

Aus dem Institut für Humangenetik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek

Entwicklung des Phänotyps vom Kind zum Erwachsenen bei
Menschen mit seltenen Syndromen: das Coffin-Siris-Syndrom

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ariane Schmetz
2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Dagmar Wiczorek

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt

Gewidmet meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Als Originalarbeit:

Ariane Schmetz, Hermann-Josef Lüdecke, Harald Surowy, Sugirtahn Sivalingam, Ange Line Buel, Roseline Caumes, Perrine Charles, Krystyna Chrzanowska, Marta Codina-Solà, Cindy Colson, Ivon Cuscó, Anne-Sophie Denommé-Pichon, Patrick Edery, Laurence Faivre, Andrew Green, Tzung-Chien Hsieh, Solveig Heide, Alexander Hustinx, Lotte Kleinendorst, Cordula Knopp, Florian Kraft, Peter M Krawitz, Frédéric Tran Mau Them, Christophe Philippe, Julien Maraval, Amaia Lasa-Aranzasti, Vanesa López-González, Cyril Mignot, Teresa Neuhann, Christian Netzer, Barbara Oehl-Jaschkowitz, Florence Petit, Renata Posmyk, Audrey Putoux, André Reis, María José Sánchez-Soler, Julia Suh, Tinatin Tkemaladze, André Travessa, Laura Trujillano Lidón, Irene Valenzuela, Mieke M van Haelst, Georgia Vasileiou, Catherine Vincent-Delorme, Mona Walther, Pablo Verde, Nuria C Bramswig* and Dagmar Wieczorek*. Delineation of the adult phenotype of Coffin-Siris syndrome in 35 individuals. *Human Genetics*, <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02622-5>.

Als Vortrag:

Ariane Schmetz, Hermann-Josef Lüdecke, Mona Walther, Georgia Vasileiou, André Reis, Rami Abou Jamra, Pia Zacher, Barbara Oel-Jaschkowitz, Laurence Faivre, Julien Maraval, Audrey Poutoux, Charles-Patrick Edery, Massimiliano Rossi, Cindy Colson, Roseline Caumes, Florence Petit, Amaia Lasa-Aranzasti, Laura Trujillano Lidón, Irene Valenzuela Palafoll, María José Sánchez-Soler, Vanesa López-González, Renata Posmyk, Silvia Huisman, André Travessa, Tinatin Tkemaladze, Maureen Conradie, Nuria C Bramswig* and Dagmar Wieczorek*. *The Phenotype In Adulthood Of Rare Genetic Disorders: Nicolaidis-Baraitser And Coffin-Siris Syndromes*. Disorders of Chromatin & Transcriptional Regulation: Cohesin and Beyond, Fifth Informal Meeting, 12-15. Mai 2023, Siena, Italien

Ariane Schmetz, Hermann-Josef Lüdecke, Harald Surowy, Sugirtahn Sivalingam, Ange Line Buel, Roseline Caumes, Perrine Charles, Krystyna Chrzanowska, Marta Codina-Solà, Cindy

Colson, Ivon Cuscó, Anne-Sophie Denommé-Pichon, Patrick Edery, Laurence Faivre, Andrew Green, Tzung-Chien Hsieh, Solveig Heide, Alexander Hustinx, Lotte Kleinendorst, Cordula Knopp, Florian Kraft, Peter M Krawitz, Frédéric Tran Mau Them, Christophe Philippe, Julien Maraval, Amaia Lasa-Aranzasti, Vanesa López-González, Cyril Mignot, Teresa Neuhann, Barbara Oehl-Jaschkowitz, Florence Petit, Renata Posmyk, Audrey Putoux, André Reis, María José Sánchez-Soler, Julia Suh, Tinatin Tkemaladze, André Travessa, Laura Trujillano Lidón, Irene Valenzuela, Mieke M van Haelst, Georgia Vasileiou, Catherine Vincent-Delorme, Mona Walther, Pablo Verde, Nuria C Bramswig* and Dagmar Wieczorek*. *The Phenotype Of Coffin-Siris Syndrome In Adulthood*. 33rd European Meeting on Dismorphology (Eurodysmorpho), 13-16. September 2023, Lissabon, Portugal

Ariane Schmetz, Hermann-Josef Lüdecke, Harald Surowy, Sugirtahn Sivalingam, Ange Line Bruel, Roseline Caumes, Perrine Charles, Krystyna Chrzanowska, Marta Codina-Solà, Cindy Colson, Ivon Cuscó, Anne-Sophie Denommé-Pichon, Patrick Edery, Laurence Faivre, Andrew Green, Tzung-Chien Hsieh, Solveig Heide, Alexander Hustinx, Lotte Kleinendorst, Cordula Knopp, Florian Kraft, Peter M Krawitz, Frédéric Tran Mau Them, Christophe Philippe, Julien Maraval, Amaia Lasa-Aranzasti, Vanesa López-González, Cyril Mignot, Teresa Neuhann, Barbara Oehl-Jaschkowitz, Florence Petit, Renata Posmyk, Audrey Putoux, André Reis, María José Sánchez-Soler, Julia Suh, Tinatin Tkemaladze, André Travessa, Laura Trujillano Lidón, Irene Valenzuela, Mieke M van Haelst, Georgia Vasileiou, Catherine Vincent-Delorme, Mona Walther, Pablo Verde, Nuria C Bramswig* and Dagmar Wieczorek*. *Coffin-Siris- und Nicolaides-Baraitser-Syndrom: neue Erkenntnisse zum Phänotyp bei Erwachsenen*. Syndromtag 2023, 22-23. September 2023, Aachen, Deutschland

Ariane Schmetz, Hermann-Josef Lüdecke, Harald Surowy, Sugirtahn Sivalingam, Ange-Line Bruel, Roseline Caumes, Perrine Charles, Nicolas Chatron, Krystyna Chrzanowska, Marta Codina-Solà, Cindy Colson, Ivon Cuscó, Anne-Sophie Denommé-Pichon, Patrick Edery, Laurence Faivre, Andrew Green, Solveig Heide, Tzung-Chien Hsieh, Alexander Hustinx, Lotte Kleinendorst, Cordula Knopp, Florian Kraft, Peter M. Krawitz, Amaia Lasa-Aranzasti, Gaetan Lesca, Vanesa López-González, Julien Maraval, Cyril Mignot, Teresa Neuhann,

Christian Netzer, Barbara Oehl-Jaschkowitz, Florence Petit, Christophe Philippe, Renata Posmyk, Audrey Putoux, André Reis, María José Sánchez-Soler, Julia Suh, Tinatin Tkemaladze, Frédéric Tran Mau Them, André Travessa, Laura Trujillano, Irene Valenzuela, Mieke M. van Haelst, Georgia Vasileiou, Catherine Vincent-Delorme, Mona Walther, Pablo Verde, Nuria C. Bramswig*, Dagmar Wiczorek*. *Delineation of the adult phenotype: the Coffin-Siris syndrome*. ITHACA Board Meeting, Research Workshop, 9. Dezember 2023, Dublin, Ireland.

Zusammenfassung

Das Coffin-Siris-Syndrom (CSS) ist eine seltene angeborene multisystemische autosomal dominante Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch eine variable Entwicklungsstörung, Verhaltensauffälligkeiten sowie mögliche Organfehlbildungen und wiedererkennbare Dysmorphien. Seit 2012 wurden Veränderungen in nun insgesamt zwölf Genen für Komponenten des SWI/SNF-Komplexes als molekulare Grundlage des CSS identifiziert. Dieser Chromatin-Remodellierungs-Komplex reguliert die zelltyp- und entwicklungspezifische Zugänglichkeit des Chromatins für Transkriptionsfaktoren und somit die spatio-temporale Genexpression. Bislang wurden jedoch hauptsächlich pädiatrische Kohorten untersucht. Aus diesem Grund gibt es nur sehr wenige Informationen über den Phänotyp des CSS im Erwachsenenalter, insbesondere über das klinische Bild im Erwachsenenalter und die damit verbundenen Risiken.

Im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit wurden mit Hilfe eines umfassenden Fragebogens die klinischen und molekulargenetischen Daten von 35 erwachsenen Personen (≥ 18 Jahre) mit einer molekulargenetisch gesicherten Diagnose eines CSS dokumentiert und analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen mit CSS häufig sind. Sehstörungen, Skoliose und Verhaltensanomalien sind häufiger als in veröffentlichten mehrheitlich pädiatrischen Kohorten. Die kognitiven Einschränkungen reichen von einem niedrig-normalen IQ bis hin zu schwerster geistiger Behinderung, wobei die meisten Personen eine moderate geistige Behinderung aufweisen.

Die vorliegende Studie beschreibt die erste ausschließlich erwachsene Kohorte von Betroffenen mit CSS. Durch diese Beschreibung konnten einige klinische Zeichen des CSS, welche sich erst im Laufe der Zeit entwickeln und daher in den zuvor berichteten, überwiegend pädiatrischen Kohorten, unterrepräsentiert waren, herausgearbeitet und Empfehlungen für eine gezielte medizinische Betreuung formuliert werden.

Abstract

Coffin-Siris syndrome (CSS) is a rare, congenital, multisystemic, autosomal dominant disorder. It is characterized by a variable developmental disorder, behavioral abnormalities, as well as possible organ malformations and recognizable dysmorphisms. Since 2012, alterations in a total of twelve genes for components of the SWI/SNF complex have been identified as the molecular basis of CSS. This chromatin remodeling complex regulates the cell type- and development-specific accessibility of chromatin for transcription factors and thus spatio-temporal gene expression. So far, however, mainly pediatric cohorts have been studied. Therefore, there is a lack of information on the adult phenotype of CSS, particularly on the clinical outcome in adulthood and the associated risks.

As part of an international collaboration, we used a comprehensive questionnaire to document and analyze the clinical and molecular genetic data of 35 adults (≥ 18 years) with a molecular genetic diagnosis of CSS.

The results indicate that overweight and obesity are frequent in adults with CSS. Visual impairment, scoliosis, and behavioral anomalies are more prevalent than in published largely pediatric cohorts. Cognitive outcomes range from low-normal IQ to severe intellectual disability, with most individuals presenting moderate intellectual disability.

The present study describes the first exclusively adult cohort of individuals with CSS. This description allowed the delineation of some clinical features of CSS that develop over time and have therefore been underrepresented in previously reported largely pediatric cohorts, and provide recommendations for targeted medical care.

Abkürzungsverzeichnis

Ala	Alanin
Arg	Arginin
ARID1A	AT-rich interaction domain-containing protein 1A
ARID1B	AT-rich interaction domain-containing protein 1B
ARID2	AT-rich interaction domain-containing protein 2
BAF	Brahma-associated factor
BICRA	BRD4-Interacting chromatin remodeling complex-Associated protein
BMI	Body-Mass-Index
CSS	Coffin-Siris-Syndrom
del	deletiert
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPF2	D4, zinc and double PHD fingers family, member 2
ERN	Europäisches Referenz Netzwerk
fs	<i>frameshift</i>
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Gly	Glycin
His	Histidin
Ile	Isoleucin
IQ	Intelligenzquotient
ITHACA	Intellectual disability, TeleHealth, Autism and Congenital Anomalies
Leu	Leucin
Lys	Lys
Mb	Mega-Basenpaare, Millionen Basenpaare

Met	Methionin
mSWI/SNF	mammalian switch mutants/sucrose non-fermenting
NCBRS	Nicolaides-Baraitser-Syndrom
NGS	<i>Next-Generation-Sequencing</i> : Hochdurchsatzsequenzier-Methoden
Phe	Phenylalanin
Pro	Prolin
SD	Standard Deviationen
Ser	Serin
SMARCA2	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 2
SMARCA4	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4
SMARCB1	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1
SMARCC2	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily C, member 2
SMARCD1	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily D, member 1
SMARCE1	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily E, member 1
SOX11	SRY-box 11
SOX4	SRY-box 4
SWI/SNF	switching defective/sucrose non-fermenting
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
Val	Valin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Das Coffin-Siris-Syndrom	2
1.2.1	Klinische Beschreibung.....	2
1.2.2	Prävalenz	3
1.2.3	Biologische Grundlage.....	4
1.2.4	Genetische Beschreibung.....	5
1.2.5	Vererbung.....	6
1.3	Problemstellung.....	6
1.4	Studiendesign	8
1.5	Ethikvotum.....	9
1.6	Zielsetzung	9
2	Delineation of the adult phenotype of Coffin-Siris syndrome in 35 individuals. Schmetz et al. <i>Human Genetics</i> . 2024 Jan;143(1):71-84. https://doi.org/10.1007/s00439-023-02622-5	10
3	Diskussion.....	11
3.1	Studienkollektiv	11
3.2	Ergebnisse	12
3.2.1	Varianten.....	13
3.2.2	Körpermaße.....	14
3.2.3	Geistige Entwicklung	15
3.2.4	Gesundheit	17
3.2.5	Dysmorphien	19
3.4	Limitationen.....	20
3.5	Schlussfolgerung und Ausblick	21

4	Literaturverzeichnis.....	24
5	Anhang	28
6	Danksagung	40

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Humangenetik ist ein junges Fach, welches in den letzten Jahrzehnten eine rasante Entwicklung durchlaufen hat. Als Meilensteine der modernen molekularen Humangenetik sind unter anderem die Mendelschen Lehren (1865), die Entdeckung der DNA-Doppelhelix durch Watson und Crick (1953) und die Sequenzierung des ersten menschlichen Genoms im Jahr 2003 durch das 1990 ins Leben gerufene „Human Genome Project“ sowie die Sequenzierung des ersten vollständigen menschlichen Genoms 2022 zu nennen [1,2].

