

Aus dem Charité Centrum 17  
Institut für Medizinische Genetik  
Direktor: Prof. Dr. Stefan Mundlos

## **HABILITATIONSSCHRIFT**

### **Syndromale Erkrankungsbilder mit mentaler Retardierung**

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Humangenetik

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Denise Horn

geboren am 31.12.1963 in Kleinmachnow

eingereicht im Februar 2007

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. K. Zerres

2. Prof. Dr. T. Grimm

## Inhaltsverzeichnis

### **Inhaltsverzeichnis**

1.	Einleitung	1
2.	Eigene Arbeiten	3
2.1	Monogene syndromale Krankheitsbilder mit mentaler Retardierung	3
2.1.1	Das Cohen-Syndrom	3
2.1.1.1	Klinische Daten einer multipel konsanguinen Familie und Ergebnisse der Kopplungsanalyse	3
2.1.1.2	Klinische und molekulargenetische Studien an mehreren Patientenkohorten	14
2.1.2	Das phänotypische und genotypische Spektrum bei Patienten mit Noonan-Syndrom, Kardio-Fazio-Kutanem Syndrom und Costello- Syndrom und assoziierten KRAS-Mutationen	31
2.1.3	Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit Sotos-Syndrom und bei Patienten mit weiteren Erkrankungsbildern mit mentaler Retardierung und Großwuchs	38
2.1.4	Klinische Untersuchungen bei Patienten mit Okulo-Fazio-Kardio- Dentalem Syndrom und Lenz-Mikrophthalmie-Syndrom und Resultate der BCOR-Mutationsanalyse	60
2.1.5	Klinische Evaluation und molekulare Befunde bei Patienten mit Mowat-Wilson-Syndrom	76
2.2	Syndromale Krankheitsbilder verursacht durch submikroskopische zytogenetische Aberrationen	85
2.2.1	Milde Manifestationen des Holoprosenzephalie-Spektrums durch Deletionen des Sonic-Hedgehog-Gens auf Chromosom 7q36	85
2.2.2	Familiäres Retardierungssyndrom durch eine submikroskopische Translokation t(18;21)(q22.1q21.3) mit Bruchpunkt in der für das Down-Syndrom kritischen Region	95
2.3	Erkrankungsbilder mit mentaler Retardierung bedingt durch chromosomale Mosaik	106
3.	Zusammenfassung	121
4.	Ausblick und Schlussbemerkungen	124
5.	Verzeichnis der eingebundenen Literatur	126
6.	Literaturverzeichnis	128

## Inhaltsverzeichnis

7.	Danksagung	133
8.	Eidesstattliche Erklärung	134

## 7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Stefan Mundlos, Direktor des Instituts für Medizinische Genetik, für die engagierte Unterstützung meiner wissenschaftlichen Interessen.

Für die langjährige, kontinuierliche und vertrauensvolle Förderung meiner Arbeit bin ich Herrn Professor Dr. Karl Sperling, Direktor des Instituts für Humangenetik, sehr dankbar.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor em. Dr. Jürgen Kunze für sein mich bereicherndes und intensives Interesse an meiner wissenschaftlichen Entwicklung.

Den Kollegen der Institute für Medizinische Genetik und Humangenetik gehört mein nachdrücklicher Dank, da sich die kollegiale und vertrauensvolle Atmosphäre, die sie gestalten, förderlich auf mein wissenschaftliches Arbeiten auswirkte und auswirkt.

Ohne die Kooperation mit vielen weiteren Kollegen der Humangenetik und anderer Fachbereiche wäre der erfolgreiche Abschluss viele Projekte nicht möglich. Ich bedanke mich für die fruchtbare und erfreuliche Zusammenarbeit mit diesen Kollegen.

Der Forschungskommission der Charité und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die gewährte Förderung und Finanzierung meiner wissenschaftlichen Projekte.

In der Hoffnung, dass die hier dargestellten Ergebnisse für die Betreuung von Patienten in der Klinischen Genetik dienlich sind, richte ich meinen herzlichen Dank an die Patienten und deren Familien, deren Kooperationsbereitschaft die Basis für die wissenschaftlichen Untersuchungen bildete.

ERKLÄRUNG

§4 Abs.3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
  
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte
  
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
  
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift