschlicherweise als Trisomie 9 bezeichnet wird. Allerdings stellen das Feingold-Syndrom und die Trisomie 9 zwei unterschiedliche Krankheitsbilder dar.

Grundsätzlich ist es auch möglich, dass eine Differenzialdiagnose des FAS neben diesem als Komorbidität existent ist. Dies kann den Diagnoseprozess zusätzlich verkomplizieren.

Was dem Kliniker letztlich bleibt, ist, sich bewusst zu machen, dass das Spektrum der Differenzialdiagnosen des FAS ebenso vielfältig ist, wie das FAS selbst und dass es sich nicht bei jedem klinischen Fall, der den Anschein eines FAS erweckt, um ein FAS handeln muss.

Wenn die Verdachtsdiagnose eines FAS im Raum steht, eine pränatale Alkoholexposition jedoch nicht gesichert werden kann, ist eine sorgfältige Diagnostik, bei der auch weitere in Frage kommende Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden, unerlässlich, um in erster Linie dem Kind eine angemessene Therapie zuteilwerden zu lassen und darüber hinaus der Mutter mit einem irrtümlichen Verdacht kein Unrecht zu tun.

Im Zweifelsfall können Untersuchungen wie eine Chromosomenanalyse, zerebrale Bildgebung, röntgenologische Bildgebung der Extremitäten und Laboruntersuchungen sinnvoll sein.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind keine Diagnoseinstrumente etabliert, die die Diagnose eines FAS bei fehlenden körperlichen Merkmalen und fehlender Alkoholanamnese der Mutter zweifelsfrei sichern können. Daher müssen auf dem Gebiet der Forschung weiterhin Bemühungen getätigt werden, um in Zukunft auch betroffene Kinder zu detektieren, bei denen die physischen Symptome fehlen.

Letztlich kommt der Sensibilisierung der Gesellschaft und der Aufklärung der Schwangeren über die Folgen einer pränatalen Alkoholexposition eine maßgebliche Bedeutung zuteil. Es bleibt zu hoffen, dass durch engagierte Präventionsarbeit die Prävalenz des FAS dauerhaft gesenkt und das FAS alsbald als Hauptursache für mentale Retardierung abgelöst wird.

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung
ARBD	Alcohol Related Birth Defects
ARND	Alcohol Related Neuro-developmental Disorder
ASS	Aarskog-Scott-Syndrom
Ät	Ätiologie
AV-Kanal	Atrio-Ventrikular-Kanal
BPES	Blepharophimosis-Ptoisis-Epikantus-inversus-Syndrom
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
CdLS	Cornelia-de-Lange-Syndrom
CS	CHARGE-Syndrom
Dg	Diagnostik
DS	Dubowitz-Syndrom
DT10q	Distale Trisomie 10q
Epi	Epidemiologie
FAE	Fetale Alkoholeffekte
FAS	Fetales Alkohol-Syndrom
FASD	Fetal Alcohol Spectrum Disorder
FGS	FG-Syndrom
FHS	Floating-Harbor-Syndrom
FS	Feingold-Syndrom
GD	Geleophysische Dysplasie
ggf.	gegebenenfalls
HSS	Hallermann-Streiff-Syndrom
HWS	Halswirbelsäule
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems (10th edition)
i.d.R.	in der Regel
IQ	Intelligenzquotient
KD	Kampomele Dysplasie
KS	Kabuki-Syndrom

MDS	Miller-Dieker-Syndrom
MDS22q11	Mikrodeletions-Syndrom 22q11
MIM	Mendelian Inheritance in Man – Datenbank, in der Gene des Menschen und deren Mutationen erfasst sind
NS	Noonan-Syndrom
ODDD	Okulodentodigitale Dysplasie
PPS	Peters-Plus-Syndrom
RC6	Ring-Chromosom 6
RTS	Rubinstein-Taybi-Syndrom
SLOS	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
SRS	Silver-Russell-Syndrom
SS	SHORT-Syndrom
T18	Trisomie 18
v.a.	vor allem
WBS	Williams-Beuren-Syndrom
ZNS	zentrales Nervensystem
15qDS	Chromosom 15q-Duplikations-Syndrom
3MS	3-M-Syndrom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kraniofaziale Merkmale beim FAS I.....	13
Abbildung 2: Kraniofaziale Merkmale beim FAS II.....	13
Abbildung 3: Kraniofaziale Merkmale beim FAS III.....	14
Abbildung 4: Ring-Chromosom 6.....	42
Abbildung 5: Faziale Merkmale bei einem ASS.....	47
Abbildung 6: Klinische Befunde bei einem ASS.....	49
Abbildung 7: Hauptmerkmale bei einem BPES.....	56
Abbildung 8: Faziale Merkmale bei einem BPES.....	58
Abbildung 9: Prä- und postoperativer Zustand bei einem BPES.....	61
Abbildung 10: Faziale Merkmale bei einem CS I.....	69
Abbildung 11: Faziale Merkmale beim einem CS II.....	70
Abbildung 12: Anomalien des Außenohrs bei einem CS.....	70
Abbildung 13: Faziale Merkmale beim CdLS.....	89
Abbildung 14: Spektrum der Extremitätenfehlbildungen beim CdLS.....	90
Abbildung 15: Faziale Merkmale beim DS.....	101
Abbildung 16: Faziale Merkmale beim FS.....	114
Abbildung 17: Digitale Anomalien beim FS.....	115
Abbildung 18: Klinische Befunde bei einer MED12-Mutation.....	123
Abbildung 19: Digitale Anomalien beim FGS.....	124
Abbildung 20: Faziale Merkmale beim FHS.....	133
Abbildung 21: Digitale Befunde beim FHS.....	134
Abbildung 22: Faziale Merkmale bei einer GD.....	144
Abbildung 23: Radiologische Befunde bei einer GD I.....	145
Abbildung 24: Radiologische Befunde bei einer GD II.....	145
Abbildung 25: Faziale Merkmale bei einem HSS I.....	155
Abbildung 26: Faziale Merkmale bei einem HSS II.....	155
Abbildung 27: Orodentale Anomalien bei einem HSS.....	156
Abbildung 28: Faziale Merkmale bei einem KS I.....	169
Abbildung 29: Faziale Merkmale bei einem KS II.....	169
Abbildung 30: Fingerpolster bei einem KS („fingertip pads“)......	171
Abbildung 31: Neugeborenes mit einer KD.....	184

Abbildung 32: KD I.....	185
Abbildung 33: KD II	185
Abbildung 34: Röntgenologische Befunde bei einer KD).....	186
Abbildung 35: Akampomele Kampomele Dysplasie	187
Abbildung 36: Faziale Merkmale bei einem MDS22q11 I	198
Abbildung 37: Faziale Merkmale bei einem MDS22q1 II.....	199
Abbildung 38: Faziale Merkmale bei einem NS I.....	214
Abbildung 39: Faziale Merkmale bei einem NS II	214
Abbildung 40: Weitere Befunde bei einem NS	217
Abbildung 41: Dentale Anomalien bei einer ODDD	225
Abbildung 42: Faziale Merkmale bei einer ODDD.....	226
Abbildung 43: Digitale Anomalien bei einer ODDD.....	227
Abbildung 44: PPS	237
Abbildung 45: Peters-Anomalie	238
Abbildung 46: Skelettale Merkmale bei einem PPS	240
Abbildung 47: Faziale Merkmale bei einem RTS	250
Abbildung 48: Dentale Anomalien bei einem RTS.....	251
Abbildung 49: Orodentale Anomalien bei einem RTS	251
Abbildung 50: Digitale Anomalien bei einem RTS	252
Abbildung 51: Klinische Befunde bei einem SS I.....	264
Abbildung 52: Klinische Befunde bei einem SS II	264
Abbildung 53: Faziale Merkmale bei einem SRS	276
Abbildung 54: Skelettale Anomalien bei einem SRS.....	277
Abbildung 55: Klinisches Spektrum bei einem SLOS	290
Abbildung 56: Muskuloskelettale Anomalien bei einem SLOS	291
Abbildung 57: Genitale Anomalien bei einem SLOS	292
Abbildung 58: Weitere Befunde bei einem SLOS	295
Abbildung 59: Klinische Befunde bei einem WBS I	307
Abbildung 60: Faziale Merkmale bei einem WBS.....	307
Abbildung 61: Klinische Befunde bei einem WBS II.....	307
Abbildung 62: Faziale Merkmale bei einem 3MS	323
Abbildung 63: Klinische Befunde bei einem 3MS.....	324

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzialdiagnosen des FAS.....	5
Tabelle 2: Einteilung des FAS nach Majewski	21
Tabelle 3: 4-Digit-Diagnostic-Code	22
Tabelle 4: Dysmorphiemerkmale genetischer Syndrome im Vergleich zum FAS	30
Tabelle 5: Organfehlbildungen genetischer Syndrome im Vergleich zum FAS	31
Tabelle 6: Weitere Pathologika bei einem FAS	32
Tabelle 7: Diagnosekriterien für ein ASS, modifiziert.....	51
Tabelle 8: Hauptkriterien des CS und ihre Häufigkeiten	76
Tabelle 9: Nebenkriterien des CS und ihre Häufigkeiten.....	77
Tabelle 10: Obligate und fakultative Merkmale für die Diagnose DS	106
Tabelle 11: Hauptmerkmale des HSS und ihre Häufigkeiten	152
Tabelle 12: Weitere Merkmale des HSS	153
Tabelle 13: Röntgenologische Merkmale bei einem HSS.....	159
Tabelle 14: Haupt- und Nebenmerkmale des KS	175
Tabelle 15: Punktescore Mutation KMT2D-Gen	176
Tabelle 16: Diagnosekriterien für eine KD	190
Tabelle 17: Diagnosekriterien für das NS	218
Tabelle 18: Häufige Symptome bei 49 Patienten mit einem PPS	234
Tabelle 19: Klinische Merkmale und deren Häufigkeiten bei einem SS	262
Tabelle 20: SLOS-Score.....	297
Tabelle 21: Diagnose-Score für das WBS.....	314
Tabelle 22: Radiologische Befunde bei einem 3MS	325
Tabelle 23: Differenzialdiagnosen des FAS.....	XIV

Literaturverzeichnis

1. Aalfs, C., Hoovers, J., Nieste-Otter, M., Mannens, M., Hennekam, R. & Leschot, N. (1995). Further delineation of the partial proximal trisomy 10q syndrome. *Journal of medical genetics* (32/12), S. 968-971.
2. Aarskog, D. (1970). A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *The Journal of pediatrics* (77/5), S. 856-61.
3. Aarskog, D., Ose, L., Pande, H. & Eide, N. (1983). Autosomal dominant partial lipodystrophy associated with Rieger anomaly, short stature, and insulinopenic diabetes. *American journal of medical genetics* (15/1), S. 29-38.
4. Abadie, V., Wiener-Vacher, S., Morisseau-Durand, M., Poree, C., Amiel, J., Amanou, L., et al. (2000). Vestibular anomalies in CHARGE syndrome: investigations on and consequences for postural development. *European journal of pediatrics* (159/8), S. 569-574.
5. Abdelrahman, A. & Conn, R. (2009). Eye Abnormalities in Fetal Alcohol Syndrome. *The Ulster medical journal* (78/3), S. 164-165.
6. Abraham, E., Altiok, H. & Lubicky, J. (2004). Musculoskeletal manifestations of Russell-Silver syndrome. *Journal of pediatric orthopedics* (24/5), S. 552-564.
7. Abu-Amero, S., Monk, D., Frost, J., Preece, M., Stanier, P. & Moore, G. (2008). The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *Journal of medical genetics* (45/4), S. 193-199.
8. Adam, M. & Hudgins, L. (2005). Kabuki syndrome: a review. *Clinical genetics* (67/3), S. 209-219.
9. Adam, M., Hudgins, L. & Hannibal, M. (1. 09. 2011, überarbeitet 16.05.2013). Kabuki Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>

10. Ahmad, A., Amalfitano, A., Chen, Y., Kishnani, P., Miller, C. & Kelley, R. (1999). Dubowitz syndrome: a defect in the cholesterol biosynthetic pathway? *American journal of medical genetics* (86/5), S. 503-504.
11. Ala-Mello, S. & Peippo, M. (2004). The first Finnish patient with the Floating-Harbor syndrome: the follow-up of eight years. *American journal of medical genetics. Part A* (130/3), S. 317-319.
12. Ala-Mello, S. & Peippo, M. (1996). Two more diagnostic signs in the Floating-Harbor syndrome. *Clinical dysmorphology* (5/1), S. 85-88.
13. Albanese, A. & Stanhope, R. (1997). GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Hormone research* (48/4), S. 173-177.
14. Al-Dosari, M., Al-Shammari, M., Shaheen, R., Faqeih, E., Alghofely, M., Boukai, A., et al. (2012). 3M syndrome: an easily recognizable yet underdiagnosed cause of proportionate short stature. *The Journal of pediatrics* (161/1), S. 139-145.
15. Al-Fifi, S., Teebi, A. & Shevell, M. (1996). Autosomal dominant Russell-Silver syndrome. *American journal of medical genetics* (61/1), S. 96-97.
16. Allali, S., Le Goff, C., Pressac-Diebold, I., Pfennig, G., Mahaut, C., Dagoneau, N., et al. (2011). Molecular screening of ADAMTSL2 gene in 33 patients reveals the genetic heterogeneity of geleophysic dysplasia. *Journal of medical genetics* (48/6), S. 417-421.
17. Allanson, J. (1987). Noonan syndrome. *Journal of medical genetics* (24/1), S. 9-13.
18. Allanson, J., Hall, J., Hughes, H., Preus, M. & Witt, R. (1985). Noonan syndrome: the changing phenotype. *American journal of medical genetics* (21/3), S. 507-514.
19. Al-Nemri, A., Kilani, R., Salih, M. & Al-Ajlan, A. (2000). Embryonal rhabdomyosarcoma and chromosomal breakage in a newborn infant with

- possible Dubowitz syndrome. *American journal of medical genetics* (92/2), S. 107-110.
20. Amano, K., Ishiguchi, M., Aikawa, T., Kimata, M., Kishi, N., Fujimaki, T., et al. (2012). Cleft lip in oculodentodigital dysplasia suggests novel roles for connexin43. *Journal of dental research* (91/7 Suppl), S. 38S-44S.
21. Amiel, J., Attiee-Bitach, T., Marianowski, R., Cormier-Daire, V., Abadie, V., Bonnet, D., et al. (2001). Temporal bone anomaly proposed as a major criteria for diagnosis of CHARGE syndrome. *American journal of medical genetics* (99/2), S. 124-127.
22. Aminabadi, N., Pourkazemi, M., Oskouei, S. & Jamali, Z. (2010). Dental management of oculodentodigital dysplasia: a case report. *Journal of oral science* (52/2), S. 337-342.
23. Ammann, A., Wara, D., Cowan, M., Barrett, D. & Stiehm, E. (1982). The DiGeorge syndrome and the fetal alcohol syndrome. *American journal of diseases of children* (136/10), S. 906-908.
24. Anderson, J., Viskochil, D., O'Gorman, M. & Gonzales, C. (2002). Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome: a pilot study. *American journal of medical genetics* (113/1), S. 15-19.
25. Angle, C. (1954). Congenital bowing and angulation of long bones. *Pediatrics* (13/3), S. 257-268.
26. Anstey, A. (2001). Photomedicine: lessons from the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Journal of photochemistry and photobiology* (62/3), S. 123-127.
27. Anyane-Yeboa, K., Mackay, C., Taterka, P., Merkrebs, A. & Allendorf, D. (1983). Cleft lip and palate, corneal opacities and profound psychomotor retardation. A newly recognized genetic syndrome? *The Cleft palate journal* (20/3), S. 246-250.

28. Aoki, Y., Niihori, T., Narumi, Y., Kure, S. & Matsubara, Y. (2008). The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Human mutation* (29/8), S. 992-1006.
29. Arai, Y., Wakabayashi, Y., Pak, K. & Tomoyoshi, T. (1988). Horseshoe kidney in Russell-Silver syndrome. *Urology* (31/4), S. 321-323.
30. Aramaki, M., Udaka, T., Kosaki, R., Makita, Y., Okamoto, N., Yoshihashi, H., et al. (2006). Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *The Journal of pediatrics* (148/3), S. 410-414.
31. Ardinger, R., Goertz, K. & Mattioli, L. (1994). Cerebrovascular stenoses with cerebral infarction in a child with Williams syndrome. *American journal of medical genetics* (51/3), S. 200-202.
32. Armstrong, L., Abd El Moneim, A., Aleck, K., Aughton, D., Baumann, C., Braddock, S., et al. (2005). Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *American journal of medical genetics. Part A* (132/3), S. 265-272.
33. Asseidat, I. & Kaufman, L. (2009). Ocular abnormalities in Floating-Harbor syndrome. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for* (13/2), S. 218-220.
34. Assumpcao, F., Santos, R., Rosario, M. & Mercadante, M. (1999). Brief report: autism and Aarskog syndrome. *Journal of autism and developmental disorders* (29/2), S. 179-181.
35. Astley, S. (2004). *Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders: the 4-digit-diagnostic code, 3rd edn.* Seattle: University of Washington Publication.
36. Astley, S. & Clarren, S. (1995). A fetal alcohol syndrome screening tool. *Alcoholism, clinical and experimental research* (19/6), S. 1565-1571.
37. Atchaneeyasakul, L., Linck, L., Connor, W., Weleber, R. & Steiner, R. (1998). Eye findings in 8 children and a spontaneously aborted fetus with RSH/Smith-

- Lemli-Opitz syndrome. *American journal of medical genetics* (80/5), S. 501-505.
38. Aubertin, G., Kriek, M. & Lesnik Oberstein, S. (8.10.2007, überarbeitet 18.02.2011). Peters Plus Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1464/>
39. Axelsson, S., Bjornland, T., Kjaer, I., Heiberg, A. & Storhaug, K. (2003). Dental characteristics in Williams syndrome: a clinical and radiographic evaluation. *Acta odontologica Scandinavica* (61/3), S. 129-136.
40. Azcona, C. & Stanhope, R. (2005). Hypoglycaemia and Russell-Silver syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* (18/7), S. 663-670.
41. Azurdia, R., Anstey, A. & Rhodes, L. (2001). Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *The British journal of dermatology* (144/1), S. 143-145.
42. Badina, A., Pejcin, Z., Odent, T., Buzescu, A., Huber, C., Cormier-Daire, V., et al. (2011). Hip dislocation in 3-M syndrome: risk of misdiagnosis. *Clinical dysmorphology* (20/2), S. 114-116.
43. Banakar, M., Kudlur, N. & George, S. (2009). Fetal alcohol spectrum disorder (FASD). *Indian journal of pediatrics* (76/11), S. 1173-1175.
44. Bankier, A., Keith, C. & Temple, I. (1995). Absent iris stroma, narrow body build and small facial bones: a new association or variant of SHORT syndrome? *Clinical dysmorphology* (4/4), S. 304-312.
45. Barkovich, A., Koch, T. & Carrol, C. (1991). The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Annals of neurology* (30/2), S. 139-146.

46. Barnard, A., Hamersma, H., de Villiers, J. & Beighton, P. (1981). Intracranial calcification in oculodento-osseous dysplasia. *South African medical journal* (59/21), S. 758-762.
47. Barnea-Goraly, N., Menon, V., Krasnow, B., Ko, A., Reiss, A. & Eliez, S. (2003). Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *The American journal of psychiatry* (160/10), S. 1863-1869.
48. Barr, A., Grabow, J., Matthews, C., Grosse, F., Motl, M. & Opitz, J. (1971). Neurologic and psychometric findings in the Brachmann-De Lange syndrome. *Neuropädiatrie* (3/1), S. 46-66.
49. Barrucand, D., Benradi, C. & Schmitt, J. (1978). Syndrome de Francois. A propos de deux cas. *Revue d'oto-neuro-ophtalmologie* (50/3), S. 305-326.
50. Bartholdi, D., Krajewska-Walasek, M., Ounap, K., Gaspar, H., Chrzanowska, K., Ilyana, H., et al. (2009). Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *Journal of medical genetics* (46/3), S. 192-197.
51. Bartholdi, D., Roelfsema, J., Rapadia, F., Breuning, M., Niedrist, D., Hennekam, R., et al. (2007). Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. *Journal of medical genetics* (44/5), S. 327-333.
52. Bartsch, O., Kress, W., Kempf, O., Lechno, S., Haaf, T. & Zechner, U. (2010). Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (152/9), S. 2254-2261.
53. Bartsch, O., Rasi, S., Delicado, A., Dyack, S., Neumann, L., Seemanova, E., et al. (2006). Evidence for a new contiguous gene syndrome, the chromosome 16p13.3 deletion syndrome alias severe Rubinstein-Taybi syndrome. *Human genetics* (120/2), S. 179-186.

54. Basile, E., Villa, L., Selicorni, A. & Molteni, M. (2007). The behavioural phenotype of Cornelia de Lange Syndrome: a study of 56 individuals. *Journal of Intellectual Disability Research* (51/9), pp. 671-681.
55. Bassett, A. & Chow, E. (1999). 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biological psychiatry* (46/7), S. 882-891.
56. Bassett, A., Chow, E., Husted, J., Weksberg, R., Caluseriu, O., Webb, G., et al. (2005). Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (138/4), S. 307-313.
57. Bassett, A., McDonald-McGinn, D., Devriendt, K., Digilio, M., Goldenberg, P., Habel, A., et al. (2011). Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics* (159/2), S. 332-339.e1.
58. Battaglia, A. (2008). The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet journal of rare diseases* (3), S. 30.
59. Battaglia, A., Chines, C. & Carey, J. (2006). The FG syndrome: report of a large Italian series. *American journal of medical genetics. Part A* (140/19), S. 2075-2079.
60. Battaglia, A., Gurrieri, F., Bertini, E., Bellacosa, A., Pomponi, M., Paravatou-Petsotas, M., et al. (1997). The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology* (48/4), S. 1081-1086.
61. Battaile, K., Battaile, B., Merkens, L., Maslen, C. & Steiner, R. (2001). Carrier frequency of the common mutation IVS8-1G>C in DHCR7 and estimate of the expected incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Molecular genetics and metabolism* (72/1), S. 67-71.
62. Baty, B., Blackburn, B. & Carey, J. (1994). Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *American journal of medical genetics* (49/2), S. 175-188.

63. Bauer, P., Wippold, F., Goldin, J. & Lusk, R. (2002). Cochlear implantation in children with CHARGE association. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* (128/9), S. 1013-1017.
64. Bayes, M., Magano, L., Rivera, N., Flores, R. & Perez Jurado, L. (2003). Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *American journal of human genetics* (73/1), S. 131-151.
65. Bearden, C., van Erp, T., Monterosso, J., Simon, T., Glahn, D., Saleh, P., et al. (2004). Regional brain abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: association with cognitive abilities and behavioral symptoms. *Neurocase* (10/3), S. 198-206.
66. Beck, B. & Fenger, K. (1985). Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome. *Acta paediatrica Scandinavica* (74/5), S. 765-769.
67. Beckinsale, P., Sullivan, T., Wong, V. & Oley, C. (2003). Blepharophimosis: a recommendation for early surgery in patients with severe ptosis. *Clinical & experimental ophthalmology* (31/2), S. 138-142.
68. Belohradsky, B., Egger, J., Meiswinkel, M., Knoop, M., Weiss, M. & Sauer, O. (1988). Das Dubowitz-Syndrom. *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde* (57), S. 145-184.
69. Benko, S., Fantes, J., Amiel, J., Kleinjan, D., Thomas, S., Ramsay, J., et al. (2009). Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nature genetics* (41/3), S. 359-364.
70. Ben-Salem, S., Hertecant, J., Al-Shamsi, A., Ali, B. & Ali-Gazali, L. (2013). Novel mutations in ADAMTSL2 gene underlying geleophysic dysplasia in families from United Arab Emirates. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, S. [Epub ahead of print].
71. Bentires-Alj, M., Kontaridis, M. & Neel, B. (2006). Stops along the RAS pathway in human genetic disease. (12/3), S. 283-285.

72. Bergman, J., Janssen, N., Hoefsloot, L., Jongmans, M., Hofstra, R. & van Ravenswaaij-Arts, C. (2011). CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *Journal of medical genetics* (48/5), S. 334-342.
73. Bergmann, R., Spohr, H. & Dudenhausen, J. (2006). *Alkohol in der Schwangerschaft - Häufigkeit und Folgen*. München: Urban & Vogel GmbH.
74. Berney, T., Ireland, M. & Burn, J. (1999). Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Archives of disease in childhood* (81/4), pp. 333-336.
75. Bernstein, V. & Denno, L. (2005). Repetitive behaviors in CHARGE syndrome: differential diagnosis and treatment options. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 232-239.
76. Berthold, F., Fuhrmann, W. & Lampert, F. (1987). Fatal aplastic anaemia in a child with features of Dubowitz syndrome. *European journal of pediatrics* (146/6), S. 605-607.
77. Beuren, A., Apitz, J. & Harmjanz, D. (1962). Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* (26), S. 1235-1240.
78. Bialer, M., Penchaszadeh, V., Kahn, E., Libes, R., Krigsman, G. & Lesser, M. (1987). Female external genitalia and müllerian duct derivatives in a 46,XY infant with the smith-lemli-Opitz syndrome. *American journal of medical genetics* (28/3), S. 723-731.
79. Binder, G., Grathwol, S., von Loeper, K., Blumenstock, G., Kaulitz, R., Freiberg, C., et al. (2012). Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *The Journal of pediatrics* (161/3), S. 501-505.
80. Binder, G., Seidel, A., Martin, D., Schweizer, R., Schwarze, C., Wollmann, H., et al. (2008). The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (93/4), S. 1402-1407.

81. Bingham, P., Zimmerman, R., McDonald-McGinn, D., Driscoll, D., Emanuel, B. & Zackai, E. (1997). Enlarged Sylvian fissures in infants with interstitial deletion of chromosome 22q11. *American journal of medical genetics* (74/5), S. 538-543.
82. Bish, J. N., Ding, L., Ferrante, S. & Simon, T. (2004). Thalamic reductions in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Neuroreport* (15/9), S. 1413-1415.
83. Bitoun, P., Timsit, J., Trang, H. & Benady, R. (1992). A new look at the management of the oculo-mandibulo-facial syndrome. *Ophthalmic paediatrics and genetics* (13/1), S. 19-26.
84. Blake, K. & Prasad, C. (2006). CHARGE syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* (1), S. 34.
85. Blake, K., Davenport, S., Hall, B., Hefner, M., Pagon, R., Williams, M., et al. (1998). CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clinical pediatrics* (37/3), S. 159-173.
86. Blake, K., Kirk, J. & Ur, E. (1993). Growth in CHARGE association. *Archives of disease in childhood* (68/4), S. 508-509.
87. Blake, K., Russell-Eggitt, I., Morgan, D., Ratcliffe, J. & Wyse, R. (1990). Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Archives of disease in childhood* (65/2), S. 217-223.
88. Blaumeiser, B., Oehl-Jaschkowitz, B., Borozdin, W. & Kohlhase, J. (2008). Feingold syndrome associated with two novel MYCN mutations in sporadic and familial cases including monozygotic twins. *American journal of medical genetics. Part A* (146/17), S. 2304-2307.
89. Bloch-Zupan, A., Stachtou, J., Emmanouil, D., Arveiler, B., Griffiths, D. & Lacombe, D. (2007). Oro-dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (143/6), S. 570-573.

90. Blodi, F. (1957). Developmental anomalies of the skull affecting the eye. *A.M.A. archives of ophthalmology* (57/4), S. 593-610.
91. Blough, R., Petrij, F., Dauwerse, J., Milatovich-Cherry, A., Weiss, L., Saal, H., et al. (2000). Variation in microdeletions of the cyclic AMP-responsive element-binding protein gene at chromosome band 16p13.3 in the Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (90/1), S. 29-34.
92. Bögershausen, N. & Wollnik, B. (2013). Unmasking Kabuki syndrome. *Clinical genetics* (83/3), S. 201-211.
93. Bonioli, E. & Bellini, C. (1992). Rubinstein-Taybi syndrome and pheochromocytoma. *American journal of medical genetics* (44/3), S. 386.
94. Bonioli, E., Bellini, C., Senes, F., Palmieri, A., Di Stadio, M. & Pinelli, G. (1993). Slipped capital femoral epiphysis associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *Clinical genetics* (44/2), S. 79-81.
95. Boog, G., Le Vaillant, C. & Joubert, M. (2005). Prenatal sonographic findings in Peters-plus syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* (25/6), S. 602-606.
96. Borck, G., Redon, R., Sanlaville, D., Rio, M., Prieur, M., Lyonnet, S., et al. (2004). NIPBL mutations and genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome. *Journal of medical genetics* (41/12), S. e128.
97. Bottani, A., Orrico, A., Galli, L., Karam, O., Haenggeli, C., Ferey, S., et al. (2007). Unilateral focal polymicrogyria in a patient with classical Aarskog-Scott. *American journal of medical genetics. Part A* (143/19), S. 2334-2338.
98. Bottner, F., Sandmann, C., Semik, M., Ramm, O., Winkelmann, W. & Liljenqvist, U. (2005). Chylothorax after surgery for thoracic deformity in Noonan syndrome. *Orthopedics* (28/1), S. 71-73.
99. Bouchireb, K., Boyer, O., Bonnet, D., Brunelle, F., Decramer, S., Landthaler, G., et al. (2010). Clinical features and management of arterial hypertension in

- children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation* (25/2), S. 434-438.
- 100.Brachmann, W. (1916). Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbogen, sowie anderen Abnormalitäten (Zwerghaftigkeit, Halsrippen, Behaarung). *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung* (84), S. 225.
- 101.Braddock, S., Lachman, R., Stoppenhagen, C., Carey, J., Ireland, M., Moeschler, J., et al. (1993). Radiological features in Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (47/7), S. 1006-1013.
- 102.Briault, S., Odent, S., Lucas, J., Le Merrer, M., Turleau, C., Munnich, A., et al. (1999). Paracentric inversion of the X chromosome [inv(X)(q12q28)] in familial FG syndrome. *American journal of medical genetics* (86/2), S. 112-114.
- 103.Briault, S., Villard, L., Rogner, U., Coy, J., Odent, S., Lucas, J., et al. (2000). Mapping of X chromosome inversion breakpoints [inv(X)(q11q28)] associated with FG syndrome: a second FG locus [FGS2]? *American journal of medical genetics* (95/2), S. 178-181.
- 104.Briscioli, V., Florida, G., Rossi, E., Selicorni, A., Lalatta, F. & Zuffardi, O. (1993). Trisomy 10qter confirmed by in situ hybridisation. *Journal of medical genetics* (30/7), S. 601-603.
- 105.Brock, K., Mathiason, M., Rooney, B. & Williams, M. (2003). Quantitative analysis of limb anomalies in CHARGE syndrome: correlation with diagnosis and characteristic CHARGE anomalies. *American journal of medical genetics. Part A* (123/1), S. 111-121.
- 106.Brodsky, M., Keppen, L., Rice, C. & Ranells, J. (1990). Ocular and systemic findings in the Aarskog (facial-digital-genital) syndrome. *American journal of ophthalmology* (109/4), S. 450-456.

