

Aus dem Institut für Humangenetik

(Direktor: Prof. Dr. med. R. Siebert)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Korrelation von Array-CGH-Befunden und klinischem Phänotyp

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

PETER SPORNS

aus Schwerin

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Reiner Siebert
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas van Baalen
Tag der mündlichen Prüfung: 14. 01. 2015
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 27. 10. 2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1. Chromosomale Imbalancen.....	9
1.2. Stellenwert und Indikationen der Array-CGH.....	10
1.3. Methoden: Plattformen für die Array-CGH und den SNP-Array.....	12
1.4. Auswertung der Array-CGH.....	14
1.5. Aktuelle Studien zur Array-CGH.....	15
1.6. Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome- ein Überblick.....	19
1.7. Fragestellung und Zielsetzung.....	22

2.	Material und Methoden.....	23
2.1.	Patienten.....	23
2.1.1.	Einteilung nach Analysegrund.....	23
2.1.2.	Einteilung der Ergebnisse der Array-CGH Analysen.....	24
2.1.3.	Auswertung nach Phänotypen.....	25
2.2.	Technische Durchführung der Array-CGH.....	25
2.3.	Array-CGH: verwendete Plattformen und Auflösungen.....	25
2.4.	Eingabe der Daten in die Datenbank des Instituts für Humangenetik.....	26
2.4.1.	Reiter „Array“	26
2.4.2.	Reiter „Klinik“	28
2.5.	Auswertung der Ergebnisse.....	33
2.6.	Grafische Darstellung der Ergebnisse: Verwendung von Ideogrammen.....	34
2.7.	Ethikvotum.....	35

3.	Ergebnisse.....	36
3.1.	Aufteilung des Patientenkollektivs.....	36
3.2.	Phänotypen der mittels Array-CGH analysierten Indexpatienten.....	37
3.2.1.	Patienten mit multiplen Phänotypen.....	38
3.3.	Chromosomale Aberrationen der Patienten nach Phänotyp.....	40
3.3.1.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit mentaler Entwicklungsverzögerung.....	40
3.3.2.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit fazialen Dysmorphien.....	44
3.3.3.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit motorischer Entwicklungsverzögerung.....	48
3.3.4.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit anderen Auffälligkeiten.....	49
3.3.5.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten.....	52
3.3.6.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälligem Kopfumfang.....	54
3.3.7.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit postnatalen Wachstumsstörungen.....	56
3.3.8.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Anfallsleiden.....	58
3.3.9.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälligem Muskeltonus.....	60
3.3.10.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Hirnfehlbildungen.....	62
3.3.11.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Herzfehler.....	64
3.3.12.	Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälliger Familienanamnese..	65
3.4.	Häufigkeit der Aberrationen in Abhängigkeit vom Phänotyp.....	66
3.5.	Gehäuftes Auftreten einzelner Aberrationen.....	67

4.	Diskussion.....	72
4.1.	Aktuelle Studien und methodische Aspekte im Vergleich.....	72
4.2.	Benigne versus pathologische Kopienzahlvarianten.....	74
4.3.	Vergleich von auffälligen Chromosomenimbancen mit in DECIPHER und Unique beschriebenen Syndromen.....	76
4.3.1.	Mikrodeletionssyndrome.....	76
4.3.2.	Mikroduplikationssyndrome.....	82
4.4.	Ausblick.....	86
5.	Zusammenfassung.....	88
6.	Literaturverzeichnis.....	90
7.	Anhang.....	119
8.	Danksagung.....	124
9.	Lebenslauf.....	125

Abkürzungsverzeichnis

ab	aberrant
Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ASD	Atriumseptumdefekt
BAC	Bacterial Artificial Chromosome
bzw.	beziehungsweise
cDNA	complementary Desoxyribonucleic Acid
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CNV	Copy Number Variation
CT	Computertomographie
del	Deletion (Verlust genetischen Materials)
DLRS	Derivative Log Ratio Spread
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dupl	Duplikation (Zugewinn genetischen Materials)
Einverst	Einverständnis
EVZ	Entwicklungsverzögerung
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
idic	Isodizentrisches Chromosom
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature

IVF	In-vitro-Fertilisation
kb	Kilobasen
Mb	Megabasen
MIM	Mendelian Inheritance in Man
MLPA	Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification
MRT	Magnetresonanztomograph
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
qPCR	quantitative polymerase chain reaction
qter	terminale Deletion auf q
SGA	Small for Gestational Age
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SS	Schwangerschaft
Tab.	Tabelle
vgl.	vergleiche
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WS post	postnatale Wachstumsstörung
WS pre	pränatale Wachstumsstörung
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
46,XX	vollständiger Chromosomensatz eines weiblichen Menschen
46,XY	vollständiger Chromosomensatz eines männlichen Menschen

1. Einleitung

1.1. Chromosomale Aberrationen

Chromosomale Aberrationen sind Veränderungen der Chromosomen einer Zelle. Sie können auf Grund einer Veränderung in Anzahl oder Struktur von Chromosomen auftreten (Buselmaier und Tariverdian, 2007).

Numerische Veränderungen

Bei numerischen Veränderungen liegt eine vom normalen diploiden Chromosomensatz (doppelter Chromosomensatz mit 2×23 Chromosomen, hiervon bei der Frau zwei X-Chromosomen, beim Mann jeweils ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom) abweichende Anzahl an Chromosomen vor (NHGRI, 2006). Weist der gesamte Chromosomensatz mehr als zwei Kopien auf, spricht man von einer Polyploidie (Mendell et al., 2008). Veränderungen der Anzahl einzelner Chromosomen nennt man Aneuploidien (Sen, 2000). So bezeichnet man Verluste von ganzen Chromosomen (Chromosom 1-22 = Autosomen, X,Y = Gonosomen) als Monosomien und Zugewinne von ganzen Autosomen als Trisomien (Hassold et al., 1995).

Strukturelle Veränderungen

Strukturelle Veränderungen der Chromosomen entstehen durch Chromosomenbrüche (Gardner et al., 2004). Sie lassen sich in balancierte und unbalancierte Chromosomenaberrationen unterscheiden. Kommt es im Rahmen von Translokationen und Inversionen zu keinem Verlust oder Zugewinn von genetischem Material, liegt eine balancierte Chromosomveränderung vor (Mackie Ogilvie et al., 2002). Träger von balancierten Chromosomenaberrationen weisen in der Regel keine auffälligen Phänotypen auf (Gribble et al., 2005). Bei Nachkommen besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer unbalancierten Chromosomenaberration (Madan, 2012). Geht im Rahmen des Umbaus genetisches Material verloren (Deletion) bzw. erfolgt ein Zugewinn (Duplikation), so liegt eine unbalancierte Chromosomenaberration (chromosomale Imbalance) vor (Oliver-Bonet et al., 2002). Treten bei einem Individuum chromosomal normale Zellen neben Zellen

mit einer chromosomalen Aberration auf, so bezeichnet man dies als Mosaik (Oneda et al., 2012).

Mikroimbalancen

Strukturelle Imbalancen lassen sich weiter untergliedern in lichtmikroskopisch sichtbare und nicht sichtbare Veränderungen (Mikroimbalancen) (NHGRI, 2006). Zu den Mikroimbalancen gehören Mikrodeletionen und Mikroduplikationen (Thomas et al., 2006). Sind im Rahmen einer Mikroimbalance mehrere benachbarte Gene mit Ausprägung eines spezifischen Phänotyps betroffen, so bezeichnet man dies als „contiguous-gene-syndrome“ (Schmickel, 1986). Durch Vergleiche von großen Patientenkollektiven mit überlappenden Mikrodeletionen/Mikroduplikationen und eine Identifizierung von minimalen deletierten/duplizierten Regionen gelingt es zunehmend, Kandidatengene für phänotypische Auffälligkeiten zu postulieren (Weise et al., 2012). So wurden bereits zahlreiche Mikrodeletionssyndrome mit zugehörigen Phänotypen beschrieben (Weise et al., 2012). In vielen Fällen ist jedoch ein Zusammenhang zwischen vorliegenden Mikrodeletionen und -duplikationen und zugleich auftretenden klinischen Syndromen nicht ausreichend belegt und erforscht (Kuechler et al., 2011, Caliebe et al., 2012, Preiksaitiene et al., 2012).

1.2. Stellenwert und Indikationen der Array-CGH

Die konventionelle Untersuchung von Chromosomen mittels Bänderung der Chromosomen ist eine der großen Errungenschaften in der Erforschung des menschlichen Genoms. Jedoch bleibt die Auflösung der klassischen Bänderung aufgrund der Zahl und Anfärbbarkeit der Banden mit bis zu 5 Megabasen (Mb) gering (Hackmann et al., 2012, Gillissen-Kaesbach und Siebert, 2012). Mit der Einführung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, kurz FISH (Baumann et al., 1980, Lichter et al., 1990), gelang es mittels lokusspezifischer DNA-Sonden kleine, in der herkömmlichen Chromosomenanalyse nicht sichtbare Mikrodeletionen zuverlässig nachzuweisen. Hierbei binden definierte, markierte Sonden an komplementäre Chromosomenabschnitte, wobei unter dem Fluoreszenzmikroskop die Lokalisation und die

Anzahl der Kopien detektiert werden (Volpi et al., 2008). Ein entscheidender Nachteil der FISH besteht in der Lokusspezifität, da zunächst ein klinischer Verdacht auf eine Mikrodeletion vorliegen muss, um diese dann gezielt nachzuweisen. Weitere zielgerichtete Methoden wie die realtime-qPCR (Bieche et al., 1998) und MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“) vereinfachten die Methoden der Detektion von rekurrenten Chromosomenveränderungen (Schouten et al., 2002, Feuk et al., 2006). Zudem gelang es mittels Subtelomerscreening bei 5-7% der untersuchten Probanden mit mentaler Entwicklungsverzögerung ohne Auffälligkeiten in der konventionellen Chromosomenanalyse, eine chromosomale Imbalance nachzuweisen (Flint et al., 2003). Abschließend befinden Hackmann et al. (2012) eine „genomweite Analyse mit lokusspezifischen Methoden jedoch für nicht sinnvoll.“

Die Entwicklung der „comparative genomic hybridization“ (CGH) bietet die Möglichkeit Kopienzahlvarianten (copy number variants, CNV) zwischen zwei verschiedenen Genomen auf genomweiter Ebene zu detektieren (Kallioniemi et al., 1992). Der hohe Arbeitsaufwand und die vergleichsweise niedrige Auflösung von einigen Megabasen rechtfertigen jedoch keine Verwendung zum Screening auf Mikroimbancen (Le Scouarnec et al., 2012, Gillissen-Kaesbach und Siebert, 2012). Durch Weiterentwicklung der chromosomalen CGH zur Array-CGH gelang es jedoch, eine signifikante Steigerung der Auflösung und einen effizienteren Arbeitsablauf im Screening auf Mikroimbancen zu erreichen (Shinawi et al., 2008). Zudem findet die Array-CGH Anwendung bei der Präzisierung bereits bekannter struktureller Chromosomenveränderungen (Caliebe et al., 2012). Im Rahmen dieser Arbeit gilt es vor allem zwei wichtige Typen von DNA-Mikroarrays zu unterscheiden; den Oligonukleotid-Array, der ausschließlich benutzt wird um Kopienzahlvarianten aufzudecken (Auer et al., 2007) und den SNP-Array zur Charakterisierung von „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNP), der zusätzlich eine Aussage zur Allelverteilung der SNP's erlaubt (Hackmann et al., 2012).

1.3. Methoden: Plattformen für die Array-CGH und den SNP-Array

Array-CGH

Die Array-CGH, von verschiedenen Gruppen in den späten 1990er Jahren entwickelt (Solinas-Toldo et al., 1997, Pinkel et al., 1998), wird zunehmend als Routineuntersuchung eingesetzt (Ming et al., 2006, Bejjani et al., 2006). Zahlreiche Array-Plattformen wurden mit einer Reihe verschiedener DNA-Fragmente hergestellt. Zu ihnen zählen „bacterial artificial chromosomes“ (BAC, Bejjani et al., 2005), cDNA's und Oligonukleotide (Carvalho et al., 2004, Gorreta et al., 2012). Eine definierte Anzahl von Oligonukleotiden bzw. Polynukleotiden sind dabei auf feste Punkte auf einem Array aufgebracht. Sie repräsentieren damit jeweils einen Abschnitt des menschlichen Genoms (Hackmann et al., 2012). Das Prinzip der Array-CGH beruht auf einer Co-Hybridisierung von unterschiedlich fluoreszenzmarkierter Test- und Referenz-DNA. Es kommt zu einer kompetitiven Bindung an die Oligonukleotide. Die emittierten Farbintensitäten werden mit einem Scanner abgelesen und deren log₂ Verhältnisse berechnet (Hackmann et al., 2012). Hierdurch gelingt es in der Auswertung, einen Zugewinn oder Verlust zu detektieren (Le Scouarnec et al., 2012). Die Auflösung des Arrays ist von der Größe der DNA-Fragmente und deren natürlichem Abstand auf dem Chromosom abhängig (Bejjani et al., 2006) und liegt bei einigen Kilobasen (Le Scouarnec et al., 2012). Heute erhältliche kommerzielle Arrays werden von verschiedenen Firmen angeboten (z.B. Agilent Technologies, Santa Clara, USA) und sind im Vergleich zu frühen BAC-Arrays deutlich hochauflösender und weniger störanfällig geworden (Le Scouarnec et al., 2012). Zudem ist es möglich spezielle „Custom-Arrays“ zu bestellen, das heißt Arrays, deren Fokus auf spezielle Genregionen gerichtet ist, die für die jeweilige Fragestellung als besonders relevant erscheinen (Conrad et al., 2010). Die Detektion von balancierten Veränderungen wie reziproken Translokationen und Inversionen aber auch Punktmutationen und geringgradigen Mosaiken ist jedoch nicht möglich (Hackmann et al., 2012).

SNP-Array

Mittels SNP-Array gelingt es, Veränderungen („Polymorphisms“) einzelner Basenpaare („Single Nucleotides“) in einem DNA-Strang nachzuweisen (Barreiro et al., 2008). Im Gegensatz zu der Array-CGH wird bei SNP-Arrays nur eine DNA hybridisiert, die Test-DNA. Die mittels Scanner detektierten Messwerte werden daraufhin mit vorab ermittelten Kontrollwerten verglichen (Schaaf et al., 2011, de Leeuw et al., 2011). Die zusätzliche Auswertung der Allelverteilung ermöglicht die Detektion von kopienzahlneutralen Veränderungen wie Uniparentalen Disomien (UPD) und Homozygotieausdehnungen (Kloth et al., 2007, Papenhausen et al., 2011, Bruno et al., 2011), die als Hinweis auf autosomal-rezessive Erkrankungen dienen können (de Leeuw et al., 2011).

Insgesamt ermöglichen beide Verfahren eine hohe Anzahl an Tests pro Zeiteinheit und bieten eine hohe Automatisierbarkeit des Verfahrens (Shaikh, 2007). Zudem wird lediglich eine sehr geringe Probenmenge von meist weniger als 1µg DNA benötigt, die man zusätzlich sogar noch per PCR vervielfältigen kann (Przybytkowski et al., 2011). Der Verwendungszweck sollte die einzusetzende Array-Plattform bestimmen (Le Scouarnec et al., 2012). Im Vergleich zur Array-CGH zeigt sich bei der SNP-Array-Technologie eine signifikante Abweichung zwischen unterschiedlichen Laboren unter Verwendung der jeweiligen vom Hersteller zur Verfügung gestellten Normalkontrollen (Caliebe et al., 2012). In gängigen Analysen stellen Array-CGH-Untersuchungen die Methode der Wahl zur Detektion von Mikrodeletionen und Mikroduplikationen dar (Cooper et al., 2008, Alkan et al., 2011, Pinto et al., 2011, Le Scouarnec et al., 2012). Kombinations-Arrays (CGH+SNP) sind derzeit in der Entwicklung, wurden jedoch in Plattform-Vergleichsstudien noch nicht berücksichtigt (Le Scouarnec et al., 2012).

1.4. Auswertung der Array-CGH

Die Routinediagnostik mittels Array-CGH als Screeninguntersuchung zur Abklärung von unklaren mentalen Retardierungs- und Fehlbildungssyndromen findet aktuell eine breite Anwendung (Schoumans et al., 2005, Aradhya et al., 2007, Stankiewicz et al., 2007, Xiang et al., 2008, Nowakowska et al., 2008). Die klinische Interpretation der auftretenden Befunde kann schwierig sein. Benigne „copy number variations“ (CNV) gilt es möglichst zuverlässig von pathologischen Kopienzahlveränderungen wie Mikrodeletionen und Mikroduplikationen abzugrenzen. Ein Großteil der detektierten Kopienzahlvarianten sind dabei Polymorphismen, die in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit >1% vorkommen. Sie werden damit als benigne Varianten angesehen (Hackmann et al., 2012). Verschiedene Arbeitsgruppen haben versucht, Arbeitsanweisungen zur sicheren Differenzierung von benignen und pathologischen Chromosomenimbancen zu schaffen (Lee et al., 2007, Gijsbers et al., 2009, Poot et al., 2010). Laut Caliebe et al. (2012) ist für die Bewertung von vorliegenden Imbalancen ein entscheidender Faktor, ob die Veränderung *de novo* entstanden ist oder ob die Veränderung von einem klinisch unauffälligen Elternteil vererbt wurde. Manche pathologische Aberrationen können jedoch auch von einem klinisch nicht beeinträchtigten Elternteil vererbt werden. Dies wird teilweise mit einer verminderten Penetranz bzw. einem zweiten Ereignis, wie einer Punktmutation auf dem nicht deletierten bzw. duplizierten Allel („second-hit“ Theorie) erklärt, konnte bisher jedoch nicht eindeutig belegt werden (Hackmann et al., 2012). Aufgrund der Häufigkeit von *de novo* Aberrationen sei auch „der Zufallsfaktor nicht zu unterschätzen“ (Itsara et al., 2011, Oneda et al., 2012). Zusätzlich ist die Bewertung der in der Region enthaltenen Gene von Bedeutung. Liegen beispielsweise bekannte monogene Krankheitsgene in einer von Kopienzahlvarianten betroffenen Region, so sollte dies in die Auswertung einbezogen werden (Oneda et al., 2012). Die Größe der Imbalance allein stellt keinen alleinigen prognostischen Faktor dar, da auch eine große Deletion nur wenige Gene beinhalten kann (Caliebe et al., 2012). Jedoch ist die Mehrzahl der pathologischen CNV's vermutlich größer als 1 Mb, während die meisten benignen CNV's kleiner als 100 kb sind (Oneda et al., 2012). In jedem Falle ist eine eingehende Einzelfallbeurteilung erforderlich. Eine Hilfe zur diesbezüglichen Interpretation bieten CNV-Datenbanken, in denen eine genaue Kartierung von bekannten CNV's vorgenommen wird (z.B. Database of Genomic Variants <http://projects.tcag.ca/variation/>; Stand 2010: ca. 66.700

Einträge; DECIPHER, <http://decipher.sanger.ac.uk/>; Unique, <http://www.rarechromo.org/>). Ein Vergleich der in eigenen Array-Untersuchungen nachgewiesenen Kopienzahlvarianten mit den in Datenbanken gesammelten CNV's und den zugehörigen klinischen Merkmalen, sowie betroffenen Genen sollte angestrebt werden (Hackmann et al., 2012), da ein genauer Krankheitsbezug nur bei Vergleichsfällen mit ähnlichen Phänotypen ermittelt werden kann (Oneda et al., 2012). Zudem sollte laut S2-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V., 2011) eine Dokumentation von vorerst als nichtpathogen evaluierten CNV's erfolgen, um eine Reevaluation nach 1-2 Jahren zu ermöglichen (Hackmann et al., 2012).

1.5. Aktuelle Studien zur Array-CGH

Einen Überblick über die derzeitige Verwendung der Array-CGH als primäre diagnostische Untersuchung zur Klärung von mentalen Retardierungs- und multiplen Fehlbildungssyndromen geben Miller et al. (2010). In einem Review über 33 aktuelle Studien mit insgesamt 21698 Patienten wird jeweils systematisch die Anzahl der untersuchten Patienten, die verwendeten Array-Plattformen und die Detektionsrate von Patienten mit klinisch relevanter chromosomaler Imbalance dargestellt. Hierbei wurden mittels Array-CGH im Durchschnitt bei 12,2% der Patienten genomische Imbalancen nachgewiesen und damit über 10% mehr als mit Giemsa-Bänderung allein (Miller et al., 2010). Verwendet wurden diverse Array-Plattformen mit BAC-Klonen und Oligonukleotiden, sowohl auf Array-CGH als auch auf SNP Basis. Zudem wurden sogenannte „targeted“ (auf eine spezielle Fragestellung ausgerichtete) Arrays ebenso wie das ganze Genom untersuchende Arrays verglichen. In einem vergleichbaren Review zum Einsatz der Array-CGH bei 13926 Patienten mit mentaler Retardierung und/oder multiplen kongenitalen Anomalien kommen Sagoo et al. ebenfalls zu einer diagnostischen Rate von ca. 10% detektierten pathogenen Imbalancen (Sagoo et al., 2009). Hochstenbach et al. fanden in ihrer Analyse von 36325 Patienten mit mentaler Retardierung sogar bei ca. 19 % eine pathogene Imbalance (Hochstenbach et al., 2009). Sie verwendeten hierzu Arrays mit einem mittleren Probenabstand von 30-70 kb. In einer weiteren Übersicht über 50 publizierte Studien zeigen Hochstenbach et al. (2011) eine

Detektionsrate von 10-14% für nicht selektierte Patienten mit unauffälligem konventionellen Karyotyp. Hier zeigten Studien mit Oligonukleotidarrays und einem mittleren Probenabstand von 30-70 kb eine Detektionsrate von ca. 10%, SNP-Arrays mit einem mittleren Probenabstand von 6-12 kb eine Detektionsrate von etwa 14%. Zahlreiche Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Array-CGH Analyse ein „erstklassiger Test“ (Miller et al., 2010) und die Untersuchung erster Wahl für Individuen mit unklarer mentaler Retardierung und kongenitalen Anomalien ist (Sagoo et al., 2009, Hochstenbach et al., 2009., Miller et al., 2010, Wincent et al., 2011, Miller et al., 2012). Einige Autoren sehen die Array-CGH ebenfalls als Untersuchung erster Wahl bei autistischen Verhaltensauffälligkeiten (Manning et al., 2010, Shen et al., 2010).

Array-CGH Plattformen

Baldwin et al. (2008) untersuchen in ihrer Studie 211 Patienten mit unklarer mentaler Retardierung mittels genomweitem Agilent 44K-Array und zudem einem „targeted“ Agilent 44K-Array. Sie beschreiben, dass 15,6% der Patienten mit klinisch relevanten Imbalancen auffielen, davon 10,9% mittels „targeted“-Array und zusätzliche 4,7% mittels genomweitem Array detektiert. Mehrere Autoren empfehlen daher zusätzlich zur Verwendung eines „targeted“ Arrays den Einsatz eines genomweit-untersuchenden Arrays (Baldwin et al., 2008, Aston et al., 2008). In einer vergleichbaren Studie, durchgeführt mit genomweiten Agilent 44K-Arrays und einer durchschnittlichen genomweiten Auflösung von 35 kb fanden Xiang et al. (2008) bei 18% der 50 Patienten eine pathogene Imbalance. Auch Fan et al. (2007) führten bei 100 Patienten mit mentaler Retardierung ein Screening mittels Agilent 44K-Array durch und fanden bei insgesamt 15% der Patienten eine zu Grunde liegende chromosomale Imbalance. In diesen Studien wurde jeweils eine Verifizierung der in der Array-Analyse gefundenen Ergebnisse mittels lokusspezifischer FISH-Sonde durchgeführt. In diversen Studien mit ähnlichem Design, jedoch mit Untersuchungen basierend auf BAC-Array-Plattformen, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse (Newman et al., 2007, Aston et al., 2008, Pickering et al., 2008) (siehe Tab. 3). Ein Großteil der unterschiedlichen diagnostischen Ausbeute erklärt sich dabei vermutlich durch variierende Probenqualität und unterschiedlich hohe Auflösungen. Wie unter 1.3. bereits erwähnt sind neuere Oligonukleotid basierte

Arrays im Vergleich zu BAC-Arrays zudem weniger störanfällig geworden (Le Scouarnec et al., 2012), die Detektionsrate von chromosomalen Imbalancen ist daher höher (siehe Tab. 1).

Ein weiterer Vorteil von Oligonukleotid- basierten Array-CGH's gegenüber auf BAC-Klonen basierenden Plattformen ist die größere Flexibilität bei der Probenauswahl und die damit einhergehende Möglichkeit von höherer Probendichte und besserer Auflösung (Miller et al., 2010). Arrays zur Analyse von Mikroimbalancen verwenden längere Oligonukleotid-Proben (60-mer), welche bessere „signal-to-noise-ratios“ (Signalintensität bei Imbalance im Vergleich zu Störgeräusch) aufweisen als Arrays mit kürzeren Oligonukleotiden (22-mer), die in einigen SNP- Arrays verwendet wurden (Sharp et al., 2007). Neuere Array Plattformen können Imbalancen von bis zu 500 Basenpaaren detektieren (Conrad et al., 2010), was eine Detektierung von CNV's von 10- 20 kb in vielen Regionen des Genoms ermöglicht (Miller et al., 2010). Spezielle „targeted“ Arrays weisen zuverlässig Veränderungen von 20-50 kb, non-targeted von 100- 250 kb nach. Eine Auflösung von ca. 400 kb wird von Miller et al. (2010) jedoch als ausreichend betrachtet, da eine höhere Auflösung gleichzeitig mit der Entdeckung von einer größeren Anzahl von benignen CNV's einhergehe. In älteren Studien wurde für benigne CNV's eine mittlere Größe von ca. 200 kb geschätzt, wobei 90-95% kleiner als 500 kb sind (Redon et al., 2006, Itsara et al., 2009). Neuere Studien mit hochauflösenderen Arrays gehen dagegen von einer mittleren Größe von 2,9 kb aus. 95% der CNV's sind kleiner als 100 kb (Conrad et al., 2010). Lediglich 1-2% aller CNV's seien größer als 1 Mb (Conrad et al., 2010). Ein linearer Anstieg der Detektionsrate pathologischer CNV's mit höherer Auflösung der Array-Plattformen ist somit nicht zu erwarten (Oneda et al., 2012).

Autor	Patienten	Array- Typ	Auflösung	Detektionsrate
Fan et al. (2007)	100	Oligonukleotid (Agilent 44K)	Genomweit (35 kb)	15 %
Newman et al. (2007)	36	BAC	Genomweit (1 Mb)	13,8 %
Thuresson et al. (2007)	48	BAC	Genomweit (1 Mb)	6,3 %
Aston et al. (2008)	1075	BAC	Genomweit (1,3 Mb)	5,3 %
Pickering et al. (2008)	1176	BAC	Targeted (n = 822) und Genomweit (1 Mb; n = 354)	7,8 %
Baldwin et al. (2008)	211	Oligonukleotid (Custom Agilent 44K)	Genomweit und Targeted (75 kb)	15,6 %
Xiang et al. (2008)	50	Oligonukleotid (Agilent 44K)	Genomweit (35 kb)	18 %
Cooper et al. (2011)	15767	BAC, Oligonukleotid (Custom Agilent 105K, Custom NimbleGen 135K)	Genomweit (~300 kb) und Targeted (~40 kb)	14,2 %

Tab. 1: Überblick Studien verschiedene Array-Typen; Detektionsrate = Anteil der Patienten der Studie mit detektierter klinisch relevanter Imbalance; ~ = mittlere Auflösung

1.6. Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome- ein Überblick

Durch wiederkehrende *de novo* Mikroaberrationen sind mehrere klar definierte Syndrome mit dem jeweils betroffenen Genlocus bekannt. Zudem existieren Beschreibungen von wiederkehrenden phänotypischen Auffälligkeiten mitsamt einer prognostizierten Inzidenz.

