

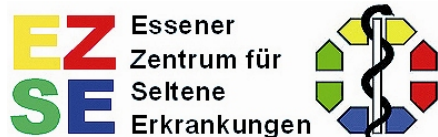
# Syndromtag • Klinische Genetik

Akademie Humangenetik  
eine Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.

## Syndromtag 2013

27. - 28. September, Essen

# FACE – das Gesicht als Schlüssel zur Syndromdiagnose



### **Tagungsleitung**

Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Essen  
Universität Duisburg-Essen  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen  
[humangenetik@uni-due.de](mailto:humangenetik@uni-due.de)

### **Tagungsort**

Audimax  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
45122 Essen

### **Tagungsorganisation**

Dr. Christine Scholz  
Deutsche Gesellschaft  
für Humangenetik e. V.  
Inselkammerstraße 5  
82008 München-Unterhaching  
[organisation@gfhev.de](mailto:organisation@gfhev.de)

### **Informationen**

[www.syndromtag.de](http://www.syndromtag.de)

### **Anfahrt**

Vom Hauptbahnhof aus erreichen Sie das Universitätsklinikum Essen mit der U17 Richtung Margarethenhöhe (Haltestelle Holsterhauser Platz) oder mit der Straßenbahnlinie 106, die am Haupteingang des Klinikumgeländes hält (Haltestelle Klinikum). Neben dem Haupteingang an der Hufelandstraße befindet sich ein Taxistand. Parkmöglichkeiten auf dem Gelände des Universitätsklinikums bestehen in gebührenpflichtigen Parkhäusern.

### **Wir danken den Sponsoren und Spendern für die freundliche Unterstützung des Syndromtags 2013**

BioMarin Europe LTD, Frankfurt  
Illumina GmbH, München  
MetaSystems GmbH, Altlußheim  
Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns sehr, Sie zum Syndromtag 2013 „FACE – das Gesicht als Schlüssel zur Syndromdiagnose“ in Essen begrüßen zu dürfen. Das Thema sind Seltene Erkrankungen, die mit kraniofazialen Fehlbildungen einhergehen.

Für den Abendvortrag konnten wir Frau Professor Dian Donnai, Professor of Medical Genetics, University of Manchester, gewinnen. Sie ist eine ausgewiesene Expertin auf diesem Gebiet. Das Thema des Syndromtags ist mit dem Standort Essen eng verknüpft. Zum einen wurde das Essener Zentrum für Seltene Erkrankungen (EZSE) Ende 2012 gegründet, dessen Schwerpunkt u. a. in der Versorgung von Menschen mit syndromalen Krankheitsbildern liegt. Hier arbeiten die Kinderklinik, die HNO-Klinik, das Institut für Humangenetik und andere Abteilungen des Universitätsklinikums Essen seit Jahren eng zusammen. Zum anderen werden vom BMBF geförderte Teilprojekte im E-Rare-Projekt CRANIRARE und im nationalen Projekt FACE (Forschungsverbund für ausgewählte kraniofaziale Entwicklungsstörungen) in Essen durchgeführt.

Neben einer Vorstellung des FACE-Konsortiums durch den Koordinator, Herrn Professor Bernhard Zabel, wird es wissenschaftliche Vorträge der einzelnen Projektleiter zu unterschiedlichen Aspekten von kraniofazialen Fehlbildungen geben. Eine Sitzung am Samstag wird sich nicht nur mit therapeutischen Optionen beschäftigen, sondern auch einen Einblick in die Sicht der Betroffenen geben. Wir freuen uns, dass sich neben der Achse-Lotsin, Frau Dr. Christine Mundlos, auch Vertreter der Selbsthilfegruppen aktiv am Programm beteiligen.

Wir hoffen, Sie im September in Essen begrüßen zu dürfen.

Ihre

*Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek*

*Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Horsthemke*

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen

---

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich darf Sie herzlich zum jährlichen Syndromtag, der in diesem Jahr zum ersten Mal in Essen stattfindet, begrüßen. Nach der Gründung des Zentrums für Seltene Erkrankungen Essen im November 2012 ist es uns eine besondere Freude, Gastgeber eines Syndromtags zu diesem Themengebiet zu sein. Ich wünsche allen Beteiligten viel Erfolg, einen gewinnbringenden Wissensaustausch sowie interessante Gespräche.

Mit freundlichen Grüßen

*Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. Eckhard Nagel*

Ärztlicher Direktor

## Freitag, 27. September 2013

17:00 **Begrüßung** durch Dagmar Wieczorek, Bernhard Horsthemke, Eckhard Nagel

17:30 **Festvortrag** von Dian Donnai „New insights into craniofacial phenotypes“

18:30 **Frank-Majewski-Preisträger** Vortrag von Guntram Borck

19:30 **Abendessen im Hülsmannshof, Essen**

## Samstag, 28. September 2013

### 08:30 FACE I

B. Zabel: Das FACE-Konsortium

E. Lausch: Ziliäre Signalwege bei kraniofazialen Entwicklungsstörungen

D. Wieczorek: Mandibulo- und akrofaziale Dysostosen – neue Erkenntnisse

B. Wollnik: Spannende klinische und molekulare Aspekte des Kabuki-Syndroms

10:30 **Kaffeepause**

### 11:00 FACE II

S. Mundlos: Strukturelle Varianten und deren Detektion bei angeborenen Fehlbildungen

E. Klopocki: Tiermodelle für kraniofaziale Fehlbildungen

C. Poets: Die Pierre-Robin-Sequenz – Epidemiologie und Therapiekonzepte

12:30 **Mittagessen**

### 13:15 Sicht der Betroffenen und Therapieoptionen

C. Mundlos: Umgang mit seltenen Erkrankungen – die ersten fünf Jahre als Achse-Lotsin

Julia: Bericht einer jungen Frau

T. Schall: Appearance-Forschung und Entwicklungs- und Persönlichkeitspsychologie bei kraniofazialen Fehlbildungen – Beratungskonzept der psychologischen Beratungspraxis face-up