Bis zum Aufkommen der Hochdurchsatzsequenzier-Methoden (*next generation sequencing*: NGS) mussten genetische Sequenzvarianten durch die zeitaufwändige und kostenintensive Kettenabbruchmethode nach Sanger identifiziert werden. Ursächliche Zusammenhänge zwischen Genen oder Genloci und seltenen syndromalen Erkrankungen wurden durch aufwändige positionelle Klonierung identifiziert. Für diese Methode der positionellen Klonierung eines Gens benötigte man Familien, in denen die untersuchte Erkrankung bei mehreren Betroffenen segregierte oder bei denen zusätzlich zytogenetische Auffälligkeiten vorlagen. Anhand von Kopplungsanalysen in diesen Familien und Karten bekannter genetischer Marker wurde die chromosomale Lokalisation des gesuchten Gens, so präzise wie möglich, bestimmt. In der bestimmten chromosomalen Lokalisation wurden anschließend alle Transkripte identifiziert, welche nun als Kandidatengene für die Erkrankung galten. Mittels Kettenabbruchmethode nach Sanger wurden im letzten Schritt die identifizierten Kandidatengene bei Betroffenen auf ursächliche Varianten analysiert [3,4]. Die beschriebene Methode der positionellen Klonierung stieß an ihre Grenzen, wenn eine Erkrankung durch Varianten an verschiedenen Loci verursacht wurde oder besondere Vererbungsmuster vorlagen wie beispielsweise unvollständige Penetranz.

In der Patientenversorgung musste der Kliniker bei dem Verdacht auf eine syndromale Erkrankung durch langjährige Erfahrung und/oder intensives Studium der Literatur die genetische Ursache der Erkrankung in wenigen klinisch ausgewählten Genen identifizieren. Dieses Vorgehen führte häufig zu einer langjährigen diagnostischen Odyssee bei den

Betroffenen. Zum einen, da viele genetische Syndrome große phänotypische Überlappungen aufweisen, und zum anderen, weil einige genetische Syndrome durch krankheitsursächliche Varianten in unterschiedlichen Genen verursacht werden.

Mit dem Aufkommen der NGS-Methoden ab 2010 zunächst in der Forschung und anschließend in der Routinediagnostik konnten die Sequenziergeschwindigkeit und der Sequenzierumfang enorm gesteigert werden [5,6].

Diese Steigerung führte in der Forschung zu einem enormen Anstieg der identifizierten Gene als Ursache monogener Erkrankungen bis zu einem Höchststand 2012-2013 mit knapp 300 identifizierten krankheitsursächlichen Genen in einem Jahr [7].

In der Patientenversorgung konnten durch diese neuen technischen Möglichkeiten die bis dahin üblichen gezielten Einzelgen-Analysen durch eine parallele Untersuchung der kodierenden Bereiche von mehreren ausgewählten (Panel-Sequenzierung) bis zu allen Genen (Exom-Sequenzierung) ersetzt werden. In absehbarer Zukunft wird die Genom-Sequenzierung voraussichtlich die Exom-Sequenzierung in der Routinediagnostik ersetzen, da sie auch die nicht-kodierenden Bereiche der DNA untersucht. Diese Möglichkeit, viele bis alle Gene des Menschen in einer Untersuchung analysieren zu können, erlaubt eine phänotyp-basierte und hypothesenfreie genetische Untersuchung. Sie wird eventueller genetischer Heterogenität und der oft schwierigen klinischen Abgrenzbarkeit einzelner Syndrome besser gerecht. Durch die beschriebenen Entwicklungen haben molekulargenetische Untersuchungen zunehmend an Wichtigkeit in vielen Bereichen der Medizin gewonnen.

1.2 Das Coffin-Siris-Syndrom

1.2.1 Klinische Beschreibung

1970 beschrieben Dr. Grange S. Coffin und Dr. Evelyn Siris drei kleinwüchsige und schwer entwicklungsverzögerte Mädchen. Zusätzlich dokumentierten sie bei den drei Mädchen fehlende oder hypoplastische Nägel und distale Phalangen der Kleinfinger/Kleinzehen [8].

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Personen mit einem ähnlichen Phänotyp und der klinischen Diagnose Coffin-Siris-Syndrom (CSS) beschrieben. Zu dieser Zeit standen

keinerlei biochemische oder genetische Analysen zur Diagnosesicherung des Syndroms zur Verfügung. Die Diagnose CSS war rein klinischer Natur. Fleck und Kollegen publizierten im Jahr 2001 auf der Grundlage von Berichten über insgesamt 62 zuvor beschriebene Betroffene und 18 neu beschriebene Betroffene, diagnostische Kriterien [9]. Als Mindestkriterien für das CSS schlugen sie eine Entwicklungsverzögerung, grobe Gesichtszüge, Hirsutismus, hypoplastische oder fehlende Nägel am fünften Strahl der Hände und/oder Füße vor. Als zusätzliche Merkmale, welche die Diagnose weiter untermauern können, beschrieben sie Fütterungsschwierigkeiten, häufige Infekte, verspätetes Zahnen und Herzfehler.

1.2.2 Prävalenz

Das CSS ist eine seltene Erkrankung. In der Europäischen Union (EU) wird eine Erkrankung als selten definiert, wenn sie nicht mehr als einen von 2000 Menschen betrifft [10].

Wie für viele sehr seltene Erkrankungen ist die Prävalenz des Syndroms in der Allgemeinbevölkerung nicht bekannt. In einer Studie im Vereinigten Königreich wurde die genetische Ursache für eine schwere Entwicklungsstörung bei 1133 Kindern erforscht [11]. In dieser Studie waren krankheitsverursachende Varianten in einem der für CSS ursächlichen Gene (*ARID1B*) bei ca. 1% der teilnehmenden Betroffenen die am häufigsten wiederkehrende genetische Ursache der schweren Entwicklungsstörung.

In den vom statistischen Bundesamt veröffentlichten Zahlen wird die Anzahl der schwerbehinderten Menschen mit einer Störung der geistigen Entwicklung in Deutschland mit 345 790 angegeben [12] und die Gesamtbevölkerung Deutschlands mit 83 237 124 [13]. Ende des Jahres 2021 betrug somit in Deutschland die Prävalenz einer schweren Behinderung der geistigen Entwicklung 0,4%. Anhand dieser Angabe könnte die Prävalenz des CSS mit einer schweren Behinderung der geistigen Entwicklung in Deutschland grob auf $1/25\ 000^1$ Personen geschätzt werden. Die tatsächliche Prävalenz des CSS müsste jedoch deutlich höher liegen, da nur ein Bruchteil der Personen mit CSS eine schwere Behinderung der geistigen Entwicklung aufweisen und bei dieser Rechnung nur *ARID1B* berücksichtigt

¹ Zur Berechnung dieser Schätzung wurde die Häufigkeit von *ARID1B*-assoziierten Entwicklungsstörungen in der Studie der Deciphering Developmental Disorders 2015 (1%) [11] und die Prävalenz der Personen mit einer schweren Behinderung der geistigen Entwicklung in Deutschland (0,4%) [12,13] verwendet.

werden konnte. Aus diesen Gründen ist die errechnete Prävalenz lediglich als untere Grenze zu betrachten.

Da das CSS eine der häufigeren Diagnosen bei den seltenen Erkrankungen ist, wurden in den letzten Jahren in der wissenschaftlichen Literatur bereits relativ große CSS-Studienkollektive mit bis zu 208 Betroffenen beschrieben [14].

1.2.3 Biologische Grundlage

Die mit dem CSS assoziierten Gene kodieren Proteine oder Effektoren eines hochkonservierten, ATP-abhängigen Chromatin-Remodellierungs-Komplexes. Dieser Komplex wurde zunächst in der Hefe identifiziert und charakterisiert und wird SWI/SNF-Komplex genannt. Dieser Komplex wird in Säugetieren durch 29 Gene kodiert, welche sich in drei unterschiedliche mSWI/SNF-Komplexe zusammenfügen: canonical BAF (cBAF), polybromo-associated BAF (PBAF) und noncanonical BAF (ncBAF) [15]. Aus diesem Grund wird für das CSS manchmal der Überbegriff einer BAFopathie verwendet. Die Komplexe unterscheiden sich durch die Zusammensetzung ihrer Untereinheiten.

Eine befruchtete Eizelle benötigt eine präzise Regulation der Expression der Gene, um sich zu einem komplexen Organismus mit über 200 Zelltypen zu entwickeln. Die Expression eines bestimmten Gens wird maßgeblich durch Transkriptionsfaktoren, epigenetische Faktoren, die Zugänglichkeit entwicklungsrelevanter Gene im Chromatin des Zellkerns und dessen Nukleosomenlandschaft bestimmt. Im heterochromatischen kompakten Zustand wird ein Gen nicht exprimiert. Wenn sich hingegen ein Gen in einer euchromatischen, offenen Chromatinregion befindet, können Transkriptionsfaktoren binden und das Gen exprimiert werden. Die Nukleosomenlandschaft kann unter anderem durch die Verschiebung oder den Umbau der Nukleosomen durch ATP-abhängige Chromatin-Remodellierungs-Komplexe verändert werden. So wird den Transkriptionsfaktoren Zugang zur regulatorischen Regionen der Zielgene verschafft und somit die Expression dieser Gene reguliert.

Die Zusammensetzung der Untereinheiten des mSWI/SNF-Komplexes variiert je nach Gewebe und Zeitpunkt der Entwicklung. Für entwicklungsneurologische Prozesse wie die Neurogenese, Zellmigration und -maturation, spielt der mSWI/SNF-Komplex eine entscheidende Rolle. Verschiedene Untereinheiten des Komplexes regulieren

unterschiedliche Prozesse der neurologischen Entwicklung in einer zeit- und gewebespezifischen Weise. Die genaue Funktionsweise sowie die Zusammensetzung und Rolle der Untereinheiten des mSWI/SNF-Komplexes *in vivo* sind heutzutage noch nicht gänzlich entschlüsselt [16-18].

1.2.4 Genetische Beschreibung

Im Jahre 2012 identifizierten Hoyer und Kollegen in einem Studienkollektiv mit unerklärter geistiger Behinderung *de novo* Funktionsverlust-Varianten im Gen *ARID1B* in 0,9% der teilnehmenden Personen [19]. Sie schlussfolgerten, dass eine Haploinsuffizienz des Gens *ARID1B* eine häufige Ursache für eine geistige Behinderung ist. In demselben Jahr forschten Tsurusaki und Kollegen in einem Studienkollektiv mit der klinischen Diagnose CSS mittels Exom-Analysen nach der genetischen Ursache des Syndroms und identifizierten bei 20 der insgesamt 23 Patienten eine heterozygote krankheitsursächliche Variante in einem der folgenden sechs Gene: *SMARCB1*, *SMARCA4*, *SMARCA2*, *SMARCE1*, *ARID1A* und *ARID1B* [20].

Fast zeitgleich publizierten Van Houdt und Kollegen ihre Forschungsergebnisse zum Nicolaides-Baraitser-Syndrom (NCBRS). Sie hatten in einem Studienkollektiv bei acht von zehn Patienten eine ursächliche Variante im Gen *SMARCA2* identifiziert [21]. Nach aktuellem Konsens sind krankheitsursächliche Varianten im Gen *SMARCA2* mit dem Phänotyp eines NCBRS assoziiert und nicht mit dem CSS [22]. Die phänotypischen Überlappungen zwischen den beiden Syndromen können jedoch bei einzelnen Betroffenen groß sein.

Die genetische Heterogenität des CSS wurde im Folgenden durch die Identifizierung von weiteren sieben Genen als Ursache für das CSS abgebildet: *ARID2* [23], *DPF2* [24], *SMARCC2* [25], *SOX11* [26], *SOX4* [27], *SMARCD1* [28] und *BICRA* [29].

In den letzten Jahren hat sich zusätzlich die Analyse von krankheitsspezifischen DNA-Methylierungsmustern als ergänzende und interessante Methode erwiesen. Diese Methode ist vielversprechend, insbesondere um Varianten unklarer klinischer Signifikanz aufgrund eines krankheits-typischen Methylierungsmusters neu zu bewerten [30]. Die Spezifität dieser Methode ist hoch, die Sensitivität variiert je nach Krankheitsbild. Für das

CSS und NCBRS wurde 2018 ein spezifisches Methylierungsmuster identifiziert [31]. In Deutschland wird diese Methode aktuell nur in der Forschung verwendet.

1.2.5 Vererbung

Wenngleich das CSS genetisch heterogen ist, folgt das Syndrom unabhängig von dem zugrundeliegenden Gendefekt einem autosomal dominanten Erbgang. Dies bedeutet, dass das Vorliegen einer heterozygoten krankheitsursächlichen Variante zur Ausprägung des Syndroms führt. Eine betroffene Person gibt die ursächliche Variante formalgenetisch mit einem 50% Risiko an ihre Kinder weiter unabhängig von dem Geschlecht der Kinder. Bei den meisten Betroffenen liegt die krankheitsursächliche Variante *de novo* vor, da sie nicht in der DNA aus Blutlymphozyten der beiden Elternteile nachgewiesen werden kann. Das Wiederholungsrisiko für das CSS bei weiteren Kindern der Eltern ist in diesem Fall gering, jedoch aufgrund eines nicht auszuschließenden Keimzellmosaiks gegenüber der Allgemeinbevölkerung leicht erhöht (empirisch ca. 1% [32]).

In seltenen Fällen wurden für das CSS bereits elterliche Keimzellmosaike beschrieben, bei denen die krankheitsursächliche Variante nicht im Blut der Eltern identifiziert werden konnte, jedoch betroffene Geschwister dieselbe Variante tragen [33,34]. Gleichermassen wurden somatische Mosaike dokumentiert, bei denen die krankheitsursächliche Variante in einigen Zellen eines (gesunden) Elternteils identifiziert werden konnte [35].

Die Ausprägung des Syndroms kann, bei gleicher krankheitsursächlicher Variante, sehr unterschiedlich sein (klinische Variabilität). So wurden vereinzelt Patienten beschrieben, welche die krankheitsursächliche Variante von einem nur mild betroffenen Elternteil ererbt hatten [36,37].