In der bereits erwähnten Datenbank des Konsortiums DECIPHER (decipher.sanger.ac.uk) werden derzeit 66 Syndrome beschrieben (Stand: März 2013; 49 mit Mikrodeletionen und 17 mit Mikroduplikationen assoziiert). Hier werden die Phänotypen der einzelnen Individuen, sowie die zugehörigen Genotypen und Aberrationen aufgeführt. Diese Imbalancen werden mit Start- und Endpunkt auf dem betroffenen Chromosomenabschnitt, sowie dem daraus resultierenden Intervall der Imbalancen beschrieben. Auch eine Information bezüglich der Genese (*de novo* bzw. vererbt) liegt meist vor. Im Folgenden werden einige rekurrente Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome tabellarisch dargestellt:

Mikrodeletionssyndrome:

Syndrom	Locus	Inzidenz	Phänotyp
Williams-Beuren-Syndrom	7q11.23 (Williams-Beuren-Syndrom Critical Region-WBSCR, beinhaltet Elastin-Gen)	1:7500 (Stromme et al., 2002)	Kardiovaskuläre Auffälligkeiten (supravalvuläre Aortenstenose, periphere Pulmonalstenose, Elastin-Arteriopathie, Hypertonie), charakteristische Fazies, Bindegewebschwäche, geistige Behinderung, Endokrinopathien (Hypercalcämie, Hypercalciurie, Hypothyreose, frühe Pubertät), Muskelhypotonie führt häufig zunächst zu Trinkschwäche, dann aufgrund fehlender Muskelbeherrschung zu motorischen Entwicklungsverzögerung (Morris et al.,

			1988, Giordano et al., 2001, Cherniske et al., 2004, Doyle et al., 2004)
16p11.2-Mikrodeletions-syndrom	16p11.2	1:3000-1:5000 (Weiss et al., 2008, Rosenfeld et al., 2010)	Entwicklungsverzögerung (vor allem sprachbetont-mental weniger motorisch, expressive Sprache stärker als Sprachverständnis) autistische Verhaltensauffälligkeiten, erhöhtes Risiko für Adipositas und epileptische Anfälle (Weiss et al., 2008, Hanson et al., 2010)
Smith-Magenis-Syndrom	17p11.2	1:15000-1:25000 (Smith et al., 2005)	Charakteristische faziale Auffälligkeiten (Brachyzephalie, Mittelgesichtshypoplasie, tief liegende, eng stehende Augen, breite quadratische Nase), leichte bis mittlere geistige Behinderung, Gedeihstörung, Hypotonie, Hyporeflexie, Herzfehler, Verhaltensauffälligkeiten (Autoaggression, leichte Ablenkbarkeit, Hyperaktivität, Impulsivität mit Wutanfällen), Schlafstörungen (Potocki et al., 2003, Edelmann et al., 2007, Smith et al., 2010)
Di George-Syndrom	22q11.2	1:4000-1:6000 (Devriendt et al., 1998, Botto et al., 2003)	konotrunkale Herzfehler (74% der Patienten), Velopharyngeale Insuffizienz (69%), Psychomotorische Retardierung (70-90%), auffällige Fazies, Immuninkompetenz (77%), Hypocalcämie (50%), renale Abnormalitäten (37%) (Mc Donald-Mc Ginn et al., 1997, 1999, 2001, Sullivan et al., 2004)

Tab.2: Beispiele für beschriebene Mikrodeletionen und die korrelierenden Phänotypen; In der Spalte Locus entspricht die Zahl oder der Buchstabe am Anfang dem Chromosom (1-22, X,Y), q = langer Arm des Chromosoms, p = kurzer Arm des Chromosoms, die weiteren Zahlen entsprechen Banden, die vom Zentromer aus aufwärts zählen; Spalte Inzidenz = geschätzte Häufigkeit des Syndroms

Mikroduplikationssyndrome:

Syndrom	Locus	Inzidenz	Phänotyp
1q21.1-Mikroduplikation	1q21.1	?	Mentale Retardierung, Autismus, Makrozephalie, leichte faziale Auffälligkeiten (Mefford et al., 2008, Brunetti-Pierri et al., 2008)
Potocki-Lupski-Syndrom	17p11.2	?	Entwicklungsstörungen, Hypotonie, Gedeihstörung, mentale Retardierung, Hyperaktivität, Autismus, Kleinwuchs (Potocki et al., 2000, 2003, 2007, Greco et al., 2008, Zhang et al., 2010)
22q11.2-Mikroduplikation	22q11.2	Ca. 1:700 (Ou et al., 2008)	Meist milder, sehr variabler Phänotyp, gehäuft psychomotorische Retardierung, Hypotonie, Wachstumsretardierung (Wentzel et al., 2008, Ou et al., 2008, Courtens et al., 2008)

Tab. 3: Beispiele für beschriebene Mikroduplikationen und die korrelierenden Phänotypen; ? = keine Studien zur Inzidenz durchgeführt

1.7. Fragestellung und Zielsetzung

Am Institut für Humangenetik in Kiel wird seit dem Jahr 2006 die Durchführung einer Array-CGH (komparative genomische Hybridisierung) angeboten. In der Literatur gibt es lediglich eine geringe Anzahl an eindeutig beschriebenen Fehlbildungs- und Retardierungssyndromen, die Mikrodeletionen und -duplikationen zuzuordnen sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es somit, den Zusammenhang zwischen definierten Phänotypen (z.B. Wachstumsstörungen, Herzfehler, Hirnfehlbildungen, mentale und motorische Entwicklungsverzögerung) und chromosomalen Imbalancen systematisch zu erfassen. Dadurch soll eine Zuordnung der klinischen Phänotypen zu den betroffenen Regionen des Genoms ermöglicht werden. Aufgrund dessen wurden die Befunde von 678 bereits im Institut für Humangenetik durchgeführten Array-CGH Analysen systematisch hinsichtlich der folgenden Fragestellungen analysiert:

- Welche klinischen Phänotypen liegen bei den mittels Array-CGH analysierten Patienten vor?
- Wie häufig treten bei dem jeweiligen Phänotyp chromosomale Imbalancen auf?
- Kann man aufgrund eines bestimmten klinischen Phänotyps vorhersagen, ob eine Array-CGH Analyse zur Detektion einer aberranten Chromosomenanomalie erfolgsversprechend ist?
- Lassen sich durch die gewonnenen Daten neue Erkenntnisse über die genetische Grundlage von bisher nur klinisch beschriebenen Syndromen oder noch unbekanntem Symptomkomplexen gewinnen?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

In dieser Arbeit wurden die Befunde von 678 Personen ausgewertet, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Mai 2010 im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, eine Array-CGH Analyse durchgeführt wurde. Die Patienten wurden mehrheitlich im Rahmen eines unklaren Fehlbildungs- oder Retardierungssyndromes von den behandelnden Ärzten zur genetischen Abklärung zugewiesen.

2.1.1. Einteilung nach Analysegrund

Bei den Patienten wurde eine Unterscheidung nach Analysegrund vorgenommen. Die untersuchten Probanden ließen sich folgenden 3 Gruppen zuordnen:

1. Indexpatienten ohne bekannte Chromosomenstörung:

Die Indikation zur Array-CGH Analyse war die Abklärung eines unklaren Fehlbildungs- und/oder Retardierungssyndroms.

2. Indexpatienten mit bekannter Chromosomenstörung:

Die Indikation zur Array-CGH Analyse war die genauere Charakterisierung bekannter chromosomaler Imbalancen (Markerchromosomen, Deletionen oder Duplikationen, Translokationen mit der Fragestellung balanciert oder unbalanciert).

3. Verwandte von Indexpatienten:

Eltern oder andere Verwandte, die zur weiteren Abklärung einer chromosomalen Imbalance des Indexpatienten untersucht wurden (benigne familiäre Kopienzahlvariante versus *de novo* Aberration).

2.1.2. Einteilung der Ergebnisse der Array-CGH Analysen

Die Einordnung der Ergebnisse der Array-CGH Analysen erfolgte ebenfalls in 4 Gruppen. Berücksichtigt sind nur die Indexpatienten ohne vor der Array-CGH Analyse bekannte Chromosomenstörung (n = 564):

1. Kein Anhalt für chromosomale Imbalancen: normal mit männlichem (XY) oder normal mit weiblichem (XX) Chromosomensatz
2. Chromosomale Imbalancen als *de novo* Aberration gesichert: aberrant
3. Chromosomale Imbalancen nicht als *de novo* Aberration gesichert: fraglich aberrant
4. Qualitätskriterien der Analyse für Auswertung nicht ausreichende DLRS (Derivative Log Ratio Spread- ein in der Agilent Software integriertes Maß der Hybridisierungsspezifität, MacKinnon et al., 2012) größer 0,60 bzw. unzureichendes DNA-Material: nicht sicher auswertbar

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer *de novo* Mikroimbalancen wurde eine FISH-Untersuchung durchgeführt. War diese nicht möglich wurde eine Array-CGH Analyse der Eltern angestrebt. War bei diesen Untersuchungen eine vergleichbare Mikroimbalancen nachweisbar, so wurde die ursprüngliche Mikroaberration als fraglich aberrant markiert. Alle Mikroimbalancen, die vermutlich *de novo* entstanden waren, wurden zunächst als aberrant gewertet. Im späteren Verlauf erfolgte eine Evaluation der bestehenden Zuordnungen mit Hilfe von bestehenden Literaturempfehlungen, einer Einzelbewertung der enthaltenen Gene und Abgleich mit Internetdatenbanken (siehe 4.2.). Bei keinem Vorliegen einer Mikroimbalancen in der durchgeführten Array-CGH Analyse wurde je nach Geschlecht von einem normal männlichen bzw. normal weiblichen Karyotyp ausgegangen.

2.1.3. Auswertung nach Phänotypen

Im Kollektiv der Indexpatienten wurde bezüglich der folgenden Phänotypen ausgewertet:

- mentale/ sprachbetonte Retardierung
- faziale Dysmorphien
- motorische Entwicklungsverzögerung
- andere Auffälligkeiten
- Verhaltensstörung
- auffälliger Kopfumfang
- Wachstumsstörung
- Anfallsleiden
- auffälliger Muskeltonus
- Hirnfehlbildung
- Herzfehler

2.2. Technische Durchführung der Array-CGH

Die Array-CGH Analyse wurde von technischen Mitarbeitern des Instituts für Humangenetik Kiel durchgeführt. Sie wird deshalb nicht weiter ausgeführt.

2.3. Array-CGH: verwendete Plattformen und Auflösungen

Für die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Array-CGH Analysen wurden drei verschiedene Oligonukleotidarrays der Firma Agilent verwendet (44K: Zeitraum: etwa 2006-2007, 105K: etwa 2007-2010). Zudem wurde der 244K-Array von Agilent seit dem Jahr 2006 insbesondere zur hoch auflösenderen Charakterisierung von Imbalancen eingesetzt, die bei Diagnostik mit einer weniger hoch auflösenden Array-Plattform detektiert worden waren. Auch zur genaueren Charakterisierung von sehr kleinen Veränderungen, wie balanciert erscheinenden Translokationen, wurde die 244K-Plattform verwendet.

Auf die Plattformen sind eine definierte Menge Oligonukleotide auf feste Punkte aufgebracht. So befinden sich auf dem 44K circa 45000 Oligonukleotide, dem 105K etwa

105000 und dem 244K circa 243000 Oligonukleotide. Die theoretische Auflösung des Agilent 244K Arrays beträgt damit, bei einer Größe des menschlichen Genoms von $3,27 \times 10^9$ Basenpaaren circa $0,013 \text{ Mb} = 13 \text{ kb}$. Die maximale Auflösung der 105K-Plattform liegt bei 30 kb, die der 44K-Arrays bei circa 74kb.

Als Referenzgenom wurde durchgehend Genome Build hg 18 verwendet. Hg 18 ist eine Version, die im Zuge der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im März 2006 von der UCSC (University of California, Santa Cruz) veröffentlicht wurde.

2.4. Eingabe der Daten in die Datenbank des Instituts für Humangenetik

Zur systematischen retrospektiven Aufarbeitung wurden die wesentlichen Prozedere in einer Datenbank des Instituts für Humangenetik erfasst. Es handelte sich um eine spezielle Datenbankmaske, welche aus zwei Reitern bestand; „Array“ (siehe Abb. 1) und „Klinik“ (siehe Abb. 3).

2.4.1. Reiter „Array“

Im ersten Reiter „Array“ wurden das Jahr der DNA-Extraktion (DNA-Jahr), die DNA-Nummer, die Array-Nummer, die Experimentnummer, der Analysegrund (siehe 2.1.1.), die Barcode-Nummer des Arrays, der Array-Typ (Plattform Firma und Plattform Größe), sowie das Datum des Arztbriefes, die DLRS (Derivative Log Ratio Spread, siehe 2.1.2.) und der Status des Patienten (siehe 2.1.2., vgl. Abb. 2) erfasst. Im Falle einer nachgewiesenen Imbalance wurde zusätzlich unter „Chromosom“ das betroffene Chromosom mittels Freitext angegeben. Zudem wurde bei jedem Patienten der genaue Karyotyp zuzüglich einer eventuellen Bemerkung aufgeführt (siehe Abb. 2). Die Karyotypen werden in dieser Arbeit durchgängig in Mb angegeben, da dies zum Zeitpunkt der Auswertung der gängigen Schreibweise entsprach. Das Datum des Experiments und das Datum der Auswertung des Experiments wurden, wenn vorhanden, aus dem Auswertebogen übernommen. Angaben zu dem jeweiligen Auswerter wurden freigelassen, da diese zum Zeitpunkt der Erfassung nicht vorlagen.

Die Daten wurden zu großen Teilen dem Auswertungsbogen der durchgeführten Array-CGH Analyse entnommen. Die Zuordnung des Patienten zu einem Status (siehe 2.1.2.) wurde auf Grund der unter 2.1.2. beschriebenen Kriterien unter Berücksichtigung der Einsendeangaben der behandelnden Humangenetiker/Pädiater bezüglich des Phänotyps vorgenommen.

Abb. 1. Reiter „Array“ der Datenbank des Instituts für Humangenetik; SLR = Derivative Log Ratio Spread (siehe 2.1.2.)

Abb. 2. Beispiel für Eingabe in Reiter „Array“

2.4.2. Reiter „Klinik“

Die im Reiter „Klinik“ erfassten Angaben wurden Arztbriefen bzw. Einsendeangaben der behandelnden Pädiater/Humangenetiker entnommen. Nur bei einer hier vorliegenden Positivaussage zum Phänotyp wurde somit eine Information übernommen.

The screenshot shows a web-based form titled "Klinik neu". It is organized into two main columns. The left column contains a series of dropdown menus, each currently displaying "(unbekannt)". These correspond to the following fields: Einverst, SS nach, WS pre, WS post, Kopfumfang, EVZ motorisch, Muskeltonus, Herzfehler, EVZ mental, and Anfallsleiden. Below these dropdowns are two text input fields labeled "Text" and "Ziff". The right column contains four text input fields for "Faziale Dysmorph", "Hirnfehlbildung", "Andere Dysmorph", and "Verhaltensauff". Below these is a section for "Familienanamnese" with a large text area, and a "Notiz" section with another large text area.

Abb. 3. Reiter „Klinik“ der Datenbank des Instituts für Humangenetik; Einverst = Einverständniserklärung zur weiteren Nutzung der DNA für Forschungszwecke, SS nach = Schwangerschaft nach, WS pre = Wachstumsstörung pränatal, WS post = Wachstumsstörung postnatal, EVZ motorisch = motorische Entwicklungsverzögerung, EVZ mental = mentale Entwicklungsverzögerung (Auswahlmöglichkeiten siehe Tab. 4.)

In der Maske bestand die Möglichkeit, klinische Angaben in einem vorgegebenen Drop Down Menü anzuklicken. Diese Variante der Menüführung wurde für die Erfassung der Einverständniserklärung für die weitere Nutzung der DNA für Forschungszwecke, die Art der Schwangerschaft, pränatale Wachstumsstörung, postnatale Wachstumsstörung, Kopfumfang, Entwicklungsverzögerung motorisch, Muskeltonus, Herzfehler, Entwicklungsverzögerung mental und Anfallsleiden gewählt. In Abbildung 4 wird ein Drop Down Fenster beispielhaft dargestellt. Die jeweiligen weiteren Auswahlmöglichkeiten werden in Tabelle 4 aufgezeigt.

Abb. 4. Beispiel Drop Down Menü Herzfehler

Klinisches Merkmal	Auswahlmöglichkeiten Drop Down Menü
Schwangerschaft nach	Unbekannt Spontan IVF (In vitro Fertilisation = Eizelle wird mit Spermium in Reagenzglas zusammengebracht (Sunkara et al., 2011)) ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion = In vitro Einbringung eines Spermiums in Eizelle, mittels Aspiration des Spermiums und anschließender Punktion der Eizelle mit Injektion des Spermiums (Sunkara et al., 2011)) Insemination (Einbringen eines Spermiums in Genitaltrakt der Frau) Andere
Wachstumsstörung pränatal	Unbekannt

	<p>Nein</p> <p>SGA (Small for Gestational Age)</p> <p>Makrosom</p>
Wachstumsstörung postnatal	<p>Unbekannt</p> <p>Nein</p> <p>Kleinwuchs proportioniert</p> <p>Kleinwuchs disproportioniert</p> <p>Kleinwuchs unklar</p> <p>Makrosom</p>
Kopfumfang	<p>Unbekannt</p> <p>Normal</p> <p>Makrozephal</p> <p>Mikrozephal</p>
Entwicklungsverzögerung motorisch	<p>Unbekannt</p> <p>Nein</p> <p>Ja</p>
Muskeltonus	<p>Unbekannt</p> <p>Normal</p> <p>Hypoton</p> <p>Hyperton</p> <p>Spastisch</p>
Herzfehler	<p>unbekannt</p>

	<p>Nein</p> <p>Fallot Tetralogie</p> <p>Ventrikelseptumdefekt</p> <p>Atriumseptumdefekt</p> <p>Pulmonalstenose</p> <p>Offener Ductus arteriosus</p> <p>Hypoplastisches Linksherz</p> <p>Offenes Foramen ovale</p> <p>Anderer</p> <p>Nicht spezifiziert</p>
<p>Entwicklungsverzögerung mental</p>	<p>Unbekannt</p> <p>Nein</p> <p>Leicht</p> <p>Mittel</p> <p>Schwer</p> <p>Sprachbetont</p> <p>Global</p> <p>Nicht spezifiziert</p>
<p>Anfallsleiden</p>	<p>Unbekannt</p> <p>Nein</p> <p>Fokal</p> <p>Absencen</p>

	West Syndrom
	Dravet Syndrom
	Generalisiert
	Anderer
	Nicht spezifiziert

Tab. 4.: Auswahlmöglichkeiten Drop Down Menüs; Unbekannt = keine Angabe in Patientenakte; Nicht spezifiziert = In Patientenakte nicht näher beschrieben; bei globaler Entwicklungsverzögerung wurde zusätzlich „ja“ bei motorischer Entwicklungsverzögerung ausgewählt; Small Gestational Age = zu klein bezogen auf das Reifealter; Makrosom = Kind im Vergleich zum Alter zu groß; Kleinwuchs unklar = Proportionen nicht näher beschrieben

Zudem bestand die Möglichkeit, mittels Freitexteingaben in den Feldern faziale Dysmorphien, Hirnfehlbildungen, andere Dysmorphien (alle Auffälligkeiten, bis auf faziale Dysmorphien und andere Fehlbildungen), Verhaltensauffälligkeiten und Familienanamnese spezifische Positivangaben aus den zu Grunde liegenden Arztbriefen der behandelnden Pädiater/Humangenetiker festzuhalten. Im Freitextfeld Notizen wurden zudem für die spätere Auswertung wichtige Angaben festgehalten. Dies umfasste z.B. den bereits klinischen Verdacht auf ein vorliegendes Syndrom.

The screenshot shows a medical software interface with a blue header 'Klinik neu'. On the left, there are several dropdown menus for patient data, all set to '(unbekannt)'. The 'Faziale Dysmorph' field on the right contains the text 'Epikanthus, breiter Nasenrücken, spitze Zähne', with a red arrow pointing to it. Below this are fields for 'Hirnfehlbildung', 'Andere Dysmorph', and 'Verhaltensauff'. Further down is a section for 'Familienanamnese' with a large text area, and a 'Notiz' section with another large text area. At the bottom left, there are 'Text' and 'Ziff' input fields.

Abb. 5. Beispiel Freitexteingabe faziale Dysmorphien

2.5. Auswertung der Ergebnisse

Mit Hilfe einer standardisierten Suche der verwendeten Datenbank des Instituts für Humangenetik wurden die als aberrant, fraglich aberrant und nicht sicher auswertbar (siehe 2.1.2.) klassifizierten Array-CGH Untersuchungen gefiltert und die zugehörigen Angaben in Microsoft-Excel Tabellen zusammengefasst. Hierbei wurden alle in 2.4.1. und 2.4.2. angegebenen Daten zu den Phänotypen erfasst.

Desweiteren wurden für jeden der Phänotypen die aberranten, fraglich aberranten und nicht sicher auswertbaren Array-CGH Analysen in einer eigenen Microsoft-Excel Tabelle erfasst. Diese wurden dann mittels Microsoft-Excel bezüglich genauer Prozentzahl von aberranten, fraglich aberranten, nicht sicher auswertbaren, sowie normal männlichen und normal weiblichen Karyotypen ausgewertet und in Säulendiagrammen dargestellt. Zudem erfolgte eine manuelle Auswertung bezüglich Redundanzen der detektierten Mikroimbalancen. So wurde jede der laut 2.1.2. als aberrant oder fraglich aberrant klassifizierten Mikroimbalancen mit bestehenden Datenbanken (DECIPHER, <http://decipher.sanger.ac.uk/>; Unique, <http://www.rarechromo.org/html/ByChromo.asp>) bezüglich der Relevanz verglichen. Bei in der Literatur beschriebenen vergleichbaren Mikroimbalancen mit zugehörigen Phänotypen wurde dies unter 4.3. diskutiert. Zudem wurden alle im Rahmen dieser Arbeit gehäuft aufgetretenen Mikroimbalancen mit zugehörigem Genotyp und Phänotyp unter 3.5. aufgeführt und deren Signifikanz unter 4.3. diskutiert.

Um eine genaue Zuordnung zu vereinfachen wurden die unter 4.3. diskutierten Mikrodeletionen und Mikroduplikationen mit zugehöriger Phänotyp MIM (Mendelian Inheritance in Man) Nummer angegeben. Jedem Eintrag in der Datenbank der Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM; <http://omim.org/>) ist eine sechstellige Nummer zugeordnet, die spezifisch für diesen OMIM Eintrag ist.

2.6. Grafische Darstellung der Ergebnisse: Verwendung von Ideogrammen

Ideogramme sind schematische Darstellungen der Bänderung der Chromosomen. Alle Ideogramme entstammen der DNA-Analytics Software 4.0 der Firma Agilent und sind standardisiert nach ISCN beschriftet (z.B. Xq27.3). Dabei entspricht die Zahl oder der Buchstabe am Anfang dem Chromosom (1-22, X, Y), p dem kurzen Arm des Chromosoms und q dem langen Arm des Chromosoms. Zur genaueren Unterscheidung werden zusätzlich Zahlen angegeben, die vom Zentromer aus aufwärts zählen. Das Zentromer ist in der grafischen Darstellung als Strich in der Mitte des Chromosoms dargestellt. Alle Darstellungen entsprechen den ISCN-Richtlinien (ISCN = International System for Human Cytogenetic Nomenclature), die ein international standardisiertes System zur zytogenetischen Nomenklatur vorgeben (ISCN, 2013).

Die mittels Array Untersuchung detektierten Zugewinne (Duplikationen= grün) und Verluste (Deletionen= rot) von Genmaterial werden in den jeweiligen Abbildungen (in 3.3.) als Striche neben den Ideogrammen dargestellt, um eine Zuordnung zu den Chromosomenregionen zu ermöglichen. Dabei sind alle Patienten mit gesicherten *de novo* Chromosomenimbilanzen berücksichtigt. Alle *de novo* Imbalancen werden als ein Strich dargestellt. Damit entspricht ein Strich einem Patienten. Wurden jedoch bei einem Patienten 2 Chromosomenimbilanzen festgestellt, so wurden beide als einzelner Strich dargestellt.

In den Tabellen zu den jeweiligen Abschnitten erfolgt eine Auflistung der Patienten mit gesicherten *de novo* Aberrationen. Dabei erscheinen zuerst die Deletionen (grau hinterlegt) und dann die Duplikationen in nach Karyotyp (Chromosom 1-22,X,Y) aufsteigender Reihenfolge. Wurden bei einem Patienten mehrere Chromosomenimbilanzen detektiert, so ist dieser bei den Deletionen aufgeführt und mit einem Stern (*) markiert.

Zudem wurden mittels Microsoft Excel Tabellen bezüglich der Phänotypen der mittels Array-CGH analysierten Patienten (siehe 3.2.) und der Häufigkeit der Aberrationen in Abhängigkeit vom Phänotyp (siehe 3.4.) erstellt.

2.7. Ethikvotum

Für die Doktorarbeit wurden Befunde analysiert, die im Rahmen der Diagnostik erhoben wurden. Entweder hatten die Patienten bzw. Sorgeberechtigten ihr Einverständnis für die anonymisierte Nutzung der Daten für wissenschaftliche Zwecke auf dem Einsendeschein gegeben oder die einsendenden Ärzte hatten bestätigt, dass ihnen dieses vorliegt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität hat der anonymisierten Nutzung von Restmaterialien und der Auswertung von Daten aus der humangenetischen Diagnostik zugestimmt, sofern diese Bestätigung vorlag (z.B. unter D402/09).

3. Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Befunde von 678 Personen erfasst, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Mai 2010 am Institut für Humangenetik Kiel eine Array-CGH Analyse durchgeführt worden war. Dafür wurden die Daten der durchgeführten Array-CGH Analysen unter Berücksichtigung von 12 wichtigen klinischen Variablen ausgewertet. Zu diesen zählten: mentale Entwicklungsverzögerung, faziale Dysmorphien, motorische Entwicklungsverzögerung, andere Auffälligkeiten, Verhaltensauffälligkeiten, Kopfumfang, postnatale Wachstumsstörung, Anfallsleiden, Muskeltonus, Familienanamnese, Hirnfehlbildungen und Herzfehler.

3.1. Aufteilung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden bei 678 Probanden Array-CGH Analysen mittels Agilent Arrays ausgeführt. Davon waren 564 Patienten sogenannte „Indexpatienten“, das heißt Patienten die zur Abklärung eines unklaren Fehlbildungs- und/oder Retardierungssyndromes untersucht wurden. Von den restlichen 114 Patienten wiesen 21 eine bereits bekannte Chromosomenstörung auf und 88 wurden als Verwandte zur Verifizierung einer *de novo* Chromosomenstörung untersucht. Zudem lagen bei 5 Patienten nicht evaluierbare Array-CGH Untersuchungen vor. Diese Patienten wurden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Alle Auswertungen bezogen sich somit ausschließlich auf Indexpatienten, bei denen in Voruntersuchungen eine chromosomale Aberration nicht nachweisbar war.

	Indexpatienten ohne bekannte Chromosomenstörung	Indexpatienten mit bekannter Chromosomenstörung	Verwandte von Indexpatienten	Array-CGH nicht auswertbar
Anzahl Patienten	564	21	88	5

Tab. 5.: Aufteilung des Patientenkollektivs

3.2. Phänotypen der mittels Array-CGH analysierten Indexpatienten

Bei 385 der 564 Indexpatienten (68,2%) war klinisch eine mentale/sprachbetonte Entwicklungsverzögerung beschrieben, womit dies der mit Abstand am häufigsten vorliegende Phänotyp war. Desweiteren lagen bei 229 von 564 Indexpatienten (40,6%) faziale Dysmorphien und bei 162 (28,7%) motorische Entwicklungsverzögerungen vor. Andere Dysmorphien (bzw. Auffälligkeiten) (23,2%), Verhaltensstörungen (20,7%), auffälliger Kopfumfang (20,3%) und Wachstumsstörungen (16%) führten bereits seltener zu einer Abklärung mittels Array-CGH. Es folgten Anfallsleiden (14%), auffälliger Muskeltonus (13,5%) eine auffällige Familienanamnese (12,6%), sowie Hirnfehlbildungen (8,6%) und Herzfehler (4,8%).

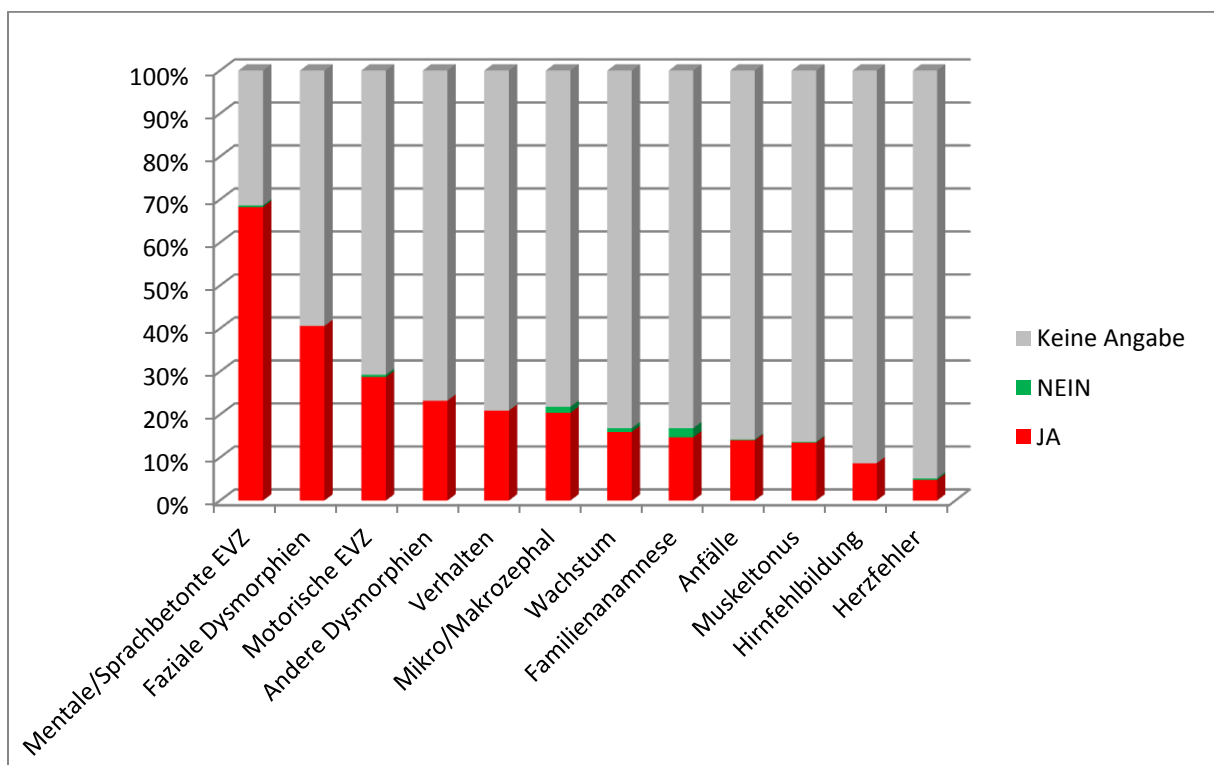


Abb. 6.: Phänotypen der mittels Array-CGH analysierten Indexpatienten (n = 564); Keine Angabe = keine Einträge zu dem phänotypischen Merkmal vorhanden; Nein = das phänotypische Merkmal war nicht vorhanden; Ja = das phänotypische Merkmal war vorhanden

3.2.1. Patienten mit multiplen Phänotypen

Von den evaluierbaren Indexpatienten die einen aberranten oder fraglich aberranten Phänotyp aufwiesen (n = 114), lagen bei zahlreichen multiple phänotypische Merkmale vor. Im Folgenden sind die genauen Verteilungen grafisch und tabellarisch dargestellt:

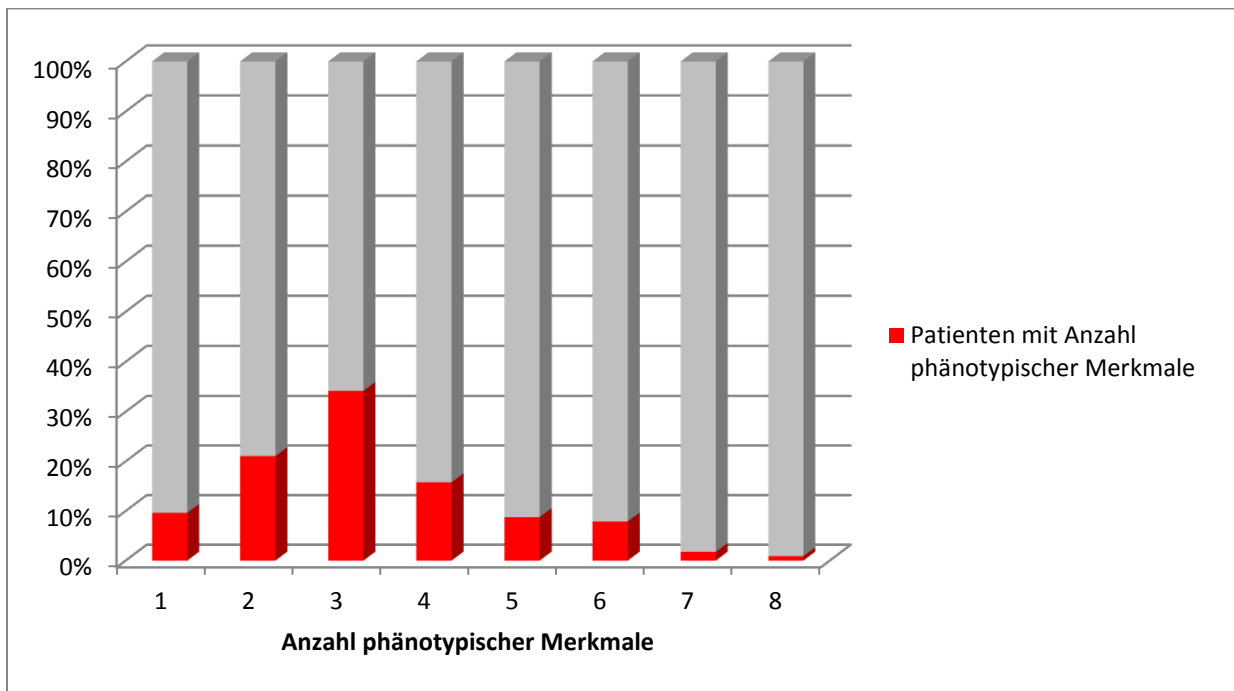


Abb. 7.: Patienten mit multiplen Phänotypen

Anzahl phänotypische Merkmale	Anzahl Patienten	Anteil an Gesamtzahl der Patienten in %
1	11	9,6
2	24	21
3	39	34,2
4	18	15,8
5	10	8,7
6	9	7,9
7	2	1,7
8	1	0,9

Tab. 6.: Patienten mit multiplen phänotypischen Merkmalen

3.3. Chromosomale Aberrationen der Patienten nach Phänotyp

Im Folgenden wird eine Beschreibung der Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die in der Datenbank erfassten einzelnen Phänotypen und den dazugehörigen Ergebnissen der Array-CGH Analyse unabhängig von den verwendeten Plattformen gegeben. Die in der Auswertung erfassten Aberrationen werden in jedem Abschnitt grafisch (in Ideogrammen) dargestellt.