107. Brodsky, M., Whiteside-Michel, J. & Merin, L. (1996). Rieger anomaly and congenital glaucoma in the SHORT syndrome. *Archives of ophthalmology* (114/9), S. 1146-1147.
108. Brown, D. (2005). CHARGE syndrome "behaviors": challenges or adaptations? *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 268-272.
109. Bruce, S., Hannula-Jouppi, K., Peltonen, J., Kere, J. & Lipsanen-Nyman, M. (2009). Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (94/2), S. 579-587.
110. Bruckheimer, E. & Abrahamov, A. (1993). Russell-Silver syndrome and Wilms tumor. *The Journal of pediatrics* (122/1), S. 165-166.
111. Bruner, J. & Hsia, Y. (1990). Prenatal findings in Brachmann-de Lange syndrome. *Obstetrics and gynecology* (65/5 Pt 2), S. 966-968.
112. Brunner, H. & Winter, R. (1991). Autosomal dominant inheritance of abnormalities of the hands and feet with short palpebral fissures, variable microcephaly with learning disability, and oesophageal/duodenal atresia. *Journal of medical genetics* (28/6), S. 389-394.
113. Bruno, E., Rossi, N., Thuer, O., Cordoba, R. & Alday, L. (2003). Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome. *Cardiology in the young* (13/6), S. 532-536.
114. Budarf, M., Konkle, B., Ludlow, L., Michaud, D., Li, M., Yamashiro, D., et al. (1995). Identification of a patient with Bernard-Soulier syndrome and a deletion in the DiGeorge/velo-cardio-facial chromosomal region in 22q11.2. *Human molecular genetics* (4/4), S. 763-766.
115. Bundesministerium für Gesundheit. (2013). Abgerufen am 24. 10 2013 von <http://drogenbeauftragte.de/drogen-und-sucht/alkohol/alkohol-und-schwangerschaft.html>

116. Bundesministerium für Gesundheit (2013). Abgerufen am 1.12.2013 von <http://drogenbeauftragte.de/presse/pressemitteilungen/2012-04/erste-leitlinie-zur-diagnose-von-fas.html>
117. Burd, L., Deal, E., Rios, R., Adickes, E., Wynne, J. & Klug, M. (2007). Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders. *Congenital heart disease* (2/4), S. 250-255.
118. Burke, L. & Jones, M. (1995). Kabuki syndrome: underdiagnosed recognizable pattern in cleft palate patients. *The Cleft palate-craniofacial journal* (32/1), S. 77-84.
119. Buttiker, V., Wojtulewicz, J. & Wilson, M. (2000). Imperforate anus in Feingold syndrome. *American journal of medical genetics* (92/3), S. 166-169.
120. Butts, S. (2008). The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (73/3), S. 343-350.
121. Caffey, J. (1947). Prenatal bowing and thickening of tubular bones, with multiple cutaneous dimples in arms and legs; a congenital syndrome of mechanical origin. *American journal of diseases of children* (74/5), S. 543-562.
122. Cagle, A., Waguespack, S., Buckingham, B., Shankar, R. & Dimeglio, L. (2004). Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully. *Pediatrics* (114/4), S. 1091-1095.
123. Camera, G., Centa, A., Pozzolo, S. & Camera, A. (1993). Peters'-Plus syndrome with agenesis of the corpus callosum: report of a case and confirmation of autosomal recessive inheritance. *Clinical dysmorphology* (2/4), S. 317-321.
124. Carles-Mermet, B. (1979). *Dyscéphalie à tête d'oiseau (signes oculaires et étiologie). A propos de 4 observations et revue de la littérature.* Thèse, Lyon.
125. Caylor, G. (1969). Cardiofacial syndrome. Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Archives of disease in childhood* (44/233), S. 69-75.

126. Celli, J., van Bokhoven, H. & Brunner, H. (2003). Feingold syndrome: clinical review and genetic mapping. *American journal of medical genetics. Part A* (122/4), S. 294-300.
127. Cereda, A. & Carey, J. (2012). The trisomy 18 syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* (7), S. 81.
128. Chalouhi, C., Faulcon, P., Le Bihan, C., Hertz-Pannier, L., Bonfils, P. & Abadie, V. (2005). Olfactory evaluation in children: application to the CHARGE syndrome. *Pediatrics* (116/1), S. e81-8.
129. Chan, K. & King, N. (2005). Dubowitz syndrome: report of a case with emphasis on the oral features. *Journal of dentistry for children* (72/3), S. 100-103.
130. Chandler, K., de Die-Smulders, C., Engelen, J. & Schrandt, J. (1997). Severe feeding problems and congenital laryngostenosis in a patient with 3q23 deletion. *European journal of pediatrics* (156/8), S. 636-638.
131. Chang, T., Summers, C., Schimmenti, L. & Grajewski, A. (2012). Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *The British journal of ophthalmology* (96/3), S. 318-322.
132. Chasalow, F., Blethen, S. & Taysi, K. (1985). Possible abnormalities of steroid secretion in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome and their parents. *Steroids* (46/4-5), S. 827-843.
133. Chehade, C., Awwad, J., Yazbeck, N., Majdalani, M., Wakim, R., Tfayli, H., et al. (2013). Dubowitz syndrome: common findings and peculiar urine odor. *The application of clinical genetics* (6), S. 87-90.
134. Chemaitilly, W., Goldenberg, A., Baujat, G., Thibaud, E., Cormier-Daire, V. & Abadie, V. (2003). Adrenal insufficiency and abnormal genitalia in a 46XX female with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Hormone research* (59/5), S. 254-256.

- 135.Chen, C., Chern, S., Chang, T., Lee, C., Chen, W. & Wang, W. (2005). Prenatal diagnosis of partial trisomy 10q (10q25.3-->qter) and partial monosomy 18q (18q23-->qter). *Prenatal diagnosis* (25/11), S. 1069-1071.
- 136.Chen, C., Shih, J., Lee, C., Chen, L., Wang, W. & Wang, T. (1999). Prenatal diagnosis of a fetus with distal 10q trisomy. *Prenatal diagnosis* (19/9), S. 876-878.
- 137.Cheng, S., Spinner, N., Zackai, E. & Knoll, J. (1994). Cytogenetic and molecular characterization of inverted duplicated chromosomes 15 from 11 patients. *American journal of human genetics* (55/4), S. 753-759.
- 138.Cherniske, E., Carpenter, T., Klaiman, C., Young, E., Bregman, J., Insogna, K., et al. (2004). Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (131/3), S. 255-264.
- 139.Chitayat, D., Friedman, J., Anderson, L. & Dimmick, J. (1988). Hepatocellular carcinoma in a child with familial Russell-Silver syndrome. *American journal of medical genetics* (31/4), S. 909-914.
- 140.Choi, K., Kyung, S. & Oh, S. (2006). The factors influencing visual development in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* (43/5), S. 285-288.
- 141.Christian, C., Lachman, R., Asylworth, A., Fujimoto, A., Gorlin, R., Lipson, M., et al. (1991). Radiological findings in Hallermann-Streiff syndrome: report of five cases and a review of the literature. *American journal of medical genetics* (41/4), S. 508-514.
- 142.Christian, S., Fantes, J., Mewborn, S., Huang, B. & Ledbetter, D. (1999). Large genomic duplicons map to sites of instability in the Prader-Willi/Angelman syndrome chromosome region (15q11-q13). *Human molecular genetics* (8/6), S. 1025-1037.

- 143.Christoforidis, A., Maniadaki, I. & Stanhope, R. (2005). Managing children with Russell-Silver syndrome: more than just growth hormone treatment? *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* (18/7), S. 651-652.
- 144.Chudasama, K., Winnay, J., Johansson, S., Claudi, T., Konig, R., Haldorsen, I., et al. (2013). SHORT Syndrome with Partial Lipodystrophy Due to Impaired Phosphatidylinositol 3 Kinase Signaling. *American journal of human genetics* (93/1), S. 150-157.
- 145.Chudley, A. & Moroz, S. (1991). Floating-Harbor syndrome and celiac disease. *American journal of medical genetics* (38/4), S. 562-564.
- 146.Chudley, A., Conry, J., Cook, J., Loock, C., Rosales, T. & LeBlanc, N. (2005). Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *Canadian Medical Association journal* (172/5 Suppl), pp. S1-S21.
- 147.Cicquel, C., Rossignol, S., Cabrol, S., Houang, M., Steunou, V., Barbu, V., et al. (2005). Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nature genetics* (37/9), S. 1003-1007.
- 148.Ciprero, K., Clayton-Smith, J., Donnai, D., Zimmerman, R., Zackai, E. & Ming, J. (2005). Symptomatic Chiari I malformation in Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (132/3), S. 273-275.
- 149.Cirstea, I., Kutsche, K., Dvorsky, R., Gremer, L., Carta, C., Horn, D., et al. (2010). A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nature genetics* (42/1), S. 27-29.
- 150.Clark, R., Graham, J., Friez, M., Hoo, J., Jones, K., McKeown, C., et al. (2009). FG syndrome, an X-linked multiple congenital anomaly syndrome: the clinical phenotype and an algorithm for diagnostic testing. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical* (11/11), S. 769-775.

151. Clarke, M. & O'Callaghan, E. (2003). Is earlier better? At the beginning of schizophrenia: timing and opportunities for early intervention. *The Psychiatric clinics of North America* (26/1), S. 65-83.
152. Cocquet, J., De Baere, E., Gareil, M., Pannetier, M., Xia, X., Fellous, M., et al. (2003). Structure, evolution and expression of the FOXL2 transcription unit. *Cytogenetic and genome research* (101/3-4), S. 206-211.
153. Cohen, M. (1991). Hallermann-Streiff syndrome: a review. *American journal of medical genetics* (41/4), S. 488-499.
154. Collins, R., Kaplan, P., Somes, G. & Rome, J. (2010). Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and williams syndrome. *The American journal of cardiology* (105/6), S. 874-878.
155. Connor, J. & Gilmore, D. (1984). An analysis of the parental age effect for inv dup (15). *Journal of medical genetics* (21/3), S. 213-214.
156. Corbani, S., Chouery, E., Eid, B., Jalkh, N., Ghoch, J. & Megarbane, A. (2011). Mild Campomelic Dysplasia: Report on a Case and Review. *Molecular syndromology* (1/4), S. 163-168.
157. Crain, L., Fitzmaurice, N. & Mondry, C. (1983). Nail dysplasia and fetal alcohol syndrome. Case report of a heteropaternal sibship. *American journal of diseases of children* (137/11), S. 1069-1072.
158. Cremers, C. & van der Burgt, C. (1992). Hearing loss in Noonan syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* (23/1), S. 81-84.
159. Cremin, B. & Jaffer, Z. (1981). Radiological aspects of the fetal alcohol syndrome. *Pediatric radiology* (11/3), S. 151-153.
160. Crevits, L., Thiery, E. & van der Eecken, H. (1977). Oculomandibular dyscephaly (Hallermann-Streiff-François syndrome) associated with epilepsy. *Journal of neurology* (215/3), S. 225-230.

161. Crider, K., Olney, R. & Cragan, J. (2008). Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *American journal of medical genetics. Part A* (146/7), S. 820-826.
162. Crisponi, L., Deiana, M., Loi, A., Chiappe, F., Uda, M., Amati, P., et al. (2001). The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nature genetics* (27/2), S. 159-166.
163. Crome, L. (1956). Pachygyria. *The Journal of pathology and bacteriology* (71/2), S. 335-352.
164. Cullen, C. & Wesley, R. (1987). Russell-Silver syndrome: microdontia and other pertinent oral findings. *ASDC journal of dentistry for children* (54/3), S. 201-204.
165. Cunniff, C., Kratz, L., Moser, A., Natowicz, M. & Kelley, R. (1997). Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *American journal of medical genetics* (68/3), S. 263-269.
166. Cunningham, E., Elliott, D., Miller, N., Maumenee, I. & Green, W. (1998). Familial Axenfeld-Rieger anomaly, atrial septal defect, and sensorineural hearing loss: a possible new genetic syndrome. *Archives of ophthalmology* (116/1), S. 78-82.
167. Curry, C., Carey, J., Holland, J., Chopra, D., Fineman, R., Golabi, M., et al. (1987). Smith-Lemli-Opitz syndrome-type II: multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *American journal of medical genetics* (26/1), S. 45-57.
168. Cyran, S., Martinez, R., Daniels, S., Dignan, P. & Kaplan, S. (1987). Spectrum of congenital heart disease in CHARGE association. *The Journal of pediatrics* (110/4), S. 576-578.

169. Daft, P., Johnston, M. & Sulik, K. (1986). Abnormal heart and great vessel development following acute ethanol exposure in mice. *Teratology* (33/1), S. 93-104.
170. Dallaire, F. & Fraser, F. (1966). The syndrome of retardation with urogenital and skeletal anomalies in siblings. *The Journal of pediatrics* (69/3), S. 459-460.
171. Davenport, S., Hefner, M. & Thelin, J. (1986). CHARGE syndrome. Part I. External ear anomalies. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* (12/2), S. 137-143.
172. David, L., Finlon, M., Genecov, D. & Argenta, L. (1999). Hallermann-Streiff syndrome: experience with 15 patients and review of the literature. *The Journal of craniofacial surgery* (10/2), S. 160-168.
173. Davies, J., Jaffe, A. & Bush, A. (1998). Distal 10q trisomy syndrome with unusual cardiac and pulmonary abnormalities. *Journal of medical genetics* (35/1), S. 72-74.
174. Davies, M., Howlin, P. & Udwin, O. (1997). Independence and adaptive behavior in adults with Williams syndrome. *American journal of medical genetics* (70/2), S. 188-195.
175. Davis, P. & Brook, A. (1986). The presentation of talon cusp: diagnosis, clinical features, associations and possible aetiology. *British dental journal* (160/3), S. 84-88.
176. Dawson, E., Hardy, T., Collin, J. & Lee, J. (2003). The incidence of strabismus and refractive error in patients with blepharophimosis, ptosis and epicanthus inversus syndrome (BPES). *Strabismus* (11/3), S. 173-177.
177. de Almeida, J., Reis, D., Llerena, J., Barbosa Neto, J., Pontes, R., Middleton, S., et al. (1991). Short stature, brachydactyly, and Peters' anomaly (Peters'-plus syndrome): confirmation of autosomal recessive inheritance. *Journal of medical genetics* (28/4), S. 277-279.

178. De Baere, E. (8.07.2004, überarbeitet 12.11.2009). Blepharophimosis, Ptosis, and Epicanthus Inversus. Herausgeber: Pagon, R., Adam M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1441/>
179. de Grouchy, J. & Canet, J. (1965). Translocation 6-12 13-15 et trisomie partielle 6-12 (probablement 10). *Annales de genétique* (8/1), S. 16-20.
180. de la Chapelle, A., Herva, R., Koivisto, M. & Aula, P. (1981). A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Human genetics* (57/3), S. 253-256.
181. de Lange, C. (1933). Sur un type nouveau de degeneration (typus Amstelodamensis). *Archives de Médecine des Enfants* (36).
182. De Pontual, L., Yao, E., Callier, P., Faivre, L., Drouin, V., Cariou, S., et al. (2011). Germline deletion of the miR-17~92 cluster causes skeletal and growth defects in humans. *Nature genetics* (43/10), S. 1026-1030.
183. de Saxe, M., Kromberg, J. & Jenkins, T. (1984). The Aarskog (facio-digital-genital) syndrome in South Africa. A report of three families. *South African medical journal* (65/8), S. 299-303.
184. de Vries, B., Bitner-Glindzicz, M., Knight, S., Tyson, J., MacDermont, K., Flint, J., et al. (2000). A boy with a submicroscopic 22qter deletion, general overgrowth and features suggestive of FG syndrome. *Clinical genetics* (58/6), S. 483-487.
185. Deardorff, M., Bando, M., Nakato, R., Watrin, E., Itoh, T., Minamino, M., et al. (2012b). HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature* (489/7415), S. 313-317.
186. Deardorff, M., Clark, D. & Krantz, I. (16.09.2005, überarbeitet 27.10.2011). Cornelia de Lange Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;

1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>

187. Deardorff, M., Kaur, M., Yaeger, D., Rampuria, A., Korolev, S., Pie, J., et al. (2007). Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *American journal of human genetics* (80/3), S. 485-494.
188. Deardorff, M., Wilde, J., Albrecht, M., Dickinson, E., Tennstedt, S., Braunholz, D., et al. (2012a). RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *American journal of human genetics* (90/6), S. 1014-1027.
189. Decock, C., Claerhout, I., Leroy, B., Kesteleyn, P., Shah, A. & De Baere, E. (2011). Correction of the lower eyelid malpositioning in the blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* (27/5), S. 368-370.
190. Defloor, T., van Borsel, J., Schrandt-Stumpel, C. & Curfs, L. (2005). Expressive language in children with Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (132/3), S. 256-259.
191. Delahaye, A., Sznajder, Y., Lyonnet, S., Elmaleh-Berges, M., Delpierre, I., Audollent, S., et al. (2007). Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clinical genetics* (72/2), S. 112-121.
192. Dennis, N., Fairhurst, J. & Moore, I. (1995). Lethal syndrome of slender bones, intrauterine fractures, characteristic facial appearance, and cataracts, resembling Hallermann-Streiff syndrome in two sibs. *American journal of medical genetics* (59/4), S. 517-520.
193. Dessay, S., Moizard, M., Gilardi, J., Opitz, J., Middleton-Price, H., Pembrey, M., et al. (2002). FG syndrome: linkage analysis in two families supporting a new gene localization at Xp22.3 [FGS3]. *American journal of medical genetics* (112/1), S. 6-11.

- 194.Devriendt, K., Matthijs, G., Schoenmakers, E. & Fryns, J. (1999). Triplication of distal chromosome 10q. *Journal of medical genetics* (36/3), S. 242-245.
- 195.Devriendt, K., Swillen, A., Fryns, J., Proesmans, W. & Gewillig, M. (1996). Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *Journal of medical genetics* (33/4), S. 349.
- 196.Dhooge, I., Lemmerling, M., Lagache, M., Standaert, L., Govaert, P. & Mortier, G. (1998). Otolological manifestations of CHARGE association. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* (107/11), S. 935-941.
- 197.Diaz-Stransky, A. & Tierney, E. (2012). Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *American journal of medical genetics* (160/4), S. 295-300.
- 198.DiGeorge, A. (1968). Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth defects original article series* (4/1), S. 116-121.
- 199.Digilo, M., Marino, B., Bagolan, P., Giannotti, A. & Dallapiccola, B. (1999). Microdeletion 22q11 and oesophageal atresia. *Journal of medical genetics* (36/2), S. 137-139.
- 200.Dingemann, C. & Ure, B. (2011). Gastrointestinale Atresien. *Monatsschrift Kinderheilkunde* (159/12), S. 1213-1230.
- 201.Dinwiddie, R., Gewitz, M. & Taylor, J. (1978). Cardiac defects in the Hallerman-Streiff syndrome. *The Journal of pediatrics* (92/1), S. 77-78.
- 202.Dobbelsteyn, C., Marche, D., Blake, K. & Rashid, M. (2005). Early oral sensory experiences and feeding development in children with CHARGE syndrome: a report of five cases. *Dysphagia* (20/2), S. 89-100.
- 203.Dobyns, W. & Das, S. (3.03.2009). LIS1-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;

- 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5189/>
204. Donlon, T., Lalande, M., Wyman, A., Bruns, G. & Latt, S. (1986). Isolation of molecular probes associated with the chromosome 15 instability in the Prader-Willi syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (83/12), S. 4408-4412.
205. Dorsett, D. & Krantz, I. (2009). On the Molecular Etiology of Cornelia de Lange Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* (1151), pp. 22–37.
206. Doyle, C. & Blake, K. (2005). Scoliosis in CHARGE: a prospective survey and two case reports. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 340-343.
207. Draznin, M., Stelling, M. & Johanson, A. (1980). Silver-Russell syndrome and craniopharyngioma. *The Journal of pediatrics* (96/5), S. 887-889.
208. Dubowitz, V. (1965). Familial low birthweight dwarfism with an unusual facies and a skin eruption. *Journal of medical genetics* (2/1), S. 12-17.
209. Dykens, E. (2003). Anxiety, fears, and phobias in persons with Williams syndrome. *Developmental neuropsychology* (23/1-2), S. 291-316.
210. Dymant, D., Smith, A., Alcantara, D., Schwartzenruber, J., Basel-Vanagaite, L., Curry, C., et al. (2013). Mutations in PIK3R1 Cause SHORT Syndrome. *American journal of human genetics* (93/1), S. 158-166.
211. DYSCERNE - Kabuki Syndrome Guideline Development Group (2.08.2010). Management of Kabuki Syndrome: A Clinical Guideline. Abgerufen am 09.09.2013 von http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/264_Kabuki_Guidelines.pdf
212. Edwards, B., Kileny, P. & Van Riper, L. (2002). CHARGE syndrome: a window of opportunity for audiologic intervention. *Pediatrics* (110/1), S. 119-126.

213. Edwards, J., Harnden, D., Cameron, A., Crosse, V. & Wolff, O. (1960). A new trisomic syndrome. *Lancet* (1/7128), S. 787-790.
214. Egemen, A., Ulger, Z., Ozkinay, F., Gulen, F. & Cogulu, O. (2005). A de novo t (X;8)(p11.2;q24.3) demonstrating Cornelia de Lange syndrome phenotype. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)* (16/1), S. 27-30.
215. Eggermann, T., Begemann, M., Binder, G. & Spengler, S. (2010). Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet journal of rare diseases* (5), S. 19.
216. Eggermann, T., Gonzalez, D., Spengler, S., Arslan-Kirchner, M., Binder, G. & Schonherr, N. (2009). Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics* (123/5), S. e929-31.
217. Eicher, P., McDonald-McGinn, D., Fox, C., Driscoll, D., Emanuel, B. & Zackai, E. (2000). Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow. *The Journal of pediatrics* (137/2), S. 158-164.
218. Elias, E., Irons, M., Hurley, A., Tint, G. & Salen, G. (1997). Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *American journal of medical genetics* (68/3), S. 305-310.
219. Elliott, A., Graham, J., Curry, C., Pal, T., Rimoin, D. & Lachman, R. (2002). Spectrum of dolichospondylic dysplasia: two new patients with distinctive findings. *American journal of medical genetics* (113/4), S. 351-361.
220. Elsawi, M., Pryor, J., Klufio, G., Barnes, C. & Patton, M. (1994). Genital tract function in men with Noonan syndrome. *Journal of medical genetics* (31/6), S. 468-470.
221. Embleton, N., Wyllie, J., Wright, M., Burn, J. & Hunter, S. (1996). Natural history of trisomy 18. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* (75/1), S. F38-41.

- 222.Ewart, A., Morris, C., Atkinson, D., Jin, W., Sternes, K., Spallone, P., et al. (1993). Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature genetics* (5/1), S. 11-16.
- 223.Ewart-Toland, A., Enns, G., Cox, V., Mohan, G., Rosenthal, P. & Golabi, M. (1998). Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics* (80/4), S. 362-367.
- 224.Falls, H. & Schull, W. (1960). Hallermann-Streiff syndrome, a dyscephaly with congenital cataracts and hypotrichosis. *Archives of ophthalmology* (63), S. 409-420.
- 225.Fanconi, G., Girardet, P., Schlesinger, B., Butler, N. & Black, J. (1952). Chronische Hypercalcaemie, kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotaemie, Minderwuchs und kongenitalen Missbildungen. *Helvetica paediatrica acta* (7/4), S. 314-349.
- 226.Fara, M. & Gorlin, R. (1981). The question of hypertelorism in oculodentoosseous dysplasia. *American journal of medical genetics* (10/1), S. 101-102.
- 227.Fehlow, P., Miosge, W. & Walther, F. (1993). Aarskog syndrome in association with mental and psychological retardation, grand mal epilepsy and tardive dyskinesia and apparent radicular paralysis of the fibular nerve in torsion scoliosis. *Pädiatrie und Grenzgebiete* (31/5), S. 345-351.
- 228.Feingold, M. (1975). Case Report 30. *Synd. Ident.* (3), S. 16-17.
- 229.Feingold, M. (2006). Thirty-two year follow-up of the first patient reported with the Floating-Harbor syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (140/7), S. 782-784.
- 230.Feingold, M., Hall, B., Lacassie, Y. & Martinez-Frias, M. (1997). Syndrome of microcephaly, facial and hand abnormalities, tracheoesophageal fistula, duodenal atresia, and developmental delay. *American journal of medical genetics* (69/3), S. 245-249.

231. Feldmann, R. The Fetal Alcohol Syndrome Questionnaire FASQ. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.fasq.eu/deutsch.html>
232. Feldmann, R., Löser, H. & Weglage, J. (2007). Fetales Alkoholsyndrom (FAS). *Monatsschrift Kinderheilkunde* (155), S. 853-865.
233. Feller, L., Wood, N., Sluiter, M., Noffke, C., Raubenheimer, E., Lemmer, J., et al. (2008). Report of a black South African child with oculodentodigital dysplasia and a novel GJA1 gene mutation. *American journal of medical genetics. Part A* (146/10), S. 1350-1353.
234. Fernandez, I., Tsukahara, M., Mito, H., Yoshii, H., Uchida, M., Matsuo, K., et al. (1994). Congenital heart defects in Aarskog syndrome. *American journal of medical genetics* (50/4), S. 318-322.
235. Fine, S., Weissman, A., Gerdes, M., Pinto-Martin, J., Zackai, E., McDonald-McGinn, D., et al. (2005). Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of autism and developmental disorders* (35/4), S. 461-470.
236. Fitzky, B., Witsch-Baumgartner, M., Erdel, M., Lee, J., Paik, Y., Glossmann, H., et al. (1998). Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (95/14), S. 8181-8186.
237. Flejter, W., Bennett-Baker, P., Ghaziuddin, M., McDonald, M., Sheldon, S. & Gorski, J. (1996). Cytogenetic and molecular analysis of inv dup(15) chromosomes observed in two patients with autistic disorder and mental retardation. *American journal of medical genetics* (61/2), S. 182-187.
238. Forbes, B., Binenbaum, G., Edmond, J., DeLarato, N., McDonald-McGinn, D. & Zackai, E. (2007). Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of AAPOS* (11/2), S. 179-182.

239. Forman, M., Squier, W., Dobyns, W. & Golden, J. (2005). Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. *Journal of neuropathology and experimental neurology* (64/10), S. 847-857.
240. Forsius, H. & Delachapelle, A. (1964). Dyscephalia Oculo-Mandibulo-Facialis; Two cases in which the chromosomes were studied. *Annales paediatricae Fenniae* (10), S. 280-287.
241. Foster, C. & Dyhrkopp, P. (1998). Noonan's syndrome with sensorineural hearing loss and vestibular abnormalities. *Otolaryngology--head and neck surgery* (119/5), S. 508-511.
242. Foster, J., Dominguez-Steglich, M., Guioli, S., Kwok, C., Weller, P., Stevanovic, M., et al. (1994). Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* (372/6506), S. 525-530.
243. Francois, J. (1958). A new syndrome; dyscephalia with bird face and dental anomalies, nanism, hypotrichosis, cutaneous atrophy, microphthalmia, and congenital cataract. *A.M.A. archives of ophthalmology* (60/5), S. 842-862.
244. Francois, J. (1982). Francois' dyscephalic syndrome. *Birth defects original article series* (18/6), S. 595-619.
245. Francois, J. & Viktoria-Troncoso, V. (1981). François' dyscephalic syndrome and skin manifestations. *Ophthalmologica* (183/2), S. 63-67.
246. Friede, H., Lopata, M., Fisher, E. & Roesenthal, I. (1985). Cardiorespiratory disease associated with Hallermann-Streiff syndrome: analysis of craniofacial morphology by cephalometric roentgenograms. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology. Supplement* (1), S. 189-198.
247. Friedmann, J. (1985). Umbilical dysmorphology. The importance of contemplating the belly button. *Clinical genetics* (28/4), S. 343-347.
248. Friedrich, U., Schaefer, E. & Meinecke, P. (1992). Campomelic dysplasia without overt campomelia. *Clinical dysmorphology* (1/3), S. 172-178.

