

3. Zusammenfassung

Die Evaluierung von Patienten mit mentaler Retardierung oder geistiger Behinderung ist eine der hauptsächlichen Aufgaben der klinischen Genetik und der häufigste Anlass für Familien zur Vorstellung in der Genetischen Beratung. Die allgemeine Häufigkeit für eine mentale Retardierung/geistige Behinderung in der allgemeinen Bevölkerung ist mit 2 – 3 % zu benennen, wobei genetisch bedingte Ursachen einen hohen Anteil zeigen. Bei ca. der Hälfte der untersuchten Patienten kann die Diagnose gestellt werden. Diese bildet eine Grundlage für prognostische Aussagen zum Krankheitsbild des Betroffenen und für die Genetische Beratung der Familie. Aktuelle Entwicklungen von neuen Methoden der molekularen und molekularzytogenetischen Diagnostik werden den Anteil von Patienten mit geklärter Ursache der mentalen Retardierung/geistigen Behinderung enorm anwachsen lassen.

Der erste Abschnitt meiner Untersuchungen beinhaltet klinische und molekulargenetische Studien für monogen bedingte Krankheitsbilder mit mentaler Retardierung.

Durch eine Kartierung mit auf Mikrosatelliten-Markern basierender Kopplungsanalyse konnten wir den zunächst nur bei finnischen Familien gefundenen Genort für das autosomal-rezessive Cohen-Syndrom auf Chromosom 8q21.3 - 8q22.1 in einer multipel konsanguinen libanesischen Familie bestätigen. Nach Identifikation des zugrunde liegenden Gens für das Cohen-Syndrom wurden von uns umfangreiche Analysen durchgeführt, die ein breites Mutationsspektrum bei Patienten mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund darstellen, die klinische Manifestation genauer abgrenzen und Aussagen zum Langzeitverlauf erlauben.

Bei einer Gruppe von 276 Patienten mit dem klinischen Spektrum des Noonan-Syndroms, des Kardio-Fazio-Kutanen Syndroms und des Costello-Syndroms wurde von uns eine molekulargenetische Analyse des *KRAS*-Gens durchgeführt, das kürzlich als weiteres ursächliches Gen für das Noonan-Syndrom erkannt wurde. Als Ergebnis wurden 12 Missense-Mutationen in *KRAS* detektiert, wovon acht erstmals beschrieben wurden. Durch die Analyse der klinischen Daten konnte das phänotypische Spektrum, das mit Mutationen von *KRAS* assoziiert ist, erweitert werden.

Zur Untersuchung einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation führten wir eine Mutationsanalyse des *NSD1*-Gens bei 21 Patienten (einschließlich eines familiären Falles) mit Sotos-Syndrom, fünf Patienten mit Weaver-Syndrom, sechs Patienten mit unklassifiziertem Hochwuchs und mentaler Retardierung sowie sechs Patienten mit Makrozephalie und mentaler Retardierung durch. Eine hohe Mutationsrate von 90 % wurde bei den Patienten mit Sotos-Syndrom nachgewiesen. Bei den untersuchten, weiteren Patientengruppen ließ sich ursächlich ein Vorliegen von Mutationen in *NSD1* ausschließen.

Bei Patienten mit Okulo-Fazio-Kardio-Dentalem Syndrom und Lenz-Mikrophthalmie-Syndrom wurde von uns das X-chromosomal lokalisierte *BCOR*-Gen analysiert. Es wurden bei den drei Patienten mit Okulo-Fazio-Kardio-Dentalem Syndrom verschiedene Frameshift-Mutationen und eine Deletion des gesamten Gens detektiert, während bei den 8 untersuchten Patienten mit Lenz-Mikrophthalmie-Syndrom *BCOR*-Mutationen ausgeschlossen wurden.

Durch klinische und molekulargenetische Untersuchungen bei drei Patienten mit Mowat-Wilson-Syndrom wurde von uns ein Beitrag zur umfassenden Beschreibung der Symptomatik dieses erst kürzlich abgegrenzten Syndroms und zum Mutationsspektrum des *ZFHX1B*-Gens geleistet.

Der zweite Abschnitt der vorliegenden Arbeit hat Untersuchungen zu syndromalen Krankheitsbildern mit mentaler Retardierung verursacht durch submikroskopische zytogenetische Aberrationen zum Inhalt.

Die Ergebnisse der klinischen, zytogenetischen und molekularzytogenetischen Studien an vier Patienten mit subtilen oder submikroskopischen Deletionen von Chromosom 7q36 wurden anhand der wenigen Beobachtungen in der Literatur verglichen. Die durchgeführten Analysen zeigten, dass mindestens zwei Gene, *SHH* und *HLXB9*, bei den untersuchten Patienten deletiert sind. Neben einer mentalen Retardierung wiesen die Patienten milde klinisches Zeichen des Holoprosenzephalie-Spektrums sowie des Currarino-Syndroms auf.

Ein familiäres Retardierungssyndrom verursacht durch eine submikroskopische

Translokation $t(18;21)(q22.1q21.3)$ mit Bruchpunkt in der für das Down-Syndrom kritischen Region wurde von uns klinisch, zytogenetisch und molekularzytogenetisch charakterisiert. Die Bruchpunktanalyse im Vergleich zu zwei bereits publizierten familiären Fällen mit zytogenetisch ähnlichem Befund ergab, dass die Bruchpunkte auf Chromosom 18q und 21q in der von uns dokumentierten Familie different sind.

Der dritte Teil befasst sich mit Erkrankungsbildern mit mentaler Retardierung, die durch das Vorliegen eines chromosomalen Mosaiks bedingt sind.

Bei einer Patientin, bei der wir das von Happle postulierte phylloide Muster der Pigmentierungsanomalien bestätigen konnten, wurde zytogenetisch an verschiedenen Geweben und durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung an Interphasenzellen das Vorliegen einer Mosaiktrisomie 13 nachgewiesen.

Anhand der klinischen und zytogenetischen Daten bei zwei Patienten mit Pallister-Killian-Syndrom, das durch eine Mosaik-Tetrasomie des Chromosoms 12p verursacht wird, untersuchten wir Probleme der prä- und postnatalen zytogenetischen Diagnostik bei der Fragestellung eines chromosomalen Mosaiks.

Das Konzept der paradominanten Weitergabe wurde von uns bei einem familiären Auftreten eines durch einen Mosaikstatus verursachten Krankheitsbildes mit Pigmentierungsanomalien und mentaler Retardierung diskutiert.

Die vorliegende Arbeit reiht sich in die Bemühungen ein, zum Verständnis der zahlreichen genetischen Ursachen der mentalen Retardierung beizutragen.