3.3.1. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit mentaler Entwicklungsverzögerung

Insgesamt wurde bei 385 der evaluierbaren Patienten (68,2%) eine mentale Entwicklungsverzögerung festgestellt. Damit war dies die am häufigsten vorliegende klinische Auffälligkeit im untersuchten Patientenkollektiv. Die vorliegende Entwicklungsverzögerung war in 97 Fällen eher sprachbetont, bei 7 Patienten „leicht“, in 5 Fällen „mittel“ und in 32 Fällen „schwer“. Dazu kamen 244 Patienten, bei denen die mentale Retardierung „nicht spezifiziert“ war. In 2 Fällen wurde eine Entwicklungsverzögerung verneint und bei 177 Patienten keine Angaben diesbezüglich gemacht.

Von den 385 Patienten mit einer mentalen Retardierung ließ sich bei 36 eine *de novo* Aberration feststellen, die wahrscheinlich in kausalem Zusammenhang mit dem Phänotyp steht. 44 Patienten fielen mit einer Chromosomenimbalance auf, die nicht gesichert *de novo* war und bei 305 Patienten wurde keine Imbalance detektiert.

Unter den 36 Probanden mit *de novo* Imbalance befanden sich zwei Patienten mit einer Retardierung und einer Chromosomenstörung im Bereich 6q26, davon jeweils ein Proband mit einer Deletion und ein Proband mit partieller Deletion und partieller Duplikation. Desweiteren fielen drei Patienten mit einer Deletion in 7q11.23, zwei Fälle mit einer Imbalance in 15q11.1-13.1 (jeweils 1 Patient mit einer Deletion und 1 Patient mit einer Duplikation), sowie zwei Patienten mit einer Deletion in 16q11.2 auf. Hinzu kamen zwei Probanden mit praktisch identischen Duplikationen auf Chromosom 17 (17p11.2) und zwei Patienten mit terminalen Deletionen in 22q13.32.

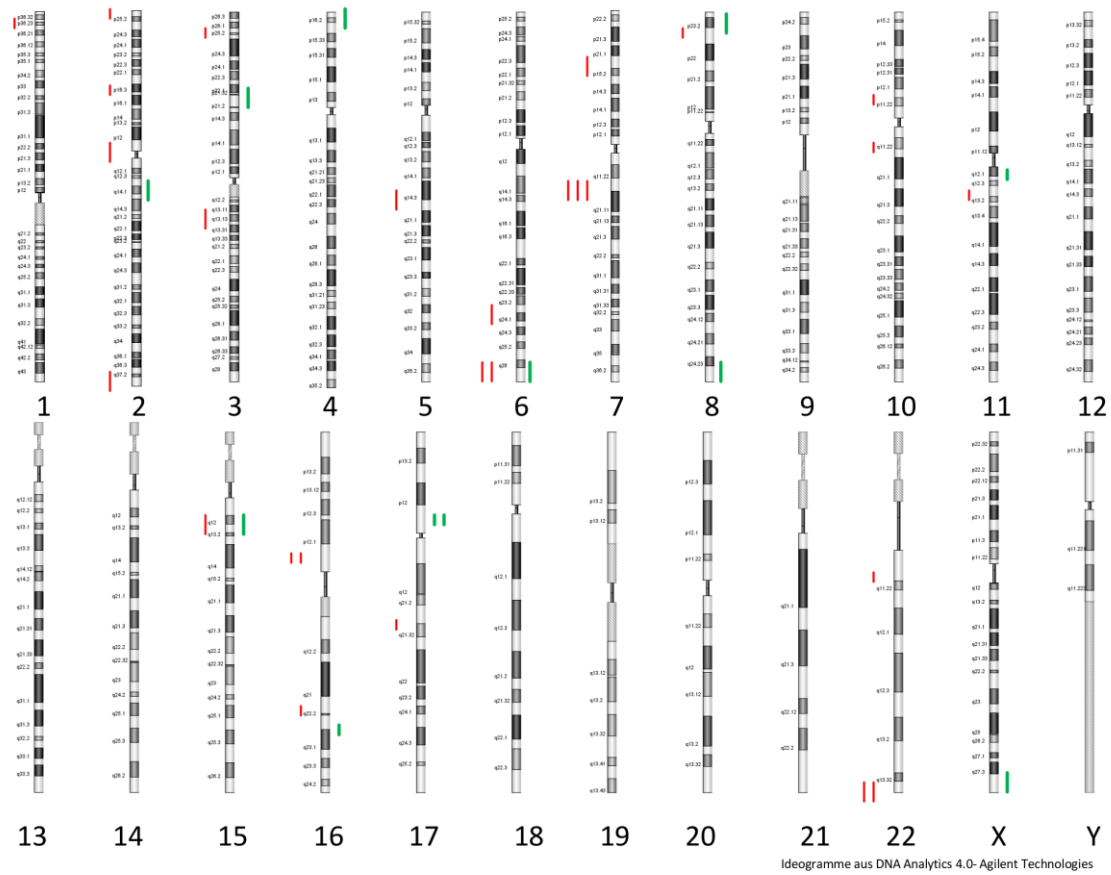


Abb. 8.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit mentaler Entwicklungsverzögerung (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit mentaler Entwicklungsverzögerung

Tab. 7.: Patienten mit mentaler Entwicklungsverzögerung und *de novo* Chromosomenimbalance

Entwicklungsverzögerung mental	Karyotyp, Genome Build hg18
Nicht Spezifiziert	arr 1p36.31(5,753-6,524 Mb)x1
sprachbetont	arr 2p11.2-q11.1(89,387-95,427 Mb)x1
global	arr 2p16.3(50,835-51,300 Mb)x1, arr 2q13q14.1(113,216-114,148 Mb)x3 *
Nicht Spezifiziert	arr 2p25.3(0,28-2,559 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 2q37.1q37.3(233,418-242,514 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 3p25.3(9,510-9,858 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 3q12.3q13.3(103,682-116,922 Mb)x1
schwer	arr 5q14.3(87,646-91,754 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 6q23.3q24.1(135,774-142,698 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 6q26qter(162,127-170,753 Mb)x1
global	arr 6q27(166,524-166,828 Mb)x3, arr 6q27(167,010-170,732 Mb)x1 *
global	arr 7p15.3-21.1(17,8-22,3 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 7q11.23(72,145-73,848 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 7q11.23 (72,338-73,777 Mb)x1
sprachbetont	arr 7q11.23(71,49-73,73 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 8p23.1 (7,26-12,08 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 10p12.1p11.23(28,636-30,057 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 10q11.21q11.23(45,554-51,306 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 11q13.1 (64,115-64,685 Mb)x1

Nicht Spezifiziert	arr 15q11.2q13.1(21,333-26,199 Mb)x1, arr 11q12.1(56,870-57,119 Mb)x3 *
Nicht Spezifiziert	arr 16p11.2(29,500-30,106 Mb)x1
sprachbetont	arr 16p11.2(29,730-30,110 Mb)x1
leicht	arr 16q22.1(66,145-66,730 Mb)x1
sprachbetont	arr 17q21.31(41,088-41,566 Mb)x1
Nicht Spezifiziert	arr 22q11.21(17,274-19,770 Mb)x1
schwer	arr 22q13.3(47,303-49,566 Mb)x1
global	arr 22q13.33 (47,991-49,468 Mb)x1
schwer	arr 3p21.32p21.2(42,993-53,580 Mb)x3
Nicht Spezifiziert	arr 4p16.3(0,554-2,064 Mb)x3
sprachbetont	arr 8p23.3p23.2(0,181-5,555 Mb)x3
global	arr 8q24.23(138,767-139,342 Mb)x3
schwer	arr 15q11.1q13.1(18,362-26,739 Mb)x3
Nicht Spezifiziert	arr 16q22.3(69,808-71,056 Mb)x3
Nicht Spezifiziert	arr 17p11.2(16,644-20,134 Mb)x3
sprachbetont	arr 17p11.2 (16,4-20,3 Mb)x3
Nicht Spezifiziert	arr Xq28(152,092-153,328 Mb)x2, männlich

* hier fielen im Array mehrere Chromosomenimbalance auf; Männlich = männliches Geschlecht; Grauer Hintergrund = Deletionen, Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.2. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit fazialen Dysmorphien

Bei insgesamt 229 Patienten (40,6%) des mittels Agilent-Array analysierten Patientenkollektivs zeigten sich faziale Dysmorphiezeichen. Bei den restlichen 335 Patienten wurden dazu keine Angaben gemacht. 30 dieser Patienten hatten eine gesicherte *de novo* Imbalance, während in 29 Fällen eine Imbalance vorlag, die nicht gesichert *de novo* war. Bei 170 Individuen lag keine Chromosomenimbalance vor.

Auffällig war, dass bei zwei Patienten eine terminale *de novo* Veränderung auf 6q26, (davon jeweils 1 Patient mit einer Deletion und 1 Patient mit partieller Deletion und partieller Duplikation) vorlag. Desweiteren lag bei zwei weiteren Patienten eine *de novo* Deletion im Bereich 22q11.21 vor.

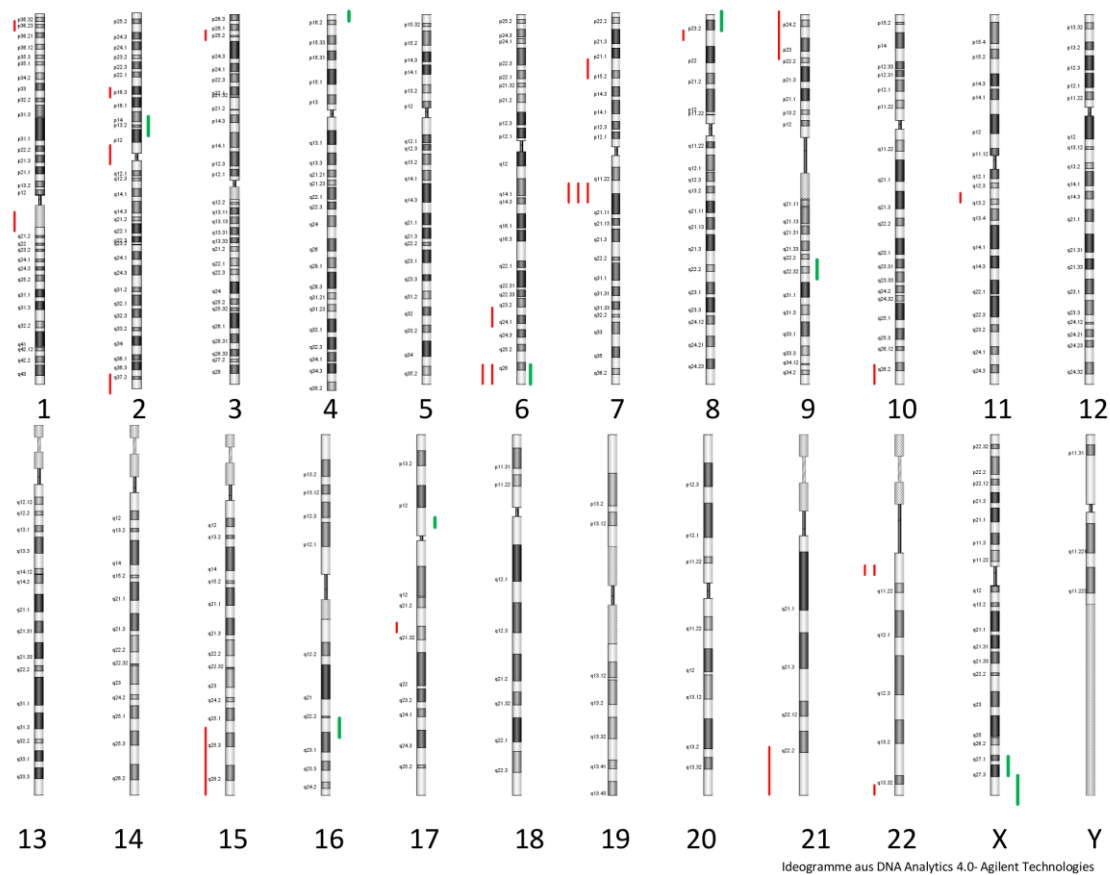


Abb. 9.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit fazialen Dysmorphien (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit fazialen Dysmorphien

Tab. 8.: Patienten mit fazialen Dysmorphien und *de novo* Chromosomenimbalance

Faziale Dysmorphien	Karyotyp, Genome Build hg18
Hypertelorismus	arr 1p36.31(5,753-6,524 Mb)x1
flache breite Nasenwurzel, leichter Epikanthus, volle Unterlippe	arr 1q21.1(144,527-147,499 Mb)x1
eher kleine, tief sitzende Ohren mit stark gefalteter oberer Helix, Nasenspitze wirkt etwas breit, Philtrum verstrichen	arr 2p11.2-q11.1(89,387-95,427 Mb)x1
hoher Gaumen, schmales Lippenrot, kariöses Gebiss	arr 2p16.3(50,835-51,300 Mb)x1, arr 2q13q14.1(113,216-114,148 Mb)x3 *
faziale Dysmorphien	arr 2q37.1q37.3(233,418-242,514 Mb)x1
Blepharophimose, langes Philtrum, kleine Ohren	arr 3p25.3(9,510-9,858 Mb)x1
schmale Lidspalte, etwas mandelförmig, diskreter Telekanthus, hohe Nasenwurzel, Ohren schmal, gebogene Nase, sehr lange und prominente Nase	arr 6q23.3q24.1(135,774-142,698 Mb)x1
Oligodontie, dysmorphe Ohrmuscheln, mandelförmige Augen, antevertierte Nase mit hoher breiter Nasenwurzel, breite Nasenspitze und -steg, prominente Oberlippe, Mikrogenie	arr 6q26qter(162,127-170,753 Mb)x1
längliches Gesicht, Epikanthus beidseits	arr 6q27(166,524-166,828 Mb)x3, arr 6q27(167,010-170,732 Mb)x1 *
Kraniosynostose, submuköse Gaumenspalte, Epikanthus, breite Nasenwurzel	arr 7p15.3-21.1(17,8-22,3 Mb)x1
diskrete faziale Anomalien, kleines Mittelgesicht	arr 7q11.23(72,145-73,848 Mb)x1
diskrete faziale Anomalien(volle Wangen,	arr 7q11.23(71,49-73,73 Mb)x1

tiefer Haaransatz, einfach modellierte Ohrmuscheln)	
faziale Dysmorphien, breite Nasenwurzel, flaches Mittelgesicht, Epikanthus	arr 7q11.23(72,338-73,777 Mb)x1
Dysmorphiezeichen	arr 8p23.1(7,26-12,08 Mb)x1
lateral ansteigende Lidachsen, hoher Gaumen, kurze Lidspalten, dysplastische Ohrmuscheln, prominente Sutura metopica, Trigonocephalie	arr 9p24.3p22.2(0,152-17,347 Mb)x1
diskreter Epikanthus rechts, angehobene Ohrläppchen	arr 10q26.2q26.3(129,255 -135,254 Mb)x1
Retrognathie	arr 11q13.1 (64,115-64,685 Mb)x1
hypoplastisches Mittelgesicht	arr 15q25.2qter(95,668-100,282 Mb)x1
diskrete faziale Anomalien, breite klobige Nase, Zahnfehlstellung mit sehr kleinen spitz zulaufenden Zähnen	arr 17q21.31(41,088-41,566 Mb)x1
leicht kippende Lidachsen, hohe Nasenwurzel, langes Philtrum, schmales Oberlippenrot, Mikro- und Retrognathie, nach hinten rotierende Ohrmuscheln	arr 21q11.2q22.13(14,319-37,381 Mb)x1
Synophris	arr 22q13.33(47,991-49,468 Mb)x1
flaches Mittelgesicht, eingesunkene Nasenwurzel, kleine tiefansetzende Ohren, Plagiozephalus	arr 22q11.21(17,042-19,835 Mb)x1
Epikanthus	arr 22q11.21(17,274-19,770 Mb)x1
grobe Gesichtszüge	arr 4p16.3(0,554-2,064 Mb)x3
hypoplastisches Mittelgesicht	arr 8p23.3p23.2(0,181-5,555 Mb)x3
tiefe Nasenwurzel, schmales Lippenrot, flaches Philtrum	arr 9q22.2q22.33(92,666-99,938 Mb)x3
Hypertelorismus	arr 16q22.3(69,808-71,056 Mb)x3
lateral abfallende Lidachsen, Epikanthus,	arr 17p11.2(16,4-20,3 Mb)x3

kleines Mittelgesicht, breite Nasenwurzel	
dreieckiges Gesicht	arr Xq27.1(138,943-139,445 Mb)x2, männlich
kraniofaziale Dysmorphien	arr Xq28(152,092-153,328 Mb)x2, männlich

* hier fielen im Array mehrere Chromosomenimbalance auf; Männlich = männliches Geschlecht; Grauer Hintergrund = Deletionen, Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.3. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit motorischer Entwicklungsverzögerung

Bei 162 der evaluierbaren Patienten (28,7%) wurde anamnestisch eine motorische Entwicklungsverzögerung eruiert, bei 3 Patienten lag keine motorische Retardierung vor und in 399 Fällen wurden zu diesem Punkt keine genaueren Angaben gemacht.

Von diesen 162 Indexpatienten lag bei 19 Patienten eine *de novo* Chromosomenimbalance vor. Bei weiteren 18 Probanden standen die gefundenen Chromosomenimbilanzen in einem fraglichen kausalen Zusammenhang mit dem Phänotyp, während 125 Probanden keine Imbalancen hatten.

Unter den Patienten mit *de novo* Imbalancen fielen zwei Fälle mit jeweils einer Deletion und Duplikation auf 15q11.1-13.1 auf. Zwei andere Patienten hatten vergleichbare Deletionen im Bereich 22q11.21.

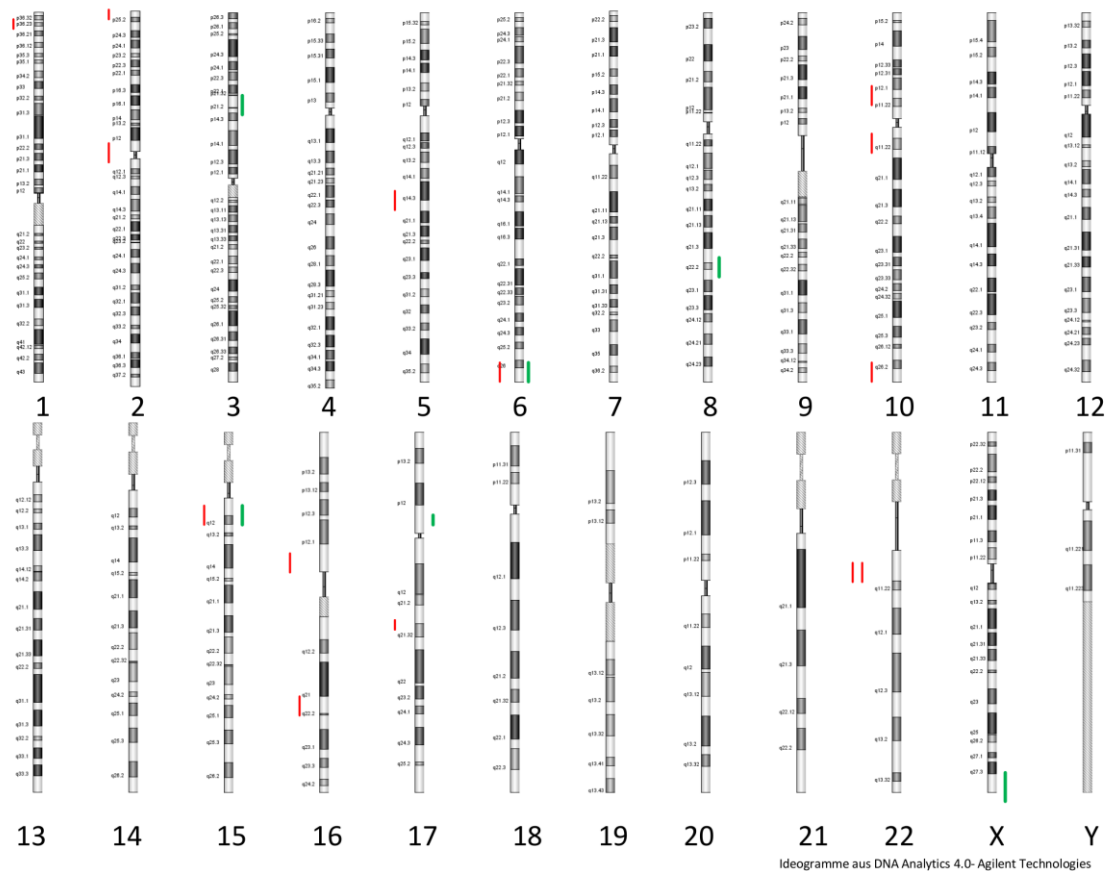


Abb. 10.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit motorischen Entwicklungsverzögerungen (rot = Deletion, grün = Duplikation)

3.3.4. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit anderen Auffälligkeiten

Im vorliegenden Patientenkollektiv der „Indexpatienten“ lagen bei 131 Patienten (23,2%) sogenannte „andere Auffälligkeiten“ (Spektrum siehe Tab. 6) vor, während bei 433 Patienten keine weiteren Auffälligkeiten beschrieben wurden.

Von diesen 131 Patienten ist bei 17 von einem kausalen Zusammenhang der Aberration mit dem Phänotyp auszugehen, während dieser bei weiteren 17 fraglich und bei 97 als unwahrscheinlich angesehen werden kann. Wiederholt aufgetreten sind, wie bei den fazialen Dysmorphien, terminale Chromosomenstörungen im Bereich 6q26 (jeweils ein Patient mit einer Deletion und ein Patient mit partieller Deletion und partieller Duplikation) und im Bereich 22q11.21 (zwei Patienten mit jeweils einer Deletion).

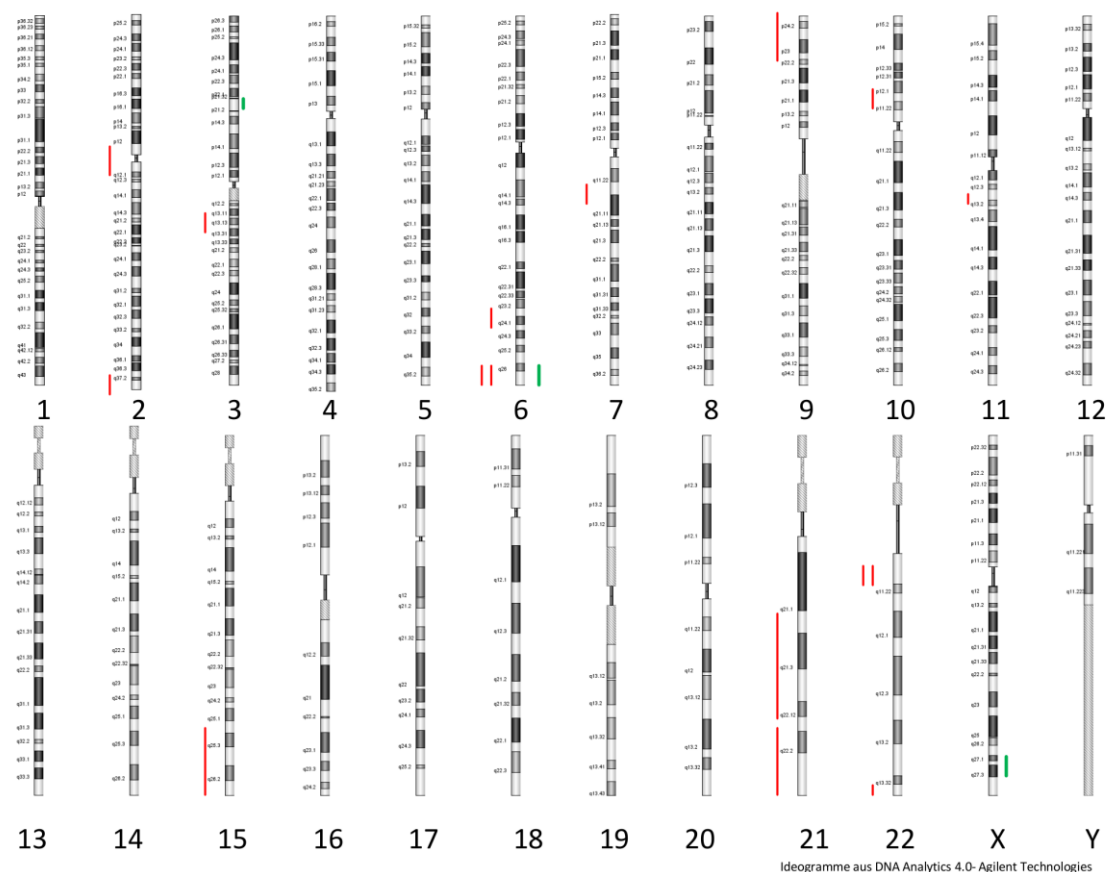


Abb. 11.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit anderen Auffälligkeiten (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit anderen Auffälligkeiten

Tab. 9.: Probanden mit *de novo* Chromosomenimbancen und anderen Auffälligkeiten

Andere Auffälligkeiten	Karyotyp, Genome Build hg18
Finger sehr lang und dünn	arr 2p11.2-q11.1(89,387-95,427 Mb)x1
Finger- und Fußdeformitäten	arr 2q37.1q37.3(233,418-242,514 Mb)x1
Skoliose	arr 3q12.3q13.3(103,682-116,922 Mb)x1
Brachyzephalus	arr 6q23.3q24.1(135,774-142,698 Mb)x1
fetale Fingerpads	arr 6q26qter(162,127-170,753 Mb)x1
Nabelbruch	arr 6q27(166,524-166,828 Mb)x3, arr 6q27(167,010-170,732 Mb)x1 *
Skoliose	arr 7q11.23(72,338-73,777 Mb)x1
Wiegenkufenfüße, prominenter Calcaneus, große Labia minora	arr 9p24.3p22.2(0,152-17,347 Mb)x1
Brachyzephalie	arr 10p12.1p11.23(28,636-30,057 Mb)x1
breite Daumen, leichte häutige Syndaktylien an Händen, leichte Seitendifferenzen der Größen der Daumen und Großzehennägel	arr 11q13.1 (64,115-64,685 Mb)x1
paraösophageale Zwerchfellhernie, Enterothorax, Jejunalstenose , Lungenhypoplasie, Malrotation mit Volvulus, Mikropenis, Schalskrotum	arr 15q25.2q(95,668-100,282 Mb)x1
breite Schultern, fragliche Trichterbrust, kleine eingedrückte Fingernägel, Sakralporus	arr 21q11.2q22.13(14,319-37,381 Mb)x1, arr 21.q22.13q22.3(37,381-46,914 Mb)x1 *
atypische Schädelform, frontale prämatüre Nahtsynostose, Erweiterung des äußeren Liquorsystems	arr 22q11.21(17,274-19,770 Mb)x1
Grübchen an Händen und Ellenbogen	arr 22q11.21(17,042-19,835 Mb)x1

generalisierte Hypertrichose, kurze Finger	arr 22q13.33(47,991-49,468 Mb)x1
Hufeisenniere mit doppelter Nierenanlage	arr 3p21.32p21.2(42,993-53,580 Mb)x3
multizystische Nierendysplasie	arr Xq27.1(138,943 Mb-139,445 Mb)x2, männlich

* hier fielen im Array mehrere Chromosomenimbalance auf; Männlich = männliches Geschlecht; Grauer Hintergrund = Deletionen, Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.5. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten

Bei insgesamt 117 der evaluierbaren Patienten (20,7%) waren Verhaltensauffälligkeiten beschrieben (Spektrum siehe Tabelle 7). In 447 Fällen lagen dagegen keine Angaben diesbezüglich vor.

Mittels Agilent Array konnten in 10 Fällen *de novo* Chromosomenstörungen nachgewiesen werden. Bei 17 Patienten lagen zwar Chromosomenstörungen vor, ein gesicherter kausaler Zusammenhang erschien jedoch fraglich. Bei 90 Patienten konnte keine Chromosomenstörung detektiert werden. Besonders auffällig waren zwei Patienten mit chromosomalen *de novo* Imbalancen im terminalen Bereich des Chromosoms 6 (6q26qter).