249. Froster, U. & Gortner, L. (1993). Thrombocytopenia in the Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (46/6), S. 730-731.
250. Frydman, M., Weinstock, A., Cohen, H., Savir, H. & Varsano, I. (1991). Autosomal recessive Peters anomaly, typical facial appearance, failure to thrive, hydrocephalus, and other anomalies: further delineation of the Krause-Kivlin syndrome. *American journal of medical genetics* (40/1), S. 34-40.
251. Frydman, M., Katz, M., Cabot, S., Soen, G., Kauschansky, A. & Sirota, L. (1997). MODED: microcephaly-oculo-digito-esophageal-duodenal syndrome. (71/3), S. 251-257.
252. Fryns, J. (1992). Aarskog syndrome: the changing phenotype with age. *American journal of medical genetics* (43/1-2), S. 420-427.
253. Fryns, J. (1993). Dolichomegasigmoid in Aarskog syndrome. *American journal of medical genetics* (45/1), S. 122.
254. Fryns, J. & Van den Berghe, J. (1979). Corneal clouding, subvalvular aortic stenosis, and midfacial hypoplasia associated with mental deficiency and growth retardation--a new syndrome? *European journal of pediatrics* (131/3), S. 179-183.
255. Fryns, J. & Vinken, L. (1994). Thrombocytopenia in the Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (49/3), S. 360.
256. Fryns, J., Fabry, G., Willemyns, F. & Van Den Berghe, H. (1979). Brief clinical report: the Dubowitz syndrome in a teenager. *American journal of medical genetics* (4/4), S. 345-347.
257. Fryns, J., Kleczkowska, A., Igodt-Ameye, L. & Van den Berghe, H. (1987). Proximal duplication of the long arm of chromosome 10 (10q11.2---10q22): a distinct clinical entity. *Clinical genetics* (32/1), S. 61-65.
258. Fuhrmann, W., Nagele, E., Gugler, R. & Adili, E. (1972). Familiärer Minderwuchs mit unproportionalen hohen Wirbeln. *Humangenetik* (16/4), S. 271-282.

259. Gabriel, L., Sachdeva, R., Marcotty, A., Rockwood, E. & Traboulsi, E. (2011). Oculodentodigital dysplasia: new ocular findings and a novel connexin 43 mutation. *Archives of ophthalmology* (129/6), S. 781-784.
260. Gadoth, N., Lerman, M., Garty, B. & Shmuelewitz, O. (1982). Normal intelligence in the Cornelia de Lange syndrome. *The Johns Hopkins medical journal* (150/2), S. 70-72.
261. Garcia, R., Kant, S., Wit, J. & Mericq, V. (2012). Clinical and genetic characteristics and effects of long-term growth hormone therapy in a girl with Floating-Harbor syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* (25/1-2), S. 207-212.
262. Garcia-Cruz, D. & Cantu, J. (1979). Heterozygous expression in 3-M slender-boned nanism. *Human genetics* (52/2), S. 221-226.
263. Gardner, D. & Girgis, S. (1979). Talon cusps: a dental anomaly in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* (47/6), S. 519-521.
264. Gelb, B. & Tartaglia, M. (2006). Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Human molecular genetics* (15), S. 220-226.
265. Gellis, S. & Feingold, M. (1974). Oculodentodigital dysplasia. Picture of the month. *American journal of diseases of children* (1960) (128/1), S. 81-82.
266. Genetics, C. o. (2001). American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* (107/5), S. 1192-1204.
267. Genevieve, D., Amiel, J., Viot, G., Le Merrer, M., Sanlaville, D., Urtizberea, A., et al. (2004). Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *American journal of medical genetics* (129/1), S. 64-68.

268. Gennery, A., Barge, D., O'Sullivan, J., Flood, T., Abinun, M. & Cant, A. (2002). Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Archives of disease in childhood* (86/6), S. 422-425.
269. Giannotti, A., Digilio, M., Marino, B., Mingarelli, R. & Dallapiccola, B. (1994). Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype. *American journal of medical genetics* (53/3), S. 303-304.
270. Giannotti, A., Tiberio, G., Castro, M., Virgili, F., Colistro, F., Ferretti, F., et al. (2001). Coeliac disease in Williams syndrome. *Journal of medical genetics* (38/11), S. 767-768.
271. Gillespie, F. (1964). A hereditary syndrome: Dysplasia oculodentodigitalis. *Archives of ophthalmology* (71), S. 187-192.
272. Gladwin, A., Donnai, D., Metcalfe, K., Schrandt-Stumpel, C., Brueton, L., Verloes, A., et al. (1997). Localization of a gene for oculodentodigital syndrome to human chromosome 6q22-q24. *Human molecular genetics* (6/1), S. 123-127.
273. Glover, T., Verga, V., Rafael, J., Barcroft, C., Gorski, J., Bawle, E., et al. (1993). Translocation breakpoint in Aarskog syndrome maps to Xp11.21 between ALAS2 and DSX323. *Human molecular genetics* (2/10), S. 1717-1718.
274. Goldman, S., Malow, B., Newman, K., Roof, E. & Dykens, E. (2009). Sleep patterns and daytime sleepiness in adolescents and young adults with Williams syndrome. *Journal of intellectual disability research* (53/2), S. 182-189.
275. Golomb, R. & Porter, P. (1975). A distinct hair shaft abnormality in the Hallermann-Streiff syndrome. *Cutis* (16), S. 122-128.
276. Gong, X., Shao, Q., Lounsbury, C., Bai, D. & Laird, D. (2006). Functional characterization of a GJA1 frameshift mutation causing oculodentodigital dysplasia and palmoplantar keratoderma. *The Journal of biological chemistry* (281/42), S. 31801-31811.

277. Goodship, J., Cross, I., Scambler, P. & Burn, J. (1995). Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotype. *Journal of medical genetics* (32/9), S. 746-748.
278. Goodwin, H., Brooks, B. & Porter, F. (2008). Acute postnatal cataract formation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (146/2), S. 208-211.
279. Gordon, C., Tan, T., Benko, S., Fitzpatrick, D., Lyonnet, S. & Farlie, P. (2009). Long-range regulation at the SOX9 locus in development and disease. *Journal of medical genetics* (46/10), S. 649-656.
280. Gorlin, R., Cervenka, J., Moller, K., Horrobin, M. & Witkop, C. (1975). Malformation syndromes. A selected miscellany. *Birth defects original article series* (11/2), S. 39-50.
281. Gothelf, D., Farber, N., Raveh, E., Apter, A. & Attias, J. (2006). Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic. *Neurology* (66/3), S. 390-395.
282. Gottfried, O., Hedlund, G., Opitz, J. & Walker, M. (2005). Chiari I malformation in patients with FG syndrome. *Journal of neurosurgery* (103/2 Suppl), S. 148-155.
283. Gould, D., Mears, A., Pearce, W. & Walter, M. (1997). Autosomal dominant Axenfeld-Rieger anomaly maps to 6p25. *American journal of human genetics* (61/3), S. 765-768.
284. Graham, J. (2001). A recognizable syndrome within CHARGE association: Hall-Hittner syndrome. *American journal of medical genetics* (99/2), S. 120-123.
285. Graham, J., Superneau, D., Rogers, R., Corning, K., Schwartz, C. & Dykens, E. (1999). Clinical and behavioral characteristics in FG syndrome. *American journal of medical genetics* (85/5), S. 470-475.

286. Graham, J., Tackels, D., Dibbern, K., Superneau, D., Rogers, C., Corning, K., et al. (1998). FG syndrome: report of three new families with linkage to Xq12-q22.1. *American journal of medical genetics* (80/2), S. 145-156.
287. Graham, J., Visootsak, J., Dykens, E., Huddleston, L., Clark, R., Jones, K., et al. (2008). Behavior of 10 patients with FG syndrome (Opitz-Kaveggia syndrome) and the p.R961W mutation in the MED12 gene. *American journal of medical genetics. Part A* (146/23), S. 3011-3017.
288. Graziadio, C., de Moraes, F., Rosa, R., Zen, P., GM, T., Waldman, C., et al. (2011). Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* (53/3), S. 390-392.
289. Greer, M., Brown, F., Pai, G., Choudry, S. & Klein, A. (1997). Cognitive, adaptive, and behavioral characteristics of Williams syndrome. *American journal of medical genetics* (74/5), S. 521-525.
290. Grier, R., Farrington, F., Kendig, R. & Mamunes, P. (1983). Autosomal dominant inheritance of the Aarskog syndrome. *American journal of medical genetics* (15/1), S. 39-46.
291. Gripp, K., McDonald-McGinn, D., Driscoll, D., Reed, L., Emanuel, B. & Zackai, E. (1997). Nasal dimple as part of the 22q11.2 deletion syndrome. *American journal of medical genetics* (69/3), S. 290-292.
292. Gronlund, M., Dahlgren, J., Aring, E., Kraemer, M. & Hellstrom, A. (2011). Ophthalmological findings in children and adolescents with Silver-Russell syndrome. *The British journal of ophthalmology* (95/5), S. 637-641.
293. Grosse, R., Gorlin, J. & Opitz, J. (1971). The Dubowitz Syndrome. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* (110/3), S. 175-187.
294. Guettard, E., Portnoi, M., Lohmann-Hedrich, K., Keren, B., Rossignol, S., Winkler, S., et al. (2008). Myoclonus-dystonia due to maternal uniparental disomy. *Archives of neurology* (65/10), S. 1380-1385.

295. Guion-Almeida, M. & Richieri-Costa, A. (1992). Callosal agenesis, iris coloboma, and megacolon in a Brazilian boy with Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (43/6), S. 929-931.
296. Gummel, K. & Ygge, J. (2013). Ophthalmologic findings in Russian children with fetal alcohol syndrome. *European journal of ophthalmology* (23/6), S. 823-830.
297. Gutmann, D., Zackai, E., McDonald-McGinn, D., Fischbeck, K. & Kamholz, J. (1991). Oculodentodigital dysplasia syndrome associated with abnormal cerebral white matter. *American journal of medical genetics* (41/1), S. 18-20.
298. Haan, E. & Morris, L. (1998). SHORT syndrome: distinctive radiographic features. *Clinical dysmorphology* (7/2), S. 103-107.
299. Habel, A., McGinn, M., Zackai, E., Unanue, N. & McDonald-McGinn, D. (2012). Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *American journal of medical genetics. Part A* (158/11), S. 2665-2671.
300. Hall, B. (1979). Choanal atresia and associated multiple anomalies. *The Journal of pediatrics* (95/3), S. 395-398.
301. Hallermann, W. (1948). Vogelgesicht und Cataracta congenita. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* (113), S. 315-318.
302. Haney, W. & Falls, H. (1961). The occurrence of congenital keratoconus posticus circumscriptus in two siblings presenting a previously unrecognized syndrome. *American journal of ophthalmology* (52), S. 53-57.
303. Hannibal, M., Buckingham, K., NG, S., Ming, J., Beck, A., McMillin, M., et al. (2011). Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (155/7), S. 1511-1516.
304. Hannula, K., Lipsanen-Nyman, M., Kontiokari, T. & Kere, J. (2002). A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-

- Russell syndrome delimits a candidate gene region. *American journal of human genetics* (68/1), S. 247-253.
- 305.Hansen, K., Kirkpatrick, S. & Laxova, R. (1995). Dubowitz syndrome: long-term follow-up of an original patient. *American journal of medical genetics* (55/2), S. 161-164.
- 306.Hanson, D., Murray, P., O'Sullivan, J., Urquhart, J., Daly, S., Bhaskar, S., et al. (2011). Exome sequencing identifies CCDC8 mutations in 3-M syndrome, suggesting that CCDC8 contributes in a pathway with CUL7 and OBSL1 to control human growth. *American journal of human genetics* (89/1), S. 148-153.
- 307.Hanson, D., Murray, P., Sud, A., Temtamy, S., Aglan, M., Superti-Furga, A., et al. (2009). The primordial growth disorder 3-M syndrome connects ubiquitination to the cytoskeletal adaptor OBSL1. *American journal of human genetics* (84/6), S. 801-806.
- 308.Hartshorne, T., Grialou, T. & Parker, K. (2005). Autistic-like behavior in CHARGE syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 257-261.
- 309.Hartshorne, T., Hefner, M. & Davenport, S. (2005). Behavior in CHARGE syndrome: introduction to the special topic. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 228-231.
- 310.Heller, J. (1962). *Catch 22*. London: Jonathan Cape.
- 311.Hendrickx, J., Keymolen, K., Desprechins, B., Casselman, J. & Gordts, F. (2010). Floating-Harbor syndrome associated with middle ear abnormalities. *American journal of medical genetics. Part A* (152/1), S. 161-164.
- 312.Hennekam, R. (2006). Rubinstein-Taybi syndrome. *European journal of human genetics* (14/9), S. 981-985.
- 313.Hennekam, R. & Van Doorne, J. (1990). Oral aspects of Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics. Supplement* (6), S. 42-47.

- 314.Hennekam, R., Stevens, C. & Van de Kamp, J. (1990). Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (6), S. 56-64.
- 315.Hennekam, R., Van Schooneveld, M., Ardiner, H., Van Den Boogaard, M., Friedburg, D., Rudnik-Schoneborn, S., et al. (1993). The Peters'-Plus syndrome: description of 16 patients and review of the literature. *Clinical dysmorphology* (2/4), S. 283-300.
- 316.Herman, T., Crawford, J., Cleveland, R. & Kushner, D. (1987). Hand radiographs in Russell-Silver syndrome. *Pediatrics* (79/5), S. 743-744.
- 317.Herrmann, J., Pallister, P. & Opitz, J. (1980). Tetraectrodactyly and other skeletal manifestations in the fetal alcohol. *European journal of pediatrics* (133/3), S. 221-226.
- 318.Hersh, J., Groom, K., Yen, F. & Verdi, G. (1998). Changing phenotype in Floating-Harbor syndrome. *American journal of medical genetics* (76/1), S. 58-61.
- 319.Hertzberg, J., Nakisbendi, L., Needleman, H. & Pober, B. (1994). Williams syndrome - oral presentation of 45 cases. *Pediatric dentistry* (16/4), S. 262-267.
- 320.Hinzpeter, E., Renz, S. & Löser, H. (1992). Augenveränderungen bei Alkoholembryopathie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* (200/1), S. 33-38.
- 321.Hirano, T., Izumi, I. & Tamura, K. (1996). Growth hormone deficiency in Dubowitz syndrome. *Acta paediatrica Japonica; overseas edition* (38/3), S. 267-269.
- 322.Hirvonen, H., Makela, T., Sandberg, M., Kalimo, H., Vuorio, E. & Alitalo, K. (1990). Expression of the myc proto-oncogenes in developing human fetal brain. *Oncogene* (5/12), S. 1787-1797.

- 323.Hittner, H., Hirsch, N., Kreh, G. & Rudolph, A. (1979). Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation: a syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* (16/2), S. 122-128.
- 324.Ho, H. & Eaves, L. (1997). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: cognitive abilities and autistic features. *Developmental medicine and child neurology* (39/7), S. 487-490.
- 325.Hochreutener, H., Schinzel, A. & Baerlocher, K. (1990). Das Dubowitz-Syndrom: Ein Dysmorphiesyndrom mit Entwicklungsrückstand, transitorischem Kleinwuchs, hyperaktivem Verhalten und atopischer Dermatitis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* (138/10), S. 689-691.
- 326.Hoefnagel, D., Schroede, T. & Benyics, K. (1967). A Child with a Group-G Ring Chromosome. *Humangenetik* (4), S. 52-58.
- 327.Hofer, R. & Burd, L. (2009). Review of published studies of kidney, liver, and gastrointestinal birth defects in fetal alcohol spectrum disorders. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* (85/3), S. 179-183.
- 328.Hoffman, J., Ciprero, K., Sullivan, K., Kaplan, P., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., et al. (2005). Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics* (135/3), S. 278-281.
- 329.Holder-Espinasse, M. (25.03.2002, überarbeitet 26.01.2012). 3-M Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1481/>
- 330.Holder-Espinasse, M., Irving, M. & Cormier-Daire, V. (2011). Clinical utility gene card for: 3M syndrome. *European Journal of Human Genetics* (19/9).
- 331.Hood, R., Lines, M., Nikkel, S., Schwartzenruber, J., Beaulieu, C., Nowaczyk, M., et al. (2012). Mutations in SRCAP, encoding SNF2-related CREBBP activator protein, cause Floating-Harbor syndrome. *American journal of human genetics* (90/2), S. 308-313.

- 332.Hou, J. (2005). Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular cytogenetic studies. *Acta paediatrica Taiwanica* (46/3), S. 143-148.
- 333.Houston, C., Opitz, J., Spranger, J., Macpherson, R., Reed, M., Gilbert, E., et al. (1983). The campomelic syndrome: review, report of 17 cases, and follow-up on the currently 17-year-old boy first reported by Maroteaux et al in 1971. *American journal of medical genetics* (15/1), S. 3-28.
- 334.Howlin, P. & Udwin, O. (2006). Outcome in adult life for people with Williams syndrome - results from a survey of 239 families. *Journal of intellectual disability research* (50/2), S. 151-160.
- 335.Huber, C., Delezoide, A., Guimiot, F., Baumann, C., Malan, V., Le Merrer, M., et al. (2009). A large-scale mutation search reveals genetic heterogeneity in 3M syndrome. *European journal of human genetics* (17/3), S. 395-400.
- 336.Huber, C., Dias-Santagata, D., Glaser, A., O'Sullivan, J., Brauner, R., Wu, K., et al. (2005). Identification of mutations in CUL7 in 3-M syndrome. *Nature genetics* (37/10), S. 1119-1124.
- 337.Huber, C., Munnich, A. & Cormier-Daire, V. (2011). The 3M syndrome. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism* (25/1), S. 143-151.
- 338.Huber, R., Houlihan, D. & Filter, K. (2011). Dubowitz syndrome: a review and implications for cognitive, behavioral, and psychological features. *Journal of clinical medicine research* (3/4), S. 147-155.
- 339.Hughes, H. & Davies, S. (1994). Coarctation of the aorta in Kabuki syndrome. *Archives of disease in childhood* (70/6), S. 512-514.
- 340.Igawa, H., Nishizawa, N., Suhihara, T. & Inuyama, Y. (2000). Inner ear abnormalities in Kabuki make-up syndrome: report of three cases. *American journal of medical genetics* (92/2), S. 87-89.
- 341.Ihara, K., Kuromaru, R., Takemoto, M. & Hara, T. (1999). Rubinstein-Taybi syndrome: a girl with a history of neuroblastoma and premature thelarche. *American journal of medical genetics* (83/5), S. 365-366.

342. Iida, T., Park, S., Kato, K. & Kitano, I. (2006). Cleft palate in Kabuki syndrome: a report of six cases. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American* (43/6), S. 756-761.
343. Ilyina, H., Lurie, I., Naumtchik, I., Amoashy, D., Stephanenko, G., Fedotov, V., et al. (1995). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in the Byelorussian register of congenital malformations: ten new observations. *American journal of medical genetics* (56/2), S. 127-131.
344. Ingelfinger, J. & Newburger, J. (1991). Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome. *The Journal of pediatrics* (119/5), S. 771-3.
345. Innis, J., Asher, J. J., Poznanski, A. & Sheldon, S. (1997). Autosomal dominant microcephaly with normal intelligence, short palpebral fissures, and digital anomalies. (71/2), S. 150-155.
346. Ioan, D. & Fryns, J. (2003). Floating-Harbor syndrome in two sisters: autosomal recessive inheritance or germinal mosaicism? *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)* (14/4), S. 431-433.
347. Irving, C., Richmond, S., Wren, C., Longster, C. & Embleton, N. (2011). Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* (24/1), S. 137-141.
348. Ishikiriyama, S., Isobe, M., Kuroda, N. & Yamamoto, Y. (1992). Japanese girl with Krause-van Schooneveld-Kivlin syndrome: Peters anomaly with short-limb dwarfism: Peter-Plus syndrome. *American journal of medical genetics* (44/5), S. 701-702.
349. Isidor, B., Rio, M., Mourier, O., Habes, D., Amiel, J. & Jacquemin, E. (2007). Kabuki syndrome and neonatal cholestasis: report of a new case and review of the literature. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* (45/2), S. 261-264.

350. Issekutz, K., Graham, J., Prasad, C., Smith, I. & Blake, K. (2005). An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 309-312.
351. Izumi, K., Lippa, A., Wilkens, A., Feret, H., McDonald-McGinn, D. & Zackai, E. (2013). Congenital heart defects in oculodentodigital dysplasia: Report of two cases. *American journal of medical genetics. Part A*, S. [Epub ahead of print].
352. Jackowski, A., Rando, K., Maria de Araujo, C., Del Cole, C., Silva, I. & Tavares de Lacerda, A. (2009). Brain abnormalities in Williams syndrome: a review of structural and functional magnetic resonance imaging findings. *European journal of paediatric neurology*, S. 305-316.
353. Jackson, L., Kline, A., Barr, M. & Koch, S. (1993). de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *American journal of medical genetics* (47/7), S. 940-946.
354. Jaffer, Z., Nelson, M. & Beighton, P. (1981). Bone fusion in the foetal alcohol syndrome. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* (63B/4), S. 569-571.
355. Jakobsen, L., Ullmann, R., Christensen, S., Jensen, K., Molsted, K., Hendriksen, K., et al. (2007). Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of SOX9 and KCNJ2. *Journal of medical genetics* (44/6), S. 381-386.
356. Jamieson, C., van der Burgt, I., Brady, A., wan Reen, M., Elswawi, M., Hol, F., et al. (1994). Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nature genetics* (8/4), S. 357-360.
357. Jarvinen, A., Korenberg, J. & Bellugi, U. (2013). The social phenotype of Williams syndrome. *Current opinion in neurobiology* (23/3), S. 414-422.
358. Jawad, A., McDonald-McGinn, D., Zackai, E. & Sullivan, K. (2001). Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge

- syndrome/velocardiofacial syndrome). *The Journal of pediatrics* (139/5), S. 715-723.
359. Jehee, F., Rosenberg, C., Krepischi-Santos, A., Kok, F., Knijnenburg, J., Froyen, G., et al. (2005). An Xq22.3 duplication detected by comparative genomic hybridization microarray (Array-CGH) defines a new locus (FGS5) for FG syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (139/3), S. 221-226.
360. Johnson, C. (1978). Epicanthus and Epiblepharon. *Archives of ophthalmology* (96/6), S. 1030-1033.
361. Johnson, S., Knight, R., Marmer, D. & Steel, R. (1981). Immune deficiency in fetal alcohol syndrome. *Pediatric research* (15/6), S. 908-911.
362. Jones, K. & Smith, D. (1973). Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* (302/7836), S. 999-1001.
363. Jones, K., Smith, D., Harvey, M., Hall, B. & Quan, L. (1975). Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *The Journal of pediatrics* (86/1), S. 84-88.
364. Jongmans, M., Admiraal, R., van der Donk, K., Vissers, L., Baas, A., Kapusta, L., et al. (2006). CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *Journal of medical genetics* (43/4), S. 306-314.
365. Jongmans, M., Hoefsloot, L., van der Donk, K., Admiraal, R., Magee, A., van der Laar, I., et al. (2008). Familial CHARGE syndrome and the CHD7 gene: a recurrent missense mutation, intrafamilial recurrence and variability. *American journal of medical genetics. Part A* (146/1), S. 43-50.
366. Judge, C. & Chakanovskis, J. (1971). The Hallermann-Streiff syndrome. *Journal of mental deficiency research* (15/2), S. 115-120.
367. Judisch, G., Martin-Casals, A., Hanson, J. & Olin, W. (1979). Oculodentodigital dysplasia. Four new reports and a literature review. *Archives of ophthalmology* (97/5), S. 878-884.

368. Kallen, K., Robert, E., Mastroiacovo, P., Castilla, E. & Kallen, B. (1999). CHARGE Association in newborns: a registry-based study. *Teratology* (60/6), S. 334-343.
369. Kanjilal, D., Basir, M., Verma, R., Rajegowda, B., Lala, R. & Nagaraj, A. (1992). New dysmorphic features in Rubinstein-Taybi syndrome. *Journal of medical genetics* (29/9), S. 669-670.
370. Kao, A., Mariani, J., McDonald-McGinn, D., Maisenbacher, M., Brooks-Kayal, A., Zackai, E., et al. (2004). Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *American journal of medical genetics. Part A* (129/1), S. 29-34.
371. Kapadia, R. & Bassett, A. (2008). Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion. *Canadian Medical Association Journal* (178/4), S. 391-393.
372. Kapp, M., von Noorden, G. & Jenkins, R. (1995). Strabismus in Williams syndrome. *American journal of ophthalmology* (119/3), S. 355-360.
373. Karadeniz, N., Kocak-Midillioglu, I., Erdogan, D. & Bokesory, I. (2004). Is SHORT syndrome another phenotypic variation of PITX2? *American journal of medical genetics. Part A* (130/4), S. 406-409.
374. Karaer, K., Karaoguz, M., Ergun, M., Yesilkaya, E., Bideci, A. & Percin, E. (2006). Floating-Harbor syndrome: a first female Turkish patient? *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)* (17/4), S. 465-468.
375. Kasdon, B. & Fox, J. (2012). Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations. *Mental health in family medicine* (9/3), S. 171-179.
376. Kates, W., Burnette, C., Bessette, B., Folley, B., Strunge, L., Jabs, E., et al. (2004). Frontal and caudate alterations in velocardiofacial syndrome (deletion at chromosome 22q11.2). *Journal of child neurology* (19/5), S. 337-342.
377. Kawame, H., Adachi, M., Tachibana, K., Kurosawa, K., Ito, F., Gleason, M., et al. (2001). Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion. *The Journal of pediatrics* (139/6), S. 892-895.

- 378.Kawame, H., Hannibal, M., Hudgins, L. & Pagon, R. (1999). Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. *The Journal of pediatrics* (134/4), S. 480-485.
- 379.Kawame, H., Pagon, R. & Hudgins, L. (1997). Digital anomalies, microcephaly, and normal intelligence: new syndrome or Feingold syndrome? *American journal of medical genetics* (69/3), S. 240-244.
- 380.Keating, M. (1995). Genetic approaches to cardiovascular disease. Supravalvular aortic stenosis, Williams syndrome, and long-QT syndrome. *Circulation* (92/1), S. 142-147.
- 381.Keenan, G., Sullivan, K., McDonald-McGinn, D. & Zackai, E. (1997). Arthritis associated with deletion of 22q11.2: more common than previously suspected. *American journal of medical genetics* (71/4), S. 488.
- 382.Keller, J. & Kacker, A. (2000). Choanal atresia, CHARGE association, and congenital nasal stenosis. *Otolaryngologic clinics of North America* (33/6), S. 1343-1351.
- 383.Kelley, R. (1995). Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome by gas chromatography/mass spectrometry of 7-dehydrocholesterol in plasma, amniotic fluid and cultured skin fibroblasts. *Clinica chimica acta* (236/1), S. 45-58.
- 384.Kelley, R. & Hennekam, R. (2000). The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Journal of medical genetics* (37/5), S. 321-335.
- 385.Kelly, S., Ratajczak, P., Keller, M., Purcell, S., Griffin, T. & Richard, G. (2006). A novel GJA 1 mutation in oculo-dento-digital dysplasia with curly hair and hyperkeratosis. *European journal of dermatology* (16/3), S. 241-245.
- 386.Keyte, A. & Hutson, M. (2012). The neural crest in cardiac congenital anomalies. *Differentiation; research in biological diversity* (84/1), S. 25-40.
- 387.Kilic, S., Gurpinar, A., Yakut, T., Egeli, U. & Dogruyol, H. (2003). Esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula in a patient with Digeorge syndrome. *Journal of pediatric surgery* (38/8), S. E21-3.

388. Kim, Y., Kim, S., Kim, G., Park, S., Park, I. & Yoo, H. (2005). Detection of maternal uniparental disomy at the two imprinted genes on chromosome 7, GRB10 and PEG1/MEST, in a Silver-Russell syndrome patient using methylation-specific PCR assays. *Clinical genetics* (67/3), S. 267-269.
389. Kivlin, J., Fineman, R., Crandall, A. & Olson, R. (1986). Peters' anomaly as a consequence of genetic and nongenetic syndromes. *Archives of ophthalmology* (104/1), S. 61-64.
390. Kjaer, K., Hansen, L., Eiberg, H., Leicht, P., Opitz, J. & Tommerup, N. (2004). Novel Connexin 43 (GJA1) mutation causes oculo-dento-digital dysplasia with curly hair. *American journal of medical genetics. Part A* (127/2), S. 152-157.
391. Klein-Tasman, B. & Mervis, C. (2003). Distinctive personality characteristics of 8-, 9-, and 10-year-olds with Williams syndrome. *Developmental neuropsychology* (23/1-2), S. 269-290.
392. Kline, A., Krantz, I., Sommer, A., Kliever, M., Jackson, L., FitzPatrick, D., et al. (2007). Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *American journal of medical genetics. Part A* (143/12), pp. 1287–1296.
393. Kline, A., Stanley, C., Belevich, J., Brodsky, K., Barr, M. & Jackson, L. (1993). Developmental data on individuals with the Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (47/7), S. 1053-1058.
394. Kobayashi, O. & Sakuragawa, N. (1996). Inheritance in Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *American journal of medical genetics* (61/1), S. 92-93.
395. Kobrynski, L. & Sullivan, K. (2007). Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* (370/9596), S. 1443-1452.