1.3 Problemstellung

Die Fallserien und Fallbeschreibungen über das CSS in der wissenschaftlichen Literatur sind mehrheitlich pädiatrisch mit nur vereinzelt erwachsenen Betroffenen. Dies kann an einer Recherche in der wissenschaftlichen Datenbank PubMed [38] veranschaulicht werden. Unter dem Suchbegriff „Coffin-Siris syndrome“, mit einer zeitlichen Begrenzung auf Veröffentlichungen mit genetisch gesicherten Diagnosen ab 2012, ergibt die Suche 221 Ergebnisse. Publikationen vor 2012 wurden von der Abfrage ausgeschlossen, da auch

geübte Kliniker bei der klinischen Diagnose eines CSS falsch liegen können [39]. Eine zusätzliche Einschränkung der oben beschriebenen Abfrage auf Publikationen mit erwachsenen Patienten mit dem CSS (Filter: „Age: Adult: 19+ years“) ergibt lediglich 27 Ergebnisse. Die Durchsicht dieser 27 Veröffentlichungen ergab, dass 12 Veröffentlichungen keine erwachsenen Patienten mit CSS beinhalteten. Unter den übrigen 15 zutreffenden Ergebnissen sind sieben Veröffentlichungen von mehrheitlich pädiatrischen Kohorten mit vereinzelt erwachsenen Betroffenen [40-46], drei Veröffentlichungen mit vertikaler Transmission einer pathogenen Variante [36,37,47], drei Einzelfall-Beschreibungen [48-50] und zwei mehrheitlich pädiatrische Kohorten mit einer Altersspanne in das Erwachsenenalter, jedoch mit unbekannter Altersstruktur [51,52]. In den genannten 15 Ergebnissen konnten insgesamt 25 erwachsene Betroffene identifiziert werden, welche jedoch teilweise klinisch nicht [41] oder nur sehr eingeschränkt [37] beschrieben wurden.

Die spärliche Datenlage bezüglich erwachsener Personen mit CSS ist vermutlich auf drei Faktoren zurückzuführen:

Erstens haben sich klinische Genetiker bzw. Syndromologen in der Vergangenheit vor allem mit der klinischen Identifizierung von Syndromen beschäftigt. Dies erfolgte meist bei Kindern, weil es aus therapeutischer Sicht wichtig ist, die Diagnose bei Betroffenen möglichst früh zu stellen sowie für die weitere Familienplanung der Eltern. Dies spiegelt sich auch in den Fachbüchern wider. Exemplarisch sei eine Arbeit genannt, in der die Autoren die Anzahl der Fotografien im pädiatrischen Alter (1188; 87%) mit der Anzahl der Fotografien im adulten Alter (85; 6%) im renommierten Fachbuch *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 8. Auflage (2021) erhoben haben [53].

Zweitens stellen sich erfahrungsgemäß nur wenige erwachsene Personen bei dem Verdacht auf eine syndromale Erkrankung, mit einer unklaren Entwicklungsstörung und/oder Intelligenzminderung in der Humangenetik zur genetischen Diagnostik vor. Zum Beispiel waren es im hiesigen Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Düsseldorf in den Jahren 2020 bis 2021 nur etwa 2-5% erwachsene Personen mit dem Verdacht auf ein syndromales Krankheitsbild.

Der dritte Faktor ist ein zeitlicher Faktor, der eng mit dem zweiten Faktor verknüpft ist. Da die genetischen Grundlagen des Syndroms erst maximal elf Jahre bekannt sind, waren diese in der Kindheit vieler nun erwachsenen Personen mit CSS noch nicht bekannt. Zusammen

mit der Feststellung, dass sich nur sehr wenige erwachsene Personen mit einem unklaren syndromalen Krankheitsbild zur genetischen Diagnostik vorstellen, liegt die geringe Anzahl an Beschreibungen von erwachsenen Personen mit genetisch gesichertem CSS auch an diesem zeitlichen Faktor.

Zusammenfassend fehlen bislang wissenschaftlichen Daten über die gesundheitlichen Risiken im Erwachsenenalter und Langzeitdaten zum CSS. Dies führt zu einer großen Verunsicherung und Belastung der Betroffenen, ihrer Familien und Betreuenden.

1.4 Studiendesign

Die Studie umfasst eine Datenerhebung mittels Fragebogen. Es wurde ein Fragebogen in deutscher und englischer Sprache entworfen (siehe Anhang). Der Studienfragebogen umfasst Fragen über die klinischen Daten der teilnehmenden Person, die genetischen Untersuchungsergebnisse, die gesundheitlichen Probleme, körperliche und geistige Besonderheiten und die Fähigkeiten im Alltag der teilnehmenden Person. Der Fragebogen wurde so konzipiert, dass er in Zusammenarbeit zwischen der teilnehmenden Person und/oder der betreuenden Person mit dem behandelnden Arzt bzw. der behandelnden Ärztin ausgefüllt werden sollte. Dieses Konzept wurde gewählt, weil davon ausgegangen wurde, dass durch die genannte Zusammenarbeit die präzisesten und bestmöglichen Angaben gewonnen werden können. Insbesondere aufgrund der Transition von der Pädiatrie zur Erwachsenen-Medizin mit dem Erreichen der Volljährigkeit besteht das Risiko des Datenverlustes, wenn die betreuenden Personen (meist die Eltern) nicht einbezogen werden.

Die Fragen umfassen die angeborenen und erworbenen Erkrankungen für die einzelnen Organsysteme.

Die Einschlusskriterien in die Studie waren:

- (1) Alter ≥ 18 Jahre
- (2) Molekulargenetisch gesicherte Diagnose eines CSS
- (3) Einwilligung in die Teilnahme an der Studie

Durch die Teilnahme an der Studie haben die betroffenen Personen oder deren gesetzliche Vertretung in die Veröffentlichung der klinischen Daten eingewilligt. Darüber hinaus konnte eine separate Einwilligung zur Verwendung von Fotografien für wissenschaftliche Analysen beziehungsweise zur Veröffentlichung gegeben werden. Die Einwilligung in die Studienteilnahme und die dazugehörigen Studieninformationen standen in deutscher, englischer und französischer Sprache zur Verfügung.

1.5 Ethikvotum

Der Antrag auf Durchführung der Studie „Beschreibung des klinischen Bildes von erwachsenen Menschen mit seltenen genetischen Syndromen“ mit der Nummer 2022-2019 hat durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 09.09.2022 ein positives Votum erhalten. Im Folgenden haben auch die Ergänzungen vom 28.10.2022 und 29.03.2023 eine zustimmende Bewertung erhalten.

1.6 Zielsetzung

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, den adulten Phänotyp von Personen mit CSS zu beschreiben. Anhand der systematischen Beschreibungen sollten spezifische Merkmale, Krankheitsverläufe und gegebenenfalls Vorsorge- oder Behandlungsmöglichkeiten herausgearbeitet werden. Durch die Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Studie in der medizinischen Fachzeitschrift *Human Genetics* werden die Ergebnisse für viele Personen mit CSS sowie deren Familien, betreuenden Personen und Ärzten und Ärztinnen zugänglich gemacht. Dies führt zu einer Verbesserung der Versorgungslage und der Vorsorgemöglichkeiten für die Betroffenen.

2 Delineation of the adult phenotype of Coffin-Siris syndrome in 35 individuals. Schmetz et al. *Human Genetics*. 2024 Jan;143(1):71-84. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02622-5>.

3 Diskussion

3.1 Studienkollektiv

Insgesamt haben 35 erwachsene Personen mit einer genetisch gesicherten Diagnose eines CSS an der Studie teilgenommen. Zwei weitere Personen mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, davon eine Person ohne molekulargenetischen Variatennachweis und eine Person mit einer knapp 6,7 Mb großen Deletion, welche über *ARID1B* hinaus weitere Gene umfasste, die den Phänotyp beeinflussen könnten.

Von den insgesamt 35 Teilnehmenden haben 31 Teilnehmende Fotografien zur Verfügung gestellt und 29 Teilnehmende haben in die Veröffentlichung der Fotografien eingewilligt. Jedoch standen bei acht Teilnehmenden keine Fotografien im Erwachsenenalter zur Verfügung.

Die Rekrutierung erfolgte über vier verschiedene Wege:

Erstens wurde die interne Patientendatenbank des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikums Düsseldorf durchsucht und Personen, welche für eine Teilnahme geeignet waren, wurden kontaktiert. Auf diesem Weg konnten drei Betroffene für die Studie rekrutiert werden.

Zweitens wurden die folgenden syndrom-spezifische Selbsthilfegruppen angeschrieben und auf die Studie aufmerksam gemacht:

- *Coffin-Siris Foundation* (USA, coffinsiris.org)
- *Association Coffin-Siris France* (Frankreich; coffinsiris.fr)
- Facebook-Gruppe: *Coffin Siris Syndrome Deutschland*

Über diesen Weg konnten sechs Betroffene für die Studie gewonnen werden. Darüber hinaus hatten zunächst vier weitere Personen bei Interesse zur Teilnahme bekundet, ohne dass eine Teilnahme zustande kam.

Drittens konnten 19 der insgesamt 35 Teilnehmenden über einen „ERN-ITHACA Call for Collaboration“ rekrutiert werden. ERN-ITHACA ist das patienten-zentrierte europäische Referenznetzwerk (ERN) für Personen mit seltenen Fehlbildungssyndromen, intellektuellen Beeinträchtigungen und anderen neurokognitiven Erkrankungen genetischer oder

exogener Genese. Das ERN fördert unter anderem die Infrastruktur für die Forschung und Verbesserung der Versorgung der Zielgruppe und bietet die Möglichkeit, Forschungsvorhaben durch sogenannte „ERN-ITHACA Call for Collaborations“ auf der Webseite des ERNs zu veröffentlichen. Darüber hinaus wird der Studienaufruf an alle Mitglieder des Referenznetzwerks per Mail verschickt. Wie diese Studie eindrucksvoll zeigt, ist diese Zusammenarbeit in ERNs ein hilfreiches Werkzeug bei der europaweiten Forschung zu seltenen Erkrankungen.

Viertens konnten weitere sieben Betroffene über persönliche Kontakte zu anderen genetischen Instituten (*The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Polen* und *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spanien*) und durch Vorstellung des Forschungsvorhabens bei Konferenzen rekrutiert werden, insbesondere im Rahmen des *Research Workshops* des ERN ITHACA *Board Meetings* am 10.12.2022 und des 70. Arbeitstreffen Klinische Genetik Nordrhein am 14.02.2023 in Essen.

3.2 Ergebnisse

Ein Großteil der Teilnehmenden (n=21, 60%) hat eine krankheitsverursachende Variante in dem Gen *ARID1B*. Die übrigen 40% der Teilnehmenden haben eine krankheitsverursachende Variante in *ARID2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCC2*, *SMARCE1*, *SOX11* oder *BICRA*.

Das durchschnittliche Alter der Teilnehmenden bei Aufnahme in die Studie betrug 24,3 Jahre. Der jüngste Teilnehmer war 18,1 Jahre alt und die älteste Teilnehmerin 37,7 Jahre. Es haben 20 Frauen und 15 Männer an der Studie teilgenommen.

Eine Teilnahme an der Studie war auch nach vorheriger Publikation möglich. Insgesamt waren klinische Daten von neun der 35 Teilnehmenden bereits zuvor in einer wissenschaftlichen Veröffentlichung beschrieben worden. Größtenteils waren die Betroffenen zum Zeitpunkt der Beschreibung für die vorherige Veröffentlichung noch minderjährig.

Die teilnehmenden Personen leben in Frankreich (n=14), Deutschland (n=7), Spanien (n=7), Irland (n=2), Polen (n=2), Georgien (n=1), Portugal (n=1) und den Niederlanden (n=1).

3.2.1 Varianten

Die meisten Varianten in den Genen der ARID-Familie (*ARID1B* und *ARID2*) sind Funktionsverlust-Varianten durch Einführung von direkten Translationsstopp-Codons oder Leserasterverschiebungen. In den Genen der SMARC-Familie handelt es sich mehrheitlich um Missense-Varianten.

Bei fünf Teilnehmenden (allesamt mit Varianten im Gen *ARID1B*) lag keine vollständige elterliche Segregationsanalyse vor. Bei einem betroffenen Geschwisterpaar mit derselben intragenischen Deletion im Gen *ARID2* hatte die Segregationsanalyse aus Blut bei beiden Eltern ein unauffälliges Ergebnis erbracht, sodass von einem Keimzellmosaik auszugehen ist. Weiterführende Untersuchungen, zum Beispiel eines weiteren Gewebes, wurden nicht durchgeführt. Die krankheitsursächliche Veränderung einer Teilnehmerin im Gen *SOX11* wurde in 3% der Sequenzen der mütterlichen DNA aus Blutlymphozyten identifiziert, sodass bei der klinisch unauffälligen Mutter die krankheitsursächliche Veränderung als postzygotisches Mosaik vorliegt.

Bei den übrigen 27 Teilnehmenden wurde bei unauffälliger elterlicher Segregationsanalyse eine *de novo* Entstehung der entsprechenden Variante angenommen.

Alle Varianten wurden nach aktuell gebräuchlichen Kriterien zur Varianteninterpretation erneut überprüft [54]. Alle trunkierenden Varianten konnten aufgrund des voraussichtlichen Funktionsverlustes eines haploinsuffizienten Gens (Kriterium PVS1), der Seltenheit der Variante in Populationsdatenbanken (Kriterium PM2), der phänotypischen Übereinstimmung mit dem assoziierten Krankheitsbild (Kriterium PP4) und falls zur Verfügung stehend, der *de novo* Entstehung der Variante bei den Betroffenen und/oder bei anderen bereits berichteten Betroffenen (Kriterium PM6/PS2) als krankheitsursächliche Varianten klassifiziert werden.