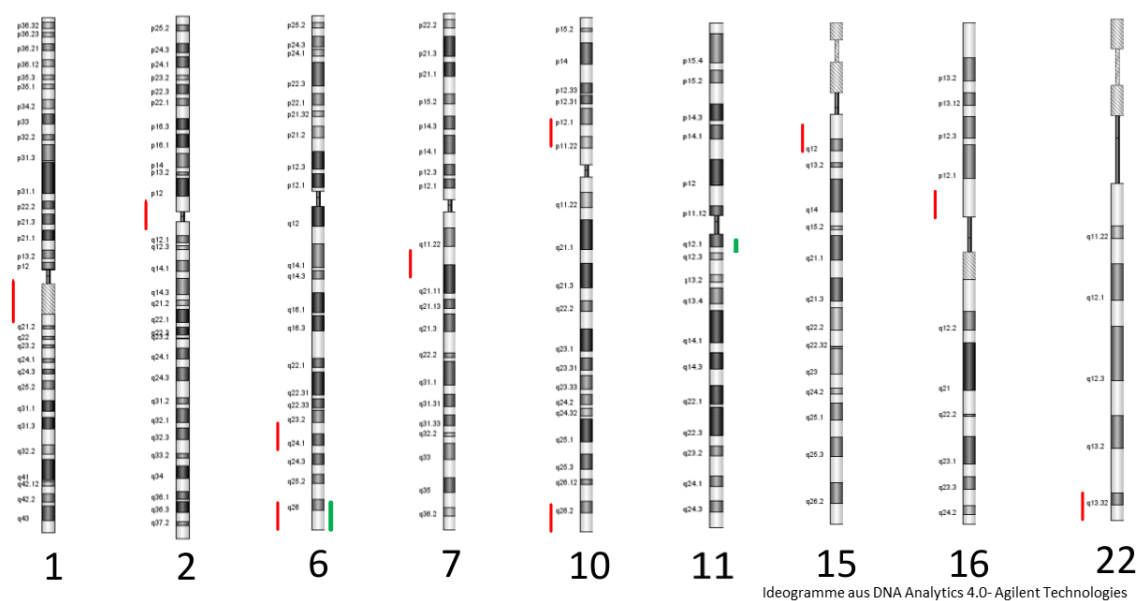


Abb. 12.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten

Tab. 10.: Patienten mit *de novo* Chromosomenimbancen und Verhaltensauffälligkeiten

Verhaltensauffälligkeiten	Karyotyp, Genome Build hg18
ausgeprägte Fütterungsschwierigkeiten, hohe Stimme	arr 1q21.1(144,527-147,499 Mb)x1
emotionale Störung mit sozialer Ängstlichkeit	arr 2p11.2-q11.1(89,387-95,427 Mb)x1
atypischer Autismus	arr 6q23.3q24.1(135,774-142,698 Mb)x1
zum Teil autoaggressiv	arr 6q27(166,524-166,828 Mb)x3, arr 6q27(167,010-170,732 Mb)x1 *
Lernbehinderung	arr 7q11.23 (72,338-73,777)x1
stereotype Bewegungsmuster, auffällige Verhaltensmuster	arr 10p12.1p11.23(28,636-30,057 Mb)x1
Sehr umtriebig	arr 10q26.2q26.3(129,255-135,254 Mb)x1
Lachanfalle, auffälliger Schlaf-Wach-Rhythmus	arr 15q11.2q13.1(21,333-26,199 Mb)x1, arr 11q12.1(56,870-57,119 Mb)x3 *
Verdacht auf Autismus	arr 16p11.2(29,730-30,110 Mb)x1
Verhaltensstörungen	arr 22q13.3(47,303-49,566 Mb)x1

* hier fielen im Array mehrere Chromosomenimbancen auf; Grauer Hintergrund = Deletionen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.6. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälligem Kopfumfang

Bei 115 der evaluierbaren Patienten (20,3%) zeigte sich im klinischen Befund ein auffälliger Kopfumfang. Während bei 92 Patienten eine Mikrozephalie festgestellt wurde, zeigte sich bei weiteren 23 eine Makrozephalie, wohingegen in 8 Fällen ein normaler Kopfumfang dokumentiert und in 441 Fällen keine Angaben gemacht wurden.

In der Array-CGH Analyse ließen sich diese Angaben in 12 Fällen auf eine kausale Chromosomenstörung zurückführen, während dies in 17 Fällen fraglich erschien und in den restlichen 86 keine Chromosomenimbalance vorlagen.

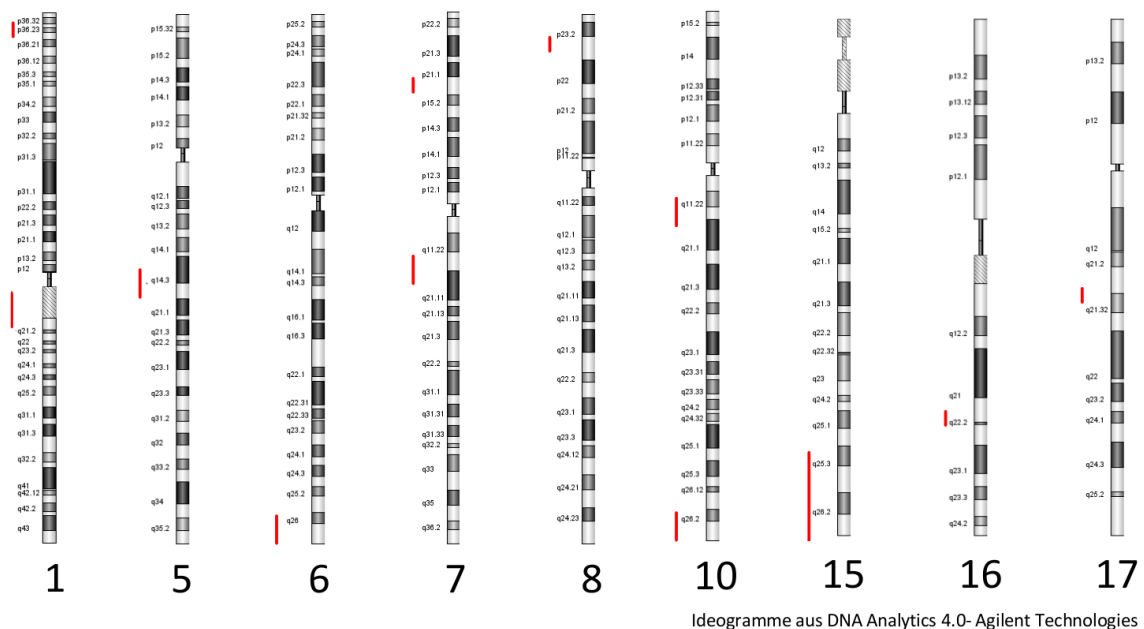


Abb. 13.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit auffälligem Kopfumfang (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälligem Kopfumfang

Tab. 11.: Patienten mit *de novo* Chromosomenimbalance und auffälligem Kopfumfang

Kopfumfang	Karyotyp, Genome Build hg18
mikrozephal	arr 1p36.31(5,753-6,524 Mb)x1
mikrozephal	arr 1q21.1(144,527-147,499 Mb)x1
mikrozephal	arr 5q14.3(87,646-91,754 Mb)x1
mikrozephal	arr 6q26qter(162,127-170,753 Mb)x1
mikrozephal	arr 7p15.3-21.1(17,8-22,3 Mb)x1
mikrozephal	arr 7q11.23(72,145-73,848 Mb)x1
mikrozephal	arr 8p23.1(7,26-12,08 Mb)x1
mikrozephal	arr 10q11.21q11.23(45,554-51,306 Mb)x1
mikrozephal	arr 10q26.2q26.3(129,255-135,254 Mb)x1
mikrozephal	arr 15q25.2q(95,668-100,282 Mb)x1
mikrozephal	arr 16q22.1(66,145-66,730 Mb)x1
mikrozephal	arr 17q21.31(41,088-41,566 Mb)x1

Grauer Hintergrund = Deletionen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.7. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit postnatalen Wachstumsstörungen

Bei 90 der evaluierbaren Patienten (16%) lag eine postnatale Wachstumsstörung vor. Am häufigsten fiel ein Kleinwuchs auf (n = 75), wohingegen eine Makrosomie deutlich seltener war (n = 15). In 469 Fällen erfolgten keine Angaben zum postnatalen Wachstum, bei 5 Patienten lag keine Wachstumsstörung vor.

Von den 90 auffälligen Indexpatienten fand sich in der Array-CGH Analyse bei 10 Patienten eine *de novo* Aberration. Bei weiteren 12 Probanden lag eine Chromosomenimbalance mit fraglichem Zusammenhang zum Phänotyp vor, während bei 68 Probanden keine Imbalance detektiert wurde.

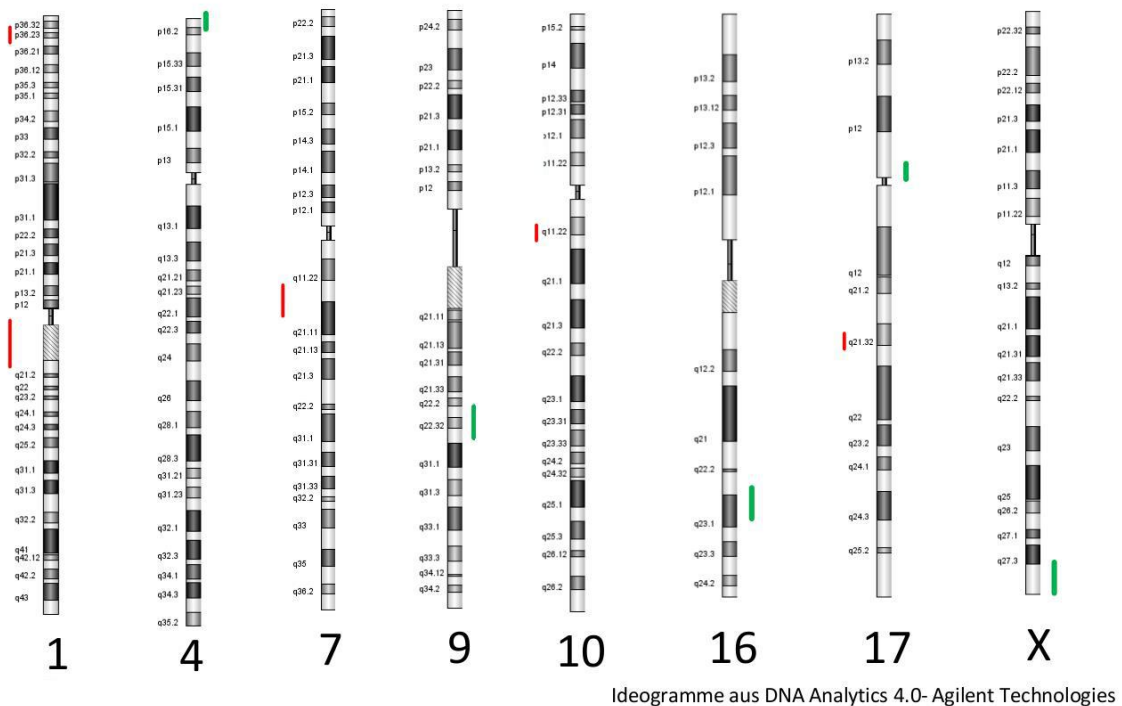


Abb. 14.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit postnataler Wachstumsstörung (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit postnataler Wachstumsstörung

Tab. 12.: Patienten mit *de novo* Chromosomenimbalance und postnataler Wachstumsstörung

Wachstumsstörungen postnatal	Karyotyp, Genome Build hg18
Kleinwuchs proportioniert	arr 1p36.31(5,753-6,524 Mb)x1
Kleinwuchs unklar	arr 1q21.1(144,527-147,499 Mb)x1
Kleinwuchs unklar	arr 7q11.23(72,338-73,777Mb)x1
Kleinwuchs proportioniert	arr 10q26.2q26.3(129,255-135,254 Mb)x1
Kleinwuchs unklar	arr 17q21.31(41,088-41,566 Mb)x1
makrosom	arr 4p16.3(0,554-2,064 Mb)x3
Kleinwuchs proportioniert	arr 9q22.2q22.33(92,666-99,938 Mb)x3
Kleinwuchs unklar	arr 16q22.3(69,808-71,056 Mb)x3
Kleinwuchs unklar	arr 17p11.2(16,644-20,134 Mb)x3
Kleinwuchs proportioniert	arr Xq28(152,092-153,328 Mb)x2, männlich

Männlich = männliches Geschlecht; Grauer Hintergrund = Deletionen, Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.8. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Anfallsleiden

Insgesamt 79 der evaluierbaren Patienten (14%) zeigten epileptische Anfälle unterschiedlicher Art. Bei 484 Patienten wurde hierzu keine Angabe gemacht und 1 Patient hatte anamnestisch keine Anfälle.

Bei 7 der 79 Patienten konnte die detektierte Aberration mit dem Phänotyp assoziiert werden. Bei 8 Probanden bestand ein fraglicher Zusammenhang, während bei 64 keine Aberration gefunden wurde.

Auffällig waren hierbei zwei Patienten mit praktisch identischer Lokalisation der Aberration im Bereich 15q11.1-q13.1, wobei die Aberration in einem Fall als Deletion und im anderen als Duplikation vorlag.

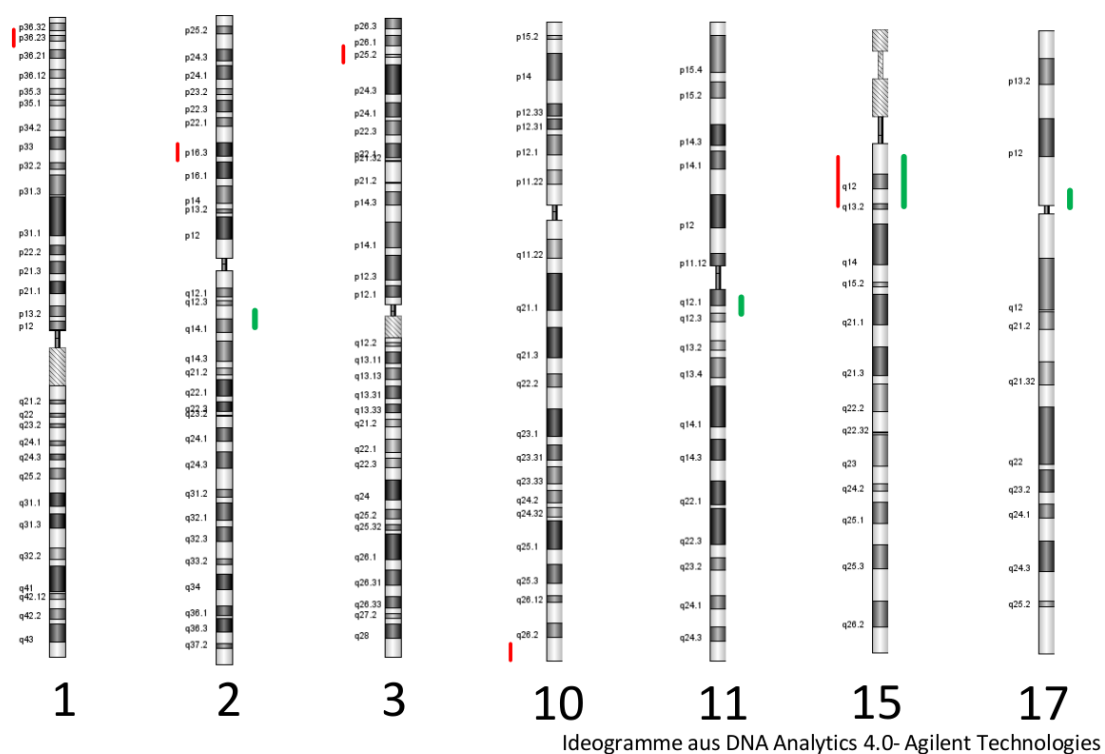


Abb. 15.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit epileptischen Anfallsleiden (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Anfallsleiden

Tab. 13.: Patienten mit *de novo* Chromosomenimbancen und Anfallsleiden

Anfallsleiden	Karyotyp, Genome Build hg18
Nicht spezifiziert	arr 1p36.31(5,753-6,524 Mb)x1
Absenzen	arr 2p16.3(50,835-51,300 Mb)x1, arr 2q13q14.1(113,216-114,148 Mb)x3 *
Nicht spezifiziert	arr 3p25.3(9,510-9,858 Mb)x1
fokal	arr 10q26.2q26.3(129,255-135,254 Mb)x1
Nicht spezifiziert	arr 15q11.2q13.1(21,333-26,199 Mb)x1, arr 11q12.1(56,870-57,119 Mb)x3 *
Nicht spezifiziert	arr 15q11.1q13.1(18,362-26,739 Mb)x3
Nicht spezifiziert	arr 17p11.2(16,644-20,134 Mb)x3

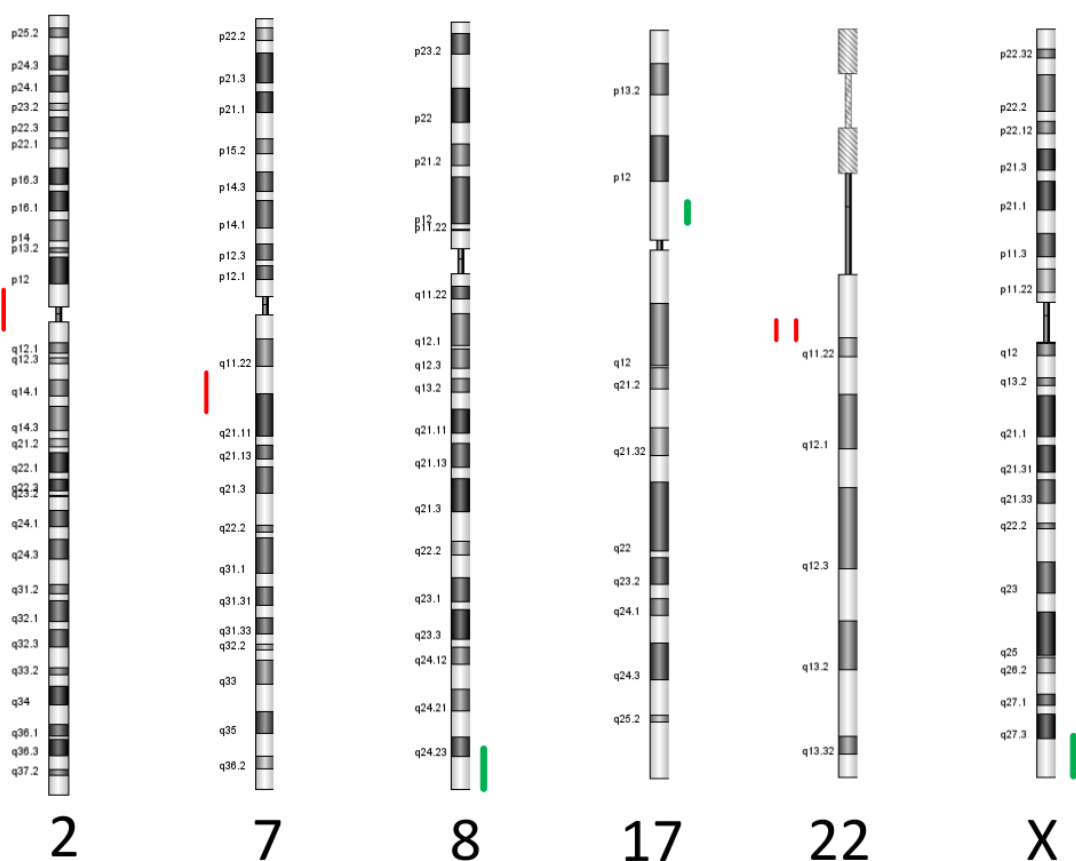
* hier fielen im Array mehrere Chromosomenimbancen auf; Grauer Hintergrund = Deletionen, Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.9. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälligem Muskeltonus

Bei 76 Patienten (13,5%) fiel klinisch ein pathologischer Muskeltonus auf. Davon lag bei 72 Patienten eine Hypotonie und bei 2 Patienten eine Hypertonie vor. Bei 2 Patienten überwog dagegen vor allem die spastische Komponente. Bei einem Patienten wurde ein normaler Muskeltonus beschrieben, bei den restlichen 487 Indexpatienten wurden zum Muskeltonus keine Angaben gemacht.

Von den 76 Patienten mit pathologischem Muskeltonus konnte mittels Array-CGH bei 7 Patienten eine *de novo* Chromosomenstörung identifiziert werden. Bei weiteren 6 Patienten war ein Zusammenhang zwischen gefundener Chromosomenimbalance und Phänotyp unwahrscheinlich. In 63 Fällen wurde keine Chromosomenimbalance gefunden.

Auffällig waren zwei Probanden mit einer praktisch identischen *de novo* Deletion im Bereich 22q11.21.



Ideogramme aus DNA Analytics 4.0- Agilent Technologies

Abb. 16.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit auffälligem Muskeltonus (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälligem Muskeltonus

Tab. 14.: Patienten mit *de novo* Chromosomenimbancen und auffälligem Muskeltonus

Muskeltonus	Karyotyp, Genome Build hg18
hypoton	arr 2p11.2-q11.1(89,387-95,427 Mb)x1
hypoton	arr 7q11.23(72,145-73,848 Mb)x1
hyperton	arr 22q11.21(17,274-19,770 Mb)x1
hypoton	arr 22q11.21(17,042-19,835 Mb)x1
hypoton	arr 8q24.23(138,767-139,342 Mb)x3
hypoton	arr 17p11.2(16,4-20,3 Mb)x3
hypoton	arr Xq28(152,092-153,328 Mb)x2, männlich

Männlich = männliches Geschlecht; Grauer Hintergrund = Deletionen, Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.10. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Hirnfehlbildungen

Bei insgesamt 49 Probanden (8,6%) wurden Hirnfehlbildungen beschrieben, während in 515 Fällen hierzu keine Angaben bekannt waren. Von den 49 Patienten mit Hirnfehlbildungen lag bei 7 eine *de novo* Chromosomenstörung vor. Bei weiteren 7 Patienten lag eine Imbalance vor, die nicht gesichert *de novo* war und bei 35 Individuen fielen keine Imbalancen auf.

Eine Häufung der *de novo* Imbalancen trat bei zwei verschiedenen Patienten auf Chromosom 6 in der Region 6q26qter auf. Dort ließen sich bei einem Patienten eine Deletion, bei dem anderen eine partielle Deletion und eine partielle Duplikation nachweisen.

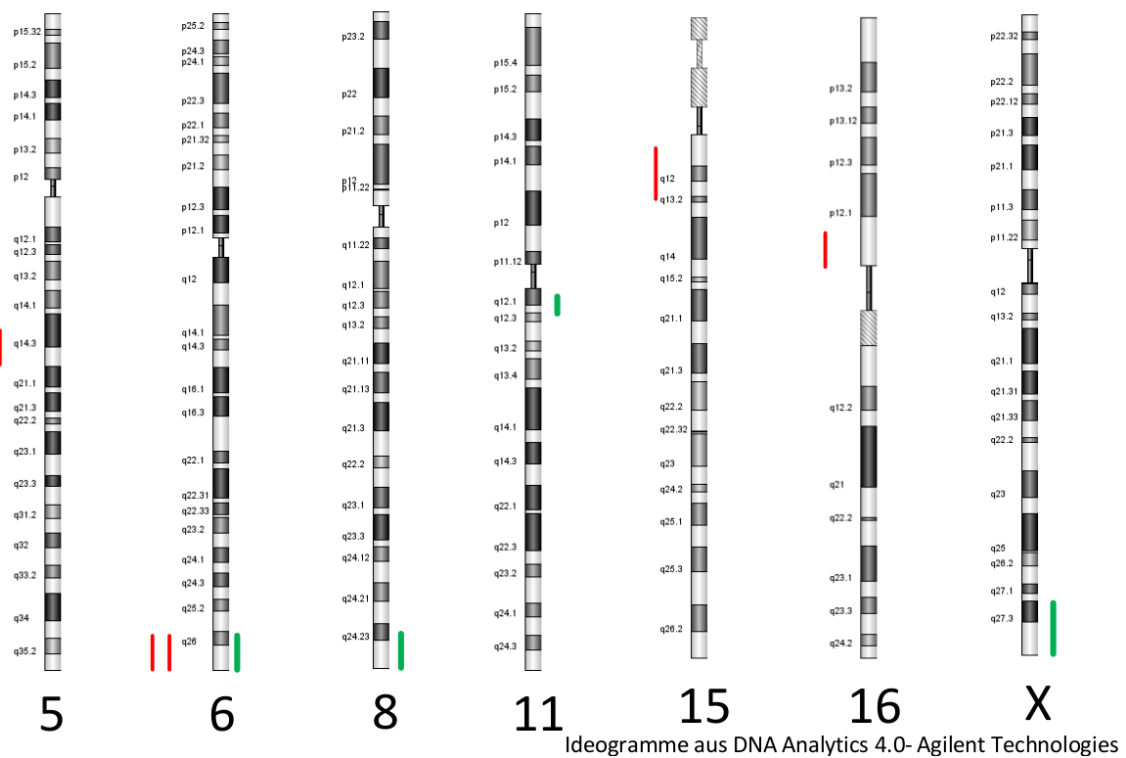


Abb. 17.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit Hirnfehlbildungen (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Hirnfehlbildungen

Tab. 15.: Patienten mit *de novo* Chromosomenimbancen und Hirnfehlbildungen

Hirnfehlbildung	Karyotyp, Genome Build hg18
Corpus callosum Agenesie, Hydrozephalus internus, Pachygyrie	arr 5q14.3(87,646-91,754 Mb)x1
Kleinhirnhypoplasie	arr 6q26qter(162,127-170,753 Mb)x1
konnataler Hydrozephalus internus	arr 6q27(166,524-166,828 Mb)x3, arr 6q27(167,010-170,732 Mb)x1 *
ausgeprägte Gehirnfehlbildung	arr 15q11.2q13.1(21,333-26,199 Mb)x1 arr 11q12.1(56,870-57,119 Mb)x3 *
Verschiebung von Kleinhirnanteilen durch das Foramen magnum in den Spinalkanal, verkleinerte hintere Schädelgrube (Arnold-Chiari-Malformation)	arr 16p11.2(29,500-30,106 Mb)x1
Aplasie der dorsalen Balkenhälfte	arr 8q24.23(138,767-139,342 Mb)x3
Panhypopituitarismus	arr Xq27.1(138,943-139,445 Mb)x2, männlich

* hier wurden mehrere Chromosomenimbancen festgestellt; Männlich = männliches Geschlecht; Grauer Hintergrund = Deletionen; Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.11. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Herzfehler

Insgesamt 27 der evaluierbaren Patienten hatten einen Herzfehler (4,8%). 9 dieser Patienten (33,3%) wiesen eine Aberration auf, davon kann bei 5 Patienten von einem Zusammenhang zwischen Aberration und Herzfehler ausgegangen werden, während bei 4 Patienten diese als möglich erscheint. Bei 18 Patienten ließ sich keine Aberration nachweisen.

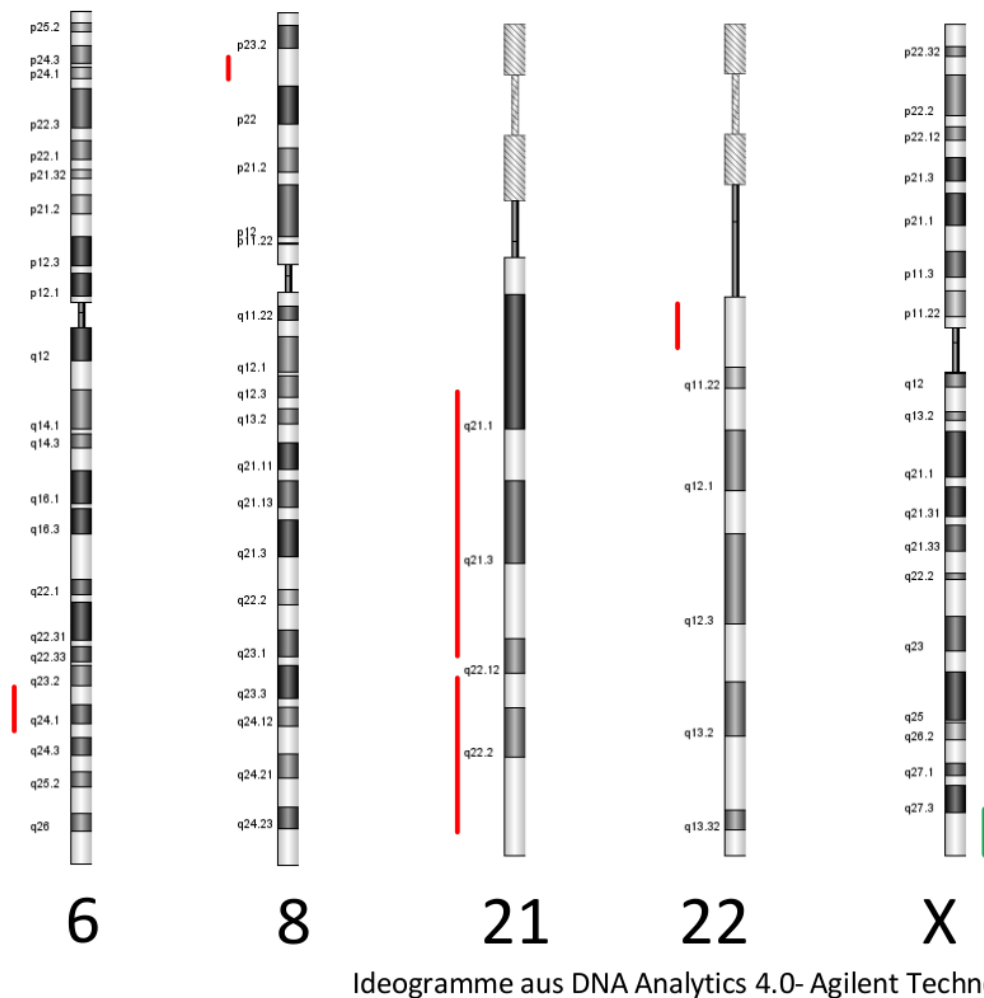


Abb. 18.: Verteilung der *de novo* Chromosomenaberrationen bei Patienten mit Herzfehler (rot = Deletion, grün = Duplikation)

Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit Herzfehler

Tab. 16.: Patienten mit *de novo* Chromosomenimbalance und Herzfehler

Herzfehler	Karyotyp, Genome Build hg18
Fallot Tetralogie	arr 6q23.3q24.1(135,774-142,698 Mb)x1
Nicht spezifiziert	arr 8p23.1 (7,26-12,08 Mb)x1
Atriumseptumdefekt	arr 21q11.2q22.13(14,319-37,381 Mb)x1, arr 21.q22.13q22.3(37,381-46,914 Mb)x1 *
Ventrikelseptumdefekt	arr 22q11.21(17,274-19,770 Mb)x1
Anderer	arr Xq28 (152,092-153,328 Mb)x2,männlich

* hier fielen im Array mehrere Chromosomenimbalance auf; Männlich = männliches Geschlecht; Grauer Hintergrund = Deletionen, Weißer Hintergrund = Duplikationen; Genome Build hg18 = Referenzgenom siehe 2.3.

3.3.12. Chromosomale Aberrationen bei Patienten mit auffälliger Familienanamnese

Bei insgesamt 71 der evaluierbaren Probanden (12,6%) wurde zudem eine auffällige Familienanamnese beschrieben. Bei 12 Probanden war die Familienanamnese unauffällig, bei 481 lagen keine Angaben vor. Die Erfassung der Familienanamnese in dieser Studie diente vor allem zur besseren Beurteilbarkeit der klinisch auffälligen Patienten. Das heißt für das Krankheitsbild möglicherweise relevante phänotypische Merkmale von Verwandten wurden gesammelt und bei der Beurteilung einer möglichen syndromalen Erkrankung berücksichtigt. Somit konnte ein Hinweis darauf gewonnen werden, ob Chromosomenstörungen *de novo* oder vererbt aufgetreten sind bzw. mit welcher Wahrscheinlichkeit dies angenommen werden kann

3.4. Häufigkeit der Aberrationen in Abhängigkeit vom Phänotyp

Die bei den Indexpatienten vorliegenden *de novo* Aberrationen wurden in Abhängigkeit vom Phänotyp aufgeschlüsselt, um eine Aussage über die Häufung von aberranten Fällen bei klinischem Phänotyp zu ermöglichen.

Dies konnte für jedes dieser klinischen Merkmale ermittelt werden. In absteigender Häufigkeit lag bei den einzelnen Phänotypen in der Array-CGH Analyse eine *de novo* Chromosomenimbalance vor: Herzfehler (bei 18,5%), Hirnfehlbildungen (14,2%), faziale Dysmorphien (13,1%), andere Dysmorphien bzw. Fehlbildungen (13%), motorische Entwicklungsverzögerung (11,7%), postnatale Wachstumsstörung (11,1%), auffälliger Kopfumfang (10,4%), mentale Entwicklungsverzögerung (9,4%), auffälliger Muskeltonus (9,2%), Anfallsleiden (8,8%), Verhaltensauffälligkeiten (8,6%).