D. Arweiler-Harbeck: Indikation zur Cochlea-Implantation bei Kindern mit syndromalen Erkrankungen

W. Schupp: Therapie von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten bei syndromalen Erkrankungen

S. Lutz: Auf den Inhalt kommt es an – Sinnvolle Entwicklungsdiagnostik bei Kindern mit syndromalen Krankheitsbildern

15:15 **Kaffeepause**

15:45 **Seltene gelöste und ungelöste Fälle** (aus angemeldeten Abstracts)

16:30 **Schlussworte**

PD Dr. med. Diana Arweiler-Harbeck  
Hals-Nasen-Ohrenklinik, Universitätsklinikum Essen  
diana.arweiler-harbeck@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Dian Donnai  
Manchester Academic Health Science Centre,  
University of Manchester  
dian.donnai@cmft.nhs.uk

Julia  
Netzwerk Goldenhar-Syndrom und Ohrmuscheldysplasie e.V.  
www.goldenhar.de

Prof. Dr. rer. nat. Eva Klopocki  
Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Würzburg  
eva.klopocki@uni-wuerzburg.de

PD Dr. med. Ekkehart Lausch  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinikum Freiburg  
ekkehart.lausch@uniklinik-freiburg.de

Dr. med. Sören Lutz  
Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen  
soeren.lutz@uk-essen.de

Dr. med. Christine Mundlos  
ACHSE, Charité Berlin  
christine.mundlos@achse-online.de

Prof. Dr. med. Stefan Mundlos  
Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik,  
Charité Berlin  
stefan.mundlos@charite.de

Prof. Dr. med. Christian-F. Poets  
Neonatologie, Universitätsklinikum Tübingen  
christian-f.poets@med.uni-tuebingen.de

Dipl.-Psych. Thomas Schall  
Psychologische Beratungspraxis face-up, Köln  
beratungspraxis.face-up@gmx.de

Dr. Dr. med. Wiebke Schupp  
Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Uniklinikum Freiburg  
wiebke.schupp@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Bernd Wollnik  
Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Köln  
b.wollnik@uni-koeln.de

Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek  
Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen  
dagmar.wieczorek@uni-due.de

Prof. Dr.med. Bernhard Zabel  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinikum Freiburg  
bernhard.zabel@uniklinik-freiburg.de

**Dr. med. Guntram Borck**

2005: Promotion zum Dr. med. an der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zum Thema: "Molekulargenetische Analyse des SLC26A4-Gens bei Patienten mit Pendred-Syndrom". 2007 Promotion zum französischen PhD an der Université Paris Descartes zum Thema: "Syndrome mit mentaler Retardierung und Mikrozephalie: Ein Beitrag zur genetischen Einordnung und zur Etablierung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen".

2003 - 2007 Tätigkeit als Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Genetik, INSERM U781, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (Prof. Dr. A. Munnich); 2008 - 2011 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Humangenetik, Universität zu Köln (AG Prof. Dr. C. Kubisch); seit Mai 2011 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Humangenetik, Universität Ulm (Prof. Dr. C. Kubisch).

Institut für Humangenetik  
Universität Ulm  
Albert-Einstein-Allee 11 (M25)  
89081 Ulm  
Tel.: 0731 – 500 65401  
guntram.borck@uni-ulm.de

**Der Frank-Majewski-Preis wird verliehen für die Arbeit****Deficiency for the Ubiquitin Ligase UBE3B in a Blepharophimosis-Ptosis-Intellectual-Disability Syndrome**

Lina Basel-Vanagaite, Bruno Dallapiccola, Ramiro Ramirez-Solis, Alexandra Segref, Holger Thiele, Andrew Edwards, Mark J. Arends, Xavier Miro, Jacqueline K. White, Julie Desir, Marc Abramowicz, Maria Lisa Dentici, Francesca Lepri, Kay Hofmann, Adi Har-Zahav, Edward Ryder, Natasha A. Karp, Jeanne Estabel, Anna-Karin B. Gerdin, Christine Podrini, Neil J. Ingham, Janine Altmüller, Gudrun Nürnberg, Peter Frommolt, Sonia Abdelhak, Metsada Pasmanik-Chor, Osnat Konen, Richard I. Kelley, Mordechai Shohat, Peter Nürnberg, Jonathan Flint, Karen P. Steel, Thorsten Hoppe, Christian Kubisch, David J. Adams, and Guntram Borck

**The American Journal of Human Genetics 91, 998–1010, December 7, 2012**

Syndrome mit mentaler Retardierung und Blepharophimose (Ohdo-like Syndrome oder blepharophimosis mental retardation [BMR] syndromes) stellen eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe dar, deren genetische Ursachen bis 2011 weitgehend unbekannt waren. In der Folge wurden Mutationen von KAT6B als Ursache der Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson-Form und von MED12 als Ursache des X-chromosomalen Ohdo-Syndroms beschrieben. Wir haben ein neues autosomal-rezessives Syndrom aus dem BMR-Spektrum identifiziert, das neben einer fazialen Dismorphie durch Entwicklungsverzögerung und schwere geistige Retardierung, Kleinwuchs und Auffälligkeiten im Cholesterinstoffwechsel gekennzeichnet ist. Betroffene Kinder haben eine Blepharophimose mit oder ohne Ptose, einen Epikanthus sowie eine charakteristische Form der Augenbrauen, Nase und Ohren. Mittels Exomsequenzierung konnten wir biallelische UBE3B-Mutationen als Ursache dieses Syndroms bei drei unabhängigen Familien identifizieren. UBE3B kodiert eine funktionell nicht näher charakterisierte E3-Ubiquitinligase, die interessanterweise ein enges Paralog der bei Patienten mit Angelman-Syndrom mutierten UBE3A-Ligase ist. Untersuchungen an Tiermodellen bestätigten die kausale Rolle von UBE3B im BMR-Syndrom. Seit der Veröffentlichung unserer Arbeit haben wir weitere UBE3B-Mutationen bei Patienten aus vier neuen Familien identifiziert, u.a. bei Geschwistern mit der klinischen Diagnose eines Toriello-Carey-Syndroms und dem Indexpatienten mit Buntinx-Majewski-Syndrom. Unabhängig wurden von einer anderen Arbeitsgruppe UBE3B-Mutationen bei Patienten mit dem 1971 von Kaufman erstbeschriebenen okulozerebrofazialen Syndrom beschrieben. Zusammenfassend konnten wir mit UBE3B ein Gen identifizieren, das bei mehreren Syndromen mit charakteristischen und z. T. überlappenden fazialen Charakteristika und schwerer geistiger Behinderung mutiert ist und das die Bedeutung einer fehlerhaften Ubiquitinierung für Morphogenese und neuronale Entwicklung weiter bestätigt.