- 396.Kocak, H., Ozaydin, E., Kose, G., Marcelis, C., Kamsteeg, E. & Ceylaner, S. (2009). A Feingold syndrome case with previously undescribed features and a new mutation. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)* (20/3), S. 261-267.
- 397.Koenig, R., Brendel, L. & Fuchs, S. (2003). SHORT syndrome. *Clinical dysmorphology* (12/1), S. 45-49.
- 398.Koiffmann, C., Wajntal, A., Ursich, M. & Pupo, A. (1984). Familial recurrence of geleophysic dysplasia. *American journal of medical genetics* (19/3), S. 483-486.
- 399.Koletzko, B. & Majewski, F. (1984). Congenital anomalies in patients with choanal atresia: CHARGE-association. *European journal of pediatrics* (142/4), S. 271-275.
- 400.Kosaki, R., Kamiishi, A., Sugiyama, R., Kawai, M., Hasegawa, T. & Kosaki, K. (2006). Congenital hypothyroidism in Peters plus syndrome. *Ophthalmic genetics* (27/2), S. 67-69.
- 401.Kotzot, D., Schmitt, S., Bernasconi, F., Robinson, W., Lurie, I., Ilyina, H., et al. (1995). Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Human molecular genetics* (4/4), S. 583-587.
- 402.Koussef, B. (1984). Sacral meningocele with conotruncal heart defects: a possible autosomal recessive trait. *Pediatrics* (74/3), S. 395-398.
- 403.Kousseff, B., Thomson-Meares, J., Newkirk, P. & Root, A. (1993). Physical growth in Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (47/7), S. 1050-1052.
- 404.Kozma, K., Keusch, J., Hegemann, B., Luther, K., Klein, D., Hess, D., et al. (2006). Identification and characterization of abeta1,3-glucosyltransferase that synthesizes the Glc-beta1,3-Fuc disaccharide on thrombospondin type 1 repeats. *The Journal of biological chemistry* (281/48), S. 36742-36751.
- 405.Krajewska-Walasek, M., Gradowska, W., Ryzko, J., Socha, P., Chmielik, J., Szaplyko, W., et al. (1999). Further delineation of the classical Smith-Lemli-

- Opitz syndrome phenotype at different patient ages: clinical and biochemical studies. *Clinical dysmorphology* (8/1), S. 29-40.
406. Krause, U., Kovisto, M. & Rantakillio, P. (1969). A case of Peters' syndrome with spontaneous corneal perforation. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (6), S. 145-149.
407. Kulkarni, M., Venkataramana, V., Sureshkumar, C. & Shabeer, H. (1995). Russell-Silver syndrome: a study of 3 cases. *Annals of dentistry* (54/1-2), S. 56-60.
408. Kunze, J. (2010). *Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome*. Stuttgart: Schattauer.
409. Kurlander, G., Lavy, N. & Campbell, J. (1966). Roentgen differentiation of the oculodentodigital syndrome and the Hallermann-Streiff syndrome in infancy. *Radiology* (86/1), S. 77-86.
410. Kuroki, Y., Suzuki, Y., Chyo, H., Hata, A. & Matsui, I. (1981). A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *The Journal of pediatrics* (99/4), S. 570-573.
411. Kurosawa, K., Masuno, M., Imaizumi, K., Matsuo, M., Kuroki, Y. & Tachibana, K. (2002). Premature thelarche in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (109/1), S. 72-73.
412. Lacombe, D., Llanas, B., Chateil, J., Sarrazin, E., Carles, D. & Battin, J. (1994). Severe presentation of Peters'-Plus syndrome. *Clinical dysmorphology* (3/4), S. 358-360.
413. Lacombe, D., Patton, M., Elleau, C. & Battin, J. (1995). Floating-Harbor syndrome: description of a further patient, review of the literature, and suggestion of autosomal dominant inheritance. *European journal of pediatrics* (154/8), S. 658-661.

- 414.Lai, K., Skuse, D., Stanhope, R. & Hindmarsh, P. (1994). Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Archives of disease in childhood* (71/6), S. 490-496.
- 415.Lalani, S., Hefner, M. & Belmont, J. et al. (2.10.2006, überarbeitet 2.02.2012). CHARGE Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/>
- 416.Lalani, S., Safiullah, A., Molinari, L., Fernbach, S., Martin, D. & Belmont, J. (2004). SEMA3E mutation in a patient with CHARGE syndrome. *Journal of medical genetics* (41/7), S. e94.
- 417.Lam, F., Chan, W., Lam, S., Chu, W. & Kwong, N. (2000). Proximal 10q trisomy: a new case with anal atresia. *Journal of medical genetics* (37/9), S. E24.
- 418.Landgraf, M. & Heinen, F. (10.12.2012). AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/022-025.html>
- 419.Landgraf, M., Nothacker, M. & Heinen, F. (2013). Diagnosis of fetal alcohol syndrome (FAS): German guideline version 2013. *European journal of paediatric neurology* (17/5), S. 437-446.
- 420.Lazebnik, N., McPherson, E., Rittmeyer, L. & Mulvihill, J. (1996). The floating harbor syndrome with cardiac septal defect. *American journal of medical genetics* (136/1), S. 300-302.
- 421.Le Goff, C. & Cormier-Daire, V. (2012). From tall to short: the role of TGFβ signaling in growth and its disorders. *American journal of medical genetics* (160/3), S. 145-153.
- 422.Le Goff, C. & Cormier-Daire, V. (22.09.2009, überarbeitet 19.04.2012). Geleophysic Dysplasia. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;

1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11168/>

423. Le Goff, C., Mahaut, C., Bottani, A., Doray, B., Goldenberg, A., Moncla, A., et al. (2013). Not all floating-harbor syndrome cases are due to mutations in exon 34 of SRCAP. *Human mutation* (34/1), S. 88-92.
424. Le Goff, C., Mahaut, C., Wang, L., Allali, S., Abhyankar, A., Jensen, S., et al. (2011). Mutations in the TGF β binding-protein-like domain 5 of FBN1 are responsible for acromicric and geleophysic dysplasias. *American journal of human genetics* (89/1), S. 7-14.
425. Le Goff, C., Morice-Picard, F., Dagoneau, N., Wang, L., Perrot, C., Crow, Y., et al. (2008). ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTS-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation. *Nature genetics* (40/9), S. 1119-1123.
426. Le Merrer, M., Brauner, R. & Maroteaux, P. (1991). Dwarfism with gloomy face: a new syndrome with features of 3-M syndrome. *Journal of medical genetics* (28/3), S. 186-191.
427. Lebel, R., May, M., Pouls, S., Lubs, H., Stevenson, R. & Schwartz, C. (2002). Non-syndromic X-linked mental retardation associated with a missense mutation (P312L) in the FGD1 gene. *Clinical genetics* (61/2), S. 139-145.
428. Lee, F., Isaacs, H. & Strauss, J. (1972). The "campomelic" syndrome. Short life-span dwarfism with respiratory distress, hypotonia, peculiar facies, and multiple skeletal and cartilaginous deformities. *American journal of diseases of children* (1960) (124/4), S. 485-496.
429. Lee, J., Tartaglia, M., Gelb, B., Fridrich, K., Sachs, S., Stratakis, C., et al. (2005). Phenotypic and genotypic characterisation of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Journal of medical genetics* (42/2), S. e11.

- 430.Lee, K. & Lee, P. (2004). Growth hormone deficiency (GHD): a new association in Peters' Plus Syndrome (PPS). *American journal of medical genetics* (124/4), S. 388-391.
- 431.Lee, N., Kelly, L. & Sharland, M. (1992). Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye* (London, England) (6 (Pt 3)), S. 328-334.
- 432.Lee, R., Conley, S., Gropman, A., Porter, F. & Baker, E. (2013). Brain magnetic resonance imaging findings in smith-lemli-opitz syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (161/10).
- 433.Leisti, J., Hollister, D. & Rimoin, D. (1975). The Floating-Harbor syndrome. *Birth defects original article series* (11/5), S. 305.
- 434.Lemmerling, M., Dhooge, I., Mollet, P., Mortier, G., Van Cauwenberge, P. & Kunnen, M. (1998). CT of the temporal bone in the CHARGE association. *Neuroradiology* (40/7), S. 462-465.
- 435.Lemoine, P., Harousseau, H., Borteyru, J. & Menuet, J. (1968). Les enfants des parents alcooliques: anomalies observees a propos de 127 cas. *Quest Medical* (25), S. 476-482.
- 436.Lerman-Sagie, T., Merlob, P., Shuper, A., Kauli, R., Kozokaro, Z., Grunebaum, M., et al. (1990). New findings in a patient with Dubowitz syndrome: velopharyngeal insufficiency and hypoparathyroidism. *American journal of medical genetics* (37/2), S. 241-243.
- 437.Lerone, M., Priolo, M., Naselli, A., Vignolo, M., Romeo, G. & Silengo, M. (1997). Ectodermal abnormalities in Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics* (73/3), S. 263-266.
- 438.Lesnik Oberstein, S., Kriek, M., White, S., Kalf, M., Szuhai, K., den Dunnen, J., et al. (2006). Peters Plus syndrome is caused by mutations in B3GALTL, a putative glycosyltransferase. *American journal of human genetics* (79/3), S. 562-566.

439. Levin, A., Seidman, D., Nelson, L. & Jackson, L. (1990). Ophthalmologic findings in the Cornelia de Lange syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* (27/2), S. 94-102.
440. Levin, S., Silverman, N. & Milner, S. (1982). Hypoplasia or absence of the depressor anguli oris muscle and congenital abnormalities, with special reference to the cardiofacial syndrome. *South African medical journal* (61/7), S. 227-231.
441. Levine, D. (1986). Delayed gastric emptying and chronic diarrhea in a patient with oculodentodigital dysplasia syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* (5/2), S. 329-333.
442. Levitin, D., Cole, K., Lincoln, A. & Bellugi, U. (2005). Aversion, awareness, and attraction: investigating claims of hyperacusis in the Williams syndrome phenotype. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* (46/5), S. 514-523.
443. Levy, N. (1976). Juvenile glaucoma in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology* (13/3), S. 141-143.
444. Leyfer, O., Woodruff-Borden, J., Klein-Tasman, B., Fricke, J. & Mervis, C. (2006). Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *American journal of medical genetics. Part B* (141/6), S. 615-622.
445. Lin, A. (1988). Noonan syndrome. *Journal of medical genetics* (25/1), S. 64-65.
446. Lin, A., Ardinger, H., Ardinger, R., Cunniff, C. & Kelley, R. (1997). Cardiovascular malformations in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *American journal of medical genetics* (68/3), S. 270-278.
447. Lin, A., Siebert, J. & Graham, J. (1990). Central nervous system malformations in the CHARGE association. *American journal of medical genetics* (37/3), S. 304-310.
448. Lipson, A. & Hayes, A. (1984). Smith-Lemli-Opitz syndrome and Hirschsprung disease. *The Journal of pediatrics* (105/1), S. 177.

- 449.Liu, J. & Krantz, I. (2009). Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. *Clinical Genetics* (76/4), pp. 303-314.
- 450.Loddenkemper, T., Grote, K., Evers, S., Oelerich, M. & Stogbauer, F. (2002). Neurological manifestations of the oculodentodigital dysplasia syndrome. *Journal of neurology* (249/5), S. 584-595.
- 451.Logie, L. & Porteous, M. (1998). Intelligence and development in Aarskog syndrome. *Archives of disease in childhood* (79/4), S. 359-360.
- 452.Lohmann, W. (1920). Beitrag zur Kenntnis des reinen Mikrophthalmus. *Arch. Augenheilk* (86), S. 136-141.
- 453.Löser, H. (1995). *Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte*. Stuttgart Jena New York: Gustav Fischer Verlag.
- 454.Löser, H. (1995). *Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte*. Stuttgart; Jena; New York: Gustav Fischer Verlag.
- 455.Löser, H. & Majewski, F. (1977). Type and frequency of cardiac defects in embryofetal alcohol syndrome. Report of 16 cases. *British heart journal* (39/12), S. 1374-1379.
- 456.Löser, H., Bierstedt, T. & Blum, A. (1999). Alkoholembryopathie im Erwachsenenalter. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1999) (124/14), S. 412-418.
- 457.Löser, H., Bierstedt, T. & Blum, A. (1999). Alkoholembryopathie im Erwachsenenalter. Eine Langzeituntersuchung. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1999) (124/14), S. 412-418.
- 458.Lowry, R., Miller, J. & MacLean, J. (1968). Micrognathia, polydactyly, and cleft palate. *The Journal of pediatrics* (72/6), S. 859-861.
- 459.Lynch, D., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., Emanuel, B., Driscoll, D., Whitaker, L., et al. (1995). Cerebellar atrophy in a patient with velocardiofacial syndrome. *Journal of medical genetics* (32/7), S. 561-563.

- 460.Lyons, M. (23.06.2008, überarbeitet 6.06.2013). MED12-Related Disorders. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1676/>
- 461.Lyons, M., Graham, J., Neri, G., Hunter, A., Clark, R., Rogers, R., et al. (2009). Clinical experience in the evaluation of 30 patients with a prior diagnosis of FG syndrome. *Journal of medical genetics* (46/1), S. 9-13.
- 462.Maas, N., Thienpont, B., Vermeesch, J. & Fryns, J. (2006). Facial asymmetry, cardiovascular anomalies and adducted thumbs as unusual symptoms in Dubowitz syndrome: a microdeletion/duplication in 13q. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)* (17/4), S. 477-479.
- 463.Macpherson, R., Skinner, S. & Donnenfeld, A. (1989). Acampomelic campomelic dysplasia. *Pediatric radiology* (20/1-2), S. 90-93.
- 464.Maillette de Buy Wenniger-Prick, L. & Hennekam, R. (2002). The Peters' plus syndrome: a review. *Annales de genetique* (45/2), S. 97-103.
- 465.Majewski, F. (1987). Alkohol: Wieviel ist schädlich? *Gynäkologie* (20), S. 106-113.
- 466.Majewski, F. (1979). Die Alkoholembryopathie: Fakten und Hypothesen. *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*, 43, S. 1-55.
- 467.Majewski, F. (1980). *Untersuchungen zur Alkoholembryopathie*. Stuttgart New York: Thieme.
- 468.Makoff, A. & Flomen, R. (2007). Detailed analysis of 15q11-q14 sequence corrects errors and gaps in the public access sequence to fully reveal large segmental duplications at breakpoints for Prader-Willi, Angelman, and inv dup(15) syndromes. *Genome biology* (8/6), S. R114.
- 469.Makrythanasis, P., von Bon, B., Steehouwer, M., Rodriguez-Santiago, B., Simpson, M., Dias, P., et al. (2013). MLL2 mutation detection in 86 patients

- with Kabuki syndrome: a genotype-phenotype study. *Clinical genetics*, S. [Epub ahead of print].
470. Malone, M. & Koren, G. (2012). Alcohol-induced behavioural problems in fetal alcohol spectrum disorders versus confounding behavioural problems. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology* (19/1), S. e32-40.
471. Mansour, S., Hall, C., Pembrey, M. & Young, I. (1995). A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *Journal of medical genetics* (32/6), S. 415-420.
472. Mansour, S., Offiah, A., McDowall, S., Sim, P., Tolmie, J. & Hall, C. (2002). The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. *Journal of medical genetics* (39/8), S. 597-602.
473. Marcelis, C. & de Brouwer, A. (30.06.2009, überarbeitet 6.09.2012). Feingold Syndrome 1. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7050/>
474. Marcelis, C., Hol, F., Graham, G., Rieu, P., Kellermayer, R., Meijer, R., et al. (2008). Genotype-phenotype correlations in MYCN-related Feingold syndrome. *Human mutation* (29/9), S. 1125-1132.
475. Marik, I., Marikova, O., Kuklik, M., Zemkova, D. & Kozlowski, K. (2002). 3-M syndrome in two sisters. *Journal of paediatrics and child health* (38/4), S. 419-422.
476. Marino, B., Digilio, M., Toscano, A., Giannotti, A. & Dallapiccola, B. (1999). Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *The Journal of pediatrics* (135/6), S. 703-706.
477. Marino, T., Wheeler, P., Simpson, L., Craigo, S. & Bianchi, D. (2002). Fetal diaphragmatic hernia and upper limb anomalies suggest Brachmann-de Lange syndrome. *Prenatal diagnosis* (22/2), S. 144-147.

478. Maroteaux, P., Spranger, J., Opitz, J., Kucera, J., Lowry, R., Schimke, R., et al. (1971). Le syndrome campomelique. *La Presse medicale* (79/25), S. 1157-1162.
479. Martin, N., Smith, W., Cole, T. & Preece, M. (2007). New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. *Archives of disease in childhood* (92/7), S. 598-601.
480. Mason, T., Arens, R., Sharman, J., Bintliff-Janisak, B., Schultz, B., Walters, A., et al. (2011). Sleep in children with Williams Syndrome. *Sleep medicine* (12/9), S. 892-897.
481. Massarano, A., Wood, A., Tait, R., Stevens, R. & Super, M. (1996). Noonan syndrome: coagulation and clinical aspects. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) (85/10), S. 1181-1185.
482. Masuno, M., Imaizumi, K., Ishii, T., Kuroki, Y., Baba, N. & Tanaka, Y. (1998). Pilomatrixomas in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (77/1), S. 81-82.
483. Matsumoto, N. & Niikawa, N. (2003). Kabuki make-up syndrome: a review. *American journal of medical genetics* (117/1), S. 57-65.
484. Matsumura, M., Yamada, R., Kitani, Y., Nishi, T., Yamamoto, H., Oahama, Y., et al. (1992). Anorectal anomalies associated with Kabuki make-up syndrome. *Journal of pediatric surgery* (27/12), S. 1600-1602.
485. Matsune, K., Simizu, T., Tohma, T., Asada, Y., Ohashi, H. & Maeda, T. (2001). Craniofacial and dental characteristics of Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics* (98/2), S. 185-190.
486. May, P., Gossage, J., Kalberg, W., Robinson, L., Buckley, D., Manning, M., et al. (2009). Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Developmental disabilities research reviews* (15/3), S. 176-92.

487. McDonald-McGinn, D., Driscoll, D., Bason, L., Christensen, K., Lynch, D., Sullivan, K., et al. (1995). Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *American journal of medical genetics* (59/1), S. 103-113.
488. McDonald-McGinn, D., Emanuel, B. & Zackai, E. (1996). Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion. *American journal of medical genetics* (64/3), S. 525-526.
489. McDonald-McGinn, D., Emanuel, B. & Zackai, E. (23.09.1999, überarbeitet 28.02.2013). 22q11.2 Deletion Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
490. McDonald-McGinn, D., Fahiminiya, S., Revil, T., Nowakowska, B., Suhl, J., Bailey, A., et al. (2013). Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *Journal of medical genetics* (50/2), S. 80-90.
491. McDonald-McGinn, D., Minugh-Purvis, N., Kirschner, R., Jawad, A., Tonnesen, M., Catanzaro, J., et al. (2005). The 22q11.2 deletion in African-American patients: an underdiagnosed population? *American journal of medical genetics. Part A* (134/3), S. 242-246.
492. McDonald-McGinn, D., Reilly, A., Wallgren-Pettersson, C., Hoyme, H., Yang, S., Adam, M., et al. (2006). Malignancy in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *American journal of medical genetics. Part A* (140/8), S. 906-909.
493. McDonald-McGinn, D., Tonnesen, M., Laufer-Cahana, A., Finucane, B., Driscoll, D., Emanuel, B., et al. (2001). Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genetics in medicine* (3/1), S. 23-29.

494. McGaughran, J., Aftimos, S., Jefferies, C. & Winship, I. (2001). Clinical phenotypes of nine cases of Kabuki syndrome from New Zealand. *Clinical dysmorphology* (10/4), S. 257-262.
495. Mehta, A. & Ambalavanan, S. (1997). Occurrence of congenital heart disease in children with Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (71/4), S. 434-435.
496. Melnick, M. & Shields, E. (1976). Aarskog syndrome: new oral-facial findings. *Clinical genetics* (9/1), S. 20-24.
497. Mercuri, E., Atkinson, J., Braddick, O., Rutherford, M., Cowan, F., Counsell, S., et al. (1997). Chiari I malformation in asymptomatic young children with Williams syndrome: clinical and MRI study. *European journal of paediatric neurology* (1/5-6), S. 177-181.
498. Merla, G., Howald, C., Henrichsen, C., Lyle, R., Wyss, C., Zobot, M., et al. (2006). Submicroscopic deletion in patients with Williams-Beuren syndrome influences expression levels of the nonhemizygous flanking genes. *American journal of human genetics* (79/2), S. 332-341.
499. Merla, G., Ucla, C., Guipponi, M. & Raymond, A. (2002). Identification of additional transcripts in the Williams-Beuren syndrome critical region. *Human genetics* (110/5), S. 429-438.
500. Mervis, C., Becerra, A., Rowe, M., Hersh, J. & Morris, C. (2005). Intellectual abilities and adaptive behavior of children and adolescents with Kabuki syndrome: a preliminary study. *American journal of medical genetics. Part A* (132/3), S. 248-255.
501. Mervis, C., Kistler, D., John, A. & Morris, C. (2012). Longitudinal assessment of intellectual abilities of children with Williams syndrome: multilevel modeling of performance on the Kaufman Brief Intelligence Test-Second Edition. *American journal on intellectual and developmental disabilities* (117/2), S. 134-155.

502. Meschede, D., Rolf, C., Neugebauer, D., Horst, J. & Nieschlag, E. (1996). Sperm acrosome defects in a patient with Aarskog-Scott syndrome. *American journal of medical genetics* (66/3), S. 340-342.
503. Meyer-Schwickerath, G., Gruterich, E. & Weyers, H. (1957). Mikrophthalmussyndrom. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und für augenärztliche Fortbildung* (131/1), S. 18-30.
504. Migliori, M., Ciaschini, A., Discepoli, G., Abbasciano, V., Barbato, M. & Pannone, E. (2002). Distal trisomy of 10q. Report of a new case of duplication 10q25.2-25.3-->qter defined by FISH. *Annales de génétique* (45/1), S. 9-12.
505. Mihci, E., Tacoy, S., Haspolat, K. & Karaali, K. (2002). Central nervous system abnormalities in Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *American journal of medical genetics* (111/4), S. 448-489.
506. Mikelsaar, R. & Lurie, I. (1992). Atypical case of Aarskog syndrome. *Journal of medical genetics* (29/5), S. 349-350.
507. Miller, J., McKusick, V., Malvaux, P., Temtamy, S. & Salinas, C. (1975). The 3-M syndrome: a heritable low birthweight dwarfism. *Birth defects original article series* (11/5), S. 39-47.
508. Miller, R. & Rubinstein, J. (1995). Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (56/1), S. 112-115.
509. Milot, J. & Demay, F. (1972). Ocular anomalies in de Lange syndrome. *American journal of ophthalmology* (74/3), S. 394-399.
510. Ming, J., McDonald-McGinn, D., Megerian, T., Driscoll, D., Elias, E., Russell, B., et al. (1997). Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *American journal of medical genetics* (72/2), S. 210-215.
511. Ming, J., Russell, K., Bason, L., McDonald-McGinn, D. & Zackai, E. (2003). Coloboma and other ophthalmologic anomalies in Kabuki syndrome: distinction from charge association. *American journal of medical genetics* (123/3), S. 249-250.

512. Ming, J., Russell, K., McDonald-McGinn, D. & Zackai, E. (2005). Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (132/3), S. 260-262.
513. Mitchell, J., Giangiaco, J., Hefner, M., Thelin, J. & Pickens, J. (1985). Dominant CHARGE association. *Ophthalmic paediatrics and genetics* (6/1-2), S. 271-276.
514. Miyake, N., Mizuno, S., Okamoto, N., Ohashi, H., Shiina, M., Ogata, K., et al. (2013). KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Human mutation* (34/1), S. 108-110.
515. Moens, C., Auerbach, A., Conlon, R., Joyner, A. & Rossant, J. (1992). A targeted mutation reveals a role for N-myc in branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Genes & development* (6/5), S. 691-704.
516. Moeschler, J. & Graham, J. (1993). Mild Brachmann-de Lange syndrome. Phenotypic and developmental characteristics of mildly affected individuals. *American journal of medical genetics* (47/7), S. 969-976.
517. Moore, C., Heller, R. & Thomas, G. (1973). Developmental abnormalities associated with a ring chromosome 6. *Journal of medical genetics* (10/3), S. 299-303.
518. Moore, G., Abu-Amero, S., Hitchins, M., Monk, C., Stanier, P. & Preece, M. (1999). The search for the gene for Silver-Russell syndrome. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). Supplement (88/433), S. 42-48.
519. Moraes, S., Guerra-Junior, G. & Maciel-Guerra, A. (2006). Female Counterpart of Shawl Scrotum in Aarskog-Scott Syndrome. *International Braz J Urol* , S. 459-461.
520. Moraine, C., Titeca, C., Delplace, M., Grenier, B., Lenoel, Y. & Ribadeau-Dumas, J. (1976). Blepharophimosis familial et sterilité féminine: pleiotropisme ou genes lies? *Journal de génétique humaine* (24), S. 125-132.

521. Morimoto, A., Wiggins, R., Hudgins, P., Hedlund, G., Hamilton, B., Mukherji, S., et al. (2006). Absent semicircular canals in CHARGE syndrome: radiologic spectrum of findings. *AJNR. American journal of neuroradiology* (27/8), S. 1663-1671.
522. Morris, C. (09.04.1999, überarbeitet 13.06.2013). Williams Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
523. Morris, C. & Mervis, C. (2000). Williams syndrome and related disorders. *Annual review of genomics and human genetics* (1), S. 461-484.
524. Morris, C., Demsey, S., Leonard, C., Dilts, C. & Blackburn, B. (1988). Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *The Journal of pediatrics* (113/2), S. 318-326.
525. Morris, C., Leonard, C., Dilts, C. & Demsey, S. (1990). Adults with Williams syndrome. *American journal of medical genetics* (6), S. 102-107.
526. Morris, J. & Savva, G. (2008). The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *American journal of medical genetics. Part A* (146/7), S. 827-832.
527. Moss, E., Wang, P., McDonald-McGinn, D. & al., e. (1995). Characteristic cognitive profile in patients with a 22q11 deletion: verbal IQ exceeds nonverbal IQ. *American Journal of Human Genetics* (57), S. A42.
528. Mueller, C., Patel, S., Irons, M., Antshel, K., Salen, G., Tint, G., et al. (2003). Normal cognition and behavior in a Smith-Lemli-Opitz syndrome patient who presented with Hirschsprung disease. *American journal of medical genetics* (123/1), S. 100-106.
529. Mukherjee, R. & Turk, J. (2004). Fetal alcohol syndrome. *Lancet* (363/9420), S. 1556.

530. Musio, A., Selicorni, A., Focarelli, M., Gervasini, C., Milani, D., Russo, S., et al. (2006). X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nature genetics* (38/5), S. 528-530.
531. Mustarde, J. (1963). Epicanthus and Telecanthus. *British journal of plastic surgery* (16), S. 346-356.
532. Naficy, S., Shepard, N. & Telian, S. (1997). Multiple temporal bone anomalies associated with Noonan syndrome. *Otolaryngology--head and neck surgery* (116/2), S. 265-267.
533. Naimi, D., Munoz, J., Rubinstein, J. & Hostogger, R. (2006). Rubinstein-Taybi syndrome: an immune deficiency as a cause for recurrent infections. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state* (27/3), S. 281-284.
534. Nava, C., Hanna, N., Michot, C., Pereira, S., Pouvreau, N., Niihori, T., et al. (2007). Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *Journal of medical genetics* (44/12), S. 763-771.
535. Nayak, R., Ambika, L., Bhogale, G. & Pandurangi, A. (2012). Mania with Aarskog-Scott syndrome. *Indian pediatrics* (49/4), S. 327-328.
536. Neel, B., Gu, H. & Pao, L. (2003). The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. *Trends in biochemical sciences* (28/6), S. 284-293.
537. Nelson, R., McNamara, M., Ellis, W., Stein-Wexler, R., Moghaddam, B. & Zwerdling, T. (2009). Floating-Harbor syndrome and intramedullary spinal cord ganglioglioma: case report and observations from the literature. *American journal of medical genetics. Part A* (149/10), S. 2265-2269.
538. Neri, G., Blumberg, B., Miles, P. & Opitz, J. (1984). Sensorineural deafness in the FG syndrome: report on four new cases. *American Journal of Medical Genetics* (19/2), S. 369-377.

539. Netchine, I., Rossignol, S., Dufourg, M., Azzi, S., Rousseau, A., Perin, L., et al. (2007). 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (92/8), S. 3148-3154.
540. Ng, S., Bigham, A., Buckingham, K., Hannibal, M., McMillin, M., Gildersleeve, H., et al. (2010). Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nature genetics* (42/9), S. 790-793.
541. Nicholson, D. & Goldberg, M. (1966). Ocular abnormalities in the de Lange syndrome. *Archives of ophthalmology* (76/2), S. 214-220.
542. Niikawa, N., Kuroki, Y., Kajii, T., Matsuura, N., Ishikiriyama, S., Tonoki, H., et al. (1988). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *American journal of medical genetics* (31/3), S. 565-589.
543. Niikawa, N., Matsuura, N., Fukushima, Y., Ohsawa, T. & Kajii, T. (1981). Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *The Journal of pediatrics* (99/4), S. 565-569.
544. Nikkel, S., Dauber, A., de Munnik, S., Connolly, M., Hood, R., Caluseriu, O., et al. (2013). The phenotype of floating-harbor syndrome: clinical characterization of 52 individuals with mutations in exon 34 of SRCAP. *Orphanet journal of rare diseases* (8/1), S. 63.
545. Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskarsdottir, S. & Gillberg, C. (2001). Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in medicine* (3/1), S. 79-84.
546. Noeker, M. & Wollmann, H. (2004). Cognitive development in Silver-Russell syndrome: a sibling-controlled study. *Developmental medicine and child neurology* (46/5), S. 340-346.