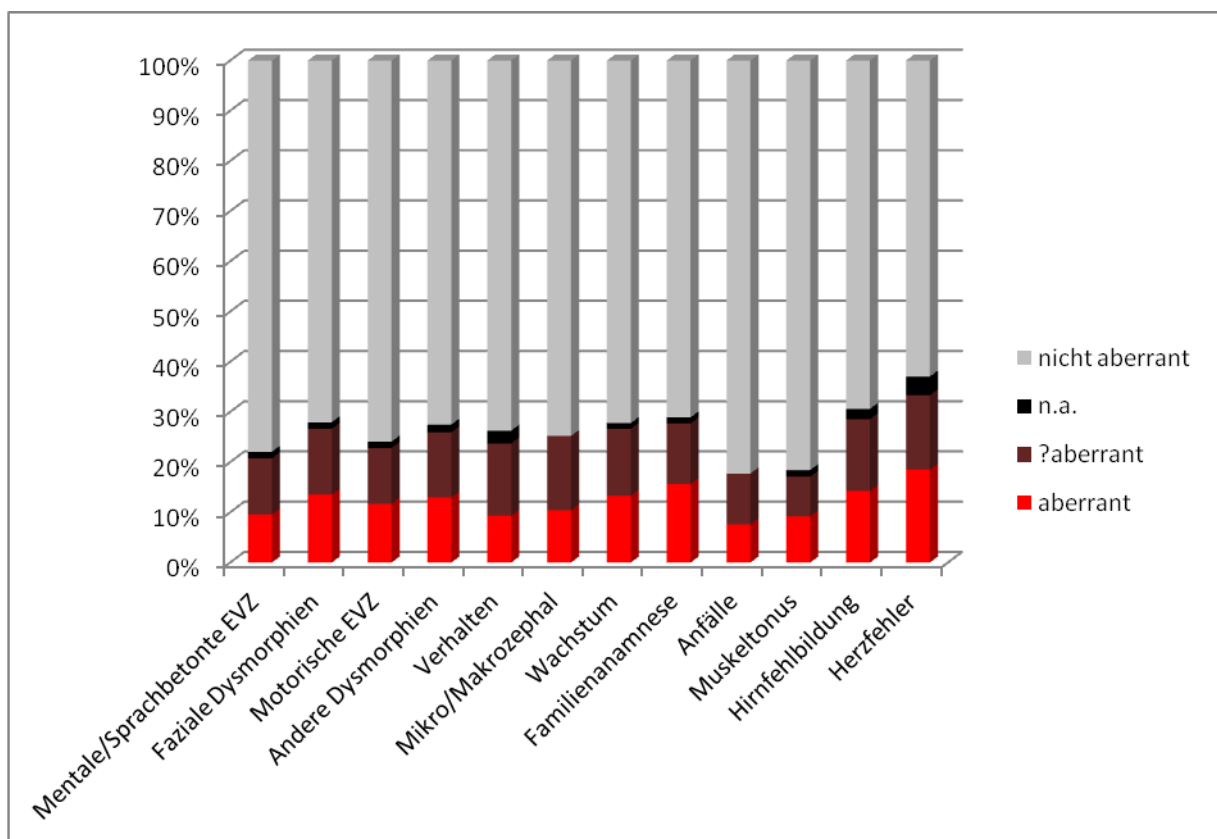


Abb. 19.: Häufigkeit der *de novo* Aberrationen in Abhängigkeit vom Phänotyp (n = 564); n.a. = nicht auswertbar; ?aberrant = fraglich aberrant

3.5. Gehäuftes Auftreten einzelner Aberrationen

Im Rahmen der Auswertung der durchgeführten Array-CGH Analysen zeigten sich rekurrente chromosomale Imbalancen. Diese werden im Folgenden bei 14 Indexpatienten (davon 12 Patienten mit Mikrodeletion, 2 Patienten mit Mikroduplikation) mit zugehörigem Genotyp und Phänotyp geordnet nach betroffenem Chromosom beschrieben:

Rekurrente Mikrodeletionen:

Chromosom	Phänotypische Merkmale	Genotyp; Name des Syndroms	Größe der Imbalance	Minimale Deletierte Region	Pathogenität
6	Nicht spezifizierte mentale EVZ, Mikrozephalie mit Kleinhirnhypoplasie und Ataxie, faziale Dysmorphien (Oligodontie, dysmorphe Ohrmuscheln, mandelförmige Augen, antevertierte Nase mit hoher breiter Nasenwurzel, breite Nasenspitze und -steg, prominente Oberlippe, Mikrogenie), fetale Fingerpads	6q26qter (162,127-170,753 Mb)x1	Del von 8,626 Mb	3,722 Mb	ab
6	Globale EVZ, Small gestational Age, konnataler Hydrozephalus internus, faziale	6q27(167,010-170,732 Mb)x1	Del von 3,722 Mb		ab

	Dysmorphien (längliches Gesicht, Epikanthus), Nabelhernie, Autoaggressivität				
7	Nicht spezifizierte mentale EVZ, unklarer Kleinwuchs, faziale Dysmorphien (breite Nasenwurzel, flaches Mittelgesicht, Epikanthus), Skoliose	7q11.23 (72,338-73,777 Mb)x1; Williams-Beuren-Syndrom	Del von 1,438 Mb	1,392 Mb	ab
7	Sprachbetonte EVZ, faziale Dysmorphien (volle Wangen, tiefer Haaransatz, einfach modellierte Ohrmuscheln)	7q11.23 (71,49-73,73 Mb)x1; Williams-Beuren-Syndrom	Del von 2,24 Mb		ab
10	Sprachbetonte EVZ, Faziale Dysmorphien (tiefer Ohransatz, dysplastische Ohren, Epikanthus, breite Nasenwurzel)	10p12.1 (27,515-29,172 Mb)x1	Del von 1,7 Mb	0,536 Mb	? ab
10	Globale EVZ, Brachyzephalie, Verhaltensauffälligkeiten (stereotype Bewegungsmuster, auffällige Verhaltensmuster)	10p12.1p11.23 (28,636-30,057 Mb)x1	Del von 1,421 Mb		ab
16	Nicht spezifizierte mentale EVZ, Arnold-Chiari Malformation,	16p11.2 (29,500-30,106 Mb)x1; Proximale	Del von 0,606 Mb		ab

	Adipositas per magna	Deletion 16p11.2		0,376 Mb	
16	Sprachbetonte globale EVZ, Autismus	16p11.2 (29,730-30,110 Mb)x1; Proximale Deletion 16p11.2	Del von 0,380 Mb		ab
22	Motorische EVZ, hypotone Muskulatur, faziale Dysmorphien (flaches Mittelgesicht, eingesunkene Nasenwurzel, kleine tiefansetzende Ohren, Plagiozephalus), Grübchen an Händen und Ellenbogen	22q11.21 (17,042-19,835 Mb)x1; DiGeorge-Syndrom	Del von 2,793 Mb	2,496 Mb	ab
22	Globale EVZ, hypertone Muskulatur, Ventrikelseptumdefekt, faziale Dysmorphien (Epikanthus), atypische Schädelform, frontale prämatüre Nahtsynostose, Erweiterung des äußeren Liquorsystems, Urachusfistel, hypotone cerebrale Bewegungsstörung	22q11.21 (17,274-19,770 Mb)x1; DiGeorge-Syndrom	Del von 2,496 Mb		ab
22	Schwere mentale EVZ (fehlende expressive	22q13.3(47,303-49,566 Mb)x1;	Del von 2,263 Mb		ab

	Sprache), Verhaltensstörungen, Regression, kurze Finger	Phelan- McDermid- Syndrom		1,477 Mb	
22	Globale EVZ (fehlende expressive Sprache), faziale Dysmorphien (Synophris), generalisierte Hypertrichose	22q13.33 (47,991- 49,468 Mb)x1; Phelan- McDermid- Syndrom	Del von 1,477 Mb		ab

Tab. 18.: EVZ = Entwicklungsverzögerung, Del = Deletion, ab = aberrant; ?ab = fraglich aberrant entsprechend Kriterien siehe 2.1.2., Minimale Deletierte Region = Region, die bei allen beschriebenen Probanden mit einer Deletion dieses Chromosomenabschnitts deletiert war

Rekurrente Mikroduplikationen:

Chromosom	Phänotypische Merkmale	Genotyp	Größe der Imbalance	Minimale Duplizierte Region	Pathogenität
17	Sprachbetonte globale EVZ, hypotone Muskulatur, faziale Dismorphien (lateral abfallende Lidachsen, Epikanthus, kleines Mittelgesicht, breite Nasenwurzel)	17p11.2 (16,4-20,3 Mb)x3; Potocki-Lupski-Syndrom	Dupl von 3,9 Mb	3,490 Mb	ab
17	Nicht spezifizierte mentale EVZ, unklarer Kleinwuchs, Affektkrämpfe	17p11.2 (16,644-20,134 Mb)x3; Potocki-Lupski-Syndrom	Dupl von 3,490 Mb		ab

Tab. 19.: EVZ = Entwicklungsverzögerung, Dupl = Duplikation; ab = aberrant entsprechend Kriterien siehe 2.1.2., Minimale Duplizierte Region = Region, die bei allen beschriebenen Probanden mit Duplikation auf dem jeweiligen Chromosomenabschnitt dupliziert war

4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine systematische Auswertung der Daten von 678 mittels Array-CGH untersuchten Patienten vorgenommen. Die Patienten wurden mehrheitlich im Rahmen eines unklaren Fehlbildungs- oder Retardierungssyndromes von den behandelnden Ärzten zur genetischen Abklärung zugewiesen. Die Daten wurden auf eventuelle Zusammenhänge zwischen definierten Phänotypen und chromosomalen Imbalancen überprüft. Systematisch konnte gezeigt werden, welche Phänotypen bei den mittels Array-CGH analysierten Patienten vorlagen und wie häufig diese waren. Zudem wurde untersucht wie häufig bei den jeweiligen Phänotypen chromosomale Imbalancen vorlagen und welche Imbalancen dies im Einzelnen waren. Auf dieser Grundlage konnten neue Erkenntnisse über die genetischen Ursachen von bisher nur wenig beschriebenen Symptomkomplexen gewonnen werden. Desweiteren wurden Hinweise zur Erfolgswahrscheinlichkeit von Array-CGH Analysen, je nach klinischem Phänotyp gegeben. Diese sollen klinische Handlungsempfehlungen geben.

4.1. Aktuelle Studien und methodische Aspekte im Vergleich

Die Mikroarray-basierte komparative genomische Hybridisierung (Array-CGH) zum Screening des menschlichen Genoms auf Mikroimbalancen hat sich in der Praxis etabliert. Der Nutzen dieser Technologie für die Diagnostik von unklaren mentalen Retardierungssyndromen und multiplen kongenitalen Anomalien ist durch zahlreiche Studien belegt (Rauch et al., 2006, Hochstenbach et al., 2009, Edelmann et al., 2009). Zahlreiche Autoren sehen die Array-CGH im Rahmen dieser Phänotypen sogar als „Untersuchung erster Wahl“ (Sagoo et al., 2009, Hochstenbach et al., 2009., Miller et al., 2010, Wincent et al., 2011, Miller et al., 2012). Aktuelle Übersichtsarbeiten kommen dabei auf eine durchschnittliche Detektionsrate von 10-14% bei nicht vorselektierten Patienten mit einem unauffälligen konventionellen Karyotyp (Hochstenbach et al., 2009, Sagoo et al., 2009, Miller et al., 2010). Verwendet

wurden hierbei sowohl Array-CGH als auch SNP-basierte Plattformen mit einer durchschnittlichen Auflösung von circa 30-70 kb. Dies entspricht in etwa der Auflösung der in dieser Arbeit verwendeten Agilent-Plattformen, die damit oberhalb der von Miller et al. (2010) als ausreichend angesehenen Grenze von 400 kb liegt. Wie von zahlreichen Autoren beschrieben, zeigen die in dieser Arbeit verwendeten Array-CGH Plattformen eine signifikant bessere Auflösung und Sensitivität zur Erkennung von insbesondere sehr kleinen Kopienzahlvarianten im Vergleich zu SNP-Arrays (Greshock et al., 2007, Cooper et al., 2008, Curtis et al., 2009, Alkan et al., 2011, Pinto et al., 2011, Le Scouarnec et al., 2012). Laut Le Scouarnec et al. sei somit „die Wahl der Plattform abhängig vom Verwendungszweck. Zur Suche nach sehr kleinen Deletionen und Zugewinnen (<50 kb) sei die Array-CGH erste Wahl.“ Die Verwendung von Array-Plattformen unterschiedlicher Auflösungen und Hersteller ist in aktuellen Studien gängige Praxis (Darilek et al., 2008, Redon et al., 2009). Laut Yu et al. (2009) würden mit weniger hoch auflösenden Plattformen lediglich geringfügig weniger Chromosomenimbalance detektiert. Eine Verwendung von ultra-dense Mikroarrays (z.B. Agilent 1M) für die genomische Analyse ist möglich. Jedoch ist eine sehr hohe DNA-Qualität erforderlich, da eine hohe Fehleranfälligkeit besteht. In neuesten Studien wird deshalb von Analysen des ganzen Genoms in dieser Auflösung abgeraten (Przybytkowski et al., 2011). Caliebe et al. (2012) postulieren eine mit zunehmender Auflösung ebenfalls ansteigende Detektionsrate. Jedoch würden hierbei vor allem mehr fraglich-relevante Veränderungen detektiert, deren Pathogenität nicht eindeutig zu klären war. Die Detektionsrate von *de novo* Mikroimbalance bei im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten ist mit je nach Phänotyp 8,8 - 18,5% mit den oben beschriebenen Reviews vergleichbar.

Zusätzlich zu anderen Publikationen wurde in der vorliegenden Studie die Häufigkeit von *de novo* Aberrationen in Abhängigkeit vom Phänotyp untersucht. Es konnte für jedes der unter 3.4. genannten klinischen Merkmale ermittelt werden, zu welcher Prozentzahl ein Array eine kausale Chromosomenimbalance detektieren konnte. Dies gibt einen Hinweis auf die Frage, ob bestimmte Phänotypen eher Anlass zu einer Array-CGH Analyse geben sollten. So konnte insbesondere für Patienten mit Herzfehler, Hirnfehlbildungen, postnatalen Wachstumsstörungen, sowie fazialen und anderen Dysmorphien eine hohe Detektionsrate von kausalen Aberrationen gezeigt werden (siehe 3.4.). Hierbei erscheint eine Betrachtung der Ergebnisse als Gesamtbild sinnvoll. So ist eine Array-CGH Analyse eines Patienten mit komplexen Fehlbildungen und Herzfehler wahrscheinlich eher zielführend als eine Analyse

eines Patienten mit singulärem Herzfehler unklarer Ursache. Zu berücksichtigen ist, dass trotz der im Vergleich zu anderen Studien (Fan et al., 2007, Newman et al., 2007, Thuresson et al. 2007, Xiang et al., 2008, Yu et al., 2009) großen Patientenzahl, eine teilweise geringe Anzahl an Probanden mit dem entsprechenden Phänotyp vorlag. Eine weitere Validierung in künftigen Untersuchungen scheint daher wünschenswert. Eine herausragende Rolle der Array-CGH zur Diagnostik von Verhaltensauffälligkeiten des autistischen Spektrums konnte nicht im von einigen Autoren publizierten Ausmaß belegt werden (Manning et al., 2010, Shen et al., 2010). Im Rahmen dieser Arbeit konnten jedoch nur Positivangaben aus den entsprechenden Einsendeangaben entnommen werden. Ein Fehlen von Informationen zum Phänotyp (z.B. autistische Verhaltensauffälligkeiten) bedeutet somit nicht, dass dieser definitiv nicht vorgelegen hat.

4.2. Benigne versus pathologische Kopienzahlvarianten

Eine Herausforderung in der Interpretation der detektierten Kopienzahlvarianten ist die Unterscheidung von pathologischen und „falsch-positiven“ Befunden. Viele der gefundenen Kopienzahlpolymorphismen sind hierbei Varianten, die in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von mehr als 1% auftreten und keinen pathologischen Wert besitzen (Hackmann et al., 2012). Aktuelle Verfahrensanweisungen zur Differenzierung (Lee et al., 2007, Gijbbers et al., 2009, Poot et al., 2010, Caliebe et al., 2012) empfehlen daher einen Abgleich der gewonnenen Daten mit den gängigen Datenbanken um einen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Phänotyp und chromosomaler Imbalance zu erhalten. Laut Lee et al. (2007) gelten CNV's, welche die Region eines bekannten Mikrodeletions- bzw. Mikroduplikationssyndroms überlappen, als wahrscheinlich pathologisch. Zudem erfolgte in der vorliegenden Arbeit entsprechend der gängigen Literatur (z.B. Aradhya et al., 2007, Lee et al., 2007) eine Kontrolle der auffälligen Array-CGH Resultate mittels FISH-Analyse oder SNP-Array, um das Vorliegen der detektierten Imbalance zu bestätigen und zu spezifizieren. Desweiteren wurde wie von Caliebe et al. (2012) publiziert eine Array-CGH Analyse beider Elternteile zur Klärung, ob eine *de novo* Imbalance vorliegt, durchgeführt. Lagen bei einem erkrankten Patienten und dessen gesunden Eltern ähnliche Imbalancen vor, so war wahrscheinlich von einer benignen CNV auszugehen (De Vries et al., 2005, Friedman et al.,

2006, Lee et al., 2007, Caliebe et al., 2012). Diese Patienten wurden in der Auswertung als fraglich aberrant gekennzeichnet und entsprechend beurteilt. Wie einleitend bereits erwähnt, können klinisch signifikante Aberrationen jedoch auch von nicht beeinträchtigten Elternteilen vererbt werden, was mit einer verminderten Penetranz erklärt wird (Hackmann et al., 2012). Zudem sei aufgrund der Häufigkeit von *de novo* Aberrationen auch der Zufallsfaktor nicht zu unterschätzen (Itsara et al., 2011, Oneda et al., 2012), das heißt ein Vorliegen eines auffälligen Phänotyps bei gleichzeitig nicht kausaler Chromosomenimbalance ist möglich. Laut Oneda et al. beträgt die Größe der meisten pathologischen CNV's mehr als 1 Mb (Mittelwert: 2,76 Mb, de Vries et al., 2005), während die meisten benignen CNV's kleiner als 100 kb sind (Oneda et al., 2012). In der Literatur sind jedoch auch benigne CNV's mit einer Größe von über 10 Mb beschrieben (Daniel et al., 2007). Bei einer theoretischen Auflösung der verwendeten Arrays von 13-74 kb wurde laborintern eine korrigierte Auflösung von je nach Array-Plattform 130-740 kb, also 10 benachbarten Markern gewählt, um eine Vorauswahl zwischen wahrscheinlich pathologischen bzw. benignen Imbalancen zu treffen. Laut Caliebe et al. (2012) stellt jedoch auch eine große Imbalance keinen alleinigen prognostischen Faktor dar. In fraglichen Fällen fand somit, wie von Oneda et al. (2012) empfohlen, eine Bewertung der in der Imbalance enthaltenen bekannten Gene (z.B. auf monogene Krankheitsgene) statt.

4.3. Vergleich von auffälligen Chromosomenimbilanzen mit in DECIPHER und Unique beschriebenen Syndromen

Durch Abgleich der Daten dieser Arbeit mit den Datenbanken „DECIPHER“ und „Unique“ konnten Informationen zu bisher nur wenig beschriebenen Symptomenkomplexen gewonnen werden. Diese werden im Folgenden diskutiert:

4.3.1. Mikrodeletionssyndrome

1q21.1 Mikrodeletionssyndrom (Phänotyp MIM Nummer 612474, siehe 2.5.)

Der mit einer 1q21.1 Mikrodeletion assoziierte Phänotyp ist sehr variabel mit einer Bandbreite von asymptomatischen Personen, bis hin zu Patienten mit schwerer mentaler Entwicklungsverzögerung und multiplen angeborenen Fehlbildungen. Brunetti-Pierri et al. (2008) zeigten eine Verringerung der Größe des Gehirns bei Vorliegen der Deletion und im Gegensatz dazu eine Vergrößerung des Gehirns bei Vorliegen der reziproken Duplikation. Ein in dieser Arbeit aufgefallener Patient zeigte klinisch einen Kleinwuchs mit Mikrozephalie. Hinzu kamen leichte faziale Anomalien (flache breite Nasenwurzel, leichter Epikanthus, volle Unterlippe), Fütterungsschwierigkeiten und eine hohe Stimme. Die Deletion betrug 2,9 Mb. Mefford et al. (2008) beschrieben 48 Patienten mit teilweise ähnlichen Symptomen (Mikrozephalie, Kleinwuchs, faziale Auffälligkeiten). Die minimale Deletionsgröße der rekurrenten Deletion der distalen 1q21.1 Region der Patienten von Mefford et al. betrug 1,35 Mb und war damit geringer als im vorliegenden Fall. Eine stärkere Ausprägung der phänotypischen Auffälligkeiten mit zunehmender Deletionsgröße erscheint somit möglich.

5q14.3 Deletionssyndrom (Phänotyp MIM Nummer 613443)

Bisher sind sehr wenige Patienten mit 5q14.3 Mikrodeletion in der Literatur beschrieben. Die beschriebenen Patienten weisen jedoch beachtliche Gemeinsamkeiten der Phänotypen auf. So sind eine frühe und schwere Hypotonie, epileptische Anfälle, faziale Anomalien und

globale Entwicklungsretardierungen beschrieben. Zudem zeigten die Patienten im MRT häufig Hirnfehlbildungen. Aktuelle Studien legen die Vermutung nahe, dass die Deletion des *MEF2C*-Gens in der q14.3 Bande die wesentlichen Symptome der 5q14.3 Mikrodeletion verursacht (Nowakowska et al., 2010, Novara et al., 2010, Marashly et al., 2010).

Der im Rahmen dieser Arbeit beschriebene Patient mit einer Mikrodeletion im Bereich der 5q14.3 Bande fiel mit einer schweren globalen Entwicklungsverzögerung, einer Mikrozephalie, sowie einer Corpus-callosum-Agenesie, einem Hydrozephalus internus und einer Pachygyrie auf. Insbesondere das Vorliegen der in der Literatur beschriebenen Corpus callosum Agenesie, sowie des Hydrozephalus internus lässt auf einen kausalen Zusammenhang der beschriebenen Deletion mit dem Phänotyp schließen (Engels et al., 2009).

6q26-q27 Deletion

Die in der Literatur beschriebenen Phänotypen sind variabel. Häufige Gemeinsamkeiten sind Anomalien von Hirnstruktur und Hirngröße, epileptische Anfälle (50% der Patienten), Herzfehler (selten) und Entwicklungsverzögerungen (Mosca et al., 2010, Rigon et al., 2011). Studien haben gezeigt, dass zahlreiche verschiedene Bruchpunkte vorliegen, wobei die Größe der Deletion nicht proportional zu dem Schweregrad der Symptome ist. Die beschriebene Deletion kann von 500 kb bis hin zu 13 Mb betragen (Kraus et al., 2003, Rooms et al., 2006).

Zwei der für die vorliegende Arbeit untersuchten Patienten wiesen eine Imbalance in 6q auf. Ein Patient fiel mit einer pränatalen Wachstumsstörung, globaler Entwicklungsverzögerung, konnatalem Hydrozephalus internus und einem Epikanthus auf. Bei dem Patienten lag ein Mosaik mit Deletion und Duplikation der Chromosomenregion 6q27 vor.

Der andere Patient war mikrozephal, hatte eine Kleinhirnhypoplasie mit Ataxie, sowie eine mentale Entwicklungsverzögerung und faziale Dysmorphien. Die bei diesem Patienten detektierte terminale Deletion von 8,6 Mb im Bereich 6q26 entspricht nur teilweise den in der Literatur beschriebenen Aberrationen. Eine Beurteilung der Aberrationen der beiden Patienten ist somit nicht abschließend möglich.

8p23.1 Deletionssyndrom (Phänotyp MIM Nummer 222400)

Im Rahmen dieser Arbeit fiel ein Patient mit einer Mikrozephalie, einer mentalen Entwicklungsverzögerung, sowie einem komplexen Herzfehler auf. Die Deletion auf 8p23.1 betrug 4,8 Mb und war *de novo*. Sie entspricht damit der von Shimokawa et al. (2005) publizierten geschätzten Ausdehnung von ~ 3,4 Mb. Die publizierten Fälle (Shimokawa et al., 2005, Ballarati et al., 2011) traten ebenso *de novo* auf. Publiziert sind die Assoziation mit Herzfehlern, mentaler Entwicklungsverzögerung aber auch einer Hernie des Diaphragmas und einem charakteristischen Verhaltensprofil mit Hyperaktivität und Impulsivität. Eine Haploinsuffizienz des *GATA4*-Genes gilt vor allem für den Herzfehler als ursächlich. Bei dem Patienten lagen zudem faziale Dysmorphien und eine Mikrozephalie vor. Mikrozephalie und faziale Dysmorphien werden in der Literatur (Paez et al., 2008, Wat et al., 2009) bei bis zu 50% der Patienten beschrieben. Eine Assoziation der bei diesem Patienten vorliegenden 8p23.1 Deletion mit dem Phänotyp ist somit als wahrscheinlich anzusehen.

10p12 Deletion

In der Literatur sind bei Patienten mit 10p12 Deletion gehäuft sprachbetonte Entwicklungsverzögerungen, faziale Dysmorphien und Verhaltensstörungen (Hyperaktivität, autistische Züge) beschrieben (Schuffenhauer et al., 1998, Benetti et al., 2009).

Ein im Rahmen dieser Arbeit identifizierter Patient wies ebenfalls eine sprachbetonte Entwicklungsverzögerung und faziale Auffälligkeiten (tiefer Ohransatz, Epikanthus, breite Nasenwurzel) auf. Die Deletion betrug 1,7 Mb und wurde mittels FISH-Untersuchung ebenfalls bei der Mutter des Patienten nachgewiesen und stellt bei ihr ein *de novo* Ereignis dar. Die Mutter hatte ebenfalls Entwicklungsverzögerungen und eine Spastik. Bei lediglich 16 bekannten Personen mit einer 10p12 Deletion und einer demzufolge geringen Datenmenge bleibt eine abschließende Beurteilung dieses Falles schwierig. Ein Vorliegen eines 10p12 Deletionssyndroms erscheint bei übereinstimmenden Phänotypen dieses Patienten und der Literatur aber möglich.

10q26 Deletion (Phänotyp MIM Nummer 609625)

Laut in der Datenbank „Unique“ gesammelter Daten liegt bei Patienten mit einer 10q26 Deletion immer eine motorische Entwicklungsverzögerung vor. Das Vorliegen von mentaler Entwicklungsverzögerung, Hyperaktivität, epileptischen Anfällen, fazialen Dysmorphien, Kleinwuchs und Strabismus ist dagegen variabel (Irving et al., 2003, Scigliano et al., 2004, Kehrer-Sawatzki et al., 2005).

Auch bei dem für diese Arbeit untersuchten Patienten mit 10q26 Deletion zeigte sich eine motorische Entwicklungsverzögerung, ein proportionierter Kleinwuchs, eine Mikrozephalie, fokale Anfälle, faziale Dysmorphien (Epikanthus, angehobene Ohrläppchen) und andere Auffälligkeiten (Pes planus). Die phänotypischen Auffälligkeiten gleichen den in der Literatur beschriebenen Symptomen. Ein kausaler Zusammenhang der 10q26 Deletion des Patienten mit dem bestehenden Phänotyp ist wahrscheinlich.

14q Deletion proximal von 14q22

Eine proximale Deletion auf 14q geht laut Literatur mit einem variablen Phänotyp einher. Bei den betroffenen Patienten lagen gehäuft (muskuläre) Hypotonien, Wachstumsverzögerungen, mentale Entwicklungsverzögerungen und ein kleiner Unterkiefer vor (Kamnasaran et al., 2005, Bisgaard et al., 2006, Zahir et al., 2007).

Der für diese Arbeit untersuchte Patient mit einer Deletion in 14q21.1 fiel mit einer globalen Entwicklungsverzögerung, sowie einer Hypotonie und einer Tic-Störung auf. Eine Beurteilung dieser Auffälligkeiten erscheint auf Grund der wenigen publizierten Fälle schwierig. Auffallend sind jedoch die Übereinstimmung der Hypotonie und Entwicklungsverzögerung des Patienten mit den in der Literatur beschriebenen Fällen.

16p11.2 proximales Mikrodeletionssyndrom (Phänotyp MIM Nummer 611913)

Unter den für diese Arbeit untersuchten Patienten fielen zwei Patienten mit einer proximalen Deletion im Chromosomenabschnitt 16p11.2 auf. Bei beiden Patienten zeigte sich eine Entwicklungsverzögerung, zudem lag bei einem Patienten ein Autismus vor,

während der andere Patient mit einer Arnold-Chiari-Malformation und einer Adipositas per magna auffiel. Bei beiden Patienten beträgt die Deletion ca. 500-600 kb und entspricht damit der von Fernandez et al. (2010) angenommenen durchschnittlichen Größe. Wie von Fernandez et al. beschrieben, liegt die proximale Mikrodeletion 16p11.2 bei bis zu einem Prozent der Patienten mit Erkrankungen aus dem autistischen Spektrum vor. Zudem liege diese Deletion häufig gleichzeitig mit einer in frühem Lebensalter auftretenden schweren Adipositas vor (Bochukova et al., 2010, Walters et al., 2010). Entwicklungsverzögerungen werden als häufiges Merkmal bei Vorliegen der proximalen Mikrodeletion 16p11.2 beschrieben (Shimojima et al., 2009, Shinawi et al., 2010, Fernandez et al., 2010).

17q21.3 Mikrodeletionssyndrom (Phänotyp MIM Nummer 610443)

Das 17q21.3 Mikrodeletionssyndrom ist in seiner Ausprägung sehr variabel. Häufige Gemeinsamkeiten der beschriebenen Patienten sind jedoch ein niedriges Geburtsgewicht (0,4.-9. Perzentile), neonatale Hypotonie und ein auffälliges Fütterungsverhalten. Hinzu kommen eine oromotorische Dyspraxie mit einer moderaten mentalen Entwicklungsverzögerung aber freundlichem Verhalten. Andere klinisch bedeutsame Merkmale sind Epilepsien, Herzfehler (ASD, VSD) und Anomalien der Niere und ableitenden Harnwege. Mit zunehmendem Alter fällt eine Vergrößerung der Gesichtszüge auf. Zudem wurden silberne Pigmentverluste einzelner Haarsträhnen beschrieben. In 2006 wurde dieses Syndrom von drei verschiedenen Gruppen beschrieben, die alle mehrere Patienten untersuchten (Koolen et al., 2006, Sharp et al., 2006, Shaw-Smith et al., 2006). Somit könnte dieses Syndrom eines der häufigeren rezidivierenden Mikrodeletionssyndrome sein. Koolen et al. (2008) geben einen Überblick über die auftretenden Symptome des Syndroms und schätzen die Prävalenz auf $\sim 1/16000$. Die beschriebene Mikrodeletion hat eine Größe von 500-650 kb und beinhaltet mindestens 6 Gene.