## New Insights into craniofacial phenotypes

Dian Donnai

Analysis of patients with craniofacial phenotypes is increasingly technology driven from 3D imaging to whole exome sequencing. However it must not be forgotten that a diagnostic or research episode begins with a patient consultation and the clinician's brain is highly tuned to subtle differences in phenotype and such observations can be a crucial part of the process. In addition, when technological investigations are complete, these must be interpreted in a clinical context and communicated back to the patient.

Before the technology was available to investigate the molecular mechanisms underlying various craniofacial phenotypes skilled clinicians had sorted patients and syndromes into 'syndrome families' based on pattern recognition and in time these observations have been validated by discovery of specific mutations involving the same or related genes in these families or networks of related genes. Jürgen Spranger was an early proponent of this 'grouping' approach and accurately predicted 'families' of skeletal dysplasias. Many other syndrome families have now been delineated and discovery of a gene mutation in one disorder can identify good candidate genes for other syndromes in the family through knowledge of molecular networks.

In reviewing the field I will discuss and describe previous and current research from our centre to illustrate the process from clinical delineation to gene discovery and functional analysis. I will also discuss the topic of how to interpret results from large scale next generation sequencing studies and how these should be interpreted when mutations in genes usually associated with distinct syndromes are found in patients with much milder or non-specific phenotypes. This issue has significant clinical and counselling implications.

## Das FACE Konsortium

Bernhard Zabel

FACE steht für den Forschungsverbund ausgewählter craniofacialer Entwicklungsstörungen. Gegenstand dieses Netzwerks sind komplexe, syndromale Krankheitsbilder, die mit Auffälligkeiten des Schädels, der Gesichts- und der Halsregion einhergehen. Hier zu nennen sind die Kraniosynostosen sowie Krankheitsbilder, die als Folge von Störungen der Derivate der ersten beiden Kiemenbögen (u.a. das Okulo-Aurikulo-Vertebrale (OAVS) / Goldenhar Syndrom-Spektrum) entstehen. Bei FACE geht es konkret um die Organisation einer interdisziplinären Betreuung der betroffenen Patienten und ihrer Familien unter Einbeziehung der Selbsthilfegruppen. Verbunden mit diesem Vorgehen ist die eindeutige Diagnosestellung für die Krankheitsbilder u.a. mit Hilfe umfassender molekulargenetischer Analysen, was auch die Identifizierung neuer Gene bedeutet, die den Erkrankungen zugrunde liegen. Mittelfristig ist nach Aufklärung der betroffenen Signalwege im Rahmen der FACE-Grundlagenforschung auch mit neuen Therapieansätzen zu rechnen. Alle Krankheitsbilder des FACE Verbundes gehören zur Gruppe der sehr seltenen Erkrankungen, deren Versorgung häufig problematisch ist, da Erfahrungen im Umgang mit dem entsprechenden Krankheitsbildern limitiert sind. Deshalb ist es von besonderer Bedeutung, dass z.B. vom Partner in Tübingen eine kraniofaziale Erkrankungsgruppe (Pierre-Robin-Sequenz) besonders erfasst und einer speziellen Therapie zugeführt wird, die eine schonende Alternative zu den international propagierten aggressiven operativen Verfahren darstellt. Die Einrichtung von Zentren für seltene Erkrankungen mit Spezialisierung auf bestimmte Krankheitsgruppen soll zur besseren Versorgung der Patienten beitragen. Auf die FACE-Krankheitsbilder haben sich die Universitäten mit Zentren für seltene Erkrankungen in Freiburg, Essen, Tübingen, Köln und Berlin spezialisiert, die alle Partner im FACE-Verbund sind. Die Startphase dieses neuen Forschungsverbundes wurde dazu verwendet, die strukturellen Voraussetzungen zu schaffen und mit der Bearbeitung erster Forschungsvorhaben zu beginnen. Zu den organisatorischen Errungenschaften gehört die Etablierung einer Homepage ([www.facerare.org](http://www.facerare.org)), eines Facebook links und die Vorbereitung des aktuellen Syndromtags in Essen ([www.syndromtag.de](http://www.syndromtag.de)), bei dem wir die Gelegenheit haben, die einzelnen Projekte des FACE-Konsortiums der Öffentlichkeit vorzustellen und die Kontakte zu den Selbsthilfegruppen fester zu knüpfen, indem wir mit ihnen die Aufgaben des FACE-Support-Centers diskutieren und indem wir Betroffene und Patientenvertreter für die Gremien unseres FACE-Verbundes gewinnen wollen.