Bei Missense-Varianten kann das Kriterium des voraussichtlichen Funktionsverlustes bei einem haploinsuffizienten Gen (Kriterium PVS1) nicht genutzt werden, da dieser Variantentyp unterschiedliche Effekte auf ein Gen haben kann. Daher musste für die Einschätzung der Missense-Varianten auf weitere Kriterien wie die geringe Anzahl an benignen Missense-Varianten im entsprechenden Gen (Kriterium PP2) und die *in silico* Prädiktion (Kriterium PP3) zurückgegriffen werden. Schlussendlich konnten 29 der 34

Varianten als pathogen bewertet werden, die übrigen fünf Varianten wurden als wahrscheinlich pathogen bewertet. Alle Varianten, deren Bewertung und Klassifikationskriterien sind in dem Zusatzmaterial der Publikation (*Supplementary Table S1*) zu finden.

3.2.2 Körpermaße

Personen mit dem CSS werden vermutlich aufgrund der Erstbeschreibungen von vielen Ärzten und Ärztinnen als klein und zierlich beschrieben. Jedoch konnte bislang aufgrund der vorwiegend pädiatrischen Daten keine Aussage über die Endgröße im Erwachsenenalter getroffen werden. In dem hier beschriebenen CSS-Kollektiv hatten 61% (19/31) der Teilnehmenden eine durchschnittliche Endgröße (Abb.1). Die übrigen 39% (12/31) der Teilnehmenden hatten einen Kleinwuchs. Bei 11 Betroffenen war dieser Kleinwuchs moderat mit SD zwischen kleiner als -2 und größer als -4. Ein Betroffener mit einer Variante in *SMARCC2* hat einen hochgradigen Kleinwuchs (SD -4,2). Der Kopfumfang von 88% (23/26) der Teilnehmenden war normwertig. Jeweils ein und zwei Teilnehmende hatten eine Mikro- beziehungsweise eine Makrozephalie (SD zwischen -2,06 und +2,14).

Bezüglich des Körpergewichtes wurde in der bislang zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Literatur von Fütterungsschwierigkeiten in der Kindheit bei bis zu 90% der Betroffenen berichtet [32]. Im Erwachsenenalter waren nur 10% (3/31) untergewichtig ($BMI \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$), 23% (7/31) normalgewichtig und 68% (21/31) übergewichtig ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). 48% (15/31) der Teilnehmenden hatten eine Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Aufgrund dieses hohen Prozentsatzes von übergewichtigen und adipösen Erwachsenen mit CSS, sollte ein besonderes Augenmerk auf das Gewicht und die Ernährung bei der Betreuung von Personen mit CSS gerichtet werden. Bei Gewichtszunahme sollte eine Ernährungsberatung erfolgen.

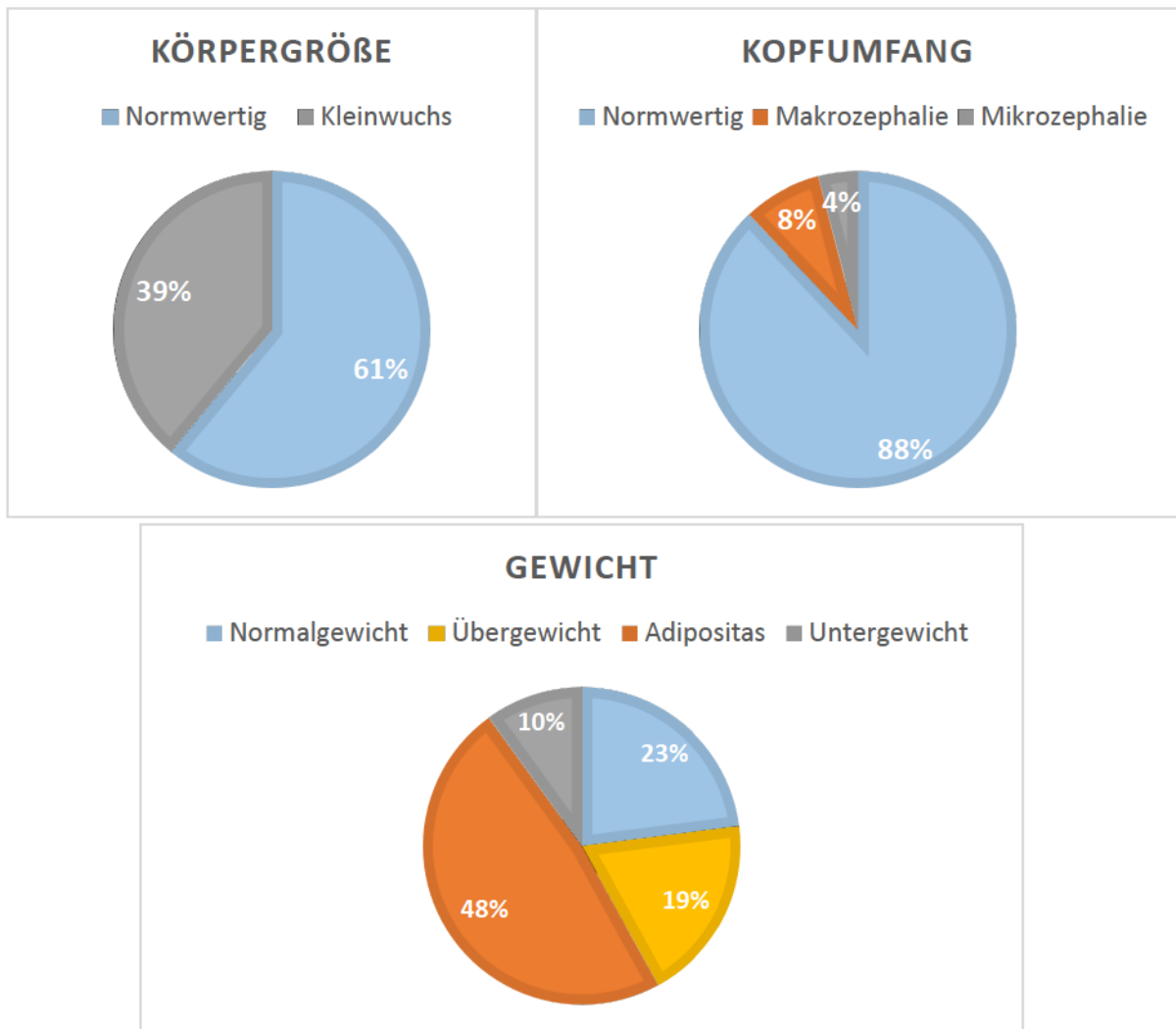


Abb. 1: Körpermaße der Studienteilnehmenden im Erwachsenenalter

Tortendiagramme der unterschiedlichen Körpermaße: Körpergröße, Kopfumfang und Gewicht der Studienteilnehmenden im Erwachsenenalter. Ein Großwuchs bzw. Kleinwuchs ist definiert durch eine Körpergröße, die mehr als zwei Standard-Deviationen über bzw. unter der Norm für das Geschlecht liegt. Eine Makrozephalie bzw. Mikrozephalie ist definiert durch einen Kopfumfang, der mehr als zwei Standard-Deviationen über bzw. unter der Norm für das Geschlecht liegt. Das Untergewicht ist definiert durch einen Body-Mass-Index unter $18,5 \text{ kg/m}^2$, das Übergewicht durch einen Body-Mass-Index über 25 kg/m^2 und Adipositas durch einen Body-Mass-Index über 30 kg/m^2 .

3.2.3 Geistige Entwicklung

Personen mit einer Entwicklungsstörung und Intelligenzminderung haben häufig keinen Zugang zu einer formalen neuropsychologischen Testung. Dies hat sich im vorliegenden Studienkollektiv ebenfalls gezeigt. Lediglich 8 der 35 Teilnehmenden hatten eine formale neuropsychologische Testung mit Bestimmung eines Intelligenzquotienten (IQ). Für die restlichen Teilnehmenden hat unser ärztliches Team oder haben die zuweisenden Ärzte

und Ärztinnen die Intelligenzminderung anhand einer Tabelle von Zhang und Kollegen geschätzt [55].

Die meisten Teilnehmenden wiesen eine moderat bis sehr milde Intelligenzminderung auf. Die Teilnehmenden mit profund oder sehr schwerer Intelligenzminderung trugen krankheitsursächliche Varianten in den Genen *SMARCB1* oder *SMARCC2*. Eine Teilnehmerin mit krankheitsursächlicher Veränderung im Gen *ARID1B* hatte eine formale IQ-Testung über 70.

Im direkten Patientenkontakt fiel auf, dass viele der Teilnehmenden insbesondere Schwierigkeiten mit der aktiven Sprache hatten und zum Beispiel einen selektiven Mutismus und Artikulationsprobleme zeigten. Das Sprachverständnis schien aufgrund der adäquaten Ausführung von Aufforderungen deutlich besser zu sein. Leider können diese Beobachtungen durch die meist fehlenden formalen Leistungstestungen nicht wissenschaftlich ausgewertet werden.

Nur wenige Teilnehmende haben eine Regelschule besucht, jedoch sind insbesondere die Daten über die Beschulung stark abhängig von der Organisation des nationalen Schulwesens, welche im europäischen Vergleich große Unterschiede aufweisen.

Bezüglich der Fähigkeiten im Alltag wurde nur für zwei Betroffene berichtet, dass ein selbständiges Leben möglich sei. Die niedrige Anzahl im Vergleich zu den eher milden Graden der Intelligenzminderung lässt sich am ehesten durch die Verhaltensauffälligkeiten erklären, welche bei allen außer zwei Teilnehmenden (94%) beschrieben wurden. Am häufigsten wiesen die Betroffenen aggressives Verhalten auf, gefolgt von Hyperaktivität und autistischem Verhalten. Die Verhaltensauffälligkeiten bei CSS wurden bislang nur wenig thematisiert [14,32]. Lediglich in der Arbeit von van der Sluijs und Kollegen wurden bei 83% der Personen mit CSS Verhaltensauffälligkeiten erhoben, am Häufigsten Hyperaktivität, gefolgt von einer hohen Schmerztoleranz und Aufmerksamkeitsdefizite, jedoch wurden diese nicht diskutiert [51].

Bei dem hohen Prozentsatz an Verhaltensauffälligkeiten in dem vorliegenden Kollektiv erscheinen frühzeitige und regelmäßige neuropsychiatrische Vorstellungen sinnvoll, um eine optimale Betreuung der Personen zu gewährleisten.

3.2.4 Gesundheit

Beim CSS können diverse gesundheitliche Komplikationen auftreten. Eine detaillierte Aufstellung ist in Tabelle 2 der Veröffentlichung dokumentiert.

In der vorliegenden Studienkohorte wurden auffällig hohe Prozentzahlen an Teilnehmenden mit Augenproblemen, insbesondere Myopien, und gastrointestinalen Problemen erhoben (Abb. 2). Bezüglich der gastrointestinalen Probleme haben bei 46% (16/35) der Teilnehmenden Fütterungsschwierigkeiten in der Kindheit bestanden. Im Erwachsenenalter zeigte sich häufig eine Obstipation 40% (14/35).

Auffälligkeiten des Herz-Kreislaufsystems, des Atmungssystems, des Nervensystems oder des Bewegungsapparates bestanden bei 26-49% der Teilnehmenden. Bei keinem der Teilnehmenden war bis zum Studieneinschluss eine maligne neoplastische Erkrankung diagnostiziert worden.

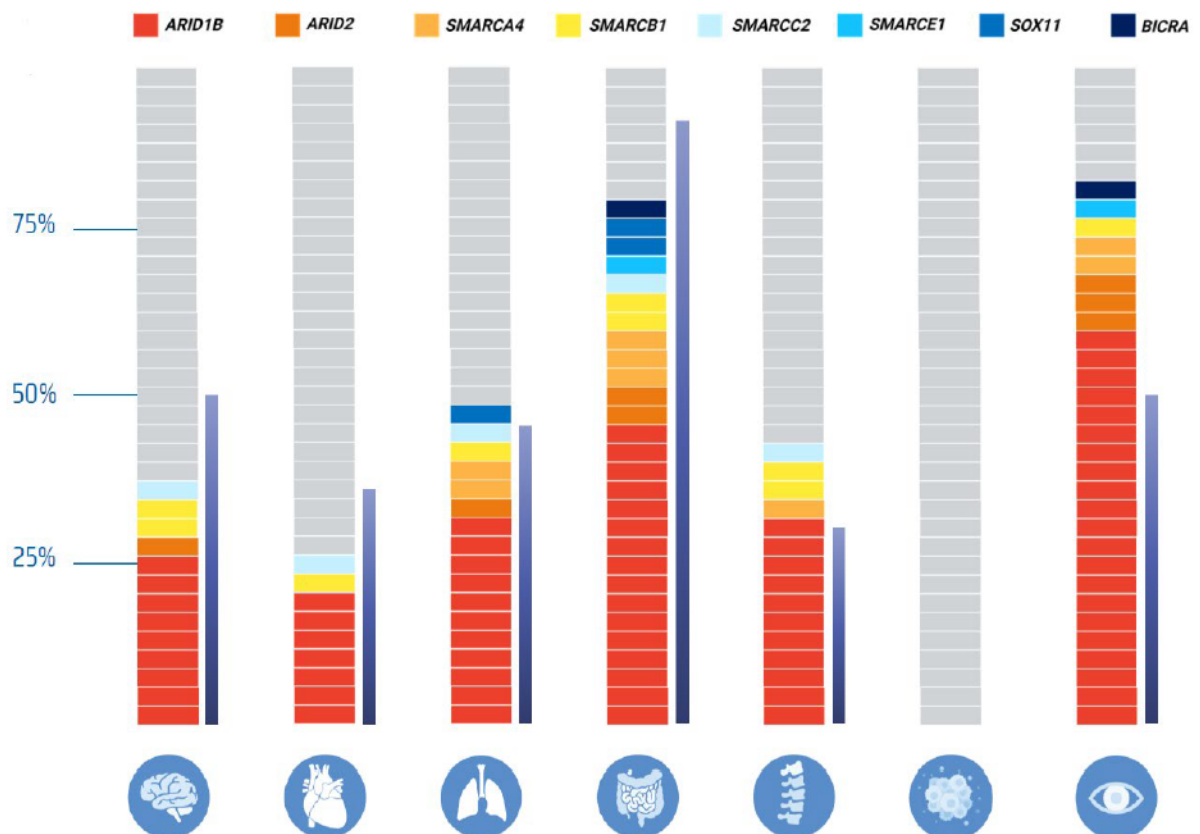


Abb. 2: Gesundheitliche Auffälligkeiten der Studienteilnehmenden des Nervensystems, des Herz-Kreislaufsystems, des Atmungssystems, des Verdauungssystems, des Bewegungsapparates, der malignen Neoplasien und der Augen.