Unter den für diese Arbeit untersuchten Patienten, befand sich ein Fall mit einer der Literatur entsprechenden *de novo* Deletion von 500 kb im Bereich 17q21.31. Klinisch auffällig waren ein Kleinwuchs mit Mikrozephalie, eine sprachbetonte psychomotorische Entwicklungsstörung und diskrete faziale Anomalien (klobige Nase, Zahnfehlstellung mit sehr kleinen spitzen Zähnen). Die Patienten in den Veröffentlichungen wiesen alle eine

Entwicklungsverzögerung und eine Mikrozephalie auf. Ebenfalls typisch ist die betonte Nasenform.

Ein weiterer Patient hatte ebenfalls eine Mikrozephalie, dazu ADHS und Schulprobleme. Allerdings bestand in diesem Fall eine auffällige Familienanamnese. Der Bruder hatte ebenfalls Lernschwierigkeiten und der Vater hatte keinen Schulabschluss. Eine Überprüfung der Eltern mittels Array-CGH fand in diesem Fall nicht statt. Eine vererbte Deletion kann somit nicht ausgeschlossen werden, scheint aber aufgrund der Familienanamnese möglich.

20p13 Deletion

Der in der Literatur beschriebene Phänotyp bei Patienten mit 20p13 Deletion ist variabel. Bisher bekannt sind 17 Individuen mit einer 20p13 Deletion. Die Bruchpunkte bei dieser Deletion scheinen uneinheitlich zu sein. Phänotypisch lagen gehäuft mentale Entwicklungsverzögerungen, Wachstumsverzögerungen und faziale Dysmorphien vor (Ravnan et al., 2006).

Ein im Rahmen dieser Arbeit identifizierter Patient wies eine mentale Entwicklungsverzögerung, faziale Auffälligkeiten (schmales Philtrum), Adipositas und verkleinerte Genitalien auf. Die terminale 20p13 Deletion dieses Patienten betrug 1,76 Mb. Auf Grund mangelnder Daten ist eine endgültige Beurteilung erschwert. Zukünftige Daten von Patienten mit 20p13 Deletion müssen zeigen, ob diese Deletion die Ursache eines Syndroms sein könnte.

4.3.2. Mikroduplikationssyndrome

3q29 Mikroduplikationssyndrom (Phänotyp MIM Nummer 611936)

Die klinischen Merkmale von Patienten mit Mikroduplikationen 3q29 sind laut aktueller Publikationen variabel. Die klinische Signifikanz ist somit nicht näher geklärt. Jedoch fand sich bei der 3-Generationen Familie, die Lisi et al. (2008) beschrieben, bei allen 5 Betroffenen eine leichte bis mittlere mentale Retardierung und eine Mikrozephalie. Die Mehrzahl der 19 von Ballif et al. (2008) beschriebenen Patienten hatte eine vererbte Mutation, nur bei 2/10 war diese *de novo*. In einer Serie von 4 Patienten beschrieben zudem Goobie et al. (2008) Entwicklungsverzögerungen und signifikante ophthalmologische Probleme. Dies wirft die Vermutung auf, dass die Dosis der in 3q29 lokalisierten Gene entscheidend auf die Entwicklung von Augen und ZNS einwirkt. Die in diesen Publikationen beschriebene charakteristische Größe der Duplikation betrug 1,6 Mb.

Der für diese Arbeit beschriebene Patient hatte ebenfalls eine vererbte Duplikation auf 3q29 von 1,6 Mb. Klinisch fielen bei diesem Patienten eine sprachbetonte Entwicklungsstörung, und Makrozephalie auf. Dies könnte zu der von Goobie et al. vorgeschlagenen ZNS-Entwicklungsstörung passen. Zudem lagen eine Makrosomie, faziale Dysmorphien (Synophrys, flaches Philtrum, hohe Stirn), sowie eine hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen vor. Eine weitere Sammlung von Fällen mit 3q29-Mikroduplikation wird zur genaueren Beschreibung notwendig sein.

8p23.1 Duplikationssyndrom

Bis dato werden in der Literatur 16 Patienten mit einem 8p23.1 Duplikationssyndrom beschrieben (Barber et al., 2005, 2008, 2010). Die Symptome dieser Patienten beinhalten häufig eine sprachbetonte Entwicklungsverzögerung und Herzfehler (9/16 Patienten), sowie milde faziale Auffälligkeiten. Barber et al. (2010) schätzen die Inzidenz für das Auftreten der Duplikation auf ca. 1/64000 Neugeborene.

Im Rahmen dieser Arbeit fiel ein Patient mit einer 8p23.1 Duplikation einer sprachbetonten Entwicklungsverzögerung und einem hypoplastischen Mittelgesicht auf. Das Vorliegen eines

8p23.1 Duplikationssyndroms bei diesem Patienten ist möglich. Die geringe Menge an Daten lässt jedoch kein abschließendes Urteil zu. Eine zunehmende Sammlung der Daten zu diesem Syndrom wird zur Klärung der Ursache beitragen.

15q11q13 Duplikation (Phänotyp MIM Nummer 608636)

Das Vorliegen einer Duplikation auf Chromosom 15 im Bereich q11q13 wird mit einer Häufigkeit von 1/30000 Neugeborene geschätzt (Battaglia, 2008). In den meisten Fällen liegt dabei eine Triplikation, das heißt ein zusätzliches isodizentrisches Chromosom 15 (idic15) vor, welches sich aus dem hinzugewonnenen Genmaterial zusammensetzt. Seltener liegt eine interstitielle Duplikation auf Chromosom 15 ohne zusätzliches Chromosom vor. Die phänotypischen Auswirkungen dieser Veränderungen sind ähnlich. Die Region 15q11q13 beinhaltet das PWACR- Segment (Prader-Willi und Angelman Critical Region). Diese Region ist für einen Großteil der Auswirkungen einer 15q Duplikation verantwortlich. Ist sie nicht betroffen, so ist der Phänotyp meist unauffällig. Jedoch ist mit steigender Anzahl der Kopien dieser Region ein auffälliger werdender Phänotyp assoziiert (Roberts et al., 2002).

Individuen mit 15q11q13 Duplikation fallen häufig mit globaler Entwicklungsverzögerung, epileptischen Anfällen (mehr als 50% der Patienten) und Hypotonie auf (Battaglia, 2005, Dennis et al., 2006, Battaglia, 2008). Zudem werden Schwerhörigkeit (1/3 der Patienten) und Strabismus (40%) beschrieben.

Ein im Rahmen dieser Arbeit beschriebener Patient zeigte eine schwere globale Entwicklungsverzögerung, epileptische Anfälle und eine Schwerhörigkeit. Die interstitielle Duplikation betrug 8,3 Mb und war *de novo*. Das Vorliegen eines 15q11q13 Duplikationssyndroms bei diesem Patienten ist aufgrund der phänotypischen Übereinstimmungen mit den Beispielen aus der Literatur möglich, obwohl die vorliegende Duplikation deutlich größer als bei den von Miller et al. (2009) und Orrico et al. (2009) beschriebenen Patienten ist.

20p Duplikation

In der Literatur lagen bei mehr als 2/3 der Patienten mit einer 20p Duplikation sprachbetonte Entwicklungsverzögerungen, faziale Anomalien und Zahnanomalien, auffälligerweise aber ein normales Wachstum vor (Oppenheimer et al., 2000, Sidwell et al., 2000).

Ein für diese Arbeit untersuchter Patient mit partieller 20p Duplikation (20p13) wies sprachbetonte Entwicklungsverzögerungen, faziale Anomalien (große Ohren, zeltförmiger Mund) und Verhaltensauffälligkeiten auf. Die Duplikation betrug 0,53 Mb. Die geringe Anzahl an Individuen mit einer 20p Duplikation erschwert eine Beurteilung. Bekannt ist, dass ein geringeres Ausmaß der Duplikation auch mit weniger Symptomen einhergeht.

22q11 Duplikationssyndrom (Phänotyp MIM Nummer 608363)

Die meist-beschriebenen Symptome von Patienten mit einer Duplikation in 22q11 sind mentale Retardierung (97%), verzögerte psychomotorische Entwicklung (67%), Wachstumsretardierung (63%) und muskuläre Hypotonie (43%) (Wentzel et al., 2008). Das Ausmaß des bestehenden Zusammenhangs ist jedoch nicht geklärt. Der Großteil der beschriebenen Patienten hatte die Duplikation geerbt, oft auch von symptomlosen Eltern (Yobb et al., 2005). Im Gegensatz dazu tritt die reziproke 22q11 Deletion zu 90% *de novo* auf.

Der im Rahmen dieser Arbeit aufgefallene Patient zeigte klinisch eine schwere globale Entwicklungsstörung, sowie Dysmorphien (kurzer Hals, kurze Finger) und ein nicht näher beschriebenes Anfallsleiden. Die Duplikation betrug 1,3 Mb und konnte bei der klinisch unauffälligen Mutter ebenfalls nachgewiesen werden. Durch zunehmende Publikation von Patienten mit 22q11 Mikroduplikationen wird es möglich sein, diese Ergebnisse einzuordnen und klinische Handlungsempfehlungen abzuleiten.

Xq28 Duplikation (Phänotyp MIM Nummer 300815)

Bei dieser Duplikation imponieren klinisch schwere mentale Retardierung, schwere muskuläre Hypotonie mit Beginn bei Geburt und in der Mehrheit der Patienten eine fortschreitende Spastik der unteren Extremität. Hierbei liegt keine oder eine sehr limitierte Sprache, häufig mit Epilepsien und rezidivierenden schweren Infektionen vor. Die Größe der Duplikation beträgt zwischen 0,4 und 0,8 Mb, bei variablen Bruchpunkten (Van Esch et al., 2005). Zudem gehen Van Esch et al. davon aus, dass eine erhöhte Dosis des beinhalteten *MECP-2* Gens der Ausprägung von mentaler Retardierung zu Grunde liegt.

Im Rahmen dieser Arbeit fiel ein Patient mit einer 1,2 Mb und damit etwas größeren Duplikation auf. Dieser hatte wie beschrieben eine globale Entwicklungsstörung, eine muskuläre Hypotonie, Infekte der oberen Luftwege und schwere rezidivierende Otitiden. Hinzu kamen ein proportionierter Kleinwuchs, kraniofaziale Dysmorphien, ein offenes Foramen ovale, ein Brown-Syndrom (angeborene Motilitätsstörung des linken Auges) und chronische Obstipation. Sanlaville et al. (2009) beschreiben den Phänotyp als relativ variabel und von Geschlecht des Patienten und genauer Größe der Duplikation abhängig. Sie empfehlen eine symptomatische Therapie mit Vorbeugung von Malnutrition und rezidivierenden Infekten.

4.4. Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit ermöglichen eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass eine Array-CGH Analyse bei einem bestimmten klinischen Phänotyp eine zugehörige Aberration detektiert. Sie geben damit einen Hinweis zur Durchführung von Array-CGH Analysen in der täglichen Praxis zur Abklärung klinischer Phänotypen mit unklarer Pathogenese. Die Relevanz der Array-CGH Analyse in der Diagnostik von nicht nur unklaren Entwicklungsverzögerungen und multiplen Dysmorphiesyndromen, sondern anderen in dieser Arbeit untersuchten phänotypischen Merkmalen gilt es in weiteren Studien zu bestätigen.

Der immer ausgedehntere Einsatz von Array-CGH Analysen in der klinischen Diagnostik wird eine große Menge an fraglich-relevanten Daten produzieren. Eine Herausforderung wird es sein, diese Ergebnisse zu interpretieren und in humangenetischen Beratungen zu vermitteln. Die wachsende Menge an gesammelten Informationen zu CNV's und die zunehmende Erfahrung im Einsatz von Array-CGH Analysen wird zu einer Erleichterung dieser Interpretation beitragen. Ebenfalls wird sie eine wertvolle Grundlage für das Design neuer, hochauflösender, genomweiter Arrayplattformen für den klinischen Gebrauch sein, die eine noch größere Datenmenge produzieren werden, die es zu interpretieren gilt. Zusätzlich zur molekularen Karyotypisierung werden weitere Techniken wie die bereits zur Diagnostik eingesetzte Hochdurchsatzsequenzanalyse die Möglichkeiten der genetischen Analyse erweitern (Su et al., 2011).

In weiterführenden Arbeiten könnte eine weitere Beschreibung und Entschlüsselung der beschriebenen Syndrome angestrebt werden. Die Arbeit daran hat für einzelne Syndrome bereits begonnen (z.B. Ballif et al., 2011), lässt aber noch viele Fragen zur Beantwortung offen. Das International Standard Cytogenomic Array Consortium prüft derzeit die Durchführbarkeit eines standardisierten und universellen Systems der Erfassung von Array-CGH Resultaten (Miller et al., 2010). Dies würde die einzelnen Ergebnisse besser objektivieren und somit zu einer genaueren Kenntnis der vorliegenden Syndrome beitragen. Zudem bildet die genaue Kenntnis von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen die Grundlage für eine pränatale Diagnostik und eventuelle damit verbundene Konsequenzen (Lichtenbelt et al., 2011). Auf der Grundlage dieser steigenden Erfahrungen mit Array-CGH Analysen wird es

möglich sein, Therapieansätze zur frühzeitigen symptomatischen und möglicherweise kausalen Behandlung der jeweiligen Syndrome zu entwickeln.

5. Zusammenfassung

Bei einer großen Anzahl von Patienten mit unklarer mentaler Entwicklungsverzögerung liegen relevante chromosomale Imbalancen wie Mikrodeletionen und Mikroduplikationen vor. Diese können mittels molekularer Karyotypisierung durch Array-CGH Analyse detektiert werden. In zahlreichen aktuellen Veröffentlichungen wird eine Verwendung der Array-CGH Analyse als Untersuchung erster Wahl mit Detektionsraten von 10-14 % postuliert.

In der vorliegenden Arbeit wurden 678 seit dem Jahr 2007 am Institut für Humangenetik Kiel durchgeführte Array-CGH Analysen ausgewertet. Ziel war es, den Zusammenhang zwischen definierten Phänotypen und chromosomalen Imbalancen systematisch zu erfassen. Die Daten der Array-CGH Analysen wurden unter Berücksichtigung von 12 wichtigen klinischen Variablen ausgewertet. Zu diesen zählten Anfallsleiden, mentale Entwicklungsverzögerung, motorische Entwicklungsverzögerung, faziale Dysmorphien, Familienanamnese, Herzfehler, Hirnfehlbildungen, Kopfumfang, Muskeltonus, Verhaltensauffälligkeiten sowie postnatale Wachstumsstörungen und andere Auffälligkeiten.

Zunächst wurde die Häufigkeit der einzelnen Phänotypen bei den mittels Array-CGH analysierten Indexpatienten ermittelt. Zu den häufigsten zählten dabei eine mentale Entwicklungsverzögerung (68,2%), faziale Dysmorphien (40,6%) und motorische Entwicklungsverzögerungen (28,7%). Dies gibt einen Überblick über die einzelnen Analysegründe und die Häufigkeit mit der die Indikation zur Durchführung einer Array-CGH gestellt wurde.

Desweiteren erfolgte eine Aufschlüsselung der aberranten Fälle nach zugehörigen Phänotypen. Es konnte für jedes der oben genannten klinischen Merkmale ermittelt werden, zu welcher Prozentzahl ein Array eine kausale Chromosomenimbalance detektieren konnte. Dies gibt einen Hinweis auf die Frage, ob bestimmte Phänotypen eher Anlass zu einer Array-CGH Analyse geben sollten. So konnte insbesondere für Patienten mit Herzfehler (18,5%), Hirnfehlbildungen (14,2%), sowie fazialen (13,1%) und anderen Auffälligkeiten (13%) eine hohe Detektionsrate von kausalen Aberrationen gezeigt werden.

Nicht zuletzt konnte durch diese Arbeit ein Beitrag zur weiteren Charakterisierung von bis dato wenig beschriebenen Syndromen geleistet werden (10 Mikrodeletionssyndrome, 6 Mikroduplikationssyndrome). So fielen im Rahmen dieser Arbeit Probanden mit einer

Deletion in 1q21.1, 5q14.3, 6q26-q27, 8p23.1, 10p12, 10q26, 14q22, 16p11.2-p12.2, 17q21.3 und 20p13 auf. Insbesondere für die Deletionen 5q14.3, 8p23.1, 10q26, 16p11.2-p12.2 und 17q21.3 ist auf Grund der mit der Literatur stark übereinstimmenden Angaben zu Phänoytp und Ausdehnung der vorliegenden Deletion von einer hohen Relevanz auszugehen. Zudem fielen jeweils zwei Probanden mit 6q26-q27, 16p11.2-p12.2 und 17q21.3 Mikrodeletionen auf, was zu einer weiteren Beschreibung dieser seltenen rekurrenten Mikrodeletionen beitragen wird.

6. Literaturverzeichnis

Aldred MA, Sanford RO, Thomas NS, Barrow MA, Wilson LC, Brueton LA, Bonaglia MC, Hennekam RC, Eng C, Dennis NR, Trembath RC (2004): Molecular analysis of 20 patients with 2q37.3 monosomy: definition of minimum deletion intervals for key phenotypes, *J Med Genet*; 41 ; 433-9

Alkan C, Kidd JM, Marques-Bonet T, Aksay G, Antonacci F, Hormozdiari F et al. (2009): Personalized copy number and segmental duplication maps using next-generation sequencing. *Nat Genet*; 41: 1061–1067.

Akahoshi K, Fukai K, Kato A, Kimiya S, Kubota T, Spritz RA (2001): Duplication of 15q11.2-q14, including the P gene, in a woman with generalized skin hyperpigmentation, *Am J Med Genet*; 104(4):299-302.

Aradhya S, Cherry AM (2007): Array-based comparative genomic hybridization: clinical contexts for targeted and whole-genome designs, *Genet Med.*; 9(9):553-9.

Aradhya S, Manning MA, Splendore A, Cherry AM (2007): Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features, *Am J Med Genet A*; 143A(13):1431-41.

Aston E, Whitby H, Maxwell T, Glaus N, Cowley B, Lowry D, Zhu XL, Issa B, South ST, Brothman AR (2008): Comparison of targeted and whole genome analysis of postnatal specimens using a commercially available array based comparative genomic hybridisation (aCGH) microarray platform, *J Med Genet.*; 45(5):268-74.

Auer H, Newsom DL, Nowak NJ, McHugh KM, Singh S, Yu CY, Yang Y, Wenger GD, Gastier-Foster JM, Kornacker K (2007): Gene-resolution analysis of DNA copy number variation using oligonucleotide expression microarrays, *BMC Genomics.*; 8:111.

Bachmann-Gagescu R, Mefford HC, Cowan C, Glew GM, Hing AV, Wallace S, Bader PI, Hamati A, Reitnauer PJ, Smith R, Stockton DW, Muhle H, Helbig I, Eichler EE, Ballif BC, Rosenfeld J, Tsuchiya KD. (2010): Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity., *Genet Med.*; 12(10):641-7.

Baldwin EL, Lee JY, Blake DM, Bunke BP, Alexander CR, Kogan AL, Ledbetter DH, Martin CL (2008): Enhanced detection of clinically relevant genomic imbalances using a targeted plus whole genome oligonucleotide microarray, *Genet Med.*;10(6):415-29.

Ballabio A, Andria G (1992): Deletions and translocations involving the distal short arm of the human X-chromosome: review and hypotheses, *Hum Molec Genet*; 1: 221-722

Ballarati L, Cereda A, Caselli R, Selicorni A, Recalcati MP, Maitz S, Finelli P, Larizza L, Giardino D. (2011): Genotype-phenotype correlations in a new case of 8p23.1 deletion and review of the literature, *Eur J Med Genet.*; 54(1):55-9.

Ballif BC, Hornor SA, Jenkins E, Madan-Khetarpal S, Surti U, Jackson KE, Asamoah A, Brock PL, Gowans GC, Conway RL, Graham JM Jr, Medne L, Zackai EH, Shaikh TH, Geoghegan J, Selzer RR, Eis PS, Bejjani BA, Shaffer LG (2007): Discovery of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16p11.2-p12.2., *Nat Genet.*; 39(9):1071-3

Ballif BC, Theisen A, Coppinger J, Gowans GC, Hersh JH, Madan-Khetarpal S, Schmidt KR, Tervo R, Escobar LF, Friedrich CA, McDonald M, Campbell L, Ming JE, Zackai EH, Bejjani BA, Shaffer LG (2008): Expanding the clinical phenotype of the 3q29 microdeletion syndrome and characterization of the reciprocal microduplication., *Mol Cytogenet.*

Ballif BC, Rosenfeld JA, Traylor R, Theisen A, Bader PI, Ladda RL, Sell SL, Steinrath M, Surti U, McGuire M, Williams S, Farrell SA, Filiano J, Schnur RE, Coffey LB, Tervo RC, Stroud T, Marble M, Netzloff M, Hanson K, Aylsworth AS, Bamforth JS, Babu D, Niyazov DM, Ravnan JB, Schultz RA, Lamb AN, Torchia BS, Bejjani BA, Shaffer LG (2011): High-resolution array CGH defines critical regions and candidate genes for microcephaly, abnormalities of the corpus callosum, and seizure phenotypes in patients with microdeletions of 1q43q44. *Hum Genet.* 2011 Jul 29

Barber JC, Bunyan D, Curtis M, Robinson D, Morlot S, Dermitzel A, Liehr T, Alves C, Trindade J, Paramos AI, Cooper C, Ocraft K, Taylor EJ, Maloney VK (2010): 8p23.1 duplication syndrome differentiated from copy number variation of the defensin cluster at prenatal diagnosis in four new families, *Mol Cytogenet.* 18;3:3.

Barber JC, Maloney VK, Huang S, Bunyan DJ, Cresswell L, Kinning E, Benson A, Cheetham T, Wyllie J, Lynch SA, Zwolinski S, Prescott L, Crow Y, Morgan R, Hobson E (2008): 8p23.1

duplication syndrome; a novel genomic condition with unexpected complexity revealed by array CGH, *Eur J Hum Genet.*; 16(1):18-27.

Barber JC, Maloney V, Hollox EJ, Stuke-Sontheimer A, du Bois G, Daumiller E, Klein-Vogler U, Dufke A, Armour JA (2005): Duplications and copy number variants of 8p23.1 are cytogenetically indistinguishable but distinct at the molecular level, *Eur J Hum Genet.*;13(10):1131-6.

Barreiro LB, Laval G, Quach H, Patin E, Quintana-Murci L. (2008): Natural selection has driven population differentiation in modern humans., *Nat Genet.*; 40(3):340-5.

Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. (2001): Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome., *Adv Pediatr.*; 48:75-113.

Battaglia A (2005): The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognisable neurogenetic disorder, *Brain Dev.* ;27(5):365-9.

Battaglia A (2008): The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q), *Orphanet J Rare Dis.* 19;3:30.

Battaglia A, Novelli A, Bernardini L, Iglizzi R, Parrini B. (2009): Further characterization of the new microdeletion syndrome of 16p11.2-p12.2., *Am J Med Genet A.*;149A(6):1200-4.

Battaglia A, South S, Carey J C (2011): Clinical utility gene card for: Wolf–Hirschhorn (4p-) syndrome, *Eur J Hum Genet.*; 19(4)

Bauman JG, Wiegant J, Borst P, van Duijn P (1980): A new method for fluorescence microscopical localization of specific DNA sequences by in situ hybridization of fluorochromelabelled RNA., *Exp Cell Res* 128: 485–490.

Baumbusch LO, Aarøe J, Johansen FE, Hicks J, Sun H, Bruhn L, Gunderson K, Naume B, Kristensen VN, Liestøl K, Børresen-Dale AL, Lingjaerde OC (2008): Comparison of the Agilent, ROMA/NimbleGen and Illumina platforms for classification of copy number alterations in human breast tumors, *BMC Genomics.*; 9:379.

Bejjani BA, Saleki R, Ballif BC, Rorem EA, Sundin K, Theisen A, Kashork CD, Shaffer LG (2005): Use of targeted array-based CGH for the clinical diagnosis of chromosomal imbalance: is less more?, *Am J Med Genet A.*; 134(3):259-67.

Bejjani BA, Shaffer LG (2006): Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics., *J Mol Diagn*; 8(5):528-33.

Benetti E, Murer L, Bordugo A, Andretta B, Artifoni L (2009): 10p12.1 deletion: HDR phenotype without DGS2 features. *Exp Mol Pathol.*; 86(1):74-6.

Bieche I, Olivi M, Champeme MH, Vidaud D, Lidereau R, Vidaud M (1998): Novel approach to quantitative polymerase chain reaction using real-time detection: application to the detection of gene amplification in breast cancer. *Int J Cancer*; 78: 661–666.

Bisgaard AM, Kirchhoff M, Tümer Z, Jepsen B, Brøndum-Nielsen K, Cohen M, Hamborg-Petersen B, Bryndorf T, Tommerup N, Skovby F (2006): Additional chromosomal abnormalities in patients with a previously detected abnormal karyotype, mental retardation, and dysmorphic features, *Am J Med Genet A.*;140(20):2180-7.

Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F, Belmont J, Bacino CA, Sahoo T, Lalani SR, Graham B, Lee B, Shinawi M, Shen J, Kang SH, Pursley A, Lotze T, Kennedy G, Lansky-Shafer S, Weaver C, Roeder ER, Grebe TA, Arnold GL, Hutchison T, Reimschisel T, Amato S, Geraghty MT, Innis JW, Obersztyn E, Nowakowska B, Rosengren SS, Bader PI, Grange DK, Naqvi S, Garnica AD, Bernes SM, Fong CT, Summers A, Walters WD, Lupski JR, Stankiewicz P, Cheung SW, Patel A. (2008): Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet.*; 40(12):1466-71.

Bruno DL, White SM, Ganesamoorthy D, Burgess T, Butler K, Corrie S, Francis D, Hills L, Prabhakara K, Ngo C, Norris F, Oertel R, Pertile MD, Stark Z, Amor DJ, Slater HR (2011): Pathogenic aberrations revealed exclusively by single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping data in 5000 samples tested by molecular karyotyping, *J Med Genet.*; 48(12):831-9.

Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, Saeed S, Hamilton-Shield J, Clayton-Smith J, O'Rahilly S, Hurles ME, Farooqi IS. (2010): Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity., *Nature.* ; 463(7281):666-70.

Boone PM, Bacino CA, Shaw CA, Eng PA, Hixson PM, Pursley AN, Kang SH, Yang Y, Wiszniewska J, Nowakowska BA, del Gaudio D, Xia Z, Simpson-Patel G, Immken LL, Gibson JB,

Tsai AC, Bowers JA, Reimschisel TE, Schaaf CP, Potocki L, Scaglia F, Gambin T, Sykulski M, Bartnik M, Derwinska K, Wisniowiecka-Kowalnik B, Lalani SR, Probst FJ, Bi W, Beaudet AL, Patel A, Lupski JR, Cheung SW, Stankiewicz P.(2010): Detection of clinically relevant exonic copy-number changes by array CGH. *Hum Mutat.*; 31(12):1326-42.

Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM (2003): A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population., *Pediatrics.*;112:101–7.

Buselmaier W, Tariverdian G (2007): *Humangenetik*, 4. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Budarf ML, Emanuel BS (1997): Progress in the autosomal segmental aneusomy syndromes (SASs): single or multi-locus disorders?, *Hum Mol Genet.* 6(10): 1657-65.

Caliebe A, Platzer K, Argyriou L, Bens S, Hellenbroich Y, Husemeyer N, Nagel I, Schürmann M, Martin-Subero J, Sporns P, Stefanova I, Tönnies H, Vater I, Weimer J, Siebert R, Gillissen-Kaesbach G (2012): Array-CGH: Erfahrungen aus Schleswig-Holstein, *Medizinische Genetik*, 24(2): 99-107

Carr CW, Zimmerman HH, Martin CL, Vikkula M, Byrd AC, Abdul-Rahman OA (2011): 5q14.3 neurocutaneous syndrome: a novel contiguous gene syndrome caused by simultaneous deletion of RASA1 and MEF2C., *Am J Med Genet A.*; 155A(7):1640-5.

Carvalho B, Ouwerkerk E, Meijer GA, Ylstra B (2004): High resolution microarray comparative genomic hybridisation analysis using spotted oligonucleotides., *J Clin Pathol* 57: 644–646.

Cerruti Mainardi P (2006): Cri du Chat syndrome., *Orphanet J Rare Dis.*, 5;1:33.

Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, Schultz RT, Pober BR. (2004): Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome., *Am J Med Genet A.*; 131:255–64.

Chui JV, Weisfeld-Adams JD, Tepperberg J, Mehta L (2011): Clinical and molecular characterization of chromosome 7p22.1 microduplication detected by array CGH, *Am J Med Genet A.*; 155A(10):2508-11.

Ciccione R, Giorda R, Gregato G, Guerrini R, Giglio S, Carrozzo R, Bonaglia MC, Priolo E, Laganà C, Tenconi R, Rocchi M, Pramparo T, Zuffardi O, Rossi E (2005): Reciprocal translocations: a trap for cytogenetists?, *Hum Genet.*; 117(6):571-82.

Connor M, Smith MF (1997): *Essential Medical Genetics*, 5. Auflage, Wiley-Blackwell, Berlin

Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, Aerts J, Andrews TD, Barnes C, Campbell P, Fitzgerald T, Hu M, Ihm CH, Kristiansson K, Macarthur DG, Macdonald JR, Onyiah I, Pang AW, Robson S, Stirrups K, Valsesia A, Walter K, Wei J; Wellcome Trust Case Control Consortium, Tyler-Smith C, Carter NP, Lee C, Scherer SW, Hurles ME (2010): Origins and functional impact of copy number variation in the human genome, *Nature.*; 464(7289):704-12.

Cooper GM, Zerr T, Kidd JM, Eichler EE, Nickerson DA (2008): Systematic assessment of copy number variant detection via genome-wide SNP genotyping., *Nat Genet* 40:1199–1203.

Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, Williams C, Stalker H, Hamid R, Hannig V, Abdel-Hamid H, Bader P, McCracken E, Niyazov D, Leppig K, Thiese H, Hummel M, Alexander N, Gorski J, Kussmann J, Shashi V, Johnson K, Rehder C, Ballif BC, Shaffer LG, Eichler EE. (2011): A copy number variation morbidity map of developmental delay., *Nat Genet.*; 14;43(9):838-46.

Courtens W, Schramm I, Laridon A (2008): Microduplication 22q11.2: a benign polymorphism or a syndrome with a very large clinical variability and reduced penetrance? -- Report of two families., *Am J Med Genet A.* 146A:758–63

Curtis C, Lynch AG, Dunning MJ, Spiteri I, Marioni JC, Hadfield J, Chin SF, Brenton JD, Tavaré S, Caldas C. (2009): The pitfalls of platform comparison: DNA copy number array technologies assessed, *BMC Genomics.*; 10:588.

Daniel A, Darmanian A, Peters G, Goodwin L, Hort JR (2007): An innocuous duplication of 11.2 Mb at 13q21 is gene poor: sub-bands of gene paucity and pervasive CNV characterize the chromosome anomalies, *Am J Med Genet A.*; 143A(20):2452-9.