## Ziliäre Signalwege bei kraniofazialen Entwicklungsstörungen

### Ekkehart Lausch

Die Morphogenese des Schädels und Gesichts hängt entscheidend von der Entwicklung der kranialen und fazialen Knochen ab. Regulationswege der Knorpel- und Knochenbildung sind daher für die Pathogenese kraniofazialer Fehlbildungen von zentraler Bedeutung. Angeborene Störungen der Zilienfunktion zeigen zum Einen oft eine gestörte Skelettentwicklung, zum Anderen fast immer kraniofaziale Dysmorphien. Die Analyse Zilium-abhängiger Signalwege bei kraniofazialen Ziliopathien scheint daher ein Erfolg versprechender Ansatz, neue Erkenntnisse über kraniofaziale Entwicklung und Skelettentwicklung zu gewinnen. Durch die klinische Abgrenzung neuer kraniofazialer Ziliopathien und ihre molekulare Aufklärung durch gesamtgenomische Analysen wurden neue Krankheits-assoziierte Gene dieser Erkrankungsgruppen identifiziert. Die umfassende funktionelle Untersuchung der Faktoren *in vitro* und im Tiermodell wird direkt zum Verständnis der Zilienfunktion bei Skelettentwicklung und Morphogenese beitragen. Die Aufklärung der molekularen Pathogenese kraniofazialer Ziliopathien ist aber langfristig auch die Basis für die Entwicklung gezielter nicht-chirurgischer Therapieansätze.

## Mandibulo- und akrofaziale Dysostosen – neue Erkenntnisse

### Dagmar Wiczorek

Die humanen fazialen Dysostosen lassen sich in die mandibulo-fazialen Dysostosen (MFD) ohne Auffälligkeiten der Extremitäten und in die akrofazialen Dysostosen (AFD) mit Anomalien der Extremitäten einteilen. Beide Gruppen sind charakterisiert durch eine Hypoplasie der fazialen Strukturen, die sich aus den Strukturen des ersten und zweiten Kiemenbogens entwickeln.

Die am besten bekannte MFD ist das Franceschetti-Syndrom, eine monogene Erkrankung, die durch Mutationen in den Genen TCOF1, POLR1D or POLR1C verursacht wird. Diese Gene sind involviert in die rRNA-Transkription. Die MFD mit Mikrozephalie ist eine andere häufige MFD. Die Haploinsuffizienz einer GTPase, die vom EF-TUD2-Gen kodiert wird, wurde bei diesen Patienten als ursächlich identifiziert. Interessanterweise ist das klinische Spektrum sehr viel breiter als ursprünglich angenommen. Andere MFDs wie die MFD Typ Toriello oder das Burn-McKeown-Syndrom sind deutlich seltener. Die Ursache konnte für diese Entitäten noch nicht identifiziert werden.

AFDs lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: i) AFDs mit postaxialen Extremitätendefekten, z.B. das Miller-Syndrom, und ii) AFDs mit präaxialer Extremitätenbeteiligung, z.B. das Nager-Syndrom. Das Miller-Syndrom wird durch Mutationen im DHODH-Gen verursacht. Dieses Gen ist in den Pyrimidin-Biosynthese-Signalweg involviert. Haploinsuffizienz von SF3B4, einer Komponente des prä-mRNA Spleißosomen-Komplex, führt zum Nager-Syndrom.

Das Okulo-Aurikulo-Vertebrale Spektrum (OAVS)/Goldenhar-Syndrom wird auch als otomandibuläre Dysostose bezeichnet. Auch hier sind Strukturen des ersten und zweiten Kiemenbogens betroffen. Das klinische Spektrum ist breit mit Fehlbildungen der Ohren, Augen und der Mandibula. Bei den meisten Patienten liegen die Auffälligkeiten im Gegensatz zu den MFDs and AFDs asymmetrisch vor. Ursächliche Gene sind noch nicht bekannt.

## Spannende klinische und molekulare Aspekte des Kabuki-Syndroms

### Bernd Wollnik

Das Kabuki-Syndrom gehört zu den klassischen angeborenen Fehlbildungssyndromen und ist durch typische kraniofaziale Auffälligkeiten (u. a. Mikrozephalie, lange Lidachsen, hohe und bogige Augenbrauen, eingesunkene Nasenspitze, große Ohren), geistige Behinderung, Kleinwuchs sowie Fehlbildungen von Herz und Niere charakterisiert. Die Identifizierung von *de novo* dominanten Mutationen im *KMT2D* (*MLL2*) Gen als molekulare Ursache des Kabuki Syndroms hat erstmalig Einblicke in die Pathogenese der Erkrankung geliefert. In etwa 50% der Patienten mit der Verdachtsdiagnose Kabuki-Syndrome werden kausale Mutationen in *KMT2D* gefunden. Wesentlich seltener führen Mutationen im X-chromosomalen Gen *KDM6A* zum Kabuki-Syndrom. Die genetische Aufarbeitung großer Patientenkohorten hat spannende klinische und molekulare Aspekte des Kabuki-Syndroms hervorgebracht und



neueste wissenschaftliche Erkenntnisse weisen darauf hin, dass es weitere ursächliche Gene für das Kabuki-Syndrom gibt.

## Tiermodelle für kraniofaziale Fehlbildungen

Eva Klopocki

Tiermodelle werden in der medizinischen Forschung seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt. Im Bereich der humangenetischen Forschung kommen vor allem solche Tiermodelle zum Einsatz, die ganz oder zumindest teilweise, beim Menschen bekannte Syndrome simulieren. Die meisten angeborenen Fehlbildungen und Syndrome sind auf Störungen während der Embryonalentwicklung zurückzuführen. Die Modelle erlauben, im Gegensatz zu *in vitro* Analysen, die Untersuchung von diesen komplexen Prozessen an einem gesamten Organismus vom Embryonalstadium bis zum adulten Tier.

In den letzten 20 Jahren wurden vor allem durch Sequenzierung die molekularen Grundlagen (Mutationen) für einige syndromale und nicht-syndromale kraniofaziale Fehlbildungen entdeckt. Die Implementierung von neuen Technologien wie Array-CGH und *next generation sequencing* im Rahmen von Forschungsprojekten, wie dem FACE Verbund, wird weitere, bisher unbekannte genetische Veränderungen in Patienten identifizieren, die in geeigneten *in vitro* und *in vivo* Modellen funktionell charakterisiert werden müssen. Da es in der kraniofazialen Entwicklung und den beteiligten Signalwegen Ähnlichkeiten zwischen dem Menschen und anderen Vertebraten gibt, sind Tiermodelle ideal, um die Ätiologie der Fehlbildungen zu verstehen und die Auswirkungen bekannter und neu entdeckter Mutationen während der Embryonalentwicklung zu untersuchen. Darüber hinaus können mit Hilfe von Modellorganismen die grundlegenden Prozesse und Signalnetzwerke in der normalen Entwicklung analysiert werden.