- 547.Noonan Syndrome Guideline Development Group (15.02.2010). Management of Noonan syndrome – a clinical guideline. Abgerufen am 15.08.2013 von http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/265_Noonan_Guidelines.pdf
- 548.Noonan, J. (1968). Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *American journal of diseases of children* (1960) (116/4), S. 373-380.
- 549.Noonan, J. (1994). Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clinical pediatrics* (33/9), S. 548-555.
- 550.Normann, E., Pedersen, J., Stiris, G. & van der Hagen, C. (1993). Campomelic dysplasia--an underdiagnosed condition? *European journal of pediatrics* (152/4), S. 331-333.
- 551.Nowaczyk, M. (13.11.1998, überarbeitet 20.06.2013). Smith-Lemli-Opitz Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>
- 552.Nowaczyk, M. & Irons, M. (2012). Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *American journal of medical genetics* (160/4), S. 250-262.
- 553.Nowaczyk, M., McCaughey, D., Whelan, D. & Porter, F. (2001). Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Ontario, Canada. *American journal of medical genetics* (102/1), S. 18-20.
- 554.Nowaczyk, M., Nikkel, S. & White, S. (29.11.2012, überarbeitet 24.01.2013). Floating-Harbor Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114458/>

555. Nowaczyk, M., Whelan, D. & Hill, R. (1998). Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotypic extreme with minimal clinical findings. *American journal of medical genetics* (78/5), S. 419-423.
556. Nowicki, M. & Peterson, R. (1998). Dubowitz syndrome and achalasia: two rare conditions in a child. *Clinical pediatrics* (37/3), S. 197-200.
557. Nucaro, A., Faedda, A., Cao, A. & Boccone, L. (2002). Partial proximal trisomy 10q syndrome: a new case. *Genetic counseling* (Geneva, Switzerland) (13/4), S. 411-416.
558. Nwokoro, N. & Mulvihill, J. (1997). Cholesterol and bile acid replacement therapy in children and adults with Smith-Lemli-Opitz (SLO/RSH) syndrome. *American journal of medical genetics* (68/3), S. 315-321.
559. Oley, C., Baraitser, M. & Grant, D. (1988). A reappraisal of the CHARGE association. *Journal of medical genetics* (25/3), S. 147-156.
560. Olioso, G., Passarini, A., Atzeri, F., Milani, D., Cereda, A., Cerutti, M., et al. (2009). Clinical problems and everyday abilities of a group of Italian adolescent and young adults with Cornelia de Lange syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (149/11), S. 2532-2537.
561. Olson, T., Michels, V., Lindor, N., Pastores, G., Weber, J., Schaid, D., et al. (1993). Autosomal dominant supra-aortic stenosis: localization to chromosome 7. *Human molecular genetics* (2/7), S. 869-873.
562. Oostra, R., Baljet, B. & Hennekam, R. (1994). Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (52/3), S. 267-268.
563. Opitz, J. (1985). The Brachmann-de Lange syndrome. *American journal of medical genetics* (22/1), S. 89-102.
564. Opitz, J. (1985). The Noonan syndrome. *American journal of medical genetics* (21/3), S. 515-518.

565. Opitz, J. & Kaveggia, E. (1974). Studies of malformation syndromes of man 33: the FG syndrome. An X-linked recessive syndrome of multiple congenital anomalies and mental retardation. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* (117/1), S. 1-18.
566. Opitz, J., Penchaszadeh, V., Holt, M. & Spano, L. (1987). Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome bibliography. *American journal of medical genetics* (28/3), S. 745-750.
567. Opitz, J., Pfeiffer, R., Hermann, J. & Kushnick, T. (1973). Studies of malformation syndromes of man XXIV B: the Dubowitz syndrome. Further observations. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* (116/1), S. 1-12.
568. Opjordsmoen, S. & Nyberg-Hansen, R. (1980). Hereditary spastic paraplegia with neurogenic bladder disturbances and syndactyly. *Acta neurologica Scandinavica* (61/1), S. 35-41.
569. Orbak, Z., Orbak, R., Kara, C. & Kavrut, F. (2005). Differences in dental and bone maturation in regions with or without hemihypertrophy in two patients with Russell-Silver syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* (18/7), S. 701-710.
570. Orrico, A., Galli, L., Buoni, S., Hayek, G., Luchetti, A., Lorenzini, S., et al. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and variable clinical expression. *American journal of medical genetics. Part A* (135/1), S. 99-102.
571. Orrico, A., Galli, L., Cavaliere, M., Garavelli, L., Fryns, J., Crushell, E., et al. (2004). Phenotypic and molecular characterisation of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *European journal of human genetics* (12/1), S. 16-23.
572. Orrico, A., Galli, L., Faivre, L., Clayton-Smith, J., Azzarello-Burri, S., Hertz, J., et al. (2010). Aarskog-Scott syndrome: clinical update and report of nine novel mutations of the FGD1 gene. *American journal of medical genetics. Part A* (152/2), S. 313-318.

573. Orrison, W., Schnitzler, E. & Chun, R. (1980). The Dubowitz syndrome: further observations. *American journal of medical genetics* (7/2), S. 155-170.
574. Ortiz, C., Cleveland, R., Jaramillo, D., Blickman, J. & Crawford, J. (1991). Urethral valves in Russell-Silver syndrome. *The Journal of pediatrics* (119/5), S. 776-778.
575. Ounap, K., Reimand, T., Magi, M. & Bartsch, O. (2004). Two sisters with Silver-Russell phenotype. *American journal of medical genetics. Part A* (131/3), S. 301-306.
576. Padfield, C., Partington, M. & Simpson, N. (1968). The Rubinstein-Taybi syndrome. *Archives of disease in childhood* (43/227), S. 94-101.
577. Pagon, R., Graham, J., Zonana, J. & Yong, S. (1981). Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *The Journal of pediatrics* (99/2), S. 223-227.
578. Paluzzi, A., Viva, L., Kalsi, P., Mukerji, N., Tzerakis, N. & Patton, M. (2008). Ruptured cerebral aneurysm in a patient with Floating-Harbor syndrome. *Clinical dysmorphology* (17/4), S. 283-285.
579. Pampal, A. (2010). CHARGE: an association or a syndrome? *International journal of pediatric otorhinolaryngology* (74/7), S. 719-722.
580. Parrish, J. & Wilroy, R. (1980). The Dubowitz syndrome: the psychological status of ten cases at follow-up. *American journal of medical genetics* (6/1), S. 3-8.
581. Partsch, C., Japing, I., Siebert, R., Gosch, S., Wessel, A., Sippell, W., et al. (2002). Central precocious puberty in girls with Williams syndrome. *The Journal of pediatrics* (141/3), S. 441-414.
582. Partsch, C., Siebert, R., Caliebe, A., Gosch, A., Wessel, A. & Pankau, R. (2005). Sigmoid diverticulitis in patients with Williams-Beuren syndrome: relatively high prevalence and high complication rate in young adults with the syndrome. *American journal of medical genetics* (137/1), S. 52-54.

583. Pascual, J., Betlloch, I., Banuls, J. & Vergara, G. (2005). What syndrome is this? Dubowitz syndrome. *Pediatric dermatology* (22/5), S. 480-481.
584. Pasteris, N., Cadle, A., Logie, L., Porteous, M., Schwartz, C., Stevenson, R., et al. (1994). Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative, rho/rad guanine nucleotide exchange factor. *Cell* (79/4), S. 669-678.
585. Patterson, K., Toomey, K. & Chandra, R. (1983). Hirschsprung disease in a 46,XY phenotypic infant girl with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *The Journal of pediatrics* (103/3), S. 425-427.
586. Patton, M. (1988). Russell-Silver syndrome. *Journal of medical genetics* (25/8), S. 557-560.
587. Patton, M. & Laurence, K. (1985). Three new cases of oculodentodigital (ODD) syndrome: development of the facial phenotype. *Journal of medical genetics* (22/5), S. 386-389.
588. Paznekas, W., Boyadjiev, S., Shapiro, R., Daniels, O., Wollnik, B., Keegan, C., et al. (2003). Connexin 43 (GJA1) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. *American journal of human genetics* (72/2), S. 408-418.
589. Paznekas, W., Karczeski, B., Vermeer, S., Lowry, R., Delatycki, M., Laurence, F., et al. (2009). GJA1 mutations, variants, and connexin 43 dysfunction as it relates to the oculodentodigital dysplasia phenotype. *Human mutation* (30/5), S. 724-733.
590. Pearce, P. & Pitt, D. (1967). Six cases of de Lange's syndrome; parental consanguinity in two. *The Medical journal of Australia* (1/10), S. 502-506.
591. Peeden, J., Scarbrough, P., Taysi, K., Wilroy, R., Finley, S., Luthardt, F., et al. (1983). Ring chromosome 6: variability in phenotypic expression. *American journal of medical genetics* (16/4), S. 563-573.
592. Pelletier, G. & Feingold, M. (1973). Case report 1. *Syndrome Ident* (1), S. 8-9.

593. Pernot, C., Marcon, F., Worms, A., Cloez, J., Gilgenkrantz, S. & Marois, L. (1987). La dysplasie cardio-vasculaire du syndrome de Noonan. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* (80/4), S. 434-443.
594. Peters, A. (1906). Über angeborene Defektbildung der Descemetischen Membran. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* (44), S. 27-40, 105-119.
595. Petrij, F., Dauwerse, H., Blough, R., Giles, R., van der Smagt, J., Wallerstein, R., et al. (2000). Diagnostic analysis of the Rubinstein-Taybi syndrome: five cosmids should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutations. *Journal of medical genetics* (37/3), S. 168-176.
596. Petrij, F., Giles, R., Dauwerse, H., Saris, J., Hennekam, R., Masuno, M., et al. (1995). Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* (376/365), S. 348-351.
597. Petryk, A., Richton, S., Sy, J. & Blethen, S. (1999). The effect of growth hormone treatment on stature in Aarskog syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* (12/2), S. 161-165.
598. Pfeifer, D., Kist, R., Dewar, K., Devon, K., Lander, E., Birren, B., et al. (1999). Campomelic dysplasia translocation breakpoints are scattered over 1 Mb proximal to SOX9: evidence for an extended control region. *American journal of human genetics* (65/1), S. 111-124.
599. Pham, P., Moller, J., Hills, C., Larson, V. & Pyles, L. (2009). Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with williams syndrome. *Pediatric cardiology* (30/1), S. 9-14.
600. Philip, N., Meinecke, P., David, A., Dean, J., Ayme, S., Clark, R., et al. (1992). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 16 non-Japanese cases. *Clinical dysmorphology* (1/2), S. 63-77.
601. Pierini, D. & Pierini, A. (1979). Keratosis pilaris atrophicans faciei (ulerythema ophryogenes): a cutaneous marker in the Noonan syndrome. *The British journal of dermatology* (100/4), S. 409-416.

602. Piersall, L., Dowton, S., McAlister, W. & Waggoner, D. (2000). Vertebral anomalies in a new family with ODED syndrome. *Clinical genetics* (57/6), S. 444-448.
603. Piluso, G., Carella, M., D'Avanzo, M., Santinelli, R., Carrano, E., D'Avanzo, A., et al. (2003). Genetic heterogeneity of FG syndrome: a fourth locus (FGS4) maps to Xp11.4-p11.3 in an Italian family. *Human genetics* (112/2), S. 124-130.
604. Piluso, G., D'Amico, F., Saccone, V., Bismuto, E., Rotundo, I., Di Domenico, M., et al. (2009). A missense mutation in CASK causes FG syndrome in an Italian family. *American journal of human genetics* (84/2), S. 162-177.
605. Pilz, D. (09/2003). Orphanet encyclopedia. Miller-Dieker Syndrome. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MDS.pdf>
606. Pinsky, L. & DiGeorge, A. (1965). A familial syndrome of facial and skeletal anomalies associated with genital abnormality in the male and normal genitals in the female: another cause of male pseudohermaphroditism. *The Journal of pediatrics* (66), S. 1049-1054.
607. Pinto, G., Abadie, V., Mesnage, R., Blustajn, J., Cabrol, S., Amiel, J., et al. (2005). CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* (90/10), S. 5621-5626.
608. Piper, K., Ball, S., Keeling, J., Mansoor, S., Wilson, S. & Hanley, N. (2002). Novel SOX9 expression during human pancreas development correlates to abnormalities in Campomelic dysplasia. *Mechanisms of development* (116/1-2), S. 223-226.
609. Piussan, C., Mathieu, M., Berquin, P. & Fryns, J. (1996). Fragile X mutation and FG syndrome-like phenotype. *American journal of medical genetics* (64/2), S. 395-398.

610. Pizio, H., Scott, M. & Richard, J. (1994). Tortuosity of the retinal vessels in Aarskog syndrome (faciogenital dysplasia). *Ophthalmic genetics* (15/1), S. 37-40.
611. Pober, B. & Morris, C. (2007). Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *American journal of medical genetics. Part C* (145/3), S. 280-290.
612. Ponder, S., Cynamon, H., Isenberg, J., Elder, F. & Lockhart, L. (1988). Cornelia de Lange syndrome with Peters' anomaly and fat malabsorption. *Dysmorphol. Clin. Genet* (2), S. 2-5.
613. Ponte, F. (1962). Further contributions to the study of the syndrome of Hallermann and Streiff. *Ophthalmologica* (143), S. 399-408.
614. Pontz, B., Stoss, H., Henschke, F., Freisinger, P., Karbowski, A. & Spranger, J. (1996). Clinical and ultrastructural findings in three patients with geleophysic dysplasia. *American journal of medical genetics* (63/1), S. 50-54.
615. Porteous, M. & Goudi, D. (1991). Aarskog syndrome. *Journal of medical genetics* (28/1), S. 44-47.
616. Porter, F. & Herman, G. (2011). Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *Journal of lipid research* (52/1), S. 6-34.
617. Preus, M. (1984). Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes. *Clinical genetics* (25/5), S. 429-434.
618. Price, S., Stanhope, R., Garrett, C., Preece, M. & Trembath, R. (1999). The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *Journal of medical genetics* (36/11), S. 837-842.
619. Pruett, D., Waterman, E. & Caughey, A. (Januar 2013). Fetal Alcohol Exposure: Consequences, Diagnosis, and Treatment. *Obstetrical & gynecological survey* (68/1), S. 62-69.

620. Qaksen, H., Bartsch, O., Okur, M., Temel, H., Acikgoz, M. & Yilmaz, C. (2009). Rubinstein-Taybi syndrome and CREBBP c.201 202delTA mutation: a case presenting with varicella meningoencephalitis. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)* (20/3), S. 255-260.
621. Qian, J. & Wang, X. (2007). Noonan syndrome and correction of the webbed neck. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery* (60/3), S. 316-319.
622. Qiu, W., Yin, S. & Stucker, F. (1998). Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngology--head and neck surgery* (118/3 Pt 1), S. 319-323.
623. Radford, D. & Pohlner, P. (2000). The middle aortic syndrome: an important feature of Williams' syndrome. *Cardiology in the young* (10/6), S. 597-602.
624. Ragan, D., Casale, A., Rink, R., Cain, M. & Weaver, D. (1999). Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *The Journal of urology* (161/2), S. 622-625.
625. Rajic, D. & De Veber, L. (1966). Hereditary oculodentoosseous dysplasia. *Ann. Radiol* (9), S. 224-231.
626. Ranke, M., Heidemann, P., Knupfer, C., Enders, H., Schmaltz, A. & Bierich, J. (1988). Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *European journal of pediatrics* (148/3), S. 220-227.
627. Raqbi, F., Le Bihan, C., Morisseau-Durand, M., Dureau, P., Lyonnet, S. & Abadie, V. (2003). Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Developmental medicine and child neurology* (45/7), S. 483-488.
628. Rasmussen, S., Wong, L., Yang, Q., May, K. & Friedman, J. (2003). Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* (111/4 P t1), S. 777-784.
629. Reardon, W. & Temple, I. (2008). Nephrocalcinosis and disordered calcium metabolism in two children with SHORT syndrome. *American journal of medical genetics* (146/10), S. 1296-1298.

630. Reis, L., Tyler, R., Schilter, K., Abdul-Rahman, O., Innis, J., Kozel, B., et al. (2011). BMP4 loss-of-function mutations in developmental eye disorders including SHORT syndrome. *Human genetics* (130/4), S. 495-504.
631. Reschen, M., Kini, U., Hood, R., Boycott, K., Hurst, J. & O'Callaghan, C. (2012). Floating-Harbor syndrome and polycystic kidneys associated with SRCAP mutation. *American journal of medical genetics. Part A* (158/12), S. 3196-3200.
632. Reynolds, D., Rubin, S., Fox, J. & Kodsi, S. (2004). Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *Journal of AAPOS* (8/3), S. 282-283.
633. Ribeiro, I., Vale, P., Tenedorio, P., Rodrigues, P., Bilhoto, M. & Pereira, H. (2007). Ocular manifestations in fetal alcohol syndrome. *European journal of ophthalmology* (17/1), S. 104-109.
634. Ricchetti, E., States, L., Hosalkar, H., Tamai, J., Maisenbacher, M., McDonald-McGinn, D., et al. (2004). Radiographic study of the upper cervical spine in the 22q11.2 deletion syndrome. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* (86/8), S. 1751-1760.
635. Rineer, S., Finucane, B. & Simon, E. (1998). Autistic symptoms among children and young adults with isodicentric chromosome 15. *American journal of medical genetics* (81/5), S. 428-433.
636. Rishg, H., Graham, J., Clark, R., Rogers, R., Opitz, J., Moeschler, J., et al. (2007). A recurrent mutation in MED12 leading to R961W causes Opitz-Kaveggia syndrome. *Nature genetics* (39/4), S. 451-453.
637. Roberts, A., Allanson, J., Jadico, S., Kavamura, M., Noonan, J., Opitz, J., et al. (2006). The cardiofaciocutaneous syndrome. *Journal of medical genetics* (43/11), S. 833-842.
638. Roberts, A., Araki, T., Swanson, K., Montgomery, K., Schiripo, T., Joshi, V., et al. (2007). Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nature genetics* (39/1), S. 70-74.

639. Robinson, P., Shohat, M., Winter, R., Conte, W., Gordon-Nesbitt, D., Feingold, M., et al. (1988). A unique association of short stature, dysmorphic features, and speech impairment (Floating-Harbor syndrome). *The Journal of pediatrics* (113/4), S. 703-706.
640. Roelfsema, J. & Peters, D. (2007). Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert reviews in molecular medicine* (9/23), S. 1-16.
641. Roelfsema, J., White, S., Ariyurek, Y., Bartholdi, D., Niedrist, D., Papadia, F., et al. (2005). Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *American journal of human genetics* (76/4), S. 572-580.
642. Roger, G., Morisseau-Durand, M., Van Den Abbeele, T., Nicollas, R., Triglia, J., Narcy, P., et al. (1999). The CHARGE association: the role of tracheotomy. *Archives of otolaryngology - head & neck surgery* (125/1), S. 33-38.
643. Rohatgi, S., Clark, D., Kline, A., Jackson, L., Pie, J., Siu, V., et al. (2010). Facial diagnosis of mild and variant CdLS: Insights from a dysmorphologist survey. *American journal of medical genetics. Part A* (152/7), S. 1641-1653.
644. Rohrer, T. (2009). Noonan syndrome: introduction and basic clinical features. *Hormone research* (72 Suppl 2), S. 3-7.
645. Romano, A., Allanson, J., Dahlgren, J., Gelb, B., Hall, B., Pierpont, M., et al. (2010). Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* (126/4), S. 746-759.
646. Römke, C., Heyne, K., Stewens, J. & Schwinger, E. (1987). Erroneous diagnosis of fetal alcohol syndrome in a patient with ring chromosome 6. *European journal of pediatrics* (146/4), S. 443.
647. Ronen, S., Rozenmann, Y., Isaacson, M., Amit, M. & Bier, N. (1979). The early management of baby with Hallermann-Steriff-Francois Syndrome. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* (16/2), S. 119-121.

648. Rossi, M., Vajro, P., Iorio, R., Battagliese, A., Brunetti-Pierri, N., Corso, G., et al. (2005). Characterization of liver involvement in defects of cholesterol biosynthesis: long-term follow-up and review. *American journal of medical genetics. Part A* (132/2), S. 144-151.
649. Rubinstein, J. & Taybi, H. (1963). Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. *American journal of diseases of children* (105), S. 588-608.
650. Rump, P., Niessen, R., Verbruggen, K., Brouwer, O., de Raad, M. & Hordijk, R. (2011). A novel mutation in MED12 causes FG syndrome (Opitz-Kaveggia syndrome). *Clinical genetics* (79/2), S. 183-188.
651. Russell, A. (1954). A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples). *Proceedings of the Royal Society of Medicine* (47/12), S. 1040-1044.
652. Russell-Eggitt, I., Blake, K., Taylor, D. & Wyse, R. (1990). The eye in the CHARGE association. *The British journal of ophthalmology* (74/7), S. 421-426.
653. Ryan, A., Bartlett, K., Clayton, P., Eaton, S., Mills, L., Donnai, D., et al. (1998). Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *Journal of medical genetics* (35/7), S. 558-565.
654. Saal, H. (2.11.2002, überarbeitet 2.06.2011). Russell-Silver Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/>
655. Saal, H., Greenstein, R., Weinbaum, P. & Poole, A. (1988). Autosomal recessive Robinow-like syndrome with anterior chamber cleavage anomalies. *American journal of medical genetics* (30/3), S. 709-718.
656. Saal, H., Pagon, R. & Pepin, M. (1985). Reevaluation of Russell-Silver syndrome. *The Journal of pediatrics* (107/5), S. 733-737.

- 657.Saal, H., Samango-Sprouse, C., Rodnan, L., Rosenbaum, K. & Custer, D. (1993). Brachmann-de Lange syndrome with normal IQ. *American journal of medical genetics* (47/7), S. 995-998.
- 658.Sadler, L., Pober, B., Grandinetti, A., Scheiber, D., Fekete, G., Sharma, A., et al. (2001). Differences by sex in cardiovascular disease in Williams syndrome. *The Journal of pediatrics* (139/6), S. 849-853.
- 659.Salem-Hartshorne, N. & Jacob, S. (2005). Adaptive behavior in children with CHARGE syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 262-267.
- 660.Sammour, Z., Gomes, C., Duarte, R., Trigo-Rocha, F. & Srougi, M. (2006). Voiding dysfunction and the Williams-Beuren syndrome: a clinical and urodynamic investigation. *The Journal of urology* (175/4), S. 1472-1476.
- 661.Sanklecha, M., Kher, A. & Bharucha, B. (1992). Asymmetric crying facies: the cardiofacial syndrome. *Journal of postgraduate medicine* (38/3), S. 147-150.
- 662.Sanlavielle, D., Etchevers, H., Gonzales, M., Martinovic, J., Clement-Ziza, M., Delezoide, A., et al. (2006). Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. *Journal of medical genetics* (43/2), S. 211-217.
- 663.Sanlavielle, D., Genevieve, D., Bernardin, C., Amiel, J., Baumann, C., de Blois, M., et al. (2005). Failure to detect an 8p22-8p23.1 duplication in patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *European journal of human genetics* (13/5), S. 690-693.
- 664.Santolaya, J., Groninga, L., Delgado, A., Monasterio, J., Camarero, C. & Bilbao, F. (1997). Patients with geleophysic dysplasia are not always geleophysic. *American journal of medical genetics* (72/1), S. 85-90.
- 665.Sarda, P. & Bard, H. (1984). Gastroschisis in a case of dizygotic twins: the possible role of maternal alcohol consumption. *Pediatrics* (74/1), S. 94-96.

- 666.Saricaoglu, M., Guven, D., Karakurt, A. & Hasiripi, H. (2013). Geleophysic dysplasia associated with bilateral angle closure glaucoma. *Indian journal of ophthalmology* (61/3), S. 122-124.
- 667.Sarkozy, A., Carta, C., Moretti, S., Zampino, G., Digilio, M., Pantaleoni, F., et al. (2009). Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Human mutation* (30/4), S. 695-702.
- 668.Sataloff, R., Spiegel, J., Hawkshaw, M., Epstein, J. & Jackson, L. (1990). Cornelia de Lange syndrome. Otolaryngologic manifestations. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* (116/9), S. 1044-1046.
- 669.Sato, T., Sato, M., Kiyohara, K., Sogabe, M., Shikanai, T., Kikuchi, N., et al. (kein Datum). Molecular cloning and characterization of a novel human beta1,3-glucosyltransferase, which is localized at the endoplasmic reticulum and glucosylates O-linked fucosylglycan on thrombospondin type 1 repeat domain. *2006* (16/12), S. 1194-1206.
- 670.Schindler, G. & Hoff-Emden, H. (2011). Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Abgerufen am 1.12.2013 von http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/DrogenundSucht/Alkohol/Downloads/11-11-30_Rechtsgutachten_FASD.pdf
- 671.Schinzel, A. & Niedrist, D. (2001). Chromosome imbalances associated with epilepsy. *American journal of medical genetics* (106/2), S. 119-124.
- 672.Schneider, J., Shaw, G. & Van Reken, D. (1977). Congenital heart disease in oculodentodigital dysplasia. *Virginia medical* (104/4), S. 262-263.
- 673.Schorry, E., Keddache, M., Lanphear, N., Rubinstein, J., Scrodulski, S., Fletcher, D., et al. (2008). Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (146/19), S. 2512-2519.

- 674.Schrander-Stumpel, C., Spruyt, L., Curfs, L., Defloor, T. & Schrander, J. (2005). Kabuki syndrome: Clinical data in 20 patients, literature review, and further guidelines for preventive management. *American journal of medical genetics. Part A* (132/3), S. 234-243.
- 675.Schroeder, C., Riess, A., Bonin, M., Bauer, P., Riess, O., Dobler-Neumann, M., et al. (2013). PIK3R1 mutations in two patients with SHORT syndrome and pulmonary stenosis. *Clinical genetics* , S. [Epub ahead of print].
- 676.Schwartz, C., Gillessen-Kaesbach, G., May, M., Cappa, M., Gorski, J., Steindl, K., et al. (2000). Two novel mutations confirm FGD1 is responsible for the Aarskog syndrome. *European journal of human genetics : EJHG* (8/11), S. 869-874.
- 677.Schwingshandl, J., Mache, C., Rath, K. & Borkenstein, M. (1993). SHORT syndrome and insulin resistance. *American journal of medical genetics* (47/6), S. 907-909.
- 678.Sclaroff, A. & Eppley, B. (1987). Evaluation and surgical correction of the facial skeletal deformity in Hallermann-Streiff syndrome. *International journal of oral and maxillofacial surgery* (16/6), S. 738-744.
- 679.Scott, C. (1971). Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature: a new dysmorphic syndrome. *Birth defects original article series* (7/6), S. 240-246.
- 680.Scott, R., Douglas, J., Baskcomb, L., Huxter, N., Barker, K., Hanks, S., et al. (2008). Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nature genetics* (40/11), S. 1329-1334.
- 681.Searle, L., Graham, J., Prasad, C. & Blake, K. (2005). CHARGE syndrome from birth to adulthood: an individual reported on from 0 to 33 years. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 344-349.

- 682.Sedláčková, E. (1955). Gaumen-Rachen-Insuffizienz als Entwicklungsstörung (tschechisch). *Casopis lekaru ceskych* (94/47-48), S. 1304-1307.
- 683.Sensenbrenner, J., Hussels, I. & Levin, L. (1975). A low birthweight syndrome? Rieger syndrome. *Birth defects original article series* (11/2), S. 423-426.
- 684.Sepulveda, W., Dezerega, V., Horvath, E. & Aracena, M. (1999). Prenatal sonographic diagnosis of Aarskog syndrome. *Journal of ultrasound in medicine* (18/10), S. 707-710.
- 685.Sharland, M., Burch, M., McKenna, W. & Paton, M. (1992). A clinical study of Noonan syndrome. *Archives of disease in childhood* (67/2), S. 178-183.
- 686.Sharp, E. & Kopel, H. (1970). Craniofacial and oral manifestations in oculomandibulodyscephaly (Hallermann-Streiff syndrome). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* (30/4), S. 488-496.
- 687.Shashi, V. & Fryburg, J. (1995). Vascular ring leading to tracheoesophageal compression in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Clinical genetics* (48/6), S. 324-327.
- 688.Shaw, A., Kalidas, K., Crosby, A., Jeffery, S. & Patton, M. (2007). The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Archives of disease in childhood* (92/2), S. 128-132.
- 689.Shaw-Smith, C., Willat, L. & Thalange, N. (2005). Growth deficiency in oculodigitoesophagoduodenal (Feingold) syndrome--case report and review of the literature. *Clinical Dysmorphology* (14), S. 155-158.
- 690.Shohat, M., Gruber, H., Pagon, R., Witcoff, L., Lachmann, R., Ferry, D., et al. (1990). Geleophysic dysplasia: a storage disorder affecting the skin, bone, liver, heart, and trachea. *The Journal of pediatrics* (117/2 Pt 1), S. 227-232.
- 691.Shprintzen, R. (2008). Velo-Cardio-Facial Syndrome: 30 years of Study. *Developmental Disabilities Research Reviews* (14), S. 3-10.

692. Shprintzen, R., Goldberg, R., Lewin, M., Sidoti, E., Berkman, M., Argamaso, R., et al. (1978). A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *The Cleft palate journal* (15/1), S. 56-62.
693. Silengo, M., Bell, G., Biagioli, M., Guala, A., Bianco, R., Strandoni, P., et al. (1986). Asymmetric crying facies with microcephaly and mental retardation. An autosomal dominant syndrome with variable expressivity. *Clinical genetics* (30/6), S. 481-484.
694. Silver, H., Kiyasu, W., George, J. & Deamer, W. (1953). Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* (12/4), S. 368-376.
695. Singer, M. & Teyssen, S. (2005). *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Springer Verlag Berlin und Heidelberg.
696. Singh, A., Aora, R., Singh, P. & Kapoor, S. (2013). Short syndrome-an expanding phenotype. *Indian pediatrics* (50/4), S. 414-416.
697. Small, K., Stalvey, M., Fisher, L., Mullen, L., Dickel, C., Beadles, K., et al. (1995). Blepharophimosis syndrome is linked to chromosome 3q. *Human molecular genetics* (4/3), S. 443-448.
698. Smith, C., Driscoll, D., Emanuel, B., McDonald-McGinn, D., Zackai, E. & Sullivan, K. (1998). Increased prevalence of immunoglobulin A deficiency in patients with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Clinical and diagnostic laboratory immunology* (5/3), S. 415-417.
699. Smith, D., Lemli, L. & Opitz, J. (1964). A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *The Journal of pediatrics* (64), S. 210-217.
700. Smith, D., Patau, K., Therman, E. & Inhorn, S. (1960). A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome. *The Journal of pediatrics* (57), S. 338-345.