Darilek S, Ward P, Pursley A, Plunkett K, Furman P, Magoulas P, Patel A, Cheung SW, Eng CM (2008): Pre- and postnatal genetic testing by array-comparative genomic hybridization: genetic counseling perspectives, *Genet Med.*; 10(1):13-8.

de Leeuw N, Hehir-Kwa JY, Simons A, Geurts van Kessel A, Smeets DF, Faas BH, Pfundt R. (2011): SNP array analysis in constitutional and cancer genome diagnostics--copy number variants, genotyping and quality control, *Cytogenet Genome Res.*; 135(3-4):212-21.

Dennis NR, Veltman MW, Thompson R, Craig E, Bolton PF, Thomas NS (2006): Clinical findings in 33 subjects with large supernumerary marker(15) chromosomes and 3 subjects with triplication of 15q11-q13, *Am J Med Genet A.* ;140(5):434-41.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V., Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (2011): S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik. *Med Genet* 23:281-323

Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. (1998): The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome., *J Med Genet.* 35:789–90.

Devriendt K, Matthijs G, Van Dael R, Gewillig M, Eyskens B, Hjalgrim H, Dolmer B, McGaughan J, Brøndum-Nielsen K, Marynen P, Fryns JP, Vermeesch JR. (1999): Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1., *Am J Hum Genet.*; 64(4):1119-26.

de Vries BB, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers LE, Janssen IM, Reijmersdal S, Nillesen WM, Huys EH, Leeuw N, Smeets D, Sistermans EA, Feuth T, van Ravenswaaij-Arts CM, van Kessel AG, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA (2005): Diagnostic genome profiling in mental retardation, *Am J Hum Genet.*; 77(4):606-16.

Doherty ES, Solomon BD, Lacbawan F (2007): 2q37 Deletion Syndrome, *Gene Reviews [Internet]*.

Doyle TF, Bellugi U, Korenberg JR, Graham J (2004): "Everybody in the world is my friend" hypersociability in young children with Williams syndrome., *Am J Med Genet A.*; 124A:263–73.

Du RQ, Jin L, Zhang F (2011): Copy number variations in the human genome: their mutational mechanisms and roles in diseases, *Yi Chuan.*; 33(8):857-69.

Edelmann L, Hirschhorn K (2009): Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies, *Ann N Y Acad Sci.*; 1151:157-66.

Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith AC, Elsea SH (2007): Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: a meta-analysis of 105 cases., *Clin Genet.*; 71:540–50.

Engels H, Wohlleber E, Zink A, Hoyer J, Ludwig KU, Brockschmidt FF, Wieczorek D, Moog U, Hellmann-Mersch B, Weber RG, Willatt L, Kreiss-Nachtsheim M, Firth HV, Rauch A.(2009): A novel microdeletion syndrome involving 5q14.3-q15: clinical and molecular cytogenetic characterization of three patients., *Eur J Hum Genet.* 17(12):1592-9.

Fan YS, Jayakar P, Zhu H, Barbouth D, Sacharow S, Morales A, Carver V, Benke P, Mundy P, Elsas LJ (2007): Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization, *Hum Mutat.*; 28(11):1124-32.

Fernandez BA, Roberts W, Chung B, Weksberg R, Meyn S, Szatmari P, Joseph-George AM, Mackay S, Whitten K, Noble B, Vardy C, Crosbie V, Luscombe S, Tucker E, Turner L, Marshall CR, Scherer SW. (2010): Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder., *J Med Genet.*; 47(3):195-203.

Feuk L, Carson AR, Scherer SW (2006): Structural variation in the human genome., *Nat Rev Genet.* 7:85-97

Fisch GS, Grossfeld P, Falk R, Battaglia A, Youngblom J, Simensen R. (2010): Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions, *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15; 154C(4):417-26.

Francke U, Ochs HD, de Martinville B, Giacalone J, Lindgren V, Distèche C, Pagon RA, Hofker MH, van Ommen GJ, Pearson PL, et al. (1985): Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome., *Am J Hum Genet.* 37(2): 250-67

Freeman JL, Perry GH, Feuk L, Redon R, McCarroll SA, Altshuler DM, Aburatani H, Jones KW, Tyler-Smith C, Hurles ME, Carter NP, Scherer SW, Lee C (2006): Copy number variation: new insights in genome diversity, *Genome Res.*; 16(8):949-61.

Friedman JM, Baross A, Delaney AD, Ally A, Arbour L, Armstrong L, Asano J, Bailey DK, Barber S, Birch P, Brown-John M, Cao M, Chan S, Charest DL, Farnoud N, Fernandes N, Flibotte S, Go A, Gibson WT, Holt RA, Jones SJ, Kennedy GC, Krzywinski M, Langlois S, Li HI, McGillivray BC, Nayar T, Pugh TJ, Rajcan-Separovic E, Schein JE, Schnerch A, Siddiqui A, Van Allen MI, Wilson G, Yong SL, Zahir F, Eydoux P, Marra MA (2006): Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation., *Am J Hum Genet.*; 79(3):500-13.

Frye RE (2009): 15q11.2-13 duplication, mitochondrial dysfunction, and developmental disorders, *J Child Neurol.*; 24(10):1316-20.

Ganten D, Ruckpaul K (2008): *Grundlagen der Molekularen Medizin*, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Gardner RJM, Southerland GR (2004): *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, 3. Auflage, Oxford university press

Gekas J, Vallée M, Castonguay L, Laframboise R, Maranda B, Piedboeuf B, Rousseau F (2011): Clinical validity of karyotyping for the diagnosis of chromosomal imbalance following array comparative genomic hybridisation., *J Med Genet.*

Gijsbers AC, Lew JY, Bosch CA, Schuurs-Hoeijmakers JH, van Haeringen A, den Hollander NS, Kant SG, Bijlsma EK, Breuning MH, Bakker E, Ruivenkamp CA (2009): A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first., *Eur J Hum Genet.*; 17(11):1394-402.

Gillessen-Kaesbach G, Siebert R (2012): Stellenwert der Array-basierten molekularen Karyotypisierung in der Humangenetik, *Medizinische Genetik*, 24 (2): 84-85

Giordano U, Turchetta A, Giannotti A, Digilio MC, Virgili F, Calzolari A (2001): Exercise testing and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children with Williams syndrome., *Pediatr Cardiol.*; 22:509–11.

Glancy M, Barnicoat A, Vijeratnam R, de Souza S, Gilmore J, Huang S, Maloney VK, Thomas NS, Bunyan DJ, Jackson A, Barber JC (2009): Transmitted duplication of 8p23.1-8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties, *Eur J Hum Genet.*; 17(1):37-43

Goobie S, Knijnenburg J, Fitzpatrick D, Sharkey FH, Lionel AC, Marshall CR, Azam T, Shago M, Chong K, Mendoza-Londono R, den Hollander NS, Ruivenkamp C, Maher E, Tanke HJ, Szuhai K, Wintle RF, Scherer SW (2008): Molecular and clinical characterization of de novo and familial cases with microduplication 3q29: guidelines for copy number variation case reporting., *Cytogenet Genome Res.*; 123(1-4):65-78.

Gorreta F, Carbone W, Barzaghi D (2012): Genomic profiling: cDNA arrays and oligoarrays, *Methods Mol Biol.*; 823:89-105.

Greco D, Romano C, Reitano S, Barone C, Benedetto DD, Castiglia L, Fichera M, Galesi O, Zingale M, Buono S, Uliana V, Caselli R, Canitano R, Hayek G, Renieri A (2008): Three new patients with dup(17)(p11.2p11.2) without autism., *Clin Genet.*;73(3):294-6.

Greisman HA, Hoffman NG, Yi HS (2011): Rapid High-Resolution Mapping of Balanced Chromosomal Rearrangements on Tiling CGH Arrays, *J Mol Diagn.*; 13(6):621-33. Epub 2011 Sep 9.

Greshock J, Feng B, Nogueira C, Ivanova E, Perna I, Nathanson K, Protopopov A, Weber BL, Chin L (2007): A comparison of DNA copy number profiling platforms, *Cancer Res.*; 67(21):10173-80.

Gribble SM, Prigmore E, Burford DC, Porter KM, Ng BL, Douglas EJ, Fiegler H, Carr P, Kalaitzopoulos D, Clegg S, Sandstrom R, Temple IK, Youngs SA, Thomas NS, Dennis NR, Jacobs PA, Crolla JA, Carter NP (2005): The complex nature of constitutional de novo apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes., *J Med Genet.*; 42(1):8-16.

Guris DL, Duester G, Papaioannou VE, Imamoto A (2006): Dose-dependent interaction of Tbx1 and Crkl and locally aberrant RA signaling in a model of del22q11 syndrome, *Dev Cell*; 10; 81-92.

Hackmann K, Engels H, Schröck E (2012): Molekulare Karyotypisierung in der Genetischen Diagnostik., *Medizinische Genetik*; 24(2): 86-93

Hanson E, Nasir RH, Fong A, Lian A, Hundley R, Shen Y, Wu BL, Holm IA, Miller DT (2010): Cognitive and behavioral characterization of 16p11.2 deletion syndrome., *J Dev Behav Pediatr.*; 31(8):649-57.

Harris RA, Ferrari F, Ben-Shachar S, Wang X, Saade G, Van Den Veyver I, Facchinetti F, Aagaard-Tillery K (2011): Genome-wide array-based copy number profiling in human placentas from unexplained stillbirths, *Prenat Diagn.*; 31(10):932-44.

Hassold T, Merrill M, Adkins K, Freeman S, Sherman S (1995): Recombination and maternal age-dependent nondisjunction: molecular studies of trisomy 16., *Am J Hum Genet.*; 57(4):867-74.

Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD, Bacino CA, Shapira SK, Shaffer LG (2003): Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome, *Am J Hum Genet.*;72;1200-12.

Hempel M, Rivera Brugués N, Wagenstaller J, Lederer G, Weitensteiner A, Seidel H, Meitinger T, Strom TM (2009): Microdeletion syndrome 16p11.2-p12.2: clinical and molecular characterization, *Am J Med Genet A.*; 149A(10):2106-12.

Hester SD, Reid L, Nowak N, Jones WD, Parker JS, Knudtson K, Ward W, Tiesman J, Denslow ND (2009): Comparison of comparative genomic hybridization technologies across microarray platforms, *J Biomol Tech.*; 20(2):135-51.

Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, Ruivenkamp C, Sikkema-Raddatz B, Smeets D, Poot M (2009): Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands., *Eur J Med Genet.* 52(4):161-9.

Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman JA, Ophoff RA (2011): Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research, *Cytogenet Genome Res.*; 135(3-4):174-202.

Hofmann WK (2006): *Gene Expression Profiling by Microarrays, clinical implications*, Cambridge University Press

Hoyer J, Dreweke A, Becker C, Göhring I, Thiel CT, Peippo MM, Rauch R, Hofbeck M, Trautmann U, Zweier C, Zenker M, Hüffmeier U, Kraus C, Ekici AB, Rüschemdorf F, Nürnberg P, Reis A, Rauch A (2007): Molecular karyotyping in patients with mental retardation using 100K single-nucleotide polymorphism arrays, *J Med Genet.*; 44(10):629-36.

Irving M, Hanson H, Turnpenny P, Brewer C, Ogilvie CM, Davies A, Berg J (2003): Deletion of the distal long arm of chromosome 10; is there a characteristic phenotype? A report of 15 de novo and familial cases, *Am J Med Genet A.*; 123A(2):153-63.

ISCN (2013): *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*, Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M; S. Karger, Basel 201

Itsara, A., Cooper, G.M., Baker, C., Girirajan, S., Li, J., Absher, D., Krauss, R.M., Myers, R.M., Ridker, P.M., Chasman, D.I., et al. (2009): Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *Am. J. Hum. Genet.* 84, 148–161.

Itsara A, Wu H, Smith JD, Nickerson DA, Romieu I, London SJ, Eichler EE (2010): De novo rates and selection of large copy number variation, *Genome Res.*; 20(11):1469-81.

Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H (1992): Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding., *J Med Genet.*; 29(2):103-8.

Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F et al. (1992): Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors., *Science* 258: 818–821.

Kamnasaran D, Chen CP, Devriendt K, Mehta L, Cox DW (2005): Defining a holoprosencephaly locus on human chromosome 14q13 and characterization of potential candidate genes, *Genomics.*; 85(5):608-21.

Kehrer-Sawatzki H, Daumiller E, Müller-Navia J, Kendziorra H, Rossier E, du Bois G, Barbi G (2005): Interstitial deletion del(10)(q25.2q25.3 approximately 26.11)--case report and review of the literature., *Prenat Diagn.*; 25(10):954-9.

Kloth JN, Oosting J, van Wezel T, Szuhai K, Knijnenburg J, Gorter A, Kenter GG, Fleuren GJ, Jordanova ES (2007): Combined array-comparative genomic hybridization and single-nucleotide polymorphism-loss of heterozygosity analysis reveals complex genetic alterations in cervical cancer, *BMC Genomics.*; 8:53.

Koletzko B (2007): *Kinder- und Jugendmedizin*, 13. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJ, Goldenberg A, Saugier-Veber P, Pfundt R, Vissers LE, Destrée A, Grisart B, Rooms L, Van der Aa N, Field M, Hackett A, Bell K, Nowaczyk MJ, Mancini GM, Poddighe PJ, Schwartz CE, Rossi E, De Gregori M, Antonacci-Fulton LL, McLellan MD 2nd, Garrett JM, Wiechert MA, Miner TL, Crosby S, Ciccone R, Willatt L, Rauch A, Zenker M, Aradhya S, Manning MA, Strom TM, Wagenstaller J, Krepischi-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Rosenberg C, Price SM, Stewart H, Shaw-Smith C, Brunner HG, Wilkie AO, Veltman JA, Zuffardi O, Eichler EE, de Vries BB (2008): Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome., *J Med Genet.*; 45(11):710-20.

Kraus J, Lederer G, Keri C, Seidel H, Rost I, Wirtz A, Fauth C, Speicher MR (2003): A familial unbalanced subtelomeric translocation resulting in monosomy 6q27-->qter., *J Med Genet.*; 40(4):e48.

Kuechler A, Buysse K, Clayton-Smith J, Le Caignec C, David A, Engels H, Kohlhase J, Mari F, Mortier G, Renieri A, Wieczorek D (2011): Five patients with novel overlapping interstitial deletions in 8q22.2q22.3, *Am J Med Genet A.*;155A(8):1857-64.

Lee C, lafrate AJ, Brothman AR (2007): Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders, *Nat Genet.*; 39(7 Suppl):S48-54.

Lee JA, Lupski JR (2006): Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders, *Neuron.*; 52(1):103-21.

Le Scouarnec S, Gribble SM (2012): Characterising chromosome rearrangements: recent technical advances in molecular cytogenetics, *Heredity (Edinb.)*; 108(1):75-85.

Lichtenbelt KD, Knoers NV, Schuring-Blom GH (2011): From Karyotyping to Array-CGH in Prenatal Diagnosis., *Cytogenet Genome Res.* [Epub ahead of print]

Lichter P, Tang CJ, Call K, Hermanson G, Evans GA, Housman D, Ward DC (1990): High-resolution mapping of human chromosome 11 by in situ hybridization with cosmid clones, *Science.* 247(4938):64-9

Ligon AH, Beaudet AL, Shaffer LG (1997): Simultaneous, multilocus FISH analysis for detection of microdeletions in the diagnostic evaluation of developmental delay and mental retardation, *Am J Hum Genet.*; 61(1):51-9.

Lisi EC, Hamosh A, Doheny KF, Squibb E, Jackson B, Galczynski R, Thomas GH, Batista DA (2008): 3q29 interstitial microduplication: a new syndrome in a three-generation family, *Am J Med Genet A*; 146:601-9

Lu X, Shaw CA, Patel A, Li J, Cooper ML, Wells WR, Sullivan CM, Sahoo T, Yatsenko SA, Bacino CA, Stankiewicz P, Ou Z, Chinault AC, Beaudet AL, Lupski JR, Cheung SW, Ward PA (2007): Clinical implementation of chromosomal microarray analysis: summary of 2513 postnatal cases, *PLoS One*; 2(3):e327.

Luciani JJ, de Mas P, Depetris D, Mignon-Ravix C, Bottani A, Prieur M, Jonveaux P, Philippe A, Bourrouillou G, de Martinville B, Delobel B, Vallee L, Croquette MF, Mattei MG (2003): Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations., *J Med Genet*; 40(9):690-6.

Lupski JR (2007): Genomic rearrangements and sporadic disease, *Nat Genet*; 39; S43-7.

Mackie Ogilvie C, Scriven PN. (2002): Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos., *Eur J Hum Genet.*; 10(12):801-6.

Mackinnon RN, Selan C, Zordan A, Wall M, Nandurkar H, Campbell LJ. (2012): CGH and SNP array using DNA extracted from fixed cytogenetic preparations and long-term refrigerated bone marrow specimens., *Mol Cytogenet.*; 5:10.

Madan K (2012): Balanced complex chromosome rearrangements: reproductive aspects. A review, *Am J Med Genet A.*; 158A(4):947-63.

Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee (2010): Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities., *Genet Med.* , 12(11):742-5.

Manning M, Hudgins L (2007): Use of array-based technology in the practice of medical genetics, *Genet Med.*; 9(9):650-3.

Marashly A, Riel-Romero RM, Ursin S, Ghawi H (2010): Infantile spasms associated with 5q14.3 deletion, *J La State Med Soc.*; 162(4):223-6.

McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, Moss E, Wang P, Solot C, Schultz P, Lynch D, Bingham P, Keenan G, Weinzimer S, Ming JE, Driscoll D, Clark BJ, Markowitz R, Cohen A, Moshang T, Pasquariello P, Randall P, Emanuel BS, Zackai EH (1997): The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients., *Genet Test.*; 1:99–108.

McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, Moss E, Solot C, Wang P, Jacobs I, Handler S, Knightly C, Heher K, Wilson M, Ming JE, Grace K, Driscoll D, Pasquariello P, Randall P, Larossa D, Emanuel BS, Zackai EH (1999): The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients., *Genet Couns.*; 10:11–24.

McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH (2001): Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net!, *Genet Med.*; 3:23–9.

Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, Baralle D, Collins A, Mercer C, Norga K, de Ravel T, Devriendt K, Bongers EM, de Leeuw N, Reardon W, Gimelli S, Bena F, Hennekam RC, Male A, Gaunt L, Clayton-Smith J, Simonic I, Park SM, Mehta SG, Nik-Zainal S, Woods CG, Firth HV, Parkin G, Fichera M, Reitano S, Lo Giudice M, Li KE, Casuga I, Broomer A, Conrad B, Schwerzmann M, Räber L, Gallati S, Striano P, Coppola A, Tolmie JL, Tobias ES, Lilley C, Armengol L, Spyschaert Y, Verloo P, De Coene A, Goossens L, Mortier G, Speleman F, van Binsbergen E, Nelen MR, Hochstenbach R, Poot M, Gallagher L, Gill M, McClellan J, King MC, Regan R, Skinner C, Stevenson RE, Antonarakis SE, Chen C, Estivill X, Menten B, Gimelli G, Gribble S, Schwartz S, Sutcliffe JS, Walsh T, Knight SJ, Sebat J, Romano C, Schwartz CE, Veltman JA, de Vries BB, Vermeesch JR, Barber JC, Willatt L, Tassabehji M, Eichler EE (2008): Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes, *N Engl J Med.* 2008; Oct 16;359(16):1685-99

Mendell JE, Clements KD, Choat JH, Angert ER (2008): Extreme polyploidy in a large bacterium., *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 105(18):6730-4.

Mestre-Escorihuela C, Rubio-Moscardo F, Richter JA, Siebert R, Climent J, Fresquet V, Beltran E, Agirre X, Marugan I, Marín M, Rosenwald A, Sugimoto KJ, Wheat LM, Karran EL, García JF, Sanchez L, Prosper F, Staudt LM, Pinkel D, Dyer MJ, Martinez-Climent JA (2007): Homozygous deletions localize novel tumor suppressor genes in B-cell lymphomas, *Blood*; 109(1):271-80

Miller DT, Shen Y, Weiss LA, Korn J, Anselm I, Bridgemohan C, Cox GF, Dickinson H, Gentile J, Harris DJ, Hegde V, Hundley R, Khwaja O, Kothare S, Luedke C, Nasir R, Poduri A, Prasad K, Raffalli P, Reinhard A, Smith SE, Sobeih MM, Soul JS, Stoler J, Takeoka M, Tan WH, Thakuria J, Wolff R, Yusupov R, Gusella JF, Daly MJ, Wu BL. (2009): Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet.*; 46(4):242-8.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH (2010): Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies, *Am J Hum Genet*; 86(5):749-64.

Miller DT, Shen Y, Wu BL (2012): Oligonucleotide microarrays for clinical diagnosis of copy number variation and zygosity status, *Curr Protoc Hum Genet*. Chapter 8:Unit8.12.

Ming JE, Geiger E, James AC, Ciprero KL, Nimmakayalu M, Zhang Y, Huang A, Vaddi M, Rappaport E, Zackai EH, Shaikh TH (2006): Rapid detection of submicroscopic chromosomal rearrangements in children with multiple congenital anomalies using high density oligonucleotide arrays, *Hum Mutat*; 27(5):467-73.

Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL (1998): Natural history of Williams syndrome: physical characteristics., *J Pediatr*, 113:318–26.

Mosca-Boidron A, Bouquillon S, Faivre L, Callier P, Andrieux J, Marle N, Bonnet C, Vincent-Delorme C, Berri M, Plessis G, Manouvrier-Hanu S, Dieux-Coeslier A, Thauvin-Robinet C, Pipiras E, Delahaye A, Payet M, Ragon C, Masurel-Paulet A, Questiaux E, Benzacken B, Jonveaux P, Mugneret F, Holder-Espinasse M (2011): What can we learn from old microdeletion syndromes using array-CGH screening?, *Clin Genet*. [Epub ahead of print]

Mosca AL, Callier P, Masurel-Paulet A, Thauvin-Robinet C, Marle N, Nouchy M, Huet F, Dipanda D, De Paepe A, Coucke P, Mugneret F, Faivre L (2010): Cytogenetic and array-CGH characterization of a 6q27 deletion in a patient with developmental delay and features of Ehlers-Danlos syndrome., *Am J Med Genet A.*; 152A(5):1314-7.

Müller HJ, Röder T (2004): Der Experimentator: Microarrays, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Newman WG, Hamilton S, Ayres J, Sanghera N, Smith A, Gaunt L, Davies LM, Clayton-Smith J (2007): Array comparative genomic hybridization for diagnosis of developmental delay: an exploratory cost-consequences analysis, *Clin Genet.*;71(3):254-9.

NHGRI. (2006): <http://www.genome.gov/11508982>, National Human Genome Research Institute

Novara F, Beri S, Giorda R, Ortibus E, Nageshappa S, Darra F, Dalla Bernardina B, Zuffardi O, Van Esch H (2010): Refining the phenotype associated with MEF2C haploinsufficiency, *Clin Genet.*; 78(5):471-7.

Nowakowska BA, Obersztyn E, Szymańska K, Bekiesińska-Figatowska M, Xia Z, Ricks CB, Bocian E, Stockton DW, Szczałuba K, Nawara M, Patel A, Scott DA, Cheung SW, Bohan TP, Stankiewicz P (2010): Severe mental retardation, seizures, and hypotonia due to deletions of MEF2C., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*; 153B(5):1042-51.

Nowakowska B, Stankiewicz P, Obersztyn E, Ou Z, Li J, Chinault AC, Smyk M, Borg K, Mazurczak T, Cheung SW, Bocian E (2008): Application of metaphase HR-CGH and targeted Chromosomal Microarray Analyses to genomic characterization of 116 patients with mental retardation and dysmorphic features, *Am J Med Genet A*; 146A(18):2361-9.

Oliver-Bonet M, Navarro J, Carrera M, Egozcue J, Benet J (2002): Aneuploid and unbalanced sperm in two translocation carriers: evaluation of the genetic risk., *Mol Hum Reprod.*; 8(10):958-63.

Oneda B, Rauch A (2012): Molekulare Karyotypisierung in der Diagnostik neurokognitiver Entwicklungsstörungen, *Medizinische Genetik*; 24(2):94-98

Oppenheimer S, Dignan P, Soukup S (2000): Partial trisomy 20p: familial occurrence, *Am J Med Genet.*; 95(4):316-9.

Orrico A, Zollino M, Galli L, Buoni S, Marangi G, Sorrentino V. (2009): Late-onset Lennox-Gastaut syndrome in a patient with 15q11.2-q13.1 duplication. *Am J Med Genet A.*; 149A(5):1033-5.

Ou Z, Berg JS, Yonath H, Enciso VB, Miller DT, Picker J, Lenzi T, Keegan CE, Sutton VR, Belmont J, Chinault AC, Lupski JR, Cheung SW, Roeder E, Patel A (2008): Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes., *Genet Med.*; 10:267–77.

Páez MT, Yamamoto T, Hayashi K, Yasuda T, Harada N, Matsumoto N, Kurosawa K, Furutani Y, Asakawa S, Shimizu N, Matsuoka R (2008): Two patients with atypical interstitial deletions of 8p23.1: mapping of phenotypical traits, *Am J Med Genet A.*;146A(9):1158-65.

Papenhausen P, Schwartz S, Rishag H, Keitges E, Gadi I, Burnside RD, Jaswaney V, Pappas J, Pasion R, Friedman K, Tepperberg J (2011): UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray, *Am J Med Genet A.*; 155A(4):757-68.

Phelan MC (2008): Deletion 22q13.3 syndrome, *Orphanet J Rare Dis*; 3; 14.

Pickering DL, Eudy JD, Olney AH, Dave BJ, Golden D, Stevens J, Sanger WG (2008): Array-based comparative genomic hybridization analysis of 1176 consecutive clinical genetics investigations., *Genet Med.*; 10(4):262-6.

Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW, Albertson DG (1998): High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays, *Nat Genet.*; 20(2):207-11.

Pinto D, Darvishi K, Shi X, Rajan D, Rigler D, Fitzgerald T et al. (2011): Comprehensive assessment of array-based platforms and calling algorithms for detection of copy number variants., *Nat Biotechnol* 29: 512–520.

Poot M, Hochstenbach R (2010): A three-step workflow procedure for the interpretation of array-based comparative genome hybridization results in patients with idiopathic mental retardation and congenital anomalies, *Genet Med*; 12(8):478-85.

Potocki L, Chen KS, Park SS, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, Summers AM, Meschino WS, Anyane-Yeboah K, Kashork CD, Shaffer LG, Lupski JR (2000): Molecular mechanism for duplication 17p11.2- the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion., *Nat Genet.*; 24(1):84-7.

Potocki L, Chen KS, Park SS, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, Summers AM, Meschino WS, Anyane-Yeboa K, Kashork CD, Shaffer LG, Lupski JR (2000): Molecular mechanism for duplication 17p11.2- the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion., *NatGenet*, 24;84-7

Potocki L, Shaw CJ, Stankiewicz P, Lupski JR (2003): Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)], *Genet Med*; 5; 430-4.

Preiksaitiene E, Männik K, Dirse V, Utkus A, Ciuladaite Z, Kasnauskiene J, Kurg A, Kučinskas V (2012): A novel de novo 1.8 Mb microdeletion of 17q21.33 associated with intellectual disability and dysmorphic features, *Eur J Med Genet*. [Epub ahead of print]

Przybytkowski E, Ferrario C, Basik M (2011): The use of ultra-dense array CGH analysis for the discovery of micro-copy number alterations and gene fusions in the cancer genome, *BMC Med Genomics*.; 4:16.

Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, Zenker M, Hüffmeier U, Thiel C, Rüschemdorf F, Nürnberg P, Reis A, Trautmann U (2006): Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation., *Am J Med Genet A*, 140:2063-2074

Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, Ledbetter DH, Martin CL (2006): Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities., *J Med Genet*.; 43(6):478-89.

Reardon W, Gimelli S, Bena F, Hennekam RC, Male A, Gaunt L, Clayton-Smith J, Simonic I, Park SM, Mehta SG, Nik-Zainal S, Woods CG, Firth HV, Parkin G, Fichera M, Reitano S, Lo Giudice M, Li KE, Casuga I, Broomer A, Conrad B, Schwerzmann M, Räber L, Gallati S, Striano P, Coppola A, Tolmie JL, Tobias ES, Lilley C, Armengol L, Spyschaert Y, Verloo P, De Coene A, Goossens L, Mortier G, Speleman F, van Binsbergen E, Nelen MR, Hochstenbach R, Poot M, Gallagher L, Gill M, McClellan J, King MC, Regan R, Skinner C, Stevenson RE, Antonarakis SE, Chen C, Estivill X, Menten B, Gimelli G, Gribble S, Schwartz S, Sutcliffe JS, Walsh T, Knight SJ, Sebat J, Romano C, Schwartz CE, Veltman JA, de Vries BB, Vermeesch JR, Barber JC, Willatt L,

Tassabehji M, Eichler EE (2008): Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes., *N Engl J Med.*; 359(16):1685-99.

Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K.R., Feuk, L., Perry, G.H., Andrews, T.D., Fiegler, H., Shapero, M.H., Carson, A.R., Chen, W., et al. (2006): Global variation in copy number in the human genome., *Nature* 444, 444–454.

Redon R, Carter NP (2009): Comparative genomic hybridization: microarray design and data interpretation, *Methods Mol Biol.*; 529:37-49.

Rigon C, Salviati L, Mandarano R, Donà M, Clementi M (2011): 6q27 subtelomeric deletions: Is there a specific phenotype?, *Am J Med Genet A.*; 155A(5):1213-4.

Roberts SE, Dennis NR, Browne CE, Willatt L, Woods G, Cross I, Jacobs PA, Thomas S (2002): Characterisation of interstitial duplications and triplications of chromosome 15q11-q13, *Hum Genet.*; 110(3):227-34.

Rooms L, Reyniers E, Scheers S, van Luijk R, Wauters J, Van Aerschot L, Callaerts-Vegh Z, D'Hooge R, Mengus G, Davidson I, Courtens W, Kooy RF (2006): TBP as a candidate gene for mental retardation in patients with subtelomeric 6q deletions., *Eur J Hum Genet.*; 14(10):1090-6.

Rosenfeld JA, Coppinger J, Bejjani BA, Girirajan S, Eichler EE, Shaffer LG, Ballif BC (2010): Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications., *J Neurodev Disord.*; 2:26–38.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brøndum-Nielsen K, Scambler PJ (1997): Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study, *J Med Genet*; 34; 798-804.

Sadler TW, Langman J (1998): *Medizinische Embryologie*, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H (2009): Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects., *Genet Med.* (3):139-46.

Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, Chu SH, Moreau MP, Gupta AR, Thomson SA, Mason CE, Bilguvar K, Celestino-Soper PB, Choi M, Crawford EL, Davis L, Wright NR, Dhodapkar RM, DiCola M, DiLullo NM, Fernandez TV, Fielding-Singh V, Fishman DO, Frahm S, Garagaloyan R, Goh GS, Kammela S, Klei L, Lowe JK, Lund SC, McGrew AD, Meyer KA, Moffat WJ, Murdoch JD, O'Roak BJ, Ober GT, Pottenger RS, Raubeson MJ, Song Y, Wang Q, Yaspan BL, Yu TW, Yurkiewicz IR, Beaudet AL, Cantor RM, Curland M, Grice DE, Günel M, Lifton RP, Mane SM, Martin DM, Shaw CA, Sheldon M, Tischfield JA, Walsh CA, Morrow EM, Ledbetter DH, Fombonne E, Lord C, Martin CL, Brooks AI, Sutcliffe JS, Cook EH Jr, Geschwind D, Roeder K, Devlin B, State MW (2011): Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism., *Neuron.* 9; 70(5):863-85.