Derzeit werden neben der Maus auch Hühnchen, Frosch und Zebrafisch als Modellorganismen verwendet. Durch die Möglichkeiten der gezielten Manipulation von Genen z.B. durch das Einbringen von Mutationen, das Ausschalten (knock-out/knockdown) oder die Aktivierung von Genen in bestimmten Zellen/Geweben, können die komplexen Strukturen und Mechanismen bei der Schädelentwicklung untersucht werden. Die aktuell verfügbaren Techniken, Beispiele für deren Anwendung und bereits etablierte Tiermodelle für verschiedene kraniofaziale Fehlbildungen, wie Kraniosynostosen oder Lippenkiefergaumenspalten, werden im Vortrag vorgestellt.

Neue Erkenntnisse basierend sowohl auf der Untersuchung von Patienten, als auch auf der Arbeit mit Tiermodellen, stellen die Grundlage für zukünftige Entwicklungen im Bereich Diagnostik und Therapie dar. Erste Ansätze für pharmakologische und molekulare Therapien von Kraniosynostosen wurden im Mausmodell erfolgreich getestet. Somit steht zu erwarten, dass, nicht zuletzt durch den Einsatz von Tiermodellen, die bisher primär chirurgische Behandlung von kraniofazialen Fehlbildungen durch neue, weniger invasive, biologisch basierte therapeutische Strategien ergänzt und möglicherweise ersetzt werden kann.

## Möglichkeiten der Behandlung von Atem- und Ernährungsstörungen bei Säuglingen mit Robin-Sequenz

Christian F. Poets

Die Robin-Sequenz (RS) besteht aus der Trias Glossoptose, Unterkieferrücklage und Atemnot; in ca. 60-70% besteht zusätzlich eine Gaumenspalte. In der Hälfte der Fälle tritt die RS in Verbindung mit weiteren syndromalen Fehlbildungen auf. Hauptproblem ist neben der obstruktiven Atemstörung eine Fütter- bzw. Ernährungsstörung, so dass etwa die Hälfte der Patienten eine Gastro- bzw. Tracheostomie benötigt. Dieser Vortrag fokussiert auf therapeutischen Konzepten zur Beeinflussung dieser beiden Störungen.

Üblicherweise wird zunächst versucht, die Atemstörung über eine Bauchlagerung zu bessern; deren Wirksamkeit wurde aber nie überprüft, zudem ist sie mit einem erhöhten Kindstod-Risiko assoziiert. Weitere Behandlungsoptionen reichen vom nasopharyngealen Atemweg über Glossopexie und Unterkiefer-Drahtextension bis hin zu Unterkieferdistraktion und Tracheostomie. Einige dieser Verfahren zeichnen sich durch hohe Invasivität aus oder ihre Wirksamkeit wurde nur vereinzelt durch Polysomnographien bzw. mittels eines randomisierten Studiendesigns überprüft.

An unserem Zentrum wurde eine wenig invasive Alternative zur Therapie der RS entwickelt, die sog. Tübinger Atmungsplatte. Bei dieser Gaumenplatte sorgt ein pharyngealer Sporn dafür, dass die Zunge (und damit der Unterkiefer) durch sanften

Druck nach vorn verlagert wird. In einer randomisierten Crossover-Studie führte sie zu einem Abfall des gemischt-obstruktiven Apnoe-Index von 13,8 auf 3,8/h innerhalb von 48 Std. nach Therapiebeginn, während er in der Kontrollphase unverändert blieb. Bis 3 Monate nach Entlassung war dieser Index bis auf 1,2 (Spannweite 0,7-2,2) abgefallen und hatte sich damit bei allen Kindern normalisiert. Alle Patienten konnten bis zur Entlassung selbständig trinken und zeigten darunter eine normale Gewichtszunahme (im Mittel 24g/kg/d).

Grundsätzlich sollten sich Therapieverfahren für die RS an einer objektiven Überprüfung der obstruktiven Atemstörung und Gewichtszunahme orientieren. Möglichst wenig invasive Therapieverfahren sollten stärker exploriert werden.

### **Julia: Bericht einer jungen Frau**

Neben einer Übersicht über meinen Lebenslauf möchte ich meine Erfahrungen mit dem Goldenhar-Syndrom in Beziehung zu meiner Familie, Ärzten und meinem eigenen Werdegang aufzeigen. Besonders werde ich die Bedeutung der Selbsthilfegruppe „Netzwerk Goldenhar-Syndrom und Ohrmuscheldysplasie e.V.“ und meinen Weg zur Entscheidung zur Operation hervorheben.

### **Appearance-Forschung und Entwicklungs- und Persönlichkeitspsychologie bei kraniofazialen Fehlbildungen – Beratungskonzept der psychologischen Beratungspraxis face-up**

Thomas Schall

Im Zusammenhang mit kraniofazialen Fehlbildungen kommt der psychosozialen Beratung meist dann eine Schlüsselstellung zu, wenn es um die Bewältigung von Selbstwertkonflikten, Umgang mit Teasing, Mobbing oder Ausschluss erleben geht. Der psychosozialen Beratung, die auf die speziellen Bedürfnisse und Fragen von Menschen mit sichtbaren oder unüblichen Unterschieden, kommt zugleich im Kontext medizinischer Behandlungen u.U. eine besondere Bedeutung zu, wenn es darum geht, die damit verbundenen Herausforderungen zu meistern oder realistisch einzuschätzen. Die psychologische Beratungsstelle face-up versteht sich als Hilfestellung für Menschen mit sichtbaren Unterschieden, die ihnen hilft, die damit verbundenen Herausforderungen zu meistern, vorhandene Ressourcen zu stärken und den Umgang mit den Herausforderungen des Alltags effektiver zu gestalten. Die Appearance-Forschung zeigt dabei hochpotente Ansätze und Schlussfolgerungen, die sich bislang als sehr effektiv erwiesen haben und kurz vorgestellt werden.