701. Smith, I., Nichols, S., Issekutz, K. & Blake, K. (2005). Behavioral profiles and symptoms of autism in CHARGE syndrome: preliminary Canadian epidemiological data. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 248-256.
702. Sorge, G., Ruggieri, M., Polizzi, A., Scuderi, A. & Di Pietro, M. (1996). SHORT syndrome: a new case with probable autosomal dominant inheritance. *American journal of medical genetics* (61/2), S. 178-181.
703. Speer, C. & Gahr, M. (2009). *Pädiatrie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
704. Spohr, H. & Steinhausen, H. (2008). Fetal alcohol spectrum disorders and their persisting sequelae in adult life. *Deutsches Ärzteblatt international* (105/41), S. 693-698.
705. Spranger, J., Gilbert, E., Arya, S., Hoganson, G. & Opitz, J. (1984). Geleophysic dysplasia. *American journal of medical genetics* (19/3), S. 487-499.
706. Spranger, J., Gilbert, E., Tuffli, G., Rossiter, F. & Opitz, J. (1971). Geleophysic dwarfism - a "focal" mucopolysaccharidosis? *Lancet* (2/7715), S. 97-98.
707. Stagi, S., Galluzzi, F., Bindi, G., Lapi, E., Cecchi, C., Salti, R., et al. (2007). Precocious puberty in a girl with floating-harbor syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* (20/12), S. 1333-1337.
708. Stagi, S., Lapi, E., Chiarelli, F. & de Martino, M. (2010). Incidence of diverticular disease and complicated diverticular disease in young patients with Williams syndrome. *Pediatric surgery international* (26/9), S. 943-944.
709. Stanhope, R., Albanese, A. & Aczona, C. (1998). Growth hormone treatment of russell-silver syndrome. *Hormone research* (49/2), S. 37-40.
710. Stanton, B., Perkins, A., Tessarollo, L., Sassoon, D. & Parada, L. (1992). Loss of N-myc function results in embryonic lethality and failure of the epithelial component of the embryo to develop. *Genes & development* (6/12A), S. 2235-2247.

711. Starck, L., Lovgren-Sandblom, A. & Bjorkhem, I. (2002). Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Journal of internal medicine* (252/4), S. 314-321.
712. Steele, R. & Bass, J. (1970). Hallermann-Streiff syndrome. Clinical and prognostic considerations. *American journal of diseases of children* (120/5), S. 462-465.
713. Stevens, C. (30.08.2002, überarbeitet 20.08.2009). Rubinstein-Taybi Syndrome. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1526/>
714. Stevens, C. (1997). Patellar dislocation in Rubenstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (72/2), S. 188-190.
715. Stevens, C. & Bhakta, M. (1995). Cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (59/3), S. 346-348.
716. Stevens, C., Hennekam, R. & Blackburn, B. (1990). Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics. Supplement* (6), S. 51-55.
717. Stevens, C., Pouncey, J. & Knowles, D. (2011). Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics* (155/7), S. 1680-1684.
718. Stirt, J. (1982). Succinylcholine in Rubinstein-Taybi syndrome. *Anesthesiology* (57/5), S. 429.
719. Stoll, C., Alembik, Y., Dott, B. & Roth, M. (2008). Associated malformations in cases with congenital diaphragmatic hernia. *Genetic counseling* (19/3), S. 331-339.
720. Stratton, R., Parker, M., McKeown, C. & Johnson, C. (1989). Sibs with growth deficiency, delayed bone age, congenital hip dislocation, and iridocorneal

- abnormalities with glaucoma. *American journal of medical genetics* (32/3), S. 330-332.
721. Streeten, B., Karpik, A. & Spitzer, K. (1983). Posterior keratoconus associated with systemic abnormalities. *Archives of ophthalmology* (101/4), S. 616-622.
722. Streiff, E. (1950). Dismorphie mandibulo-faciale (tete d'oiseau) et alterations oculaires. *Ophthalmologica* (120), S. 79-83.
723. Stromland, K., Sjogreen, L., Johansson, M., Ekman Joelsson, B., Miller, M., Danielsson, S., et al. (2005). CHARGE association in Sweden: malformations and functional deficits. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 331-339.
724. Stromm, P., Bjornstad, P. & Ramstad, K. (2002). Prevalence estimation of Williams syndrome. *Journal of child neurology* (17/4), S. 269-271.
725. Sugar, A., Bigger, J. & Podos, S. (1971). Hallermann-Streiff-Francois syndrome. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus* (8), S. 234-238.
726. Sugayama, S., Leone, C., Chauffaille, L., Okay, T. & Kim, C. (2007). Williams Syndrome: development of a new scoring system for clinical diagnosis. *Clinics* (62/2), S. 159-166.
727. Sullivan, K. (2004). The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Current opinion in allergy and clinical immunology* (4/6), S. 505-512.
728. Sullivan, K., Jawad, A., Randall, P., Driscoll, D., Emanuel, B., McDonald-McGinn, D., et al. (1998). Lack of correlation between impaired T cell production, immunodeficiency, and other phenotypic features in chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Clinical immunology and immunopathology* (86/2), S. 141-146.
729. Sullivan, K., McDonald-McGinn, D., Driscoll, D., Zmijewski, C., Ellabban, A., Reed, L., et al. (1997). Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial

- syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis and rheumatism* (40/3), S. 430-436.
- 730.Sun, S., Luo, F., Song, H., He, J. & Peng, Y. (2009). Distal trisomy of 10q with distal monosomy of 15q due to a paternal translocation. *The Journal of international medical research* (37/4), S. 1230-1237.
- 731.Sundaram, U., McDonald-McGinn, D., Huff, D., Emanuel, B., Zackai, E., Driscoll, D., et al. (2007). Primary amenorrhea and absent uterus in the 22q11.2 deletion syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (143/17), S. 2016-2018.
- 732.Suzuki, Y., Fujii, T. & Fukuyama, Y. (1970). Hallermann-Streiff syndrome. *Developmental medicine and child neurology* (12/4), S. 496-506.
- 733.Swartz, K., Resnick, D., Iskandar, B., Wargowski, D., Brockmeyer, D. & Opitz, J. (2003). Craniocervical anomalies in Dubowitz syndrome. Three cases and a literature review. *Pediatric neurosurgery* (38/5), S. 238-243.
- 734.Swillen, A., Vandeputte, L., Cracco, J., Maes, B., Ghesquiere, P., Devriendt, K., et al. (1999). Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood* (5/4), S. 239-241.
- 735.Szalay, G. (1963). Pseudohydrocephalus in dwarfs. The Russell Dwarf. *The Journal of pediatrics* (63), S. 622-633.
- 736.Tarpey, P., Raymond, F., Nguyen, L., Rodriguez, J., Hackett, A., Vandeleur, L., et al. (2007). Mutations in UPF3B, a member of the nonsense-mediated mRNA decay complex, cause syndromic and nonsyndromic mental retardation. *Nature genetics* (39/9), S. 1127-1133.
- 737.Tartaglia, M. & Gelb, B. (2005). Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annual review of genomics and human genetics* (6), S. 45-68.

738. Tartaglia, M., Mehler, E., Goldberg, R., Zampino, G., Brunner, H., Kremer, H., et al. (2001). Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature genetics* (29/4), S. 465-468.
739. Tartaglia, M., Pennacchio, L., Zhao, C., Yadav, K., Fodale, V., Sarkozy, A., et al. (2007). Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nature genetics* (39/1), S. 75-79.
740. Taylor, A., Strike, P. & Tyers, A. (2007). Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome: objective analysis of surgical outcome in patients from a single unit. *Clinical & experimental ophthalmology* (35/3), S. 262-269.
741. Teebi, A. S., Rucquoi, J. & Meyn, M. (1993). Aarskog Syndrome: Report of a Family With Review and Discussion of Nosology. *American Journal of Medical Genetics* (46), S. 501-509.
742. Teebi, A., Naguib, K., Al-Awadi, S. & Al-Saleh, Q. (1988). New autosomal recessive facioidigitogenital syndrome. *Journal of medical genetics* (25/6), S. 400-406.
743. Tekin, M., Fitoz, S., Aritici, S., Cetinkaya, E. & Incesulu, A. (2006). Niikawa-Kuroki (Kabuki) syndrome with congenital sensorineural deafness: evidence for a wide spectrum of inner ear abnormalities. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* (70/5), S. 885-889.
744. Tellier, A., Cormier-Daire, V., Abadie, V., Amiel, J., Sigaudy, S., Bonnet, D., et al. (1998). CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *American journal of medical genetics* (76/5), S. 402-409.
745. Temtamy, S., Aglan, M., Ashour, A., Ramzy, M., Hosny, L. & Mostafa, M. (2006). 3-M syndrome: a report of three Egyptian cases with review of the literature. *Clinical dysmorphology* (15/2), S. 55-64.
746. Teszas, A., Meijer, R., Scheffer, H., Gyuris, P., Kosztolanyi, G., van Bokhoven, H., et al. (2006). Expanding the clinical spectrum of MYCN-related Feingold syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (140/20), S. 2254-2256.

747. Thauvin-Robinet, C., Auclair, M., Duplomb, L., Caron-Debarle, M., Avila, M., St-Onge, J., et al. (2013). PIK3R1 Mutations Cause Syndromic Insulin Resistance with Lipoatrophy. *American journal of human genetics* (93/1), S. 141-149.
748. Thelin, J. & Fussner, J. (2005). Factors related to the development of communication in CHARGE syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 282-290.
749. Thelin, J., Mitchell, J., Hefner, M. & Davenport, S. (1986). CHARGE syndrome. Part II. Hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* (12/2), S. 145-163.
750. Thompson, E. & Winter, R. (1988). A child with sclerocornea, short limbs, short stature, and distinct facial appearance. *American journal of medical genetics* (30/3), S. 719-724.
751. Thompson, E., Baraitser, M., Lindenbaum, R., Zaidi, Z. & Kroll, J. (1985). The FG syndrome: 7 new cases. *Clinical genetics* (27/6), S. 582-594.
752. Thompson, E., Winter, R. & Baraitser, M. (1993). Kivlin syndrome and Peters'-Plus syndrome: are they the same disorder? *Clinical dysmorphology* (2/4), S. 301-316.
753. Thomsen, A., Michalowski, G., Landeck, G. & Lepke, K. (2012). FASD - Fetale Alkoholspektrumstörungen. Idstein: Schulz-Kirchner Verlag.
754. Thomsen, M., Schneider, U., Weber, M. & Niethard, F. (1998). The different appearance of the oculodentodigital dysplasia syndrome. *Journal of pediatric orthopedics. Part B* (7/1), S. 23-26.
755. Thuret, I., Michel, G., Philip, N., Hairion, D., Capodano, A. & Perrimon, H. (1991). Chromosomal instability in two siblings with Dubowitz syndrome. *British journal of haematology* (78/1), S. 124-125.

756. Tierney, E., Nwokoro, N. & Kelley, R. (2000). Behavioral phenotype of RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* (6/2), S. 131-134.
757. Tierney, E., Nwooro, N., Porter, F., Freund, L., Ghuman, J. & Kelley, R. (2001). Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *American journal of medical genetics* (98/2), S. 191-200.
758. Tint, G., Irons, M., Elias, E., Batta, A., Frieden, R., Chen, T., et al. (1994). Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *The New England journal of medicine* (330/2), S. 107-113.
759. Tint, G., Salen, G., Batta, A., Shefer, S., Irons, M., Elias, E., et al. (1995). Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variants of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *The Journal of pediatrics* (127/1), S. 82-87.
760. Tofil, N., Winkler, M., Watts, R. & Noonan, J. (2005). The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding. *Pediatric critical care medicine* (6/3), S. 352-354.
761. Tomkins, D., Gitelman, B. & Roberts, M. (1983). Confirmation of a de novo duplication, dup(10)(q24 leads to q26), by GOT1 gene dosage studies. *Human genetics* (63/4), S. 369-373.
762. Tommerup, N., Schempp, W., Meinecke, P., Pedersen, S., Bolund, L., Brandt, C., et al. (1993). Assignment of an autosomal sex reversal locus (SRA1) and campomelic dysplasia (CMPD1) to 17q24.3-q25.1. *Nature genetics* (4/2), S. 170-174.
763. Tonk, V., Schneider, N., Delgado, M., Mao, J. & Schultz, R. (1996). Identification and molecular confirmation of a small chromosome 10q duplication [dir dup(10)(q24.2-->q24.3)] inherited from a mother mosaic for the abnormality. *American journal of medical genetics* (61/1), S. 16-20.
764. Tonkin, E., Wang, T., Lisgo, S., Bamshad, M. & Strachan, T. (2004). NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and

- fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nature genetics* (36/6), S. 636-641.
765. Toriello, H., Wakenfield, S., Komar, K., Higgins, J. & Waterman, D. (1985). Report of a case and further delineation of the SHORT syndrome. *American journal of medical genetics* (22/2), S. 311-314.
766. Townes, P. & Muechler, E. (1979). Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus, and primary amenorrhea. A dominant trait. *Archives of ophthalmology* (97/9), S. 1664-1666.
767. Tsirikos, A., Khan, L. & McMaster, M. (2010). Spinal Deformity in Patients With DiGeorge Syndrome. *Journal of Spinal Disorders & Techniques* (23/3), S. 208-214.
768. Tsukahara, M. & Opitz, J. (1996). Dubowitz syndrome: review of 141 cases including 36 previously unreported patients. *American journal of medical genetics* (63/1), S. 277-289.
769. Tuna, E., Sulun, T., Rosti, O. & El Abdalla, F. (2009). Craniofacial manifestations in Hallermann-Streiff syndrome. *Cranio* (27/1), S. 33-38.
770. Tyers, A. & Meyer-Rusenberg, H. (2012). Das BPES – das Blepharophimose-Ptosis-Epicanthus-inversus-Syndrom. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* (229/1), S. 28-30.
771. Uc, A., Vasilias, E., Piccoli, D., Flores, A., Di Lorenzo, C. & Hyman, P. (1997). Chronic intestinal pseudoobstruction associated with fetal alcohol syndrome. *Digestive diseases and sciences* (42/6), S. 1163-1167.
772. Udwin, O. & Yule, W. (1990). Expressive language of children with Williams syndrome. *American journal of medical genetics* (6), S. 108-114.
773. Udwin, O., Davies, M. & Howlin, P. (1996). A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome. *Developmental medicine and child neurology* (38/11), S. 1020-1029.

- 774.Unger, S., Mainberger, A., Spitz, C., Bahr, A., Zeschnigk, C., Zabel, B., et al. (2007). Filamin A mutation is one cause of FG syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (143/16), S. 1876-1879.
- 775.Unger, S., Scherer, G. & Superti-Furga, A. (31.07.2008, überarbeitet 9.05.2013). Campomelic Dysplasia. Herausgeber: Pagon, R., Adam, M., Bird, T. et al., GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1760/>
- 776.Unique (2009). Unique - Understanding chromosome disorders. Abgerufen am 1.12.2013 von <http://www.rarechromo.org>
- 777.Urban, M., Bommer, C., Tennstedt, C., Lehmann, K., Thiel, G., Wegner, R., et al. (2002). Ring chromosome 6 in three fetuses: case reports, literature review, and implications for prenatal diagnosis. *American journal of medical genetics* (108/2), S. 97-104.
- 778.van Bokhoven, H., Celli, J., van Reeuwijk, J., Rinne, T., Glaudemans, B., van Beusekom, E., et al. (2005). MYCN haploinsufficiency is associated with reduced brain size and intestinal atresias in Feingold syndrome. *Nature genetics* (37/5), S. 465-467.
- 779.Van Borsel, J., Curfs, L. & Fryns, J. (1997). Hyperacusis in Williams syndrome: a sample survey study. *Genetic counseling* (8/2), S. 121-126.
- 780.van Buggenhout, G., Decock, P. & Fryns, J. (1996). A distinct phenotype associated with partial trisomy 10q due to proximal direct duplication 10q11 --> q223? *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)* (7/1), S. 53-59.
- 781.van den Bergh, P., Fryns, J., Wilms, G., Piot, R. & Dralands, G. (1984). Anomalous cerebral venous drainage in Aarskog syndrome. *Clinical genetics* (25/3), S. 288-294.
- 782.van der Burgt, I. (2007). Noonan syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* (2), S. 4.

783. van der Burgt, I., Berends, E., Lommen, E., van Beersum, S., Hamel, B. & Mariman, E. (1994). Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *American journal of medical genetics* (53/2), S. 187-191.
784. van der Burgt, I., Thoonen, G., Roosenboom, N., Assman-Hulsmans, C., Gabreels, F., Otten, B., et al. (1999). Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *The Journal of pediatrics* (135/6), S. 707-713.
785. van der Wal, G., Otten, B., Brunner, H. & van der Burgt, I. (2001). 3-M syndrome: description of six new patients with review of the literature. *Clinical dysmorphismology* (10/4), S. 241-252.
786. Van Dyke, D., Weiss, L., Logan, M. & Pai, G. (1977). The origin and behavior of two isodicentric bisatellited chromosomes. *American journal of human genetics* (29/3), S. 294-300.
787. van Es, R., Wittebol-Post, D. & Beemer, F. (2007). Oculodentodigital dysplasia with mandibular retrognathism and absence of syndactyly: a case report with a novel mutation in the connexin 43 gene. *International journal of oral and maxillofacial surgery* (36/9), S. 858-860.
788. van Genderen, M., Kinds, G., Riemsdag, F. & Hennekam, R. (2000). Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *The British journal of ophthalmology* (84/10), S. 1177-1184.
789. van Haelst, M., Brooks, A., Hoogeboom, J., Wessels, M., Tibboel, D., de Jongste, J., et al. (2000). Unexpected life-threatening complications in Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics* (94/2), S. 170-173.
790. van Schooneveld, M., Delleman, J., Beemer, F. & Bleeker-Wagemakers, E. (1984). Peters'-plus: a new syndrome. *Ophthalmic paediatrics and genetics* (4/3), S. 141-145.

791. Vanace, P., Friedman, S. & Wagner, B. (1960). Mitral stenosis in an atypical case of gargoylism: a case report with pathologic and histochemical studies of the cardiac tissues. *Circulation* (21), S. 80-89.
792. Vaux, K., Jones, K., Jones MC, Schelley, S. & Hudgins, L. (2005). Developmental outcome in Kabuki syndrome. *American journal of medical genetics* (132/3), S. 263-264.
793. Vaux, K., Wojtczak, H., Benirschke, K. & Jones, K. (2003). Vocal cord abnormalities in Williams syndrome: a further manifestation of elastin. *American journal of medical genetics. Part A* (119/3), S. 302-304.
794. Velagaleti, G., Bien-Willner, G., Northup, J., Lockhart, L., Hawkins, J., Jalal, S., et al. (2005). Position effects due to chromosome breakpoints that map approximately 900 Kb upstream and approximately 1.3 Mb downstream of SOX9 in two patients with campomelic dysplasia. *American journal of human genetics* (76/4), S. 652-662.
795. Verge, C., Donaghue, K., Williams, P., Cowell, C. & Silink, M. (1994). Insulin-resistant diabetes during growth hormone therapy in a child with SHORT syndrome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* (83/7), S. 786-788.
796. Verhoeven, W., Tuinier, S., Kuijpers, H., Egger, J. & Brunner, H. (2010). Psychiatric profile in rubinstein-taybi syndrome. A review and case report. *Psychopathology* (43/1), S. 63-68.
797. Verloes, A. (2005). Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *American journal of medical genetics. Part A* (133/3), S. 306-308.
798. Vieluf, D., Korting, H., Braun-Falco, O. & Walther, J. (1990). Dubowitz syndrome: atopic dermatitis, low birth weight dwarfism and facial dysmorphism. *Dermatologica* (180/4), S. 247-249.
799. Vignes, P. (1889). Epicanthus héréditaire. *Revue Générale d'Ophtalmologie* (8), S. 438-439.

800. Vissers, L., van Ravenswaaij, C., Admiraal, R., Hurst, J., de Vries, B., Janssen, I., et al. (2004). Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature genetics* (36/9), S. 955-957.
801. Vitiello, C., D'Adamo, P., Gentile, F., Vingolo, E., Gasparini, P. & Banfi, S. (2005). A novel GJA1 mutation causes oculodentodigital dysplasia without syndactyly. *American journal of medical genetics. Part A* (133/1), S. 58-60.
802. von Ammon, F. (1841). *Klinische Darstellung der Krankheiten und Bildungsfehlbilder des menschlichen Auges, des Augenlides und der Thranenwerkzeuge*. Berlin: G Reimers.
803. Vorstman, J., Morcus, M., Duijff, S., Klaassen, P., Heimeman-de Boer, J., Beemer, F., et al. (2006). The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (45/9), S. 1104-1113.
804. Vuorela, P., Penttinen, M., Hietala, M., Laine, J., Huoponen, K. & Kaariainen, H. (2008). A familial CHARGE syndrome with a CHD7 nonsense mutation and new clinical features. *Clinical dysmorphology* (17/4), S. 249-253.
805. Wagner, T., Wirth, J., Meyer, J., Zabel, B., Held, M., Zimmer, J., et al. (1994). Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* (79/6), S. 1111-1120.
806. Wakeling, E. (2011). Silver-Russell syndrome. *Archives of disease in childhood* (96/12), S. 1156-1161.
807. Wakeling, E., Amero, S., Alders, M., Bliet, J., Forsythe, E., Kumar, S., et al. (2010). Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *Journal of medical genetics* (47/11), S. 760-768.
808. Walters, T. & Desposito, F. (1985). Aplastic anemia in Dubowitz syndrome. *The Journal of pediatrics* (106/4), S. 622-623.
809. Wang, P., Solot, C., Moss, E., Gerdes, M., McDonald-McGinn, D., Driscoll, D., et al. (1998). Developmental presentation of 22q11.2 deletion

- (DiGeorge/velocardiofacial syndrome). *Journal of developmental and behavioral pediatrics* (19/5), S. 342-345.
810. Wang, R., Visootsak, J., Danielpour, M. & Graham, J. (2005). Midline defects in FG syndrome: does tethered spinal cord contribute to the phenotype? *The Journal of pediatrics* (146/4), S. 537-541.
811. Wassif, C., Maslen, C., Kachilele-Linjewile, S., Lin, D., Linck, L., Connor, W., et al. (1998). Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *American journal of human genetics* (63/1), S. 55-62.
812. Waterham, H., Wijburg, F., Hennekam, R., Vreken, P., Poll-The, B., Dorland, L., et al. (1998). Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *American journal of human genetics* (63/2), S. 329-338.
813. Weinzimer, S., McDonal-McGinn, D., Driscoll, D., Emanuel, B., Zackai, E. & Moshang, T. J. (1998). Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics* (101/5), 929-932.
814. Weller, S. (1959). Hypophosphatasia with congenital dimples. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* (52), S. 637.
815. Wessel, A., Gravenhorst, V., Buchhorn, R., Gosch, A., Partsch, C. & Pankau, R. (2004). Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (127/3), S. 234-237.
816. Wheeler, P., Quigley, C., Sadeghi-Nejad, A. & Weaver, D. (2000). Hypogonadism and CHARGE association. *American journal of medical genetics* (94/3), S. 228-231.
817. White, D., Giambra, B., Hopkin, R., Daines, C. & Rutter, M. (2005). Aspiration in children with CHARGE syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* (69/9), S. 1250-1259.

818. White, S., Morgan, A., Da Costa, A., Lacombe, D., Knight, S., Houlston, R., et al. (2010). The phenotype of Floating-Harbor syndrome in 10 patients. *American journal of medical genetics. Part A* (152/4), S. 821-829.
819. White, S., Thompson, E., Kidd, A., Savarirayan, R., Turner, A., Amor, D., et al. (2004). Growth, behavior, and clinical findings in 27 patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome. *American journal of medical genetics* (127/2), S. 118-127.
820. Wieacker, P., Nickel, I., Karminsky, E. & Muschke, P. (2007). Ausgeprägte Oligozoospermie bei Aarskog-Syndrom. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* (4/1), S. 4-5.
821. Wiczorek, D., Wusthof, A., Harms, E. & Meinecke, P. (2001). Floating-Harbor syndrome in two unrelated girls: mild short stature in one patient and effective growth hormone therapy in the other. *American journal of medical genetics* (104/1), S. 47-52.
822. Wiener-Vacher, S., Amanou, L., Denise, P., Narcy, P. & Manach, Y. (1999). Vestibular function in children with the CHARGE association. *Archives of otolaryngology - head & neck surgery* (125/3), S. 342-347.
823. Wiest, T., Hermann, O., Stogbauer, F., Grasshoff, U., Enders, H. & Koch, M. (2006). Clinical and genetic variability of oculodentodigital dysplasia. *Clinical genetics* (70/1), S. 71-72.
824. Wiktor, A., Feldman, G., Bawle, E., Czarnecki, P., Conard, J. & Van Dyke, D. (2001). Deletion of 2q37 and duplication of 10q24: two cases in the same family and review of the literature. *Annales de genetique* (44/3), S. 129-134.
825. Wiley, S., Swayne, S., Rubinstein, J., Lanphear, N. & Stevens, C. (2003). Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *American journal of medical genetics* (119/2), S. 101-110.
826. Williams, J., Barratt-Boyes, B. & Lowe, J. (1961). Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* (24), S. 1311-1318.

827. Wilroy Jr., R., Tipton, R. & Summitt, R. (1978). The Dubowitz syndrome. *American journal of medical genetics* (2/3), S. 275-284.
828. Wilson, D., Birn, J., Scambler, P. & Goodship, J. (1993). DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *Journal of medical genetics* (30/10), S. 852-856.
829. Wiltshire, E., Wickremesekera, A. & Dixon, J. (2005). Floating-Harbor syndrome complicated by tethered cord: a new association and potential contribution from growth hormone therapy. *American journal of medical genetics. Part A* (136/1), S. 81-83.
830. Wincent, J., Holmberg, E., Stromland, K., Soller, M., Mirzaei, L., Djureinovic, T., et al. (2008). CHD7 mutation spectrum in 28 Swedish patients diagnosed with CHARGE syndrome. *Clinical genetics* (74/1), S. 31-38.
831. Wollmann, H., Kirchner, T., Enders, H., Preece, M. & Ranke, M. (1995). Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *European journal of pediatrics* (154/12), S. 958-968.
832. Won, R., Currier, R., Lorey, F. & Towner, D. (2005). The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenatal diagnosis* (25/7), S. 608-611.
833. Wood, A., Massarano, A., Super, M. & Harrington, R. (1995). Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Archives of disease in childhood* (72/2), S. 153-155.
834. Wright, B., Nwokoro, N., Wassif, C., Porter, F., Waye, J., Eng, B., et al. (2003). Carrier frequency of the RSH/Smith-Lemli-Opitz IVS8-1G>C mutation in African Americans. *American journal of medical genetics* (120/1), S. 139-141.
835. Writzl, K., Cale, C., Pierce, C., Wilson, L. & Hennekam, R. (2007). Immunological abnormalities in CHARGE syndrome. *European journal of medical genetics* (50/5), S. 338-345.
836. Wu, H., Rusnack, S., Bellah, R., Plachter, N., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., et al. (2002). Genitourinary malformations in chromosome 22q11.2 deletion. *The Journal of urology* (168/6), S. 2564-2565.

837. Yagyu, M., Gitter, H., Richter, B. & Booss, D. (2000). Esophageal atresia in Bremen, Germany--evaluation of preoperative risk classification in esophageal atresia. *Journal of pediatric surgery* (35/4), S. 584-587.
838. Yamamoto, T., Kurosawa, K., Masuno, M., Okuzumi, S., Kondo, S., Miyama, S., et al. (2005). Congenital anomaly of cervical vertebrae is a major complication of Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (135/2), S. 130-133.
839. Yamanaka, M., Setoyama, T., Igarashi, Y., Kurosawa, K., Itani, Y., Hasimoto, S., et al. (2006). Pregnancy outcome of fetuses with trisomy 18 identified by prenatal sonography and chromosomal analysis in a perinatal center. *American journal of medical genetics. Part A* (140/11), S. 1177-1182.
840. Yang, L., Lambert, S., Lynn, M. & Stulting, R. (2004). Surgical management of glaucoma in infants and children with Peters' anomaly: long-term structural and functional outcome. *Ophthalmology* (111/1), S. 112-117.
841. Yesilkaya, E., Karaer, K., Bideci, A., Camurdan, O., Percin, E. & Clinaz, P. (2008). Dubowitz syndrome: a cholesterol metabolism disorder? *Genetic counseling* (19/3), S. 287-290.
842. Young, I., Macrae, W., Hughes, H. & Crawford, J. (1982). Keratoconus posticus circumscriptus, cleft lip and palate, genitourinary abnormalities, short stature, and mental retardation in sibs. *Journal of medical genetics* (19/5), S. 332-336.
843. Yu, H., Tint, G., Salen, G. & Patel, S. (2000). Detection of a common mutation in the RSH or Smith-Lemli-Opitz syndrome by a PCR-RFLP assay: IVS8-G->C is found in over sixty percent of US probands. *American journal of medical genetics* (90/4), S. 347-350.
844. Yunis, J. & Sanchez, O. (1974). A new syndrome resulting from partial trisomy for the distal third of the long arm of chromosome 10. *The Journal of pediatrics* (84/4), S. 567-570.

845. Zaidman, G., Flanagan, J. & Furey, C. (2007). Long-term visual prognosis in children after corneal transplant surgery for Peters anomaly type I. *American journal of ophthalmology* (144/1), S. 104-108.
846. Zarowski, M., Vendrame, M., Irons, M. & Kothare, S. (2011). Prevalence of sleep problems in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (155/7), S. 1558-1562.
847. Zenker, M., Horn, D., Wieczorek, D., Allanson, J., Pauli, S., van der Burgt, I., et al. (2007). SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Journal of medical genetics* (44/10), S. 651-656.
848. Zentner, G., Layman, W., Martin, D. & Scacheri, P. (2010). Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *American journal of medical genetics. Part A* (152/3), S. 674-686.
849. Zeschnick, M., Albrecht, B., Buiting, K., Kanber, D., Eggermann, T., Binder, G., et al. (2008). IGF2/H19 hypomethylation in Silver-Russell syndrome and isolated hemihypoplasia. *European journal of human genetics* (16/3), S. 328-334.
850. Zhang, X., Boles, R., Law, S. & Lin, M. (2004). Ocular findings in geleophysic dysplasia. *Journal of AAPOS* (8/2), S. 198-200.
851. Zheng, Y., Fischer, D., Santos, M., Tigyi, G., Pasteris, N., Gorski, J., et al. (1996). The faciogenital dysplasia gene product FGD1 functions as a Cdc42Hs-specific guanine-nucleotide exchange factor. *The Journal of biological chemistry* (271/52), S. 33169-33172.
852. Zimmermann, N., Acosta, A., Kohlhase, J. & Bartsch, O. (2007). Confirmation of EP300 gene mutations as a rare cause of Rubinstein-Taybi syndrome. *European journal of human genetics* (15/8), S. 837-842.