Im Säulendiagramm entspricht ein rechteckiges Kästchen einem Teilnehmer bzw. einer Teilnehmerin. Graue Kästchen entsprechend teilnehmenden Personen ohne bekannte Auffälligkeiten in dem entsprechenden

Organsystem/Organ. Die gefärbten Kästchen entsprechen jeweils den Betroffenen mit Auffälligkeiten im entsprechenden Organsystem/Organ. Zusätzlich besteht eine Farbkodierung für jedes Gen, in dem die betroffene Person die krankheitsverursachende Variante trägt. Bei den neurologischen Auffälligkeiten wurde die Intelligenzminderung nicht eingeschlossen. Die seitlichen blauen schmalen Balken entsprechen den in GeneReviews veröffentlichten Häufigkeiten [32] (mit Biorender.com erstellt).

Aus der Erhebung der Gesundheitsdaten konnten einige Empfehlungen abgeleitet werden [34]:

- Bei 20% (7/35) der Studienteilnehmenden bestanden angeborene Auffälligkeiten des Herzens, vorwiegend Vorhofseptumdefekte. Daher empfiehlt sich eine Echokardiographie bei allen Betroffenen.
- Fütterungsschwierigkeiten in der Kindheit lagen in unserem Kollektiv bei 46% (16/35) der Teilnehmenden vor, bei 40% (14/35) wurde eine Obstipation beschrieben. Eine gastroenterologische Anbindung ist in diesen Fällen empfehlenswert.
- Bei über 70% der Teilnehmenden (25/35) bestanden muskuloskelettale Auffälligkeiten, insbesondere eine Skoliose bei 43% (15/35) der Teilnehmenden. Regelmäßige orthopädische Untersuchungen sind daher sinnvoll.
- Augenprobleme, insbesondere eine Myopie, wurden bei 85% (29/34) der Teilnehmenden dokumentiert. Aus diesem Grund sollten regelmäßige augenärztliche Untersuchungen erfolgen.

Trunkierende Varianten in den Genen *SMARCB1* und *SMARCA4* führen zu einem Prädispositionssyndrom für Rhabdoidtumore [56] und Studien haben gezeigt, dass bei mehr als 20% der Krebserkrankungen beim Menschen Varianten in Genen des mSWI/SNF-Komplexes vorliegen [57]. Eine vergleichende Analyse des Variantenspektrums im mSWI/SNF-Komplex bei Personen mit neurokognitiver Erkrankung und in Tumoren hat ergeben, dass, obwohl die Varianten in knapp 70% der Fälle dieselben Aminosäurepositionen betreffen, 58% der Aminosäureaustausche spezifisch für neurokognitive Erkrankungen sind [58]. Da 42% der Varianten sowohl in Tumoren als auch bei neurokognitiver Erkrankung auftreten, ist es bemerkenswert, dass bei keinem der Teilnehmenden der vorliegenden Studie eine maligne Tumorerkrankung aufgetreten ist. Aus dieser Beobachtung lässt sich jedoch keine generelle Aussage über das Tumorrisiko bei dem CSS ableiten. Für eine generelle Aussage über das Tumorrisiko beim CSS ist die

Teilnehmeranzahl unserer Studie zu gering und das Alter der Betroffenen mit maximal 37 Jahren zu niedrig. Unsere Studie beinhaltet außerdem keine Betroffenen mit einer krankheitsursächlichen Variante in *ARID1A*. In der wissenschaftlichen Literatur wurden wiederholt maligne Tumorerkrankungen bei Personen mit *ARID1A*-assoziiertem CSS beschrieben [20,59,60].

3.2.5 Dismorphien

Aktuelle Fotografien der Teilnehmenden ermöglichten eine Beschreibung der fazialen Merkmale des Syndroms im Erwachsenenalter. Zu den am häufigsten beschriebenen Merkmalen zählten grobe Gesichtszüge und eine evertierte und dicke Unterlippe. Fotografien aus der Kindheit ermöglichten die Begutachtung verschiedener Teilnehmenden über die Zeit. Dabei ließ sich feststellen, dass bei vielen Betroffenen eine Vergrößerung der Gesichtszüge eintritt und sich einige der fazialen Merkmale erst über die Zeit entwickeln. Die ektodermalen Merkmale wie das spärliche Haupthaar oder die Hypertrichose, sind häufig zeitlich variable Merkmale. Die postnatale Hypertrichose ist häufig im Laufe der frühen Kindheit spontan rückläufig. Das spärliche Haupthaar liegt bei einigen Betroffenen nur im Kleinkindalter jedoch bei anderen Betroffenen nur im Erwachsenenalter vor.

Die in der Erstbeschreibung genannten hypoplastischen oder fehlenden Nägel der fünften Finger und/oder Zehen, welche von vielen Klinikern als starker Hinweis auf das CSS genutzt wird, lag in unserem Kollektiv nur bei 37% (13/35) der Teilnehmenden vor, zudem meist nur an den Zehen (9/13).



Abb. 3: Ausgewählte Fotografien der Füße von einigen Teilnehmenden mit hypoplastischen bzw. fehlenden Nägeln der fünften Zehen: Von links nach rechts Fotografien von Ind-14, Ind-24 und Ind-34.

3.4 Limitationen

Die Kollektivgröße mit 35 Betroffenen ist für ein seltenes genetisches Syndrom beachtlich. Jedoch sind zuverlässige prognostische Aussagen auf Basis einer solchen Fallzahl nur bedingt möglich. Alle Teilnehmenden waren 18 Jahre alt oder älter, dennoch sind die Teilnehmenden mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren jung. Der älteste Teilnehmer war 37,7 Jahre alt. Aufgrund dieser Altersverteilung kann das Auftreten von altersbedingten Erkrankungen wie zum Beispiel Bluthochdruck, Schlaganfällen und Krebserkrankungen nicht analysiert werden. Für andere Merkmale wie die neurokognitive Entwicklung und die erlangten Fertigkeiten im Alltag spielt hingegen das geringe Alter der Teilnehmenden eine untergeordnete Rolle.

Die zuvor beschriebenen technologischen Fortschritte erlauben heutzutage umfangreiche Untersuchungen, sodass auch sehr mild betroffene Personen identifiziert werden können. Bis vor einigen Jahren wurden genetische Untersuchungen bezüglich eines CSS jedoch nur eingeleitet, wenn ein dringender klinischer Verdacht auf CSS bestand und die klinischen Kriterien erfüllt waren. Mit dem technischen Fortschritt und den sinkenden Untersuchungskosten wurden die strikten Auflagen gelockert, sodass mehr Personen von einer genetischen Untersuchung profitieren konnten. Aufgrund der formalen Mindestkriterien für das CSS mit Entwicklungsverzögerung, groben Gesichtszüge, Hirsutismus, hypoplastischen oder fehlenden Kleinfinger- oder Kleinzehennägeln [9] hätte die Mehrheit unseres Studienkollektivs keine klinische Diagnose eines CSS erhalten und somit zu Anfang auch keine genetische Testung. Im vorliegenden Studienkollektiv wurde nur bei 15 teilnehmenden Personen die klinische Diagnose CSS vor der molekulargenetischen Diagnose gestellt. Aufgrund der immer größer werdenden Zugänglichkeit genetischer Analysen muss davon ausgegangen werden, dass in Zukunft noch mehr Personen am milden Ende des Syndrom-Spektrums identifiziert werden. Aufgrund dieser historischen Aspekte könnte im vorliegenden Studienkollektiv eine Überrepräsentation des schweren Endes des Spektrums des Syndroms vorliegen.

In unserer Studie wurden neben den aktuellen Daten auch retrospektive Daten aus der Kindheit erhoben. Bei der retrospektiven Datenerhebung aus der Kindheit könnte es zu einer Erinnerungsverzerrung und somit einer Unterrepräsentierung von Merkmalen kommen. Dies betrifft vor allem wenig beeinträchtigende und spontan rückläufige Merkmale, wie zum Beispiel eine Laryngomalazie. Für schwerwiegende therapiebedürftige Merkmale ist eine Erinnerungsverzerrung, wenngleich nicht ausgeschlossen, weniger wahrscheinlich.

Die Daten wurden von verschiedenen ärztlichen Kollegen aus verschiedenen Ländern erhoben. Somit ist von einer gewissen Verzerrung der erhobenen Daten durch die unterschiedlichen persönlichen Expertisen der Diagnostizierenden auszugehen. Diese wird durch unterschiedliche medizinische Praktiken und unterschiedliche Förderungs-, Eingliederungs- und Behandlungsmethoden in den verschiedenen Ländern Europas weiter verstärkt.

Die genannten Limitationen waren bereits bei der Auswertung der erhobenen Daten bekannt und sind zum Teil bedingt durch die Seltenheit des Syndroms. Durch standardisierte Fragen und durch das Ausfüllen des Fragebogens durch die behandelnde ärztliche Person mit der Betreuungsperson haben wir versucht sowohl die Erinnerungsverzerrung als auch die Variabilität durch die Diagnostizierenden so gering wie möglich zu halten. In einer Beratungssituation sollten jedoch immer insbesondere die beiden ersten Limitationen für prognostische Aussagen mit bedacht werden.

3.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die genetischen Grundlagen des CSS sind nun bereits seit über zehn Jahren bekannt. Dennoch gab es in der wissenschaftlichen Literatur nur sehr wenige Informationen über den Phänotyp vom CSS im Erwachsenenalter. Mit der Beschreibung des Phänotyps im Erwachsenenalter bei 35 betroffenen Personen mit molekulargenetisch gesichertem CSS wurde begonnen diese Wissenslücke zu schließen. Es konnte gezeigt werden, dass manche phänotypischen Merkmale -insbesondere auch klassische Merkmale- manchmal nur vorübergehend vorliegen, sich im Laufe der Zeit verändern oder erst im Erwachsenenalter auftreten können.

Zur genaueren Beschreibung des kognitiven Leistungsniveaus und der Verhaltensauffälligkeiten der Betroffenen sollten zukünftige Studien in Zusammenarbeit mit Kollegen und Kolleginnen aus der Psychologie und anhand von internationalen, standardisierten Tests erfolgen. In diesem Rahmen könnte zum Beispiel ein besonderes Augenmerk auf die Sprachentwicklung beim CSS gerichtet werden, da die Betroffenen möglicherweise von alternativen Kommunikationsmitteln im Alltag profitieren können.

Darüber hinaus möchte ich auf die wichtige Rolle der ERNs und syndrom-spezifischen Selbsthilfegruppen eingehen. In dieser Studie konnte der Großteil der teilnehmenden Personen über ERN-ITHACA rekrutiert werden. Das europäische Referenznetzwerk vereinfacht die internationale Zusammenarbeit und gibt einzelnen Forschergruppen eine große Sichtbarkeit bei anderen Fachexperten. Die syndrom-spezifischen Selbsthilfegruppen sind für viele Familien mit betroffenen Angehörigen eine sehr wichtige Unterstützung bei den Unsicherheiten im Umgang mit dem seltenen und in der wissenschaftlichen Literatur nur spärlich beschriebenen Syndrom. Die Selbsthilfegruppen bieten den betroffenen Familien die Möglichkeit sich mit anderen betroffenen Familien auszutauschen. Dieser Erfahrungsaustausch ist für viele Familien sehr wertvoll und eine Unterstützung bei Entscheidungen. Allerdings sollte beachtet werden, dass diese Personen mehrheitlich keine medizinische oder wissenschaftliche Ausbildung haben, sodass die Gefahr besteht, dass Entscheidungen auf Basis von Einzelfallberichten getroffen werden. Sehr gut organisierte Selbsthilfegruppen zeigen oft ein großes Interesse an der wissenschaftlichen Forschung, so dass sie sich zu einem wichtigen Verbündeten für das wissenschaftliche Personal in der Forschung entwickelt haben.

Abschließend sehe ich ein großes Potential im Einsatz von Registerstudien. Die teilnehmenden Personen würden bei einem solchen Studienkonzept regelmäßig um Aktualisierungen ihrer Gesundheitsdaten gebeten. Die Aktualisierungen müssten mit einem minimalen Arbeitsaufwand für die Betroffenen und den betreuenden Personen gestaltet werden. Ein solches internationales, regelmäßig aktualisiertes, klinisches Langzeit-Register, welches die klinischen Charakteristika der betroffenen Personen über einen langen Zeitraum erfasst, würde einige Limitationen der vorliegenden Studie adressieren.

Insgesamt möchte ich gerne schlussfolgern, dass es an der Zeit ist in der klinischen Genetik bzw. der Syndromologie, älteren Betroffenen und altersbedingten Merkmalen mehr Aufmerksamkeit zu widmen. Diese Personengruppe wächst durch die verbesserte medizinische Betreuung. Um sie adäquat fördern und betreuen zu können, ist es notwendig ihr mehr Beachtung zu schenken. Diese Studie sollte diesbezüglich erst ein Anfang sein.

Darüber hinaus zieht das wissenschaftliche und medizinische Personal wichtige Erkenntnisse aus der Beschreibung erwachsener Betroffener für die Behandlung und Betreuung von Betroffenen aller Altersgruppen.