### **Indikation zur Cochlea Implantation bei Kindern mit syndromaler Innenohrschwerhörigkeit**

Diana Arweiler-Harbeck, Sandra Janeschik, Heike Bagus, Patrick Munder, Judith Arnolds

Eine an Taubheit grenzende Innenohrschwerhörigkeit hereditärer Ursache (25%) bei Kindern ist in ca. 30% der Fälle syndromal bedingt. Bedingt durch die Implementierung des Neugeborenenhörscreenings wird häufig zunächst die Diagnose der Innenohrschwerhörigkeit gestellt und erst im Gefolge die der vergesellschafteten Begleitsymptome. Die operative und rehabilitative Versorgung dieser Kinder stellt für das Cochlea Implant Team nicht nur bedingt durch anatomische Anomalien sondern auch durch z.B. die Beeinträchtigung weiterer Sinnesorgane sowie kognitive Defizite eine besondere Herausforderung dar.

Die Patientendaten von 293 an der HNO-Universitätsklinik Essen im Alter zwischen 10 Monaten und 18 Jahren implantierten Kindern wurden anhand der vorliegenden pädiatrischen, hals-nasen-ohrenärztlichen, radiologischen und humangenetischen Befunden aufgearbeitet und in Abhängigkeit von der Ursache der Hörstörung sowie der postoperativen Hörentwicklung ausgewertet.

Von 293 an der HNO-Universitätsklinik Essen implantierten Kindern konnte in 52% der Fälle eine Ursache für die Innenohrschwerhörigkeit gefunden werden. 48% litten an einer genetisch bedingten Innenohrschwerhörigkeit. Hiervon waren 10% syndromaler Ursache (Usher Syndrom, Large Vestibular Aqueduct Syndrom, BOR Syndrom, CHARGE Syndrom, Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom, Pendred-Syndrom, Waardenburg-Syndrom), 22% bedingt durch Konsanguinität und 11% bedingt durch

Connexin 26 Mutationen. Hinzu kam ein Anteil von 20% mit Felsenbeinanomalien unbekannter Ursache.

Alle Kinder zeigten eine deutliche Verbesserung ihres Hörvermögens bedingt durch die Implantation. Kinder mit Connexin 26 Mutationen entwickelten sich erwartungsgemäß am besten, Kinder mit Usher-Syndrom und Charge Syndrom im Vergleich hierzu signifikant schlechter.

Das postoperative Hörvermögen ist häufig sehr gut, kann aber auch innerhalb einer Syndromgruppe extrem variieren. Hier sind individuelle Therapiekonzepte und eine adäquate Beratung gefragt.

Entscheidend ist aber vor allem die exakte interdisziplinäre präoperative Diagnostik um eine realistische Prognose hinsichtlich des zu erwartenden Therapieerfolgs formulieren zu können.

## **Therapie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei syndromalen Erkrankungen**

Wiebke Schupp

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. In etwa 10 % sind sie assoziiert mit syndromalen Erkrankungen. Beispielhaft zu nennen sind Van der Woude Syndrom, M. Crouzon, Goldenhar-Syndrom, Pierre Robin Sequenz, Di George Syndrom und viele weitere. Auch bei Vorliegen von syndromalen Erkrankungen wird die Einhaltung des an unserem Zentrum üblichen Behandlungskonzepts angestrebt. Aus dem eigenen Patientenkollektiv berichten wir über die Erfahrungen bei der Behandlung von Kindern mit syndromalen LKG-Spalten. Auf perioperative Risikoaspekte und die Konsequenzen für die postoperative Überwachung wird besonders hingewiesen.

## **Auf den Inhalt kommt es an – Sinnvolle Entwicklungsdiagnostik bei Kindern mit syndromalen Krankheitsbildern**

Sören Lutz

Während metrische Maße wie Länge und Gewicht einfach zu erheben sind, ist die Frage nach einer normgerechten motorischen, kognitiven, sprachlichen und sozialen Entwicklung wesentlich komplexer und bedarf vielfältiger entwicklungsdiagnostischer Instrumente. Die Entwicklungsneurologie bedient sich dafür neben Anamnese, klinisch-neurologischer Untersuchung und Verhaltensbeobachtung unterschiedlicher standardisierter Testverfahren. Diese Verfahren sind generell unabhängig von der Ursache der Erkrankung/ des Störungsbildes, spezielle Testverfahren, die auf ein Syndrom oder ein bestimmtes Krankheitsbild ausgerichtet sind, existieren hingegen nicht. Somit werden bspw. auch keine unterschiedlichen Testverfahren für Kinder mit Verhaltensproblemen und Kinder mit syndromalen Krankheitsbildern verwendet. Die Auswahl der jeweiligen Testverfahren vollzieht sich individuell und richtet sich neben der Erfahrung des Testleiters besonders nach den kindlichen Möglichkeiten. So existieren Testverfahren für den Einsatz im Säuglings- und Kleinkindalter (bspw. BAYLEY-Scales of Infant Development) genauso wie für Kinder mit sprachlichen Entwicklungsstörungen (SON-R, SNIJDERS-OOMEN Nonverbaler Intelligenztest). Nach einem Überblick über den Prozess bis zur Auswahl des geeigneten Testverfahrens werden beispielhaft Ausschnitte aus unterschiedlichen Tests dargestellt.