853. Zlotogora, J., Sagi, M. & Cohen, T. (1983). The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *American journal of human genetics* (35/5), S. 1020-1027.

Anhang

Differenzialdiagnose, Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik	Gemeinsamkeiten mit dem FAS	Unterschiede/ Charakteristische Merkmale
<p>1. ASS</p> <p>-<u>Epi</u>: wenige hundert Fälle publiziert</p> <p>-<u>Ät</u>: Mutation im FGD1-Gen, X-chromosomal-rezessiver Erbgang</p> <p>-<u>Dg</u>: klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis</p>	<p>-Kleinwuchs (wird in Pubertät partiell aufgeholt)</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: Mikrognathie, prominente Stirn, auffälliges Philtrum, kurze Nase, antevertierte Nares, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, Ptose, nach hinten rotierte und malformierte Ohren</p> <p>-ophthalmologische und dentale Anomalien</p> <p>-<u>organisch</u>: kardiale und genitale Anomalien</p> <p>-<u>muskuloskelettal</u>: anormale Handfurchen, Brachyclinodaktylie, Skoliose</p> <p>-<u>Verhalten</u>: ADHS, Autismus</p>	<p>-normales Geburtsgewicht, <i>keine</i> Fütterungsschwierigkeiten</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: Makrozephalie, Aurikular-Anhängsel, breite Oberlippe, Rille unter Unterlippe, Lippen- und Gaumenspalten, rundes Gesicht, spitzer Haaransatz (widow's peak)</p> <p>-häufiger Sehstörungen</p> <p>-<u>genital</u>: Schalskrotum</p> <p>-<u>muskuloskelettal</u>: Syndaktylie, plumpe Hände und Füße, knollige Zehen, erhöhte Dehnbarkeit der Bänder, Schwanenhals-Deformität</p> <p>-keine Nierenfehlbildungen, Hörstörungen und neurologische Anomalien</p> <p>-meist normaler IQ, ggf. milde bis mäßige mentale Retardierung</p>
<p>2. BPES</p> <p>-<u>Epi</u>: knapp 200 Familien beschrieben</p> <p>-<u>Ät</u>: Mutation im FOXL2-Gen auf Chromosom 3q23, autosomal-dominanter Erbgang</p> <p>-<u>Dg</u>: klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis (gelingt in ca. 88%)</p>	<p><u>kraniofazial</u>: Mikrognathie, (selten Mikrozephalie), langes Philtrum, antevertierte Nares, Blepharophimose, Telekanthus, Epikanthus, Ptose, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren, dysplastische Helices</p> <p>-ophthalmologische Anomalien</p> <p>-<u>organisch</u>: kardiale Anomalien</p> <p>-<u>muskuloskelettal</u>: muskuläre Hypotonie</p>	<p>-i.d.R. normale Wachstumsparameter</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: karpfenförmiger Mund, prominente, hohe, bogenförmige Augenbrauen, dysplastische Augenlider, Anomalien der Tränenpünktchen → nasolakrimale Drainageprobleme</p> <p>-Symptomquartett Blepharophimose, Ptose, Epikanthus inversus und Telekanthus richtungsweisend: schwerwiegender ausgeprägt und oft operationsbedürftig</p> <p>-i.d.R. keine Organ-, muskuloskeletale oder neurologische Anomalien</p> <p>-Typ 1: prä-mature Ovarialinsuffizienz, Hypotrophie von Uterus und Ovarien, hypergonadotroper Hypogonadismus</p> <p>-meist normale Intelligenz, keine Verhaltensauffälligkeiten</p>
<p>3. CS</p> <p>-<u>Epi</u>: 0,1 bis 1,2 pro 1000 Lebendgeburten (Schätzung)</p> <p>-<u>Ät</u>: Mutation im CHD7-Gen auf Chromosom 8q12, (Mutationen im SEMA3E-Gen auf Chromosom 7q21), autosomal-dominanter Erbgang</p> <p>-<u>Dg</u>: klinisches Erscheinungsbild, Bildgebung</p>	<p>-Kleinwuchs (aber postnatal)</p> <p>-Fütterungsschwierigkeiten (oft wesentlich gravierender), Gedeihstörungen, Erwachsene haben erhöhtes Risiko für Übergewicht</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: Mikroretrognathie, Mikrozephalie, flaches Mittelgesicht, hoher und gebogener Gaumen, kurze Nase, antevertierte Nares, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Hypertelorismus,</p>	<p>-oft normale Geburtsparameter</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: typisches CHARGE-Ohr, orofaziale Spaltbildungen, zeltförmiger Mund, prominenter Nasensteg, asymmetrische Brachyzecephalie, faziale Asymmetrie (unilaterale Fazialisparese), fehlende Mimik (bilaterale Fazialisparese), quadratisches Gesicht, Choanalatresie oder -stenose, Fehlbildungen von Mittel- und Innenohr (95% Anomalien der Bogengänge)</p> <p>-kurzer breiter Hals, ggf. mit Pterygium colli, abfallende Schultern</p> <p>-ausgeprägte Kolobome → Sehstörungen, Lichtempfindlichkeit, Blindheit</p>

<p>(Bogengänge und Choanen), typisches keilförmiges Muster in der Audiometrie (kombinierter sensorineuraler und konduktiver Hörverlust), Mutationsnachweis (gelingt in 2/3)</p>	<p>antimongoloide Lidachsen, Ptose, tief stehende, nach hinten rotierte, malformierte Ohren -ophthalmologische (meist deutlich schwerwiegender) und dentale Anomalien -<u>organisch</u>: kardiale (deutlich häufiger) und urogenitale Anomalien -Hörstörungen -<u>muskuloskelettal</u>: anormale Handfurchen, Brachyclinodaktylie, Hüftanomalien, Skoliose, muskuläre Hypotonie, hypoplastische Nägel -<u>neurologisch</u>: zerebrale Hypoplasie, Agenesie des Corpus callosum, erhöhte Schmerztoleranz -<u>Kognition und Verhalten</u>: geistige Behinderung, motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerung, gestörtes Schlafverhalten, repetitives, aggressives, selbstverletzendes und zwanghaftes Verhalten, ADHS</p>	<p>-Taubheit, oft kombinierter sensorineuraler und konduktiver Hörverlust -<u>muskuloskelettal</u>: quadratische Handform, fingerartige Daumen, Polydaktylie, fehlende Finger, Kontrakturen, überstreckbare Gelenke, fehlende Rippen, Wirbelanomalien, Hernien, Klumpfuß, Anomalien von Tibia und Brustwarzen -<u>ösophagogastrointestinal</u>: tracheoösophageale Fisteln, ösophageale Atresie, gastroösophagealer Reflux, chronische Obstipation -<u>respiratorisch</u>: Atemwegsprobleme als Folge struktureller und funktioneller Anomalien -<u>immunologisch</u>: DiGeorge-Sequenz (T-Zell-Mangel und Immundefizienz), rezidivierende Infektionen -<u>neurologisch</u>: Mittelliniendefekte, Anomalien der hinteren Schädelgrube, kombinierte Hirnnerven anomalies (I, II, V, VII, VIII, IX, X): Hyposmie, Anosmie, Fazialisparese, dysplastische Ohren, ektopter Verlauf des Nervus facialis, Hör- und Gleichgewichtsstörungen, insuffizienter Schluckmechanismus, Aspiration, gastroösophagealer Reflux -i.d.R. deutlich schwerwiegender betroffen</p>
<p>4. CdLS -<u>Epi</u>: Prävalenz 1/10000 bis 1/100000 (Schätzung) -<u>Ät</u>: in 50-60% Mutation im NIPBL-Gen auf Chromosom 5p13.2 (autosomal-dominanter Erbgang), in 5% Mutation im SMC1A-Gen auf Chromosom Xp11.22 (X-chromosomal Erbgang), Mutation im SMC3-Gen auf Chromosom 10q25.2, Mutation im RAD21-Gen auf Chromosom 8q24.11, Mutation im HDAC8-Gen auf Chromosom X13.1 (X-chromosomaler Erbgang) -<u>Dg</u>: klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis</p>	<p>-Kleinwuchs -Fütterungsschwierigkeiten, Übergewicht bei Erwachsenen (Stammfettsucht) -<u>kraniofazial</u>: Mikrozephalie, Mikrognathie, abgeflachtes Mittelgesicht, hoher Gaumen, langes, prominentes Philtrum, schmale Lippen, antevertierte Nares, Ptose, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren -ophthalmologische und dentale Anomalien -<u>organisch</u>: kardiale und urogenitale Anomalien -Hörstörungen -<u>muskuloskelettal</u>: anormale Handfurchen, Klinobrachydaktylie, Hüftanomalien, Synostose, Skoliose -<u>neurologisch</u>: vermindertes Schmerzempfinden, Krampfanfälle -<u>Kognition und Verhalten</u>: geistige Retardierung, sprachliche Entwicklungsverzögerungen,</p>	<p>-<u>kraniofazial</u>: Merkmale bleiben lebenslang erhalten, typische Synophris, dichte, lange Wimpern, die am Ober- und Unterlid extrem nach oben bzw. nach unten gebogen sind, karpfenförmiger Mund, herabgezogene Mundwinkel, Gaumenspalten, kräftiges, dichtes Kopfhaar, kann sich über Schläfenregion ausbreiten, niedriger Haaransatz, kurzer Hals, generalisierter Hirsutismus, behaarte und verdickte Ohren, verengter oder stenosierter Gehörgang -gastroösophagealer Reflux -<u>muskuloskelettal</u>: Anomalien deutlich gravierender ausgeprägt, verschiedenste Formen von Reduktionsmissbildungen (an oberer Extremität stärker ausgeprägt, symmetrisch oder asymmetrisch), Syndaktylie (der zweiten und dritten Zehen), Klumpfuß, kleine Brustwarzen, kleiner Bauchnabel -oftmals deutlich schwerere mentale Beeinträchtigung (durchschnittlicher IQ 41,6 Punkte), beträchtliche Kommunikationsdefizite (in 41% findet keine Sprachentwicklung statt) -tiefes Schreien in früher Kindheit -bläuliche Verfärbung um Nase und Mund</p>

	emotionale Instabilität, Schlafstörungen, Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen, oppositionelles Trotzverhalten, Aggressivität, Angststörungen, selbstverletzendes Verhalten, Zwangsstörungen, autistisches Verhalten	bei Neugeborenen -Cutis marmorata
5. DS -Epi: weltweit weniger als 200 Fälle beschrieben -Ät: Ursache bisher ungeklärt, genetische Ursache und autosomal-rezessiver Erbgang wahrscheinlich -Dg: klinisches Erscheinungsbild, Ausschlussdiagnose	-prä- und postnatale Wachstumsretardierung -Fütterungsschwierigkeiten -kraniofazial: Mikrozephalie, Mikroretrognathie, hoher und enger Gaumen, flaches, langes Philtrum, schmale Oberlippe, antevertierte Nares, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Ptose, Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen (aber auch mongoloide), schütterere, gebogene Augenbrauen, Ptose, tief stehende, nach hinten rotierte, malformierte Ohren -ophthalmologische und dentale Anomalien -dünnere, schütterere Haar -organisch: kardiale und urogenitale Anomalien -muskuloskelettal: Klino- und Kamptodaktylie, Skoliose, Muskelhypotonie, Hüftanomalien -neurologisch: zerebrale Anomalien, Neuralrohrdefekte, vermindertes Schmerzempfinden, Krampfanfälle, Steißbeingrübchen -Kognition und Verhalten: milde bis moderate mentale Retardierung, motorische Störungen, verzögerte Sprachentwicklung, Impulsivität, gestörtes Ess- und Schlafverhalten, unangemessene, repetitive, exzessive Verhaltensweisen, Hyperaktivität, Trotzverhalten, Aggressivität, Aufmerksamkeitsstörungen, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen	- kraniofazial: breiter Nasenrücken, prominente runde oder breite Nasenspitze, weitere Formanomalien der Nase, hohe, fliehende Stirn mit flachen Margines supraorbitales, verschiedenste Formanomalien von Schädel und Gesicht, Spaltbildungen -velopharyngeale Insuffizienz → typische Stimme (hoch, schrill, rau, heiser), Sprechstörungen -kutan: Ekzeme, Photosensitivität, viele weitere kutane Anomalien -gastrointestinal: gastroösophagealer Reflux, Achalasie, chronische Diarrhö und Obstipation, rezidivierende Stomatitis, Hiatushernien, Flatulenz, rektaler Prolaps, Analstenose -hämatologisch/immunologisch: Immundefekt , Anämie, Panzytopenie, Hypogammaglobulinämie, Knochenmarkhypoplasie, Asthma , Allergien -erhöhtes Risiko für maligne Neoplasien: akute lymphatische Leukämie, maligne Lymphome, Sarkome, Neuroblastome, embryonales Rhabdomyosarkom -muskuloskelettal: überdehnbare Gelenke, fehlende oder hypoplastische Rippen, Wirbelanomalien, Syndaktylien der zweiten und dritten Finger oder Zehen, Polydaktylie, breite Daumen, Fußfehlstellungen, Beinlängendifferenz, Brustwanddeformitäten -neurologisch: Kopfschmerz, Migräne, Lähmungen von Extremitäten, Anus und Blase, anormale Reflexe -Abneigung gegenüber Lärm, Menschenmengen und öffentlichen Plätzen -Hypoparathyreodismus, niedriges Cholesterin, niedrige Lipid-Werte

<p>6. FS <u>-Epi:</u> sehr selten, Prävalenz unbekannt, Hauptursache für familiäre syndromale gastrointestinale Atresie <u>-Ät:</u> Mutation im MYCN-Gen auf Chromosom 2p23-24, autosomal-dominanter Erbgang <u>-Dg:</u> klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis</p>	<p>-Kleinwuchs <u>-kraniofazial:</u> Mikrozephalie, Mikrognathie, antevertierte Nares, Blepharophimose, Hypertelorismus, Epikanthus, Anomalien der Ohren <u>-organisch:</u> kardiale und renale Anomalien <u>-muskuloskelettal:</u> anormale Handfurchen, Klinobrachydaktylie <u>-neurologisch:</u> Mikroenzephalie, Krampfanfälle <u>-Kognition und Verhalten:</u> Lernschwäche, Entwicklungsverzögerungen, gelegentlich aggressives Verhalten</p>	<p><i>-keine</i> Fütterungsschwierigkeiten <u>kraniofazial:</u> Merkmale bleiben bestehen, breiter Nasenrücken, pralle periorbitale Region, mongoloide Lidachsen, große Ohren, frontale Glatze <u>-gastrointestinal:</u> Atresien, v.a. ösophageal (in Kombination mit einer tracheoösophagealen Fistel) und duodenal, rektovesikale Fistel <u>-muskuloskelettal:</u> fehlende Mittelphalangen (singuläre Beugefurche des Fingers), Brachymesophalangie, Syndaktylien der Zehen zwei und drei sowie vier und fünf, Wirbelanomalien, vergrößerter Abstand zwischen dem zweiten und dritten Finger</p>
<p>7. FGS <u>-Epi:</u> Prävalenz unbekannt <u>-Ät:</u> Mutation im MED12-Gen auf Chromosom Xq13, X-chromosomal rezessiver Erbgang <u>-Dg:</u> klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis</p>	<p>-Fütterungsschwierigkeiten <u>-kraniofazial:</u> Mikrognathie, prominente Stirn, hoher und gebogener Gaumen, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, Ptose -ophthalmologische Anomalien <u>-organisch:</u> kardiale und urogenitale Anomalien -Hörstörungen <u>-muskuloskelettal:</u> anormale Handfurchen, Brachyclinodaktylie, Supinationshemmung, Hüftanomalien, Verkrümmung der Wirbelsäule, muskuläre Hypotonie <u>-neurologisch:</u> Agenesie des Corpus callosum, Krampfanfälle <u>-Kognition und Verhalten:</u> geistige Behinderung, Defizite im Bereich Aktivitäten des täglichen Lebens, Kommunikationsdefizite, Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit, Aggressivität, Angststörungen, Sozialisationsdefizit</p>	<p>-i.d.R. normale Körpergröße <u>-kraniofazial:</u> verquollene Augenlider, kleine, einfach modellierte Ohren, enge Gehörgänge, langes, schmales Gesicht, absolute oder relative Makrozephalie, Dolichocephalie, frontale Haarwirbel <u>-gastrointestinal:</u> Obstipation, gastroösophagealer Reflux, anale Anomalien, Pylorusstenose, Megakolon <u>-respiratorisch:</u> rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege <u>-muskuloskelettal:</u> Spastik, breite/doppelt angelegte Daumen und Großzehen, fetale Polster an Fingern und Zehen, kutane Syndaktylie, Oligodaktylie, Ektrodaktylie, Gelenkhypermobilität, Kontrakturen, Rippenanomalien, Pectus excavatum <u>-neurologisch:</u> Tethered-Cord-Syndrom, Chiari-Malformation Typ 1 <u>-Verhalten:</u> freundlich, sozial orientiert, mitteilungs- und aufmerksamkeitsbedürftig, redselig -aufgrund des x-chromosomal-rezessiven Erbgangs ist i.d.R. nur das männliche Geschlecht betroffen</p>
<p>8. FHS <u>-Epi:</u> Prävalenz unbekannt, bisher 52 Fälle veröffentlicht <u>-Ät:</u> Mutationen im SRCAP-Gen auf Chromosom 16p11.2, autosomal-dominanter Erbgang</p>	<p>-Kleinwuchs (aber proportioniert und meist erst postnatal ab erstem Lebensjahr) niedriges Geburtsgewicht <u>-kraniofazial:</u> Merkmale verflüchtigen sich, Mikrognathie, Retrognathie, hoher und gebogener Gaumen, dünne Oberlippe, tief</p>	<p><u>-kraniofazial:</u> kurzes Philtrum, knollenförmige Nase mit schmaler Nasenwurzel und breiter Nasenspitze, verlängerte Kolumella, hypoplastische Nasenflügel, große Nasenlöcher, lange Wimpern, tief liegende Augen, mongoloide Lidachsen, große Ohren, präaurikuläre Anhängsel, Anomalien des Mittelohres, trianguläre Gesichtsform,</p>

<p>-Dg: klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis</p>	<p>ansetzende, nach hinten rotierte Ohren, Mikrodontie, Hirsutismus -Hörstörungen -ophthalmologische und dentale Anomalien <u>-muskuloskelettal:</u> Klinobrachydaktylie, Hüftanomalien, Skoliose <u>-Kognition und Verhalten:</u> geistige Retardierung, Lernbehinderung, verzögerte sprachliche Entwicklung, Impulsivität, ADHS, Ruhelosigkeit, Aggressivität, Angststörungen, zwanghaftes Verhalten</p>	<p>mehrheitlich normaler Kopfumfang, Trigonocephalie, Angiom der Glabella, tiefer Haaransatz -später Verlust der Milchzähne, überzählige Zähne -kurzer Hals -selten kardiale und urogenitale Anomalien oder Hörstörungen -i.d.R. keine neurologischen Anomalien <u>-endokrinologisch:</u> Mangel an Wachstumshormonen, Bluthochdruck, frühzeitiger Pubertätseintritt <u>-muskuloskelettal:</u> signifikant verzögertes Knochenalter, breite Fingerspitzen und Großzehen, Hypoplasie der Daumen, kurze Metakarpalknochen, prominente, hypermobile Handgelenke, gedrungener Körperhabitus, breiter Thorax, Anomalien der Klavikula, unterzählige Rippen -velopharyngeale Insuffizienz -ungewöhnlich hohe Stimme, Hypernasalität <u>-neurologisch:</u> Tethered-Cord-Syndrom -keine motorischen Entwicklungsverzögerungen, dafür typischerweise ausgeprägte sprachliche Entwicklungsverzögerungen -Verhaltensprobleme bessern sich meist im Erwachsenenalter</p>
<p>9. GD -Epi: unbekannte Prävalenz, weniger als 100 Fälle beschrieben -Ät: Mutation im ADAMTSL2-Gen auf Chromosom 9q34.2, autosomal-rezessiver Erbgang (GD1), Mutation im FBN1-Gen auf Chromosom 15q21.1, autosomal-dominanter Erbgang (GD1) -Dg: klinisches Erscheinungsbild, Röntgen, Biopsie, Mutationsnachweis</p>	<p>-Kleinwuchs (allerdings proportioniert) <u>-kraniofazial:</u> Mikrognathie, langes, flaches Philtrum, schmale Oberlippe, antevertierte Nares, ausgeprägte Nasolabialfalten, Hypertelorismus -ophthalmologische Anomalien -Hörstörungen <u>-muskuloskelettal:</u> Brachydaktylie</p>	<p>-keine Fütterungsschwierigkeiten <u>-kraniofazial:</u> glücklicher Gesichtsausdruck, volle Wangen, rundes Gesicht, nach oben geneigte Mundwinkel, mongoloide Lidachsen <u>-lysosomenartige Speichervakuolen in Körpergewebe:</u> fortschreitende Herzerkrankung v.a. der Klappen (→ kardiale Insuffizienz, frühe Mortalität), Hepatomegalie, Verdickung der Haut, Trachealstenose -rezidivierende Atemwegs- und Mittelohrentzündungen -<i>fehlende</i> urogenitale und neurologische Anomalien <u>-muskuloskelettal:</u> kleine und breite Hände und Füße, breite proximale Phalangen, Kontrakturen, Bewegungseinschränkungen, Zehenspitzenengang, Klumpfüße, typische röntgenologische Befunde (verzögertes Knochenalter, Zapfenepiphysen, verkürzte und plumpe Röhrenknochen, eiförmige Wirbelkörper, kleine Epiphysen des Femurkopfes) -normale Intelligenz und Verhalten</p>

<p>10. HSS <u>-Epi:</u> um die 150 beschriebene Fälle weltweit <u>-Ät:</u> unbekannt, vermutlich genetische Ursache <u>-Dg:</u> klinisches Erscheinungsbild, radiologische Befunde, Ausschlussdiagnose</p>	<p>-Kleinwuchs (allerdings proportioniert) -Fütterungsschwierigkeiten <u>-kraniofazial:</u> Mikrozephalie, Mikrognathie, Retrognathie, vorgewölbte Stirn, hoher und gebogener Gaumen, Mikrophthalmie, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen, Hypotrichose des Kopfhaares, der Augenbrauen und der Wimpern, Ptose -ophthalmologische und dentale Anomalien <u>-organisch:</u> kardiale und urogenitale Anomalien <u>-muskuloskelettal:</u> Hüftanomalien, Skoliose, verringertes subkutanes Fettgewebe <u>-Kognition und Verhalten:</u> 15% mentale Retardierung, Hyperaktivität</p>	<p><u>-kraniofazial:</u> typische vogelartige Fazies, Nase wird im Verlauf markanter, Mikrostomie mit sekundärer Glossoptose, schnabelartige Nase, Septumdeviation, <i>keine</i> Anomalien der Lidspalten oder Ohren, Dyskranie, Dehiszenz der Suturæ -zahlreiche weitere, oft schwerwiegendere ophthalmologische und dentale Anomalien: Mikrophthalmie und Katarakte typisch, schwere Karies -Alopezie <u>-respiratorisch</u> (durch Einengung der oberen Atemwege/Dyskranie): obstruktive Schlafapnoe, Tracheomalazie, rezidivierende Pneumonien, respiratorische Insuffizienz <u>-kutan:</u> Hautatrophie (weitestgehend auf Kopfhaut und Nasenregion beschränkt), deutliche Venenzeichnung, kaum Achsel- und Schambehaarung, Vitiligo, Livedo <u>-endokrinologisch:</u> Immundefizienz, Unterfunktion von Nebenschilddrüse und Hypophyse <u>-muskuloskelettal:</u> unterentwickelte Muskulatur, Thoraxdeformitäten <u>-charakteristische radiologische Befunde:</u> Mandibula-Hypoplasie, nach vorne verlagerte Kiefergelenke, dünne Schädelknochen, Schaltknochen, dünne lange Extremitätenknochen und Rippen -i.d.R. keine neurologischen Anomalien -geistige Entwicklung und Verhalten meist normal</p>
<p>11. KS <u>-Epi:</u> Inzidenz 1/32000 (Schätzung), weltweit über 350 Fälle dokumentiert <u>-Ät:</u> 70% Mutation im KMT2D-Gen auf Chromosom 12q12-14, autosomal-dominanter Erbgang, sechs Patienten mit einer Mutation im MDM6A-Gen auf Chromosom Xp11.3 <u>-Dg:</u> klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis</p>	<p>-postnataler Kleiwuchs -Fütterungsschwierigkeiten (durch Lippen- und/oder Gaumenspalten oftmals schwerwiegender), Gedeihstörungen, Tendenz zu Übergewicht bei älteren Kindern und Jugendlichen <u>-kraniofazial:</u> Mikrozephalie, Mikroretrognathie, Mikroretrognathie, Mittelgesichtshypoplasie, hoher und gebogener Gaumen, Epikanthus, Augenbrauen im lateralen Drittel spärlich ausgeprägt, Ptose, malformierte Ohren, kleine Zähne, vergrößerte Zahnzwischenräume, brüchiges Haar -ophthalmologische und dentale Anomalien <u>-organisch:</u> Anomalien des Urogenitaltraktes -Hörstörungen</p>	<p>-normale Wachstumsparameter bei der Geburt <u>-kraniofazial:</u> Merkmale werden im Verlauf deutlicher, Unterlippengrübchen, kurzes Nasenseptum mit eingesunkener Nasenspitze, lange Lidspalten mit Ektropium des Unterlides im lateralen Drittel (→exzessives Augentränen, nächtlicher Lagophthalmus), gebogene und breite Augenbrauen, lange Wimpern, große und abstehende Ohren, präaurikuläre Fisteln, Lippen- und/oder Gaumenspalten, tiefe Nackenhaargrenze -Anomalien des Innenohres <u>-gastrointestinal:</u> gastroösophagealer Reflux, Analtresie, rektovaginale Fistel, nach vorne verlagertes Anus, Neugeborenen-Ikterus, hepatische Anomalien, Gallengangs-Atresie, Malabsorption, chronische Diarrhö, Zöliakie <u>-respiratorisch:</u> Stenose der zentralen Atemwege, Bronchomalazie <u>-muskuloskelettal:</u> dermatoglyphische Anomalien, persistierende fetale</p>

	<p><u>-muskuloskelettal:</u> Klinobrachydaktylie, Hüftanomalien, Skoliose, muskuläre Hypotonie, Nagelhypoplasie</p> <p><u>-neurologisch:</u> Anomalien des Corpus callosum, Krampfanfälle</p> <p><u>-Kognition und Verhalten:</u> milde bis moderate geistige Retardierung, Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen, Autismus-Spektrumstörungen, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen</p>	<p>Fingerpolster, überstreckbare Gelenke (→ Gelenkdislokationen), Zwerchfellanomalien</p> <p><u>-immunologische Dysfunktion:</u> rezidivierende Infekte, Hypogammaglobulinämie, niedrige IgA- Spiegel, idiopathische thrombozytopenische Purpura, autoimmunhämolytische Anämie, Vitiligo</p> <p><u>-endokrinologisch:</u> Mangel an Wachstumshormonen, isolierte prämatüre weibliche Thelarche, Hypoglykämie, angeborene Schilddrüsenunterfunktion, Hashimoto- Thyreoiditis</p> <p>-selten strukturelle zerebrale Anomalien -kein spezifischer Verhaltenstyp beschrieben, freundlich, aufgeschlossen, Vermeidung von Augenkontakt, Liebe zur Musik, gutes Langzeitgedächtnis</p>
<p>12. KD <u>Epi:</u> 0,05 bis 1,6 pro 10000 Lebendgeburten <u>Ät:</u> Mutation im SOX9-Gen auf Chromosom 17q24 (in 95% nachweisbar), autosomal-dominanter Erbgang <u>Dg:</u> klinisches Erscheinungsbild, radiologische Bildgebung, Mutationsnachweis</p>	<p>-disproportionierter Kleinwuchs</p> <p><u>-kraniofazial:</u> Mikroretrognathie, hypoplastisches Mittelgesicht, hoher Gaumen, langes, hypoplastisches Philtrum, schmale Oberlippe, antevertierte Nares, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsen, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren</p> <p>-Hörstörungen</p> <p><u>-muskuloskelettal:</u> Hüftanomalien, Skoliose (progressiv), muskuläre Hypotonie</p> <p><u>-organisch:</u> kardiale (eher selten) und renale Anomalien</p> <p><u>-Kognition und Verhalten:</u> geistige Retardierung (auch normale Intelligenz beschrieben), stato- und psychomotorische Entwicklungsverzögerungen</p>	<p>-95% letaler Verlauf in Neonatalperiode -Tod durch Ateminsuffizienz: Tracheomalazie, enge Atemwege, Hypoplasie der Lungen</p> <p><u>-kraniofazial:</u> evertierte Unterlippe, prominente Augen, eingedrückter Nasenrücken, relative Makrozephalie, Dolichocephalie, widerspenstiges Haar, Pierre-Robin-Sequenz (Mikroretrognathie, Glossoptose, Gaumenspalten)</p> <p>-kurzer Hals, Pterygium colli</p> <p><u>-genital:</u> Gonadendysgenese beim männlichen Geschlecht: 2/3 der Betroffenen mit männlichem Karyotyp haben nicht eindeutige oder normal weibliche äußere Genitale, innere Genitale variabel → Überwiegen des weiblichen Phänotyps bei ausgeglichenem chromosomalen Geschlechterverhältnis</p> <p><u>-muskuloskelettal:</u> Wirbelsäulenanomalien v.a. der HWS → Instabilität, Verkürzung und Verbiegung der langen Röhrenknochen v.a. der unteren Extremität (nicht obligat), prätibiale Grübchen, Klumpfüße, Hypoplasie der Schulterblätter, hypoplastische Pedikel der BWS, elf Rippenpaare, vertikal orientierte, schmale Darmbeinschaukeln, Hypoplasie des Thorax</p> <p><u>-neurologisch:</u> sekundäre Symptome durch Rückenmarkskompression (progressive Skoliose, Instabilität der HWS)</p> <p>-kein Verhaltensphänotyp beschrieben</p>