4 Literaturverzeichnis

1. Collins, F.S.; Green, E.D.; Guttmacher, A.E.; Guyer, M.S.; on behalf of the, U.S.N.H.G.R.I. A vision for the future of genomics research. *Nature* **2003**, *422*, 835-847, doi:10.1038/nature01626.
2. Nurk, S.; Koren, S.; Rhie, A.; Rautiainen, M.; Bizkadze, A.V.; Mikheenko, A.; Vollger, M.R.; Altemose, N.; Uralsky, L.; Gershman, A.; et al. The complete sequence of a human genome. *Science* **2022**, *376*, 44-53, doi:10.1126/science.abj6987.
3. Stachan, T.; Read, A. *Human Molecular Genetics*, 5. ed.; Garland Science.
4. Collins, F.S. Positional cloning: let's not call it reverse anymore. *Nat. Genet.* **1992**, *1*, 3-6, doi:10.1038/ng0492-3.
5. Bolz, H.J.; Hoischen, A. NGS: Gestern, heute und morgen. *Medizinische Genetik* **2019**, *31*, 185-190, doi:10.1007/s11825-019-0240-8.
6. Murken, J.D.; Grimm, T.; Holinski-Feder, E.; Zerres, K. *Taschenlehrbuch Humangenetik*, 9. teilaktualisierte Auflage ed.; Thieme: 2017.
7. Boycott, K.M.; Rath, A.; Chong, J.X.; Hartley, T.; Alkuraya, F.S.; Baynam, G.; Brookes, A.J.; Brudno, M.; Carracedo, A.; den Dunnen, J.T.; et al. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *Am. J. Hum. Genet.* **2017**, *100*, 695-705, doi:10.1016/j.ajhg.2017.04.003.
8. Coffin, G.S.; Siris, E. Mental Retardation With Absent Fifth Fingernail and Terminal Phalanx. *Am. J. Dis. Child.* **1970**, *119*, 433-439, doi:10.1001/archpedi.1970.02100050435009.
9. Fleck, B.J.; Pandya, A.; Vanner, L.; Kerkering, K.; Bodurtha, J. Coffin-Siris syndrome: review and presentation of new cases from a questionnaire study. *Am. J. Med. Genet.* **2001**, *99*, 1-7, doi:10.1002/1096-8628(20010215)99:1<1::aid-ajmg1127>3.0.co;2-a.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Seltene Erkrankungen. Available online: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (zugegriffen am 17. Oktober 2023).
11. Deciphering Developmental Disorders, S. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* **2015**, *519*, 223-228, doi:10.1038/nature14135.
12. Statistisches Bundesamt. *Sozialleistungen, Schwerbehinderte Menschen*; Fachserie 13, Reihe 5.1, 2021. Seite 9. Veröffentlicht am 06.12.2022.
13. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung und Erwerbstätigkeit, Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011*; Artikelnummer:2010130217005; Veröffentlicht am: 21.12.2021.
14. Vasko, A.; Drivas, T.G.; Schrier Vergano, S.A. Genotype-Phenotype Correlations in 208 Individuals with Coffin-Siris Syndrome. *Genes (Basel)* **2021**, *12*, doi:10.3390/genes12060937.
15. Centore, R.C.; Sandoval, G.J.; Soares, L.M.M.; Kadoch, C.; Chan, H.M. Mammalian SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes: Emerging Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Trends Genet.* **2020**, *36*, 936-950, doi:10.1016/j.tig.2020.07.011.
16. Sokpor, G.; Xie, Y.; Rosenbusch, J.; Tuoc, T. Chromatin Remodeling BAF (SWI/SNF) Complexes in Neural Development and Disorders. *Front. Mol. Neurosci.* **2017**, *10*, 243, doi:10.3389/fnmol.2017.00243.
17. Son, E.Y.; Crabtree, G.R. The role of BAF (mSWI/SNF) complexes in mammalian neural development. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* **2014**, *166c*, 333-349, doi:10.1002/ajmg.c.31416.
18. Alfert, A.; Moreno, N.; Kerl, K. The BAF complex in development and disease. *Epigenetics Chromatin* **2019**, *12*, 19, doi:10.1186/s13072-019-0264-y.
19. Hoyer, J.; Ekici, A.B.; Ende, S.; Popp, B.; Zweier, C.; Wiesener, A.; Wohlleber, E.; Dufke, A.; Rossier, E.; Petsch, C.; et al. Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.* **2012**, *90*, 565-572, doi:10.1016/j.ajhg.2012.02.007.

20. Tsurusaki, Y.; Okamoto, N.; Ohashi, H.; Kosho, T.; Imai, Y.; Hibi-Ko, Y.; Kaname, T.; Naritomi, K.; Kawame, H.; Wakui, K.; et al. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat. Genet.* **2012**, *44*, 376-378, doi:10.1038/ng.2219.
21. Van Houdt, J.K.; Nowakowska, B.A.; Sousa, S.B.; van Schaik, B.D.; Seuntjens, E.; Avonce, N.; Sifrim, A.; Abdul-Rahman, O.A.; van den Boogaard, M.J.; Bottani, A.; et al. Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome. *Nat. Genet.* **2012**, *44*, 445-449, S441, doi:10.1038/ng.1105.
22. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. MIM Number: 600014 (Last edited: 26/04/2021). World Wide Web URL: <https://omim.org/> (zugegriffen am 17. Oktober 2023).
23. Bramswig, N.C.; Caluseriu, O.; Ludecke, H.J.; Bolduc, F.V.; Noel, N.C.; Wieland, T.; Surowy, H.M.; Christen, H.J.; Engels, H.; Strom, T.M.; et al. Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype. *Hum. Genet.* **2017**, *136*, 297-305, doi:10.1007/s00439-017-1757-z.
24. Vasileiou, G.; Vergarajauregui, S.; Endele, S.; Popp, B.; Buttner, C.; Ekici, A.B.; Gerard, M.; Bramswig, N.C.; Albrecht, B.; Clayton-Smith, J.; et al. Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **2018**, *102*, 468-479, doi:10.1016/j.ajhg.2018.01.014.
25. Machol, K.; Rousseau, J.; Ehresmann, S.; Garcia, T.; Nguyen, T.T.M.; Spillmann, R.C.; Sullivan, J.A.; Shashi, V.; Jiang, Y.H.; Stong, N.; et al. Expanding the Spectrum of BAF-Related Disorders: De Novo Variants in SMARCC2 Cause a Syndrome with Intellectual Disability and Developmental Delay. *Am. J. Hum. Genet.* **2019**, *104*, 164-178, doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.007.
26. Tsurusaki, Y.; Koshimizu, E.; Ohashi, H.; Phadke, S.; Kou, I.; Shiina, M.; Suzuki, T.; Okamoto, N.; Imamura, S.; Yamashita, M.; et al. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun* **2014**, *5*, 4011, doi:10.1038/ncomms5011.
27. Zawerton, A.; Yao, B.; Yeager, J.P.; Pippucci, T.; Haseeb, A.; Smith, J.D.; Wischmann, L.; Kühl, S.J.; Dean, J.C.S.; Pilz, D.T.; et al. De Novo SOX4 Variants Cause a Neurodevelopmental Disease Associated with Mild Dysmorphism. *Am. J. Hum. Genet.* **2019**, *104*, 246-259, doi:10.1016/j.ajhg.2018.12.014.
28. Nixon, K.C.J.; Rousseau, J.; Stone, M.H.; Sarikahya, M.; Ehresmann, S.; Mizuno, S.; Matsumoto, N.; Miyake, N.; Study, D.D.D.; Baralle, D.; et al. A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies. *Am. J. Hum. Genet.* **2019**, *104*, 596-610, doi:10.1016/j.ajhg.2019.02.001.
29. Barish, S.; Barakat, T.S.; Michel, B.C.; Mashtalir, N.; Phillips, J.B.; Valencia, A.M.; Ugur, B.; Wegner, J.; Scott, T.M.; Bostwick, B.; et al. BICRA, a SWI/SNF Complex Member, Is Associated with BAF-Disorder Related Phenotypes in Humans and Model Organisms. *Am. J. Hum. Genet.* **2020**, *107*, 1096-1112, doi:10.1016/j.ajhg.2020.11.003.
30. Husson, T.; Lecoquierre, F.; Nicolas, G.; Richard, A.C.; Afenjar, A.; Audebert-Bellanger, S.; Badens, C.; Bilan, F.; Bizaoui, V.; Boland, A.; et al. Episignatures in practice: independent evaluation of published episignatures for the molecular diagnostics of ten neurodevelopmental disorders. *Eur. J. Hum. Genet.* **2023**, doi:10.1038/s41431-023-01474-x.
31. Aref-Eshghi, E.; Bend, E.G.; Hood, R.L.; Schenkel, L.C.; Carere, D.A.; Chakrabarti, R.; Nagamani, S.C.S.; Cheung, S.W.; Campeau, P.M.; Prasad, C.; et al. BAFopathies' DNA methylation episignatures demonstrate diagnostic utility and functional continuum of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Nat Commun* **2018**, *9*, 4885, doi:10.1038/s41467-018-07193-y.
32. Schrier Vergano, S; Santen, G; Wieczorek, D; Wollnik, B.; Matsumoto, N.; Deardorff, M.A. Coffin-Siris Syndrome. 2013 Apr 4 [Updated 2021 Aug 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;

- 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131811/> (zugegriffen am 17. Oktober 2023)
33. Ben-Salem, S.; Sobreira, N.; Akawi, N.A.; Al-Shamsi, A.M.; John, A.; Pramathan, T.; Valle, D.; Ali, B.R.; Al-Gazali, L. Gonadal mosaicism in ARID1B gene causes intellectual disability and dysmorphic features in three siblings. *Am. J. Med. Genet. A* **2016**, *170A*, 156-161, doi:10.1002/ajmg.a.37405.
 34. Schmetz, A.; Ludecke, H.J.; Surowy, H.; Sivalingam, S.; Bruel, A.L.; Caumes, R.; Charles, P.; Chatron, N.; Chrzanowska, K.; Codina-Sola, M.; et al. Delineation of the adult phenotype of Coffin-Siris syndrome in 35 individuals. *Hum. Genet.* **2023**, doi:10.1007/s00439-023-02622-5.
 35. Min, Z.; Qian, C.; Ying, D. Novel ARID1B variant inherited from somatogonadal mosaic mother in siblings with Coffin-Siris syndrome 1. *Exp. Ther. Med.* **2021**, *21*, 614, doi:10.3892/etm.2021.10046.
 36. Hanker, B.; Gillissen-Kaesbach, G.; Huning, I.; Ludecke, H.J.; Wieczorek, D. Maternal transmission of a mild Coffin-Siris syndrome phenotype caused by a SOX11 missense variant. *Eur. J. Hum. Genet.* **2022**, *30*, 126-132, doi:10.1038/s41431-021-00865-2.
 37. van der Sluijs, P.J.; Alders, M.; Dingemans, A.J.M.; Parbhoo, K.; van Bon, B.W.; Dempsey, J.C.; Doherty, D.; den Dunnen, J.T.; Gerkes, E.H.; Milller, I.M.; et al. A Case Series of Familial ARID1B Variants Illustrating Variable Expression and Suggestions to Update the ACMG Criteria. *Genes (Basel)* **2021**, *12*, doi:10.3390/genes12081275.
 38. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [cited 2023 october 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 39. Bramswig, N.C.; Ludecke, H.J.; Alanay, Y.; Albrecht, B.; Barthelmie, A.; Boduroglu, K.; Braunholz, D.; Caliebe, A.; Chrzanowska, K.H.; Czeschik, J.C.; et al. Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Hum. Genet.* **2015**, *134*, 553-568, doi:10.1007/s00439-015-1535-8.
 40. Cheng, S.S.W.; Luk, H.M.; Mok, M.T.; Leung, S.S.; Lo, I.F.M. Genotype and phenotype in 18 Chinese patients with Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **2021**, *185*, 2250-2261, doi:10.1002/ajmg.a.62187.
 41. Kalmbach, A.; Schroder, C.; Klein-Hitpass, L.; Nordstrom, K.; Ulz, P.; Heitzer, E.; Speicher, M.R.; Rahmann, S.; Wieczorek, D.; Horsthemke, B.; et al. Genome-Wide Analysis of the Nucleosome Landscape in Individuals with Coffin-Siris Syndrome. *Cytogenet. Genome Res.* **2019**, *159*, 1-11, doi:10.1159/000503266.
 42. Kosho, T.; Okamoto, N.; Coffin-Siris Syndrome International, C. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* **2014**, *166C*, 262-275, doi:10.1002/ajmg.c.31407.
 43. Santen, G.W.; Aten, E.; Sun, Y.; Almomani, R.; Gilissen, C.; Nielsen, M.; Kant, S.G.; Snoeck, I.N.; Peeters, E.A.; Hilhorst-Hofstee, Y.; et al. Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome. *Nat. Genet.* **2012**, *44*, 379-380, doi:10.1038/ng.2217.
 44. Hempel, A.; Pagnamenta, A.T.; Blyth, M.; Mansour, S.; McConnell, V.; Kou, I.; Ikegawa, S.; Tsurusaki, Y.; Matsumoto, N.; Lo-Castro, A.; et al. Deletions and de novo mutations of SOX11 are associated with a neurodevelopmental disorder with features of Coffin-Siris syndrome. *J. Med. Genet.* **2016**, *53*, 152-162, doi:10.1136/jmedgenet-2015-103393.
 45. Kang, E.; Kang, M.; Ju, Y.; Lee, S.J.; Lee, Y.S.; Woo, D.C.; Sung, Y.H.; Baek, I.J.; Shim, W.H.; Son, W.C.; et al. Association between ARID2 and RAS-MAPK pathway in intellectual disability and short stature. *J. Med. Genet.* **2021**, *58*, 767-777, doi:10.1136/jmedgenet-2020-107111.
 46. Zweier, M.; Peippo, M.M.; Poyhonen, M.; Kaariainen, H.; Begemann, A.; Joset, P.; Oneda, B.; Rauch, A. The HHID syndrome of hypertrichosis, hyperkeratosis, abnormal corpus callosum,