## Zwei Patienten mit SHORT-Syndrom und *PIK3R1*-Mutationen

Andreas Tzschach<sup>1</sup>, Angelika Riess<sup>1</sup>, Christopher Schröder<sup>1</sup>, Ute Moog<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Genetik, Universitätsklinikum Tübingen

<sup>2</sup>Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

SHORT-Syndrom ist ein seltenes autosomal-dominantes Kleinwuchssyndrom. Das Akronym setzt sich aus den Hauptmerkmalen Kleinwuchs (*short stature*), Überstreckbarkeit (*hyperextensibility*) der Gelenke und/oder Hernien, tiefliegende Augen (*ocular depression*), Anomalien der vorderen Augenkammer (*Rieger-Anomalie*) und verspäteter Zahndurchbruch (*teething delay*) zusammen. Weitere Merkmale sind partielle Lipodystrophie, Insulinresistenz, Mikrozephalie, Hyperkalzämie, Nephrokalzinose, Hörstörung und faziale Dismorphiezeichen. Als Ursache für SHORT-Syndrom wurden kürzlich Mutationen in *PIK3R1* identifiziert.

Wir berichten über zwei sporadische Patienten mit den klinischen Merkmalen des SHORT-Syndroms, bei denen die klinische Diagnose durch Nachweis von *de novo PIK3R1*-Mutationen bestätigt wurde.

## Auffälligkeiten des Gesichtes beim Moyamoya-Syndrom

Markus Krämer

Alfried-Krupp-Krankenhaus

Alfried-Krupp-Strasse 21

45130 Essen

markus.kraemer1977@gmx.de

Telefon: 0201-434-41-412

Die Moyamoya-Angiopathie ist eine sehr seltene Vasopathie, die durch eine progrediente Stenose oder einen Verschluss der intrakraniellen A. carotis interna und der proximalen Arterien des Circulus arteriosus Willisii mit ausgedehnten Kollateralnetzen gekennzeichnet ist. Während der Begriff Moyamoya-Erkrankung die idiopathische Vasopathie bezeichnet, benennt der Begriff Moyamoya-Syndrom das Phänomen im Rahmen von anderen ursächlichen oder assoziierten Erkrankungen. Bei einigen Patienten mit Moyamoya-Syndrom imponieren Auffälligkeiten des Gesichtes. Beim Verlust des BRCC3-Deubiquitating-Enzymes sind Hypertelorismus, langes Philtrum und prämaures weißes Haar beschrieben. In der neurologischen Literatur findet die Assoziation von Mittelgesichts-Spalten und Moyamoya-Syndrom kaum Beachtung. Auch beim PHACE-Syndrom finden sich Moyamoya-ähnliche Gefäßstrukturen. Moyamoya-ähnliche Phänomene treten auch bei Majewski's Osteodysplastischem Primordial Dwarfism Type II (MOPD II) auf.

## Interstitial deletion of 11q23.3-q24.2 in two half-sisters due to maternal paracentric inversion: implications for genetic counseling

Christina Evers, Christine Jung, Anna Jauch, Johannes W.G. Janssen, Ute Moog

Institut für Humangenetik

Im Neuenheimer Feld 366

69121 Heidelberg

Christina.Evers@med.uni-heidelberg.de

Telefon: 06221-56-5087

Jacobsen syndrome is a contiguous gene syndrome caused by a terminal 11q deletion. Typical clinical signs include developmental delay (DD), growth retardation, thrombocytopenia, cardiac defects, trigonocephaly and characteristic facial dysmorphism. Only a few interstitial 11q deletions have been reported to date. We report on two half-sisters with interstitial deletion of 6.7 Mb ranging from 11q23.3 to 11q24.2. Both girls had DD, behaviour problems, hearing loss, and cMRT abnormalities. The mother showed a balanced paracentric inversion in

chromosome 11 in ~30% of analyzed blood lymphocytes: 46,XX,inv(11)(q22.3q24). Presumably, this maternal inversion is the cause for the unbalanced chromosomal aberration in both children. This stands in contrast to the classical theory that a heterozygous carrier for an autosomal paracentric inversion cannot produce a viable unbalanced progeny. We discuss the potential mechanism leading to that imbalance and the implications for genetic counseling.

### Eine Patientin mit Rubinstein-Taybi-ähnlichem Phänotyp und einer de novo Deletion 3p25.3

Johanna Christina Czeschik, B. Albrecht, H. Kayserili, A. Kuchler, D. Wiczorek, H.-J. Lüdecke

Institut für Humangenetik, UK Essen  
Hufelandstr. 55  
PLZ: 45131  
Ort: Essen  
[christina.czeschik@uni-due.de](mailto:christina.czeschik@uni-due.de)  
Telefon: 0201/723-4563

Wir berichten über eine Patientin mit Entwicklungsverzögerung, bilateraler Schallempfindungsschwerhörigkeit, komplexem Herzfehler (PDA, ASD, PS), Pylorusstenose, Gaumenspalte, Stranggonaden und Uterus bicornis. Äußerliche Auffälligkeiten waren unter anderem ein Kleinwuchs, eine Mikrozephalie, breite Daumen und Zehen, eine große Nase mit prominenter Columella und eine Mikrostomie.

Unter der Verdachtsdiagnose eines Rubinstein-Taybi-Syndroms wurden zunächst Mutationen in CREBBP und EP300 ausgeschlossen. Eine Array-Analyse zeigte zwei zuvor nicht beschriebene CNVs, von denen eine 225.4 kb große Deletion der Region 3p25.3 sich als de novo herausstellte. Per Sequenzierung der in dieser Deletion liegenden Gene, ATG7 und VGLL4, konnten bei der Patientin keine zusätzlichen Punktmutationen identifiziert werden. Wir vermuten daher, dass Loss-of-Function in einem dieser Gene i.S. einer Haploinsuffizienz zu einem Rubinstein-Taybi-ähnlichen Krankheitsbild führen kann.