Sanlaville D, Schluth-Bolard C, Turleau C (2009): Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J Rare Dis.*; 4:4.

Schaaf C, Zschocke J (2008): *Basiswissen Humangenetik*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Schaaf CP, Wiszniewska J, Beaudet AL (2011): Copy number and SNP arrays in clinical diagnostics., *Annu Rev Genomics Hum Genet.*; 12:25-51.

Schaid DJ, Guenther JC, Christensen GB, Hebbiring S, Rosenow C, Hilker CA, McDonnell SK, Cunningham JM, Slager SL, Blute ML, Thibodeau SN (2004): Comparison of microsatellites versus single-nucleotide polymorphisms in a genome linkage screen for prostate cancer-susceptibility Loci., *Am J Hum Genet.*; 75(6):948-65.

Scherer SW, Lee C, Birney E, Altshuler DM, Eichler EE, Carter NP, Hurler ME, Feuk L (2007): Challenges and standards in integrating surveys of structural variation, *Nat Genet.*; 39(7 Suppl):S7-15.

Schmickel RD (1986): Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes., *J Pediatr.*; 109(2):231-41.

Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjöld M (2005): Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH)., *J Med Genet.*, 42(9):699-705.

Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G (2002): Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification., *Nucleic Acids Res*, 30: e57.

Schuffenhauer S, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P, Murken J, Haas OA, Back E, Wolff G, Zabel B, Barisic I, Rauch A, Borochowitz Z, Dallapiccola B, Ross M, Meitinger T (1998): Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2)., *Eur J Hum Genet.*; 6(3):213-25.

Scigliano S, Grégoire MJ, Schmitt M, Jonveaux PH, LeHeup B (2004): Terminal deletion of the long arm of chromosome 10, *Clin Genet.*; 65(4):294-8.

Scott DA, Cooper ML, Stankiewicz P, Patel A, Potocki L, Cheung SW (2005): Congenital diaphragmatic hernia in WAGR syndrome., *Am J Med Genet A.* ; 134(4):430-3.

Scott SA, Cohen N, Brandt T, Toruner G, Desnick RJ, Edelmann L. (2010): Detection of low-level mosaicism and placental mosaicism by oligonucleotide array comparative genomic hybridization., *Genet Med.*; 12(2):85-92.

Sen S. (2000): Aneuploidy and cancer., *Curr Opin Oncol.*; 12(1):82-8.

Seo EJ, Jun KR, Yoo HW, Yoo HK, Lee JO.(2010): [Identification of a novel deletion region in 3q29 microdeletion syndrome by oligonucleotide array comparative genomic hybridization]., *Korean J Lab Med.*; 30(1):70-5.

Shaffer LG, Tommerup N (2005): *ISCN 05, An international System for Human Cytogenetic Nomenclature*, Karger, Basel

Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC (2007): The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future, *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*; 145C(4):335-45.

Shaffer LG, Theisen A, Bejjani BA, Ballif BC, Aylsworth AS, Lim C, McDonald M, Ellison JW, Kostiner D, Saitta S, Shaikh T. (2007): The discovery of microdeletion syndromes in the post-genomic era: review of the methodology and characterization of a new 1q41q42 microdeletion syndrome, *Genet Med.*; 9(9):607-16.

Shaikh TH.(2007): Oligonucleotide arrays for high-resolution analysis of copy number alteration in mental retardation/multiple congenital anomalies, *Genet Med*; 9(9):617-25.

Shao L, Shaw CA, Lu XY, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR, Stankiewicz P, Yatsenko SA, Li Y, Neill S, Pursley AN, Chinault AC, Patel A, Beaudet AL, Lupski JR, Cheung SW (2008): Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. *Am J Med Genet A.*; 146A(17):2242-51.

Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, Cheng Z, Bailey JA, Vallente RU, Pertz LM, Clark RA, Schwartz S, Seagraves R, Oseroff VV, Albertson DG, Pinkel D, Eichler EE (2005): Segmental duplications and copy-number variation in the human genome, *Am J Hum Genet.*, 77(1): 78-88

Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, Cheng Z, Regan R, Hurst JA, Stewart H, Price SM, Blair E, Hennekam RC, Fitzpatrick CA, Seagraves R, Richmond TA, Guiver C, Albertson DG, Pinkel D, Eis PS, Schwartz S, Knight SJ, Eichler EE (2006): Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome, *Nat Genet*; 38(9):1038-42.

Sharp AJ, Itsara A, Cheng Z, Alkan C, Schwartz S, Eichler EE (2007): Optimal design of oligonucleotide microarrays for measurement of DNA copy-number., *Hum. Mol. Genet.* 16, 2770–2779.

Shaw AC, van Balkom ID, Bauer M, Cole TR, Delrue MA, Van Haeringen A, Holmberg E, Knight SJ, Mortier G, Nampoothiri S, Pušeljić S, Zenker M, Cormier-Daire V, Hennekam RC (2010): Phenotype and natural history in Marshall-Smith syndrome, *Am J Med Genet A.*; 152A(11):2714-26.

Shaw-Smith C, Pittman AM, Willatt L, Martin H, Rickman L, Gribble S, Curley R, Cumming S, Dunn C, Kalaitzopoulos D, Porter K, Prigmore E, Krepischi-Santos AC, Varela MC, Koiffmann CP, Lees AJ, Rosenberg C, Firth HV, de Silva R, Carter NP (2006): Microdeletion encompassing

MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability, *Nat Genet*; 38(9):1032-7

Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, Miller KJ, Frazier JA, Silverstein I, Picker J, Weissman L, Raffalli P, Jeste S, Demmer LA, Peters HK, Brewster SJ, Kowalczyk SJ, Rosen-Sheidley B, McGowan C, Duda AW 3rd, Lincoln SA, Lowe KR, Schonwald A, Robbins M, Hisama F, Wolff R, Becker R, Nasir R, Urion DK, Milunsky JM, Rappaport L, Gusella JF, Walsh CA, Wu BL, Miller DT; Autism Consortium Clinical Genetics/DNA Diagnostics Collaboration. (2010): Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders., *Pediatrics*.; 125(4):e727-35.

Shimokawa O, Miyake N, Yoshimura T, Sosonkina N, Harada N, Mizuguchi T, Kondoh S, Kishino T, Ohta T, Remco V, Takashima T, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N, Matsumoto N (2005): Molecular characterization of del(8)(p23.1p23.1) in a case of congenital diaphragmatic hernia, *Am J Med Genet A*. ;136;49-51.

Sidwell RU, Pinson MP, Gibbons B, Byatt SA, Svennevik EC, Hastings RJ, Flynn DM (2000): Pure trisomy 20p resulting from isochromosome formation and whole arm translocation, *J Med Genet*.; 37(6):454-8.

Slavotinek AM (2008): Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays, *Hum Genet*.; 124(1):1-17.

Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK (1999): Monosomy 1p36., *J Med Genet*.; 36(9):657-63.

Shimajima K, Inoue T, Fujii Y, Ohno K, Yamamoto T. (2009): A familial 593-kb microdeletion of 16p11.2 associated with mental retardation and hemivertebrae., *Eur J Med Genet*.; 52(6):433-5.

Shinawi M, Cheung SW (2008): The array CGH and its clinical applications., *Drug Discov Today*.; 13(17-18):760-70

Shinawi M, Liu P, Kang SH, Shen J, Belmont JW, Scott DA, Probst FJ, Craigen WJ, Graham BH, Pursley A, Clark G, Lee J, Proud M, Stocco A, Rodriguez DL, Kozel BA, Sparagana S, Roeder ER, McGrew SG, Kurczynski TW, Allison LJ, Amato S, Savage S, Patel A, Stankiewicz P, Beaudet AL, Cheung SW, Lupski JR. (2010): Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated

with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *J Med Genet.* ; 47(5):332-41.

Shoukier M, Klein N, Auber B, Wickert J, Schröder J, Zoll B, Burfeind P, Bartels I, Alsat E, Lingen M, Grzmil P, Schulze S, Keyser J, Weise D, Borchers M, Hobbiebrunken E, Röbl M, Gärtner J, Brockmann K, Zirn B (2012): Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants?, *Clin Genet.* [Epub ahead of print]

Smith AC, Magenis RE, Elsea SH (2005): Overview of Smith-Magenis syndrome. *J Assoc Genet Technol.*; 31:163–7.

Smith AC, Gropman AL (2010): *Smith-Magenis syndrome*, 3. Auflage, Wiley-Blackwell, New York; 739-767

Speer C, Gahr M (2009): *Pädiatrie*, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg

Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Döhner H, Cremer T, Lichter P (1997): Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances., *Genes Chromosomes Cancer.*, 4:399-407.

South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC, Brothman AR (2008): Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations., *Eur J Hum Genet.*; 16(1):45-52.

Stankiewicz P, Beaudet AL (2007): Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation., *Curr Opin Genet Dev.* ; 17(3):182-92.

Stankiewicz P, Lupski JR (2010): Structural variation in the human genome and its role in disease, *Annu Rev Med.*; 61:437-55.

Stankiewicz P, Pursley AN, Cheung SW (2010): Challenges in clinical interpretation of microduplications detected by array CGH analysis., *Am J Med Genet A.*; 152A(5):1089-100.

Strachan T, Read AP (2005): *Molekulare Humangenetik*, 3. Auflage, Elsevier GmbH, München

Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K (2002): Prevalence estimation of Williams syndrome., *J Child Neurol.*; 17:269–71.

Sullivan KE (2004): The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome., *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 4:505–12.

Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A (2011): Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles., *Hum Reprod.*; 26(7):1768-74.

Teixeira MC, Monteiro CR, Velloso Rde L, Kim CA, Carreiro LR (2010): Behavioral and cognitive phenotype of children and adolescents with Williams-Beuren Syndrome, *Pro Fono*; 22(3):215-20.

Thomas NS, Durkie M, Potts G, Sandford R, Van Zyl B, Youings S, Dennis NR, Jacobs PA (2006): Parental and chromosomal origins of microdeletion and duplication syndromes involving 7 q11.23, 15q11-q13 and 22q11, *Eur. J. Hum. Genet.* 14 (7): 831-7

Thureson AC, Bondeson ML, Edeby C, Ellis P, Langford C, Dumanski JP, Annerén G (2007): Whole-genome array-CGH for detection of submicroscopic chromosomal imbalances in children with mental retardation, *Cytogenet Genome Res.*; 118(1):1-7.

Tönnies H (2002): Modern molecular cytogenetic techniques in genetic diagnostics., *Trends Mol Med.*, 8(6): 246-250

Tucker T, Montpetit A, Chai D, Chan S, Chénier S, Coe BP, Delaney A, Eydoux P, Lam WL, Langlois S, Lemyre E, Marra M, Qian H, Rouleau GA, Vincent D, Michaud JL, Friedman JM (2011): Comparison of genome-wide array genomic hybridization platforms for the detection of copy number variants in idiopathic mental retardation, *BMC Med Genomics.*; 4:25.

Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, Lugtenberg D, Bienvenu T, Jensen LR, Gecz J, Moraine C, Marynen P, Fryns JP, Froyen G (2005): Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males., *Am J Hum Genet*; 77(3):442-53.

Volpi EV, Bridger JM. (2008): FISH glossary: an overview of the fluorescence in situ hybridization technique., *Biotechniques.*; 45(4):385-6, 388, 390 passim.

Wagenstaller J, Spranger S, Lorenz-Depiereux B, Kazmierczak B, Nathrath M, Wahl D, Heye B, Glaser D, Liebscher V, Meitinger T, Strom TM (2007): Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation, *Am J Hum Genet.*; 81(4):768-79.

Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, de Smith AJ, Martinet D, Andersson J, Falchi M, Chen F, Andrieux J, Lobbens S, Delobel B, Stutzmann F, El-Sayed Moustafa JS, Chèvre JC, Lecoœur C, Vatin V, Bouquillon S, Buxton JL, Boute O, Holder-Espinasse M, Cuisset JM, Lemaitre MP, Ambresin AE, Brioschi A, Gaillard M, Giusti V, Fellmann F, Ferrarini A, Hadjikhani N, Champion D, Guilmatre A, Goldenberg A, Calmels N, Mandel JL, Le Caignec C, David A, Isidor B, Cordier MP, Dupuis-Girod S, Labalme A, Sanlaville D, Béri-Dexheimer M, Jonveaux P, Leheup B, Ounap K, Bochukova EG, Henning E, Keogh J, Ellis RJ, Macdermot KD, van Haelst MM, Vincent-Delorme C, Plessis G, Touraine R, Philippe A, Malan V, Mathieu-Dramard M, Chiesa J, Blaumeiser B, Kooy RF, Caiazzo R, Pigeyre M, Balkau B, Sladek R, Bergmann S, Mooser V, Waterworth D, Reymond A, Vollenweider P, Waeber G, Kurg A, Palta P, Esko T, Metspalu A, Nelis M, Elliott P, Hartikainen AL, McCarthy MI, Peltonen L, Carlsson L, Jacobson P, Sjöström L, Huang N, Hurles ME, O'Rahilly S, Farooqi IS, Männik K, Jarvelin MR, Pattou F, Meyre D, Walley AJ, Coin LJ, Blakemore AI, Froguel P, Beckmann JS. (2010): A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2., *Nature.* ; 463(7281):671-5.

Wat MJ, Shchelochkov OA, Holder AM, Breman AM, Dagli A, Bacino C, Scaglia F, Zori RT, Cheung SW, Scott DA, Kang SH (2009): Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia, *Am J Med Genet A.*; 149A(8):1661-77.

Weise A, Mrasek K, Klein E, Mulatinho M, Llerena JC Jr, Hardekopf D, Pekova S, Bhatt S, Kosyakova N, Liehr T (2012): Microdeletion and microduplication syndromes, *J Histochem Cytochem.*; 60(5):346-58.

Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, Saemundsen E, Stefansson H, Ferreira MA, Green T, Platt OS, Ruderfer DM, Walsh CA, Altshuler D, Chakravarti A, Tanzi RE, Stefansson K, Santangelo SL, Gusella JF, Sklar P, Wu BL, Daly MJ (2008): Autism Consortium;

Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism., *N Engl J Med.*; 358:667–75.

Wentzel C, Fernström M, Ohrner Y, Annerén G, Thuresson AC (2008): Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome., *Eur J Med Genet.*; 51(6):501-10.

Wilson HL, Wong AC, Shaw SR, Tse WY, Stapleton GA, Phelan MC, Hu S, Marshall J, McDermid HE (2003): Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms, *J Med Genet.*; 40; 575-84.

Wincent J, Anderlid BM, Lagerberg M, Nordenskjöld M, Schoumans J (2011): High-resolution molecular karyotyping in patients with developmental delay and/or multiple congenital anomalies in a clinical setting, *Clin Genet.*; 79(2):147-57.

Xiang B, Li A, Valentin D, Nowak NJ, Zhao H, Li P (2008): Analytical and clinical validity of whole-genome oligonucleotide array comparative genomic hybridization for pediatric patients with mental retardation and developmental delay, *Am J Med Genet A.*; 146A(15):1942-54.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, Kamatani N, Momma K, Takao A, Nakazawa M, Shimizu N, Matsuoka R (2003): Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome, *Lancet*; 362;1366-73.

Yobb TM, Somerville MJ, Willatt L, Firth HV, Harrison K, MacKenzie J, Gallo N, Morrow BE, Shaffer LG, Babcock M, Chernos J, Bernier F, Sprysak K, Christiansen J, Haase S, Elyas B, Lilley M, Bamforth S, McDermid HE (2005): Microduplication and triplication of 22q11.2: a highly variable syndrome., *Am J Hum Genet.*; 76(5):865-76.

Yu S, Bittel DC, Kibiryeva N, Zwick DL, Cooley LD (2009): Validation of the Agilent 244K oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization platform for clinical cytogenetic diagnosis., *Am J Clin Pathol.*; 132(3):349-60.

Zahir F, Firth HV, Baross A, Delaney AD, Eydoux P, Gibson WT, Langlois S, Martin H, Willatt L, Marra MA, Friedman JM (2007): Novel deletions of 14q11.2 associated with developmental delay, cognitive impairment and similar minor anomalies in three children, *J Med Genet.*; 44(9):556-61.

Zenker M, Rittinger O, Grosse KP, Speicher MR, Kraus J, Rauch A, Trautmann U (2002): Monosomy 1p36--a recently delineated, clinically recognizable syndrome, *Clin Dysmorphol*; 11;43-8.

Zhang F, Potocki L, Sampson JB, Liu P, Sanchez-Valle A, Robbins-Furman P, Navarro AD, Wheeler PG, Spence JE, Brasington CK, Withers MA, Lupski JR (2010): Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated duplications and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLs., *Am J Hum Genet.*; 86(3):462-70.

Zhang ZF, Ruivenkamp C, Staaf J, Zhu H, Barbaro M, Petillo D, Khoo SK, Borg A, Fan YS, Schoumans J (2008): Detection of submicroscopic constitutional chromosome aberrations in clinical diagnostics: a validation of the practical performance of different array platforms, *Eur J Hum Genet.*; 16(7):786-92.

Zweier M, Gregor A, Zweier C, Engels H, Sticht H, Wohlleber E, Bijlsma EK, Holder SE, Zenker M, Rossier E, Grasshoff U, Johnson DS, Robertson L, Firth HV; Cornelia Kraus, Ekici AB, Reis A, Rauch A (2010): Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression, *Hum Mutat.*; 31(6):722-33.

7. Anhang

7.1. Gehäuftes Auftreten einzelner Aberrationen und Abgleich mit in DECIPHER und Unique beschriebenen Mikrodeletionssyndromen und Mikroduplikationssyndromen

Der Abgleich der Daten der vorliegenden Arbeit führte in 13 Fällen zu einer positiven Überschneidung mit den Daten in DECIPHER. Diese Fälle werden im Folgenden beschrieben und mit den vorliegenden Daten verglichen. Desweiteren erfolgte ein Abgleich der Daten dieser Arbeit mit der Datenbank „Unique“ (<http://www.rarechromo.org/forum/DisordersLeaflets.asp>). In Unique werden relevante Daten zu chromosomalen Imbalancen in gesammelter Form als humangenetische Broschüren zur Patienteninformation veröffentlicht. Mittels dieser Informationen konnte bei weiteren 10 Patienten eine präzisere Angabe zu der vorliegenden Imbalance erhalten werden.

Syndrom <i>P1-29: in dieser Arbeit beschriebene Patienten</i>	Phänotyp (Literatur)	Genotyp (Literatur)
1p36 Mikrodeletionssyndrom <i>P1: proportionierter Kleinwuchs, Mikrozephalie, globale EVZ</i>	Mikrozephalie, Brachyzeephalie, Kleinwuchs, EVZ, Hypotonie, faziale Auffälligkeiten (Heilstedt et al., 2003)	Del 1p36
1q21.1 Mikrodeletionssyndrom <i>P2: Kleinwuchs, Mikrozephalie, leichte faziale Anomalien, Fütterungsschwierigkeiten, hohe Stimme</i>	Phänotyp unauffällig bis schwere mentale EVZ, multiple Fehlbildungen, Kleinwuchs, faziale Auffälligkeiten, bei Del Mikrozephalie bei reziproker Dupl makrozephal (Brunetti-Pieri et al., 2008, Mefford et al., 2008)	Del 1q21.1

<p>2q37 Monosomie</p> <p><i>P3</i>: mentale EVZ, faziale Dysmorphien, Finger- und Fußdeformitäten</p>	<p>Mentale Retardierung, faziale Dysmorphien, Verhaltensstörungen, Brachymetaphalangismus (Doherty et al., 2007)</p>	<p>Del 2q37</p>
<p>3q29 Mikroduplikationssyndrom</p> <p><i>P4</i>: Makrosomie, Makrozephalie, faziale Dysmorphien, hyperkinetische Störung</p>	<p>Leichte mentale EVZ, (Lisi et al., 2008, Ballif et al., 2008)</p>	<p>Dupl 3q29</p>
<p>5q14.3 Deletionssyndrom</p> <p><i>P5</i>: Schwere globale EVZ, Mikrozephalie, Corpus callosum Agenesie, Hydrozephalus internus, Pachygyrie</p>	<p>Entwicklungsverzögerung, Hypotonie, Epilepsie, Hirnfehlbildungen, faziale Auffälligkeiten (Nowakowska et al., 2010, Zweier et al., 2010, Carr et al., 2011)</p>	<p>Del 5q14.3</p>
<p>6q26- 6q27 Deletion</p> <p><i>P6</i>: Prenatale Wachstumsstörung, globale EVZ, konnataler Hydrozephalus internus, Epikanthus,</p> <p><i>P7</i>: Mikrozephalie, mentale EVZ, Kleinhirnhypoplasie, Ataxie, faziale Dysmorphien</p>	<p>Anomalien von Hirnstruktur und Größe, epileptische Anfälle, Herzfehler, Entwicklungsverzögerungen (Mosca et al., 2010, Rigon et al., 2011)</p>	<p>Del 6q26- 6q27</p>
<p>Williams- Beuren- Syndrom</p> <p><i>P8</i>: Kleinwuchs, mentale Retardierung, Skoliose</p> <p><i>P9</i>: EVZ (sprachbetont), faziale Anomalien</p>	<p>Faziale Auffälligkeiten, mentale EVZ, Herzfehler, häufig Autismus (Sanders et al., 2011)</p>	<p>Del 7q11.23 (Teixeira, 2010)</p>
<p>8p23.1 Deletionssyndrom</p> <p><i>P10</i>: Mikrozephalie, mentale EVZ, komplexer Herzfehler, faziale Dysmorphien</p>	<p>Herzfehler, Hernie des Diaphragmas, mentale EVZ, Hyperaktivität, Impulsivität (Shimokawa et al., 2005)</p>	<p>Del 8p23.1</p>

<p>8p23 Duplikationssyndrom</p> <p><i>P11</i>: Sprachbetonte EVZ, hypoplastisches Mittelgesicht</p>	<p>Sprachbetonte EVZ, Herzfehler (Barber et al., 2010) ca. 1/64000</p>	<p>Dupl 8p23</p>
<p>10p12.1 Deletion</p> <p><i>P12</i>: Sprachbetonte EVZ, tiefer Ohransatz, Epikanthus, breite Nasenwurzel</p>	<p>Sprachbetonte EVZ, faziale Dismorphien, Verhaltensstörungen (Hyperaktivität, autistische Züge) (Schuffenhauer et al., 1998, Benetti et al., 2009)</p>	<p>Del 10p12</p>
<p>10q26 Deletion</p> <p><i>P13</i>: Proportionierter Kleinwuchs, Mikrozephalie, motorische EVZ, diskreter Epikanthus, angehobene Ohrläppchen, fokale Anfälle, sehr umtrieblich, Cafe' au lait Fleck, Pes planus</p>	<p>Immer motorische EVZ, mentale EVZ (variabel), Hyperaktivität, Kleinwuchs, Strabismus (Irving et al., 2003, Scigliano et al., 2004, Kehrer-Sawatzki et al., 2005)</p>	<p>Del10q26</p>
<p>14q Deletion proximal von 14q22</p> <p><i>P14</i>: Globale EVZ, Hypotonie, TIC's (Del 14q21.1)</p>	<p>Variabler Phänotyp, meist hypoton, Wachstumsverzögerung, mentale EVZ, kleiner Unterkiefer (Kamnasaran et al., 2005, Bisgaard et al., 2006, Zahir et al., 2007)</p>	<p>Del 14q proximal 14q22</p>
<p>15q11q13 Duplikation</p> <p><i>P15</i>: Schwere globale EVZ, nicht spezifizierte epileptische Anfälle, Schwerhörigkeit</p>	<p>Globale EVZ, epileptische Anfälle (mehr als 50% der Patienten), Strabismus, Schwerhörigkeit (Dennis et al., 2006, Battaglia et al., 2008)</p>	<p>Dupl 15q11q13</p>
<p>16p11.2-p12.2 Mikrodeletions-Syndrom</p>	<p>Diskrete faziale Anomalien, mentale EVZ (Ballif et al., 2007,</p>	<p>Del 16.p11.2 – 16p.12.2</p>

<p><i>P16</i>: Arnold- Chiari-Malformation, EVZ</p> <p><i>P17</i>: globale EVZ, Autismus</p>	Hempel et al., 2009)	
<p>Potocki- Lupski- Syndrom</p> <p><i>P18</i>: Kleinwuchs, EVZ, epileptische Affektkrämpfe</p> <p><i>P19</i>: sprachbetonte globale EVZ, muskuläre Hypotonie, auffällige Fazies</p>	Unauffällige Fazies, milde mentale EVZ, Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen, selten Autismus), Kleinwuchs (Potocki et al., 2003)	Dupl 17p11.2 Identisch wie Del bei Smith-Magenis-Syndrom
<p>17q21.3 Mikrodeletionssyndrom</p> <p><i>P20</i>: Kleinwuchs, Mikrozephalie, sprachbetonte globale EVZ, diskrete faziale Anomalien</p> <p><i>P21</i>: Mikrozephalie, ADHS, Schulprobleme</p>	niedriges Geburtsgewicht, neonatale Hypotonie, auffälliges Fütterungsverhalten, oromotorische Dyspraxie, mentale EVZ (Koolen et al., 2008)	Del 17q21.3
<p>20p13 Deletion</p> <p><i>P22</i>: Mentale EVZ, kein Philtrum, Adipositas, verkleinerte Genitalien</p>	Phänotyp variabel, häufig: Mentale EVZ, Wachstumsverzögerung, faziale Dysmorphien (Ravnan et al., 2006)	Del 20p13
<p>20p Duplikation</p> <p><i>P23</i>: Sprachbetonte EVZ, faziale Anomalien (große Ohren, zeltförmiger Mund), Verhaltensauffälligkeiten (Dupl 20p13)</p>	Sprachbetonte EVZ, faziale Anomalien, Zahnanomalien, normales Wachstum (Oppenheimer et al., 2000, Sidwell et al., 2000)	Dupl 20p
<p>Di George Syndrom</p> <p><i>P24</i>: globale EVZ, muskuläre Hypotonie, faziale Dysmorphien, andere Dysmorphien</p>	Herzfehler, Immundefekt, neonatale Hypocalcämie, velopharyngeale Insuffizienz, faziale Dysmorphien,	Del 22q11.2

<i>P25</i> : globale EVZ, muskuläre Hypertonie, Ventrikelseptumdefekt, faziale Dysmorphien, Urachusfistel, cerebrale Bewegungsstörung	Lernschwierigkeiten, Verhaltensstörungen (Ryan et al., 1997)	
22q11 Mikroduplikationssyndrom <i>P26</i> : schwere globale EVZ, Dysmorphien (kurzer Hals, kurze Finger), Anfallsleiden	Mentale (teilweise globale) EVZ, Kleinwuchs, muskuläre Hypotonie (Wentzel et al., 2008)	Dupl 22q11
Phelan- Mc Dermid- Syndrom <i>P27</i> : schwere sprachbetonte globale EVZ, Verhaltensstörung, Regression <i>P28</i> : sprachbetonte globale EVZ, Dysmorphien	Schwere expressive Sprachstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Hypotonie, dezente faziale Auffälligkeiten (Phelan, 2008)	Del 22q13
Xq28- Duplikation <i>P29</i> : proportionierter Kleinwuchs, globale EVZ, Hypotonie, faziale Dysmorphien, offenes Foramen ovale, Brown-Syndrom (Motilitätsstörung des linken Auges), chronische Otitis media, chronische Obstipation	Sprachbetonte schwere mentale Retardierung, schwere muskuläre Hypotonie, rezidivierende schwere Infektionen (Van Esch et al., 2005)	Dupl Xq28 (0,4-0,8 Mb) (Van Esch et al., 2005)

Tab. 18.: In Spalte 1 sind 29 verschiedene in dieser Arbeit untersuchte Patienten mit *P1-P29* nummeriert und einem vermuteten Syndrom zugeordnet; In Spalte 2 werden wichtige klinische Symptome zu diesen Syndromen entsprechend der aktuellen Literatur aufgezeigt; In Spalte 3 werden Informationen zum Genotyp, wie vermuteter Locus und Ausdehnung der Imbalance beschrieben; EVZ = Entwicklungsverzögerung

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Reiner Siebert möchte ich für die Bereitstellung des interessanten Themas herzlich danken. Zudem verdanke ich Ihm zahlreiche anregende Ideen und jede Menge Unterstützung bei der korrekten Umsetzung und Niederschrift dieser Arbeit. Sein kompetenter Rat kam mir hierbei durchweg zugute.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. Susanne Bens. Jederzeit stand Sie mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite. Ihre außerordentlich wertvolle Unterstützung und wegweisenden, sachkundigen Ideen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Großer Dank gebührt auch Frau Dr. med. Almuth Caliebe für die unkomplizierte und zügige Hilfe bei aufkommenden Fragen. Ihre professionelle Hilfe bei der Literaturrecherche und die Korrektur dieser Dissertation erleichterten die Fertigstellung ungemein.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Hansjörg Plendl, der mir mit zahlreichen Tipps die Arbeit am Computer und damit die Auswertung der Daten erleichterte.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben:

Ein ganz großer Dank gebührt meiner Familie, meinen Eltern, Dr. Andreas Sporns und Steffi Sporns, die mich jederzeit, nicht nur im Rahmen dieser Doktorarbeit, sondern auch im Studium und sonstigen Lebensbereichen voll und ganz unterstützen. Ein besonderer Dank gilt auch meinem lieben Bruder Robert Sporns, der mir mit seiner unaufgeregten und sachlichen Art, sowie mit seiner Freundschaft sehr viel bedeutet. Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin Kim Garnier, die mich im täglichen Zusammenleben ertragen muss und mich dabei großartig unterstützt.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Peter Bernhard Sporns
Geburtsdatum: 25.10.1985
Geburtsort: Schwerin
Eltern: Dr. med. Andreas Sporns
Steffi Sporns
Geschwister: Robert Sporns
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1992-1996: Grundschule Erich Kästner, Schwerin
1996-2005: Sportgymnasium Schwerin
Abschluss: Abitur (1,8)

Zivildienst:

2005-2006: Arbeit als Co-Worker in der Betreuung von autistischen Kindern in Bristol/England

Studium der Humanmedizin:

2006-2009: Georg-August Universität Göttingen
Oktober 2008: 1. Staatsexamen (Note: Sehr Gut)
2009-2013: Christian-Albrechts Universität Kiel

Praktisches Jahr:

Februar 2012 Innere Medizin (Concord Repatriation General Hospital, Sydney/Australien)

April 2012 Innere Medizin (Diako Flensburg)

Juni 2012 Chirurgie (Diako Flensburg)

Oktober 2012 Neurochirurgie (UK-SH Kiel)

Juni 2013: 2. Staatsexamen (Note: Sehr Gut)

Assistenzarztausbildung:

Seit 1.12.2013 Universitätsklinikum Münster - Institut für
Klinische Radiologie