- intellectual disability, and minor anomalies is caused by mutations in ARID1B. *Am. J. Med. Genet. A* **2017**, *173*, 1440-1443, doi:10.1002/ajmg.a.38143.
47. Smith, J.A.; Holden, K.R.; Friez, M.J.; Jones, J.R.; Lyons, M.J. A novel familial autosomal dominant mutation in ARID1B causing neurodevelopmental delays, short stature, and dysmorphic features. *Am. J. Med. Genet. A* **2016**, *170*, 3313-3318, doi:10.1002/ajmg.a.37945.
 48. Maattanen, L.; Hietala, M.; Ignatius, J.; Arvio, M. A 69-year-old woman with Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **2018**, *176*, 1764-1767, doi:10.1002/ajmg.a.38844.
 49. MacDonald, S.K.; Marshall, A.E.; Lemire, G.; Hartley, T.; Care4Rare Canada, C.; Kernohan, K.D.; Boycott, K.M. A novel intragenic DPF2 deletion identified by genome sequencing in an adult with clinical features of Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **2022**, *188*, 2493-2496, doi:10.1002/ajmg.a.62849.
 50. Gossai, N.; Biegel, J.A.; Messiaen, L.; Berry, S.A.; Moertel, C.L. Report of a patient with a constitutional missense mutation in SMARCB1, Coffin-Siris phenotype, and schwannomatosis. *Am. J. Med. Genet. A* **2015**, *167A*, 3186-3191, doi:10.1002/ajmg.a.37356.
 51. van der Sluijs, P.J.; Jansen, S.; Vergano, S.A.; Adachi-Fukuda, M.; Alanay, Y.; AlKindy, A.; Baban, A.; Bayat, A.; Beck-Wodl, S.; Berry, K.; et al. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet. Med.* **2019**, *21*, 1295-1307, doi:10.1038/s41436-018-0330-z.
 52. Demily, C.; Duwime, C.; Lopez, C.; Hemimou, C.; Poisson, A.; Plasse, J.; Robert, M.P.; Denier, C.; Rossi, M.; Franck, N.; et al. Corpus callosum metrics predict severity of visuospatial and neuromotor dysfunctions in ARID1B mutations with Coffin-Siris syndrome. *Psychiatr. Genet.* **2019**, *29*, 237-242, doi:10.1097/YPG.0000000000000225.
 53. Solomon, A.M.; Solomon, B.D. Age-related survey of clinical genetics literature and related resources. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* **2023**, *193*, 103-108, doi:10.1002/ajmg.c.32040.
 54. Richards, S.; Aziz, N.; Bale, S.; Bick, D.; Das, S.; Gastier-Foster, J.; Grody, W.W.; Hegde, M.; Lyon, E.; Spector, E.; et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* **2015**, *17*, 405-424, doi:10.1038/gim.2015.30.
 55. Zhang, X.; Snijders, A.; Segreaves, R.; Zhang, X.; Niebuhr, A.; Albertson, D.; Yang, H.; Gray, J.; Niebuhr, E.; Bolund, L.; et al. High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *Am. J. Hum. Genet.* **2005**, *76*, 312-326, doi:10.1086/427762.
 56. Del Baldo, G.; Carta, R.; Alessi, I.; Merli, P.; Agolini, E.; Rinelli, M.; Boccuto, L.; Milano, G.M.; Serra, A.; Carai, A.; et al. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome: From Clinical Suspicion to General Management. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 586288, doi:10.3389/fonc.2021.586288.
 57. Kadoch, C.; Crabtree, G.R. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer: Mechanistic insights gained from human genomics. *Sci Adv* **2015**, *1*, e1500447, doi:10.1126/sciadv.1500447.
 58. Valencia, A.M.; Sankar, A.; van der Sluijs, P.J.; Satterstrom, F.K.; Fu, J.; Talkowski, M.E.; Vergano, S.A.S.; Santen, G.W.E.; Kadoch, C. Landscape of mSWI/SNF chromatin remodeling complex perturbations in neurodevelopmental disorders. *Nat. Genet.* **2023**, *55*, 1400-1412, doi:10.1038/s41588-023-01451-6.
 59. Cárcamo, B.; Masotto, B.; Baquero-Vaquero, A.; Ceballos-Saenz, D.; Zapata-Aldana, E. Cancer in ARID1A-Coffin-Siris syndrome: Review and report of a child with hepatoblastoma. *Eur. J. Med. Genet.* **2022**, *65*, 104600, doi:10.1016/j.ejmg.2022.104600.
 60. Diets, I.J.; Waanders, E.; Ligtenberg, M.J.; van Bladel, D.A.G.; Kamping, E.J.; Hoogerbrugge, P.M.; Hopman, S.; Olderode-Berends, M.J.; Gerkes, E.H.; Koolen, D.A.; et al. High Yield of Pathogenic Germline Mutations Causative or Likely Causative of the Cancer Phenotype in Selected Children with Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2018**, *24*, 1594-1603, doi:10.1158/1078-0432.Ccr-17-1725.

5 Anhang

Fragebogen zur Teilnahme an der Studie:
“Beschreibung des klinischen Bildes von erwachsenen Menschen mit seltenen genetischen Syndromen”

Name des/der Teilnehmers:In (in Druckbuchstaben): _____

Geburtsdatum: _____

Diese Seite dient der Pseudonymisierung. Allein die pseudonymisierende Stelle wird Zugang zu diesen Informationen haben.

Pseudonym (wird durch das Studienteam vergeben): _____

Ist der/die Teilnehmer:In bereits zuvor publiziert worden?

- Ja
 Nein

Falls ja, nennen Sie bitte die Publikation und das Pseudonym des/der Teilnehmers:In

Angaben zu dem Arzt, welcher den Fragebogen ausfüllt:

Name des Arztes: _____

Affiliation des Arztes: _____

E-Mail Adresse des Arztes: _____

Wenn wir zusätzlich eine andere Person für weitere Informationen erneut kontaktieren dürfen, füllen Sie die Kontaktdaten bitte aus:

Name der Kontaktperson: _____

E-Mail-Adresse der Kontaktperson: _____

NACH PSEUDONYMISIERUNG WIRD DIESE SEITE GETRENNT VON DEM ÜBRIGEN FRAGEBOGEN AUFBEWAHRT

1. Genetische Informationen

Alter des/der Teilnehmer: In bei klinischer Diagnose des Syndroms: _____

Alter des/der Teilnehmer: In bei genetischer Diagnose des Syndroms: _____
(In welchem Alter konnte die Diagnose durch eine genetische Analyse gesichert werden?)

In welchem Gen wurde die zugrundeliegende genetische Veränderung identifiziert? _____

Wenn Sie Schwierigkeiten beim Ausfüllen der untenstehenden Informationen haben, können Sie stattdessen gerne den/die genetischen Befund(e) des/der Teilnehmers:In beifügen.

Transkript des Gens (NM_ oder ENST_ Nummer): _____

Variante auf DNA Ebene (c.): _____

Variante auf Protein Ebene (p.): _____

Genomische Position der Variante (hg19): _____

Ursprung der Variante:

- de novo* (nicht maternal oder paternal vererbt)
- maternal vererbt
- paternal vererbt
- beide Elternteile wurden nicht getestet
- nicht maternal, Vater nicht getestet
- nicht paternal, Mutter nicht getestet

Genetische Untersuchung, welche die Diagnose sichern konnte:

- gezielte Gen Sequenzierung
- Multigen-Panelanalyse
- Exom-Sequenzierung
- Andere, bitte beschreiben Sie: _____

Wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt?

- Ja
- Nein

Falls Ja, notieren Sie bitte das Ergebnis: _____

Wurde eine Microarray-Untersuchung durchgeführt?

- Ja
- Nein

Falls Ja, notieren Sie bitte das Ergebnis: _____

Gibt es weitere relevante genetische Befunde?

- Ja
- Nein

Falls Ja, bitte beschreiben Sie: _____

2. Allgemeine Daten

Aktuelles Alter des/der Teilnehmers:In: _____ Jahre, _____ Monate

Geschlecht des/der Teilnehmers:In:

- weiblich
 männlich

Land: _____

Alter bei letzter Messung: _____ Jahre _____ Monate

Größe in cm (und SD): _____

Falls der/die Teilnehmer:In einen Wachstumsrückstand hat, bitte beschreiben Sie seit welchem Alter: _____

Gewicht in kg (und SD): _____

BMI in kg/m²: _____

Falls der/die Teilnehmer:In über- oder untergewichtig ist, bitte beschreiben Sie seit welchem Alter: _____

Kopfumfang in cm (und SD): _____

Falls der/die Teilnehmer:In eine Makro- oder Mikrozephalie hat, bitte beschreiben Sie seit welchem Alter: _____

Sind andere Familienmitglieder vom gleichen genetischen Syndrom betroffen?

- Ja
 Nein

Falls ja, bitte beschreiben Sie das Verwandtschaftsverhältnis aller Betroffenen:

3. Klinische Daten

Vorgeburtliche Daten

Gab es Auffälligkeiten während der Schwangerschaft?

- Ja → Bitte beschreiben Sie: _____
 Nein
 Information nicht mehr vorhanden

Gab es Probleme bei der Geburt?

- Ja → Bitte beschreiben Sie: _____
 Nein
 Information nicht mehr vorhanden

Wurde der/die Teilnehmer:In zum vorgesehenen Entbindungstermin geboren?

- Ja
 Nein

Bitte geben Sie Schwangerschaftswoche und Tage an: _____

Geburtslänge in cm (und Perzentilen und/oder SD): _____
 Geburtsgewicht in g (und Perzentilen und/oder SD): _____
 Kopfumfang bei Geburt in cm (und Perzentilen und/oder SD): _____

Entwicklung

Hat der/die Teilnehmer:In eine Intelligenzminderung?

- Ja → bitte wählen Sie aus: mild moderat schwer
 Nein

Wurde ein IQ-Test bei dem/der Teilnehmer:In durchgeführt?

- Ja → bitte geben Sie den IQ-Wert an: _____
 Nein → bitte schätzen Sie den IQ (anhand der untenstehenden Tabelle): _____

MR Level	Description (IQ)	Adult phenotype
0	Normal	Keine Beeinträchtigung
1	Borderline (<70)	Besuch der Regelschule für viele Jahre; benötigt wenig Unterstützung
2	sehr mild (<65)	Besuch der Regelschule für einige Jahre; benötigt viel Unterstützung; einfache Fähigkeiten beim Lesen, Schreiben, Rechnen
3	Mild (<50)	Gutes Sprachverständnis, versteht auch lange Sätze; begrenzte Fähigkeit beim Lesen, Schreiben und Rechnen
4	Moderat (<35)	Gutes Sprachverständnis; spricht kurze Sätze, nutzt umfangreich Gesten
5	Severe (<20)	Versteht einfache alltägliche Sätze; spricht 2-3 Wort-Sätze, nutzt viele Gesten; kann laufen
6	sehr severe (<10)	Versteht einzelne Wörter; spricht nicht/einzelne Wörter; kann unsicher/mit Unterstützung laufen
7	Profund	Geringe oder keine Reaktion; sitzt und steht mit Unterstützung, selten/kein Laufen

Following Zhang et al 2005

Ab welchem Alter konnte der/die Teilnehmer:In ohne Hilfe sitzen (Alter in Monaten): _____
 Ab welchem Alter konnte der/die Teilnehmer:In ohne Hilfe gehen (Alter in Monaten): _____
 Ab welchem Alter sprach der/die Teilnehmer:In die ersten Worte (Alter in Monaten): _____

Welche sind die aktuellen Kommunikationsfähigkeiten des/der Teilnehmer:In?

- Der/die Teilnehmer:In kann seine Bedürfnisse und Wünsch verständlich machen
 Der/die Teilnehmer:In macht Geräusche aber spricht keine verständlichen Worte
 Der/die Teilnehmer:In nutzt Gestik zur Kommunikation
 Der/die Teilnehmer:In kann mit Zeichensprache kommunizieren
 Der/die Teilnehmer:In nutzt andere Kommunikationsmittel, bitte nennen: _____
 Der/die Teilnehmer:In nutzt verbale Kommunikation

Falls keine dieser Optionen zutrifft, bitte beschreiben Sie: _____

Welche sind die aktuellen verbalen Fähigkeiten des/der Teilnehmer:In?

- Geräusche aber keine verständlichen Worte
 Nur simple Worte
 Zwei-Wort-Sätze (z.B. Komm hier, ich essen,...)
 Vollständige Sätze (z.B. Ich bin hungrig,...)
 Der/Die Teilnehmer:In kann Geschichten erzählen

Welche sind die aktuellen Fähigkeiten bezüglich des Lesens des/der Teilnehmers:In?

- Keine
 Kann einfache Worte wiedererkennen

- Kann einfache Bücher mit vielen Bildern lesen
- Kann Bücher für Kinder ab _____ Jahren lesen
- Kann die Zeitung und Bücher lesen

Welche sind die aktuellen Fähigkeiten bezüglich des Schreibens des/der Teilnehmers:In?

- keine
- schreibt einzelne Buchstaben
- schreibt Seinen/Ihren Namen
- schreibt einige einfache Worte
- schreibt einen Satz ab
- schreibt selbständig einen Satz
- schreibt einen Brief

Braucht der/die Teilnehmer:In Hilfe bei der täglichen Hygiene (Duschen, Anziehen, Zähne putzen,...)?

- Ja
- Nein

Braucht der/die Teilnehmer:In Hilfe beim Essen?

- Ja
- Nein

Welche sind die Koch-Fähigkeiten des/der Teilnehmers:In?

- keine
- kann sich ein Butterbrot machen
- wärmt sich Essen in der Mikrowelle/im Ofen auf
- kann sich ein Gericht zubereiten (z.B. Nudeln)

Welche schulischen Abschlüsse hat der/die Teilnehmer:In

- Regelschule, bitte geben Sie den höchsten erhaltenen Abschluss an: _____
- Förderschule, bitte geben Sie falls möglich den erhaltenen Abschluss an: _____

Kann der/die Teilnehmer:In einer regelmäßigen Arbeit nachgehen ?