### Eine 12-jährige Patientin mit Wiedemann-Steiner-Syndrom

Alma Kuechler<sup>1</sup>, Dietmar Mueller<sup>2</sup>, Wendy D. Jones<sup>3</sup>, Michael A. Simpson<sup>4</sup> und Dagmar Wiczorek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany

<sup>2</sup> Institut für Medizinische Genetik, Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Germany

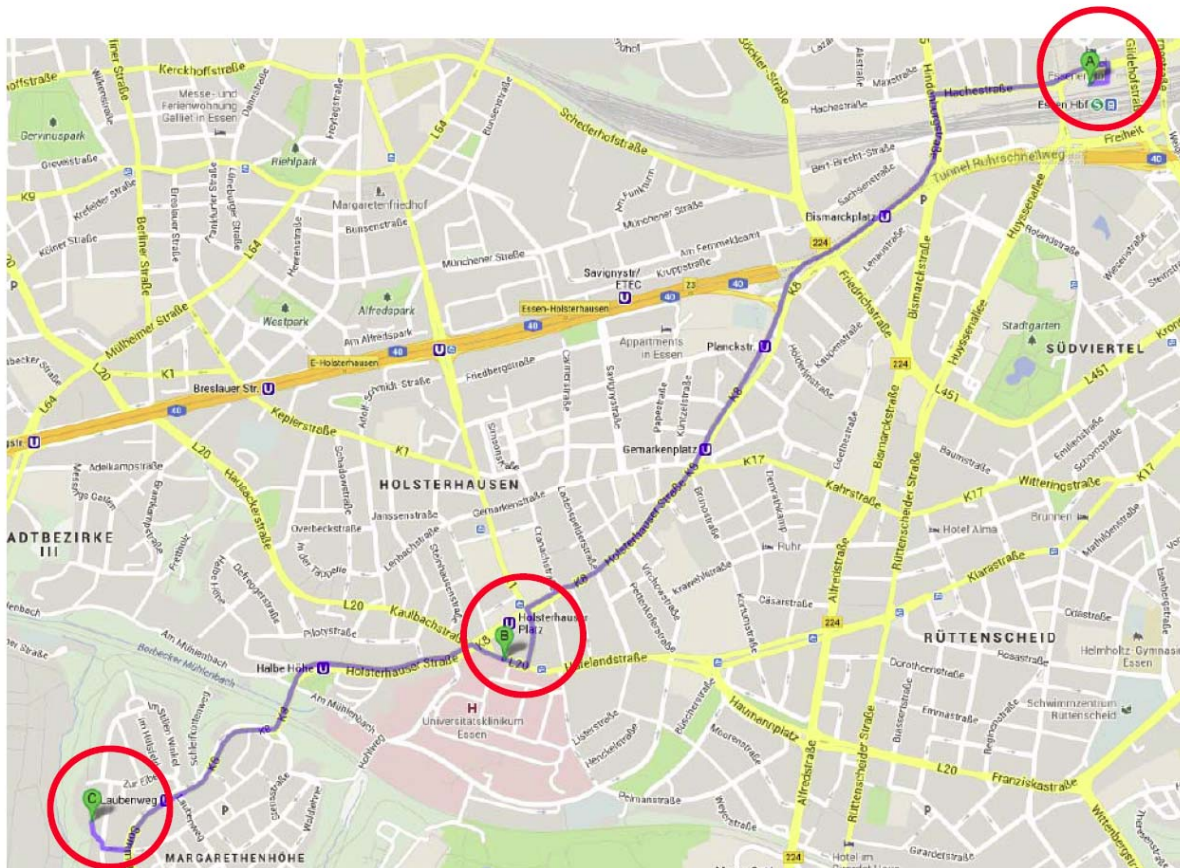
<sup>3</sup> Department of Human Genetics, Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK

<sup>4</sup> Genetics and Molecular Medicine, Kings College London, Guy's Hospital, London, UK

1989 und 2000 wurden erstmals zwei Patienten mit kraniofazialen Dysmorphien (insbesondere Hypertelorismus, breiter Nasenrücken), einer Hypertrichose, einem Kleinwuchs und einer Entwicklungsstörung klinisch beschrieben (Wiedemann, 1989 und Steiner & Marques, 2000). 2012 konnte durch Jones et al. an einer Kohorte von sechs Patienten das dem Wiedemann-Steiner-Syndrom (WSS) zugrundeliegende Gen *MLL* identifiziert werden.

Wir stellen eine inzwischen 12-jährige Patientin vor, bei der wir aufgrund des Phänotyps mit charakteristischen Gesichtsmerkmalen, Entwicklungsstörung mit geistiger Behinderung, Hypertrichose und Verhaltensauffälligkeiten klinisch ein WSS diagnostiziert hatten (Koenig et al., 2010). Die Verdachtsdiagnose konnte inzwischen molekulargenetisch bestätigt werden.





## Orientierungsplan Syndromtag 2013 Essen

### **A = Hauptbahnhof Essen**

Anreise: Vom Hauptbahnhof aus erreichen Sie das Universitätsklinikum Essen mit der U17 Richtung Margarethenhöhe (Haltestelle Holsterhauser Platz) oder mit der Straßenbahnlinie 106, die am Haupteingang des Klinikumgeländes hält (Haltestelle Klinikum).

### **B = Tagungsort**

Audimax – Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55

### **C = Geselliger Abend**

Restaurant Hülsmannshof  
Lehngrund 14a  
Tel. 0201-87125-0

# Informiert sein – wissen um was es geht

Tagungen und Kurse, die Sie auch interessieren könnten

## **Syndromtag 2014** **Cohesinopathien, Ciliopathien, Rasopathien: Ein Update**

19.-20. September 2014 in Lübeck unter der Leitung von  
Prof. Dr. Gabriele Gillessen-Kaesbach und Prof. Dr. Frank Kaiser

[www.syndromtag.de](http://www.syndromtag.de)



**25. Jahrestagung**  
der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik

**GfH-Tagung 2014**  
Essen, 19.-21. März 2014

[www.gfhev.de](http://www.gfhev.de)

gemeinsam mit der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Humangenetik (ÖGH)  
und der Schweizerischen Gesellschaft  
für Medizinische Genetik (SGMG)



**AHG**

**Kursprogramm**  
**2014**

**Fortbildung für Ärzte  
und Naturwissenschaftler**

[www.akademie-humangenetik.de](http://www.akademie-humangenetik.de)