<p>13. MDS22q11 <u>-Epi:</u> Inzidenz von 1/4000, häufigste Mikrodeletion, nach der Trisomie 21 zweihäufigster Gendefekt überhaupt, häufigste Ursache für isolierte Gaumenspalten und angeborene velopharyngeale Insuffizienz <u>-Ät:</u> Deletion auf Chromosom 22q11.2, autosomal-dominanter Erbgang <u>-Dg:</u> klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis (gelingt in 95%)</p>	<p><u>-kraniofazial:</u> Mikrognathie, Mikrozephalie, Blepharophimose, Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen (allerdings auch mongoloid), Ptose, tief stehende, nach hinten rotierte, malformierte Ohren <u>-ophthalmologische Anomalien</u> <u>-organisch:</u> kardiale (häufiger: 74%) und urogenitale Anomalien <u>-Hörstörungen</u> <u>-muskuloskelettal:</u> Synostose, Skoliose <u>-neurologisch:</u> Mikroenzephalie (v.a. okzipital/parietal), Krampfanfälle (v.a. hypokalzämisch) <u>-Kognition und Verhalten:</u> geistige Behinderung, motorische und sprachliche Verzögerungen, Enthemmung, Impulsivität, Aufmerksamkeitsstörungen, autistisches Verhalten, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen</p>	<p>-meist normale Größe -schwerwiegenere Fütterungsstörungen (durch Motilitätsstörungen der pharyngoösophagealen Region, häufig Sondenernährung nötig) <u>-kraniofazial:</u> Merkmale werden im Verlauf deutlicher, kurzes Philtrum, knollige Nasenspitze, hypoplastische Nasenflügel, Nasenspitze mit Grübchen oder gespalten, Schlupflider, Unterlidsack, Distichiasis, präaurikuläre Anhängsel oder Fisteln, verengte äußere Gehörgänge, Spaltbildungen -typische hypernasale Aussprache -50% Nebenschilddrüsenunterfunktion → Hypokalzämie → Krämpfe <u>-gastrointestinal:</u> gastroösophagealer Reflux, Dysphagie, Obstipation, Analtresie, Morbus Hirschsprung -77% Immundefizienz als Folge einer Thymusdysplasie mit der ein T-Zell-Mangel und Autoimmunerkrankungen assoziiert sind <u>-muskuloskelettal:</u> Polydaktylie, Syndaktylie der zweiten und dritten Zehen, Wirbel- und Rippenanomalien, Hernien, hypoplastische Schulterblätter -asymmetrisches Schreigesicht -erhöhte Inzidenz psychiatrischer Erkrankungen wie Schizophrenie, bipolare Störungen, Angststörungen und Depression, Risiko für eine schwere psychiatrische Erkrankung ist gegenüber der Normalbevölkerung 25-mal höher -typischerweise nonverbale Lernschwäche</p>
<p>14. NS <u>-Epi:</u> 1/2500 bis 1/1000 Lebendgeborene, nach der Trisomie 21 zweithäufigste Ursache für angeborene Herzfehler <u>-Ät:</u> Störung der MAP-Kinase-Signalweges, Mutationen in verschiedenen Genen: PTPN11 (50%), SOS1 (10-15%), RAF1 (3-15%), KRAS (3%), NRAS, BRAF, MAP2K1 autosomal-dominanter Erbgang <u>-Dg:</u> klinisches</p>	<p>-Kleinwuchs -Fütterungsschwierigkeiten <u>-kraniofazial:</u> Merkmale verflüchtigen sich im Verlauf, Mikrognathie, prominente Stirn, hoher Gaumen, prominente Nasolabialfalten, Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen, ggf. Fehlen der Augenbrauen, Ptose, tief ansetzende und nach hinten rotierte Ohren, 10% schütteres Haar <u>-ophthalmologische Anomalien</u> <u>-organisch:</u> kardiale und urogenitale Anomalien <u>-Hörstörungen</u> <u>-muskuloskelettal:</u> Klinobrachydaktylie, muskuläre Hypotonie, radioulnare Synostose, Skoliose <u>-Kognition und Verhalten:</u> 30%</p>	<p>-normale Wachstumsparameter bei Geburt <u>-kraniofazial:</u> dicke Lippen, prominente Augen, zunächst plumpes und myopathisches Gesicht, später dreieckiges Gesicht, tiefer Haaransatz, 1/3 dickes und lockiges Haar -kurzer Hals, lose Nackenhaut, prominenter Trapezius, Pterygium colli <u>genital:</u> eingeschränkte männliche Fertilität <u>kutan:</u> Pigmentanomalien, Verhornungsstörungen, prominente Finger- oder Zehenbeeren, faltige Haut bei Erwachsenen <u>-hämatologisch:</u> vermehrte Blutungen und Hämatome in der Kindheit, verschiedene Blutungsanomalien isoliert oder in Kombination <u>-lymphatisch:</u> Dysplasie/Hypoplasie/Aplasie der Lymphgefäße, generalisierte</p>

<p>Erscheinungsbild, Mutationsnachweis (gelingt in 70%)</p>	<p>leichte mentale Retardierung, milde motorische Entwicklungsverzögerungen, Reizbarkeit, Dickköpfigkeit, Aufmerksamkeitsdefizit, zappelig, soziale Schwierigkeiten</p>	<p>Lymphödeme, pulmonale/intestinale Lymphangiektasien, Hydrops fetalis, zervikales Hygrom, Chylothorax, chylöse Ergüsse <u>-muskuloskelettal:</u> Brustwanddeformitäten, vergrößerter Intermamillarabstand, Scapula alata, Cubitus valgus, überstreckbare Gelenke, Klumpfüße, Riesenzellläsionen des Kiefers -fehlende neurologische Anomalien -akute Leukämie, myeloproliferative Neoplasie - Hepatosplenomegalie</p>
<p>15. ODDD -<u>Epi</u>: Prävalenz unbekannt, bisher um die 100 Fälle dokumentiert -<u>Ät</u>: Mutation im GJA1-Gen auf Chromosom 6q21-23.2, autosomal-dominanter Erbgang, aber auch autosomal-rezessiver Erbgang beschrieben -<u>Dg</u>: klinisches Erscheinungsbild, Röntgen der Extremitäten, zerebrale Bildgebung, Mutationsnachweis</p>	<p>-<u>kraniofazial</u>: Mikrozephalie (auch Makrozephalie), Retrognathie, Mikrognathie (auch Makrognathie), abgeflachtes Mittelgesicht, prominente Stirn, hoher und gebogener Gaumen, kleine, antevierte Nares, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Hypertelorismus, Epikanthus, Hypotrichose, feines, trockenes Haar, -ophthalmologische und dentale Anomalien -Hörstörungen <u>-muskuloskelettal</u>: Kamptodaktylie, Hypoplasie der Phalangen, Hüftanomalien, Anomalien der Nägel <u>-neurologisch</u>: Hyperreagibilität, Krampfanfälle</p>	<p>-normale Wachstumsparameter, keine Fütterungsprobleme und Gedeihstörungen -<u>kraniofazial</u>: typische Nase (klein, hypoplastische Nasenflügel, prominente Kolumella, prominenter Nasenrücken), normale Distanz zwischen den inneren Augenwinkeln, lockiges Haar, Lippen- und Gaumenspalten, Anomalien der Kopfform, Hypoplasie der Nasennebenhöhlen -ophthalmologische und dentale Anomalien häufiger und schwerwiegender und in Kombination mit digitalen Anomalien -<u>gastrointestinal</u>: verzögerte Magenentleerung, chronische Diarrhö -Verhornungsstörungen der Haut <u>-muskuloskelettal</u>: komplette Syndaktylie der Finger IV/V, manchmal III/IV, aufgeweitete Phalangen und Metakarpalknochen, breite Röhrenknochen, Aplasie einer oder mehrerer Finger und Zehen, breiter Kiefer, breiter Alveolarkamm, Cubitus valgus, Osteoporose -<u>neurologisch</u>: Schwäche des Musculus tibialis anterior, Gangstörungen, Leukodystrophie, Anomalien der Basalganglien, intrazerebrale Kalzifikation, spastische Parese/Tetraplegie, neurogene Blase, Blickparesen, Dysfunktion von Blase und Darm, Ataxie, Dysarthrie -meist normale Intelligenz und psychomotorische Entwicklung -keine Verhaltensauffälligkeiten -fehlende Organbeteiligung</p>
<p>16. PPS -<u>Epi</u>: Prävalenz unbekannt, weniger als 80 Betroffene beschrieben -<u>Ät</u>: Mutation im B3GALTL-Gen auf Chromosom 13q12.3,</p>	<p>-disproportionierter prä- und postnataler Kleinwuchs -Fütterungsschwierigkeiten -<u>kraniofazial</u>: Retrognathie, Mikrognathie, Mikrozephalie, abgeflachtes Mittelgesicht, prominente Stirn, langes, flaches Philtrum, dünne</p>	<p>-kraniofazial: Merkmale verändern sich im Verlauf <i>nicht</i>, ausgeprägter Amorbogen der Oberlippe, kurzes Zungenbändchen, mongoloide Lidachsen, präaurikuläre Fisteln oder Grübchen, enger Gehörgang, Lippen- und Gaumenspalten, rundes Gesicht in der frühen Kindheit, trianguläres Gesicht, fazialer Hirsutismus</p>

<p>autosomal-rezessiver Erbgang -Dg: klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis</p>	<p>Oberlippen, antevertierte Nares, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Hypertelorismus, Ptose, tief ansetzende, malformierte Ohren -ophthalmologische Anomalien <u>-organisch</u>: kardiale und urogenitale Anomalien -Hörstörungen <u>-muskuloskelettal</u>: Klinodaktylie, Brachydaktylie, Skoliose <u>neurologisch</u>: zerebelläre Hypotrophie, Agenesie des Corpus callosum, Krämpfe <u>-Kognition und Verhalten</u>: mentale Retardierung, Entwicklungsverzögerungen, Wutausbrüche, stereotype Bewegungen, Autismus, Verhaltensschwierigkeiten</p>	<p>-breiter Hals, ggf. mit Flügelfell -ophthalmologische Anomalien deutlich häufiger und schwerwiegender mit folgender Sehstörung, typisch sind Anomalien der vorderen Augenkammer mit Peters-Anomalie <u>-endokrinologisch</u>: Mangel an Wachstumshormonen, Schilddrüsenunterfunktion <u>-gastrointestinal</u>: Diarrhö, Fettmalabsorption, Gallenblasenduplikatur, Analstenose <u>-muskuloskelettal</u>: Hypoplasie der Phalanges proximales und mediae, Rhizomelie, breite Hände und Füße, überstreckbare Gelenke, Thoraxdeformitäten, eingeschränkte Mobilität im Ellenbogengelenk, quadratisches Becken mit flachen Cristae iliacae, unterentwickelte Speichenknochen, Wirbelanomalien, Hohlfuß, kutane Syndaktylien, proximal platzierte Daumen, tiefe Hautfalten in der Fußsohle, anormale Schädelossifikation, Hernien <u>-neurologisch</u>: vergrößerte Ventrikel, Hydrozephalus, milde spastische Diplegie -hohe Stimmlage -Stimmstörungen -weiche Haut -Rektusdiastase</p>
<p>17. RTS <u>-Epi</u>: Geburtsprävalenz zwischen 1/100000 und 1/125000, Prävalenz unter geistig Behinderten 1/500 <u>-Ät</u>: Mutation im CREBBP-Gen auf Chromosom 16p13.3, Mutation im EP300-Gen auf Chromosom 22q13.2, autosomal-dominanter Erbgang -Dg: klinisches Erscheinungsbild, typische röntgenologische Befunde, Mutationsnachweis (gelingt in 50%)</p>	<p>-postnataler Kleinwuchs -Fütterungsschwierigkeiten, Übergewicht im Verlauf <u>-kraniofazial</u>: Retrognathie, Mikrognathie Mikrozephalie, prominente Stirn, hoher und gebogener Gaumen, Hypertelorismus, Epikanthus, antimongoloide Lidachsen, Ptose, nach hinten rotierte und dysplastische Ohren -ophthalmologische und dentale Anomalien <u>-organisch</u>: kardiale und urogenitale Anomalien <u>-muskuloskelettal</u>: Klinodaktylie, Wirbelsäulendeformität, muskuläre Hypotonie <u>-neurologisch</u>: Agenesie des Corpus callosum, Krämpfe <u>-Kognition und Verhalten</u>: mentale Retardierung, motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerungen, Impulsivität, Hyperaktivität, Aggressivität, Aufmerksamkeitsstörungen,</p>	<p>-meist normales pränatales Wachstum <u>-kraniofazial</u>: breiter Nasenrücken, prominente schnabelartige Nase, über die Nasenlöcher hinaus verlängertes Nasenseptum, hohe gebogene Augenbrauen, lange Wimpern -typische dentale Anomalien: zusammengedrückte Zähne, Hypo- und Hyperdontie, angeborene Zähne, Hutchinson-Zähne, Prämolarisation, Dentition meist normal und nicht (wie beim FAS) verzögert <u>-keine</u> Hörstörungen <u>-genital</u>: Kryptorchismus bei fast alle Jungen, Schalskrotum, prämatüre Thelarche und genitale Blutungen bei Mädchen <u>-gastrointestinal</u>: Obstipation, Dysphagie, gastroösophagealer Reflux <u>-respiratorisch</u>: obstruktive Schlafapnoe, Kollabieren der Kehlkopfwände <u>-immunologisch</u>: primäre Immundefizienz (defekte Antikörperantwort, verringerte Anzahl an T-Zellen), rezidivierende Infektionen <u>-muskuloskelettal</u>: breite Endphalangen, dysplastische proximale Phalangen, Hypertonie, breite und häufig</p>

	selbstverletzendes und autistisches Verhalten	<p>abgewinkelte Daumen und Großzehen, verdoppelte Großzehen, überlappende Zehen, fetale Fingerpolster, dislozierte Gelenke, Morbus Perthes, jugendliche Hüftkopfablösung, Wirbelanomalien, häufige Frakturen</p> <p>-mentale Retardierung meist schwerer ausgeprägt (36 bis 51 IQ-Punkte), in einigen Fällen <i>keine</i> Sprachentwicklung</p> <p>-verminderte Toleranz gegenüber Lärm und Menschenmengen</p> <p>-typisches grimassiertes Lächeln</p> <p>-möglicherweise erhöhtes Risiko für Neoplasien v.a. im Schädelbereich</p> <p>-überschießende Narbenbildung</p>
<p>18. SS</p> <p>-Epi: 26 beschriebene Fälle</p> <p>-Ät: Mutation im PIK3R1-Gen auf Chromosom 5q31, autosomal-dominanter Erbgang</p> <p>-Dg: klinisches Erscheinungsbild, radiologische Befunde, Mutationsnachweis bisher <i>nicht</i> klinisch etabliert</p>	<p>-prä- und postnatale Wachstumsretardierung (35% niedrig normale Größe)</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: Mikrozephalie (aber auch Makrozephalie), Mikrognathie, Mittelgesichtshypoplasie, prominente Stirn, schmale Oberlippe, Telekanthus, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren, schütteres Haar</p> <p>-ophthalmologische und dentale Anomalien</p> <p>-Hörstörungen</p> <p>-<u>muskuloskelettal</u>: Klinodaktylie, Hüftanomalien, reduziertes subkutanes Fettgewebe</p> <p>-verzögerte Sprachentwicklung</p>	<p>-Lipatrophie/Lipodystrophie: dystrophe/progeroide Erscheinung, dünne Statur, v.a. an oberer Extremität, Brust, Gesäß, Beine ausgespart</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: kurzes Philtrum, nach unten zeigende Mundwinkel, breite und eingesunkene Nasenwurzel, hypoplastische Nasenflügel, ausladende Kolumella, große Ohren, faziale Lipodystrophie mit dünner faltiger Haut und sichtbarer Venenzeichnung, dreieckiges Gesicht, ingesunkene Augen, Grübchen am Kinn</p> <p>-Riegen-Anomalie</p> <p>-selten kardiale und urogenitale Anomalien</p> <p>-<u>immunologisch</u>: häufige Infekte, niedrige Gammaglobulin-Spiegel, kompletter IgA-Mangel</p> <p>-<u>endokrinologisch</u>: Störungen des Glucose-Stoffwechsels, erhöhte Kalziumwerte im Blut und Urin (→Nephrokalzinose), verzögerte Menarche</p> <p>-<u>muskuloskelettal</u>: überstreckbare Gelenke, Hernien, verzögertes Knochenalter, große oder konische Epiphysen, grazile, lange Knochen, kleine Hände und Füße mit dünner, trockener, faltiger Haut</p> <p>-<i>keine</i> neurologischen Anomalien oder Verhaltensauffälligkeiten</p> <p>-normale Intelligenz</p>
<p>19. SRS</p> <p>-Epi: Prävalenz 1/100000 (Schätzung)</p> <p>-Ät: Hypomethylierung der Chromosomenregion 11p15.5 (60%), maternale uniparenterale Disomie 7 (7-10%)</p>	<p>-prä- und postnataler Kleinwuchs (allerdings proportioniert, deutlich geringere erreichbare Körpergröße)</p> <p>-Fütterungsschwierigkeiten</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: Merkmale verflüchtigen sich im Verlauf, Retrognathie, Mikrognathie, prominente Stirn, hoher und gebogener Gaumen, dünne</p>	<p>-kurze Armspannweite</p> <p>-schlanker Körperhabitus</p> <p>-normaler Kopfumfang, relative Makrozephalie, Pseudohydrozephalus</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: ausgeprägtes Philtrum, prominenter Nasenrücken, relativ große Augen, nach unten geneigte Mundwinkel, prominente und leicht abstehende Ohren, zusammengedrückte Zähne, trianguläres und kleines Gesicht, kleiner unterer Gesichtsteil, faziale</p>

<p>-Dg: klinisches Erscheinungsbild, Nachweis einer Hypomethylierung oder einer maternalen uniparenteralen Disomie 7</p>	<p>Lippen -ophthalmologische und dentale Anomalien -organisch: kardiale und urogenitale Anomalien (allerdings seltener) -muskuloskelettal: Klinobrachy- und Kamptodaktylie, Anomalien der Phalangen, Hüftanomalien, Skoliose, muskuläre Hypotonie, vermindertes subkutanes Fettgewebe -Kognition und Verhalten: kognitive Retardierung, Lernbehinderung, motorische und sprachliche Entwicklungsverzögerungen möglich</p>	<p>Asymmetrie -keine Hörstörungen -kutan: Café-au-lait-Flecken, Pigmentanomalien -endokrinologisch: Mangel an Wachstumshormonen, Hypoglykämie, ggf. verfrühter Pubertätseintritt gastrointestinal: schlechter Appetit, orale Aversion, gastroösophagealer Reflux, Ösophagitis -muskuloskelettal: verzögertes Knochenalter, Körperasymmetrie (Rumpf, Gesicht, Extremitäten), Hemihypotrophie, radiohumerales Dislokation, Syndaktylie, Pseudoepiphysen, weiße Epiphysenkerne (ivory epiphyses), Gelenkkontrakturen, Inguinalhernien -meist keine neurologischen Anomalien -kein spezifischer Verhaltensphänotyp, möglicherweise vermindertes Selbstbewusstsein aufgrund von Kleinwuchs und Körperasymmetrie (Körperschemastörung) -verstärktes Schwitzen -ggf. erhöhtes Risiko für Neoplasien</p>
<p>20. SLOS -Epi: Geburtsprävalenz 1/20000 bis 1/40000 -Ät: Mutation im DHCR7-Gen auf Chromosom 11q13.4, autosomal-rezessiver Erbgang -Dg: klinisches Erscheinungsbild, Labor: niedriges Cholesterin, erhöhtes 7-DHC, Mutationsnachweis</p>	<p>-prä- und postnatale Wachstumsretardierung, Kleinwuchs -Fütterungsschwierigkeiten (meist deutlich schwerwiegender) -kraniofazial: Retrognathie, Mikrognathie, Mikrozephalie, hoher und enger Gaumen, langes Philtrum, kurze Nase, antevertierte Nares, Mikrophthalmie, Blepharophimose, Epikanthus, Ptose, tief stehende und nach hinten rotierte Ohren -ophthalmologische Anomalien -organisch: kardiale und urogenitale Anomalien -Hörstörungen -muskuloskelettal: Klinobrachydaktylie, muskuläre Hypotonie (in der frühen Kindheit, später Hypertonie) -neurologisch: gyrale Anomalien, Anomalien des Corpus callosum, Myelinisierungsstörungen, Krampfanfälle, Übererregbarkeit -Kognition und Verhalten: mentale Retardierung, verzögerte motorische</p>	<p>kraniofazial: kapilläre Hämangiome über Glabella, schmale Stirn, bitemporale Enge, anormale Gingiva, überschüssiges sublinguales Gewebe, Gaumenspalten unterschiedlichen Schweregrades -kurzer Hals mit loser Nackenhaut -genital: bei Jungen untervirilisierte bis weibliche äußere Genitale, blinder Vaginalstumpf, rudimentärer Uterus, meist in der Leistenregion tastbare Hoden, Mädchen meist normale Genitale -endokrinologisch: Elektrolytanomalien, Hypoglykämie, Hypertension, niedrige Testosteronkonzentrationen beim männlichen Geschlecht, früher Pubertätseintritt -kutan: Photosensitivität -gastrointestinal: Pylorusstenose, M. Hirschsprung, Malrotation, Obstipation, gastroösophagealer Reflux, Intoleranz gegenüber Muttermilchersatzprodukten, Lebererkrankung, Splenomegalie -respiratorisch: Malformationen v.a. der Trachea oder des Larynx, anormale Lungenlappung, Hypoplasie der Lunge, rezidivierende Infektionen der Atemwege -muskuloskelettal: zickzackgeformter Zeigefinger, typische y-förmige Syndaktylie der Zehen 2/3 und der Finger, postaxiale Polydaktylie, proximal platzierte Daumen, Thenarhypoplasie, Hammerzehen,</p>

	Entwicklung, Impulsivität, Schlafstörungen, aggressives und selbstverletzendes Verhalten, Autismusspektrumstörungen, defizitäre soziale und kommunikative Fähigkeiten	dorsalflexierte Großzehen - <u>neurologisch</u> : erhöhte Empfindlichkeit gegenüber auditiven und visuellen Reizen , ventrikuläre Dilatation, Anomalien der Mittellinienregion und angrenzender Bereiche, Malformation des Kleinhirns, Dandy-Walker-Malformation und Varianten, Holoprosenzephalie - <u>Verhalten</u> : taktile Defensivität, Opisthokinese , Depressionen, andere psychiatrische Erkrankungen
21. WBS - <u>Epi</u> : Prävalenz von 1/7500 (Schätzung), erklärt 6% aller Fälle genetisch bedingter Retardierung - <u>Ät</u> : Deletion in der Region 7q11.23 einschließlich des Elastin-Gens, autosomal-dominanter Erbgang - <u>Dg</u> : klinisches Erscheinungsbild, Mutationsnachweis	-Kleinwuchs -Fütterprobleme - <u>kraniofazial</u> : Mikrognathie, Mittelgesichtshypoplasie, langes Philtrum, kurze Nase, antevertierte Nares, Epikanthus, Strabismus -ophthalmologische und dentale Anomalien - <u>organisch</u> : kardiale und Nierenanomalien -Hörstörungen (oft Folge einer chronischen Otitis media) - <u>muskuloskelettal</u> : Synostose, muskuläre Hypotonie - <u>neurologisch</u> : Mikroenzephalie, reduzierte graue Substanz, gesteigerte Reflexe <u>Kognition und Verhalten</u> : geistige Retardierung, motorische Störungen, Schlafstörungen, Hyperaktivitätsstörungen, Distanzlosigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Angststörungen, zwanghaftes Verhalten, Schwierigkeiten mit sozialen Interaktionen	- <u>kraniofazial</u> : Merkmale werden im Verlauf markanter, volle Lippen , prominente Nasenspitze, periorbitale Fülle, Iris stellata , große Ohrläppchen, fehlende permanente Zähne , volle Wangen bei Kindern, langes Gesicht bei Erwachsenen , bitemporale Enge, breite Stirn - langer Hals und hängende Schulter bei Erwachsenen → hageres, eingefallenes Aussehen - <u>Elastin-Arteriopathie und Folgen</u> : Stenosen des arteriellen Systems, supravalvuläre Aortenstenose , periphere Pulmonalstenose, Nierenarterienstenose, Stenosen der Mesenterialarterien, neurovaskuläre Anomalien, Mitralklappenprolaps, Aorteninsuffizienz, kardiale Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Hypertension, plötzlicher Herztod, QT-Zeit-Verlängerungen -Blasendivertikel - fehlende genitale Anomalien - typische heisere, tiefe Stimme -verstärkte Bildung von Cerumen bei Erwachsenen - gesteigerte sensorische Wahrnehmung → Abneigung gegenüber fester Nahrung, Geräuschempfindlichkeit - <u>gastrointestinal</u> : gastroösophagealer Reflux, Koliken, unkoordinierte Saug-Schluck-Bewegungen, Übelkeit und Erbrechen, chronische Obstipation, chronischer abdominaler Schmerz , Hiatushernien, Magengeschwüre, Gallensteinleiden, Darmdivertikel, Divertikulitis, ischämische Darmerkrankung, Rektumprolaps, Zöliakie - <u>endokrinologisch</u> : idiopathische Hyperkalzämie, Hyperkalziurie , früher Pubertätsbeginn, Erwachsene: Diabetes mellitus - <u>muskuloskelettal</u> : Hypermobilität der Gelenke, Kontrakturen, ungewöhnliches Gangbild, generalisierte Bindegewebsstörung (Inguinal- und Umbilikalhernien, Darm- und

		<p>Blasendivertikel, Rektumprolaps, weiche, lockere Haut)</p> <p>-<u>neurologisch</u>: verstärkte Gyrierung, verkleinerte hintere Schädelgrube bei normal großem Kleinhirn → Chiari Malformationen, Kleinhirnzeichen: Ataxie, Dysmetrie, Tremor</p> <p>-<u>charakteristisches kognitives Profil</u>: Stärken = verbales Kurzzeitgedächtnis Sprache („Cocktail Party Personality“), Schwäche = räumlich-visuelles Konstruktionsdefizit, überfreundliches Verhalten, gesellig, übermäßige Empathie, feinfühlig, Phonophobie, Schwierigkeiten bei der sensorischen Verarbeitung, ungewöhnliche, eingeschränkte Interessen, können sich Gesichter gut merken, Perseveration</p>
<p>22. 3MS</p> <p>-<u>Epi</u>: Prävalenz unbekannt, weniger als 100 beschriebene Fälle</p> <p>-<u>Ät</u>: Mutation im CUL7-Gen auf Chromosom 6p21.1 (77,5%), Mutation im OSBL1-Gen auf Chromosom 2q35 (16%), Mutation im CCDC8-Gen auf Chromosom 19q13.31 (<5%), autosomal-rezessiver Erbgang</p> <p>-<u>Dg</u>: klinisches Erscheinungsbild, röntgenologische Befunde, Mutationsnachweis</p>	<p>-Kleinwuchs (allerdings proportioniert, deutlich kleiner)</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: Mikrognathie, prominente Stirn, Mittelgesichtshypoplasie, hoher und gebogener Gaumen, langes Philtrum, antevertierte Nares, Hypertelorismus, Epikanthus, Zahnschmelzhypoplasie, verzögerte Dentition</p> <p>-<u>muskuloskelettal</u>: Vierfingerfurche, kurze Kleinfinger, Wirbelsäulendeformitäten, Hüftanomalien</p> <p>-<u>neurologisch</u>: Neuralrohrdefekte</p>	<p>-<i>keine</i> Fütterungsschwierigkeiten</p> <p>-<u>kraniofazial</u>: volle Lippen, fleischige Nasenspitze, relativ großer Kopf, dichte Augenbrauen, dreieckiges Gesicht, Dolichocephalie, betontes Kinn, prominenter Zwischenkiefer, median zerfurchte Zunge</p> <p>-<i>keine organischen oder ophthalmologischen Anomalien</i></p> <p>-<u>endokrinologisch</u>: männlicher Hypogonadismus mit kleinen Testes, Azoospermie, Sub- oder Infertilität</p> <p>-<u>typische radiologische Auffälligkeiten</u>: schlanke, lange Röhrenknochen, Wirbelkörper-, Thorax-, Schulter- und Rippenanomalien, Gelenkhypermobilität</p> <p>-normale Intelligenz und Verhalten</p>

Tabelle 23: Differenzialdiagnosen des FAS – Gemeinsamkeiten und Unterschiede, fett gedruckt sind jeweils besonders typische Merkmale

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Reinhold Feldmann für die stets freundliche und konstruktive Beratung und Betreuung.

Ich danke außerdem Herrn Prof. Dr. Dr. Weglage für die Ermöglichung dieser Promotion und Herrn Univ.-Prof. Dr. Roth für die Koreferenz.

Nicht zuletzt möchte ich besonders meinen Eltern danken, die mich nicht nur bei dieser Dissertation, sondern auf meinem gesamten Lebensweg immer unterstützt haben.