- Ja → bitte geben Sie die Arbeit an: _____
- Nein

Kann der/die Teilnehmer:In unabhängig leben?

- Ja
- Nein

Rückschritte

Macht oder hat der/die Teilnehmer:In Rückschritte in seinen/ihren Fähigkeiten gemacht?

- Ja → bitte geben Sie das Alter bei Rückschritt an: _____
- Nein

Falls Ja, bitte wählen Sie aus und beschreiben Sie:

- Der/die Teilnehmer:In hat verbale Fähigkeiten verloren: _____
- Der/die Teilnehmer:In hat motorische Fähigkeiten verloren: _____

Weitere: _____

Verhaltensauffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In Verhaltensauffälligkeiten, wenn ja bitte auswählen

- Autismus
- Aggressives Verhalten
- Hyperaktivität
- Stereotypische Bewegungen
- Schlafstörungen
- Andere, bitte beschreiben: _____

1. Dysmorphologische Zeichen

Hat der/die Teilnehmer:In große Ähnlichkeit zu anderen Patienten mit dem gleichen genetischen Syndrom?

- Ja
- Nein

Falls der/die Teilnehmer:In in die Verwendung von Fotografien eingewilligt hat, fügen Sie gerne alternativ Fotografien des/der Teilnehmers:In bei: Fotos des Gesichtes von vorne und dem Profil (ohne Brille), der Hände und Füße. So können wir eine einheitliche Beschreibung der dysmorphologischen Auffälligkeiten vornehmen. Fotografien aus der Kindheit des/der Teilnehmers:In sind ebenfalls hilfreich.



Bitte kreuzen Sie in den folgenden Tabellen zutreffende Begriffe an:

Kopf

Schädel:	<input type="checkbox"/> Brachyzephalie <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> Dolichozeephalie	<input type="checkbox"/> Turrizephalie
Gesicht:	<input type="checkbox"/> breit <input type="checkbox"/> dreieckig	<input type="checkbox"/> flach <input type="checkbox"/> hypoton	<input type="checkbox"/> grob <input type="checkbox"/> eckig <input type="checkbox"/> weitere: _____
Haarlinie:	<input type="checkbox"/> posterior tief <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> anterior tief	<input type="checkbox"/> anterior hoch <input type="checkbox"/> frontaler Haarverlust
Stirn:	<input type="checkbox"/> fliehend <input type="checkbox"/> vorgewölbt	<input type="checkbox"/> schmal <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> breit <input type="checkbox"/> prominent
Wangen:	<input type="checkbox"/> unterentwickelte Wangenknochen <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> prominente Wangenknochen	<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> eingesunken
Mittelgesicht:	<input type="checkbox"/> zurückweichend	<input type="checkbox"/> prominent	<input type="checkbox"/> weitere: _____
Kinn:	<input type="checkbox"/> Mikrognathie <input type="checkbox"/> Retrognathie	<input type="checkbox"/> schmal <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> breit <input type="checkbox"/> Prognathie
Nacken:	<input type="checkbox"/> breit <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> lang	<input type="checkbox"/> kurz <input type="checkbox"/> seitliche Hautfalten
Oberlippe:	<input type="checkbox"/> abwesender Amorbogen <input type="checkbox"/> zeltförmig	<input type="checkbox"/> übertriebener Amorbogen <input type="checkbox"/> evertiert	<input type="checkbox"/> dick <input type="checkbox"/> schmal <input type="checkbox"/> weitere: _____
Unterlippe:	<input type="checkbox"/> evertiert	<input type="checkbox"/> dünn	<input type="checkbox"/> dick <input type="checkbox"/> weitere: _____
Mund:	<input type="checkbox"/> schmal	<input type="checkbox"/> weit	<input type="checkbox"/> weitere: _____
Mundhöhle:	<input type="checkbox"/> hervorstehende Zunge	<input type="checkbox"/> schmaler Gaumen	<input type="checkbox"/> hoher Gaumen <input type="checkbox"/> weitere: _____
Nase:	<input type="checkbox"/> flache Nasenwurzel <input type="checkbox"/> breite Nasenspitze	<input type="checkbox"/> antevvertierte Nasenlöcher <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> knollige Nase <input type="checkbox"/> schmale Nasenspitze
Philtrum:	<input type="checkbox"/> breit <input type="checkbox"/> flach	<input type="checkbox"/> schmal <input type="checkbox"/> tief	<input type="checkbox"/> lang <input type="checkbox"/> kurz <input type="checkbox"/> weitere: _____
Augen:	<input type="checkbox"/> Blepharophimose <input type="checkbox"/> Hypertelorismus <input type="checkbox"/> Strabism	<input type="checkbox"/> Epikanthus <input type="checkbox"/> Proptosis <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> tief sitzend <input type="checkbox"/> Ptosis <input type="checkbox"/> Hypotelorismus <input type="checkbox"/> Telekanthus
Lidspalten:	<input type="checkbox"/> mandelförmig <input type="checkbox"/> aufsteigend	<input type="checkbox"/> lang <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> kurz <input type="checkbox"/> abfallend
Augenbrauen:	<input type="checkbox"/> stark gebogen <input type="checkbox"/> weitere: _____	<input type="checkbox"/> horizontal	<input type="checkbox"/> dick <input type="checkbox"/> Synophrys

Bitte notieren Sie die Auffälligkeiten, welche mit der Zeit prominenter wurden: _____

Fotografien aus der Kindheit des/der Teilnehmers:In sind ebenfalls hilfreich.

Extremitäten

Hände :	<input type="checkbox"/> Klinodaktylie	<input type="checkbox"/> spitz zulaufende Finger	<input type="checkbox"/> tiefe palmare Hautfalten	<input type="checkbox"/> reduzierte palmare Hautfalten
	<input type="checkbox"/> Arachnodaktylie	<input type="checkbox"/> Brachdaktylie	<input type="checkbox"/> Kamptodaktylie	<input type="checkbox"/> Klubbing
	<input type="checkbox"/> Hypoplastische Daumen	<input type="checkbox"/> Prominente Finger Pads	<input type="checkbox"/> postaxiale Polydaktylie	<input type="checkbox"/> preaxiale Polydaktylie
	<input type="checkbox"/> Vierfingerfurche	<input type="checkbox"/> überdehnbare Finger	<input type="checkbox"/> prominente interphalangeale Gelenke	
	<input type="checkbox"/> weitere: _____			
Füße:	<input type="checkbox"/> preaxiale Polydaktylie	<input type="checkbox"/> postaxiale Polydaktylie	<input type="checkbox"/> Schaukelfuß	<input type="checkbox"/> Hohlfuß
	<input type="checkbox"/> Plattfuß	<input type="checkbox"/> Sandalen Lücke	<input type="checkbox"/> weitere: _____	

Weitere

Thorax:	<input type="checkbox"/> schmal	<input type="checkbox"/> Pectus excavatum	<input type="checkbox"/> Pectus carinatum	<input type="checkbox"/> überzählige Mamillen
Abdomen:	<input type="checkbox"/> Nabelhernie <input type="checkbox"/> Leistenhernie			
Rücken:	<input type="checkbox"/> Skoliose			
Weitere:	_____			

2. Gesundheitliche Probleme

Welches ist das größte gesundheitliche Problem des/der Teilnehmers:In? _____

Wurde der/die Teilnehmer:In jemals operiert?

- Ja
- Nein

Falls Ja, bitte geben Sie die entsprechenden Operationen und das entsprechende Alter aller Eingriffe an: _____

Neurologie

Wurde eine Bildgebung des Gehirns durchgeführt?

- Ja →bitte geben Sie das Ergebnis an: _____
- Nein

Wurden EEGs (Elektroenzephalographien) durchgeführt?

- Ja →bitte geben Sie das Ergebnis an: _____
- Nein

Besteht bei dem/der Teilnehmer:In eine Epilepsie?

- Ja → in welchem Alter begannen die Krampfanfälle: _____
- Nein

Falls Ja, der/die Teilnehmer:In hat eine Epilepsie, bitte geben Sie an:

- Art der Krampfanfälle: _____
- Antiepileptische Therapie: _____
- Letzter Krampfanfall: _____
- Die durchschnittliche Anzahl Krampfanfälle pro Zeiteinheit: _____/Monat
_____ /Woche
- Die durchschnittliche Dauer eines Krampfanfalls: _____
- Wie oft war der/die Teilnehmerin im Status epilepticus? _____

Hat der/die Teilnehmer:In eine muskuläre Hypotonie?

- Ja
- Nein

Bitte geben Sie, falls vorhanden, weitere neurologische Probleme mit dem Alter bei Beginn, an: _____

Kardiovaskuläre Auffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Auffälligkeiten des Herzen oder der Gefäße?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
- Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Auffälligkeiten des Herzens oder der Gefäße mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
- Nein

Auffälligkeiten des Atmungsapparates

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Auffälligkeiten der Lungen oder der Atemwege?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
- Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Auffälligkeiten der Lunge oder der Atemwege mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
- Nein

Auffälligkeiten/Probleme des Verdauungsapparates

Hat der/die Teilnehmer:In in seiner Kindheit Fütterungsprobleme gehabt?

- Ja → bitte beschreiben Sie von und bis welchem Alter: _____
- Nein

War eine künstliche Ernährung (Gastrostoma o.ä.) nötig und für wie lange? _____

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Auffälligkeiten des Verdauungstraktes ?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____

- Nein

Hat der/die Teilnehmerin Auffälligkeiten des Verdauungssystems mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
 Nein

Nephrologische Auffälligkeiten/Probleme

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Auffälligkeiten der Niere?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
 Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Auffälligkeiten der Niere mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
 Nein

Urogenitale Probleme/Auffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Auffälligkeiten der Harnblase, der Harnwege oder der Genitalen z.B. Kryptorchie, Hypospadie?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
 Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Auffälligkeiten der Harnblase, Harnwege der der Genitalien mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
 Nein

Stoffwechsel Probleme/Auffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Stoffwechsel-/endokrinologische Auffälligkeiten?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
 Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Stoffwechsel-/endokrinologische Probleme mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
 Nein

Dermatologische Auffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Auffälligkeiten der Haut?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
 Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Auffälligkeiten der Haut Probleme mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
 Nein

Ektodermale Auffälligkeiten

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Auffälligkeiten an:

- Hypertrichosis (zu viele Haare an ungewöhnlichen Stellen), ab welchem Alter: _____

- Spärliches Haar, ab welchem Alter: _____
 - Nagel Hypoplasien/Aplasien, welche Finger/Zehen: _____
 - Verzögertes Zahnen, bitte geben Sie das Alter beim ersten Zahn an: _____
 - Verzögertes Verlieren der Milchzähne, bitte geben Sie das Alter beim ersten Zahn an: _____
 - Fehlende Zähne (Oligodontie), welche Zähne fehlen: _____
 - Andere Haar-, Nagel- oder Zahnauffälligkeiten, bitte beschreiben Sie: _____
-

Augen/Sicht Probleme/Auffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Augen/Seh Auffälligkeiten?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
- Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Augen/Seh-Probleme mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
- Nein

Bitte geben Sie das aktuelle Sehvermögen an: _____

Ohren/Gehör Probleme/Auffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In seit der Geburt Augen/Gehör Auffälligkeiten?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
- Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Ohren Auffälligkeiten oder auditive Probleme mit dem Alter entwickelt?

- Ja → bitte beschreiben Sie, mit Alter bei Beginn: _____
- Nein

Hämatologische und neoplastische Erkrankungen

Hat der/die Teilnehmer:In hämatologische Auffälligkeiten?

- Ja → bitte geben Sie an welche und das Alter bei Beginn: _____
- Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Tumoren oder Neoplasien gehabt?

- Ja → bitte geben Sie an welche und das Alter bei Diagnose: _____
- Nein

Ist der/die Teilnehmer:In anfällig für Infektionen?

- Ja
- Nein

Muskuloskeletale Auffälligkeiten

Hat der/die Teilnehmer:In Auffälligkeiten der Knochen und Muskeln seit der Geburt?

- Ja → bitte beschreiben Sie: _____
- Nein

Hat der/die Teilnehmer:In Auffälligkeiten der Knochen und Muskeln entwickelt?

- Ja → bitte geben Sie an welche und das Alter bei Beginn: _____
- Nein

3. Kommentare

Falls wir es weitere wichtige klinische Aspekte gibt, bitte beschreiben Sie:

Wir danken Ihnen, dass Sie sich die Zeit genommen haben diesen Fragebogen auszufüllen. Bitte fügen Sie dem Fragebogen das Einwilligungsformular zu dieser Studie bei und falls nötig medizinische Berichte.

Zusätzlich sind, die Einwilligung des/der Teilnehmers:In vorausgesetzt, Fotos des Gesichtes von vorne und dem Profil (ohne Brille), der Hände und Füße des/der Teilnehmers:In zur einheitlichen Prüfung auf Auffälligkeiten eine große Hilfe.

6 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Dagmar Wiczorek ausdrücken. Von ihr stammt die Idee zu dieser Arbeit und somit hat sie die Durchführung erst möglich gemacht. Mein herzlicher Dank gilt ebenso Frau PD Dr. med. Nuria Brämwig und Herrn Dr. Hermann-Josef Lüdecke, an die ich mich jederzeit mit Fragen wenden konnte und die mich während der gesamten Zeit sehr unterstützt haben. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt für die Bereitschaft dieses Projekt ko-betreuend zu unterstützen und Angelika Duyster für die sprachlichen Korrekturen.

Ich danke darüber hinaus insbesondere den Betroffenen und deren Familien für ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen sowie den Koautoren für die gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank meinen Angehörigen, die meine Entscheidungen stets respektiert haben und mich trotz aller Herausforderungen mit aufmunternde Worte und einem offenen Ohr unterstützt haben. Dies hat ebenfalls wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen.